

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 970 814**

51 Int. Cl.:

**A61K 31/137** (2006.01)  
**A61K 31/44** (2006.01)  
**A61P 9/12** (2006.01)  
**A61P 17/06** (2006.01)  
**A61P 29/00** (2006.01)  
**A61P 37/02** (2006.01)  
**C07D 213/65** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **12.07.2012 PCT/US2012/046549**  
 87 Fecha y número de publicación internacional: **17.01.2013 WO13010034**  
 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **12.07.2012 E 12811030 (1)**  
 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **20.12.2023 EP 2731597**

54 Título: **Métodos para tratar la inflamación y la hipertensión con desactivadores de gamma-cetoaldehído**

30 Prioridad:

**12.07.2011 US 201161506848 P**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:  
**30.05.2024**

73 Titular/es:

**VANDERBILT UNIVERSITY (100.0%)  
305 Kirkland Hall  
Nashville, TN 37240, US**

72 Inventor/es:

**ROBERTS, L. JACKSON;  
AMARNATH, VENKATARAMAN;  
HARRISON, DAVID G. y  
KIRABO, ANNET**

74 Agente/Representante:

**VALLEJO LÓPEZ, Juan Pedro**

**Observaciones:**

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

ES 2 970 814 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

Métodos para tratar la inflamación y la hipertensión con desactivadores de gamma-cetoaldehído

5 **Campo de la invención**

La presente invención se refiere en general al campo del tratamiento y la prevención de la inflamación, y más específicamente al campo del control de isocetales y neurocetales.

10 La presente invención también se refiere al campo del tratamiento y la prevención de la hipertensión, y más específicamente al tratamiento y la prevención de la hipertensión mediante el control de isocetales y neurocetales.

La presente invención también se refiere al campo del tratamiento y la prevención de la psoriasis, y más específicamente al tratamiento y la prevención de la psoriasis mediante el control de isocetales y neurocetales.

15 **Antecedentes de la invención**

Un problema importante que está detrás de una variedad de enfermedades es la inflamación. Si bien se han utilizado muchas estrategias farmacológicas para suprimir la inflamación y se están desarrollando muchas nuevas estrategias, tales como inhibidores de citocinas inflamatorias, etc., una base del tratamiento de la inflamación durante décadas se ha centrado en prevenir la formación de prostaglandinas mediante la inhibición de las enzimas ciclooxigenasa (COX) con fármacos antiinflamatorios no esteroideos (AINE). Si bien esta estrategia ha sido eficaz, existen serios inconvenientes en el uso de inhibidores selectivos y no selectivos de la COX-2. Una complicación importante del uso crónico de inhibidores no selectivos de la COX es su propensión a provocar úlceras gástricas. Inicialmente se promovió el desarrollo de inhibidores selectivos de la COX-2 como un avance importante, ya que estos agentes no inhibían la COX-1 en el estómago, y por consiguiente se reducía en gran medida el riesgo de desarrollo de úlceras gástricas. Sin embargo, los inhibidores selectivos de la COX-2 no inhiben la producción de tromboxano plaquetario, pero sí inhiben la producción de prostaciclina, lo que lleva a una tendencia protrombótica. A este respecto, los ensayos clínicos con rofecoxib se asociaron a una mayor incidencia de infarto de miocardio, lo que provocó su retirada del mercado.

La razón fundamental para el desarrollo de inhibidores de las enzimas COX es que las prostaglandinas (PG) como producto final formadas por las PG sintasas, son proinflamatorias y, por lo tanto, la inhibición de la formación de las PG mediante la inhibición de las COX sería antiinflamatoria. Sin embargo, hay un problema importante con esta teoría y es que nunca se ha cumplido el equivalente de los postulados de Koch para respaldar esta suposición. Esto quiere decir es que si bien los AINE ejercen efectos antiinflamatorios, nadie ha demostrado que las PG producidas por las distintas PG sintasas, ya sea individualmente o en combinación, inducen en realidad *todos los aspectos* de la inflamación. De hecho, se han atribuido potentes efectos antiinflamatorios a muchas de las PG que se forman, incluidas la PGD<sub>2</sub>, la PGE<sub>2</sub>, la PGJ<sub>2</sub>, y la PGI<sub>2</sub><sup>1-28</sup>. La base histórica para la suposición de que las PG son inflamatorias deriva de experimentos realizados hace décadas que mostraban que la inyección de PGE<sub>2</sub> o PGD<sub>2</sub> en la piel aumentaba la permeabilidad vascular inducida por la inyección de bradicinina o histamina<sup>29; 30</sup>. Sin embargo, no había documentación de que esto estuviera asociado a un infiltrado celular inflamatorio, por lo que esta observación se podría explicar simplemente por una mayor trasudación de líquido de los capilares cuando se inyectaban conjuntamente los dos potentes vasodilatadores.

