

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 958 492**

51 Int. Cl.:

A61K 31/7032 (2006.01)

A61K 45/06 (2006.01)

A61K 33/24 (2009.01)

C07H 3/02 (2006.01)

A61P 35/00 (2006.01)

A61P 25/16 (2006.01)

A61P 25/28 (2006.01)

A61P 25/00 (2006.01)

A61P 31/12 (2006.01)

A61P 21/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **07.04.2015** **PCT/GB2015/051068**

87 Fecha y número de publicación internacional: **08.10.2015** **WO15150839**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **07.04.2015** **E 15717051 (5)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **05.07.2023** **EP 3129057**

54 Título: **Glicolípidos y composiciones farmacéuticas de los mismos para uso en terapia**

30 Prioridad:

04.04.2014 GB 201406172

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

09.02.2024

73 Titular/es:

**THE UNIVERSITY OF NOTTINGHAM (100.0%)
University Park
Nottingham, Nottinghamshire NG7 2RD, GB**

72 Inventor/es:

**BOTTLEY, ANDREW;
HAYES, CHRISTOPHER;
SEYMOUR, GRAHAM;
GRABAWSKA, ANNA y
CLARKE, PHILIP**

74 Agente/Representante:

ELZABURU, S.L.P

ES 2 958 492 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín Europeo de Patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre Concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Glicolípidos y composiciones farmacéuticas de los mismos para uso en terapia

La presente invención se refiere a compuestos como se define en las reivindicaciones adjuntas para su uso en medicina, por ejemplo como uno o más de un agente antiproliferativo, un agente quimioterapéutico, un adyuvante y un agente antiviral y un agente sensibilizante celular. Preferiblemente los compuestos son inhibidores de la traducción de proteínas. La presente invención también se refiere a una composición farmacéutica que comprende el compuesto y a una composición nutracéutica que comprende el compuesto.

La alteración de una o más etapas en el control de la síntesis de proteínas se ha asociado con alteraciones en el ciclo celular y/o regulación del crecimiento celular. La evidencia respalda el concepto de que algunos factores de traducción son protooncogenes y las proteínas implicadas en las vías de traducción pueden actuar como reguladores clave de la progresión maligna (Hershey et al, 2000 Translational Control and Cancer, Cold Spring Harbor Laboratory Press, Cold Spring Harbor). Las células cancerosas generalmente muestran tasas más altas de síntesis de proteínas en comparación con las células normales. En consecuencia, la desregulación de la síntesis de proteínas se está convirtiendo en un importante contribuyente a la progresión del cáncer. La sobreexpresión de ciertos factores de traducción puede conducir a una transformación maligna y muchos de los componentes de las vías de traducción se sobreexpresan en el cáncer. Una serie de experimentos clínicamente relevantes *in vivo* han demostrado que la inhibición de la traducción puede ser relevante para el tratamiento de una variedad de tipos de cáncer, por ejemplo, Leucemia de células T en adultos, cáncer de pulmón, mama y cuello uterino. La necesidad de niveles elevados de síntesis de proteínas es una característica común del crecimiento de las células cancerosas; por lo tanto, es muy probable que un espectro más amplio de tipos de cáncer también sea susceptible de tratamiento con esta clase de inhibidor.

Los inhibidores de la traducción se han mostrado muy prometedores para su uso como una terapia adyuvante en combinación con quimioterapéuticos tales como la Doxorrubicina™. Los tipos de tumores de rápida proliferación, tales como las células de cáncer de mama MCF-7, requieren relativamente más síntesis de proteínas que las células cancerosas de crecimiento más lento, tales como las células de carcinoma de pulmón A549. Estos tipos de células cancerosas de crecimiento lento tienen tasas de mortalidad de pacientes relativamente más altas cinco años después del diagnóstico debido a la quimiorresistencia a agentes quimioterapéuticos comunes en la clínica tales como el Cisplatino™. Las investigaciones han demostrado que tipos de células tales como el carcinoma de pulmón A549 o las células de cáncer de ovario SKOV3 obtienen resistencia a las terapias basadas en platino a través de la traducción aberrante de proteínas específicas, por ejemplo, LARP1. La evidencia experimental también sugiere que los inhibidores endógenos de la síntesis de proteínas, tal como el programa de muerte celular 4 (PDCD4), modulan la sensibilidad al Cisplatino™ y que los niveles de estos inhibidores endógenos se correlacionan significativamente con la supervivencia libre de enfermedad de las pacientes con cáncer de ovario.

La modulación terapéutica de la traducción de proteínas mediante la inhibición de la RNA helicasa eIF4A es un objetivo probado para el tratamiento de una amplia gama de tipos de cáncer. La regulación de la síntesis de proteínas al nivel de inicio de la traducción (complejo eIF4F que contiene eIF4A) es particularmente importante en el crecimiento de las células cancerosas porque son metabólicamente muy activas. Este rápido crecimiento impone una gran demanda en la maquinaria de síntesis de proteínas. Además, las células cancerosas producen a menudo proteínas que proporcionan resistencia a los fármacos quimioterapéuticos utilizados habitualmente y esta resistencia está determinada por la traducción selectiva de proteínas clave, es decir, dependientes de eIF4A. La resistencia de novo o adquirida a la quimioterapia con platino es la principal causa de muerte en algunos cánceres, por ejemplo, ovario y la investigación de alto impacto identifica que esta quimiorresistencia se debe a la traducción aberrante de proteínas clave (por ejemplo, Boussemart et al 2014, Nature, ya disponible doi:10.1038/nature13572; Wolf et al. 2014 Nature, ya disponible doi:10.1038/nature13485); véase también reseñas de Blagden y Willis, 2011 Nature Oncology Reviews, 8:280-291; Bitterman y Polunovsky 2012, Molecular Cancer Therapeutics, 11: 1051-1061).

La modulación terapéutica de la traducción del mRNA; por lo tanto, la inhibición de eIF4A es un punto de intervención excelente y bien publicado para el tratamiento de una variedad de tipos de cáncer diferentes; permitiendo un tratamiento selectivo dirigido a la biología de la célula cancerosa. El inicio de la traducción es un punto de convergencia para múltiples cascadas de señalización aberrantes y representa un enfoque lógico para atacar las células cancerosas resistentes a la quimioterapia (los tipos de cáncer incluyen, pero no se limitan a, ovario, pulmón, mama, leucemia, páncreas y riñón).

Actualmente existe evidencia convincente de que el control aberrante de la síntesis de proteínas está relacionado con la progresión de una serie de otras afecciones y enfermedades. Las afecciones crónicas tales como la atrofia muscular, los trastornos del espectro autista, la enfermedad de Alzheimer, la enfermedad de Huntington y la enfermedad de Parkinson comparten patrones similares de desregulación de la síntesis de proteínas y una serie de estudios de investigación concluyen que los agentes farmacológicos dirigidos a la maquinaria de síntesis de proteínas son una ruta potencial para el tratamiento de dichas afecciones. Otras pruebas experimentales también indican que los inhibidores de la traducción o los compuestos que actúan para modificar o alterar la síntesis de proteínas presentan una oportunidad atractiva como antivirales de acción amplia, por ejemplo, se ha demostrado que el hippuristanol altera eficazmente el control de la traducción del virus del HIV. Las indicaciones de estudios que

utilizan inhibidores de la síntesis de proteínas, tales como el hippuristanol, sugieren que esta es una opción de tratamiento relativamente no tóxica.

Se ha demostrado que el virus del herpes simple HSV-1 estimula la fosforilación de eIF4E y la formación del complejo eIF4F en células humanas primarias en reposo. También se sabe que la proteína VHS (virion host shut-off), una endonucleasa viral de HSV, se asocia selectivamente con eIF4A y eIF4H durante el ciclo de vida viral. Además de degradar los mRNAs del huésped, se cree que el VHS desempeña un papel en la regulación del patrón temporal de la expresión del mRNA viral, mediante la mejora de la traducción del RNA viral. El VHS se asocia con eIF4A/eIF4H y, a pesar de su actividad endonucleasa, se ha demostrado que esta asociación con eIF4A mejora la traducción de elementos y secuencias virales de IRES (sitio de entrada al ribosoma interno) dentro de las 5'-UTR de HSV-1 (Saffran et al, 2010. J. Virol. 84, 6041-6049; Reviewed by Walsh, D. (2010). Biochem. Soc. Trans. 38, 1511-1516.).

En lo que respecta al virus de la inmunodeficiencia humana (HIV), la expresión relativa de las dos isoformas p55 y p40 de las proteínas Gag del HIV-1 depende en gran medida del correcto funcionamiento del complejo de iniciación de la traducción. Se ha demostrado que la 5'-UTR altamente estructurada del gen viral p55 controla estrechamente la expresión a través de un requisito del complejo eIF4F, especialmente el eIF4A de la RNA helicasa (de Breyne et al, 2012. FEES J. 279, 3098-3111). Investigaciones adicionales realizadas utilizando el conocido inhibidor de eIF4A hippuristanol han evaluado la necesidad de eIF4A en la traducción correcta de las proteínas del HIV. Cantidades crecientes de hippuristanol inhiben la traducción de las tres isoformas de Gag de una manera similar a la dosis-respuesta, lo que confirma un requisito funcional para eIF4A en el ciclo de vida del HIV (Locker et al, 2010. Nucleic Acids Res. 39, 2367-2377). Un trabajo reciente de Plank et al, (2014. Vol. 2, Iss 1) confirmó que el tratamiento con hippuristanol de células HeLa transfectadas con constructos líderes de HIV-1 inhibía la actividad de IRES, con valores de IC50 en un intervalo de fármaco (163 a 296 nM). En conjunto, estos resultados confirman que eIF4A es importante en el ciclo de vida del HIV y que eIF4A presenta una nueva diana terapéutica atractiva para este virus.

Se ha demostrado que los inhibidores de eIF4A tienen valor en la prevención de la replicación del virus de la gripe (por ejemplo, el documento de Patente WO 2013152299 A2). Investigaciones recientes han demostrado que el deterioro funcional de eIF4A se correlaciona con la inhibición de la traducción del mRNA del virus de la gripe y la síntesis de proteínas, y que esta helicasa es esencial para la traducción viral (datos obtenidos tanto de análisis in vivo como in vitro) (Yángüez et al, 2011. Virology. 413, 93-102). Se ha demostrado que los mRNAs virales no contienen señales de acción cis que puedan mediar en la traducción independiente de eIF4A y también se sabe que las proteínas virales de acción trans no pueden reemplazar la función de eIF4A de mamíferos. Por lo tanto, la inhibición de eIF4A es un objetivo atractivo para prevenir la propagación y replicación del virus de la gripe en células infectadas.

Se sabe que los coronavirus (por ejemplo, los coronavirus humanos) causan hasta un tercio de los resfriados comunes y también son la causa de infecciones virales graves tales como el SARS. La replicación del coronavirus implica la generación de mRNAs con 5'UTRs tapados. 5'UTRs de coronavirus, por ejemplo, aquellos identificados a partir de aislados de SARS están relativamente bien conservados y la secuencia completa forma una estructura secundaria compleja que contiene cuatro dominios de tallo-bucle. Como la estructura secundaria de 5'UTR se correlaciona directamente con el requisito para eIF4A, no sorprende que eIF4A se considere un objetivo terapéutico para la infección por coronavirus.

Se cree que la traducción de la mayoría de los mRNAs coronavirusales depende de la tapa y requiere un factor de iniciación eucariótico 4F (eIF4F) del complejo de iniciación de la traducción funcional (Cencic et al, 2011. J Virol. 85,6381-6389). La inhibición de la traducción con los inhibidores de eIF4A hippuristanol o silvestrol provocó una reducción de 10 a 100 veces en los títulos del virus infeccioso del coronavirus liberado de las células infectadas (Cencic et al, 2011. J Virol. 85,6381-6389). Se ha demostrado que este virus depende de eIF4A y se ha observado una reducción significativa en la progenie viral tras la inhibición de eIF4A (Cencic et al, 2011. J Viral. 85,6381-6389).

Los rinovirus son los agentes infecciosos virales más comunes en los seres humanos y son la principal causa del resfriado común. Los elementos del sitio de entrada ribosomal interno de los grupos de poliovirus (PV), rinovirus humano (HRV) y virus de la encefalomiocarditis (EMCV) y virus de la fiebre aftosa (FMDV) son inhibidos por mutaciones alteradas en la proteína eIF4A (Svitkin et al, 2001. RNA. 7, 382-394). Por lo tanto, estos virus dependen de la actividad de eIF4A.

El HCMV (citomegalovirus humano) es un virus del herpes que puede tener consecuencias graves y potencialmente mortales para pacientes inmunodeprimidos. A medida que avanza la infección por HCMV, la abundancia de los componentes centrales de eIF4F (eIF4A es parte del complejo de eIF4F) aumenta considerablemente (Walsh et al, 2005. J. Virol.79, 8057-8064). Además, el UL69 de HCMV, homólogo de la proteína ICP27 de HSV-1, se asocia con eIF4A (Aoyagi et al, 2010. Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A. 107, 2640-2645). La pateamina A, un inhibidor conocido de eIF4a, inhibe la replicación del HCMV (véase el documento de Patente WO2013152299 A2). La alteración de la actividad de eIF4A presenta un objetivo terapéutico como un antiviral para el HCMV.

Existe buena evidencia de que el inicio de la traducción de las proteínas de norovirus depende de la interacción de VPg con el complejo de inicio de la traducción (Daughenbaugh et al, 2003. EMBO J. 11, 2852-2859; Daughenbaugh et al, 2006. Virol J. 23, 3-33). La pateamina A, un inhibidor comprobado de eIF4A, tiene el potencial de interferir con el complejo VPg/eIF4F, ya que altera la actividad helicasa/NTPasa de eIF4A,

desregulando su función dentro del complejo eIF4F (Bordeleau et al, 2006. Chem Biol. 13, 1287-1295). Por lo tanto, los virólogos sugieren que los inhibidores de eIF4A podrían explotarse como antivirales para el norovirus debido a esta dependencia (Véase Rocha-Pereira and Nascimento, 2012 Targeting Norovirus: Strategies for the Discovery of New Antiviral Drugs, Antiviral Drugs – Aspects of Clinical Use and Recent Advances, Dr. Patrick Arbuthnot (Ed.), ISBN: 978-953-51-0256-4, InTech).

Investigaciones recientes de alto impacto sobre la causa del ASD han identificado que la desregulación de la síntesis de proteínas en las células neuronales en el punto de inicio de la traducción es el principal impulsor de los síntomas del ASD (Gkogkas et al, 2013 Nature, 2013, 493:371-377; Santini et al, Nature, 2013, 493:411-415).

El trabajo del laboratorio Sonenberg (Gkogkas et al, 2013. Nature, 493, 371-377) demostraron un vínculo directo entre el ASD y la traducción relativa de dos neuroliginas; estas son proteínas que median nuevas conexiones entre células neuronales y regulan la composición de los receptores de neurotransmisores. Esta nueva investigación identifica que la relación de la síntesis de estas dos proteínas está determinada selectivamente por la actividad del complejo de iniciación de la traducción y que la desregulación de la síntesis impulsa o promueve los síntomas del ASD. Es importante destacar que es la síntesis relativa de la proteína neuroligina 1 (NLGN1) la que está regulada incorrectamente; por lo tanto, se ha demostrado que el control selectivo de NLGN1 es una opción de tratamiento viable para el ASD.

En el Gkogkas et al (2013. Nature, 493, 371-377) la intervención terapéutica modelo para regular NLGN1 está mediada por la inhibición de eIF4E, una proteína clave en el complejo de iniciación de la traducción. Sin embargo, la helicasa eIF4A representa un nuevo objetivo adicional y más selectivo para el control de la síntesis de NLGN1; un objetivo para elevar los síntomas del ASD. La helicasa eIF4A funciona para desenrollar 5'UTRs largas, complejas y estructuradas; esto es necesario antes de que pueda comenzar la síntesis de proteínas. La inhibición de eIF4A reduce selectivamente la síntesis de proteínas con mayor estructura secundaria 5'UTR o mayor longitud, mientras que no inhibe aquellas con 5'UTRs cortas o UTRs no estructuradas. El tratamiento de las células con el inhibidor de eIF4A derivado de coral, hippuristanol, da como resultado una inhibición selectiva determinada por las características presentes dentro de la 5'UTR (por ejemplo, Bottley et al, 2010 PLOS One, 5(9): e13030).

El documento de Patente US 2008/152737 describe extractos, composiciones y métodos para tratar el cáncer y trastornos inflamatorios, así como métodos para preparar extractos o compuestos para tratar los trastornos.

Aunque la necesidad de modificadores químicos de la traducción ha sido bien establecida, la mayoría de los inhibidores de moléculas pequeñas actuales, tales como el hippuristanol, provienen de esponjas o corales marinos raros y resultan difíciles de sintetizar en cantidades significativas. Sin embargo, dichas moléculas se han utilizado con éxito para proporcionar *in vivo* evidencia de que esta clase de inhibidor es una opción de estrategia probablemente exitosa para su uso en la clínica; sin embargo, estas moléculas tienen fuentes limitadas y, como tales, no son una opción disponible para uso clínico.

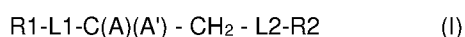
Un objetivo de la presente invención es proporcionar nuevos inhibidores de la traducción de proteínas, tales como inhibidores de la actividad de los ribosomas eucarióticos, que podrían usarse como agentes antiproliferativos, agentes quimioterapéuticos, antivirales, agentes sensibilizantes celulares y/o adyuvantes. Un inhibidor de la actividad de los ribosomas eucarióticos puede inhibir selectivamente el inicio de la traducción independiente o dependiente de eIF4A.

La invención puede proporcionar, en parte, compuestos para uso como agentes antiproliferativos, quimioterapéuticos, antivirales, sensibilizantes celulares o adyuvantes, y composiciones farmacéuticas que incluyen los compuestos. Los compuestos pueden usarse en el tratamiento de enfermedades y trastornos relacionados con la proliferación celular tales como el cáncer, o en el tratamiento de enfermedades y trastornos que están relacionados con el control anómalo de la síntesis de proteínas, tales como cáncer, infección viral, atrofia muscular, trastornos del espectro autista, la enfermedad de Alzheimer, la enfermedad de Huntington y la enfermedad de Parkinson.

Según un primer aspecto, la invención proporciona un compuesto para su uso en medicina como se define en la reivindicación 1. Según un segundo aspecto, la invención proporciona una composición farmacéutica como se define en la reivindicación 6. Según un tercer aspecto, la invención proporciona una composición nutracéutica como se define en la reivindicación 8.

Las características relacionadas con los compuestos y las composiciones de los mismos que no están cubiertas por la Fórmula (Ie), tal y como se define en la reivindicación 1, no están de acuerdo con la invención y están presentes sólo con fines ilustrativos.

La presente divulgación describe un compuesto de Fórmula I:



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo,

en donde:

R1 se selecciona de un grupo carbohidrato o derivado del mismo, hidrógeno, un alquilo de C1-C24 o un derivado de un grupo alquilo de C1-C24, un alquenilo de C2-C24 o un derivado de un grupo alquenilo de C2-C24, y un grupo alquinilo de C2-C24 o un derivado de un grupo alquinilo de C2-C24;

L1 es un grupo enlazante;

5 L2 es un grupo enlazante;

R2 se selecciona de hidrógeno, un alquilo de C1-C24 o un derivado de un grupo alquilo de C1-C24, un alquenilo de C2-C24 o un derivado de un grupo alquenilo de C2-C24, y un grupo alquinilo de C2-C24 o un derivado de un grupo alquinilo de C2-C24;

A se selecciona de hidrógeno y un grupo alquilo de C1-C6;

10 A' se selecciona de hidrógeno, un grupo alquilo de C1-C6 y L3-R3;

en donde

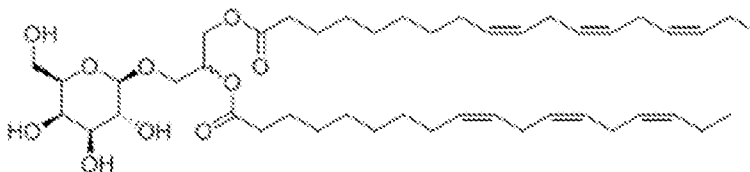
L3 es un grupo enlazante; y

15 R3 se selecciona de hidrógeno, un alquilo de C1-C24 o un derivado de un grupo alquilo de C1-C24, un alquenilo de C2-C24 o un derivado de un grupo alquenilo de C2-C24, y un grupo alquinilo de C2-C24 o un derivado de un grupo alquinilo de C2-C24;

y en donde si A' no es L3-R3, entonces R2 es un alquilo de C10-C24 o un derivado de un grupo alquilo de C10-C24, un alquenilo de C10-C24 o un derivado de un grupo alquenilo de C10-C24, o un grupo alquinilo de C10-C24 o un derivado de un grupo alquinilo de C10-C24

20 y en donde si A' es L3-R3, entonces uno o ambos de R2 y R3 son un alquilo de C10-C24 o un derivado de un grupo alquilo de C10-C24, un alquenilo de C10-C24 o un derivado de un grupo alquenilo de C10-C24, o un grupo alquinilo de C10-C24 o un derivado de un grupo alquinilo de C10-C24.

En una realización, el compuesto de Fórmula I no es:



25 En general, en las realizaciones en las que A' es L3-R3, puede preferirse que el grupo enlazante L3 no se conecte con el átomo de carbono al que está unido mediante un grupo O. Por lo tanto, aunque el grupo L3 puede contener opcionalmente un grupo O, en una realización este no es el grupo que se conecta directamente con el átomo de carbono en la Fórmula I al que se une el grupo enlazante L3.

30 Por ejemplo, puede preferirse que el grupo enlazante L3 no se conecte con el átomo de carbono al que está unido mediante un heteroátomo. En cambio, puede preferirse que haya un enlace C-C: que sirva para conectar el grupo enlazante L3 con el átomo de carbono en la Fórmula I al que está unido.

En una realización, L3 es un grupo enlazante que se selecciona de:

(i) un grupo enlazante alquileno de C1-C6, por ejemplo, un grupo enlazante alquileno de C1-C5, tal como metileno o etileno;

35 (ii) un grupo enlazante éter $-(CH_2)_pO(CH_2)_q-$, donde p y q representan independientemente un número entero de 1 a 3, y p+q es igual a 4 o menos;

(iii) un grupo enlazante alquenileno de C2-C4 tal como etenileno;

40 (iv) un grupo enlazante éster $-(CH_2)_pC(=O)O(CH_2)_q-$, donde p y q representan cada uno independientemente un número entero de 0 a 3, y p+q es igual a 4 o menos; o un grupo enlazante éster $-(CH_2)_pOC(=O)(CH_2)_q-$, donde p representa un número entero de 1 a 3, q representa un número entero de 0 a 3 y p+q es igual a 4 o menos; o un grupo enlazante amido $-(CH_2)_pC(=O)NR_z(CH_2)_q-$, donde p y q representan independientemente un número entero de 0 a 3, y p+q es igual a 4 o menos, y R_z es H o alquilo de C1-C4; o un grupo enlazante amido $-(CH_2)_pNR_zC(=O)(CH_2)_q-$, donde p representa un número entero de 1 a 3, q representa un número entero de 0 a 3 y p+q es igual a 4 o menos y R_z es H o alquilo de C1-C4;

(v) un enlazante amina de fórmula $-R_xN(R_z)R_y-$, por ejemplo en donde R_x y R_y son alquileno de C1-C4, por

ejemplo, alquileo de C1 o C2, y Rz es H o alquilo de C1-C4, por ejemplo, alquilo de C1 o C2;

(vi) un enlazante tioéter $-(CH_2)_pS(CH_2)_q-$, donde p representa un número entero de 1 a 3, q representa un número entero de 0 a 3 y p+q es igual a 4 o menos.

En una realización, L3 es un grupo enlazante que se selecciona de:

- 5 (i) un grupo enlazante alquileo de C1-C4 tal como metileno o etileno;
- (ii) un grupo enlazante éter $-(CH_2)_pO(CH_2)_q-$, donde p y q representan independientemente un número entero de 1 a 3, y p+q es igual a 4 o menos;
- (iii) un grupo enlazante alquenileno de C2-C4 tal como etenileno;
- (iv) un grupo enlazante éster $-(CH_2)_pC(=O)O(CH_2)_q-$, donde p y q representan cada uno independientemente un número entero de 0 a 3, y p+q es igual a 4 o menos; o un grupo enlazante éster $-(CH_2)_pOC(=O)(CH_2)_q-$, donde p representa un número entero de 1 a 3, q representa un número entero de 0 a 3 y p+q es igual a 4 o menos; o un grupo enlazante amido $-(CH_2)_pC(=O)NRz(CH_2)_q-$, donde p y q representan independientemente un número entero de 0 a 3, y p+q es igual a 4 o menos, y Rz es H o alquilo de C1-C3; o un grupo enlazante amido $-(CH_2)_pNRzC(=O)(CH_2)_q-$, donde p representa un número entero de 1 a 3, q representa un número entero de 0 a 3 y p+q es igual a 4 o menos y Rz es H o alquilo de C1-C3;
- 10 (v) un enlazante amina de fórmula $-RxN(Rz)Ry-$, por ejemplo en donde Rx y Ry son alquileo de C1-C4, por ejemplo, alquileo de C1 o C2, y Rz es H o alquilo de C1-C4, por ejemplo, alquilo de C1 o C2;
- (vi) un enlazante tioéter $-(CH_2)_pS(CH_2)_q-$, donde p y q representan independientemente un número entero de 1 a 3, y p+q es igual a 4 o menos.

- 20 En algunas realizaciones, no hay átomos de carbono asimétricos (sin centros de quiralidad) presentes en el compuesto dentro de la parte $-C(A)(A')-CH_2-L_2-R_2$. Sin embargo, puede haber átomos de carbono asimétricos (centros de quiralidad) dentro de la parte R1-L1- del compuesto. En particular, puede haber átomos de carbono asimétricos (centros de quiralidad) dentro de R1 cuando éste es un grupo carbohidrato.

En las realizaciones en las que A' es L3-R3, puede preferirse que $-L_3-R_3$ sea equivalente a $-CH_2-L_2-R_2$.

- 25 En una realización, A' es L3-R3, y tanto R2 como R3 son un alquilo de C10-C24 o un derivado de un grupo alquilo de C10-C24, un alquenilo de C10-C24 o un derivado de un grupo alqueno de C10-C24 o un grupo alquino de C10-C24 o un derivado de un grupo alquino de C10-C24.

En las realizaciones en las que A' no es L3-R3, puede preferirse que A y A' sean iguales;

- 30 En una realización, A' no es L3-R3, y A y A' son ambos el mismo grupo alquilo de C1-C6, por ejemplo, ambos son metilo, o ambos son etilo, o ambos son n-propilo.

Para aquellos compuestos donde no hay átomos de carbono asimétricos (sin centros de quiralidad) presentes en el compuesto dentro de la parte $-C(A)(A')-CH_2-L_2-R_2$, el compuesto puede tener propiedades de solubilidad mejoradas, lo que a su vez puede hacer que sea más fácil trabajar con el compuesto y formularlo como una composición farmacéutica o nutracéutica.

- 35 Preferiblemente R1 no es hidrógeno. Más preferiblemente, R1 es un grupo carbohidrato o un derivado del mismo. En una realización, R1 comprende un grupo azúcar y el azúcar se selecciona de galactosa, glucosa y manosa y derivados de los mismos.

- 40 En una realización, el compuesto no incluye un enlace glicosídico. Esto puede dar como resultado un producto que se degrada más lentamente ya que no tiene una posición anomérica en la que pueda escindirse fácilmente. Un producto que sea más difícil de escindir enzimáticamente será más estable. Las opciones para el grupo enlazante L1 se exponen a continuación y se verá que éstas incluyen grupos enlazantes tales como grupos alquileo que, por lo tanto, no son glicosídicos.

- 45 En el compuesto de Fórmula I se prefiere que uno o más dobles enlaces $C=C$ estén contenidos dentro de la parte del compuesto $-C(A)(A')-CH_2-L_2-R_2$, tal como dos o más dobles enlaces $C=C$, o tres o más dobles enlaces $C=C$. Puede haber, por ejemplo, de uno a ocho dobles enlaces $C=C$, tal como de dos a ocho dobles enlaces $C=C$, o de dos a seis dobles enlaces $C=C$.

En una realización, el grupo R2 contiene uno o dos o tres (o más) dobles enlaces $C=C$.

- 50 En una realización, tanto el grupo A' como el grupo R2 contienen uno o más dobles enlaces $C=C$, por ejemplo, puede ser que el grupo A' y el grupo R2 contengan ambos independientemente uno o dos o tres (o más) dobles enlaces $C=C$.

Preferiblemente el (o cada) doble enlace C=C que está contenido dentro de la parte del compuesto -C(A)(A')-CH₂ - L2-R2 está localizado cuatro o más átomos en la cadena lejos del grupo L1, tal como cinco o más átomos en la cadena lejos del grupo L1, por ejemplo, seis o más átomos en la cadena lejos del grupo L1 o siete o más átomos en la cadena lejos del grupo L1 u ocho o más átomos en la cadena lejos del grupo L1.

- 5 Se prefiere que haya uno o más dobles enlaces C=C que estén localizados a más de seis átomos pero a menos de 17 átomos en la cadena lejos del grupo L1, tal como a más de seis átomos pero a menos de 16 átomos en la cadena lejos del grupo L1, por ejemplo, más de seis átomos pero menos de 15 átomos (o más de seis pero menos de 14 átomos) en la cadena lejos del grupo L1.

- 10 Puede ser que haya dos o más dobles enlaces C=C que estén localizados a más de seis átomos pero a menos de 17 átomos en la cadena lejos del grupo L1, tal como a más de seis átomos pero a menos de 16 átomos en la cadena lejos del grupo L1, por ejemplo, a más de seis átomos pero a menos de 15 átomos (o a más de seis pero a menos de 14 átomos) en la cadena lejos del grupo L1.

- 15 Puede ser que haya dos o más dobles enlaces C=C que estén localizados a más de 8 átomos pero a menos de 17 átomos en la cadena lejos del grupo L1, tal como a más de 9 átomos pero a menos de 17 átomos en la cadena lejos del grupo L1, por ejemplo, a más de 10 átomos pero a menos de 17 átomos (o a más de 11 pero a menos de 17 átomos) en la cadena lejos del grupo L1.

- 20 En una realización, tanto el grupo A' como el grupo R2 contienen uno o más dobles enlaces C=C que están localizados a más de seis átomos pero a menos de 17 átomos en la cadena lejos del grupo L1, por ejemplo, el grupo A' puede contener uno o dos (o más) dobles enlaces C=C que están localizados a más de seis átomos pero a menos de 17 átomos en la cadena lejos del grupo L1 y el grupo R2 puede contener uno o dos (o más) dobles enlaces C=C que están localizados a más de seis átomos pero a menos de 17 átomos en la cadena lejos del grupo L1. En una realización, el grupo A' puede contener uno o dos (o más) dobles enlaces C=C que están localizados a más de 7 átomos pero a menos de 17 átomos en la cadena lejos del grupo L1 y el grupo R2 puede contener uno o dos (o más) dobles enlaces C=C que están localizados a más de 7 átomos pero a menos de 17 átomos en la cadena lejos del grupo L1. En una realización, el grupo A' puede contener uno o dos (o más) dobles enlaces C=C que están localizados a más de 10 átomos pero a menos de 17 átomos en la cadena lejos del grupo L1 y el grupo R2 puede contener uno o dos (o más) dobles enlaces C=C que están localizados a más de 10 átomos pero a menos de 17 átomos en la cadena lejos del grupo L1.

- 30 Opcionalmente, puede haber uno o más dobles enlaces C=C que estén localizados a más de 13 átomos en la cadena lejos del grupo L1, tal como a más de 14 átomos en la cadena lejos del grupo L1, por ejemplo, a más de 15 átomos, o a más de 16 átomos, o a más de 17 átomos, en la cadena lejos del grupo L1.

Opcionalmente, puede ser que haya dos o más dobles enlaces C=C que estén localizados a más de 13 átomos en la cadena lejos del grupo L1, tal como a más de 14 átomos en la cadena lejos del grupo L1, por ejemplo, a más de 15 átomos, o a más de 16 átomos, o a más de 17 átomos, en la cadena lejos del grupo L1.

- 35 En una realización, tanto el grupo A' como el grupo R2 contienen uno o más dobles enlaces C=C que están localizados a más de 13 átomos (o a más de 14 átomos) en la cadena lejos del grupo L1, por ejemplo, el grupo A' puede contener uno o dos (o más) dobles enlaces C=C que están localizados a más de 13 átomos (o a más de 14 átomos) en la cadena lejos del grupo L1 y el grupo R2 puede contener uno o dos (o más) dobles enlaces C=C que están localizados a más de 13 átomos (o a más de 14 átomos) en la cadena lejos del grupo L1.

- 40 En una realización, tanto el grupo A' como el grupo R2 contienen uno o más dobles enlaces C=C, por ejemplo, el grupo A' puede contener de uno a tres (o más) dobles enlaces C=C y el grupo R2 puede contener de uno a tres (o más) dobles enlaces C=C.

- 45 En una realización, A no es hidrógeno y A' no es hidrógeno. Esto puede dar como resultado un producto que está más impedido y por lo tanto más estable. Este es especialmente el caso cuando L2 es un enlace éster, de modo que el éster puede verse como uno derivado de un alcohol terciario, lo que puede dar como resultado un producto que está más impedido y es más difícil de escindir enzimáticamente y, por lo tanto, más estable.

- 50 Si A' no es L3-R3, entonces en una realización se puede preferir que R2 sea un grupo que contenga uno o más dobles enlaces C=C, tal como dos o más dobles enlaces C=C, o tres o más dobles enlaces C=C. Por ejemplo, puede ser que R2 sea un derivado de un grupo alquilo de C10-C24, donde el grupo alquilo está sustituido con uno o más grupos sustituyentes y en donde dichos uno o más grupos sustituyentes entre ellos comprenden uno o más dobles enlaces C=C, tal como dos o más dobles enlaces C=C, o tres o más dobles enlaces C=C. Alternativamente, podría ser que R2 sea un grupo alquenilo de C10-C24, que por supuesto contendrá uno o más dobles enlaces C=C, y puede contener dos o más dobles enlaces C=C o tres o más dobles enlaces C=C. Alternativamente, podría ser que R2 sea un derivado de un grupo alquenilo de C10-C24; el grupo alquenilo contendrá, por supuesto, uno o más dobles enlaces C=C, y puede contener dos o más dobles enlaces C=C o tres o más dobles enlaces C=C, y el grupo alquenilo puede estar opcionalmente sustituido con uno o más grupos de sustituyentes en los que dicho uno o más grupos de sustituyentes entre ellos comprenden uno o más dobles enlaces C=C.

- En la realización en la que A' es L3-R3, entonces preferiblemente uno o ambos de R2 y R3 es un grupo que contiene uno o más dobles enlaces C=C, tales como dos o más dobles enlaces C=C o tres o más dobles enlaces C=C. R2 y/o R3 podrían ser un derivado de un grupo alquilo de C10-C24, donde el grupo alquilo está sustituido con uno o más grupos de sustituyentes y en donde dicho uno o más grupos de sustituyentes entre ellos comprenden uno o más dobles enlaces C=C, tales como dos o más dobles enlaces C=C, o tres o más dobles enlaces C=C. R2 y/o R3 podrían ser un derivado de un grupo alqueno de C10-C24, que por supuesto contendrá uno o más dobles enlaces C=C, y puede contener dos o más dobles enlaces C=C o tres o más dobles enlaces C=C. R2 y/o R3 podrían ser un derivado de un grupo alqueno de C10-C24; el grupo alqueno contendrá, por supuesto, uno o más dobles enlaces C=C, y puede contener dos o más dobles enlaces C=C o tres o más dobles enlaces C=C, y el grupo alqueno puede estar opcionalmente sustituido con uno o más grupos de sustituyentes en los que dicho uno o más grupos de sustituyentes entre ellos comprenden uno o más dobles enlaces C=C.

Puede ser que R2 y R3 contengan cada uno, uno o más dobles enlaces C=C, tales como dos o más dobles enlaces C=C o tres o más dobles enlaces C=C. R2 y R3 pueden ser iguales o pueden ser diferentes y, por lo tanto, no necesariamente habrá un número par de dobles enlaces C=C presentes.

- 15 En algunas realizaciones preferidas, se aplican dos o más (por ejemplo, tres o más) de los siguientes:
- a) R1 es un grupo carbohidrato o un derivado del mismo;
 - b) el compuesto no incluye un enlace glicósido;
 - c) dos o más dobles enlaces C=C están contenidos dentro de la parte del compuesto -C(A)(A') - CH₂ - L2-R2;
 - d) no hay átomos de carbono asimétricos presentes en el compuesto dentro de la parte -C(A)(A')-CH₂-L2-R2.
- 20 En algunas realizaciones preferidas, se aplican dos o más (por ejemplo, tres o más) de los siguientes:
- a) R1 es un grupo carbohidrato o un derivado del mismo;
 - b) el compuesto no incluye un enlace glicósido;
 - c) dos o más dobles enlaces C=C están contenidos dentro de la parte del compuesto -C(A)(A') - CH₂ - L2-R2, y hay uno o más dobles enlaces C=C que están localizados a más de seis átomos pero a menos de 17 átomos en la cadena lejos del grupo L1;
 - d) no hay átomos de carbono asimétricos presentes en el compuesto dentro de la parte -C(A)(A')-CH₂-L2-R2.
- En algunas realizaciones preferidas, se aplican dos o más (por ejemplo, tres o más) de los siguientes:
- a) R1 es un grupo carbohidrato o derivado del mismo, en donde R1 comprende un grupo azúcar y el azúcar se selecciona de galactosa, glucosa y manosa y derivados de los mismos;
 - b) el compuesto no incluye un enlace glicósido;
 - c) dos o más dobles enlaces C=C están contenidos dentro de la parte del compuesto -C(A)(A') - CH₂ - L2-R2, y hay uno o más dobles enlaces C=C que están localizados a más de seis átomos pero a menos de 17 átomos en la cadena lejos del grupo L1;
 - d) no hay átomos de carbono asimétricos presentes en el compuesto dentro de la parte -C(A)(A')-CH₂-L2-R2. e)

- 35 En algunas realizaciones preferidas, se aplican dos o más (por ejemplo, tres o más) de los siguientes:
- a) R1 es un grupo carbohidrato o derivado del mismo, en donde R1 comprende un grupo azúcar y el azúcar se selecciona de galactosa, glucosa y manosa y derivados de los mismos;
 - b) el compuesto no incluye un enlace glicósido;
 - c) dos o más dobles enlaces C=C están contenidos dentro de la parte del compuesto -C(A)(A') - CH₂ - L2-R2, y hay uno o más dobles enlaces C=C que están localizados a más de 8 átomos pero a menos de 17 átomos en la cadena lejos del grupo L1;
 - d) no hay átomos de carbono asimétricos presentes en el compuesto dentro de la parte -C(A)(A')-CH₂-L2-R2.

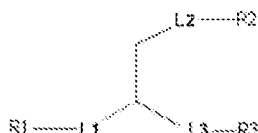
En algunas realizaciones preferidas, se aplican dos o más (por ejemplo, tres o más) de los siguientes:

- a) R1 es un grupo carbohidrato o derivado del mismo, en donde R1 comprende un grupo azúcar y el azúcar se selecciona de glucosa y manosa y derivados de los mismos;
- b) el compuesto no incluye un enlace glicósido;

c) dos o más dobles enlaces C=C están contenidos dentro de la parte del compuesto -C(A)(A') - CH₂ - L₂-R₂, y hay uno o más dobles enlaces C=C que están localizados a más de 8 átomos pero a menos de 17 átomos en la cadena lejos del grupo L₁;

d) no hay átomos de carbono asimétricos presentes en el compuesto dentro de la parte -C(A)(A')-CH₂-L₂-R₂.