Lo que se ha ignorado en gran medida ha sido la demostración que hicieron Salomon y sus colegas hace varios años de que el endoperóxido intermedio de la vía de la ciclooxigenasa, la PGH<sub>2</sub>, se reordena de forma no enzimática para formar  $\gamma$ -cetoaldehídos ( $\gamma$ -KA) acíclicos altamente reactivos, que se denominaron levuglandinas (LG)<sup>31</sup>. Asimismo, los presentes inventores también han demostrado que compuestos similares a las LG (denominados IsoLG o isocetales (IsoK) también se forman en abundancia a través de la vía del isoprostano de la oxidación no enzimática del ácido araquidónico catalizada por radicales libres<sup>32</sup>. En el contexto de la inflamación, que está asociada a una mayor formación de productos de COX y a la formación de productos de la vía del IsoP debido a una mayor generación de radicales libres por parte de los leucocitos y otras fuentes, los presentes inventores descubrieron que los efectos antiinflamatorios de los AINE pueden atribuirse en gran medida a la inhibición de la formación de las LG y que los IsoK también contribuyen a la inflamación. De acuerdo con ello, sin desear quedar ligado a ninguna teoría o mecanismo, los presentes inventores han descubierto desactivadores selectivos de estos  $\gamma$ -KA que ejercen efectos antiinflamatorios sin inhibir la formación de PG antiinflamatorias. Por tanto, los compuestos de la presente invención no presentan los efectos adversos atribuidos al uso crónico de los AINE.

60 Sumario de diversas abreviaturas usadas en el presente documento: F<sub>2</sub>-isoprostano (F<sub>2</sub>-IsoP), F<sub>4</sub>-neuroprostano (F<sub>4</sub>-NeuroP), isocetal (IsoK), neurocetal (NeuroK), 4-hidroxinonenal (HNE), enfermedad de Alzheimer (EA), ácido araquidónico (AA), ácido docosahexaenoico (DHA), proteína precursora de amiloide (PPA), beta amiloide (A $\beta$ ), filamento helicoidal emparejado (PHF), ovillos neurofibrilares (NFT), piridoxamina (PM), salicilamina (SA), apolipoproteína E (ApoE), demencia vascular (VaD), demencia con cuerpos de Lewy (DCL), atrofia multisistémica (MSA), transgénico (Tg), homocisteína (HCys), cromatografía líquida (LC), ionización por electropulverización (ESI), espectrometría de masas (MS), disociación inducida por colisión (CID), líquido cefalorraquídeo (LCR).

Los isocetales son los productos más reactivos de la peroxidación lipídica identificados hasta ahora. Los IsoK forman aductos casi instantáneamente con los residuos de lisina de la proteína e inducen fácilmente reticulaciones proteína-proteína. A pesar de la notable reactividad de los IsoK, los presentes inventores han identificado compuestos que interceptan (desactivan) eficazmente los isoK para que no formen aductos con proteínas.

El desactivador de IsoK de la presente invención es la salicilamina (SA). Los compuestos de la presente invención previenen la muerte celular en células expuestas a una concentración letal de un oxidante general; el peróxido de hidrógeno.

Tal como se indica en el presente documento, los isoK son un mediador importante de la lesión/muerte celular inducida por oxidantes. De manera adicional, tal como se indica en el presente documento, el uso terapéutico de los desactivadores de IsoK de la presente invención tiene efectos beneficiosos en una amplia variedad de enfermedades asociadas a una lesión oxidativa.

El documento US7705054B1 divulga métodos para prevenir y/o tratar una lesión oxidativa en enfermedades neurodegenerativas y oxidativas.