5 En una realización, el compuesto de Fórmula I puede ser de Fórmula Ia



Fórmula Ia

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo,

en donde:

10 R1 se selecciona de un grupo carbohidrato o un derivado del mismo, hidrógeno, un alquilo de C1-C24 o un derivado de un grupo alquilo de C1-C24, un alquenilo de C2-C24 o un derivado de un grupo alquenilo de C2-C24, y un grupo alquinilo de C2-C24 o un derivado de un grupo alquinilo de C2-C24;

L1 es un grupo enlazante;

L2 es un grupo enlazante;

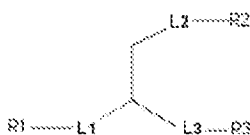
15 R2 se selecciona de hidrógeno, un alquilo de C1-C24 o un derivado de un grupo alquilo de C1-C24, un alquenilo de C2-C24 o un derivado de un grupo alquenilo de C2-C24, y un grupo alquinilo de C2-C24 o un derivado de un grupo alquinilo de C2-C24;

L3 es un grupo enlazante; y

20 R3 se selecciona de hidrógeno, un alquilo de C1-C24 o un derivado de un grupo alquilo de C1-C24, un alquenilo de C2-C24 o un derivado de un grupo alquenilo de C2-C24, y un grupo alquinilo de C2-C24 o un derivado de un grupo alquinilo de C2-C24;

y en donde uno o ambos de R2 y R3 son un alquilo de C10-C24 o un derivado de un grupo alquilo de C10-C24, un alquenilo de C10-C24 o un derivado de un grupo alquenilo de C10-C24, o un grupo alquinilo de C10-C24 o un derivado de un grupo alquinilo de C10-C24.

En una realización, el compuesto de Fórmula I puede ser de Fórmula Ia



Fórmula Ia

25

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo,

en donde:

30 R1 se selecciona de un grupo carbohidrato o un derivado del mismo, hidrógeno, un alquilo de C1-C24 o un derivado del mismo, un alquenilo de C2-C24 o un derivado del mismo y un grupo alquinilo de C2-C24 o un derivado del mismo;

L1 es un grupo enlazante;

L2 es un grupo enlazante;

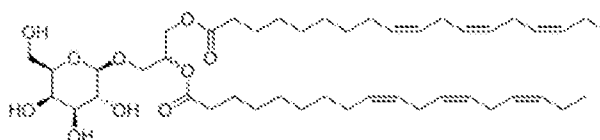
R2 se selecciona de hidrógeno, un alquilo de C1-C24 o un derivado del mismo, un alquenilo de C2-C24 o un derivado del mismo, y un grupo alquinilo de C2-C24 o un derivado del mismo;

L3 es un grupo enlazante; y

R3 se selecciona de hidrógeno, un alquilo de C1-C24 o un derivado del mismo, un alquenilo de C2-C24 o un derivado del mismo, y un grupo alquinilo de C2-C24 o un derivado del mismo;

- 5 y en donde uno o ambos de R2 y R3 son un grupo alquilo, alquenilo o alquinilo de C10-C24 o un derivado del mismo.

En una realización, el compuesto de Fórmula la no es:



En general, excepto cuando claramente no sea aplicable, los comentarios anteriores con respecto a las realizaciones preferidas/opcionales de la Fórmula I se aplican igualmente a la Fórmula la.

- 10 Preferiblemente, en la Fórmula la:

R1 se selecciona de un grupo carbohidrato o un derivado del mismo, un alquilo de C1-C24 o un derivado del mismo, un alquenilo de C2-C24 o un derivado del mismo y un grupo alquinilo de C2-C24 o un derivado del mismo;

L1 es un grupo enlazante;

L2 es un grupo enlazante;

- 15 R2 se selecciona de hidrógeno, un alquilo de C1-C24 o un derivado del mismo, un alquenilo de C2-C24 o un derivado del mismo y un grupo alquinilo de C2-C24 o un derivado del mismo;

L3 es un grupo enlazante; y

R3 se selecciona de hidrógeno, un alquilo de C1-C24 o un derivado del mismo, un alquenilo de C2-C24 o un derivado del mismo y un grupo alquinilo de C2-C24 o un derivado del mismo;

- 20 y uno o ambos de R2 y R3 son un grupo alquilo, alquenilo o alquinilo de C10-C24 o un derivado del mismo.

Más preferiblemente en la Fórmula la:

R1 es un grupo carbohidrato o un derivado del mismo;

L1 es un grupo enlazante;

L2 es un grupo enlazante;

- 25 R2 se selecciona de hidrógeno, un alquilo de C1-C24 o un derivado del mismo, un alquenilo de C2-C24 o un derivado del mismo y un grupo alquinilo de C2-C24 o un derivado del mismo;

L3 es un grupo enlazante; y

R3 se selecciona de hidrógeno, un alquilo de C1-C24 o un derivado del mismo, un alquenilo de C2-C24 o un derivado del mismo y un grupo alquinilo de C2-C24 o un derivado del mismo;

- 30 y uno o ambos de R2 y R3 son un grupo alquilo, alquenilo o alquinilo de C10-C24 o un derivado del mismo.

Aún más preferiblemente en la Fórmula la:

R1 es un grupo carbohidrato o un derivado del mismo;

L1 es un grupo enlazante;

L2 es un grupo enlazante;

- 35 R2 es un grupo alquilo, alquenilo o alquinilo de C10-C24 o un derivado del mismo;

L3 es un grupo enlazante; y

R3 es un grupo alquilo, alquenilo o alquinilo de C10-C24 o un derivado del mismo.

En la Fórmula I y la Fórmula la, el grupo R1 se selecciona de un grupo carbohidrato o un derivado del mismo,

hidrógeno, un alquilo de C1-C24 o un derivado del mismo, un alqueniilo de C2-C24 o un derivado del mismo y un grupo alquinilo de C2-C24 o un derivado del mismo. Preferiblemente, el grupo R1 tiene al menos 3 átomos de carbono, o al menos 4 átomos de carbono, por ejemplo, de 4 a 24 átomos de carbono o de 5 a 20 átomos de carbono o de 6 a 18 átomos de carbono. En una realización preferida, el grupo R1 tiene al menos 6 átomos de carbono, por ejemplo, de 6 a 12 átomos de carbono.

En la Fórmula I y la Fórmula Ia, en una realización, el grupo R1 se selecciona de un grupo carbohidrato o un derivado del mismo, un grupo alquilo, alqueniilo o alquinilo de C10-C24 o un derivado del mismo.

En la Fórmula I y la Fórmula Ia, en una realización, el grupo R1 es un grupo carbohidrato o un derivado del mismo. El experto entenderá que cuando el grupo R1 es un grupo carbohidrato, este puede comprender un grupo azúcar o un derivado del mismo. Este grupo puede estar unido al resto de la molécula mediante un enlace glicosídico.

El grupo carbohidrato puede ser adecuadamente un α -glicósido o un β -glicósido. Sin embargo, no es esencial que el grupo azúcar (o derivado del mismo) esté unido al resto de la molécula mediante un enlace glicosídico.

En una realización, el compuesto no incluye un enlace glicosídico. Esto puede dar como resultado un producto que se degrada más lentamente ya que no tiene una posición anomérica en la que pueda escindirse fácilmente. Un producto que sea más difícil de escindir enzimáticamente será más estable. Las opciones para el grupo enlazante L1 se exponen a continuación y se verá que éstas incluyen grupos enlazantes tales como grupos alqueno que, por lo tanto, no son glicosídicos.

El grupo carbohidrato puede ser un estereoisómero L o un estereoisómero D.

En la Fórmula I y la Fórmula Ia, el grupo carbohidrato R1 puede estar desprotegido o protegido; en otras palabras, puede tener todos sus grupos hidroxilo en forma libre, o algunos o todos los grupos hidroxilo pueden haberse convertido para estar en forma protegida. Los grupos protectores para los grupos hidroxilo de un carbohidrato son bien conocidos en la técnica e incluyen, pero no se limitan a, ésteres, éteres y sililéteres. Por ejemplo, los grupos protectores de éter pueden incluir metil éter, tritil éter, trifenilmetil éter, metoximetil éter, bencil éter, p-metoxibencil éter y tetrahidropiranil éter. Los grupos protectores de silil éter pueden incluir éteres basados en trimetilsililo, trietilsililo, triisopropilsililo, t-butildimetilsililo y t-butildifenilsililo. Los grupos protectores de éster pueden incluir éster de trifluoroacetilo, éster de acetilo, éster de trimetilacetilo y éster de benzoilo.

Se apreciará que en algunos derivados de un grupo carbohidrato, los grupos hidroxilo adyacentes pueden unirse mediante enlaces éster, tales como O-R-O, donde R es alqueno, por ejemplo, alqueno de C1-C6, tal como metileno o isopropileno. En algunas realizaciones hay dos pares de grupos hidroxilo adyacentes unidos de esta manera.

Por lo tanto, un tipo de derivado de un grupo carbohidrato que está abarcado por la presente divulgación es uno en el que uno o más (por ejemplo, dos o más) de los grupos hidroxilo están en forma protegida. Puede ser que todos los grupos hidroxilo estén en forma protegida. Cuando más de un grupo hidroxilo está protegido, los grupos protectores pueden ser iguales o pueden ser diferentes. Puede ser que todos los grupos hidroxilo orientados axialmente estén protegidos y/o puede ser que todos los grupos hidroxilo orientados ecuatorialmente estén protegidos.

En una realización, el grupo carbohidrato R1 tiene uno o más de sus grupos hidroxilo protegidos por grupos protectores de acetil éster y/o grupos protectores de bencil éter.

En una realización, el grupo carbohidrato R1 tiene todos sus grupos hidroxilo protegidos por grupos protectores de éster de acetilo, grupos protectores de bencil éter o una combinación de los mismos.

En una realización, el grupo carbohidrato R1 tiene todos sus grupos hidroxilo protegidos por grupos protectores de éster de acetilo.

Otro tipo de derivado de un grupo carbohidrato que está abarcado por la presente divulgación es donde uno o más (por ejemplo, dos o más) de los grupos hidroxilo se han convertido en grupos amido o amino. Puede ser que sólo uno o dos de los grupos hidroxilo se conviertan en grupos amido o amino. Puede ser que todos los grupos hidroxilo se conviertan en grupos amido o amino. Cuando se convierte más de un grupo hidroxilo, los grupos amido o amino en los que se convierte cada uno de ellos pueden ser iguales o pueden ser diferentes. Ejemplos de grupos amino y amido incluyen, pero no se limitan a, $-NH_2$, $-NHMe$, $-NMe_2$, $-N(COMe)H$, $-N(COEt)H$ y $-N(COMe)Me$.

En general, puede ser que el derivado de un grupo carbohidrato sea uno en el que uno o más (por ejemplo, dos o más) de los grupos hidroxilo se hayan convertido en un grupo funcional que contiene nitrógeno, tal como un grupo azida o amina o una amida. Los beneficios de esta derivativización son que el compuesto puede después inmovilizarse para realizar experimentos de extracción de proteínas.

También podría ser que uno o más (por ejemplo, dos o más) de los grupos hidroxilo se hayan convertido en grupos alquilo, por ejemplo, alquilo de C1-C6, tal como grupos metilo o etilo.

Puede ser, por ejemplo, que el carbohidrato comprenda un azúcar (por ejemplo, un azúcar cíclico) con seis átomos de carbono y el grupo hidroxilo que está en la posición C6 se modifique de manera que ya no haya un $-OH$ libre en

esa posición, por ejemplo, debido a que el grupo hidroxilo se ha convertido en un grupo alquilo o en un grupo funcional que contiene nitrógeno, tal como un grupo azida o amina o amida; este grupo puede tener, por ejemplo, hasta 3 átomos de carbono, tales como 0, 1 o 2 átomos de carbono. En una realización, el grupo hidroxilo en C6 se ha convertido en un grupo azida o amina.

- 5 En la Fórmula I y la Fórmula Ia, el grupo carbohidrato de R1 puede ser un monosacárido o puede ser un disacárido. Opcionalmente puede ser un oligosacárido o un polisacárido. En una realización preferida, R1 puede ser adecuadamente un monosacárido, pero la invención no se limita de esta manera.

- El grupo carbohidrato es preferiblemente cíclico. Sin embargo, opcionalmente puede ser lineal. Puede tener cualquier número adecuado de átomos en su anillo, por ejemplo 3, 4, 5, 6 o 7; preferiblemente 4, 5 o 6. Puede tener cualquier número adecuado de carbonos en el grupo azúcar, por ejemplo 3, 4, 5, 6 o 7; preferiblemente 4, 5 o 6. En una realización preferida, R1 es una hexosa. En otra realización es una pentosa o una heptosa. En otra realización es una tetrosa.

El azúcar puede seleccionarse, por ejemplo, de alosa, altrosa, glucosa, manosa, gulosa, idosa, galactosa y talosa. Sin embargo, la invención no se limita a estos azúcares (y derivados de los mismos).

- 15 En una realización, el azúcar se selecciona de galactosa, glucosa y manosa y derivados de los mismos.

En la Fórmula I y la Fórmula Ia, en algunas realizaciones preferidas, R1 es un galactósido o un glucósido, o un derivado de los mismos; en otras palabras, el grupo azúcar es galactosa o glucosa. Sin embargo, podrían ser otros glucósidos, tales como un fructósido o un glucurónido, o un derivado de los mismos.

- En algunas realizaciones puede preferirse un grupo de azúcar galactosa o un derivado del mismo. En otras realizaciones puede preferirse un grupo de azúcar glucosa o un derivado del mismo, o un grupo de azúcar manosa o un derivado del mismo. Se puede observar una mayor actividad con estos grupos. En una realización, el carbohidrato comprende un grupo de azúcar glucosa o un derivado del mismo.

- El grupo R1 puede ser un grupo alfa-D-glucosidilo y/o un beta-D-glucosidilo. Alternativamente, puede ser un grupo alfa-L-glucosidilo y/o un beta-L-glucosidilo. Preferiblemente el grupo glucosidilo está unido al resto de la molécula mediante un grupo -OCH₂-. Sin embargo, podría ser que, por ejemplo, el enlazador sea un grupo -O(CH₂)₂- o un grupo -O(CH₂)₃- o un grupo -O(CHOH)- o un grupo -O(CHNH₂)-. Además, podrían usarse grupos enlazantes alternativos L1, como se describe más adelante.

- El grupo R1 puede ser un grupo alfa-D-galactosidilo y/o un beta-D-galactosidilo. Alternativamente, puede ser un alfa-L-galactosidilo y/o un beta-L-galactosidilo. Preferiblemente el grupo galactosidilo está unido al resto de la molécula mediante un grupo -OCH₂-. Sin embargo, podría ser que, por ejemplo, el enlazante sea un grupo -O(CH₂)₂- o un grupo -O(CH₂)₃- o un grupo -O(CHOH)- o un grupo -O(CHNH₂)-. Además, podrían usarse grupos enlazantes alternativos L1, como se describe más adelante.

- El grupo R1 puede ser un grupo alfa-D-manosidilo y/o un beta-D-manosidilo. Alternativamente, puede ser un alfa-L-manosidilo y/o un beta-L-manosidilo. Preferiblemente el grupo manosidilo está unido al resto de la molécula mediante un grupo -OCH₂-. Sin embargo, podría ser que, por ejemplo, el enlazante sea un grupo -O(CH₂)₂- o un grupo -O(CH₂)₃- o un grupo -O(CHOH)- o un grupo -O(CHNH₂)-. Además, podrían usarse grupos enlazantes alternativos L1, como se describe más adelante.

- En general, en la Fórmula I y la Fórmula Ia, L1 puede ser cualquier grupo enlazante siempre que este grupo enlazante sea divalente. Preferiblemente, el grupo enlazante L1 tiene de 1 a 18 átomos de carbono, especialmente de 1 a 12 átomos de carbono, tal como de 1 a 6 átomos de carbono, por ejemplo, 1, 2, 3 o 4 átomos de carbono.

- Ejemplos de grupos enlazantes divalentes incluyen grupos alquileo, grupos cicloalquileo, grupos alquilenilo, grupos éter, grupos imino, grupos carbonilo (incluyendo grupos éster y grupos amido y grupos fosfato), grupos (hetero)arileno, grupos amino, grupos tioéter y restos divalentes que contienen cualquiera de estos grupos divalentes unidos entre sí en serie. El grupo enlazante puede estar opcionalmente sustituido, por ejemplo, con uno o más grupos hidroxilo, amino y/o carboxilo. El grupo enlazante puede ser un grupo enlazante de glicósido.

- En una realización, el compuesto no incluye un enlace glicósido. Esto puede dar como resultado un producto que se degrada más lentamente ya que no tiene una posición anomérica en la que pueda escindirse fácilmente. Un producto que sea más difícil de escindir enzimáticamente será más estable. Por ejemplo, el grupo enlazante puede ser un grupo alquileo de C1-18, que puede estar opcionalmente sustituido, por ejemplo, con uno o más grupos hidroxilo, amino y/o carboxilo; especialmente un grupo alquileo de C1-12 o C1-6, por ejemplo, un grupo alquileo de C1, 2, 3 o 4.

- En una realización de Fórmula I y Fórmula Ia, el grupo enlazante contiene al menos un heteroátomo seleccionado de O, P, N y S. En una realización de este tipo, al menos uno de dichos heteroátomos se localiza en la cadena principal del enlazante, en lugar de como una ramificación o un grupo sustituyente. Por ejemplo, el grupo enlazante puede ser un éster, o un éter, un tioéter, o un amido, o un amino o un grupo enlazante que contiene fosfato.

Ejemplos específicos de grupos enlazantes que contienen uno o más heteroátomos, estando uno o más de los heteroátomos localizados en la cadena principal del enlazante, incluyen: $-\text{OCH}_2-$, $-\text{O}(\text{CH}_2)_2-$, $-\text{O}(\text{CH}_2)_3-$, $-\text{O}(\text{CHOH})-$, $-\text{O}(\text{CHOH})\text{CH}_2-$, $-\text{O}(\text{CHNH}_2)-$, $-\text{O}(\text{CHNH}_2)\text{CH}_2-$, $-(\text{CH}_2)\text{COO}(\text{CH}_2)-$, $-\text{S}(\text{CH}_2)-$, $-(\text{CH}_2)\text{S}(\text{CH}_2)-$, $-\text{O}(\text{PO}_2)\text{O}(\text{CH}_2)-$, y $-\text{O}(\text{PO}_2)\text{O}(\text{CH}_2)_2-$.

- 5 En una realización, en la Fórmula I y la Fórmula Ia, L1 es un grupo enlazante que se selecciona de:
- (i) un grupo enlazante alquileo de C1-C12, por ejemplo un grupo enlazante alquileo de C1-C8, tal como metileno o etileno o propileno o butileno o pentileno;
 - (ii) un grupo enlazante éter, tal como $-(\text{CH}_2)_p\text{O}(\text{CH}_2)_q-$, donde p y q representan independientemente un número entero de 0 a 3, por ejemplo, de 1 a 3;
 - 10 (iii) un grupo enlazante alquenileno de C2-C6, tal como etenileno;
 - (iv) un grupo enlazante que contiene carbonilo, especialmente un grupo enlazante éster, tal como $-(\text{CH}_2)_p\text{COO}(\text{CH}_2)_q-$, o $-(\text{CH}_2)_p\text{OC}(=\text{O})(\text{CH}_2)_q-$, donde p y q representan independientemente un número entero de 0 a 3, por ejemplo, de 1 a 3;
 - (v) un enlazante (hetero)arileno, tal como $-(\text{CH}_2)_p(\text{Ar})(\text{CH}_2)_q-$, donde p y q representan independientemente un número entero de 0 a 3, por ejemplo, de 1 a 3, y Ar es un grupo sustituyente arileno de C6-C8, tal como fenileno, o un grupo sustituyente heteroarileno de anillo de 5 a 8 miembros, tal como furileno, tiofenileno o piridileno;
 - 15 (vi) un enlazante de amina de fórmula $-\text{RxN}(\text{Rz})\text{Ry}-$, por ejemplo en el que Rx y Ry son independientemente alquileo de C1-C4 y Rz es H o alquilo de C1-C4, tal como $-\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)\text{CH}_2-$;
 - (vii) un enlazante de tioéter, tal como $-(\text{CH}_2)_p\text{S}(\text{CH}_2)_q-$, donde p y q representan independientemente un número entero de 0 a 3, por ejemplo, de 1 a 3;
 - 20 (viii) un enlazante glicósido, tal como un grupo X-R4, en el que R4 es un grupo alquilo, cicloalquilo, alquenilo o alquinilo de C1-C12 y X es $-\text{O}-$, $-\text{PR}^a-$, $-\text{NR}^a-$, $-\text{S}-$ o $-\text{CR}^a\text{R}^b-$, en donde R^a y R^b se seleccionan independientemente del grupo que consiste en hidrógeno y alquilo de C1-C4.

En una realización, en la Fórmula I y la Fórmula Ia, L1 es un grupo enlazante que se selecciona de:

- 25 (i) un grupo enlazante alquileo de C1-C6, por ejemplo, un grupo enlazante alquileo de C1-C5, tal como metileno o etileno;
- (ii) un grupo enlazante éter, tal como $-(\text{CH}_2)_p\text{O}(\text{CH}_2)_q-$, donde p y q representan independientemente un número entero de 1 a 3, y p+q es igual a 4 o menos;
- (iii) un grupo enlazante alquenileno de C2-C4 tal como etenileno;
- 30 (iv) un grupo enlazante éster $-(\text{CH}_2)_p\text{COO}(\text{CH}_2)_q-$, o $-(\text{CH}_2)_p\text{OC}(=\text{O})(\text{CH}_2)_q-$, donde p y q representan independientemente un número entero de 1 a 3, y p+q es igual a 4 o menos;
- (v) un enlazante de amina de fórmula $-\text{RxN}(\text{Rz})\text{Ry}-$, por ejemplo en donde Rx y Ry son alquileo de C1-C4, por ejemplo, alquileo de C1 o C2, y Rz es H o alquilo de C1-C4, por ejemplo, alquilo de C1 o C2;
- (vi) un enlazante de tioéter tal como $-(\text{CH}_2)_p\text{S}(\text{CH}_2)_q-$, donde p y q representan independientemente un número entero de 1 a 3, y p+q es igual a 4 o menos;
- 35 (vii) un enlazante glicósido, tal como un grupo X-R4, en el que R4 es un grupo alquilo, cicloalquilo, alquenilo o alquinilo de C1-C12 y X es $-\text{O}-$, $-\text{PR}^a-$, $-\text{NR}^a-$, $-\text{S}-$ o $-\text{CR}^a\text{R}^b-$, en donde R^a y R^b se seleccionan independientemente del grupo que consiste en hidrógeno y alquilo de C1-C4.

En una realización, en la Fórmula I y la Fórmula Ia, L1 es un grupo enlazante que se selecciona de:

- 40 (i) un grupo enlazante alquileo de C1-C4 tal como metileno o etileno;
- (ii) un grupo enlazante éter, tal como $-(\text{CH}_2)_p\text{O}(\text{CH}_2)_q-$, donde p y q representan independientemente un número entero de 1 a 3, y p+q es igual a 4 o menos;
- (iii) un grupo enlazante alquenileno de C2-C4 tal como etenileno;
- (iv) un grupo enlazante éster $-(\text{CH}_2)_p\text{COO}(\text{CH}_2)_q-$, o $-(\text{CH}_2)_p\text{OC}(=\text{O})(\text{CH}_2)_q-$, donde p y q representan independientemente un número entero de 1 a 3, y p+q es igual a 4 o menos;
- 45 (v) un enlazante de amina de fórmula $-\text{RxN}(\text{Rz})\text{Ry}-$, por ejemplo en donde Rx y Ry son alquileo de C1-C4, por ejemplo, alquileo de C1 o C2, y Rz es H o alquilo de C1-C4, por ejemplo, alquilo de C1 o C2;

(vi) un enlazante de tioéter tal como $-(CH_2)_pS(CH_2)_q-$, donde p y q representan independientemente un número entero de 1 a 3, y $p+q$ es igual a 4 o menos;

(vii) un enlazante glicósido, tal como un grupo X-R4, en el que R4 es un grupo alquilo, cicloalquilo, alqueno o alquino de C1-C12 y X es -O-, -PR^a-, -NR^a-, -S- o -CR^aR^b-, en donde R^a y R^b se seleccionan independientemente del grupo que consiste en hidrógeno y alquilo de C1-C4.

En la Fórmula I y la Fórmula Ia, se prefiere que L1 sea un grupo enlazante que sea un grupo enlazante alqueno de C1-C12 o un enlazante glicósido, o un grupo enlazante éster que tenga de 1 a 12 átomos de carbono; más preferiblemente un grupo enlazante alqueno de C1-C8 o un enlazante glicósido que tiene de 1 a 8 átomos de carbono o un grupo enlazante éster que tiene de 1 a 8 átomos de carbono; lo más preferiblemente un grupo enlazante alqueno de C1-C6 o un enlazante glicósido que tiene de 1 a 6 átomos de carbono o un grupo enlazante éster que tiene de 1 a 6 átomos de carbono; tal como un grupo enlazante alqueno de C1-C4 (por ejemplo, C1 o C2) o un enlazante glicósido que tiene de 1 a 4 átomos de carbono (por ejemplo, C1 o C2) o un grupo enlazante éster que tiene de 1 a 4 átomos de carbono (por ejemplo, C2 o C3).

En algunas realizaciones se prefiere que L1 sea un grupo enlazante que sea un grupo enlazante alqueno de C1-C12 o un enlazante glicósido, o un grupo enlazante éster, más preferiblemente un grupo enlazante alqueno de C1-C8 o un enlazante glicósido.

En una realización, en la Fórmula I y la Fórmula Ia, los grupos enlazantes alqueno son de cadena lineal. En otra realización, los grupos enlazantes son grupos alqueno ramificados. Por ejemplo, L1 puede representar un grupo enlazante que es un grupo enlazante alqueno de cadena lineal de C1-C12 (tal como un grupo enlazante alqueno de cadena lineal de C1-C8 o C1-C6) o un grupo enlazante alqueno de cadena ramificada de C2-C12 (tal como un grupo enlazante alqueno de cadena ramificada de C2-C8, C2-C6 o C3-C6).

Preferiblemente, en la Fórmula I y la Fórmula Ia, L1 representa un grupo enlazante que es un grupo enlazante alqueno de C1-C6 o un enlazante glicósido, más preferiblemente un grupo enlazante alqueno de C1-C5 o un enlazante glicósido. Por lo tanto, puede ser metileno, etileno, propileno, butileno o pentileno o un enlazante glicósido. En una realización, L1 representa un grupo enlazante que es un grupo enlazante alqueno de C1-C4, tal como metileno, etileno o propileno, o un enlazante glicósido.

En la Fórmula I y la Fórmula Ia, el grupo enlazante L1 puede ser un enlazante glicósido, tal como un grupo X-R4, en el que R4 es un alquilo de C1-C12 (por ejemplo, C1-8 o C1-6 o C1-4), un cicloalquilo de C4-C12 (por ejemplo, C4-8 o C4-6), un alqueno de C2-C12 (por ejemplo, C2-8 o C2-6 o C2-4), o un grupo alquino de C2-C12 (por ejemplo, C2-8 o C2-6 o C2-4) y X es -O-, -O(PO₂)O-, -NR^a-, -NR^aC(=O)-, -PR^a-, -S- o -CR^aR^b-, en donde R^a y R^b se seleccionan independientemente del grupo que consiste en hidrógeno y alquilo de C1-C4.

Por lo tanto, el grupo R1 puede estar unido al resto de la molécula mediante el grupo X-R4, en el que X se basa en un átomo de O, N, S, P o C. Por lo tanto, puede haber un enlace O-glicósido, un enlace glicosilamina, un enlace tioglicósido, un enlace P-glicósido o un enlace C-glicósido. Cuando el grupo es -NR^a-, o -PR^a-, R^a se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno y alquilo de C1-C4, por ejemplo, puede ser hidrógeno o metilo. Cuando el grupo es -CR^aR^b-, R^a y R^b se seleccionan independientemente del grupo que consiste en hidrógeno y alquilo de C1-C4, por ejemplo, cada uno puede ser hidrógeno o metilo.

Puede ser que el enlazante glicósido sea de fórmula -X-R4-, en el que R4 es un alquilo de C1-C4 (por ejemplo, C1, 2 o 3), o un cicloalquilo de C4-C8 (por ejemplo, C4, 5 o 6), o un alqueno de C2-C6 (por ejemplo, C2, 3 o 4), y X es -O-, -O(PO₂)O-, -NR^a-, -S- o -CR^aR^b-, en donde R^a y R^b se seleccionan independientemente del grupo que consiste en hidrógeno y alquilo de C1-C4.

En una realización, el enlazante glicósido es de fórmula -X-R4-, en el que R4 es un alquilo de C1-C4 (por ejemplo, C1, 2 o 3), o un alqueno de C2-C6 (por ejemplo, C2, 3 o 4), y X es -O-, -O(PO₂)O-, -NR^a-, o -S-, en donde R^a se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno y alquilo de C1-C4.

En una realización, el grupo azúcar de R1 se une al resto de la molécula mediante un enlace O-glicósido. En una de dichas realizaciones, el grupo azúcar de R1 está unido al resto de la molécula mediante un grupo O-(CH₂)_n, en el que n es un número entero de 1 a 6. n puede ser 1, 2, 3, 4, 5 o 6. Preferiblemente n es de 1 a 4, por ejemplo, 1, 2 o 3. En una realización, n es 1 o 2; preferiblemente n es 1.

En la Fórmula I, R2 se selecciona de hidrógeno, un alquilo de C1-C24 o un derivado de un grupo alquilo de C1-C24, un alqueno de C2-C24 o un derivado de un grupo alqueno de C2-C24, y un grupo alquino de C2-C24 o un derivado de un grupo alquino de C2-C24.

En la Fórmula Ia, R2 se selecciona de hidrógeno, un alquilo de C1-C24 o un derivado del mismo, un alqueno de C2-C24 o un derivado del mismo y un grupo alquino de C2-C24 o un derivado del mismo.

Preferiblemente, el grupo R2 incluye uno o más dobles enlaces C=C, por ejemplo puede contener dos o más dobles enlaces C=C o tres o más dobles enlaces C=C. En una realización, hay de uno a ocho dobles enlaces C=C en el

grupo R2, tal como de uno a seis dobles enlaces C=C.

R2 puede seleccionarse de hidrógeno, un alquilo de C2-C24 o un derivado del mismo, un alqueno de C2-C24 o un derivado del mismo y un grupo alquino de C2-C24 o un derivado del mismo, o puede seleccionarse de hidrógeno, un alquilo de C6-C24 o un derivado del mismo, un alqueno de C6-C24 o un derivado del mismo y un grupo alquino de C6-C24 o un derivado del mismo.

R2 es preferiblemente un grupo alquilo, alqueno o alquino de C10-C24, o un derivado del mismo. Preferiblemente, R2 es un grupo alquilo, alqueno o alquino de C10-C20, o un derivado del mismo, tal como un grupo alquilo, alqueno o alquino de C10-C18 o C12-C18, o un derivado del mismo. Puede ser, por ejemplo, un grupo de C12-C24, un grupo de C12-C20 o un grupo de C13-C20 o un grupo de C14-C20.

- 10 En una realización, R2 puede ser un derivado de un grupo alquilo, alqueno o alquino de C10-C24. Preferiblemente, R2 es un derivado de un grupo alquilo, alqueno o alquino de C10-C20, tal como un derivado de un grupo alquilo, alqueno o alquino de C10-C18 o C12-C18. Puede ser, por ejemplo, un grupo de C12-C24, un grupo de C12-C20 o un grupo de C13-C20. En dichas realizaciones, no es necesario que el grupo alquilo, alqueno o alquino sea el único proveedor de átomos de carbono para cumplir con el intervalo establecido; los átomos de carbono también pueden contribuir mediante la modificación de estos grupos para formar el derivado. Esto se aplica en la realización descrita a continuación donde el derivado de un grupo alquilo, alqueno o alquino que está abarcado por la presente invención es uno en el que uno o más (por ejemplo, dos o más) de los átomos de hidrógeno en la cadena de hidrocarburos se sustituyen con grupos sustituyentes y donde estos grupos sustituyentes incluyen uno o más átomos de carbono.
- 15 En todas las realizaciones en las que se contempla un derivado de un grupo alquilo, alqueno o alquino, un derivado de un grupo alquilo, alqueno o alquino que está abarcado por la presente invención es uno en el que uno o más (por ejemplo, dos o más) de los átomos de carbono en la cadena de hidrocarburos se sustituyen por heteroátomos. Los heteroátomos pueden seleccionarse, por ejemplo, de O, N, S, SO₂, P, B, Si y combinaciones de los mismos. Por ejemplo, los heteroátomos pueden seleccionarse de O, N, S y combinaciones de los mismos. En una realización, de 1 a 5 átomos de carbono en el grupo se sustituyen con heteroátomos, por ejemplo, 1, 2 o 3 átomos de carbono del grupo podrían sustituirse con heteroátomos. Cuando se reemplaza más de un átomo de carbono en el grupo, los heteroátomos usados pueden ser iguales o pueden ser diferentes.

Por lo tanto, por ejemplo, el grupo R2 puede incluir un grupo éter, amina, tioéter, sulfona y/o sulfonamida en la cadena.

- 30 Claramente, el número de átomos de carbono en el grupo alquilo, alqueno o alquino de R2 se reducirá en la realización en la que es un derivado en el que uno o más de los átomos de carbono en la cadena de hidrocarburo se sustituyen con heteroátomos. Sin embargo, el experto podría ver fácilmente cuántos átomos de carbono habrían estado en la cadena de hidrocarburos si uno o más de ellos no hubieran sido sustituidos por heteroátomos.

Además, en todas las realizaciones en las que se contempla un derivado de un grupo alquilo, alqueno o alquino, otro derivado de un grupo alquilo, alqueno o alquino que está abarcado por la presente invención es uno en el que uno o más (por ejemplo, dos o más) de los átomos de hidrógeno en la cadena de hidrocarburos se sustituyen con grupos sustituyentes. En una realización, de 1 a 10 átomos de hidrógeno en el grupo están sustituidos, tal como de 1 a 6, por ejemplo, 1, 2, 3 o 4 de los átomos de hidrógeno en la cadena de hidrocarburos podrían sustituirse con grupos sustituyentes. Cuando se sustituye más de un átomo de hidrógeno en el grupo, los grupos sustituyentes usados pueden ser iguales o pueden ser diferentes.

- 40 Por ejemplo, el grupo alquilo, alqueno o alquino puede estar opcionalmente sustituido con uno o más grupos sustituyentes seleccionados independientemente de grupos hidroxilo y amino y carboxilo, y grupos arilo o heteroarilo (especialmente grupos cíclicos y heterocíclicos insaturados con de 5 a 10 átomos (por ejemplo, de 6 a 10 átomos) en su anillo, tales como grupos imidazolilo, tiazolilo, tienilo, fenilo, tolilo, xililo, piridinilo, pirimidinilo, pirazinilo, indolilo o naftilo).

- 45 Puede ser que el grupo alquilo, alqueno o alquino esté opcionalmente sustituido con uno o más grupos sustituyentes seleccionados independientemente de grupos hidroxilo y amino y carboxilo.

Puede ser que el grupo alquilo, alqueno o alquino esté opcionalmente sustituido con uno o más grupos sustituyentes seleccionados independientemente de grupos arilo o heteroarilo, especialmente grupos cíclicos y heterocíclicos insaturados con de 5 a 10 átomos (por ejemplo, de 6 a 10 átomos) en su anillo, tales como grupos imidazolilo, tiazolilo, tienilo, fenilo, tolilo, xililo, piridinilo, pirimidinilo, pirazinilo, indolilo o naftilo. El propio anillo puede sustituirse, por ejemplo, con uno o más grupos alquilo de C1-6, tales como uno o dos (o más) grupos metilo o etilo, como es el caso en tolilo y xililo. Preferiblemente, el número total de átomos de carbono en cada uno de los grupos sustituyentes es de 5 a 12.

- 50 En una realización, el grupo R2 es un alqueno sustituido; por ejemplo puede ser un grupo (alquilo)-CHOH-(alqueno), (alquilo)-CHNH₂-(alqueno), (alqueno)-CHOH-(alqueno) o (alqueno)-CHNH₂-(alqueno).

Puede ser que el número total de átomos de carbono en dicho alqueno sustituido sea de 10 a 24, tal como de 10 a

20 o de 10 a 18 o de 12 a 18.

En una realización, el grupo R2 es un alquilo sustituido; por ejemplo, puede ser un grupo alquilo que está sustituido con uno o más grupos sustituyentes que se seleccionan independientemente de grupos cíclicos y heterocíclicos insaturados con de 5 a 10 átomos (por ejemplo, de 6 a 10 átomos) en su anillo. Preferiblemente es un grupo alquilo que está sustituido con dos o más grupos sustituyentes que se seleccionan independientemente de grupos cíclicos y heterocíclicos insaturados con de 5 a 10 átomos (por ejemplo, de 6 a 10 átomos) en su anillo. En una realización, los grupos sustituyentes son grupos cíclicos insaturados con de 5 a 10 átomos (por ejemplo, de 6 a 10 átomos) en su anillo y con un número total de átomos de carbono de 5 a 12, tales como grupos fenilo o naftilo o tolilo o xililo.

En una realización, hay dos grupos sustituyentes en el mismo átomo de carbono en el grupo alquilo, y preferiblemente estos dos grupos sustituyentes son iguales.

En una realización, R2 es un derivado de un grupo alquilo de C10-C24, donde el grupo alquilo es un grupo de C1-12 y este está sustituido con uno o más grupos sustituyentes de C5-12 seleccionados independientemente de grupos arilo o heteroarilo, especialmente grupos cíclicos y heterocíclicos insaturados con de 5 a 10 átomos (por ejemplo, de 6 a 10 átomos) en su anillo. Por lo tanto, el número total de átomos de carbono en el grupo R2 es de C10-C24, y está formado por átomos de carbono del grupo alquilo y átomos de carbono de los grupos sustituyentes arilo o heteroarilo.

En una realización, R2 es un derivado de un grupo alquilo de C10-C20, tal como un derivado de un grupo alquilo de C10-C18 o C12-C18. Puede ser, por ejemplo, un grupo de C12-C24, un grupo de C12-C20 o un grupo de C13-C20.

Puede ser que el grupo alquilo sea un grupo de C1-8 y este esté sustituido con uno o más grupos sustituyentes de C5-12 seleccionados independientemente de grupos arilo o heteroarilo, especialmente grupos cíclicos y heterocíclicos insaturados con de 5 a 10 átomos (por ejemplo, de 6 a 10 átomos) en su anillo. Preferiblemente, el grupo alquilo es un grupo de C1-6 (por ejemplo, C1, C2, C3 o C4) y este está sustituido con uno o más grupos sustituyentes de C5-12 seleccionados independientemente de grupos arilo o heteroarilo, especialmente grupos cíclicos y heterocíclicos insaturados con de 5 a 10 átomos (por ejemplo, de 6 a 10 átomos) en su anillo.

En una realización, los grupos sustituyentes en el derivado de un grupo alquilo se seleccionan de grupos cíclicos insaturados con de 5 a 10 átomos (por ejemplo, de 6 a 10 átomos) en su anillo, tales como grupos fenilo o naftilo o tolilo o xililo, especialmente grupos cíclicos insaturados con 6 átomos en su anillo, tales como los grupos fenilo o tolilo o xililo.

En la Fórmula I y la Fórmula Ia, en una realización el grupo R2 no está sustituido.

En la Fórmula I y la Fórmula Ia, puede ser que en R2 uno o más (por ejemplo, dos o más) de los átomos de carbono en la cadena de hidrocarburos estén sustituidos con heteroátomos y uno o más (por ejemplo, dos o más) de los átomos de hidrógeno en la cadena de hidrocarburos se sustituyan con grupos sustituyentes. Así, por ejemplo, el grupo R2 puede incluir un grupo amida o anhídrido en la cadena.

El grupo alquilo, alquenilo o alquinilo puede ser de cadena lineal o ramificada; en una realización es una cadena lineal.

En la Fórmula I y la Fórmula Ia, en una realización el grupo R2 es un grupo alquenilo de C10-C24 o un grupo alquenilo de C12-C24, tal como un grupo alquenilo de C12-C20 o un grupo alquenilo de C14-C20.

En la Fórmula I y la Fórmula Ia, cuando el grupo R2 es un grupo alquenilo (o un derivado del mismo), puede ser que el doble enlace C=C esté configurado en Z (cis) o configurado en E (trans). Cuando hay más de un doble enlace, estos pueden estar todos configurados en Z, o pueden estar todos configurados en E, o puede haber combinaciones de dobles enlaces configurados en Z y configurados en E. En una realización, todos los dobles enlaces C=C están configurados en Z.

Preferiblemente, R2 es un alquenilo de C10-C24 y puede, por ejemplo, ser un alquenilo de cadena lineal que tiene de 10 a 20 átomos de carbono. Preferiblemente, R2 es un alquenilo de C12-C18.

En la Fórmula I y la Fórmula Ia, preferiblemente el grupo alquenilo R2 tiene de uno a cinco dobles enlaces C=C, tal como de uno a cuatro dobles enlaces C=C, por ejemplo, de uno a tres dobles enlaces C=C, tales como dos o tres dobles enlaces C=C.

En la Fórmula I y la Fórmula Ia preferiblemente el grupo R2 es un grupo alquenilo y el (o cada) doble enlace está localizado en la posición de carbono 5 en la cadena o superior, tal como la posición 6 o superior, o la posición 7 o superior, preferiblemente el (o cada) doble enlace C=C está localizado en la posición 8 o superior.

Más preferiblemente, R2 es un alquenilo de C14-C18 (por ejemplo, un alquenilo de C16 o C17) que tiene de uno a tres dobles enlaces C=C, tal como dos o tres dobles enlaces C=C, por ejemplo R2 puede ser un alquenilo de C17 que tiene tres dobles enlaces C=C.

En una realización de Fórmula I y Fórmula Ia, el alquenilo es un 8,11,14-heptadecatrienilo. En una realización, todos

los dobles enlaces están configurados en Z.

En la Fórmula I y la Fórmula Ia, en general, L2 puede ser cualquier grupo enlazante siempre que este grupo enlazante sea divalente. Preferiblemente, el grupo enlazante L2 tiene de 1 a 18 átomos de carbono, especialmente de 1 a 12 átomos de carbono, tal como de 1 a 6 átomos de carbono, por ejemplo, 1, 2, 3 o 4 átomos de carbono.

- 5 Ejemplos de grupos enlazantes divalentes incluyen grupos alquileo, grupos cicloalquileo, grupos alquenileo, grupos éter, grupos imino, grupos carbonilo (incluyendo grupos éster y grupos amido y grupos fosfato), grupos (hetero)arileno, grupos amino, grupos tioéter y restos divalentes que contienen cualquiera de estos grupos divalentes unidos entre sí en serie. El grupo enlazante puede estar opcionalmente sustituido, por ejemplo, con uno o más grupos hidroxilo, amino y/o carboxilo.
- 10 En la Fórmula I y la Fórmula Ia, en una realización, el grupo enlazante contiene al menos un heteroátomo seleccionado de O, P, N y S. En una realización de este tipo, al menos uno de dichos heteroátomos está localizado en la cadena principal del enlazante, en lugar de como una ramificación o grupo sustituyente. Por ejemplo, el grupo enlazante puede ser un éster, o un éter, o un tioéter, o un amido, o un amino o un grupo enlazante que contiene fosfato.
- 15 Ejemplos específicos de grupos enlazantes que contienen uno o más heteroátomos, estando uno o más de los heteroátomos localizados en la cadena principal del enlazante, incluyen: $-\text{OC}(=\text{O})-$, $-\text{OC}(=\text{O})\text{CH}_2-$, $-\text{NHC}(=\text{O})-$, $-\text{NHC}(=\text{O})\text{CH}_2-$, $-\text{N}(\text{CH}_2)\text{C}(=\text{O})-$, $-\text{N}(\text{CH}_2)\text{C}(=\text{O})\text{CH}_2-$, $-\text{OCH}_2-$, $-\text{O}(\text{CH}_2)_2-$, $-\text{O}(\text{CH}_2)_3-$, $-\text{O}(\text{CHOH})-$, $-\text{O}(\text{CHOH})\text{CH}_2-$, $-\text{O}(\text{CHNH}_2)-$, $-\text{O}(\text{CHNH}_2)\text{CH}_2-$, $-(\text{CH}_2)\text{COO}(\text{CH}_2)-$, $-\text{S}(\text{CH}_2)-$, $-(\text{CH}_2)\text{S}(\text{CH}_2)-$, $-\text{O}(\text{PO}_2)\text{O}(\text{CH}_2)-$, y $-\text{O}(\text{PO}_2)\text{O}(\text{CH}_2)_2-$.

En la Fórmula I y la Fórmula Ia, en una realización, L2 es un grupo enlazante que se selecciona de:

- (i) un grupo enlazante alquileo de C1-C12, por ejemplo, un grupo enlazante alquileo de C1-C8, tal como metileno o etileno o propileno o butileno o pentileno;
- (ii) un grupo enlazante éter, tal como $-(\text{CH}_2)_p\text{O}(\text{CH}_2)_q-$, donde p y q representan independientemente un número entero de 0 a 3, por ejemplo, de 1 a 3;
- (iii) un grupo enlazante alquenileo de C2-C6, tal como etenileno;
- (iv) un grupo enlazante que contiene carbonilo; especialmente un grupo enlazante éster, tal como $-(\text{CH}_2)_p\text{C}(=\text{O})\text{O}(\text{CH}_2)_q-$, o $-(\text{CH}_2)_p\text{OC}(=\text{O})(\text{CH}_2)_q-$, donde p y q representan independientemente un número entero de 0 a 3, por ejemplo, de 1 a 3, o un grupo enlazante amido, tal como $-(\text{CH}_2)_p\text{NRzC}(=\text{O})(\text{CH}_2)_q-$, o $-(\text{CH}_2)_p\text{C}(=\text{O})\text{NRz}(\text{CH}_2)_q-$, donde p y q representan independientemente un número entero de 0 a 3, por ejemplo, de 1 a 3 y Rz es H o alquilo de C1-C4;
- (v) un enlazante (hetero)arileno, tal como $-(\text{CH}_2)_p(\text{Ar})(\text{CH}_2)_q-$, donde p y q representan independientemente un número entero de 0 a 3, por ejemplo, de 1 a 3, y Ar es un grupo sustituyente arileno de C6-C8, tal como fenileno, o un grupo sustituyente heteroarileno de anillo de 5 a 8 miembros, tal como furileno, tiofenileno o piridileno;
- (vi) un enlazante de amina de fórmula $-\text{RxN}(\text{Rz})\text{Ry}-$, por ejemplo en el que Rx y Ry son independientemente alquileo de C1-C4 y Rz es H o alquilo de C1-C4, tal como $-\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)\text{CH}_2-$;
- (vii) un enlazante de tioéter, tal como $-(\text{CH}_2)_p\text{S}(\text{CH}_2)_q-$, donde p y q representan independientemente un número entero de 0 a 3, por ejemplo, de 1 a 3;
- (viii) un enlazante glicósido, tal como un grupo X-R4, en el que R4 es un grupo alquilo, cicloalquilo, alquenilo o alquínilo de C1-C12 y X es $-\text{O}-$, $-\text{PR}^a-$, $-\text{NR}^a-$, $-\text{S}-$ o $-\text{CR}^a\text{R}^b-$, en donde R^a y R^b se seleccionan independientemente del grupo que consiste en hidrógeno y alquilo de C1-C4.

En la Fórmula I y la Fórmula Ia, en una realización, L2 es un grupo enlazante que se selecciona de:

- (i) un grupo enlazante alquileo de C1-C6, por ejemplo, un grupo enlazante alquileo de C1-C5, tal como metileno o etileno;
- (ii) un grupo enlazante éter, tal como $-(\text{CH}_2)_p\text{O}(\text{CH}_2)_q-$, donde p y q representan independientemente un número entero de 1 a 3, y p+q es igual a 4 o menos;
- (iii) un grupo enlazante alquenileo de C2-C4 tal como etenileno;
- (iv) un grupo enlazante éster tal como $-(\text{CH}_2)_p\text{C}(=\text{O})\text{O}(\text{CH}_2)_q-$, o $-(\text{CH}_2)_p\text{OC}(=\text{O})(\text{CH}_2)_q-$, donde p y q representan cada uno independientemente un número entero de 0 a 3, y p+q es igual a 4 o menos, o un grupo enlazante amido, tal como $-(\text{CH}_2)_p\text{NRzC}(=\text{O})(\text{CH}_2)_q-$, o $-(\text{CH}_2)_p\text{C}(=\text{O})\text{NRz}(\text{CH}_2)_q-$, donde p y q representan independientemente un número entero de 0 a 3, y p+q es igual a 4 o menos, y Rz es H o alquilo de C1-C4;
- (v) un enlazante de amina de fórmula $-\text{RxN}(\text{Rz})\text{Ry}-$, por ejemplo en donde Rx y Ry son alquileo de C1-C4, por ejemplo, alquileo de C1 o C2, y Rz es H o alquilo de C1-C4, por ejemplo, alquilo de C1 o C2;

(vi) un enlazante de tioéter tal como $-(CH_2)_pS(CH_2)_q-$, donde p y q representan independientemente un número entero de 1 a 3, y p+q es igual a 4 o menos.

En la Fórmula I y la Fórmula Ia, en una realización, L2 es un grupo enlazante que se selecciona de:

(i) un grupo enlazante alquileo de C1-C4 tal como metileno o etileno;

5 (ii) un grupo enlazante éter, tal como $-(CH_2)_pO(CH_2)_q-$, donde p y q representan independientemente un número entero de 1 a 3, y p+q es igual a 4 o menos;

(iii) un grupo enlazante alqueno de C2-C4 tal como etenileno;

(iv) un grupo enlazante éster tal como $-(CH_2)_pC(=O)O(CH_2)_q-$, o $-(CH_2)_pOC(=O)(CH_2)_q-$, donde p y q representan cada uno independientemente un número entero de 0 a 3, y p+q es igual a 4 o menos, o un grupo enlazante amido, tal como $-(CH_2)_pNRzC(=O)(CH_2)_q-$, o $-(CH_2)_pC(=O)NRz(CH_2)_q-$, donde p y q representan independientemente un número entero de 0 a 3, y p+q es igual a 4 o menos, y Rz es H o alquilo de C1-C3;

(v) un enlazante de amina de fórmula $-RxN(Rz)Ry-$, por ejemplo en donde Rx y Ry son alquileo de C1-C4, por ejemplo, alquileo de C1 o C2, y Rz es H o alquilo de C1-C4, por ejemplo alquilo de C1 o C2;

15 (vi) un enlazante de tioéter tal como $-(CH_2)_pS(CH_2)_q-$, donde p y q representan independientemente un número entero de 1 a 3, y p+q es igual a 4 o menos.

En la Fórmula I y la Fórmula Ia se prefiere que L2 sea un grupo enlazante que sea un grupo enlazante alquileo de C1-C12 o un grupo enlazante éster de C1-C12, o un grupo enlazante amido de C1-12, más preferiblemente un grupo enlazante alquileo de C1-C8 o un grupo enlazante éster de C1-C8 o un grupo enlazante amido C1-8. En una realización, los grupos enlazantes alquileo son de cadena lineal. En otra realización, los grupos enlazantes son grupos alquileo ramificados. Por ejemplo, L2 puede representar un grupo enlazante que es un grupo enlazante alquileo de cadena lineal de C1-C12 (tal como un grupo enlazante alquileo de cadena lineal de C1-C8 o C1-C6) o un grupo enlazante alquileo de cadena ramificada de C2-C12 (tal como un grupo enlazante alquileo de cadena ramificada de C2-C8, o C2-C6, o C3-C6) o un grupo éster de C1-C12 (tal como uno de C1-C8 o C1-C6) o un grupo amido de C1-C12 (tal como uno de C1-C8 o C1-C6).

25 En la Fórmula I y la Fórmula Ia, preferiblemente, L2 representa un grupo enlazante que es un grupo enlazante alquileo de C1-C6 o un grupo éster de C1-C6 o un grupo amido de C1-C6, más preferiblemente un grupo enlazante alquileo de C1-C5 o un grupo éster de C1-C5 o grupo amido de C1-C5, tal como un grupo enlazante alquileo de C1-C4 o un grupo éster de C1-C4 o grupo amido de C1-C4. Por lo tanto, puede ser metileno, etileno, propileno, butileno o pentileno, o un grupo enlazante éster $-(CH_2)_pC(=O)O(CH_2)_q-$ o $-(CH_2)_pOC(=O)(CH_2)_q-$, donde p y q representan cada uno independientemente un número entero de 0 a 3, especialmente 0, 1 o 2, y p+q es igual a 4 o menos, especialmente 3 o menos, o un grupo amido $-(CH_2)_pNRzC(=O)(CH_2)_q-$, o $-(CH_2)_pC(=O)NRz(CH_2)_q-$, donde p y q representan independientemente un número entero de 0 a 3, especialmente 0, 1 o 2, y p+q es igual a 4 o menos, especialmente 3 o menos, y Rz es H o alquilo de C1-C3, especialmente H o alquilo de C1.

35 En una realización, en la Fórmula I y la Fórmula Ia, L2 representa un grupo enlazante que es un grupo enlazante alquileo de C1-C4, tal como metileno, etileno o propileno, o un grupo enlazante éster $-(CH_2)_pC(=O)O(CH_2)_q-$ o $-(CH_2)_pOC(=O)(CH_2)_q-$, donde p y q representan cada uno independientemente un número entero de 0 a 3, especialmente 0, 1 o 2, y p+q es igual a 3 o menos, especialmente 2 o menos, o un grupo amido $-(CH_2)_pNRzC(=O)(CH_2)_q-$, o $-(CH_2)_pC(=O)NRz(CH_2)_q-$, donde p y q representan independientemente un número entero de 0 a 3, especialmente 0, 1 o 2, y p+q es igual a 3 o menos, especialmente 2 o menos, y Rz es H o alquilo de C1-C2, especialmente H.

Puede ser que el grupo enlazante L2 sea un grupo enlazante O-éster, un grupo enlazante C-éster, un grupo enlazante éter, un grupo enlazante carbonilo, un grupo enlazante amina, un grupo enlazante N-amido, un grupo enlazante C-amido, un grupo enlazante tioéter o grupo enlazante alquileo.

45 En la Fórmula I y la Fórmula Ia, en una realización L2 es $-CH_2-$, $-CH_2CH_2-$, $-CH_2CH_2CH_2-$, $-O-C(=O)-$, $-NH-$, $-C(=O)-$, $-C(=O)-CH_2-$, $-O-CH_2-C(=O)-$, $-C(=O)-O-$, $-NHC(=O)-$, $-C(=O)NH-$, $-O-$, $-CH_2-NH-$, $-CH_2-NH-CH_2-$, $-S-$, $-S-CH_2-$, $-CH_2-S-CH_2-$, o $-CH_2-O-$.

En la Fórmula I y la Fórmula Ia, en una realización L2 es $-O-C(=O)-$, $-NH-$, $-C(=O)-$, $-C(=O)-CH_2-$, $-O-CH_2-C(=O)-$, $-C(=O)-O-$, $-NHC(=O)-$, $-C(=O)NH-$, $-O-$, $-CH_2-NH-$, $-CH_2-NH-CH_2-$, $-S-$, $-S-CH_2-$, $-CH_2-S-CH_2-$, o $-CH_2-O-$.

50 En la Fórmula I, R3 se selecciona de hidrógeno, un alquilo de C1-C24 o un derivado de un grupo alquilo de C1-C24, un alqueno de C2-C24 o un derivado de un grupo alqueno de C2-C24, y un grupo alquilo de C2-C24 o un derivado de un grupo alquilo de C2-C24.

En la Fórmula Ia, R3 se selecciona de hidrógeno, un alquilo de C1-C24 o un derivado del mismo, un alqueno de C2-C24 o un derivado del mismo y un grupo alquilo de C2-C24 o un derivado del mismo.

Preferiblemente, el grupo R3 incluye uno o más dobles enlaces C=C, por ejemplo puede contener dos o más dobles enlaces C=C o tres o más dobles enlaces C=C. En una realización, hay de uno a ocho dobles enlaces C=C en el grupo R3, tal como de uno a seis dobles enlaces C=C.

- 5 R3 puede seleccionarse de hidrógeno, un grupo alquilo de C2-C24 o un derivado del mismo, un alquenilo de C2-C24 o un derivado del mismo y un grupo alquinilo de C2-C24 o un derivado del mismo, o puede seleccionarse de hidrógeno, un grupo alquilo de C6-C24 o un derivado del mismo, un alquenilo de C6-C24 o un derivado del mismo y un grupo alquinilo de C6-C24 o un derivado del mismo.

- 10 R3 es preferiblemente un grupo alquilo, alquenilo o alquinilo de C10-C24, o un derivado del mismo. Preferiblemente, R3 es un grupo alquilo, alquenilo o alquinilo de C10-C20, o un derivado del mismo, tal como un grupo alquilo, alquenilo o alquinilo de C10-C18 o C12-C18, o un derivado del mismo. Puede ser, por ejemplo, un grupo de C12-C24, un grupo de C12-C20 o un grupo de C13-C20 o un grupo de C14-C20.

- 15 En una realización, R3 puede ser un derivado de un grupo alquilo, alquenilo o alquinilo de C10-C24. Preferiblemente, R3 es un derivado de un grupo alquilo, alquenilo o alquinilo de C10-C20, tal como un derivado de un grupo alquilo, alquenilo o alquinilo de C10-C18 o C12-C18. Puede ser, por ejemplo, un grupo de C12-C24, un grupo de C12-C20 o un grupo de C13-C20. En dichas realizaciones, no es necesario que el grupo alquilo, alquenilo o alquinilo sea el único proveedor de átomos de carbono para cumplir con el intervalo establecido; los átomos de carbono también pueden contribuir mediante la modificación de estos grupos para formar el derivado. Esto se aplica en la realización descrita a continuación donde el derivado de un grupo alquilo, alquenilo o alquinilo que está abarcado por la presente invención es uno en el que uno o más (por ejemplo, dos o más) de los átomos de
- 20 hidrógeno en la cadena de hidrocarburos se sustituye con grupos sustituyentes y donde estos grupos sustituyentes incluyen uno o más átomos de carbono.

- En todas las realizaciones en las que se contempla un derivado de un grupo alquilo, alquenilo o alquinilo, un derivado de un grupo alquilo, alquenilo o alquinilo que está abarcado por la presente invención es uno en el que uno o más (por ejemplo, dos o más) de los átomos de carbono en la cadena de hidrocarburos se sustituye con
- 25 heteroátomos. Los heteroátomos pueden seleccionarse, por ejemplo, de O, N, S, SO₂, P, B, Si y combinaciones de los mismos. Por ejemplo, los heteroátomos pueden seleccionarse de O, N, S y combinaciones de los mismos. En una realización, de 1 a 5 átomos de carbono en el grupo se sustituyen con heteroátomos, por ejemplo, 1, 2 o 3 átomos de carbono del grupo podrían sustituirse con heteroátomos. Cuando se sustituyen más de un átomo de carbono en el grupo, los heteroátomos usados pueden ser iguales o pueden ser diferentes.

- 30 Por lo tanto, por ejemplo, el grupo R3 puede incluir un grupo éter, amina, tioéter, sulfona y/o sulfonamida en la cadena.

Claramente, el número de átomos de carbono en el grupo alquilo, alquenilo o alquinilo de R3 se reducirá en la realización en la que es un derivado en el que uno o más de los átomos de carbono en la cadena de hidrocarburos se sustituye con heteroátomos. Sin embargo, el experto podría ver fácilmente cuántos átomos de carbono habrían estado en la cadena de hidrocarburos si uno o más de ellos no hubieran sido sustituidos con heteroátomos.

- 35 Además, en todas las realizaciones en las que se contempla un derivado de un grupo alquilo, alquenilo o alquinilo, otro derivado de un grupo alquilo, alquenilo o alquinilo que está abarcado por la presente invención es uno en el que uno o más (por ejemplo, dos o más) de los átomos de hidrógeno en la cadena de hidrocarburos se sustituye con grupos sustituyentes. En una realización, de 1 a 10 átomos de hidrógeno en el grupo están sustituidos, tal como de 1 a 6, por ejemplo, 1, 2, 3 o 4 de los átomos de hidrógeno en la cadena de hidrocarburos podrían sustituirse con
- 40 grupos sustituyentes. Cuando se sustituye más de un átomo de hidrógeno en el grupo, los grupos sustituyentes usados pueden ser iguales o pueden ser diferentes.

- Por ejemplo, el grupo alquilo, alquenilo o alquinilo puede estar opcionalmente sustituido con uno o más grupos sustituyentes seleccionados independientemente de grupos hidroxilo y amino y carboxilo, y grupos arilo o heteroarilo (especialmente grupos cíclicos y heterocíclicos insaturados con de 5 a 10 átomos (por ejemplo, de 6 a 10 átomos)
- 45 en su anillo, tales como grupos imidazolilo, tiazolilo, tienilo, fenilo, tolilo, xililo, piridinilo, pirimidinilo, pirazinilo, indolilo o naftilo).

Puede ser que el grupo alquilo, alquenilo o alquinilo esté opcionalmente sustituido con uno o más grupos sustituyentes seleccionados independientemente de grupos hidroxilo y amino y carboxilo.

- Puede ser que el grupo alquilo, alquenilo o alquinilo esté opcionalmente sustituido con uno o más grupos
- 50 sustituyentes seleccionados independientemente de grupos arilo o heteroarilo, especialmente grupos cíclicos y heterocíclicos insaturados con de 5 a 10 átomos (por ejemplo, de 6 a 10 átomos) en su anillo, tales como grupos imidazolilo, tiazolilo, tienilo, fenilo, tolilo, xililo, piridinilo, pirimidinilo, pirazinilo, indolilo o naftilo. El propio anillo puede sustituirse, por ejemplo, con uno o más grupos alquilo de C1-6, tales como uno o dos (o más) grupos metilo o etilo, como es el caso en el tolilo y xililo. Preferiblemente, el número total de átomos de carbono en cada uno de los
- 55 grupos sustituyentes es de 5 a 12.

En una realización, el grupo R3 es un alquenilo sustituido; por ejemplo puede ser un grupo (alquilo)-CHOH-(alquenilo), (alquilo)-CHNH₂-(alquenilo), (alquenilo)-CHOH-(alquenilo) o (alquenilo)-CHNH₂-(alquenilo).

Puede ser que el número total de átomos de carbono en dicho alqueno sustituido sea de 10-24, tal como de 10-20 o 10-18 o 12-18,

- 5 En una realización, el grupo R3 es un alquilo sustituido; por ejemplo, puede ser un grupo alquilo que está sustituido con uno o más grupos sustituyentes que se seleccionan independientemente de grupos cíclicos y heterocíclicos insaturados con de 5 a 10 átomos (por ejemplo, de 6 a 10 átomos) en su anillo. Preferiblemente es un grupo alquilo que está sustituido con dos o más grupos sustituyentes que se seleccionan independientemente de grupos cíclicos y heterocíclicos insaturados con de 5 a 10 átomos (por ejemplo, de 6 a 10 átomos) en su anillo. En una realización, los grupos sustituyentes son grupos cíclicos insaturados con de 5 a 10 átomos (por ejemplo, de 6 a 10 átomos) en su anillo y con un número total de átomos de carbono de 5 a 12, tales como grupos fenilo o naftilo o toliilo o xililo.

- 10 En una realización, hay dos grupos sustituyentes en el mismo átomo de carbono en el grupo alquilo, y preferiblemente estos dos grupos sustituyentes son iguales.

- 15 En una realización, R3 es un derivado de un grupo alquilo de C10-C24, donde el grupo alquilo es un grupo de C1-12 y este está sustituido con uno o más grupos sustituyentes de C5-12 seleccionados independientemente de grupos arilo o heteroarilo, especialmente grupos cíclicos y heterocíclicos insaturados con de 5 a 10 átomos (por ejemplo, de 6 a 10 átomos) en su anillo. Por lo tanto, el número total de átomos de carbono en el grupo R3 es de C10-C24, y está formado por átomos de carbono del grupo alquilo y átomos de carbono de los grupos sustituyentes arilo o heteroarilo.

En una realización, R3 es un derivado de un grupo alquilo de C10-C20, tal como un derivado de un grupo alquilo de C10-C18 o C12-C18. Puede ser, por ejemplo, un grupo de C12-C24, un grupo de C12-C20 o un grupo de C13-C20.

- 20 Puede ser que el grupo alquilo sea un grupo de C1-8 y este esté sustituido con uno o más grupos sustituyentes de C5-12 seleccionados independientemente de grupos arilo o heteroarilo, especialmente grupos cíclicos y heterocíclicos insaturados con de 5 a 10 átomos (por ejemplo, de 6 a 10 átomos) en su anillo. Preferiblemente, el grupo alquilo es un grupo de C1-6 (por ejemplo, de C1, C2, C3 o C4) y este está sustituido con uno o más grupos sustituyentes de C5-12 seleccionados independientemente de grupos arilo o heteroarilo, especialmente grupos cíclicos y heterocíclicos insaturados con de 5 a 10 átomos (por ejemplo, de 6 a 10 átomos) en su anillo.

- 25 En una realización, los grupos sustituyentes en el derivado de un grupo alquilo se seleccionan de grupos cíclicos insaturados con de 5 a 10 átomos (por ejemplo, de 6 a 10 átomos) en su anillo, tales como grupos fenilo o naftilo o toliilo o xililo, especialmente grupos cíclicos insaturados con 6 átomos en su anillo, tales como los grupos fenilo o toliilo o xililo.

En la Fórmula I y la Fórmula Ia, en una realización el grupo R3 no está sustituido,

- 30 En la Fórmula I y la Fórmula Ia, puede ser que en R3 uno o más (por ejemplo, dos o más) de los átomos de carbono en la cadena de hidrocarburos se sustituyan con heteroátomos y uno o más (por ejemplo, dos o más) de los átomos de hidrógeno en la cadena de hidrocarburos se sustituya con grupos sustituyentes. Así, por ejemplo, el grupo R3 puede incluir un grupo amida o anhídrido en la cadena.

El grupo alquilo, alqueno o alquino puede ser de cadena lineal o ramificada; en una realización es una cadena lineal.

- 35 En la Fórmula I y la Fórmula Ia, en una realización el grupo R3 es un grupo alqueno de C10-C24 o un grupo alqueno de C12-C24, tal como un grupo alqueno de C12-C20 o un grupo alqueno de C14-C20.

- 40 En la Fórmula I y la Fórmula Ia, cuando el grupo R3 es un grupo alqueno (o un derivado del mismo), puede ser que el doble enlace C=C esté configurado en Z (cis) o configurado en E (trans). Cuando hay más de un doble enlace, estos pueden estar todos configurados en Z, o pueden estar todos configurados en E, o puede haber combinaciones de dobles enlaces configurados en Z y configurados en E. En una realización, todos los dobles enlaces C=C están configurados en Z.

Preferiblemente, R3 es un alqueno de C10-C24 y puede, por ejemplo, ser un alqueno de cadena lineal que tiene de 10 a 20 átomos de carbono. Preferiblemente, R3 es un alqueno de C12-C18.

- 45 En la Fórmula I y la Fórmula Ia, preferiblemente el grupo alqueno R3 tiene de uno a cinco dobles enlaces C=C, tal como de uno a cuatro dobles enlaces C=C, por ejemplo, de uno a tres dobles enlaces C=C, tales como dos o tres dobles enlaces C=C.

En la Fórmula I y la Fórmula Ia preferiblemente el grupo R3 es un grupo alqueno y el (o cada) doble enlace está localizado en la posición de carbono 5 en la cadena o superior, tal como la posición 6 o superior, o la posición 7 o superior, preferiblemente el (o cada) doble enlace C=C está localizado en la posición 8 o superior.

- 50 Más preferiblemente, R3 es un alqueno de C14-C18 (por ejemplo, un alqueno de C16 o C17) que tiene de uno a tres dobles enlaces C=C, tal como dos o tres dobles enlaces C=C, por ejemplo, R3 puede ser un alqueno de C17 que tiene tres dobles enlaces C=C.

En una realización de Fórmula I y Fórmula Ia, el alqueno R3 es un 8,11,14-heptadecatrieno. En una realización,

todos los dobles enlaces están configurados en Z.

En la Fórmula I y la Fórmula Ia, en general, L3 puede ser cualquier grupo enlazante siempre que este grupo enlazante sea divalente. Preferiblemente, el grupo enlazante L3 tiene de 1 a 18 átomos de carbono, especialmente de 1 a 12 átomos de carbono, tal como de 1 a 6 átomos de carbono, por ejemplo, 1, 2, 3 o 4 átomos de carbono.

- 5 Ejemplos de grupos enlazantes divalentes incluyen grupos alquileo, grupos cicloalquileo, grupos alquenilo, grupos éter, grupos imino, grupos carbonilo (incluyendo grupos éster y grupos amido y grupos fosfato), grupos (hetero)arileno, grupos amino, grupos tioéter y restos divalentes que contienen cualquiera de estos grupos divalentes unidos entre sí en serie. El grupo enlazante puede estar opcionalmente sustituido, por ejemplo, con uno o más grupos hidroxilo, amino y/o carboxilo.
- 10 En la Fórmula I y la Fórmula Ia, en una realización, el grupo enlazante contiene al menos un heteroátomo seleccionado de O, P, N y S. En una realización de este tipo, al menos uno de dichos heteroátomos está localizado en la cadena principal del enlazante, en lugar de como una ramificación o grupo sustituyente. Por ejemplo, el grupo enlazante puede ser un éster, o un éter, o un tioéter, o un amido, o un amino o un grupo enlazante que contiene fosfato.
- 15 Ejemplos específicos de grupos enlazantes que contienen uno o más heteroátomos, estando uno o más de los heteroátomos localizados en la cadena principal del enlazante, incluyen: $-\text{OC}(=\text{O})-$, $-\text{OC}(=\text{O})\text{CH}_2-$, $-\text{NHC}(=\text{O})-$, $-\text{NHC}(=\text{O})\text{CH}_2-$, $-\text{N}(\text{CH}_2)\text{C}(=\text{O})-$, $-\text{N}(\text{CH}_2)\text{C}(=\text{O})\text{CH}_2-$, $-\text{OCH}_2-$, $-\text{O}(\text{CH}_2)_2-$, $-\text{O}(\text{CH}_2)_3-$, $-\text{O}(\text{CHOH})-$, $-\text{O}(\text{CHOH})\text{CH}_2-$, $-\text{O}(\text{CHNH}_2)-$, $-\text{O}(\text{CHNH}_2)\text{CH}_2-$, $-(\text{CH}_2)\text{COO}(\text{CH}_2)-$, $-\text{S}(\text{CH}_2)-$, $-(\text{CH}_2)\text{S}(\text{CH}_2)-$, $-\text{O}(\text{PO}_2)\text{O}(\text{CH}_2)-$, y $-\text{O}(\text{PO}_2)\text{O}(\text{CH}_2)_2-$.

En la Fórmula I y la Fórmula Ia, en una realización, L3 es un grupo enlazante que se selecciona de:

- (i) un grupo enlazante alquileo de C1-C12, por ejemplo, un grupo enlazante alquileo de C1-C8, tal como metileno o etileno o propileno o butileno o pentileno;
- (ii) un grupo enlazante éter, tal como $-(\text{CH}_2)_p\text{O}(\text{CH}_2)_q-$, donde p y q representan independientemente un número entero de 0 a 3, por ejemplo, de 1 a 3;
- (iii) un grupo enlazante alquenilo de C2-C6, tal como etenileno;
- (iv) un grupo enlazante que contiene carbonilo; especialmente un grupo enlazante éster, tal como $-(\text{CH}_2)_p\text{C}(=\text{O})\text{O}(\text{CH}_2)_q-$, o $-(\text{CH}_2)_p\text{OC}(=\text{O})(\text{CH}_2)_q-$, donde p y q representan independientemente un número entero de 0 a 3, por ejemplo, de 1 a 3, o un grupo enlazante amido, tal como $-(\text{CH}_2)_p\text{NRzC}(=\text{O})(\text{CH}_2)_q-$, o $-(\text{CH}_2)_p\text{C}(=\text{O})\text{NRz}(\text{CH}_2)_q-$, donde p y q representan independientemente un número entero de 0 a 3, por ejemplo, de 1 a 3 y Rz es H o alquilo de C1-C4;
- (v) un enlazante (hetero)arileno, tal como $-(\text{CH}_2)_p(\text{Ar})(\text{CH}_2)_q-$, donde p y q representan independientemente un número entero de 0 a 3, por ejemplo, de 1 a 3, y Ar es un grupo sustituyente arileno de C6-C8, tal como fenileno, o un grupo sustituyente heteroarileno de anillo de 5 a 8 miembros, tal como furileno, tiofenileno o piridileno;
- (vi) un enlazante de amina de fórmula $-\text{RxN}(\text{Rz})\text{Ry}-$, por ejemplo en donde Rx y Ry son independientemente alquileo de C1-C4 y Rz es H o alquilo de C1-C4, tal como $-\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)\text{CH}_2-$;
- (vii) un enlazante de tioéter, tal como $-(\text{CH}_2)_p\text{S}(\text{CH}_2)_q-$, donde p y q representan independientemente un número entero de 0 a 3, por ejemplo, de 1 a 3;
- (viii) un enlazante glicósido, tal como un grupo X-R4, en el que R4 es un grupo alquilo, cicloalquilo, alquenilo o alquililo de C1-C12 y X es $-\text{O}-$, $-\text{PR}^a-$, $-\text{NR}^a-$, $-\text{S}-$ o $-\text{CR}^a\text{R}^b-$, en donde R^a y R^b se seleccionan independientemente del grupo que consiste en hidrógeno y alquilo de C1-C4.

En la Fórmula I y la Fórmula Ia, en una realización, L3 es un grupo enlazante que se selecciona de:

- (i) un grupo enlazante alquileo de C1-C6, por ejemplo, un grupo enlazante alquileo de C1-C5, tal como metileno o etileno;
- (ii) un grupo enlazante éter, tal como $-(\text{CH}_2)_p\text{O}(\text{CH}_2)_q-$, donde p y q representan independientemente un número entero de 1 a 3, y p+q es igual a 4 o menos;
- (iii) un grupo enlazante alquenilo de C2-C4 tal como etenileno;
- (iv) un grupo enlazante éster tal como $-(\text{CH}_2)_p\text{C}(=\text{O})\text{O}(\text{CH}_2)_q-$, o $-(\text{CH}_2)_p\text{OC}(=\text{O})(\text{CH}_2)_q-$, donde p y q representan cada uno independientemente un número entero de 0 a 3, y p+q es igual a 4 o menos, o un grupo enlazante amido, tal como $-(\text{CH}_2)_p\text{NRzC}(=\text{O})(\text{CH}_2)_q-$, o $-(\text{CH}_2)_p\text{C}(=\text{O})\text{NRz}(\text{CH}_2)_q-$, donde p y q representan independientemente un número entero de 0 a 3, y p+q es igual a 4 o menos, y Rz es H o alquilo de C1-C4;
- (v) un enlazante de amina de fórmula $-\text{RxN}(\text{Rz})\text{Ry}-$, por ejemplo en donde Rx y Ry son alquileo de C1-C4, por ejemplo, alquileo de C1 o C2, y Rz es H o alquilo de C1-C4, por ejemplo, alquilo de C1 o C2;

(vi) un enlazante de tioéter tal como $-(CH_2)_pS(CH_2)_q-$, donde p y q representan independientemente un número entero de 1 a 3, y p+q es igual a 4 o menos.

En la Fórmula I y la Fórmula Ia, en una realización, L3 es un grupo enlazante que se selecciona de:

(i) un grupo enlazante alquileo de C1-C4 tal como metileno o etileno;

5 (ii) un grupo enlazante éter, tal como $-(CH_2)_pO(CH_2)_q-$, donde p y q representan independientemente un número entero de 1 a 3, y p+q es igual a 4 o menos;

(iii) un grupo enlazante alqueno de C2-C4 tal como etenileno;

(iv) un grupo enlazante éster tal como $-(CH_2)_pC(=O)O(CH_2)_q-$, o $-(CH_2)_pOC(=O)(CH_2)_q-$, donde p y q representan cada uno independientemente un número entero de 0 a 3, y p+q es igual a 4 o menos, o un grupo enlazante amido, tal como $-(CH_2)_pNRzC(=O)(CH_2)_q-$, o $-(CH_2)_pC(=O)NRz(CH_2)_q-$, donde p y q representan independientemente un número entero de 0 a 3, y p+q es igual a 4 o menos, y Rz es H o alquilo de C1-C3;

(v) un enlazante de amina de fórmula $-RxN(Rz)Ry-$, por ejemplo en donde Rx y Ry son alquileo de C1-C4, por ejemplo, alquileo de C1 o C2, y Rz es H o alquilo de C1-C4, por ejemplo, alquilo de C1 o C2;

15 (vi) un enlazante de tioéter tal como $-(CH_2)_pS(CH_2)_q-$, donde p y q representan independientemente un número entero de 1 a 3, y p+q es igual a 4 o menos.

En la Fórmula I y la Fórmula Ia, se prefiere que L3 sea un grupo enlazante que sea un grupo enlazante alquileo de C1-C12 o un grupo enlazante éster de C1-C12, o un grupo enlazante amido de C1-12, más preferiblemente un grupo enlazante alquileo de C1-C8 o un grupo enlazante éster de C1-C8 o un grupo enlazante amido de C1-8. En una realización, los grupos enlazantes alquileo son de cadena lineal. En otra realización, los grupos enlazantes son grupos alquileo ramificados. Por ejemplo, L3 puede representar un grupo enlazante que es un grupo enlazante alquileo de cadena lineal de C1-C12 (tal como un grupo enlazante alquileo de cadena lineal de C1-C8 o C1-C6) o un grupo enlazante alquileo de cadena ramificada de C2-C12 (tal como un grupo enlazante alquileo de cadena ramificada de C2-C8, o C2-C6, o C3-C6) o un grupo éster de C1-C12 (tal como uno de C1-C8 o C1-C6) o un grupo amido de C1-C12 (tal como de C1-C8 o C1-C6).

25 En la Fórmula I y la Fórmula Ia, puede ser que L3 represente un grupo enlazante que sea un grupo enlazante alquileo de C1-C6 o un grupo éster de C1-C6 o un grupo amido de C1-C6, más preferiblemente un grupo enlazante alquileo de C1-C5 o un grupo éster de C1-C5 o grupo amido de C1-C5, tal como un grupo enlazante alquileo de C1-C4 o un grupo éster de C1-C4 o un grupo amido de C1-C4. Por lo tanto, puede ser metileno, etileno, propileno, butileno o pentileno, o un grupo enlazante éster $-(CH_2)_pC(=O)O(CH_2)_q-$ o $-(CH_2)_pOC(=O)(CH_2)_q-$, donde p y q representan cada uno independientemente un número entero de 0 a 3, especialmente 0, 1 o 2, y p+q es igual a 4 o menos, especialmente 3 o menos, o un grupo amido $-(CH_2)_pNRzC(=O)(CH_2)_q-$, o $-(CH_2)_pC(=O)NRz(CH_2)_q-$, donde p y q representan independientemente un número entero de 0 a 3, especialmente 0, 1 o 2, y p+q es igual a 4 o menos, especialmente 3 o menos, y Rz es H o alquilo de C1-C3, especialmente H o alquilo de C1.

35 En una realización, de Fórmula I y Fórmula Ia, L3 representa un grupo enlazante que es un grupo enlazante alquileo de C1-C4, tal como metileno, etileno o propileno, o un grupo enlazante éster $-(CH_2)_pC(=O)O(CH_2)_q-$ o $-(CH_2)_pOC(=O)(CH_2)_q-$, donde p y q representan cada uno independientemente un número entero de 0 a 3, especialmente 0, 1 o 2, y p+q es igual a 3 o menos, especialmente 2 o menos, o un grupo amido $-(CH_2)_pNRzC(=O)(CH_2)_q-$, o $-(CH_2)_pC(=O)NRz(CH_2)_q-$, donde p y q representan independientemente un número entero de 0 a 3, especialmente 0, 1 o 2, y p+q es igual a 3 o menos, especialmente 2 o menos, y Rz es H o alquilo de C1-C2, especialmente H.

En una realización, en la Fórmula I y la Fórmula Ia, L3 es equivalente a CH_2-L2 .

Puede ser que el grupo enlazante L3 sea un grupo enlazante O-éster, un grupo enlazante C-éster, un grupo enlazante éter, un grupo enlazante carbonilo, un grupo enlazante amino, un grupo enlazante N-amido, un grupo enlazante C-amido, un grupo enlazante tioéter o un grupo enlazante alquilo.

45 En la Fórmula I y la Fórmula Ia, en una realización L3 es $-CH_2-$, $-CH_2CH_2-$, $-CH_2CH_2CH_2-$, $-CH_2O-C(=O)-$, $-O-C(=O)-$, $-NH-$, $-C(=O)-$, $-C(=O)-CH_2-$, $-O-CH_2-C(=O)-$, $-C(=O)-O-$, $-NHC(=O)-$, $-C(=O)NH-$, $-O-$, $-CH_2-NH-$, $-CH_2-NH-CH_2-$, $-S-$, $-S-CH_2-$, $-CH_2-S-CH_2-$, o $-CH_2-O-$.

En la Fórmula I y la Fórmula Ia, en una realización L3 es $-CH_2CH_2-$, $-CH_2CH_2CH_2-$, $-CH_2O-C(=O)-$, $-CH_2-NH-$, $-CH_2-NH-CH_2-$, $-CH_2-S-CH_2-$, o $-CH_2-O-$.

50 En una realización, L3 es $-O-C(=O)-$, $-NH-$, $-C(=O)-$, $-C(=O)-CH_2-$, $-O-CH_2-C(=O)-$, $-C(=O)-O-$, $-NHC(=O)-$, $-C(=O)NH-$, $-O-$, $-CH_2-NH-$, $-CH_2-NH-CH_2-$, $-S-$, $-S-CH_2-$, $-CH_2-S-CH_2-$, o $-CH_2-O-$.

En la Fórmula I y la Fórmula Ia, en una realización, R2 y R3, que pueden ser iguales o diferentes, son cada uno de ellos un grupo alquilo, alqueno o alquino de C10-C24, o un derivado del mismo. Preferiblemente, R2 y R3, que

pueden ser iguales o diferentes, son cada uno de ellos un grupo alquilo, alqueno o alquino de C10-C20, o un derivado del mismo, tal como un grupo alquilo, alqueno o alquino de C10-C18 o C12-C18, o un derivado del mismo. Puede ser, por ejemplo, que R2 y R3, que pueden ser iguales o diferentes, sean cada uno un grupo de C12-C24, un grupo de C12-C20 o un grupo de C14-C20.

- 5 En la Fórmula I y la Fórmula Ia, en una realización, R2 y R3, que pueden ser iguales o diferentes, son cada uno de ellos un alqueno de C10-C24 (o un derivado del mismo). Por ejemplo, tanto R2 como R3 pueden ser preferiblemente un alqueno de cadena lineal que tiene de 10 a 20 átomos de carbono, por ejemplo, un alqueno de cadena lineal de C12-C18 o un alqueno de cadena lineal de C14-18. En una realización, todos los dobles enlaces están configurados en Z. En una realización, tanto R2 como R3 son grupos alqueno de C10-C24 que tienen de uno a cinco dobles enlaces C=C, por ejemplo, cada uno de ellos puede ser independientemente un alqueno de cadena lineal de C12-C18 que tiene de uno a cuatro dobles enlaces C=C, tal como un alqueno de cadena lineal de C16, C17 o C18 que tiene de uno a tres dobles enlaces C=C, por ejemplo, dos o tres dobles enlaces C=C.

En la Fórmula I y la Fórmula Ia, preferiblemente R2 y R3 son ambos un alqueno de C17 que tiene tres dobles enlaces C=C. Más preferiblemente, R2 y R3 son ambos 8,11,14-heptadecatrieno.

- 15 En la Fórmula I y la Fórmula Ia, en una realización, L2 y L3, que pueden ser iguales o diferentes, son cada uno de ellos un grupo enlazante O-éster. Por ejemplo, tanto L2 como L3 pueden ser preferiblemente ambos un grupo enlazante -OC(=O)-.

En una realización preferida, en la Fórmula I y la Fórmula Ia, L2 es un grupo enlazante O-éster y L3 es CH₂-L2. Por ejemplo, L2 puede ser preferiblemente un grupo enlazante -OC(=O)- y L3 es CH₂-L2.

- 20 Como se usa en la presente memoria, el término "carbohidrato" se refiere a un compuesto que comprende átomos de carbono, átomos de hidrógeno y átomos de oxígeno. Un grupo de carbohidrato puede comprender átomos además de carbono, hidrógeno y oxígeno, pero contendrá al menos estos tipos de átomos. El término "carbohidrato" abarca formas tanto cicladas como de cadena abierta de un compuesto que comprende carbono, hidrógeno y oxígeno. Así, los compuestos que comprenden cadenas abiertas, tales como sorbitol y manitol, también están abarcados por el término "carbohidrato". Sin embargo, se prefieren los carbohidratos cíclicos. Se pretende que el término "carbohidrato" se utilice en su sentido más amplio para cubrir azúcares y sacáridos, tales como, pero no limitado a, monosacáridos, disacáridos, oligosacáridos y polisacáridos. Ejemplos de grupos de carbohidratos incluyen, pero no se limitan a, D-arabinosa, L-arabinosa, D-ribosa, L-ribosa, D-xilosa, L-xilosa, D-glucosa, L-glucosa, D-fructosa, L-fructosa, D-galactosa, L-galactosa, D-manosa, L-manosa, D-altrosa, L-altrosa, D-alosa, L-alosa, D-gulosa, L-gulosa, D-idosa, L-idosa, D-talosa, L-talosa, D-sacarosa, L-sacarosa y D-lactosa.

Como se usa en la presente memoria, el término "alquilo" se refiere a un grupo alquilo saturado de cadena lineal o cadena ramificada. Los ejemplos de grupos alquilo incluyen, pero no se limitan a, metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, sec-butilo, terc-butilo, pentilo, isopentilo, nen-pentilo, isoamilo, hexilo, heptilo, octilo o nonilo.

- 35 Como se usa en la presente memoria, el término "alqueno" se refiere a un grupo hidrocarburo insaturado de cadena lineal o cadena ramificada que tiene uno o más dobles enlaces carbono-carbono. Los ejemplos de grupos alqueno incluyen, pero no se limitan a, deceno, dodeceno, undeceno, trideceno, tetradeceno, pentadeceno, hexadeceno, heptadeceno, octadeceno y nonadeceno.

Como se usa en la presente memoria, el término "alquino" se refiere a un grupo hidrocarburo insaturado de cadena lineal o cadena ramificada que tiene uno o más triples enlaces carbono-carbono.

- 40 Como se usa en la presente memoria, el término "hidroxilo" se refiere a -OH.

Como se usa en la presente memoria, el término "amino" se refiere a -NRR', en donde R y R' se seleccionan independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, heteroalquilo, arilo, carbocicilo y heterocicilo, o donde R y R' pueden combinarse para formar un grupo heterocicilo. Preferiblemente, R y R' tienen de 0 a 6 átomos de carbono, tal como de 0 a 4 átomos de carbono, por ejemplo, 0 o 1 o 2 átomos de carbono.

- 45 Como se usa en la presente memoria, el término "amido" se refiere a -N(COR)R', en el que R y R' se seleccionan independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, heteroalquilo, arilo, carbocicilo y heterocicilo. Preferiblemente, R y R' tienen de 0 a 6 átomos de carbono, tal como de 0 a 4 átomos de carbono, por ejemplo, 0 o 1 o 2 átomos de carbono.

- 50 Como se usa en la presente memoria, el término "grupo enlazante carbonilo" se refiere a un grupo -C(=O)- o -C(=O)-R'', en el que R'' se selecciona del grupo que consiste en alquilo, heteroalquilo, arilo, carbocicilo y heterocicilo. Preferiblemente R'' tiene de 1 a 6 átomos de carbono, tal como de 1 a 4 átomos de carbono, por ejemplo 1 o 2 átomos de carbono.

- 55 Como se usa en la presente memoria, el término "grupo enlazante C-éster" se refiere a un grupo -C(=O)O- o -C(=O)O-R'', en el que R'' se selecciona del grupo que consiste en alquilo, alqueno, heteroalquilo, arilo, carbocicilo y heterocicilo. Preferiblemente R'' tiene de 1 a 6 átomos de carbono, tal como de 1 a 4 átomos de carbono, por

ejemplo 1 o 2 átomos de carbono.

Como se usa en la presente memoria, el término "grupo enlazante O-éster" se refiere a un grupo $-\text{OC}(=\text{O})-$ o $-\text{OC}(=\text{O})\text{R}''-$, en el que R'' se selecciona del grupo que consiste en alquilo, alquenilo, heteroalquilo, arilo, carbociclilo y heterociclilo. Preferiblemente R'' tiene de 1 a 6 átomos de carbono, tal como de 1 a 4 átomos de carbono, por ejemplo 1 o 2 átomos de carbono.

Como se usa en la presente memoria, el término "grupo enlazante C-amido" se refiere a un grupo $-\text{C}(=\text{O})\text{NH}-$ o $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}''-$, en el que R'' se selecciona del grupo que consiste en alquilo, alquenilo, heteroalquilo, arilo, carbociclilo y heterociclilo. Preferiblemente R'' tiene de 1 a 6 átomos de carbono, tal como de 1 a 4 átomos de carbono, por ejemplo 1 o 2 átomos de carbono.

- 10 Como se usa en la presente memoria, el término "grupo enlazante N-amido" se refiere a un grupo $-\text{NHC}(=\text{O})-$ o $-\text{NR}''\text{C}(=\text{O})-$, en el que R'' se selecciona del grupo que consiste en alquilo, alquenilo, heteroalquilo, arilo, carbociclilo y heterociclilo. Preferiblemente R'' tiene de 1 a 6 átomos de carbono, tal como de 1 a 4 átomos de carbono, por ejemplo 1 o 2 átomos de carbono.

- 15 Como se usa en la presente memoria, el término "grupo enlazante éter" se refiere a un grupo $-\text{O}-$, $-\text{O}-\text{R}''-$, $-\text{R}''-\text{O}-$ o $-\text{R}''-\text{O}-\text{R}''-$, en el que R'' se selecciona del grupo que consiste en alquilo, alquenilo, heteroalquilo, arilo, carbociclilo y heterociclilo. Preferiblemente R'' tiene de 1 a 6 átomos de carbono, tal como de 1 a 4 átomos de carbono, por ejemplo, 1 o 2 átomos de carbono.

- 20 Como se usa en la presente memoria, el término "grupo enlazante tioéter" se refiere a un grupo $-\text{S}-$, $-\text{S}-\text{R}''-$, $-\text{R}''-\text{S}-$ o $-\text{R}''-\text{S}-\text{R}''-$, en el que R'' se selecciona del grupo que consiste en alquilo, alquenilo, heteroalquilo, arilo, carbociclilo y heterociclilo. Preferiblemente R'' tiene de 1 a 6 átomos de carbono, tal como de 1 a 4 átomos de carbono, por ejemplo, 1 o 2 átomos de carbono.

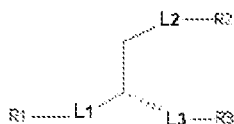
La sal farmacéuticamente aceptable puede ser, por ejemplo, una de las establecidas en P. H. Stahl and C. G. Wermuth, editors, Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties, Selection and Use, Weinheim/Zürich: Wiley-VCH/VHCA, 2002.

- 25 Los compuestos de Fórmula I y la pueden contener uno o más átomos de carbono asimétricos (centros quirales) y, por lo tanto, pueden existir en formas racémicas y ópticamente activas. La presente divulgación abarca todas las formas estereoisoméricas de los compuestos de Fórmula I. Por lo tanto, los isómeros ópticos o enantiómeros, racematos, diastereómeros y mezclas de diastereómeros también están incluidos en los compuestos de Fórmula I y la.

- 30 Por lo tanto, la presente divulgación se refiere a un compuesto de Fórmula I o la, que puede estar en forma de un enantiómero, un diastereómero, un racemato o una mezcla de diastereómeros, y que puede proporcionarse en forma de una sal o solvato farmacéuticamente aceptable de la fórmula indicada.

En una realización, el producto se proporciona en forma de una mezcla de diastereómeros; esta mezcla puede tener propiedades de solubilidad mejoradas que a su vez pueden hacer que sea más fácil trabajar con el compuesto y más fácil formularlo como una composición farmacéutica o nutracéutica.

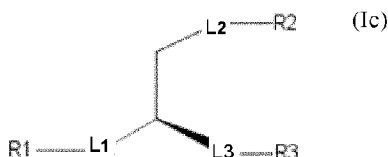
- 35 En una realización, el compuesto de Fórmula I o la tiene la siguiente fórmula:



(Ib)

donde los grupos R_1 , R_2 , R_3 , L_1 , L_2 y L_3 pueden adoptar cualquiera de las definiciones anteriores.

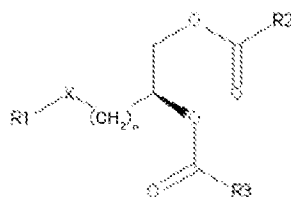
En una realización preferida, el compuesto de Fórmula I o la tiene la siguiente fórmula:



(Ic)

- 40 donde los grupos R_1 , R_2 , R_3 , L_1 , L_2 y L_3 pueden adoptar cualquiera de las definiciones anteriores.

En una realización, el compuesto de Fórmula I o la tiene la siguiente fórmula:



(Id)

en donde los grupos R1, R2, R3 pueden tomar cualquiera de las definiciones anteriores, y X está ausente o es -O-, -NR^a-, -S- o -CR^aR^b-, en donde R^a y R^b se seleccionan independientemente del grupo que consiste en hidrógeno y alquilo de C1-C4, y n es un número entero de 1 a 6, por ejemplo, 1, 2 o 3.

5 En una realización:

R1 es un grupo carbohidrato o un derivado del mismo;

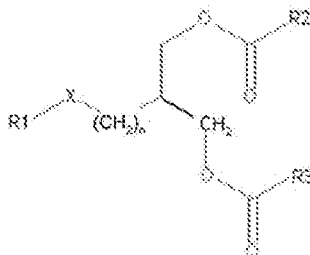
X está ausente o es -O-, -NR^a-, -S- o -CR^aR^b-, en donde R^a y R^b se seleccionan independientemente del grupo que consiste en hidrógeno y alquilo de C1-C4;

n es un número entero de 1 a 6, por ejemplo, 1, 2 o 3;

10 R2 es un grupo alquilo, alquenilo o alquinilo de C10-C24 o un derivado del mismo; y

R3 es un grupo alquilo, alquenilo o alquinilo de C10-C24 o un derivado del mismo;

Según la invención, el compuesto de Fórmula I o la tiene la siguiente fórmula:



(Ie)

15 en el que los grupos R1, R2, R3 se definen en la reivindicación 1 adjunta, y X está ausente o es -O-, -NR^a-, -S- o -CR^aR^b-, en donde R^a y R^b se seleccionan independientemente del grupo que consiste en hidrógeno y alquilo de C1-C4, y n es un número entero de 1 a 6, por ejemplo, 1, 2 o 3.

En una realización:

R1 es un grupo carbohidrato;

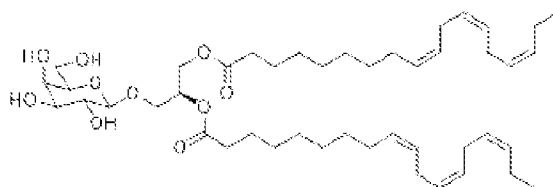
20 X está ausente o es -O-, -NR^a-, -S- o -CR^aR^b-, en donde R^a y R^b se seleccionan independientemente del grupo que consiste en hidrógeno y alquilo de C1-C4;

n es un número entero de 1 a 6, por ejemplo, 1, 2 o 3;

R2 es un grupo alquilo, alquenilo o alquinilo de C10-C24 o un derivado del mismo como se define en la reivindicación 1 adjunta; y

25 R3 es un grupo alquilo, alquenilo o alquinilo de C10-C24 o un derivado del mismo como se define en la reivindicación 1 adjunta.

En una realización, el compuesto de Fórmula I o la tiene la siguiente fórmula:

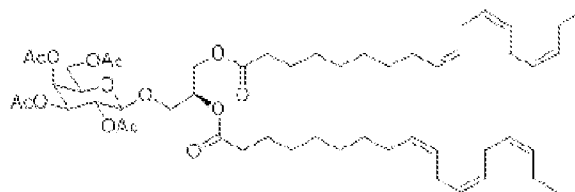


Fórmula II

En una realización, el compuesto de Fórmula I o la es 1,2-dioctadecatienil-3-O-β-D-galactosil-sn-glicerol.

En una realización, el compuesto de Fórmula I o la es C₄₅H₇₄O₁₀.

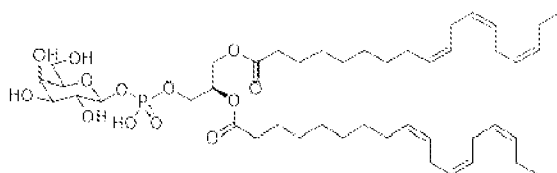
En una realización, el compuesto de Fórmula I o la tiene la siguiente fórmula:



Fórmula III

5 En una realización, el compuesto de Fórmula I o la es C₅₃H₈₂O₁₄

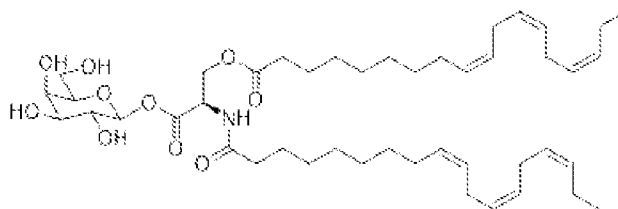
En una realización, el compuesto de Fórmula I o la tiene la siguiente fórmula:



Fórmula IV

En una realización, el compuesto de Fórmula I o la es C₄₅H₇₅O₁₃P.

En una realización, el compuesto de Fórmula I o la tiene la siguiente fórmula:

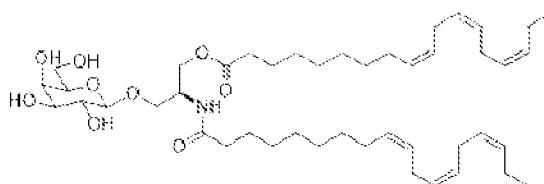


Fórmula V

10

En una realización, el compuesto de Fórmula I o la es C₄₅H₇₃O₁₀N.

En una realización, el compuesto de Fórmula I o la tiene la siguiente fórmula:



Fórmula VI

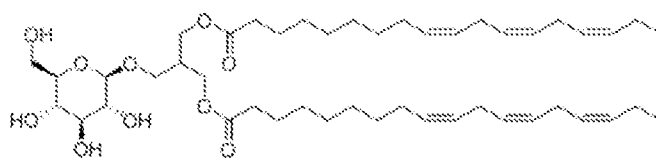
En una realización, el compuesto de Fórmula I o la es C₄₅H₇₅O₉N.

15 En una realización, el compuesto de Fórmula I o la es un galactolípido, preferiblemente un glicoglicerolípido.

En una realización, el compuesto de Fórmula I o la es 1,2-dioctadecatienil-3-O-β-D-galactosil-sn-glicerol.

En una realización, el compuesto de Fórmula I o la es C₄₅H₇₄O₁₀. En otra realización, el compuesto de Fórmula I o la es C₅₃H₈₂O₁₄-

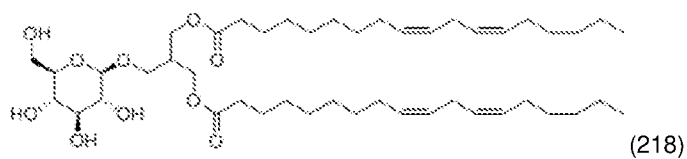
En una realización, el compuesto de Fórmula I o la tiene la siguiente fórmula:



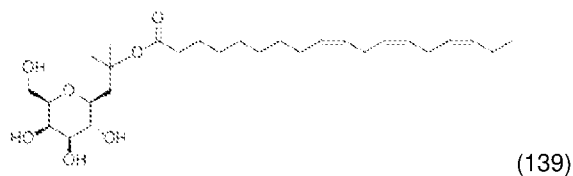
(99)

20

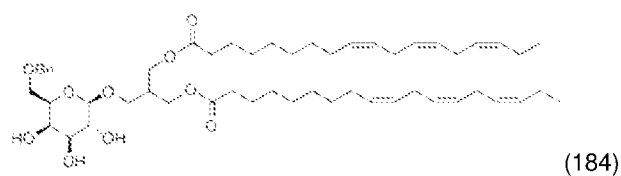
En una realización, el compuesto de Fórmula I o la tiene la siguiente fórmula:



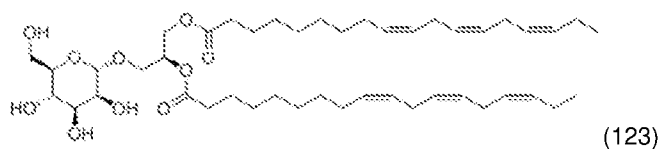
En una realización, el compuesto de Fórmula I o la tiene la siguiente fórmula:



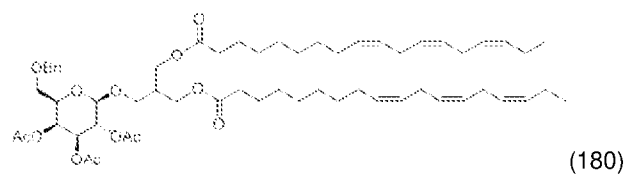
En una realización, el compuesto de Fórmula I o la tiene la siguiente fórmula:



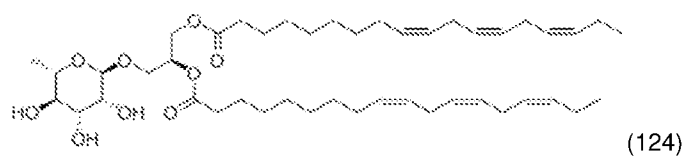
En una realización, el compuesto de Fórmula I o la tiene la siguiente fórmula:



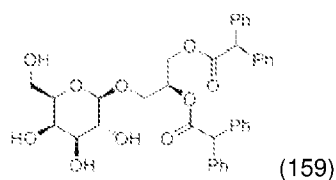
En una realización, el compuesto de Fórmula I o la tiene la siguiente fórmula:



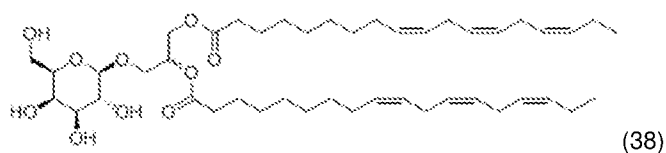
10 En una realización, el compuesto de Fórmula I o la tiene la siguiente fórmula:



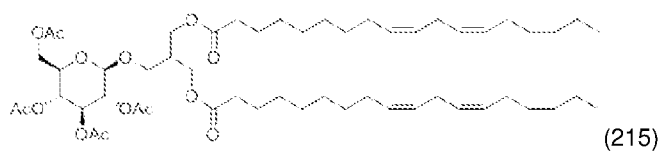
En una realización, el compuesto de Fórmula I o la tiene la siguiente fórmula:



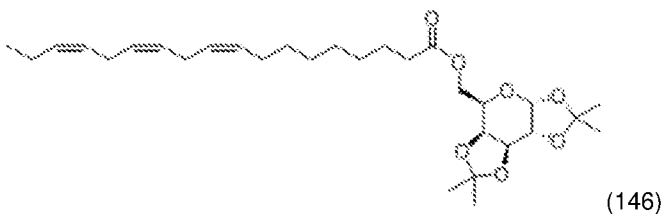
En una realización, el compuesto de Fórmula I o la tiene la siguiente fórmula:



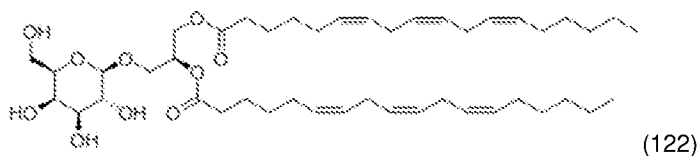
En una realización, el compuesto de Fórmula I o la tiene la siguiente fórmula:



En una realización, el compuesto de Fórmula I o la tiene la siguiente fórmula;

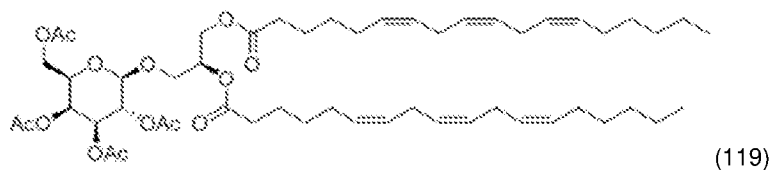


En una realización, el compuesto de Fórmula I o la tiene la siguiente fórmula:

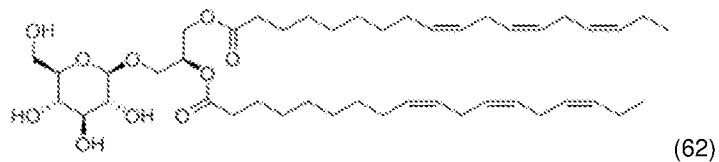


5

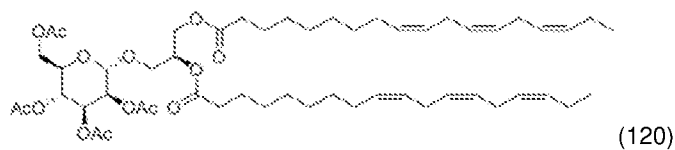
En una realización, el compuesto de Fórmula I o la tiene la siguiente fórmula:



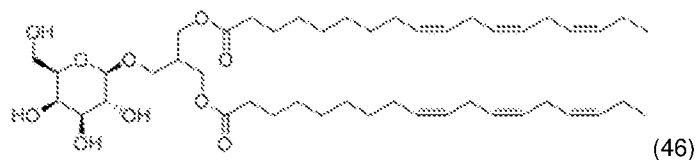
En una realización, el compuesto de Fórmula I o la tiene la siguiente fórmula:



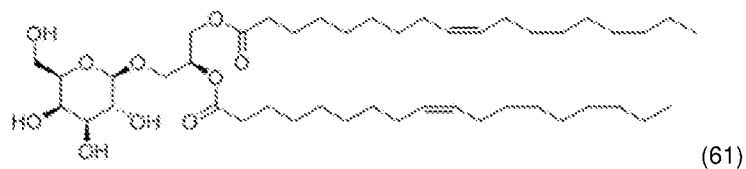
10 En una realización, el compuesto de Fórmula I o la tiene la siguiente fórmula:



En una realización, el compuesto de Fórmula I o la tiene la siguiente fórmula:

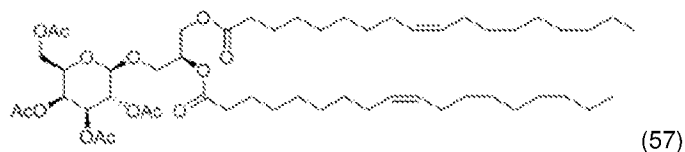


En una realización, el compuesto de Fórmula I o la tiene la siguiente fórmula:

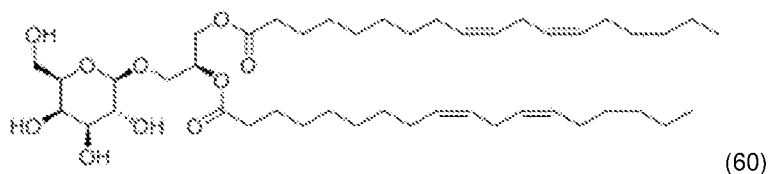


15

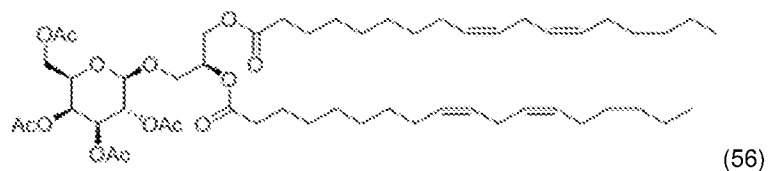
En una realización, el compuesto de Fórmula I o la tiene la siguiente fórmula:



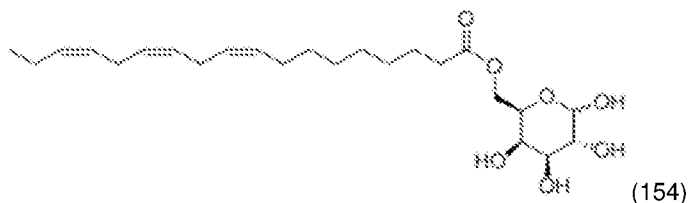
En una realización, el compuesto de Fórmula I o la tiene la siguiente fórmula:



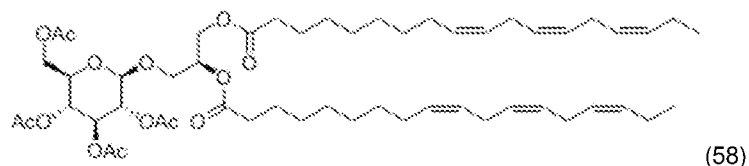
5 En una realización, el compuesto de Fórmula I o la tiene la siguiente fórmula:



En una realización, el compuesto de Fórmula I o la tiene la siguiente fórmula:



En una realización, el compuesto de Fórmula I o la tiene la siguiente fórmula:



10

El compuesto de la divulgación puede consistir en uno cualquiera de los compuestos seleccionados del grupo que comprende los compuestos 99, 218, 139, 184, 123, 180, 124, 159, 38, 215, 146, 122, 119, 62, 120, 46, 61, 57, 60, 56, 154 y 58 (como se muestra en la Figura 16 o 17).

15

El compuesto de la divulgación puede consistir en uno cualquiera de los compuestos seleccionados del grupo que comprende los compuestos 99, 218, 139, 184, 123, 180, 124, 159, 215, 146, 122, 119, 62, 120, 46, 61, 57, 60, 56, 154 y 58 (como se muestra en la Figura 16 o 17).

El compuesto de la divulgación puede consistir en uno cualquiera de los compuestos seleccionados del grupo que comprende los compuestos 99, 218, 139, 184, 123, 180, 124, 159, 215, 146, 122, 119, 62, 120 y 46 (como como se muestra en la Figura 16).

20

El compuesto de la divulgación puede consistir en uno cualquiera de los compuestos seleccionados del grupo que comprende los compuestos 99, 218, 139, 184, 123, 180, 124, 122, 119, 62, 120 y 46 (como se muestra en la Figura 16).

El compuesto de la divulgación puede consistir en uno cualquiera de los compuestos seleccionados del grupo que comprende los compuestos 99, 218, 139, 184, 123, 180 y 124 (como se muestra en la Figura 16).

25

El compuesto para uso de la invención reivindicada puede consistir en el compuesto 99 o 184.

Un compuesto de Fórmula I o la puede sintetizarse químicamente o puede aislarse de una fuente natural, por ejemplo una planta.

Como se describe más detalladamente en los ejemplos, la síntesis de lípidos de glicoglicerol y similares es bien conocida y el experto podría preparar fácilmente los compuestos de la invención usando y modificando mecanismos de reacción conocidos, tales como los descritos en Manzo, E.; Letizia Ciavatta, M.; Pagano, D.; Fontana, A. Tetrahedron Lett. 2012, 53, 879. Alternativamente, algunos lípidos de glicoglicerol y similares son de origen natural y, por lo tanto, pueden aislarse de materiales vegetales, por ejemplo, tomates.

La divulgación proporciona además una composición farmacéutica que comprende:

- un compuesto de Fórmula I o la, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; y
- un vehículo, diluyente o excipiente farmacéuticamente aceptable.

El vehículo puede ser, por ejemplo, agua o un fluido acuoso tal como una solución salina. Sin embargo, el experto conocerá bien los vehículos, diluyentes o excipientes que son farmacéuticamente aceptables.

El compuesto de Fórmula I o la, o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo, puede ser según una cualquiera de las definiciones dadas anteriormente.

El compuesto puede ser opcionalmente según una cualquiera de las Fórmulas (Ib), (Ic), (Id), (Ie), II, III, IV, V o VI. El compuesto puede consistir en uno cualquiera de los compuestos seleccionados del grupo que comprende los compuestos 99, 218, 139, 184, 123, 180, 124, 159, 38, 215, 146, 122, 119, 62, 120, 46, 61, 57, 60, 56, 154 y 58 (como se muestra en la Figura 16 o 17), o mezclas de los mismos, o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos. Por ejemplo, el compuesto puede consistir en uno cualquiera de los compuestos seleccionados del grupo que comprende los compuestos 99, 218, 139, 184, 123, 180, 124, 122, 119, 62, 120 y 46 (como se muestra en la Figura 16) o mezclas de los mismos, o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

La composición farmacéutica también puede comprender, además de un compuesto de Fórmula I o la, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, uno o más agentes anticancerosos adicionales, tales como un agente quimioterapéutico.

La composición farmacéutica puede comprender (i) un compuesto seleccionado del grupo que consiste en los compuestos 99, 218, 139, 184, 123, 180, 124, 38, 122, 119, 62, 120, 46, 61, 57, 60, 56, 154 y 58, y combinaciones de los mismos, y (ii) al menos un agente anticanceroso adicional, tal como un agente quimioterapéutico.

Alternativamente, la composición farmacéutica puede comprender (i) un compuesto seleccionado del grupo que consiste en los compuestos 99, 218, 139, 184, 123, 180, 124, 38, 122, 119, 62, 120 y 46, y combinaciones de los mismos, y (ii) al menos un agente anticanceroso adicional, tal como un agente quimioterapéutico.

Además alternativamente, la composición farmacéutica puede comprender (i) un compuesto seleccionado del grupo que consiste en los compuestos 61, 57, 60, 56, 154 y 58, y combinaciones de los mismos, y (ii) al menos un agente anticanceroso adicional, tal como un agente quimioterapéutico.

El agente anticanceroso, tal como un agente quimioterapéutico, puede comprender cis-diaminodicloroplatino (II) (Cisplatino™) o (7S,9S)-7-[(2R,4S,5S,6S)-4-amino-5-hidroxi-6-metiloxan-2-il]oxi-6,9,11-trihidroxi-9-(2-hidroxiacetil)-4-metoxi-8,10-dihidro-7H-tetracen-5,12-diona (Doxorrubicina™), o cualquier otro agente quimioterapéutico.

La divulgación proporciona además una composición nutracéutica que comprende un compuesto de Fórmula I o la. El compuesto de Fórmula I o la, o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo, puede ser según una cualquiera de las definiciones dadas anteriormente.

El compuesto puede ser opcionalmente según una cualquiera de las Fórmulas (Ib), (Ic), (Id), (Ie), II, III, IV, V o VI. El compuesto puede consistir en uno cualquiera de los compuestos seleccionados del grupo que comprende los compuestos 99, 218, 139, 184, 123, 180, 124, 159, 38, 215, 146, 122, 119, 62, 120, 46, 61, 57, 60, 56, 154 y 58 (como se muestra en la Figura 16 o 17), o mezclas de los mismos, o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos. Por ejemplo, el compuesto puede consistir en uno cualquiera de los compuestos seleccionados del grupo que comprende los compuestos 99, 218, 139, 184, 123, 180, 124, 122, 119, 62, 120 y 46 (como se muestra en la Figura 16) o mezclas de los mismos, o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

La composición nutracéutica puede comprender:

- un compuesto de Fórmula I o la, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; y
- un vehículo, diluyente o excipiente nutracéuticamente aceptable.

El vehículo puede ser, por ejemplo, agua o un fluido acuoso tal como una solución salina o una solución de azúcar. Sin embargo, el experto conocerá bien los vehículos, diluyentes o excipientes que son nutracéuticamente aceptables.

La divulgación puede proporcionar un compuesto de Fórmula I o la o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso como un inhibidor de la traducción de proteínas. Más preferiblemente, un compuesto de la

invención puede inhibir la traducción de proteínas inhibiendo la actividad de los ribosomas eucarióticos, en particular, el reclutamiento de ribosomas. El compuesto puede inhibir selectivamente la traducción dependiente o independiente de eIF4A.

- 5 El compuesto de Fórmula I o la, o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo, puede ser según una cualquiera de las definiciones dadas anteriormente.

- 10 El compuesto puede ser opcionalmente según una cualquiera de las Fórmulas (Ib), (Ic), (Id), (Ie), II, III, IV, V o VI. El compuesto puede consistir en uno cualquiera de los compuestos seleccionados del grupo que comprende los compuestos 99, 218, 139, 184, 123, 180, 124, 159, 38, 215, 146, 122, 119, 62, 120, 46, 61, 57, 60, 56, 154 y 58 (como se muestra en la Figura 16 o 17), o mezclas de los mismos, o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos. Por ejemplo, el compuesto puede consistir en uno cualquiera de los compuestos seleccionados del grupo que comprende los compuestos 99, 218, 139, 184, 123, 180, 124, 122, 119, 62, 120 y 46 (como se muestra en la Figura 16) o mezclas de los mismos, o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

Un compuesto de la invención puede inhibir la traducción de proteínas reduciendo selectivamente la traducción de mRNAs con UTRs de estructura larga.

- 15 La divulgación proporciona un inhibidor de la traducción de proteínas que comprende el compuesto de Fórmula I o la, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, por ejemplo, el compuesto de Fórmula II.

El compuesto de Fórmula I o la, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, puede ser según una cualquiera de las definiciones dadas anteriormente.

- 20 El compuesto puede ser opcionalmente según una cualquiera de las Fórmulas (Ib), (Ic), (Id), (Ie), II, III, IV, V o VI. El compuesto puede consistir en uno cualquiera de los compuestos seleccionados del grupo que comprende los compuestos 99, 218, 139, 184, 123, 180, 124, 159, 38, 215, 146, 122, 119, 62, 120, 46, 61, 57, 60, 56, 154 y 58 (como se muestra en la Figura 16 o 17), o mezclas de los mismos, o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos. Por ejemplo, el compuesto puede consistir en uno cualquiera de los compuestos seleccionados del grupo que comprende los compuestos 99, 218, 139, 184, 123, 180, 124, 122, 119, 62, 120 y 46 (como se muestra en la Figura 16) o mezclas de los mismos, o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

La divulgación proporciona un compuesto de Fórmula I o la o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, por ejemplo, el compuesto de Fórmula II, para su uso como inhibidor de la traducción de proteínas.

El compuesto de Fórmula I o la, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, puede ser según una cualquiera de las definiciones dadas anteriormente.

- 30 El compuesto puede ser opcionalmente según una cualquiera de las Fórmulas (Ib), (Ic), (Id), (Ie), II, III, IV, V o VI. El compuesto puede consistir en uno cualquiera de los compuestos seleccionados del grupo que comprende los compuestos 99, 218, 139, 184, 123, 180, 124, 159, 38, 215, 146, 122, 119, 62, 120, 46, 61, 57, 60, 56, 154 y 58 (como se muestra en la Figura 16 o 17), o mezclas de los mismos, o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos. Por ejemplo, el compuesto puede consistir en uno cualquiera de los compuestos seleccionados del grupo que comprende los compuestos 99, 218, 139, 184, 123, 180, 124, 122, 119, 62, 120 y 46 (como se muestra en la Figura 16) o mezclas de los mismos, o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

- 35 La divulgación proporciona un adyuvante y/o un agente quimioterapéutico y/o un agente antiproliferativo y/o un agente antiviral y/o un agente sensibilizante celular que comprende un compuesto de Fórmula I o la, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. La divulgación también proporciona un compuesto de Fórmula I o la o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, por ejemplo, el compuesto de Fórmula II, para su uso como uno o más de un adyuvante, un agente quimioterapéutico, un agente antiproliferativo, un agente antiviral y un agente sensibilizante celular.

El compuesto de Fórmula I o la, o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo, puede ser según una cualquiera de las definiciones dadas anteriormente.

- 45 El compuesto puede ser opcionalmente según una cualquiera de las Fórmulas (Ib), (Ic), (Id), (Ie), II, III, IV, V o VI. El compuesto puede consistir en uno cualquiera de los compuestos seleccionados del grupo que comprende los compuestos 99, 218, 139, 184, 123, 180, 124, 159, 38, 215, 146, 122, 119, 62, 120, 46, 61, 57, 60, 56, 154 y 58 (como se muestra en la Figura 16 o 17), o mezclas de los mismos, o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos. Por ejemplo, el compuesto puede consistir en uno cualquiera de los compuestos seleccionados del grupo que comprende los compuestos 99, 218, 139, 184, 123, 180, 124, 122, 119, 62, 120 y 46 (como se muestra en la Figura 16) o mezclas de los mismos, o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

- 50 En realizaciones o aspectos de la invención dirigidos a compuestos antivirales, o compuestos para su uso en métodos de prevención o tratamiento de infección viral, el virus puede seleccionarse de uno cualquiera del grupo que comprende el virus del herpes simple (HSV); HIV; virus de la gripe; Coronavirus; Rinovirus; y Citomegalovirus Humano (HCMV); o combinaciones de los mismos.

- La divulgación proporciona un compuesto de Fórmula I o Ia, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en el tratamiento de una enfermedad o afección seleccionada del grupo que comprende cáncer, enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson, enfermedad de Huntington, atrofia muscular y trastornos del espectro autista. Preferiblemente, un compuesto de Fórmula I o Ia, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, es para su uso en el tratamiento del cáncer.
- El compuesto de Fórmula I o Ia, o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo, puede ser según una cualquiera de las definiciones dadas anteriormente.
- El compuesto puede ser opcionalmente según una cualquiera de las Fórmulas (Ib), (Ic), (Id), (Ie), II, III, IV, V o VI. El compuesto puede consistir en uno cualquiera de los compuestos seleccionados del grupo que comprende los compuestos 99, 218, 139, 184, 123, 180, 124, 159, 38, 215, 146, 122, 119, 62, 120, 46, 61, 57, 60, 56, 154 y 58 (como se muestra en la Figura 16 o 17), o mezclas de los mismos, o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos. Por ejemplo, el compuesto puede consistir en uno cualquiera de los compuestos seleccionados del grupo que comprende los compuestos 99, 218, 139, 184, 123, 180, 124, 122, 119, 62, 120 y 46 (como se muestra en la Figura 16) o mezclas de los mismos, o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.
- El cáncer puede seleccionarse de carcinoma, linfoma, blastoma, sarcoma y leucemia. Más particularmente, ejemplos de dichos cánceres incluyen cáncer de células escamosas, cáncer de pulmón de células pequeñas, cáncer de pulmón de células no pequeñas, adenocarcinoma de pulmón, carcinoma escamoso de pulmón, cáncer de peritoneo, cáncer hepatocelular, cáncer gastrointestinal, cáncer de páncreas, glioblastoma, cáncer de cuello uterino, cáncer de ovario, cáncer de hígado, cáncer de vejiga, hepatoma, cáncer de mama, cáncer de colon, cáncer colorrectal, carcinoma de endometrio o útero, carcinoma de glándulas salivales, cáncer de riñón, cáncer de hígado, cáncer de próstata, cáncer renal, cáncer de vulva, cáncer de tiroides, carcinoma hepático, cáncer gástrico, melanoma y varios tipos de cáncer de cabeza y cuello. El cáncer puede seleccionarse entre cáncer de mama, pulmón u ovario.
- La divulgación proporciona un compuesto de Fórmula I o Ia, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en el tratamiento de una enfermedad o afección provocada por una desregulación de la traducción de proteínas.
- El compuesto de Fórmula I o Ia, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, puede ser según una cualquiera de las definiciones dadas anteriormente.
- El compuesto puede ser opcionalmente según una cualquiera de las Fórmulas (Ib), (Ic), (Id), (Ie), II, III, IV, V o VI. El compuesto puede consistir en uno cualquiera de los compuestos seleccionados del grupo que comprende los compuestos 99, 218, 139, 184, 123, 180, 124, 159, 38, 215, 146, 122, 119, 62, 120, 46, 61, 57, 60, 56, 154 y 58 (como se muestra en la Figura 16 o 17), o mezclas de los mismos, o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos. Por ejemplo, el compuesto puede consistir en uno cualquiera de los compuestos seleccionados del grupo que comprende los compuestos 99, 218, 139, 184, 123, 180, 124, 122, 119, 62, 120 y 46 (como se muestra en la Figura 16) o mezclas de los mismos, o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.
- La enfermedad o afección puede seleccionarse del grupo que comprende cáncer, enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson, enfermedad de Huntington, atrofia muscular y trastornos del espectro autista. La enfermedad o afección puede seleccionarse del grupo que comprende cáncer, enfermedad de Alzheimer y trastornos del espectro autista. La enfermedad o afección puede ser cáncer.
- Un agente sensibilizante celular puede actuar para sensibilizar las células al tratamiento posterior o simultáneo con otro agente activo. Por ejemplo, una célula sensibilizadora de células puede actuar para sensibilizar a la célula a un agente anticanceroso, tal como un agente quimioterapéutico, de manera que el agente anticanceroso sea más eficaz o sea eficaz en dosis más bajas.
- El compuesto de Fórmula I o Ia o sales farmacéuticas del mismo pueden tener un efecto terapéutico aditivo cuando se administran en combinación con un agente anticanceroso, tal como un agente quimioterapéutico.
- El compuesto seleccionado de uno cualquiera del grupo que comprende los compuestos 99, 218, 139, 184, 123, 180, 124, 38, 122, 119, 62, 120, 46, 61, 57, 60, 56, 154 y 58, o combinaciones de los mismos, o sales farmacéuticas de los mismos, se pueden usar en combinación con al menos un agente anticanceroso adicional tal como un agente quimioterapéutico.
- El compuesto seleccionado de uno cualquiera del grupo que comprende los compuestos 99, 218, 139, 184, 123, 180, 124, 159, 38, 122, 119, 62, 120 y 46, o combinaciones de los mismos, o sales farmacéuticas de los mismos, puede usarse en combinación con al menos un agente anticancerígeno adicional tal como un agente quimioterapéutico.
- El compuesto seleccionado de uno cualquiera del grupo que comprende los compuestos 61, 57, 60, 56, 154 y 58, o combinaciones de los mismos, o sales farmacéuticas de los mismos, puede usarse en combinación con al menos un agente anticancerígeno adicional tal como un agente quimioterapéutico.
- La divulgación proporciona un compuesto de Fórmula I o Ia o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para su uso en el tratamiento de una enfermedad o afección, en donde el compuesto de Fórmula I o Ia o una sal

farmacéuticamente aceptable del mismo se administra como un primer agente terapéutico, y se administra un agente terapéutico adicional como un segundo agente terapéutico en el que la dosis, preferiblemente la dosis diaria, del segundo agente terapéutico se reduce significativamente (por ejemplo, en un 10 % o más, o un 20 % o más, o un 30 % o más) en comparación con la dosis diaria del segundo agente terapéutico cuando se administra solo.

- 5 El compuesto de Fórmula I o Ia, o una la farmacéuticamente aceptable del mismo, puede ser según una cualquiera de las definiciones dadas anteriormente.

El compuesto puede ser opcionalmente según una cualquiera de las Fórmulas (Ib), (Ic), (Id), (Ie), II, III, IV, V o VI. El compuesto puede consistir en uno cualquiera de los compuestos seleccionados del grupo que comprende los compuestos 99, 218, 139, 184, 123, 180, 124, 159, 38, 215, 146, 122, 119, 62, 120, 46, 61, 57, 60, 56, 154 y 58 (como se muestra en la Figura 16 o 17), o mezclas de los mismos, o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos. Por ejemplo, el compuesto puede consistir en uno cualquiera de los compuestos seleccionados del grupo que comprende los compuestos 99, 218, 139, 184, 123, 180, 124, 122, 119, 62, 120 y 46 (como se muestra en la Figura 16) o mezclas de los mismos, o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

- 15 El primer agente terapéutico puede comprender un compuesto seleccionado de uno cualquiera del grupo que comprende los compuestos 99, 218, 139, 184, 123, 180, 124, 38, 122, 119, 62, 120, 46, 61, 57, 60, 56, 154 y 58, o combinaciones de los mismos o sales farmacéuticas de los mismos.

Alternativamente, el primer agente terapéutico puede comprender un compuesto seleccionado de uno cualquiera del grupo que comprende los compuestos 99, 218, 139, 184, 123, 180, 124, 159, 38, 122, 119, 62, 120 y 46, o combinaciones de los mismos o sales farmacéuticas de los mismos.

- 20 Alternativamente, el primer agente terapéutico puede comprender un compuesto seleccionado de uno cualquiera del grupo que comprende los compuestos 61, 57, 60, 56, 154 y 58, o combinaciones de los mismos o sales farmacéuticas de los mismos.

Preferiblemente el primer y segundo agentes terapéuticos son para el tratamiento del cáncer; el primer agente terapéutico puede ser un agente sensibilizante celular que sensibiliza las células a la acción del segundo agente terapéutico. Preferiblemente el segundo agente terapéutico es un agente anticancerígeno, preferiblemente un agente quimioterapéutico. El primer y segundo agentes terapéuticos pueden administrarse simultáneamente, secuencialmente o por separado. La cantidad de fármaco anticancerígeno, en particular de agente quimioterapéutico, necesaria para que sea eficaz contra un cáncer particular puede reducirse entre aproximadamente 5 y aproximadamente 100 veces administrando un compuesto de Fórmula I o Ia. La dosis diaria del agente quimioterapéutico se puede reducir de aproximadamente 5 a aproximadamente 100 veces, preferiblemente al menos aproximadamente 5 veces, más preferiblemente de aproximadamente 5 a aproximadamente 50 veces, o de aproximadamente 5 a aproximadamente 40 veces, o de aproximadamente 20 a aproximadamente 50 veces, o de aproximadamente 20 a aproximadamente 40 veces, o aproximadamente 40 veces.

- 35 La divulgación proporciona un compuesto para su uso en un método para reducir la dosis necesaria de un agente anticancerígeno, comprendiendo el método administrar a un sujeto con cáncer o a células cancerosas una cantidad de un compuesto de Fórmula I o Ia, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, eficaz para sensibilizar las células cancerosas al agente anticancerígeno. El agente anticancerígeno puede ser un agente quimioterapéutico.

El compuesto de Fórmula I o Ia, o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo, puede ser según una cualquiera de las definiciones dadas anteriormente.

- 40 El compuesto puede ser opcionalmente según una cualquiera de las Fórmulas (Ib), (Ic), (Id), (Ie), II, III, IV, V o VI. El compuesto puede consistir en uno cualquiera de los compuestos seleccionados del grupo que comprende los compuestos 99, 218, 139, 184, 123, 180, 124, 159, 38, 215, 146, 122, 119, 62, 120, 46, 61, 57, 60, 56, 154 y 58 (como se muestra en la Figura 16 o 17), o mezclas de los mismos, o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos. Por ejemplo, el compuesto puede consistir en uno cualquiera de los compuestos seleccionados del grupo que comprende los compuestos 99, 218, 139, 184, 123, 180, 124, 122, 119, 62, 120 y 46 (como se muestra en la Figura 16) o mezclas de los mismos, o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

- 50 La divulgación proporciona un compuesto para su uso en un método para mejorar la actividad terapéutica de un agente anticancerígeno que comprende administrar a un paciente una cantidad de un compuesto de Fórmula I o Ia, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, eficaz para sensibilizar las células cancerosas en el paciente al agente anticancerígeno. El compuesto de Fórmula I o Ia se puede administrar simultáneamente, secuencialmente o por separado al agente anticancerígeno.

El compuesto de Fórmula I o Ia, o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo, puede ser según una cualquiera de las definiciones dadas anteriormente.

- 55 El compuesto puede ser opcionalmente según una cualquiera de las Fórmulas (Ib), (Ic), (Id), (Ie), II, III, IV, V o VI. El compuesto puede consistir en uno cualquiera de los compuestos seleccionados del grupo que comprende los compuestos 99, 218, 139, 184, 123, 180, 124, 159, 38, 215, 146, 122, 119, 62, 120, 46, 61, 57, 60, 56, 154 y 58

(como se muestra en la Figura 16 o 17), o mezclas de los mismos, o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos. Por ejemplo, el compuesto puede consistir en uno cualquiera de los compuestos seleccionados del grupo que comprende los compuestos 99, 218, 139, 184, 123, 180, 124, 122, 119, 62, 120 y 46 (como se muestra en la Figura 16) o mezclas de los mismos, o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

- 5 El compuesto de Fórmula I o la se puede usar para sensibilizar células, tales como células cancerosas, a agentes quimioterapéuticos conocidos, por ejemplo a cis-diaminodicloroplatino (II) (Cisplatino™) o (7S,9S)-7-[(2R,4S,SS,6S)-4-amino-5-hidroxi-6-metilo-xan-2-il]oxi-6,9,11-trihidroxi-9-(2-hidroxiacetil)-4-metoxi-8,10-dihidro-7H-tetracen-5,12-diona (Doxorrubicina™), o a cualquier otro agente quimioterapéutico.

- Un agente quimioterapéutico es un compuesto químico útil en el tratamiento del cáncer. Ejemplos de agentes quimioterapéuticos incluyen compuestos químicos útiles en el tratamiento del cáncer. Ejemplos de agentes quimioterapéuticos incluyen agentes alquilantes tal como tiotepa y CYTOXAN® ciclofosfamida; sulfonatos de alquilo tales como busulfano, improsulfano y piposulfano; aziridinas tales como benzodopa, carboquona, meturedopa y uredopa; etileniminas y metilamelaminas que incluyen altretamina, trietilenmelamina, trietilenfosforamida, trietilenfosforamida y trimetilolomelamina; acetogeninas (especialmente bullatacina y bullatacinona); una camptotecina (incluyendo el análogo sintético topotecán); briostatina; calistatina; CC-1065 (incluyendo sus análogos sintéticos adozelesina, carzelesina y bizelesina); criptoficinas (particularmente criptoficina 1 y criptoficina 8); dolastatina; duocarmicina (incluyendo los análogos sintéticos, KW-2189 y CB1-TM1); eleuterobina; pancratistatina; una sarcodictina; espongistatina; mostazas nitrogenadas tales como clorambucilo, clomafazina, colofosfamida, estramustina, ifosfamida, mecloretamina, clorhidrato de óxido de mecloretamina, melfalán, novembiquina, fenesterina, prednimustina, trofosfamida, mostaza de uracilo; nitrosureas tales como carmustina, clorozotocina, fotemustina, lomustina, nimustina y ranimustina; antibióticos tales como los antibióticos enediyne (por ejemplo, caliqueamicina, especialmente caliqueamicina gammal y caliqueamicina omegall (véase, por ejemplo, Agnew, Chem Intl. Ed. Engl, 33: 183-186 (1994))); dinamicina, incluyendo dinamicina A; bisfosfonatos, tales como clodronato; una esperamicina; así como cromóforo de neocarzinostatina y cromóforos de antibióticos relacionados con la cromoproteína enedina), aclaracinomisinas, actinomicina, autramicina, azaserina, bleomicinas, cactinomicina, carabicina, carminomicina, carcinofilina, cromomicinas, dactinomicina, daunorubicina, detorubicina, 6-diazo-5-oxo-L-norleucina, ADRIAM YCÍN® doxorubicina (incluyendo morfolin-doxorrubicina, cianomorfolin-doxorrubicina, 2-pirrolin-doxorrubicina y desoxidoxorrubicina), epirubicina, esorubicina, idarrubicina, marcelomicina, mitomicinas tal como mitomicina C, ácido micofenólico, nogalamycina, olivomicinas, peplomicina, potfiomicina, puomicina, quelamicina, rodorrubicina, estreptonigrina, estreptozocina, tubercidina, ubenimex, zinostatina, zorubicina; antimetabolitos tales como metotrexato y 5-fluorouracilo (5-FU); análogos del ácido fólico tales como denopterina, metotrexato, pteropterina, trimetrexato; análogos de purina tales como fludarabina, 6-mercaptopurina, tiampirina, tioguanina; análogos de pirimidina tales como ancitabina, azacitidina, 6-azauridina, carmofur, citarabina, didesoxiuridina, doxifluridina, enocitabina, floxuridina; andrógenos tales como calusterona, propionato de dromostanolona, epitostanol, mepitostano, testolactona; antiadrenales tales como aminoglutetimida, mitotano, trilostano; reponedor de ácido fólico tal como ácido frolinico; aceglatona; glucósido de aldofosfamida; ácido aminolevulínico; eniluracilo; amsacrina; bestrabucilo; bisantreno; edatraxato; defofamina; demecolcina; diazicuona; elfomitina; acetato de eliptinio; una epotilona; etoglucido; nitrato de galio; hidroxiurea; lentinano; lonidainina; maitansinoides tales como maitansina y ansamitocinas; mitoguazona; mitoxantrona; mopidanmol; nitraerina; pentostatina; tienameta; pirarubicina; losoxantrona; ácido podofilínico; 2-etilhidrazida; procarbazona; complejo del polisacárido PSK® (JHS Natural Products, Eugene, OR); razoxano; rizoxina; sizoftrán; espirogermanio; ácido tenuazónico; triazicuona; 2,2',2"-trichlorotrietilamina; tricotecenos (especialmente toxina T-2, verracurina A, roridina A y anguidina); uretano; vindesina; dacarbazina; manomustina; mitobronitol; mitolactol; pipobromán; gacitosina; arabinósido ("Ara-C"); ciclofosfamida; tiotepa; taxoides, por ejemplo, TAXOL® paclitaxel (Bristol-Myers Squibb Oncology, Princeton, N.J.), ABRAXANE®
- 45 Formulación de nanopartículas de paclitaxel modificadas con albúmina y sin cremóforo (American Pharmaceutical Partners, Schaumburg, Illinois) y TAXOTERE® doxetaxel (Rhône-Poulenc Rorer, Antony, Francia); cloranbucilo; GEMZAR® gemcitabina; 6-tioguanina; mercaptopurina; metotrexato; análogos del platino tales como cisplatino, oxaliplatino y carboplatino; vinblastina; platino; etopósido (VP-16); ifosfamida; mitoxantrona; vincristina; NAVELBINA® vinorelbina; novantrona; teniposida; edatrexato; daunomicina; aminopterina; xeloda; ibandronato; irinotecán (Camptosar, CPT-11) (incluyendo el régimen de tratamiento de irinotecán con 5-FU y leucovorina); inhibidor de topoisomerasa RFS 2000; difluorometilornitina (DMFO); retinoides tales como ácido retinoico; capecitabina; combretastatina; leucovorina (LV); oxaliplatino, incluyendo el régimen de tratamiento con oxaliplatino (FOLFOX); inhibidores de PKC-alfa, Raf, H-Ras, EGFR (por ejemplo, erlotinib (Tarceva®)) y VEGF-A que reducen la proliferación celular y sales, ácidos o derivados farmacéuticamente aceptables de uno cualquiera de los anteriores.
- 55 También se incluyen en esta definición los agentes antihormonales que actúan para regular o inhibir la acción hormonal sobre los tumores, tales como los antiestrógenos y los moduladores selectivos de los receptores de estrógenos (SERMs), incluyendo, por ejemplo, el tamoxifeno (incluyendo NOLVADEX® tamoxifeno), raloxifeno, droloxifeno, 4-hidroxitamoxifeno, trioxifeno, keoxifeno, LYI 17018, onapristona y FARESTON-toremifeno; inhibidores de la aromatasa que inhiben la enzima aromatasa, que regula la producción de estrógenos en las glándulas suprarrenales, tal como por ejemplo 4(5)-imidazoles, aminoglutetimida, MEGASE® acetato de megestrol, AROMASIN® exemestano, formestanie, fadrozol, RIVISOR® vorozol, FEMARA® letrozol y ARIMIDEX® anastrozol; y antiandrógenos tales como flutamida, nilutamida, bicalutamida, leuprolida y goserelina; así como troxacitabina (un análogo de citosina nucleósido de 1,3-dioxolano); oligonucleótidos antisentido, particularmente aquellos que inhiben la expresión de genes en vías de señalización implicadas en la proliferación celular anómala, tales como, por

ejemplo, PKC-alfa, Ralf y H-Ras; ribozimas tales como un inhibidor de la expresión de VEGF (por ejemplo, ANGIOZYME® ribozima) y un inhibidor de la expresión de HER2; vacunas tales como las vacunas de terapia génica, por ejemplo, vacuna ALLOVECTINA®, vacuna LEUVECTINA® y vacuna VAXID®; PROLEUCINA® rIL-2; LURTOTECAN® inhibidor de la topoisomerasa 1; ABARELIX® rmRH; y sales, ácidos o derivados farmacéuticamente aceptables de uno cualquiera de los anteriores.

En una realización, el segundo agente terapéutico es cis-diaminodicloroplatino (II) (Cisplatino™) o (7S,9S)-7-[(2R,4S,5S,6S)-4-amino-5-hidroxi-6-metiloxan-2-il]oxi-6,9,11-trihidroxi-9-(2-hidroxiacetil)-4-metoxi-8,10-dihidro-7H-tetracen-5,12-diona (Doxorrubicina™), o cualquier otro agente quimioterapéutico.

Dependiendo del tipo y gravedad de la enfermedad o afección a tratar, la dosis terapéutica de un compuesto de Fórmula I o la o una sal del mismo puede variar.

Por ejemplo, para el tratamiento del cáncer, en el que el compuesto de Fórmula I o la o una sal del mismo se utiliza como agente quimioterapéutico, la dosis utilizada puede estar entre aproximadamente 30 mg y aproximadamente 1200 mg por día. El compuesto de Fórmula I o la o una sal del mismo se puede administrar en una dosis única o en dosis múltiples. Las dosis múltiples pueden administrarse en el transcurso de un día o durante varios días, por ejemplo durante 2 o 3 días, o durante 4 o 5 días o más. La dosis por día puede estar entre aproximadamente 60 y 300 mg por 70 kg de peso del sujeto por día.

Por ejemplo, para el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer, la enfermedad de Parkinson, la enfermedad de Huntingdon, la atrofia muscular, la infección viral o los trastornos del espectro autista, la dosis de un compuesto de Fórmula I o la o una sal del mismo utilizada puede estar entre aproximadamente 3 mg y aproximadamente 120 mg por día. El compuesto de Fórmula I o la o una sal del mismo se puede administrar en una dosis única o en dosis múltiples. Las dosis múltiples pueden administrarse en el transcurso de un día o durante varios días, por ejemplo durante 2 o 3 días, o durante 4 o 5 días o más. La dosis por día puede estar entre aproximadamente 6 y 30 mg por 70 kg de peso del sujeto por día.

Por ejemplo, para el tratamiento del cáncer, en el que el compuesto de Fórmula I o la o una sal del mismo se utiliza para sensibilizar las células cancerosas a un agente quimioterapéutico diferente, la dosis utilizada puede estar entre aproximadamente 3 mg y aproximadamente 1200 mg por día. El compuesto de Fórmula I o la o una sal del mismo se puede administrar en una dosis única o en dosis múltiples. Las dosis múltiples pueden administrarse en el transcurso de un día o durante varios días, por ejemplo durante 2 o 3 días, o durante 4 o 5 días o más. La dosis por día puede estar entre aproximadamente 60 y 300 mg por 70 kg de peso del sujeto por día. La dosis por día puede estar entre aproximadamente 10 y 70 mg por 70 kg de peso del sujeto por día. Esto puede permitir que la dosis de agente quimioterapéutico se reduzca al menos aproximadamente 5 veces en comparación con la dosis de agente quimioterapéutico recomendada en ausencia de un compuesto de Fórmula I o la o una sal del mismo. La dosis diaria de un agente quimioterapéutico se puede reducir de aproximadamente 5 a aproximadamente 100 veces, preferiblemente al menos aproximadamente 5 veces, más preferiblemente de aproximadamente 5 a aproximadamente 50 veces, o de aproximadamente 5 a aproximadamente 40 veces, o de aproximadamente 20 a aproximadamente 50 veces o de aproximadamente 20 a aproximadamente 40 veces, o aproximadamente 40 veces.

La divulgación proporciona un compuesto o composición para su uso en un método para inhibir la traducción de proteínas que comprende administrar una composición o compuesto de Fórmula I o la o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo según la divulgación a una célula o un sujeto.

El compuesto de Fórmula I o la, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, puede ser según una cualquiera de las definiciones dadas anteriormente.

El compuesto puede ser opcionalmente según una cualquiera de las Fórmulas (Ib), (Ic), (Id), (Ie), II, III, IV, V o VI. El compuesto puede consistir en uno cualquiera de los compuestos seleccionados del grupo que comprende los compuestos 99, 218, 139, 184, 123, 180, 124, 159, 38, 215, 146, 122, 119, 62, 120, 46, 61, 57, 60, 56, 154 y 58 (como se muestra en la Figura 16 o 17), o mezclas de los mismos, o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos. Por ejemplo, el compuesto puede consistir en uno cualquiera de los compuestos seleccionados del grupo que comprende los compuestos 99, 218, 139, 184, 123, 180, 124, 122, 119, 62, 120 y 46 (como se muestra en la Figura 16) o mezclas de los mismos, o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

La divulgación proporciona un compuesto para su uso en un método para tratar una enfermedad o trastorno, tal como cáncer, enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson, enfermedad de Huntingdon, atrofia muscular, infección viral o trastornos del espectro autista, en un sujeto que lo necesita, comprendiendo administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de Fórmula I o la o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

El compuesto de Fórmula I o la, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, puede ser según una cualquiera de las definiciones dadas anteriormente.

El compuesto puede ser opcionalmente según una cualquiera de las Fórmulas (Ib), (Ic), (Id), (Ie), II, III, IV, V o VI. El compuesto puede consistir en uno cualquiera de los compuestos seleccionados del grupo que comprende los compuestos 99, 218, 139, 184, 123, 180, 124, 159, 38, 215, 146, 122, 119, 62, 120, 46, 61, 57, 60, 56, 154 y 58

(como se muestra en la Figura 16 o 17), o mezclas de los mismos, o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos. Por ejemplo, el compuesto puede consistir en uno cualquiera de los compuestos seleccionados del grupo que comprende los compuestos 99, 218, 139, 184, 123, 180, 124, 122, 119, 62, 120 y 46 (como se muestra en la Figura 16) o mezclas de los mismos, o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

- 5 El compuesto de Fórmula I o la o una sal del mismo se puede administrar solo o en combinación con otro agente activo. Por ejemplo, para tratar el cáncer, el compuesto de Fórmula I o la o una sal del mismo se puede administrar en combinación con un agente quimioterapéutico. La administración del compuesto de Fórmula I o la o una sal del mismo puede significar que el agente quimioterapéutico es más eficaz o es eficaz en una dosis más baja.

10 En una realización, el compuesto 99, 218, 139, 184, 123, 180, 124, 159, 38, 215, 146, 122, 119, 62, 120 o 46 se administra solo.

En una realización, el compuesto 61, 57, 60, 56, 154 o 58 se administra en combinación con otro agente activo. En otra realización, el compuesto 99, 218, 139, 184, 123, 180, 124, 38, 122, 119, 62, 120, 46, 61, 57, 60, 56, 154 o 58 se administra en combinación con otro agente activo.

- 15 El compuesto o composición según la invención puede actuar como un agente antiproliferativo que ralentiza la proliferación de células, en particular de células cancerosas.

La divulgación proporciona el uso de un compuesto de Fórmula I o la, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de una enfermedad o afección provocada por la desregulación de la traducción de proteínas.

- 20 El compuesto de Fórmula I o la, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, puede ser según una cualquiera de las definiciones dadas anteriormente.

- 25 El compuesto puede ser opcionalmente según una cualquiera de las Fórmulas (Ib), (Ic), (Id), (Ie), II, III, IV, V o VI. El compuesto puede consistir en uno cualquiera de los compuestos seleccionados del grupo que comprende los compuestos 99, 218, 139, 184, 123, 180, 124, 159, 38, 215, 146, 122, 119, 62, 120, 46, 61, 57, 60, 56, 154 y 58 (como se muestra en la Figura 16 o 17), o mezclas de los mismos, o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos. Por ejemplo, el compuesto puede consistir en uno cualquiera de los compuestos seleccionados del grupo que comprende los compuestos 99, 218, 139, 184, 123, 180, 124, 122, 119, 62, 120 y 46 (como se muestra en la Figura 16) o mezclas de los mismos, o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

- 30 La divulgación proporciona el uso de un compuesto de Fórmula I o la, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la fabricación de un medicamento para su uso en el tratamiento de una enfermedad o afección seleccionada del grupo que comprende cáncer, enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson, Enfermedad de Huntington, atrofia muscular, infección viral y trastornos del espectro autista. Preferiblemente el medicamento es para su uso en el tratamiento del cáncer.

El compuesto de Fórmula I o la, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, puede ser según una cualquiera de las definiciones dadas anteriormente.

- 35 El compuesto puede ser opcionalmente según una cualquiera de las Fórmulas (Ib), (Ic), (Id), (Ie), II, III, IV, V o VI. El compuesto puede consistir en uno cualquiera de los compuestos seleccionados del grupo que comprende los compuestos 99, 218, 139, 184, 123, 180, 124, 159, 38, 215, 146, 122, 119, 62, 120, 46, 61, 57, 60, 56, 154 y 58 (como se muestra en la Figura 16 o 17), o mezclas de los mismos, o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos. Por ejemplo, el compuesto puede consistir en uno cualquiera de los compuestos seleccionados del grupo que comprende los compuestos 99, 218, 139, 184, 123, 180, 124, 122, 119, 62, 120 y 46 (como se muestra en la Figura 16) o mezclas de los mismos, o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

- 40 La divulgación puede proporcionar además un producto que contiene al menos un compuesto de Fórmula I o la o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y un agente quimioterapéutico como una preparación combinada para uso simultáneo, separado o secuencial en una terapia contra el cáncer. El compuesto de Fórmula I o la o una sal del mismo y el agente quimioterapéutico se pueden proporcionar en la misma o en diferentes preparaciones.

El compuesto de Fórmula I o la, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, puede ser según una cualquiera de las definiciones dadas anteriormente.

- 50 El compuesto puede ser opcionalmente según una cualquiera de las Fórmulas (Ib), (Ic), (Id), (Ie), II, III, IV, V o VI. El compuesto puede consistir en uno cualquiera de los compuestos seleccionados del grupo que comprende los compuestos 99, 218, 139, 184, 123, 180, 124, 159, 38, 215, 146, 122, 119, 62, 120, 46, 61, 57, 60, 56, 154 y 58 (como se muestra en la Figura 16 o 17), o mezclas de los mismos, o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos. Por ejemplo, el compuesto puede consistir en uno cualquiera de los compuestos seleccionados del grupo que comprende los compuestos 99, 218, 139, 184, 123, 180, 124, 122, 119, 62, 120 y 46 (como se muestra en la Figura 16) o mezclas de los mismos, o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

La divulgación proporciona un kit que comprende como un primer agente terapéutico un compuesto de Fórmula I o la, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y como un segundo agente terapéutico un agente anticancerígeno, en donde el agente anticancerígeno se proporciona en una forma adecuada para, y/o con instrucciones para, la administración en una dosis diaria que se reduce significativamente (por ejemplo, en un 10% o más, o un 20% o más, o un 30% o más) en comparación con la dosis del agente anticancerígeno si se administra solo. Se puede pretender que el primer y segundo agentes terapéuticos se administren simultáneamente, secuencialmente o por separado. El agente anticancerígeno puede ser un agente quimioterapéutico.

El compuesto de Fórmula I o la, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, puede ser según una cualquiera de las definiciones dadas anteriormente.

- 10 El compuesto puede ser opcionalmente según una cualquiera de las Fórmulas (Ib), (Ic), (Id), (Ie), II, III, IV, V o VI. El compuesto puede consistir en uno cualquiera de los compuestos seleccionados del grupo que comprende los compuestos 99, 218, 139, 184, 123, 180, 124, 159, 38, 215, 146, 122, 119, 62, 120, 46, 61, 57, 60, 56, 154 y 58 (como se muestra en la Figura 16 o 17), o mezclas de los mismos, o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos. Por ejemplo, el compuesto puede consistir en uno cualquiera de los compuestos seleccionados del grupo
15 que comprende los compuestos 99, 218, 139, 184, 123, 180, 124, 122, 119, 62, 120 y 46 (como se muestra en la Figura 16) o mezclas de los mismos, o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

Preferiblemente, los compuestos de Fórmula I o la no tienen ningún efecto secundario significativo cuando se administran a un sujeto. Preferiblemente, en las dosis necesarias para la eficacia, los compuestos no son tóxicos para un sujeto.

- 20 Las composiciones o compuestos según la divulgación, o para su uso según la invención, pueden proporcionarse solos o en combinación con otros compuestos, por ejemplo pueden proporcionarse en presencia de un liposoma, un adyuvante o cualquier vehículo, diluyente o excipiente farmacéuticamente aceptable, en una forma adecuada para la administración a un sujeto tal como un mamífero, por ejemplo, seres humanos, ganado vacuno, ovejas, etc. Si se desea, el tratamiento con un compuesto según la invención se puede combinar con terapias más tradicionales y
25 existentes para la indicaciones terapéuticas descritas en la presente memoria. Por ejemplo, en el tratamiento del cáncer, las composiciones según la invención se pueden administrar en combinación con una o más terapias anticancerígenas adicionales. Ejemplos de terapias contra el cáncer incluyen, sin limitación, cirugía, terapia de radiación (radioterapia), bioterapia, inmunoterapia, quimioterapia o una combinación de estas terapias. La quimioterapia puede incluir la administración de uno o más agentes quimioterapéuticos. La composición según la
30 invención y las una o más terapias anticancerígenas adicionales, tales como uno o más agentes quimioterapéuticos, se pueden administrar por separado, secuencial o simultáneamente.

La administración combinada de un compuesto de Fórmula I o la o una sal del mismo y una terapia anticancerígena adicional incluye la coadministración o administración concurrente, usando formulaciones separadas o una única formulación farmacéutica, y la administración consecutiva en cualquier orden, en donde opcionalmente hay un período
35 de tiempo mientras que ambos (o todos) los agentes activos ejercen simultáneamente sus actividades biológicas

"Vehículo, diluyente o excipiente farmacéuticamente aceptable" incluye, sin limitación, cualquier adyuvante, vehículo, excipiente, deslizante, agente edulcorante, diluyente, conservante, tinte/colorante, potenciador del sabor, tensioactivo, agente humectante, agente dispersante, agente de suspensión, estabilizador, agente isotónico, disolvente o emulsionante que haya sido aprobado, por ejemplo, por United States Food and Drug Administration u
40 otra agencia gubernamental como aceptable para su uso en humanos o animales domésticos.

Los compuestos de la presente invención pueden administrarse en forma de sales farmacéuticamente aceptables. En dichos casos, las composiciones farmacéuticas según esta invención pueden comprender una sal de dicho compuesto, preferiblemente una sal fisiológicamente aceptable, que se conoce en la técnica. En algunas realizaciones, el término "sal farmacéuticamente aceptable" como se usa en la presente memoria significa un
45 ingrediente activo que comprende compuestos de Fórmula 1 usados en forma de una sal de los mismos, particularmente cuando la forma de sal confiere al ingrediente activo propiedades farmacocinéticas mejoradas en comparación con la forma libre del ingrediente activo u otra forma de sal previamente descrita.

El término "sal farmacéuticamente aceptable" abarca todas las sales aceptables que incluyen, pero no se limitan a, acetato, lactobionato, bencenosulfonato, laurato, benzoato, malato, bicarbonato, maleato, bisulfato, mandelato, bitartrato, mesilato, borato, metilbromuro, bromuro, metilnitrito, edetato de calcio, metilsulfato, camsilato, mucate, carbonato, napsilato, cloruro, nitrato, clavulanato, N-metilglucamina, citrato, sal de amonio, diclorhidrato, oleato, edetato, oxalato, edisilato, pamoato (embonato), estolato, palmitato, esilato, pantotenato, fumarato, fosfato/difosfato, gluceptato, poligalacturonato, gluconato, salicilato, glutamo, estearato, glicolilarsanilato, sulfato, hexilresorcinato, subacetato, hidradamina, succinato, bromhidrato, tanato, clorhidrato, tartrato, hidroxinaftoato, teocato, yoduro,
55 tosilato, isotionato, trietioduro, lactato, panoato, valerato y similares.

Se pueden usar sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos de la presente invención para modificar las características de solubilidad o hidrólisis, o para producir formulaciones de liberación sostenida. Además, las sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos de esta invención pueden incluir aquellas formadas a partir de

cationes tales como sodio, potasio, aluminio, calcio, litio, magnesio, zinc y de bases tales como amoníaco, etilendiamina, N-metil-glutamina, lisina, arginina, ornitina, colina, N,N'-dibenciletilendiamina, cloroprocaína, dietanolamina, procaína, N-bencilfenetilamina, dietilamina, piperazina, tris(hidroximetil)aminometano e hidróxido de tetrametilamonio.

- 5 Las formulaciones farmacéuticas normalmente incluirán uno o más vehículos aceptables para el modo de administración de la preparación, ya sea por inyección, inhalación, administración tópica, lavado, enteral u otros modos adecuados para el tratamiento seleccionado. Los vehículos adecuados son aquellos conocidos en la técnica para su uso en dichos modos de administración.

- Las composiciones farmacéuticas adecuadas pueden formularse por medios conocidos en la técnica y su modo de administración y dosis pueden ser determinados por el profesional experto. Para la administración parenteral, se puede disolver un compuesto en agua estéril o solución salina o en un vehículo farmacéuticamente aceptable usado para la administración de compuestos no solubles en agua tales como los usados para la vitamina K. Para la administración enteral, el compuesto se puede administrar en un comprimido, cápsula o disuelto en forma líquida. El comprimido o cápsula puede tener un recubrimiento entérico o una formulación de liberación sostenida. Se conocen muchas formulaciones adecuadas, que incluyen micropartículas poliméricas o proteicas que encapsulan un compuesto que se va a liberar, pomadas, geles, hidrogeles o soluciones que se pueden usar por vía tópica o local para administrar un compuesto. Se puede emplear un parche o implante de liberación sostenida para proporcionar liberación durante un período de tiempo prolongado. Muchas técnicas conocidas por los profesionales expertos se describen en Remington: the Science & Practice of Pharmacy by Alfonso Gennaro, 20th ed., Williams & Wilkins, (2000). Las formulaciones para administración parenteral pueden contener, por ejemplo, excipientes, polialquilenglicoles tales como polietilenglicol, aceites de origen vegetal o naftalenos hidrogenados. Se pueden usar polímeros de lactida, copolímeros de lactida/glicolida o copolímeros de polioxietileno-polioxipropileno biocompatibles y biodegradables para controlar la liberación de los compuestos. Otros sistemas de administración parenteral potencialmente útiles para compuestos moduladores incluyen partículas de copolímero de etileno-acetato de vinilo, bombas osmóticas, sistemas de infusión implantables y liposomas. Las formulaciones para inhalación pueden contener excipientes, por ejemplo, lactosa, o pueden ser soluciones acuosas que contienen, por ejemplo, polioxietileno-9-lauril éter, glicocolato y desoxicocolato, o pueden ser soluciones oleosas para administración en forma de gotas nasales, o como un gel.

- Los compuestos o composiciones farmacéuticas según la presente invención se pueden administrar por vía oral o no oral, por ejemplo, inyección o infusión intramuscular, intraperitoneal, intravenosa, intracisternal, inyección subcutánea, vía transdérmica o transmucosa. En algunas realizaciones, los compuestos o composiciones farmacéuticas según esta invención o para su uso en esta invención se pueden administrar por medio de un dispositivo o aparato médico tal como un implante, injerto, prótesis, stent, etc. Se pueden diseñar implantes que estén destinados para contener y liberar tales compuestos o composiciones. Un ejemplo sería un implante hecho de un material polimérico adaptado para liberar el compuesto durante un período de tiempo. Los compuestos se pueden administrar solos o como una mezcla con un vehículo farmacéuticamente aceptable, por ejemplo, como formulaciones sólidas tales como comprimidos, cápsulas, gránulos, polvos, etc.; formulaciones líquidas tales como jarabes, inyecciones, etc.; inyecciones, gotas, supositorios, pesarios. En algunas realizaciones, los compuestos o composiciones farmacéuticas según esta invención o para su uso en esta invención pueden administrarse mediante aerosol para inhalación, vía nasal, vaginal, rectal, sublingual o tópica y pueden formularse, solos o juntos, en formulaciones unitarias de dosificación adecuadas que contienen portadores, adyuvantes y vehículos convencionales y no tóxicos farmacéuticamente aceptables, apropiados para cada vía de administración.

- Los compuestos de la invención se pueden usar para tratar animales, incluyendo ratones, ratas, caballos, ganado vacuno, ovejas, perros, gatos y monos. Los compuestos de la invención también pueden ser eficaces para su uso en humanos. El término "sujeto" pretende referirse a un animal, preferiblemente un mamífero, lo más preferiblemente un ser humano, que ha sido objeto de tratamiento, observación o experimento. Sin embargo, los compuestos, métodos y composiciones farmacéuticas de la presente invención pueden usarse en el tratamiento de animales. Por consiguiente, tal y como se utiliza en la presente memoria, un "sujeto" puede ser un ser humano, un primate no humano, una rata, un ratón, una vaca, un caballo, un cerdo, una oveja, una cabra, un perro, un gato, etc.

- Una "cantidad eficaz" de un compuesto según la invención incluye una cantidad terapéuticamente eficaz o una cantidad profilácticamente eficaz. Una "cantidad terapéuticamente eficaz" se refiere a una cantidad eficaz, en las dosis y durante los períodos de tiempo necesarios, para lograr el resultado terapéutico deseado. Una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto puede variar según factores tales como el estado de la enfermedad, la edad, el sexo y el peso del individuo, y la capacidad del compuesto para provocar una respuesta deseada en el individuo. Los regímenes de dosificación pueden ajustarse para proporcionar la respuesta terapéutica óptima. Una cantidad terapéuticamente eficaz es también aquella en la que cualquier efecto tóxico o perjudicial del compuesto es superado por los efectos terapéuticamente beneficiosos. Una "cantidad profilácticamente eficaz" se refiere a una cantidad eficaz, en las dosis y durante los períodos de tiempo necesarios, para lograr el resultado profiláctico deseado. Normalmente, se usa una dosis profiláctica en sujetos antes o en una etapa temprana de la enfermedad, de modo que una cantidad profilácticamente eficaz puede ser menor que una cantidad terapéuticamente eficaz. Un intervalo adecuado para cantidades terapéutica o profilácticamente eficaces de un compuesto puede ser cualquier número entero de 0,1 nM-0,1 M, 0,1 nM-0,05 M, 0,05 nM-15 μ M o 0,01 nM-10 μ M.

El término "agentes antiproliferativos" pretende significar un agente farmacológico que bloquea el crecimiento celular, parasitario o viral.

El término "adyuvante" pretende significar un agente farmacológico que se añadiría o se administraría con o junto con un fármaco o agente terapéutico para mejorar o ayudar al efecto del fármaco o agente terapéutico.

- 5 A continuación se describirán las realizaciones de la presente divulgación, puramente a modo de ejemplo, con referencia a los dibujos adjuntos, en los que:

Figura 1 - muestra la estructura química específica de un compuesto de Fórmula II que es un ejemplo de compuesto de Fórmula I y la.

- Figura 2** - muestra que un compuesto de Fórmula II inhibe la traducción y la síntesis de proteínas. Se utilizaron técnicas establecidas tales como el perfilado de polisomas para mostrar una reducción en el número de polirribosomas en células de neuroblastoma después del tratamiento con un compuesto de Fórmula II. Los picos de polisomas de izquierda a derecha muestran un número creciente de ribosomas asociados con mRNA. Este alcanza su punto máximo en 3 ribosomas después del tratamiento con un compuesto de Fórmula II que muestra una perturbación de la traducción rápida y reproducible. Las células se trataron durante 20 minutos con un compuesto de Fórmula II, después se recogieron y prepararon como se describe en materiales y métodos. Los sobrenadantes se cargaron en gradientes de sacarosa del 10 al 50 % y se centrifugaron durante 2 horas a 38000 RPM. Los gradientes se visualizaron utilizando un detector UV. Se observa una reducción en la cantidad de polirribosomas después del tratamiento con un compuesto de Fórmula II.

- Figura 3a** - muestra que el tratamiento de células SH-SY5Y con un compuesto de Fórmula II (denominado "activo") da como resultado la inhibición selectiva de la proteína precursora de amiloide APP 5'UTR indicador de luciferasa en relación con un constructo indicador de luciferasa de Renilla que contiene una 5'UTR corta no estructurada. Las células SH-SY5Y se cotransfectaron simultáneamente con el constructo de luciferasa de luciérnaga APP-5'UTR y un vector de control de Renilla. Los niveles de luciferasa se analizaron utilizando un luminómetro Glomax y reactivos de luciferasa Stop-n-Glo (procedimiento estándar en todo momento). Los datos presentados representan 8 repeticiones biológicas y utilizan como activo un compuesto semirefinado de Fórmula II. Los niveles de compuesto se estimaron basándose en cantidades de compuesto purificado obtenidos de tejido de tomate fresco.

- Figura 3b** - muestra el resultado de experimentos en los que se transfectaron células de neuroblastoma con un indicador de traducción de luciferasa de luciérnaga 24 horas antes del tratamiento - después se trataron las células durante 4 horas con un compuesto de Fórmula II (activo) o Hippuristanol 1 μ M. Los gráficos representan 4 repeticiones biológicas por tratamiento - 2 tratamientos independientes de un compuesto de Fórmula II. La inhibición de la actividad del indicador de la traducción por un compuesto de Fórmula II es equivalente al tratamiento con Hippuristanol 1 μ M (inhibidor demostrado de elf4A) solo para ambos experimentos.

- Figura 3c** - muestra los resultados de experimentos en los que se transfectaron células con un indicador de traducción de luciferasa de luciérnaga 24 horas antes del tratamiento - después se trataron las células durante 4 horas con hippuristanol (1 μ M) o hippuristanol más un compuesto de Fórmula II (activo). Los gráficos representan 4 repeticiones biológicas por tratamiento. El hippuristanol y el hippuristanol más un compuesto de Fórmula II dan como resultado una inhibición significativa ($p=0,01$ y $0,009$ respectivamente). No se observa diferencia entre Hippuristanol e Hippuristanol más un compuesto de Fórmula II.

- Figura 3d** - muestra que el tratamiento con un compuesto de Fórmula II (denominado "activo") reduce selectivamente los niveles de actividad del indicador de luciferasa de luciérnaga dependiente de la secuencia 5'UTR. Las 5'UTRs de los genes que se asocian negativamente con la progresión de la enfermedad de Alzheimer (la proteína precursora de amiloide (APP) y las beta secretasas (BACE) se inhiben mediante el tratamiento con un compuesto de Fórmula II, mientras que los niveles indicadores equivalentes de los genes constitutivos de actina y la tiorredoxina (TXN) no se inhibe. La 5'UTR del receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR) asociado al cáncer también se inhibe selectivamente mediante el tratamiento con un compuesto de Fórmula II. Se transfectaron células de neuroblastoma 24 horas antes del tratamiento con un compuesto de Fórmula II. Después del tratamiento, las células se prepararon como se describe en los materiales y métodos. Cada experimento representa entre 6 y 8 repeticiones biológicas.

- Figura 4a** - muestra los resultados de experimentos en los que células MCF7 de cáncer de mama de rápido crecimiento se trataron durante 96 horas con un compuesto de Fórmula II únicamente. El crecimiento de las líneas celulares MCF7 se ralentizó mediante el tratamiento con un compuesto de Fórmula II. El experimento representa 6 repeticiones biológicas, Error = S.E.M.

- Figura 4b** - muestra los resultados de experimentos en los que células MDA-MB-231 de cáncer de mama de rápido crecimiento se trataron durante 96 horas con un compuesto de Fórmula II únicamente. El crecimiento de las líneas celulares MDA-MB-231 se ralentizó mediante el tratamiento con un compuesto de Fórmula II. El experimento representa 6 repeticiones biológicas, Error = S.E.M.

Figura 4c - muestra los resultados de experimentos en los que células SKOV3 de cáncer de ovario de crecimiento

lento se trataron durante 96 horas con un compuesto de Fórmula II únicamente. El crecimiento de las líneas celulares SKOV3 se ralentizó mediante el tratamiento con un compuesto de Fórmula II a dosis más altas. El experimento representa 6 repeticiones biológicas, Error = S.E.M.

Figura 4d - muestra los resultados de experimentos en los que células cancerosas de carcinoma de pulmón A549 de crecimiento lento se trataron durante 96 horas con un compuesto de Fórmula II más una dosis muy baja de cisplatino™ (1 µM). Se sensibilizaron células de cáncer de pulmón A549 resistentes a Cisplatino™ al tratarlas con un compuesto de Fórmula II en combinación con Cisplatino™ 1 µM - se logra una destrucción completa a dosis más altas de un compuesto de Fórmula II.

Figura 4e - muestra los resultados de experimentos en los que células cancerosas de neuroblastoma SH-SY5Y de crecimiento lento se trataron durante 96 horas con un compuesto de Fórmula II más dosis bajas de Cisplatino™. Se sensibilizaron células de cáncer de pulmón A549 resistentes a Cisplatino™ al tratamiento con un compuesto de Fórmula II en combinación con Cisplatino™ 2,5 µM - se logra una destrucción completa a dosis más altas (10 µg) de un compuesto de Fórmula II.

Figura 4f - muestra los resultados de experimentos en los que células de cáncer de ovario SKOV-3 de crecimiento lento se trataron durante 96 horas con un compuesto de Fórmula II más dosis bajas de Cisplatino™. Se sensibilizaron células de cáncer de ovario SKOV-3 resistentes a Cisplatino™ al tratamiento con un compuesto de Fórmula II en combinación con Cisplatino™ 2,5 µM (p=0,003) (barra de la derecha en la figura), no se observa ningún efecto del tratamiento con niveles equivalentes de un compuesto de Fórmula II solo (barra de la izquierda en la figura) o Cisplatino™ solo.

Figura 5 - muestra que un compuesto de Fórmula II (el activo) inhibe selectivamente la traducción de genes que se sabe que agravan los síntomas de los trastornos del espectro autista. Experimentos realizados utilizando un sistema indicador de luciferasa publicado (Gkogkas et al Nature 2013, 493:371-7) demuestran que el tratamiento con la Fórmula II reduce selectivamente la traducción de la región 5' no traducida estructurada más larga (indicador 1) del gen neuroligina 1 en relación con la neuroligina 2. Se ha demostrado que la inhibición selectiva de los niveles de la proteína neuroligina 1 restablece la relación excitación/inhibición normal y rectifica los déficits de comportamiento social observados en un modelo de ratón con autismo (véase Gkogkas et al, Nature 2013, 493:371-7). El mecanismo de acción y el nivel de actividad de la Fórmula II son consistentes y comparativos con un inhibidor de traducción probado extraído de una especie de coral rara (Hippuristanol, un inhibidor probado de eIF4A). En este experimento se utilizó 1 µM de Hippuristanol y 1,3 µM de la Fórmula I.

Figura 6 - muestra que el tratamiento con un compuesto de Fórmula II (activo) inhibe el crecimiento de la línea celular cancerosa quimiorresistente A549, carcinoma de pulmón. Las células se trataron con una variedad de dosis del activo durante 48 o 96 horas. Cada punto de datos es representativo de al menos 4 repeticiones biológicas. Los datos se pueden reproducir con diferentes cultivos de células A549, en dos laboratorios diferentes en Nottingham (a) Biosciences y (b) Cancer Biology, y la eficacia se ha demostrado utilizando técnicas estándar, por ejemplo, WST-1 (a) y MTT (b) y células de luciferasa transfectadas de forma estable (no se muestran).

Figura 7 - muestra que el tratamiento con una dosis baja de un compuesto de Fórmula II (activo) sensibiliza las células de carcinoma de pulmón A549 quimiorresistentes a niveles muy bajos de Cisplatino (2 µM). Las células se trataron con Cisplatino™ 2 µM solo, c. 1 µg de activo solo o c. 1 µg de activo en combinación con Cisplatino™ 2 µM. Se realizó un ensayo de proliferación celular WST-1 96 horas después del tratamiento. El experimento representa 4 repeticiones biológicas independientes. Un aumento significativo en la eficacia del Cisplatino™ se observa cuando se trata en combinación con el compuesto de Fórmula II.

Figura 8 - muestra el efecto de un compuesto de Fórmula II (que es un ejemplo de Fórmula I y la) sobre células tumorales de sarcoma histiocítico canino primario quimiorresistentes tomadas con biopsia de un retriever de 7 años de edad. Las células se cultivaron durante 6 días con un tratamiento de dosis única de Cisplatino™ (10 µM) o una combinación de Cisplatino™ más un compuesto de Fórmula II (activo). Las imágenes se tomaron después de 6 días de tratamiento y son representativas de tres pocillos tratados de forma independiente. Cada imagen (aumento de 40X) representa la mayor parte del área del pocillo y es de un área equivalente en cada fotografía. Se observaron resultados similares con el activo en combinación con carboplatino (dosis de 2 µM).

Figura 9a - muestra el efecto del tratamiento de células de carcinoma de pulmón A549 con una molécula sintética de Fórmula II. Los datos mostrados demuestran que el crecimiento celular es inhibido por la Fórmula II de una manera dependiente de la dosis. Se realizó un ensayo de proliferación celular WST-1 72 horas después del tratamiento. El experimento representa 4 repeticiones biológicas independientes.

Figura 9b - muestra que el tratamiento de células de carcinoma de pulmón A549 quimiorresistentes con una molécula sintética de Fórmula II sensibiliza las células a dosis de nivel muy bajo de Cisplatino (2 µM). Las células se trataron con Cisplatino™ 2 µM o 10 µM solo, o 10 µg de molécula sintética de Fórmula II en combinación con Cisplatino™ 2 µM. Se realizó un ensayo de proliferación celular WST-1 72 horas después del tratamiento. El experimento representa 4 repeticiones biológicas independientes. Un aumento de 5 veces en la eficacia del Cisplatino™ se observa cuando se trata en combinación con la Fórmula II sintética.

Figura 9c - muestra que el tratamiento de células de carcinoma de pulmón A549 quimiorresistentes con un derivado de acetilo sintetizado químicamente de Fórmula II sensibiliza las células a niveles muy bajos de cisplatino™ (2 µM). Las células se trataron con Cisplatino™ 2 µM, 5 µM o 10 µM solo, 50 µg de molécula de derivado de acetilo sintético o 30 µg en combinación con Cisplatino™ 2 µM. Se realizó un ensayo de proliferación celular WST-1 72 horas después del tratamiento. El experimento representa cuatro repeticiones biológicas independientes. No se detectó ningún efecto después del tratamiento con 50 µg de derivado de acetilo sintético, sin embargo, un aumento de 8 veces en la eficacia del Cisplatino™ se observa cuando se trata en combinación con 30 µg de derivado de acetilo sintético y Cisplatino™ 2 µM.

Figura 10 - Compuesto 46, ensayo indicador de traducción de NLGN. La Figura 10 muestra que un compuesto de Fórmula 46 inhibe selectivamente la traducción de genes que se sabe que agravan los síntomas de los trastornos del espectro autista. Experimentos realizados utilizando un sistema indicador de luciferasa publicado (Gkogkas et al 2013. Nature, 493:371-7) demuestran que el tratamiento con la Fórmula II reduce selectivamente la traducción del constructo que contiene la región 5' no traducida (indicador 1) del gen de neuroligina 1 en relación con la neuroligina 2. Se ha demostrado que la inhibición selectiva de los niveles de la proteína neuroligina 1 restablece la relación excitación/inhibición normal y rectifica los déficits de comportamiento social observados en un modelo de ratón con autismo (véase Gkogkas et al, 2013. Nature, 493:371-7). La Figura 10B muestra que la inhibición de la traducción a esta dosis durante este período de tiempo es independiente de la actividad antiproliferativa de la molécula.

Figura 11 - Molécula natural más cisplatino en comparación con Hippuristanol más cisplatino. La Figura 11 muestra que el tratamiento de células de carcinoma de pulmón A549 quimiorresistentes con una molécula sintética de Fórmula II o con el inhibidor conocido de eIF4A son ambos antiproliferativos. Cuando se usan en combinación, los efectos sensibilizantes a dosis de nivel muy bajo de Cisplatino (2 µM) de la molécula sintética de Fórmula II son equivalentes a los del hippuristanol. La relación entre la actividad antiproliferativa y la actividad quimiosensibilizante también es equivalente.

Figura 12 - Ensayo CrPV - Molécula natural dirigida a eIF4A. El tratamiento con 20 µM de la molécula natural sintética inhibe selectivamente la traducción dependiente del límite. El tratamiento con la Fórmula II reduce selectivamente la traducción del gen de luciferasa de luciérnaga en relación con el gen de renilla, que es posterior al CrPV IRES independiente de eIF4A.

Figura 13 - Curvas de dosis de los compuestos 46, 99 y 123. Muestra que el tratamiento con derivados sintéticos del compuesto de Fórmula II (46, 99 y 123) inhibe el crecimiento de la línea celular cancerosa quimiorresistente A549, carcinoma de pulmón, de una manera dependiente de la dosis. Las células se trataron con una variedad de dosis del activo durante 96 horas. Cada punto de datos es representativo de al menos 4 repeticiones biológicas y error = s.e.m).

Figura 14 - Experimentos de combinación con Cisplatino™ - Compuestos 46, 99 y 123. Muestra que el tratamiento con derivados sintéticos del compuesto de Fórmula II (46, 99 y 123) sensibiliza la línea celular cancerosa quimiorresistente A549, carcinoma de pulmón, a dosis bajas de cisplatino. Las células se trataron con una variedad de dosis del activo en combinación con una variedad de dosis de Cisplatino™ durante 96 horas. Cada punto de datos es representativo de al menos 4 repeticiones biológicas y error = s.e.m).

Figura 15 - muestra estructuras de los compuestos 46, 99 y 123.

Figura 16 - muestra que el tratamiento con una variedad de derivados sintéticos del compuesto de Fórmula I y la tiene efectos antiproliferativos y quimiosensibilizantes que están relacionados con la estructura. Las células se trataron con una variedad de derivados diferentes en tres dosis diferentes (20 µM, 40 µM, 80 µM) de activo. Para determinar los efectos sensibilizantes, también se realizaron experimentos adicionales en combinación con Cisplatino™ 2 µM durante 96 horas. Cada punto de datos es representativo de al menos 4 repeticiones biológicas y error = s.e.m).

Figura 17 - muestra que el tratamiento con una variedad de derivados sintéticos del compuesto de Fórmula I y la tiene efectos antiproliferativos y quimiosensibilizantes que están relacionados con la estructura, y los efectos son aditivos o sinérgicos con el Cisplatino™. Las células se trataron con una variedad de derivados diferentes en tres dosis diferentes (20 µM, 40 µM, 80 µM) de activo. Para determinar los efectos sensibilizantes, también se realizaron experimentos adicionales en combinación con Cisplatino™ 2 µM durante 96 horas. Cada punto de datos es representativo de al menos 4 repeticiones biológicas y error = s.e.m).

Resultados

Un compuesto de fórmula I inhibe la síntesis de proteínas

Perfil polisómico

Al utilizar el perfil de ribosoma polisómico, se demuestra que un compuesto de Fórmula I, como se ejemplifica en estos experimentos con el compuesto de Fórmula II (Figura 1), es un inhibidor de la síntesis de proteínas, como lo muestra el perfil del número de ribosomas asociados con el mRNA en la presencia y ausencia del compuesto

(Figura 2). Las técnicas estándar de elaboración de perfiles de polisomas de densidad de sacarosa demuestran que el tratamiento con un compuesto de Fórmula II reduce el número promedio de ribosomas por mensaje en células humanas cultivadas. El número de ribosomas es indicativo de la traducción de un mRNA y la síntesis de la proteína codificada por el mRNA, y el tratamiento con el compuesto de Fórmula II disminuye el número de ribosomas por mensaje, reduciendo así la síntesis global de proteínas.

Uso del compuesto(s) para la inhibición de eIF4A

Mediante el uso de un ensayo indicador basado en luciferasa bien caracterizado, se determinó además que esta clase de molécula funciona como un inhibidor de la síntesis de proteínas mediante el direccionamiento a la helicasa eIF4A. El RNA del virus de la parálisis del grillo contiene un sitio de entrada ribosomal interno bien documentado (CrPV IRES); este sitio de entrada ribosomal interno no requiere eIF4A para la traducción activa (Bordeleau et al, 2006 Nature Chemical Biology, 2: 213-220). La traducción Cap-dependiente (dependiente de eIF4A) (señal de luciferasa de luciérnaga), pero no la traducción dependiente de CrPV IRES (señal de luciferasa Renilla), se inhibió después de 3 horas de tratamiento con la versión sintética de la molécula natural. Dado que la falta de un requisito de eIF4A para la traducción de CrPV está bien documentada (por ejemplo, Bordeleau et al, 2006 Nature Chemical Biology, 2: 213-220) estos datos demuestran además que la inhibición es selectiva y proporcionan evidencia de que el objetivo es el factor de iniciación de la traducción eIF4A.

Ensayos indicadores

Se usaron ensayos indicadores para demostrar que el compuesto de Fórmula II es un inhibidor de la síntesis de proteínas. Los experimentos indicadores de luciferasa de luciérnaga/renilla realizados utilizando líneas celulares humanas cultivadas muestran que el compuesto de Fórmula II es un inhibidor selectivo y fácil de la síntesis de proteínas (los esquemas de los constructos indicadores se incluyen en las Figuras 3a, 3d y 5). Se ha demostrado que el compuesto de Fórmula II disminuye selectivamente los niveles de un constructo indicador que contiene una 5'UTR larga estructurada posterior a un gen de luciferasa de luciérnaga, pero tiene poco efecto sobre un constructo indicador de luciferasa renilla cotransfectado que contiene una 5'UTR corta no estructurada (Figuras 3a y 5).

Se ha demostrado que el grado de inhibición de la traducción es equivalente al de un inhibidor de la traducción conocido, el hippuristanol (Figura 3b y 5). Los experimentos comparativos del indicador de luciferasa de luciérnaga 5'UTR estructurada realizados usando hippuristanol o un compuesto de Fórmula II muestran que la inhibición de los niveles del indicador es equivalente. El tratamiento conjunto con un compuesto de Fórmula II e hippuristanol (Figura 3c) no muestra efectos inhibidores aditivos, lo que proporciona evidencia adicional de que ambas moléculas están actuando sobre el mismo objetivo, este puede ser el complejo de traducción de la proteína helicasa eIF4A.

Los experimentos del indicador de luciferasa de luciérnaga realizados con las 5'UTRs de genes que se asocian negativamente con la enfermedad demuestran que la inhibición es selectiva y relevante para el tratamiento de enfermedades tales como la enfermedad de Alzheimer, el cáncer y los trastornos del espectro autista al alterar selectivamente la traducción de transcritos seleccionados mientras que la traducción de genes de limpieza o citoprotectores no se ve afectada (Figura 3d y 5). Después del tratamiento con el compuesto de Fórmula II, los niveles de traducción de un constructo indicador que contiene la 5'UTR de la proteína precursora de amiloide, que se procesa en amiloide tóxico, el constituyente principal de las placas de amiloide en la enfermedad de Alzheimer, se inhibe con respecto a tratamientos de control equivalentes. También se observa después del tratamiento una inhibición significativa similar ($p=0,005$) de un constructo que contiene la 5'UTR del gen del receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR), un gen cuya expresión y los niveles de proteínas se asocian negativamente con la progresión y la supervivencia del cáncer. Estos datos también apoyan el modelo de inhibición selectiva.

Los datos también respaldan el uso de compuestos de Fórmula I para el tratamiento de enfermedades tales como la enfermedad de Alzheimer, el cáncer y los trastornos del espectro autista.

Uso de un compuesto de fórmula I en el tratamiento del cáncer

Un compuesto de Fórmula I o Ia, como lo ejemplifica el compuesto de Fórmula II, puede usarse solo en el tratamiento del cáncer como lo demuestra su capacidad para actuar como un agente antiproliferativo cuando se usa como un tratamiento de forma aislada (Figuras 4a, b, c, 5 y 6). A medida que las células cancerosas reclutan la maquinaria de síntesis de proteínas para impulsar la proliferación, esto presenta un objetivo atractivo para la terapia. Está bien establecido que las líneas celulares tumorales de rápido crecimiento requieren niveles relativamente más altos de síntesis de proteínas que las células normales: el tratamiento de líneas celulares de cáncer de mama de rápida proliferación (MCF-7 y MDA-MD-231) con el compuesto de Fórmula II limita drásticamente la proliferación de estos tipos de células (Figuras 4a, 4b). Tratamientos equivalentes de líneas celulares de crecimiento lento, por ejemplo, las células de cáncer de ovario SKOV3 que utilizan un compuesto de Fórmula II (Figura 4c) muestran cierta desaceleración de la proliferación.

Se observan resultados similares con células de cáncer de pulmón A549 (Figura 6 y Figura 9a). Se observaron resultados similares con el compuesto de Fórmula II cuando se purificó a partir de una fuente natural (Figura 6) y con un compuesto de Fórmula II sintetizado químicamente (Figura 9a).

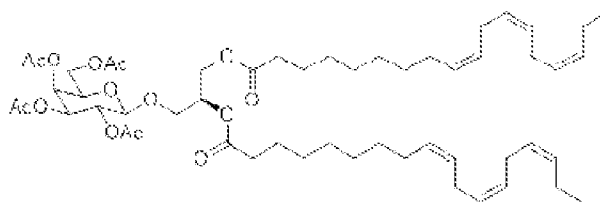
También se puede usar un compuesto de Fórmula I o la, como lo ejemplifica el compuesto de Fórmula II, en combinación con otros agentes quimioterapéuticos para el tratamiento del cáncer. El compuesto de Fórmula I o la puede sensibilizar las células a los agentes quimioterapéuticos reduciendo así la dosis de agente quimioterapéutico necesaria. Esto es particularmente ventajoso ya que los agentes quimioterapéuticos pueden ser tóxicos y particularmente difíciles de tolerar para los pacientes. Los efectos secundarios de los agentes quimioterapéuticos en las dosis actualmente requeridas son en algunos casos tan graves que se excluye el uso de fármacos potencialmente eficaces.

Los inhibidores conocidos de la síntesis de proteínas, tal como el hippuristanol, han demostrado tener potentes propiedades anticancerígenas cuando se usan en combinación con agentes quimioterapéuticos tal como el Cisplatino™ o Doxorubicina™. Sin embargo, el hippuristanol se encuentra naturalmente en los corales, es escaso y costoso de obtener, además es muy difícil y costoso de sintetizar. Los datos presentados en la presente memoria demuestran que un compuesto de Fórmula I o la, ejemplificado por el compuesto de Fórmula II, puede usarse como adyuvante en combinación con agentes quimioterapéuticos para potenciar la muerte celular. En particular, esta combinación tiene un efecto potente para ralentizar la proliferación o matar las células cancerosas. Los tipos de células tumorales de crecimiento lento y difíciles de tratar, tales como las células de cáncer de pulmón A549, neuroblastoma SH-SY5Y o células cancerosas SKOV-3, se sensibilizan por la exposición a la Fórmula II a dosis muy bajas de Cisplatino™ (Figuras 4d, 4e, 4f y 7), se puede lograr una destrucción completa tanto en células A549 como en SH-SY5Y después de un tratamiento de dosis única con cantidades de μg de un compuesto de Fórmula II en combinación con tratamientos de Cisplatino™ 1 μM o 2,5 μM . Se observa un efecto similar cuando se tratan líneas celulares tumorales de rápido crecimiento o células tumorales primarias (Figura 8) con un compuesto de Fórmula II y quimioterapéuticos tales como Cisplatino™. En este ejemplo, se aislaron células tumorales primarias de un perro y después se expusieron *in vitro* al compuesto de Fórmula II y Cisplatino™. Los resultados muestran que cuando se trata sólo con Cisplatino™ muchas células cancerosas permanecen, sin embargo, cuando se tratan con Cisplatino™ y con el compuesto de Fórmula II se destruyeron sustancialmente todas las células tumorales. No visible en las imágenes reproducidas en la presente memoria pero sí visible al microscopio, se puede ver que los glóbulos blancos que fueron transferidos con la muestra de tejido todavía estaban vivos después del tratamiento con Cisplatino™ y la Fórmula II. Esto demuestra las propiedades adyuvantes de un compuesto de Fórmula I, más específicamente que los compuestos de Fórmula I pueden sensibilizar las células cancerosas a los efectos de los agentes quimioterapéuticos.

Los resultados de la Figura 9b demuestran que un compuesto de Fórmula II sintetizado químicamente también es eficaz como agente anticancerígeno solo y como agente para sensibilizar las células cancerosas a otros agentes quimioterapéuticos. Los datos discutidos anteriormente se obtuvieron utilizando un compuesto de Fórmula II aislado de tomates.

Los resultados mostrados en la Figura 11 demuestran que los efectos antiproliferativos relativos del tratamiento con un compuesto de Fórmula II sintetizado químicamente son comparables en eficacia al tratamiento con el conocido inhibidor hippuristanol. La actividad relativa como un agente para sensibilizar las células al tratamiento con Cisplatino también es equivalente a esta dosis.

Los resultados de la Figura 9c demuestran que un derivado de acetilo sintetizado químicamente de un compuesto de Fórmula II también es eficaz como un agente para sensibilizar las células cancerosas a otros agentes quimioterapéuticos, en este ejemplo particular al Cisplatino™. El derivado de acetilo de Fórmula II usado en este estudio se muestra a continuación:



Fórmula química: $\text{C}_{53}\text{H}_{82}\text{O}_{14}$ Peso molecular: 943,23,

La Figura 13 demuestra que los derivados de Fórmula II sintetizados químicamente (Compuestos 46, 99 y 123) también son eficaces de manera dependiente de la dosis como un agente anticancerígeno solo, y pueden actuar como un agente para sensibilizar las células cancerosas a otros agentes quimioterapéuticos (Figura 14).

Uso del compuesto(s) para el tratamiento del autismo

Se proporciona evidencia directa de que la inhibición de eIF4A representa una nueva ruta para tratar el ASD según los datos presentados por Gkogkas et al. Nature 2013, 493:371-7. Los experimentos del indicador de luciferasa de luciérnaga/renilla realizados utilizando líneas celulares humanas cultivadas muestran que eIF4A es un objetivo terapéutico viable para el tratamiento del ASD y que la inhibición de eIF4A1 usando hippuristanol o un compuesto de la versión sintética de la molécula natural y derivados sintéticos (los datos también se muestran para 46) dan como resultado la inhibición selectiva de la traducción de NLGN1.

El tratamiento con el compuesto de Fórmula II (y el compuesto 46) (Figura 5 y Figura 10) disminuye selectivamente la señal de luciferasa de luciérnaga de un constructo indicador que contiene la 5'UTR de NLGN1 posterior de un gen de luciferasa de luciérnaga. Se ha demostrado que la traducción de los indicadores de luciferasa anteriores de la 5'UTR de NLGN1 depende de la actividad del complejo de iniciación de la traducción eIF4F (Gkogkas et al Nature 2013, 493:371-7) - un complejo que contiene la helicasa eIF4A. El tratamiento equivalente tuvo poco efecto sobre la señal generada a partir de un control indicador de luciferasa de renilla cotransfectada o de células transfectadas con un constructo equivalente que contiene la 5'UTR de NLGN2 posterior de un gen de luciferasa de luciérnaga (Figura 5 y Figura 10).

Se ha demostrado que el nivel de inhibición de la traducción de NLGN1 es equivalente al inducido por un inhibidor conocido de eIF4A, el hippuristanol. Estos datos demuestran además que el compuesto actúa para dirigir al complejo de iniciación de la traducción y también proporciona pruebas de que la traducción de NLGN1 es relativamente más dependiente de la actividad de eIF4A en comparación con NLGN2. Los datos también muestran que los efectos inhibidores observados no se deben a la actividad antiproliferativa del compuesto en esta dosis y al tiempo de tratamiento.

15 **Materiales y métodos**

Producción del compuesto de Fórmula II

El compuesto de Fórmula II es un lípido de glicoglicerol, y la síntesis de dichos compuestos es bien conocida. El experto podría preparar fácilmente el compuesto de Fórmula II, o un derivado de aceto del mismo, siguiendo el mecanismo de reacción descrito en Manzo, E.; Letizia Ciavatta, M.; Pagano, D.; Fontana, A. Tetrahedron Lett. 2012, 53, 879.

Alternativamente, el compuesto de Fórmula II se puede recuperar de materiales vegetales, por ejemplo tomates. Los tomates se cultivaron en un invernadero estándar, se cosecharon y se congelaron rápidamente en nitrógeno líquido. El tejido se trituró bajo nitrógeno líquido para formar un polvo, se mezcló con 2 volúmenes de MeOH (peso/vol) y se calentó a 50°C durante 10 minutos. Después, esta mezcla se centrifugó a 4000 RPM para sedimentar los restos celulares y el sobrenadante se transfirió a un tubo limpio. Después el MeOH se repartió en una fase de cloroformo y después la capa de cloroformo se secó para producir un sedimento.

El extracto crudo se adsorbió en gel de sílice de calidad para cromatografía y se cargó en seco en una columna de cromatografía ultrarrápida en gel de sílice. Los productos se eluyeron con un gradiente de 0-20 % de metanol en diclorometano, y las fracciones se recogieron y se ensayaron para determinar su actividad biológica. Las fracciones activas se evaporaron al vacío para dar un aceite (155 mg). Se realizó una purificación adicional mediante HPLC de fase reversa por lotes (Varian Prostar; columna Polaris C18-A de 5 micrones (250 mm x 10 mm); elución en gradiente de 80 % de H₂O, 20 % de MeCN a 0 % de H₂O, 100 % de MeCN siguiendo el siguiente método: 80% H₂O 20% MeCN 2 min; 0% H₂O 100% MeCN 20 min; 0% H₂O 100% MeCN 48 min; 80% H₂O 20% MeCN 50 min). Las fracciones activas (eluidas a los 30 min) se recogieron y se evaporaron al vacío para dar la molécula activa cuyos datos de NMR (1H y 13C), HRMS e IR confirmaron que era la estructura que se muestra en la Figura 1.

Condiciones de cultivo celular

Las células se cultivaron y mantuvieron usando condiciones estándar como se describe en la página web de la American Type Culture Collection (véase ATCC para más detalles <http://www.lgcstandards-atcc.org>) en medios apropiados, por ejemplo, Medio de Eagle modificado de Dulbecco (DMEM) o Roswell Park. Medio Memorial Institute (RPMI) (Sigma) suplementado con 10 % de FCS y 1 % de penicilina/estreptomicina (Life Technologies).

Perfil polisómico

Los perfiles de polisomas se obtuvieron mediante centrifugación por densidad de sacarosa. Brevemente, se cultivó una placa de 15 cm de células de neuroblastoma cultivadas (SH-SY5Y) por tratamiento hasta una confluencia del 70 %. Después, las células se trataron con activo o control de vehículo de DMSO equivalente durante 20 minutos. Las células se recogieron, se lisaron y se cargaron en gradientes de sacarosa, después se centrifugaron a 38000 RPM durante 2 horas (como se describe en Bottley et al, 2010). Se fraccionaron los gradientes y se determinaron los perfiles polisómicos mediante un control continuo a una absorbancia de 260 nm (descrito anteriormente por Johannes et al. 1999).

Condiciones de transfección transitoria y constructos indicadores de luciferasa

Los experimentos realizados utilizando plásmidos indicadores de luciferasa de luciérnaga que contienen las regiones 5' no traducidas (UTRs) de los genes de la proteína precursora de amiloide (APP) y tioredoxina (TXN) se realizaron con reactivos y materiales descritos por Bottley et al, 2010. Los experimentos realizados utilizando plásmidos indicadores de luciferasa de luciérnaga que contienen las 5' UTRs de los genes EGFR, BACE1 y Actina se realizaron con reactivos y materiales descritos por Webb, 2012 (<http://etheses.nottingham.ac.uk/2724/>). Los plásmidos indicadores de luciferasa de luciérnaga que contienen las regiones 5' no traducidas (UTRs) de los genes de Neurologina 1 y Neurologina 2 fueron un amable regalo del profesor Nahum Sonenberg (McGill) y se utilizaron

como se describe en Gkogkas et al, Nature 2013, 493:371-7.

Las células se transfectaron utilizando FuGene 6 (Roche) siguiendo las instrucciones del fabricante. Las actividades de luciferasa de luciérnaga y renilla en lisados preparados a partir de células transfectadas se midieron utilizando un sistema de ensayo indicador de luciferasa disponible comercialmente (Promega) y la emisión de luz se midió durante un intervalo de 10 segundos utilizando un luminómetro TECAN. Para cada experimento descrito, los datos se obtuvieron de un mínimo de al menos 3 repeticiones biológicas por tratamiento.

Experimentos de proliferación celular

Antes del tratamiento, las células se cultivaron hasta una confluencia adecuada en placas de cultivo de tejidos de 96 pocillos (Fisher). Las células permanecieron suplementadas con medio fresco o tratadas con medio fresco que contenía activo o un volumen equivalente de DMSO (control de vehículo). Cuando se utilizó, Cisplatino™ se diluyó hasta una concentración madre en dimetilformamida (DMF) y después se manejó según las instrucciones del fabricante. Para determinar la viabilidad celular relativa, se utilizaron los reactivos de WST-1 (Roche) o MTT (Sigma) según las instrucciones del fabricante y se midió la absorbancia a 450 nm utilizando un lector de placas Víctor (Perkin Elmer).

Experimentos primarios con células tumorales caninas

Se extrajo tejido de biopsia de la rodilla, el abdomen y la piel de un perro de 7 años. Se confirmó mediante evaluación histológica que las células extraídas de la fuente canina eran células tumorales de sarcoma histiocítico. Las muestras se fragmentaron antes del tratamiento con collagenasa en condiciones controladas a 37°C durante 3 horas. Después, las células se sedimentaron mediante centrifugación a baja velocidad y se resuspendieron en medios de cultivo selectivos utilizando métodos y materiales patentados desarrollados por Petscreen Ltd. Los experimentos se realizaron en placas de cultivo de tejidos de 96 pocillos con un mínimo de tres repeticiones biológicas por tratamiento.

Producción de los compuestos de Fórmula I y la en las Figuras 16 y 17

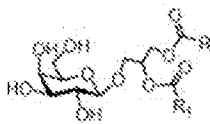
Los compuestos de Fórmula I y la en las Figuras 16 y 17 son variantes sintéticas del compuesto de Fórmula II. Por ejemplo, pueden usar unidades de azúcar glucosa o manosa en lugar de galactosa y pueden usar una unidad enlazante central que tiene un grupo CH₂ adicional.

La síntesis de lípidos de glicoglicerol y similares es bien conocida y está dentro de la capacidad del experto modificar las técnicas de reacción conocidas para sintetizar lípidos de glicoglicerol para producir los compuestos de Fórmula I y la en las Figuras 16 y 17 (que son los compuestos 99, 218, 139, 184, 123, 180, 124, 159, 38, 215, 146, 122, 119, 62, 120, 46, 61, 57, 60, 56, 154 y 58, que también se muestran en la descripción anterior).

Específicamente, los compuestos de Fórmula I y la en las Figuras 16 y 17 se prepararon cada uno siguiendo el mecanismo de reacción descrito en Manzo, E.; Letizia Ciavatta, M.; Pagano, D.; Fontana, A. Tetrahedron Lett. 2012, 53, 879.

Esta síntesis es un procedimiento versátil y sencillo basado en la metodología del tricloroacetimidato y el uso de sustratos de azúcar peracetato. La estrategia química permite la preparación estereoselectiva de derivados lipídicos y otros derivados relacionados de azúcares tales como galactosa y glucosa y manosa. El enfoque sintético está diseñado para obtener regioisómeros y estereoisómeros enantioméricamente puros, incluyendo derivados que contienen ácidos grasos poliinsaturados.

En esencia, la síntesis reconoce que los lípidos de glicoglicerol tales como



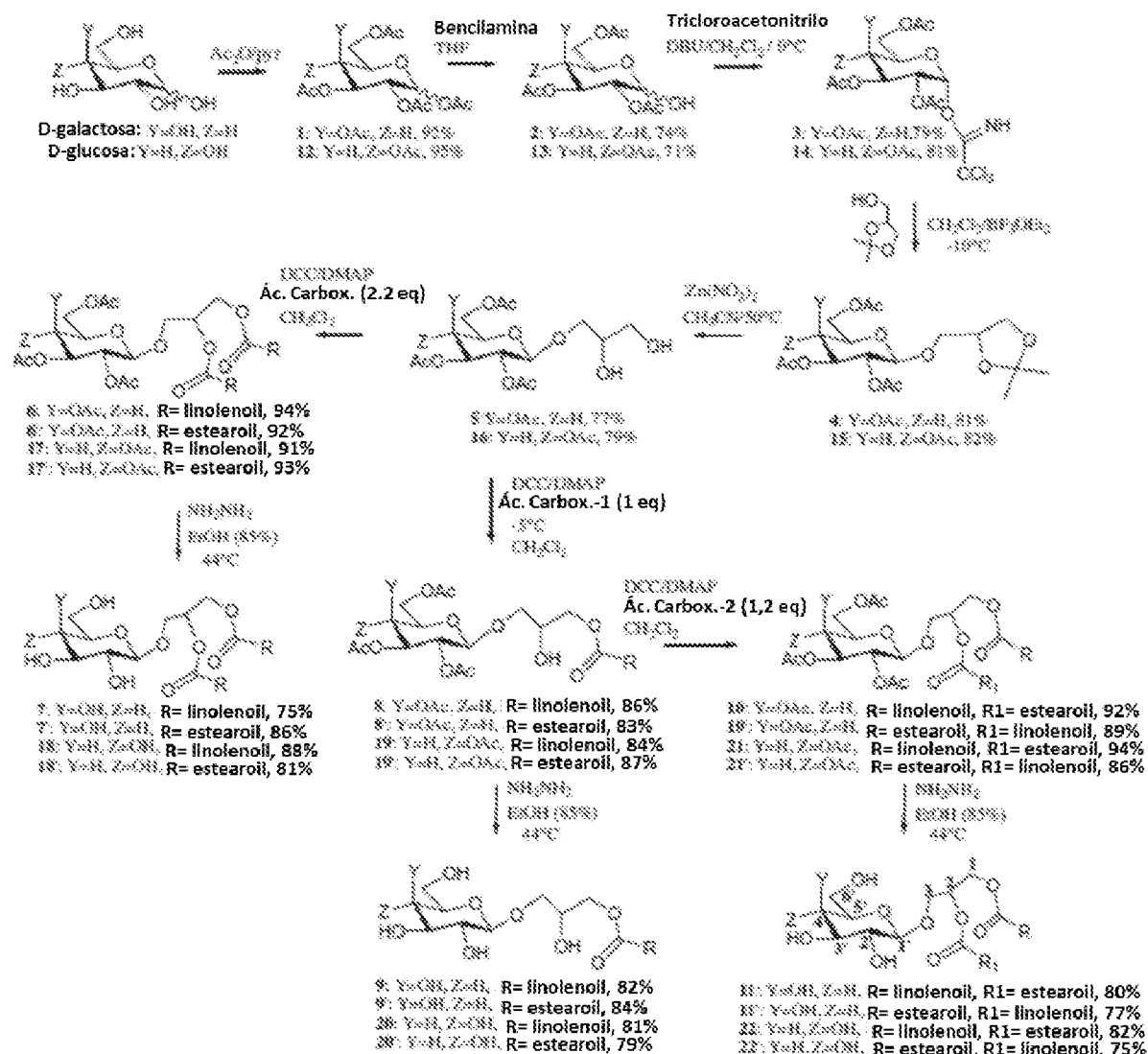
se pueden derivar de los materiales de partida:



El experto puede ver fácilmente las variaciones requeridas en estos materiales de partida para lograr los compuestos de las Figuras 16 y 17; por ejemplo una unidad de azúcar diferente, una unidad enlazante con un grupo

CH₂ adicional, una selección de grupos R y R¹.

Por lo tanto, la fabricación de cada uno de los compuestos en las Figuras 16 y 17 se basó en las siguientes etapas de esa ruta sintética conocida (que se muestra esquemáticamente a continuación) y en la selección de los materiales de partida/reactivos apropiados para proporcionar la unidad de azúcar, los grupos R y R¹ y la unidad enlazante entre ellos apropiados.

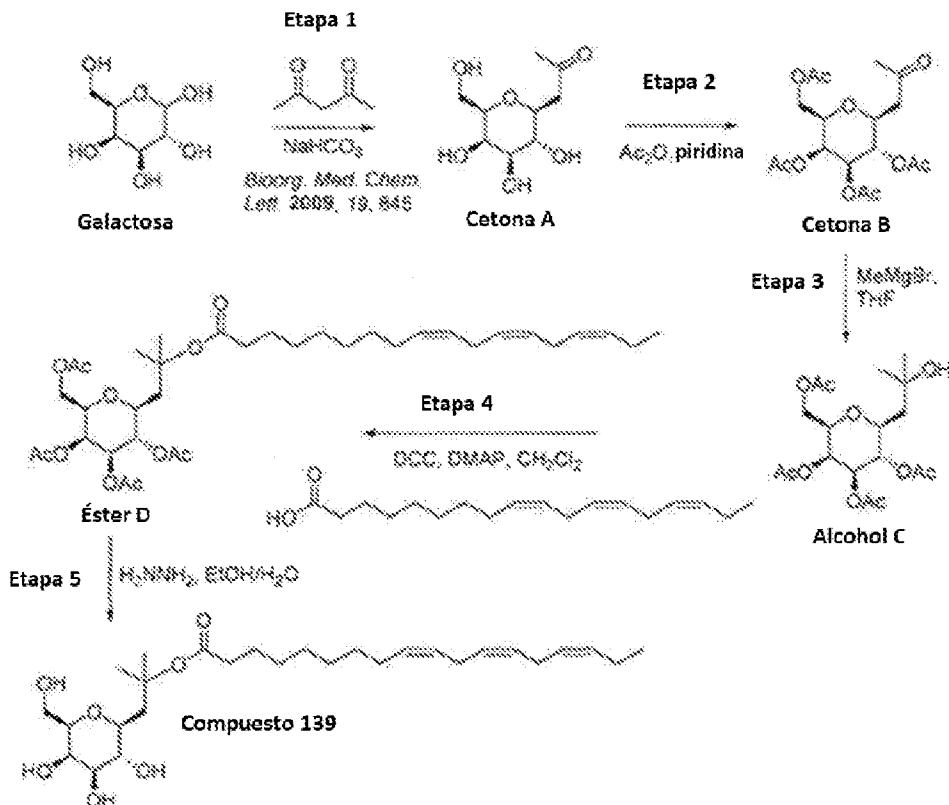


La mayoría de los compuestos elaborados y mostrados en las Figuras 16 y 17 se basan directamente en esta síntesis, con la diferencia únicamente en la elección del azúcar, si está protegido o no, y la elección de los grupos R y R¹. Por ejemplo, los compuestos 123, 180, 124, 38, 122, 119, 62, 120, 61, 57, 60, 56 y 58.

10 Ruta sintética al compuesto 159.

La ruta sintética para 159 siguió una ruta idéntica a la utilizada para todos los demás ésteres mencionados en la anterior publicación del Tetrahedron Letters de Manzo, E et al, con la única diferencia de que se usó ácido difenilacético en lugar de un ácido graso para proporcionar los grupos R y R¹.

Ruta sintética al compuesto 139.



Preparación de la cetona A

La **cetona A** (etapa 1 anterior) se sintetizó a partir de galactosa según: A Cavezza, C. Boule, A. Guéguinat, P. Pichaud, S. Trouille, L. Ricard, M. Dalko-Csiba, *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters* 2009, 19, 845-849.

Preparación de la cetona B

A una suspensión agitada de la conocida **cetona A** (1,81 g, 8,1 mmol) en diclorometano (8 mL) y piridina (4,90 mL, 60,0 mmol) a 0°C se añadió gota a gota anhídrido acético (4,72 mL, 4,72 mmol). La mezcla de reacción resultante se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante la noche (aproximadamente 16 horas). La reacción se vertió en agua y se extrajo con diclorometano (3 x 50 mL), las fases orgánicas combinadas se lavaron con HCl 3 M (3 x 50 mL), NaHCO₃ sat. (50 mL), salmuera (50 mL), se secaron sobre MgSO₄ y se evaporó, para dar una goma que se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (1:1 a 0:1 petróleo:Et₂O) para dar el tetraacetato de la **cetona B** (2,87 g, 7,43 mmol, 57%) como un sólido amarillo pálido.

Preparación del alcohol C

A una solución agitada de la **cetona B** (420 mg, 1,08 mmol) en THF (10 mL) a -78°C se añadió gota a gota MeMgBr (1,4 M, 1,85 mL, 2,6 mmol). La solución resultante se agitó a -78°C durante 4 horas. La reacción se detuvo mediante la adición de una solución de cloruro de amonio saturada (20 mL) y se extrajo con EtOAc (3 x 25 mL), las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (25 mL), se secaron sobre MgSO₄ y se evaporaron, para dar una goma que se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (1:1 a 0:1 petróleo:EtOAc) para dar el **alcohol C** (133 mg, 0,328 mmol, 30,5%) como un sólido incoloro.

Preparación del éster D

DCC: acoplamiento según un procedimiento ligeramente modificado descrito en *Tetrahedron Lett.* 2012, 53, 879. A una solución agitada del **alcohol C** (126 mg, 0,31 mmol) en diclorometano (6 mL) a temperatura ambiente en atmósfera de argón se añadió ácido linolénico (94,5 mg, 0,34 mmol), diciclohexilcarbodiimida (70,6 mg, 0,34 mmol) y DMAP (8,4 mg, 0,068 mmol), la mezcla de reacción se agitó durante la noche (aproximadamente 16 horas) a temperatura ambiente. La reacción se enfrió a -20°C y se filtró, el filtrado se evaporó a presión reducida y la mezcla se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (8:1 a 4:1 de petróleo:EtOAc) para dar el **éster D** (115 mg, 0,173 mmol, 55,8 %) como un aceite incoloro.

Preparación del Compuesto 139

Desprotección según el procedimiento descrito en Tetrahedron Lett. 2012, 53, 879. A una solución agitada del **éster D** (105 mg, 0,158 mmol) en etanol acuoso (85%) (5 mL) a 44°C se añadió monohidrato de hidrazina (63 µl, 1,26 mmol), la mezcla de reacción se agitó a 44°C durante 4 horas. El disolvente se eliminó bajo una corriente de nitrógeno y el residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (diclorometano:MeOH 10:1) para dar el **compuesto 139** (38 mg, 0,077 mmol, 48 %) como un aceite incoloro.

Ruta sintética a los compuestos 99, 218, 184, 215 y 46

La unidad enlazante modificada tal y como se usa en los compuestos 99, 218, 184, 215 y 46 (donde hay un CH₂ adicional dentro de la unidad enlazante) en comparación con la unidad enlazante mostrada en el esquema de reacción anterior del Tetrahedron Letters) no está disponible comercialmente; sin embargo, es un compuesto conocido, cuya síntesis se reporta en los siguientes artículos:

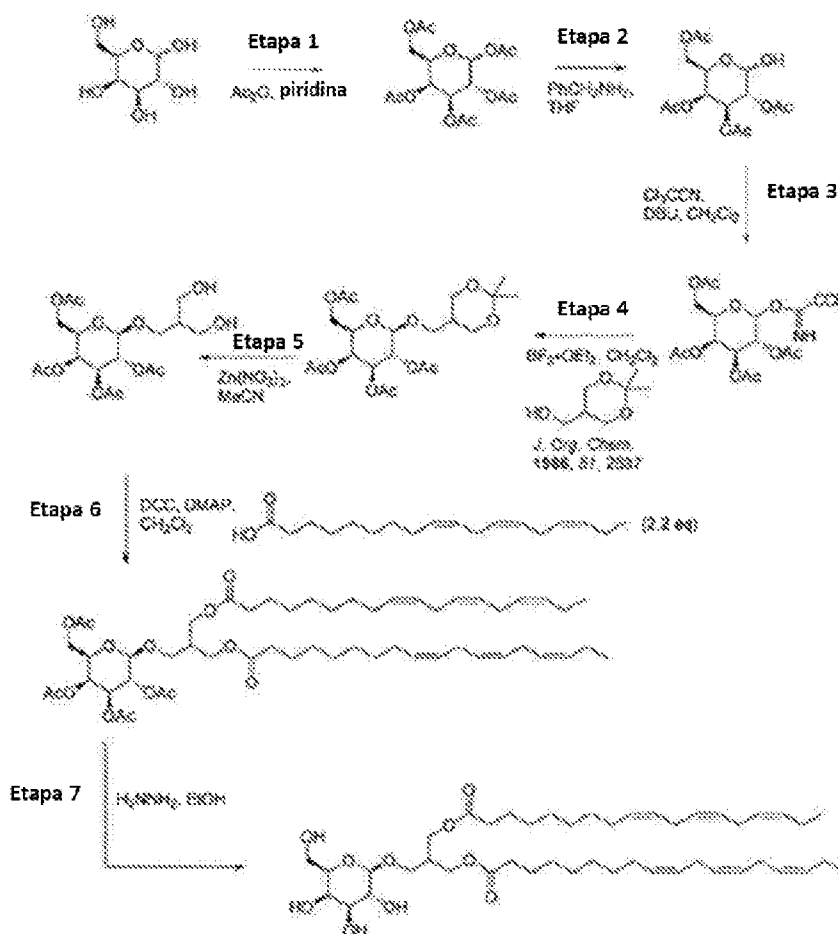
C. Iwata, N. Maezaki, K. Hattori, M. Fujita, Y. Moritani, Y. Takemoto, T. Tanaka, T. Imanishi, Chemical and Pharmaceutical Bulletin, 1993, 41, (2), 339-345

R. Schillera, L. Tichotová, J. Pavlíka, V. Buchtab, B. Melichar, I. Votruba, J. Kuneš, M. Špulák, M. Poura, Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters, 2010, 20, (24), 7358-7360

H. A. Bates, J. Farina, M. Tong, J. Org. Chem, 1986, 51 (14), 2637-2641.

Por lo tanto, la unidad enlazante se sintetizó según la metodología conocida, antes de ser utilizada en el esquema de reacción del Tetrahedron Letters.

Para mostrar esto, la ruta sintética del compuesto 46 se establece a continuación:



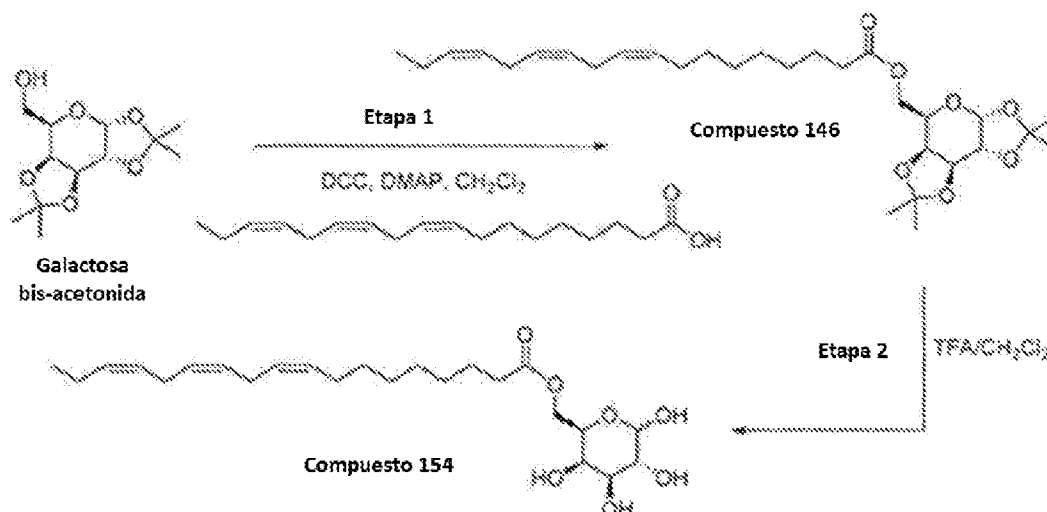
Esta síntesis muestra la naturaleza sencilla de las modificaciones necesarias en el esquema de reacción del artículo anterior del Tetrahedron Letters de Manzo, E. et al para sintetizar compuestos que tienen una unidad enlazante alterada.

Se observará que esta ruta es casi idéntica a la descrita en el artículo del Tetrahedron Letters pero difiere en la

Etapa 4 donde se usa un alcohol modificado para modificar la unidad enlazante. La preparación de este alcohol modificado se da en J. Org. Chem. 1986, 51, 2637 (es la estructura 14 en ese artículo).

- Las adaptaciones a la ruta sintética anterior del compuesto 46 que serían necesarias para alcanzar los compuestos 99, 218, 184 y 215 (que también incluyen la unidad enlazante modificada) son fácilmente evidentes. Las diferencias residen en la elección del azúcar, si está protegido o no, y en la elección de los grupos R y R'.

Ruta sintética para los compuestos 146 y 154



Preparación del compuesto 146

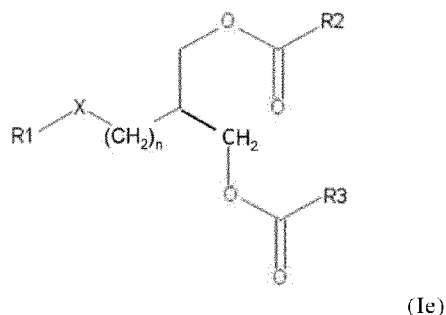
- A una solución agitada de la disponible comercialmente **galactosa bis-acetonida** (260 mg, 1,00 mmol) en diclorometano (10 mL) a temperatura ambiente en una atmósfera de argón, se añadió ácido linolénico (278 mg, 1,0 mmol), diciclohexilcarbodiimida (206 mg, 1,0 mmol) y DMAP (24 mg, 0,2 mmol), la mezcla de reacción se agitó durante la noche (aproximadamente 16 horas) a temperatura ambiente. La reacción se enfrió a -20 °C y se filtró, el filtrado se evaporó a presión reducida y la mezcla se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (8:1 a 2:1 petróleo:Et₂O) para dar el **compuesto 146** (438 mg, 0,84 mmol, 84 %) como un aceite incoloro.

15 Preparación del compuesto 154

A una solución agitada del **compuesto 146** (106 mg, 0,20 mmol) en DCM (1 mL) a 0°C se añadió ácido trifluoroacético (1 mL) y la reacción se agitó durante 12 horas. La reacción se evaporó a presión reducida y el residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (DCM:MeOH 10:1) para dar el **compuesto 154** como una mezcla de anómeros (60 mg, 0,136 mmol, 68 %) como un aceite incoloro.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula Ie:



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo,

5 para su uso en medicina,

en donde:

R1 es un grupo carbohidrato

R2 se selecciona de hidrógeno, un alquilo de C1-C24 o un derivado de un grupo alquilo de C1-C24, un alquenilo de C2-C24 o un derivado de un grupo alquenilo de C2-C24, y un grupo alquinilo de C2-C24 o un derivado de un grupo alquinilo de C2-C24;

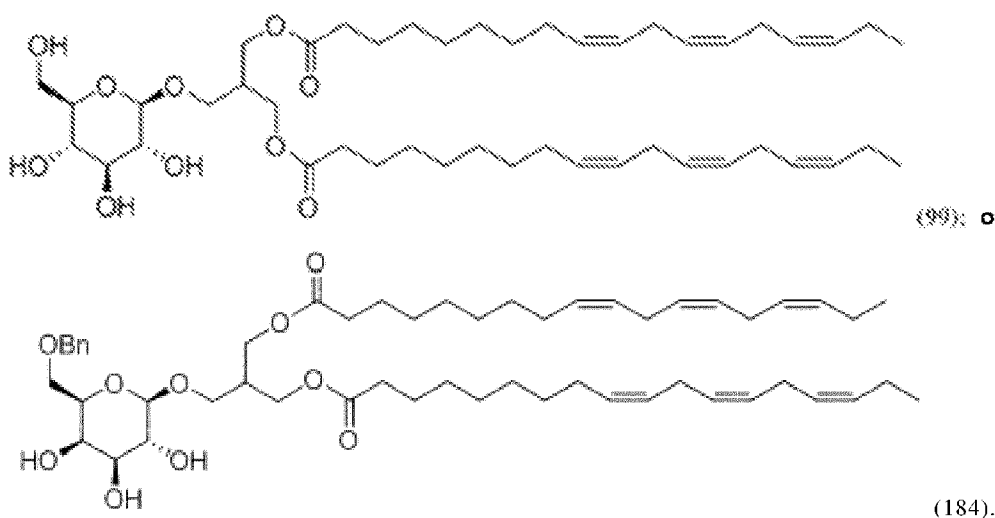
R3 se selecciona de hidrógeno, un alquilo de C1-C24 o un derivado de un grupo alquilo de C1-C24, un alquenilo de C2-C24 o un derivado de un grupo alquenilo de C2-C24, y un grupo alquinilo de C2-C24 o un derivado de un grupo alquinilo de C2-C24;

X está ausente o es -O-, -NR^a-, -S- o -CR^aR^b-, en donde R^a y R^b se seleccionan independientemente del grupo que consiste en hidrógeno y alquilo de C1-C4,

n es un número entero de 1 a 6, por ejemplo, 1, 2 o 3; y

en donde dicho derivado de grupo alquilo, alquenilo o alquinilo está compuesto de dicho grupo alquilo, alquenilo o alquinilo en donde uno o más de los átomos de hidrógeno en la cadena de hidrocarburo de dicho derivado se sustituyen con grupos sustituyentes seleccionados de grupos hidroxilo, amino, carboxilo, arilo, o heteroarilo.

20 2. El compuesto para el uso de la reivindicación 1, en el que el compuesto tiene la siguiente fórmula:



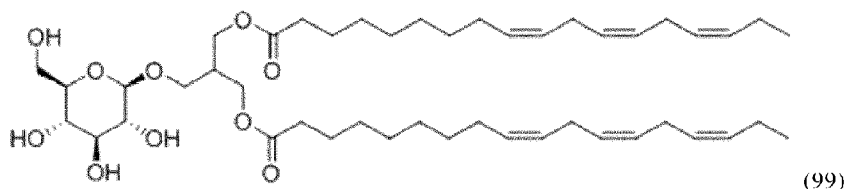
3. El compuesto para el uso de la reivindicación 1, donde R es glucosa o galactosa.

4. El compuesto para el uso de las reivindicaciones 1 a 3, en el que el uso es en el tratamiento de una enfermedad o afección seleccionada del grupo que comprende cáncer, trastornos del espectro autista, enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson, enfermedad de Huntington, atrofia muscular e infección viral.

5. El compuesto para el uso de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en el que el compuesto se selecciona del grupo que comprende un inhibidor de la traducción de proteínas, un agente quimioterapéutico, un agente sensibilizante celular, un agente antiproliferativo, un agente antiviral y un adyuvante.

6. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, junto con un vehículo, diluyente o excipiente farmacéuticamente aceptable.

7. La composición farmacéutica según la reivindicación 6, en la que dicho compuesto tiene la siguiente fórmula:



y dicha composición comprende además al menos un agente anticancerígeno adicional.

8. Una composición nutracéutica que comprende un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, junto con un vehículo, diluyente o excipiente nutracéuticamente aceptable.

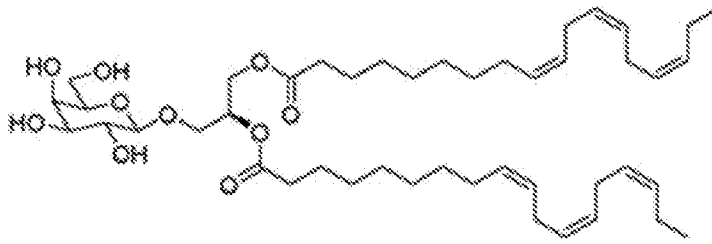


Figura 1

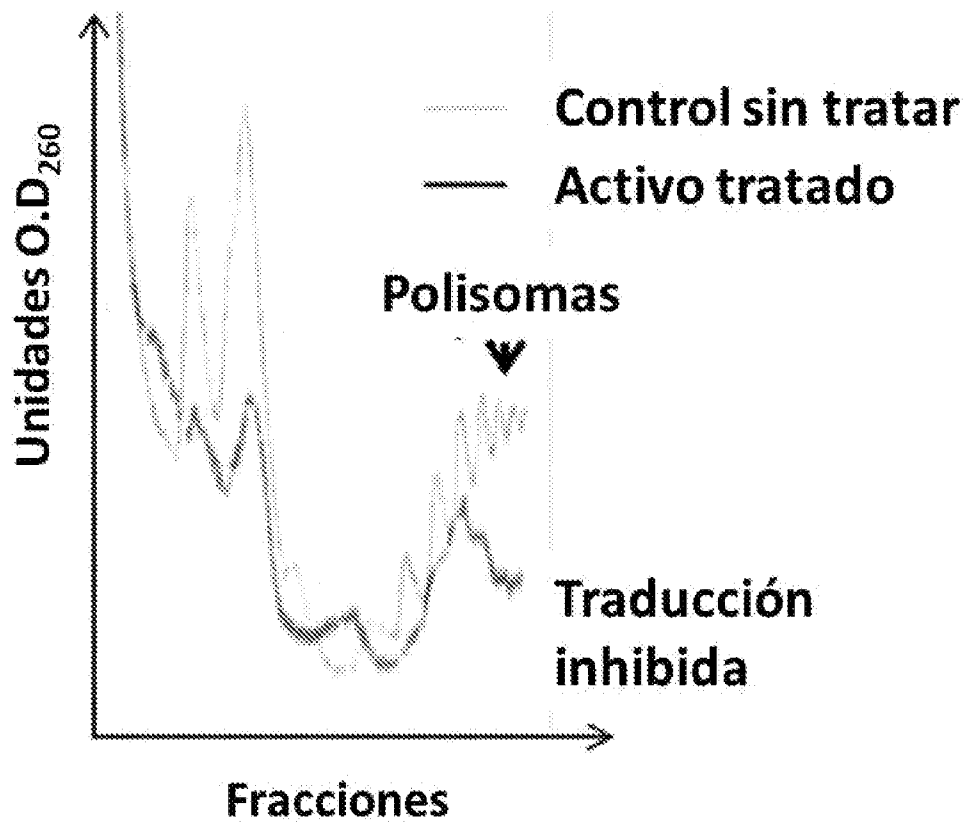


Figura 2

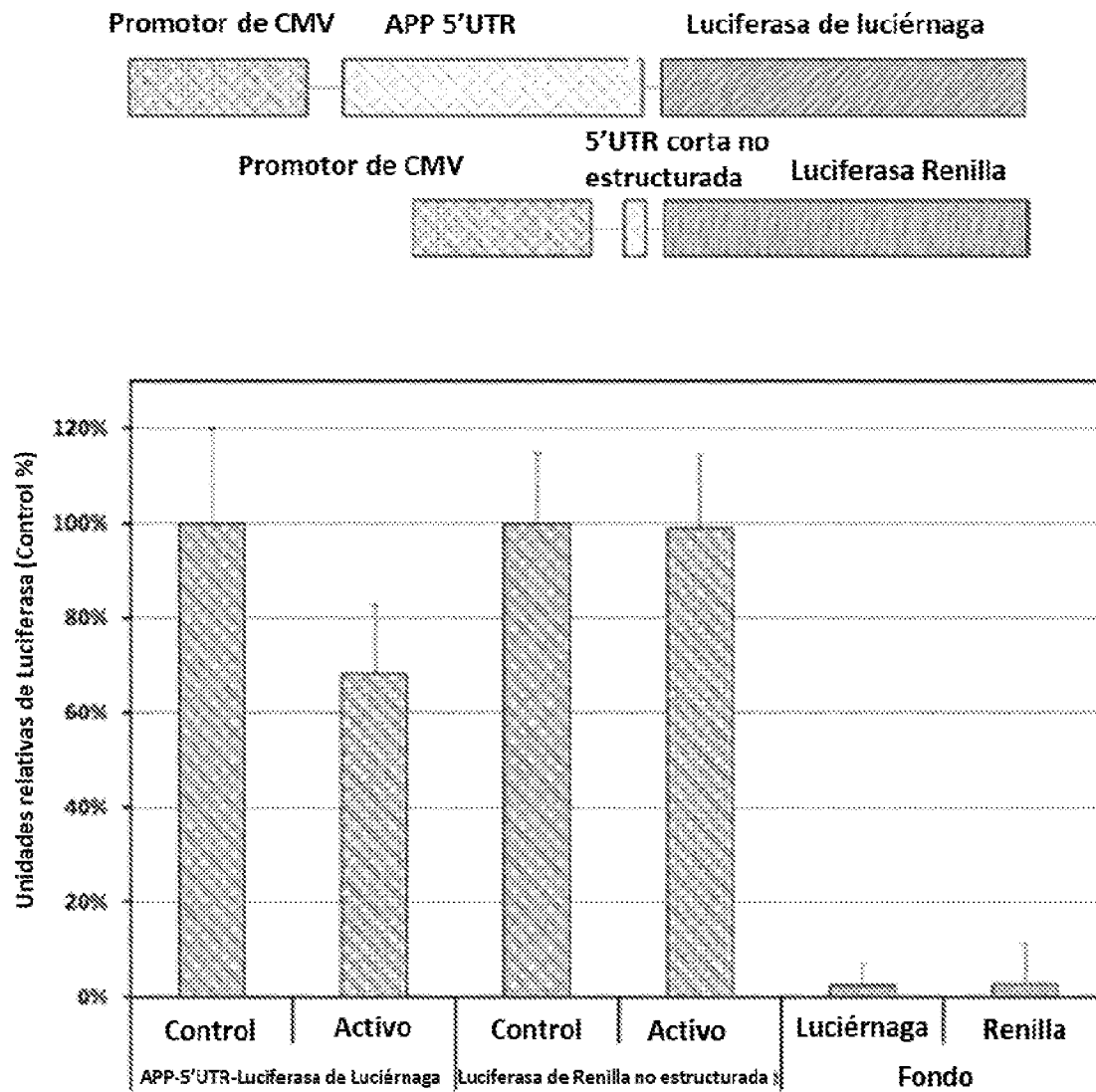


Figura 3a

Figura 3b

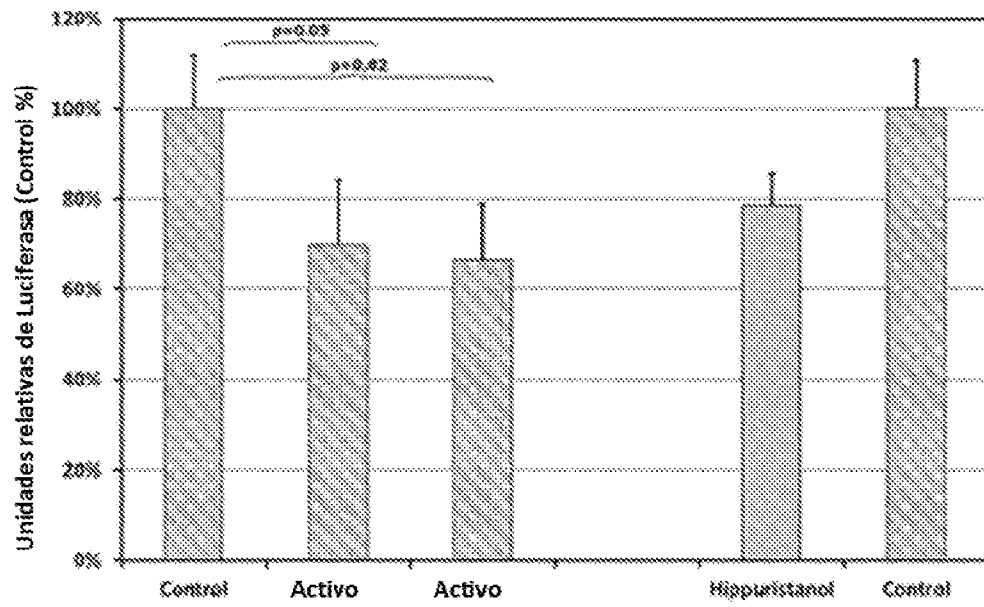
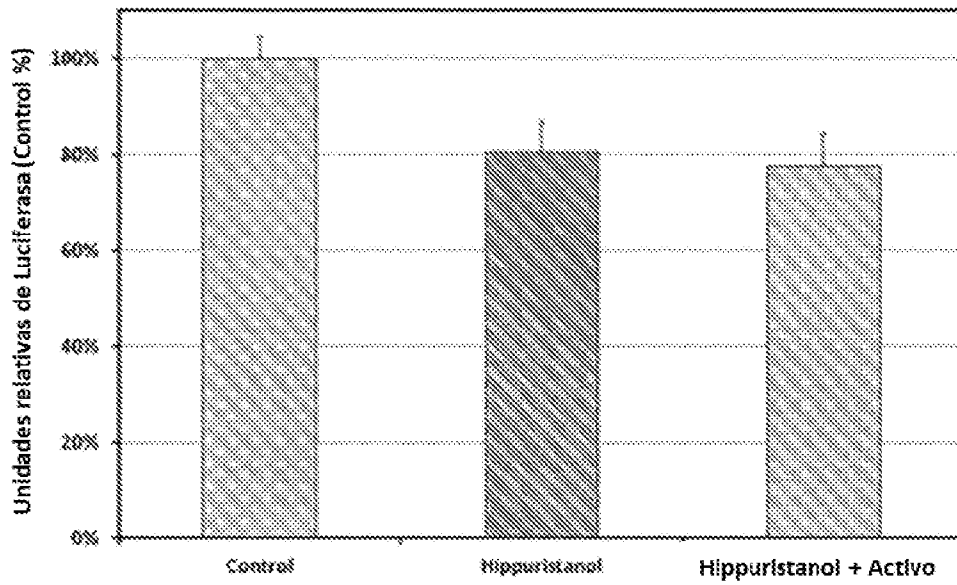


Figura 3c



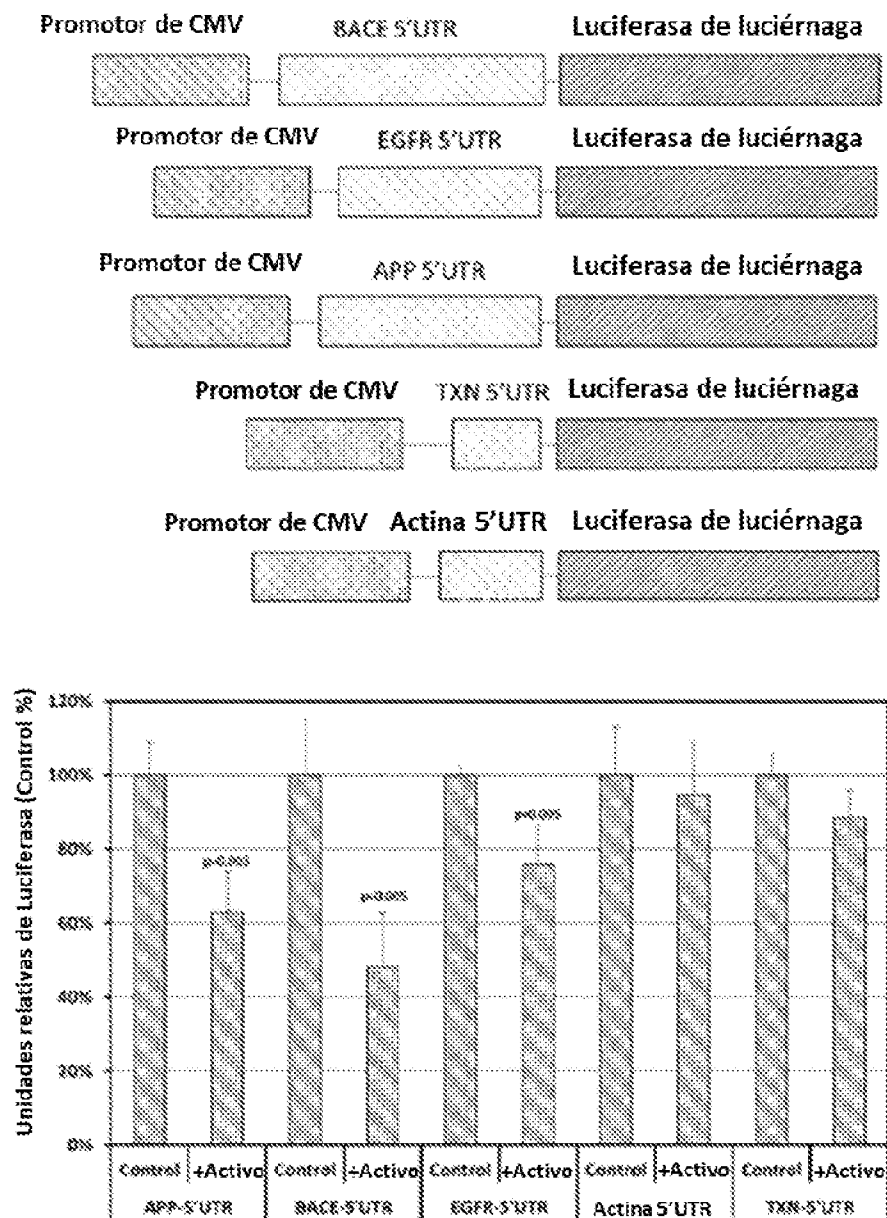


Figura 3d

Figura 4a

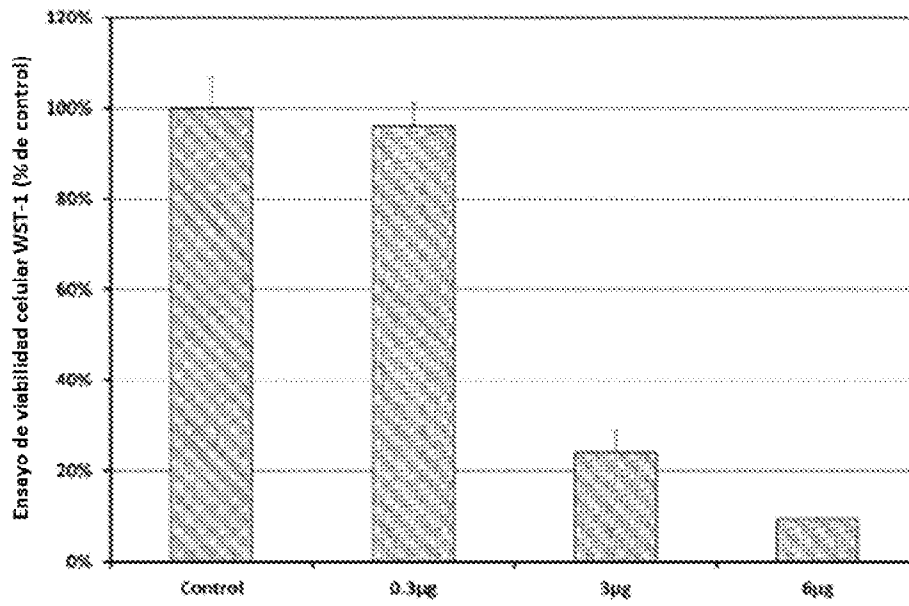


Figura 4b

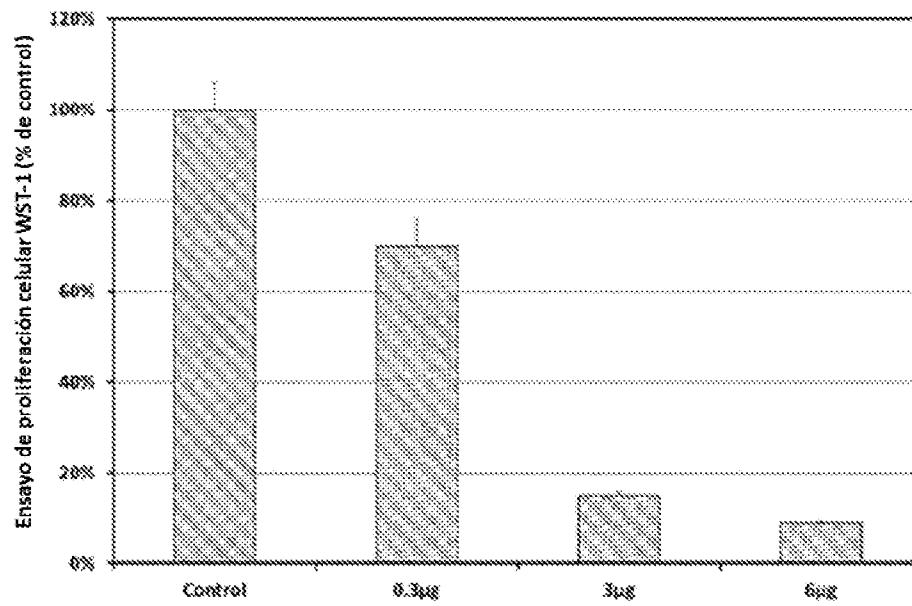


Figura 4c

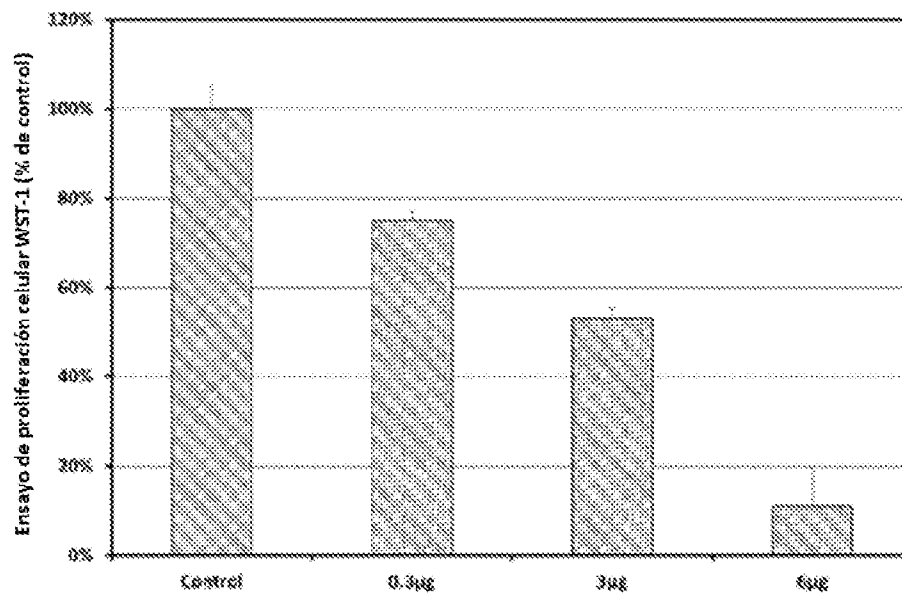


Figura 4d

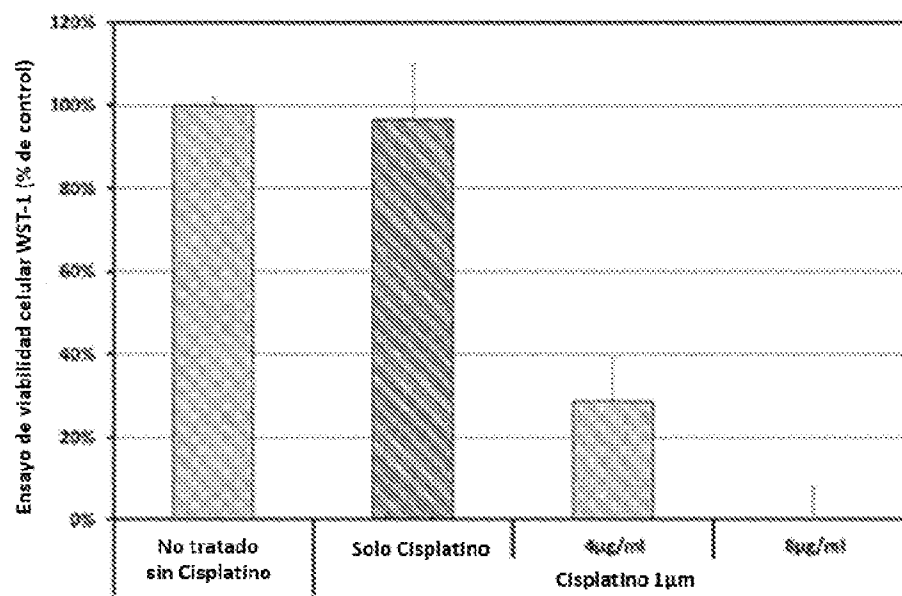


Figura 4e

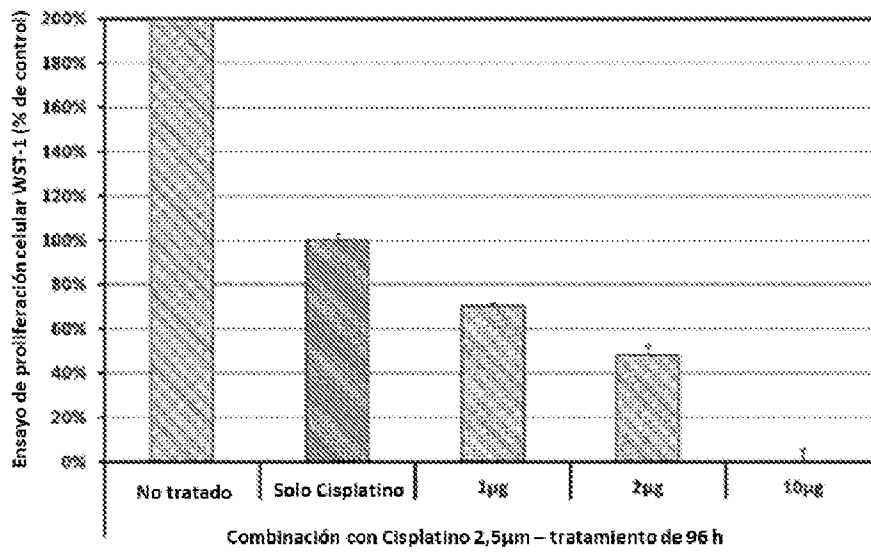


Figura 4f

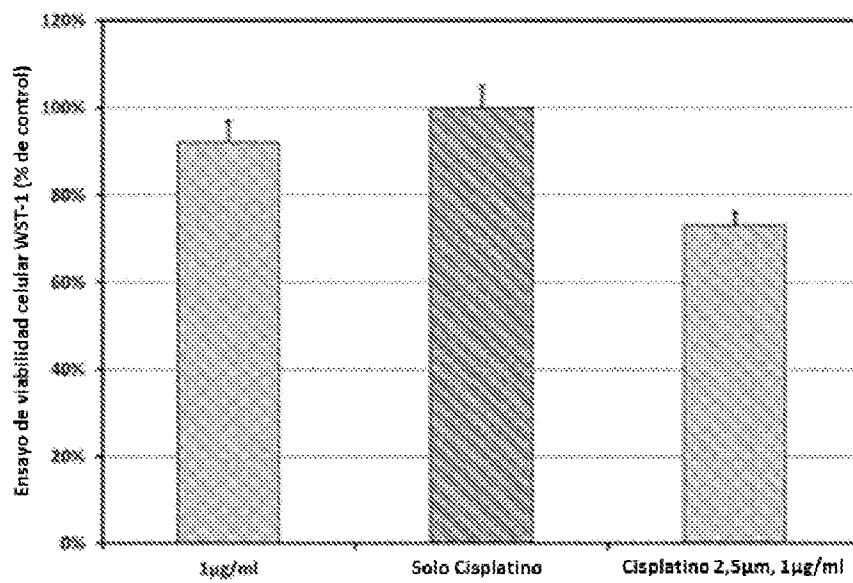
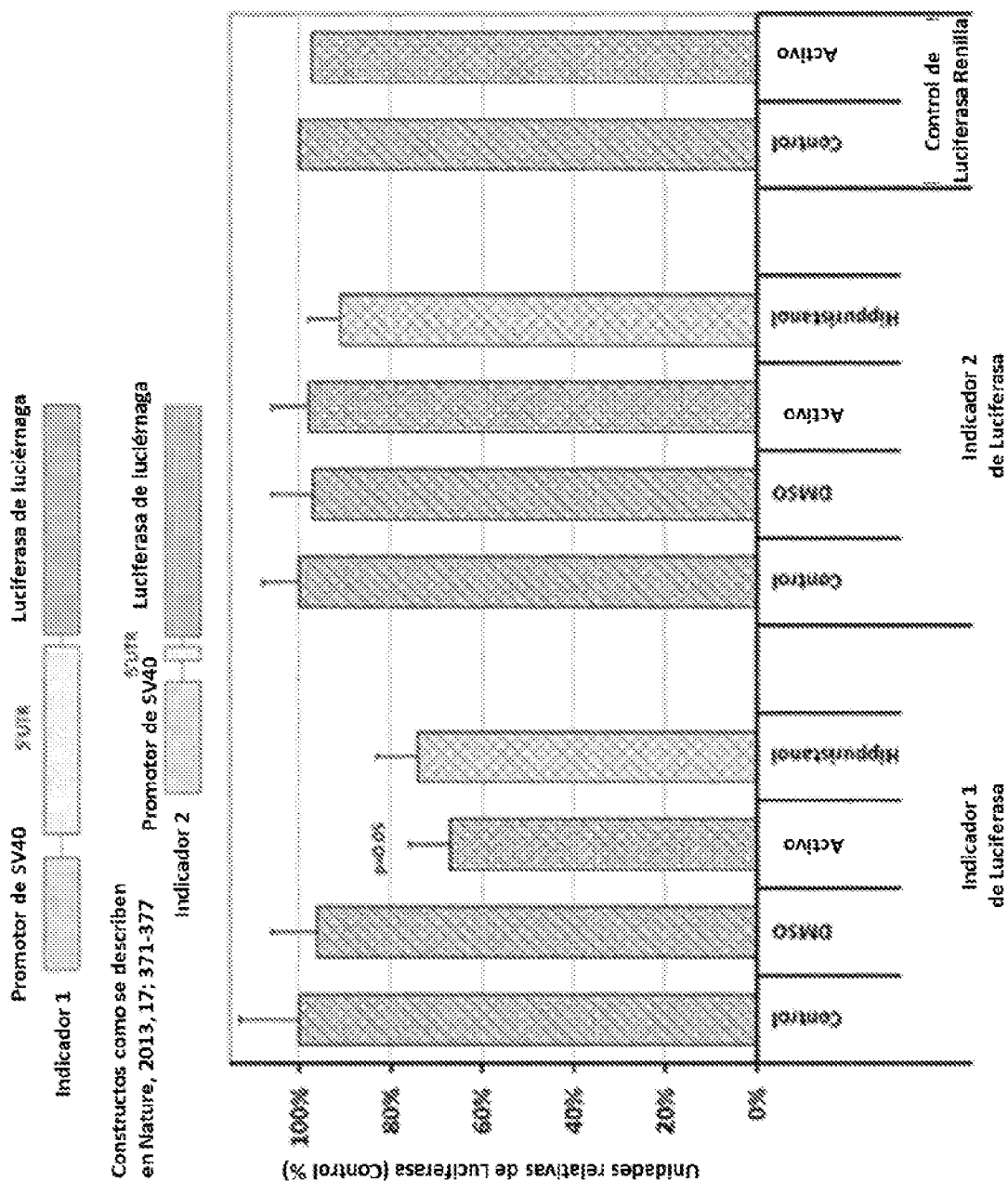


Figura 5



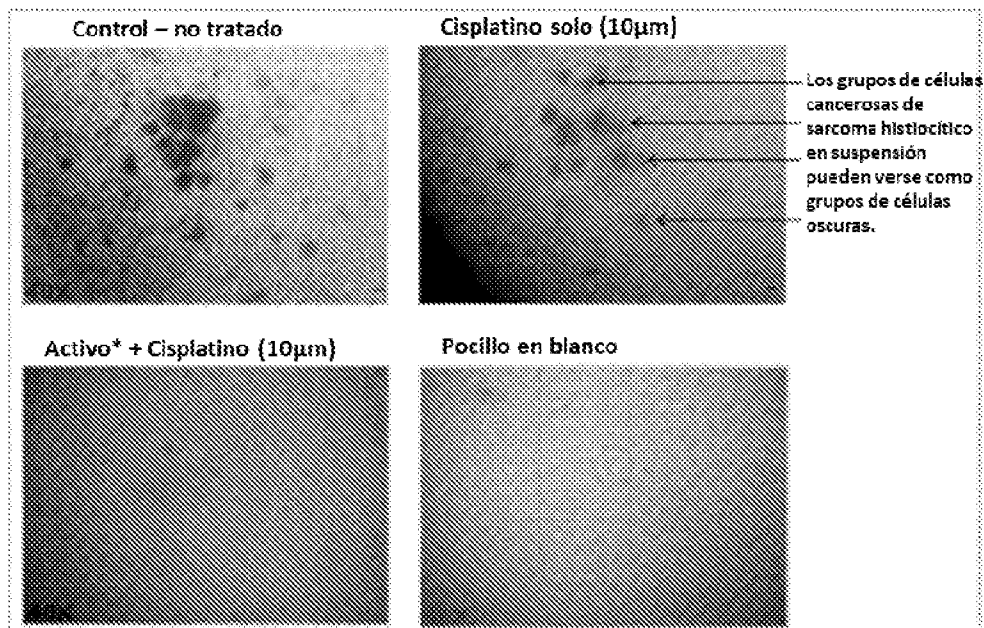


Figura 8

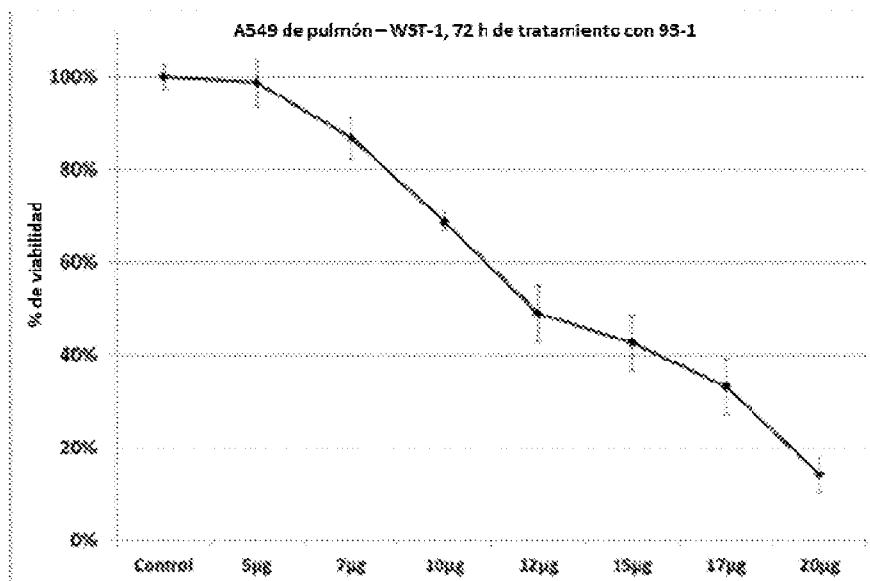


Figura 9a

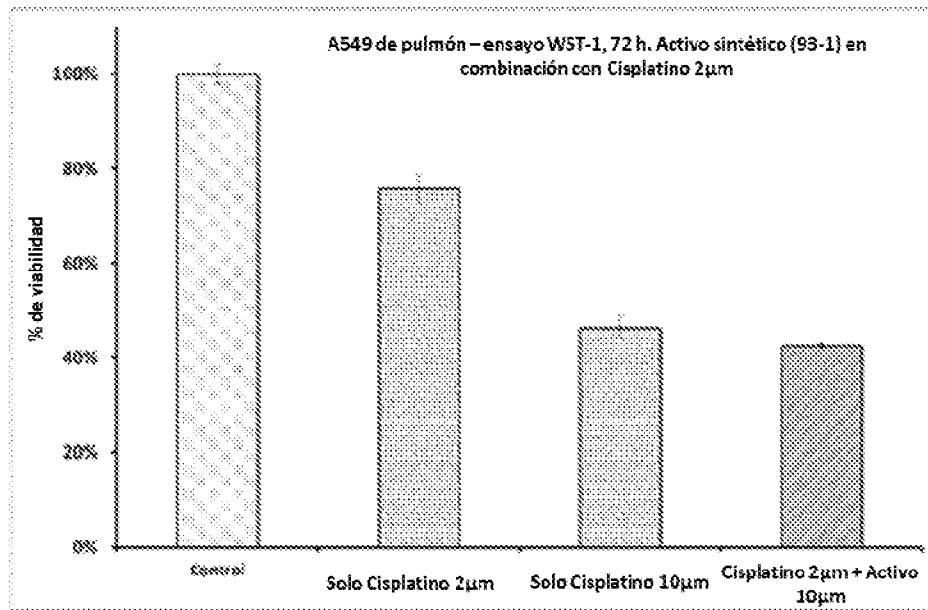


Figura 9b

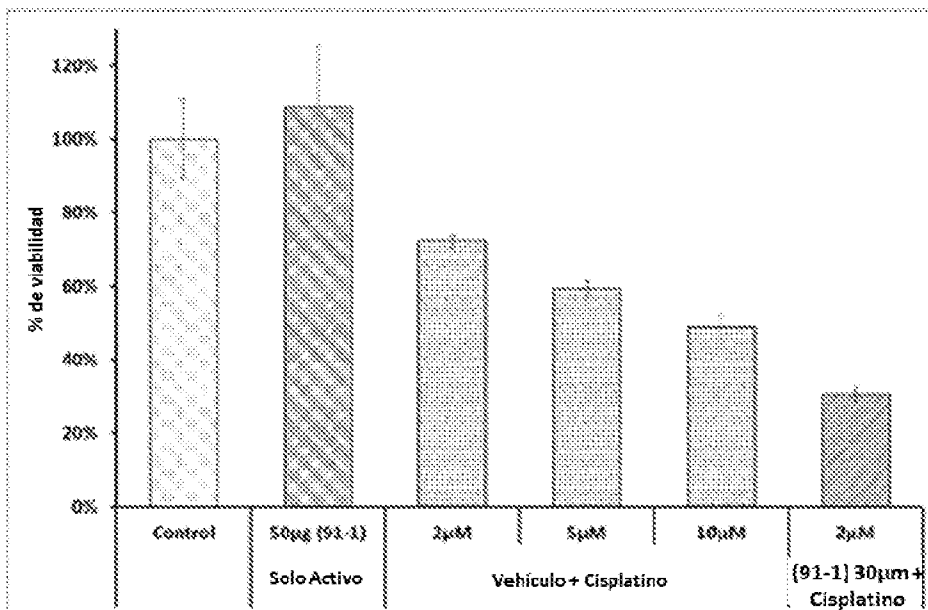


Figura 9c

Figura 10

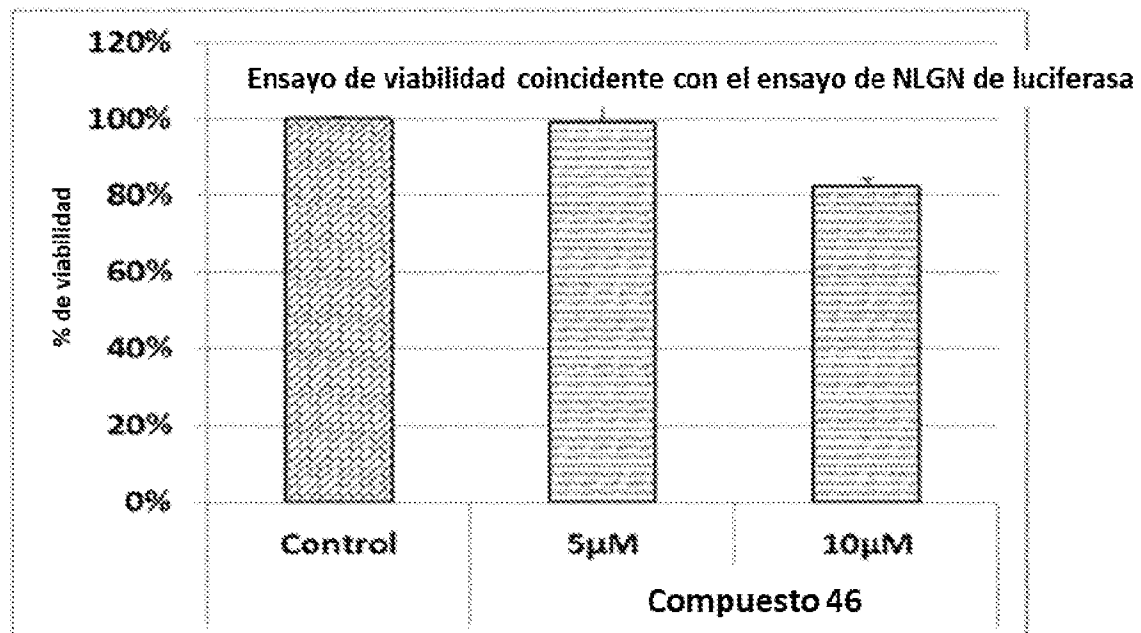
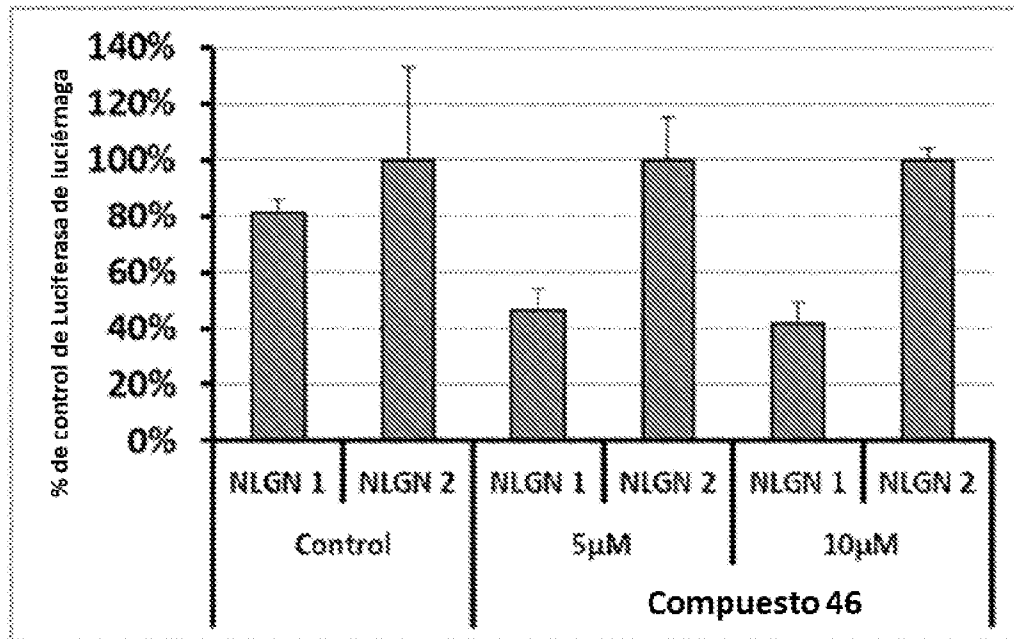


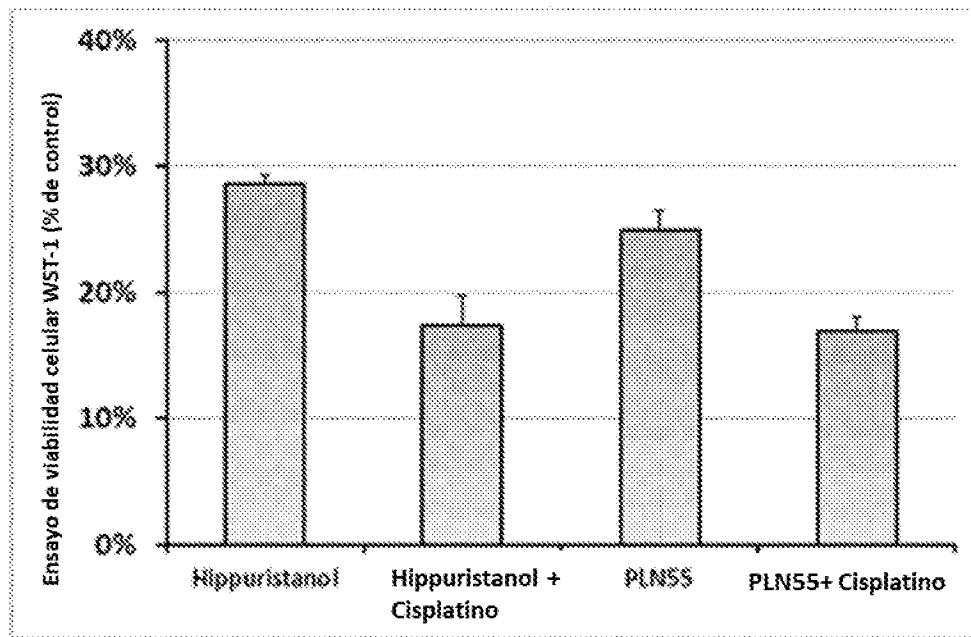
Figura 11

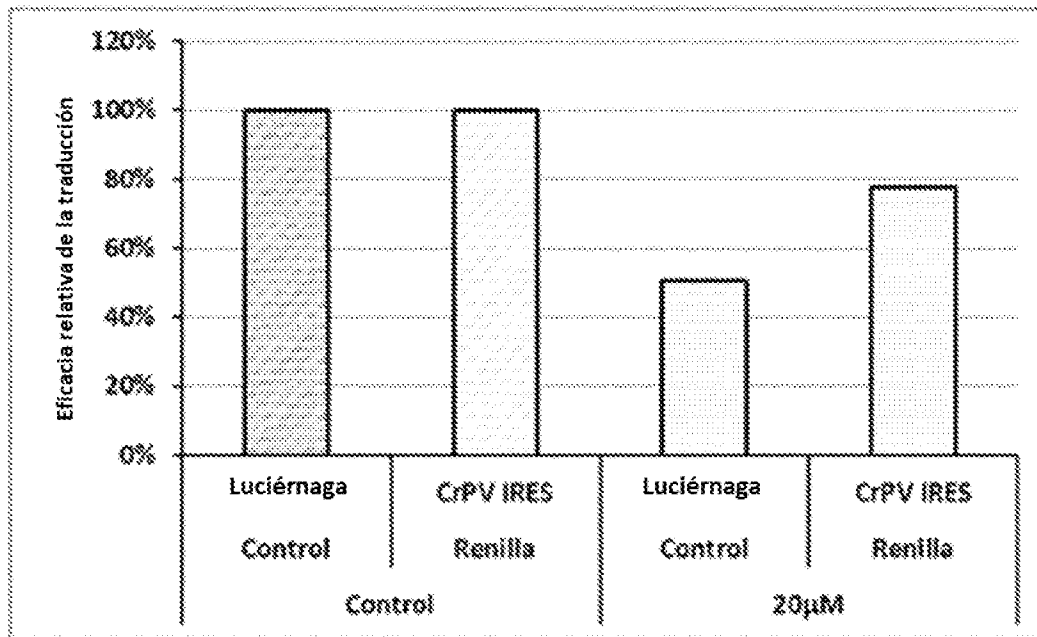
Figura 12

Figura 13

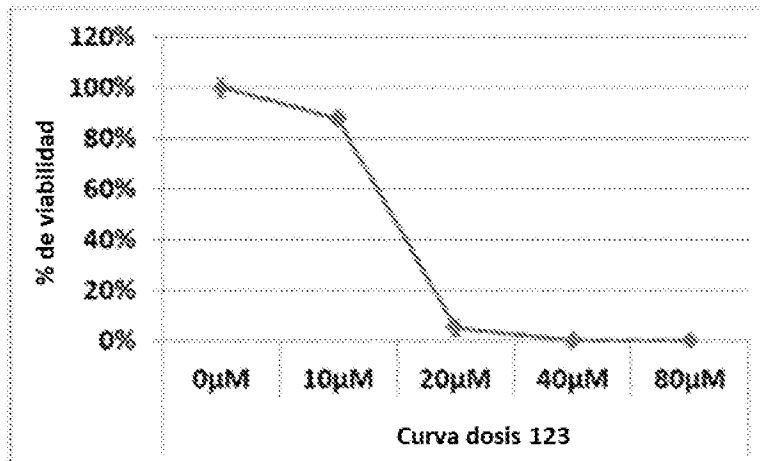
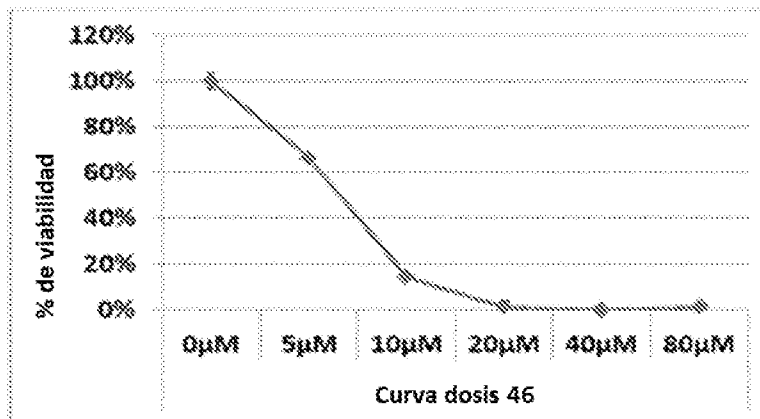
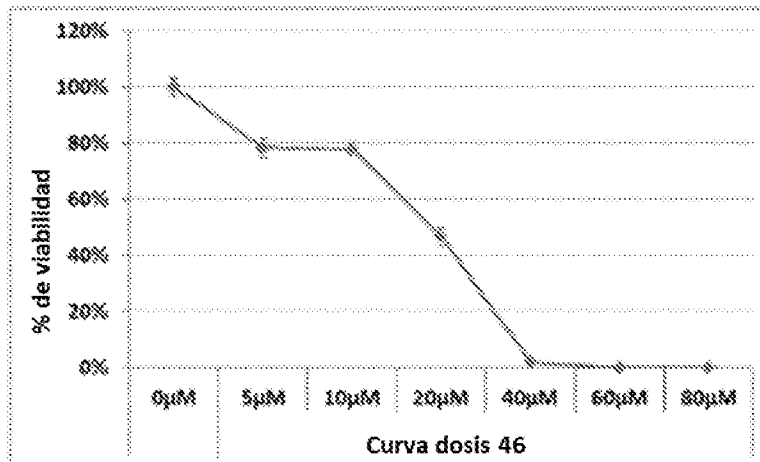


Figura 14

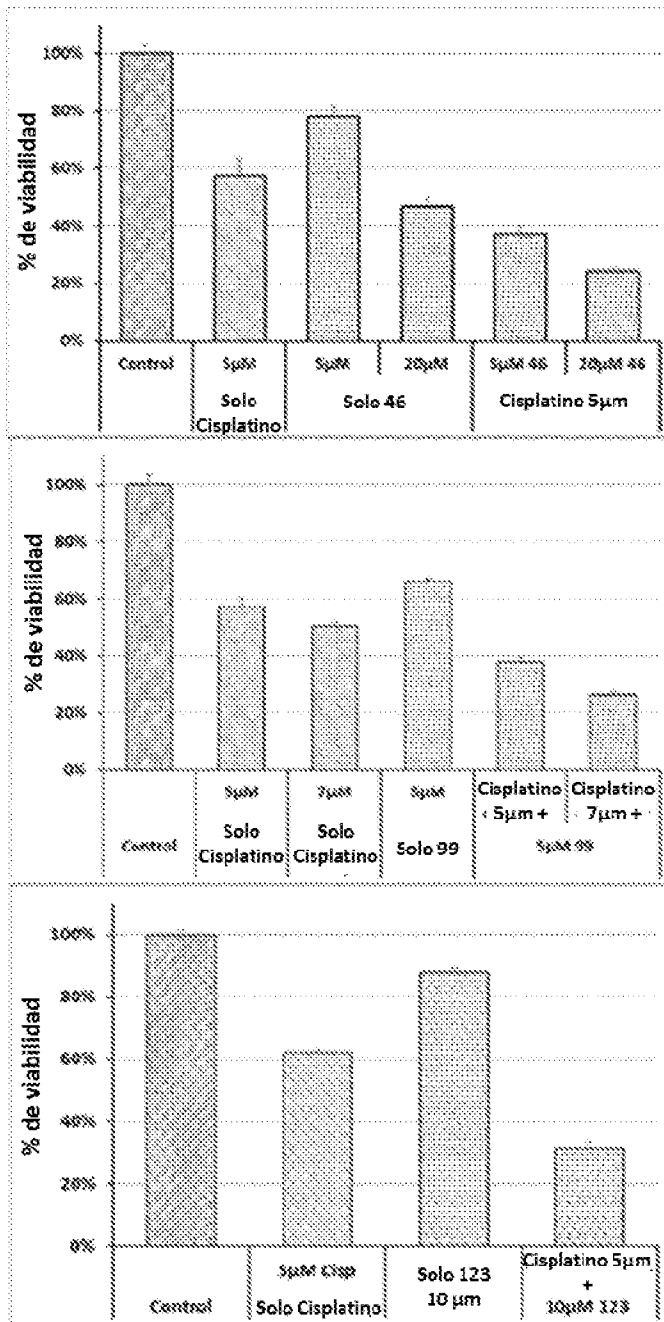
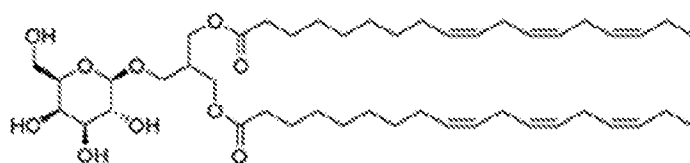
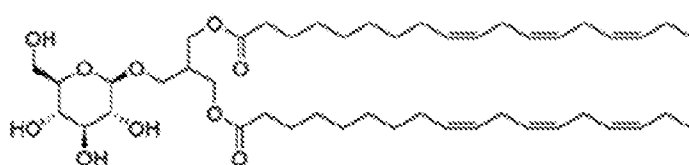


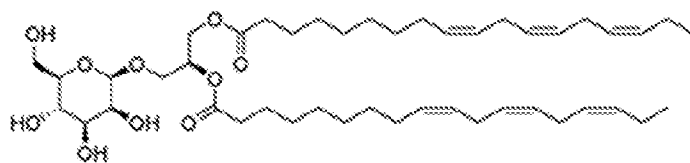
Figura 15



Compuesto 46



Compuesto 99



Compuesto 123

Figura 16

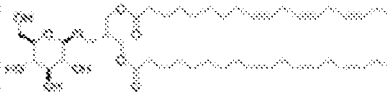
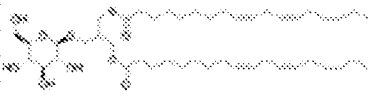
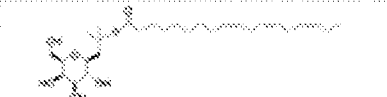
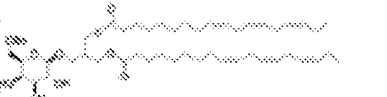
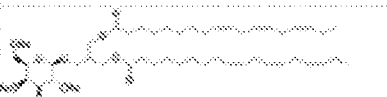
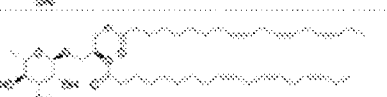
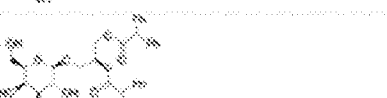
	Compuesto	Viabilidad celular después del tratamiento (% de control)			Activo 20 μm ensayado para
		20μ M	40μM	80μM	Efectos aditivos o sinérgicos en combinación con quimioterapéuticos
					(Cisplatino 2μm)
75	Identificador				
90					
98					
	99	3%	0%	3%	Si
	718	1%	0%	0%	Si
	139	3%	0%	0%	Si
	184	3%	1%	1%	Si
	123	5%	0%	0%	Si
	180	6%	0%	1%	Si
	124	11%	0%	0%	Si
	159	17%	0%	0%	

Figura 16 continuación

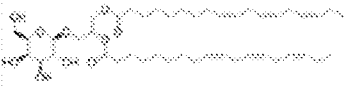
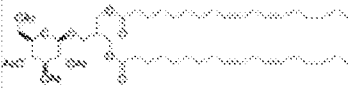
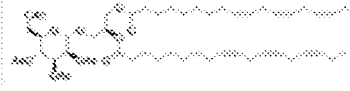
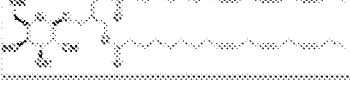
	38*	21%	3%	3%	Si
	215	27%	7%	9%	
	146	38%	21%	7%	
	122	40%	0%	0%	Si
	119	20%	20%	0%	Si
	62	24%	38%	0%	Si
	120	54%	16%	0%	Si
	46	70%	18%	0%	Si

Figura 17

73 74 75	Compuesto	20 μ M	40 μ M	80 μ M	Efectos aditivos o sinérgicos en combinación con quimioterapéuticos	Sinergia de rango
	Identificador				(Cisplatino 2 μ M)	
	61	95%	104%	105%	Si	1º
	57	77%	76%	75%	Si	2º
	60	86%	93%	102%	Si	3º
	56	78%	76%	75%	Si	4º
	134	86%	51%	50%	Si	5º
	58	90%	72%	74%	Si	6º