Sean S. Davies *et al.*: "Pyridoxamine and analogues scavenge lipid-derived gamma-ketoaldehydes and protect against H2O2-mediated cytotoxicity", *BIOCHEMISTRY*, vol. 45, n.º 51, 26 de diciembre de 2006 (26-12-2006), páginas 15756-15767, divulga análogos de piridoxamina y su capacidad para desactivar  $\gamma$ -KA derivados de lípidos y proteger frente a la citotoxicidad mediada por H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>.

#### Descripción de las figuras

La figura 1 muestra la reticulación de proteínas inducida por  $\gamma$ -KA, analizada mediante electroforesis en gel.

La figura 2 es un gráfico que muestra la unión de anticuerpos a  $\gamma$ -KA.

La figura 3 es un gráfico que muestra el título de anticuerpos.

La figura 4 es un gráfico que muestra el título de anticuerpos.

La figura 5 es un gráfico que muestra la muerte celular tras el tratamiento con salicilamina.

Las figuras 6 y 7 son gráficos que muestran el cálculo del edema.

La figura 8 es un gráfico que muestra la inducción de NF- $\kappa$ B.

La figura 9 es un gráfico que muestra la reducción gradual de NF- $\kappa$ B.

La figura 10 es un gráfico que muestra la reducción de la actividad de NF- $\kappa$ B.

La figura 11 es un gráfico que muestra la reducción de los recuentos de células de neutrófilos.

La figura 12 es un gráfico que muestra la reducción de la hipertensión.

#### Descripción de la invención

La presente invención incluye un compuesto para su uso en el tratamiento, la prevención o la mejora de una respuesta inflamatoria autoinmunitaria de acuerdo con la reivindicación 1; un compuesto para su uso en el tratamiento, la prevención o la mejora de la psoriasis de acuerdo con la reivindicación 2; un compuesto para su uso en el tratamiento, la prevención o la mejora de la hipertensión de acuerdo con la reivindicación 3; y una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 4.

Las referencias a métodos de tratamiento, prevención o mejora de una enfermedad o una indicación médica en la presente divulgación aluden al compuesto de la presente invención para su uso en el tratamiento, la prevención o la mejora de esa enfermedad o indicación médica.

Las referencias a "compuestos de la presente invención" en la presente divulgación aluden a la salicilamina para su uso de acuerdo con las reivindicaciones 1, 2 o 3.

Las realizaciones de la presente invención son innovadoras porque desafían el dogma que ha sido aceptado durante décadas, que es que los AINE son antiinflamatorios porque inhiben la formación de las PG como producto final formadas por las diversas PG sintetas.

Las realizaciones de la presente invención muestran que la salicilamina es al menos tan eficaz como los AINE convencionales, lo que podría conducir al desarrollo de nuevos fármacos antiinflamatorios que carezcan en gran medida de los efectos adversos de los AINE convencionales que se usan ampliamente en la actualidad.

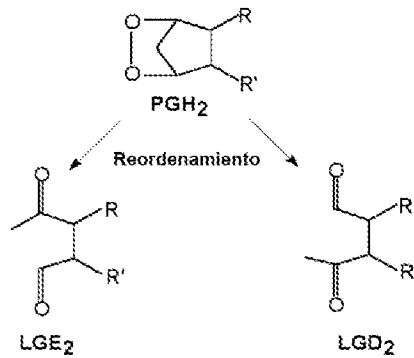
5 La inflamación que está detrás de la patogénesis de una gran cantidad de enfermedades humanas que van desde heridas e infecciones, enfermedades inflamatorias intestinales, psoriasis, diabetes, aterosclerosis, asma, diversas formas de artritis a enfermedades neurodegenerativas. No obstante, las estrategias de la técnica actual y anterior para disminuir los niveles de inflamación son actualmente muy limitadas. Estas incluyen el tratamiento con AINE y corticosteroides, que tienen ambos efectos secundarios sustanciales y graves. Los AINE no selectivos tienen una fuerte tendencia a (a) causar ulceración gástrica, (b) reducir la función renal en pacientes con deterioro de la función renal, y (c) causar hemorragias debido a la inhibición de la función plaquetaria. Los inhibidores selectivos de la COX-2 no tienen tendencia a causar ulceración gástrica aunque están relacionados con una mayor incidencia de infarto de miocardio, lo que llevó a la retirada del rofecoxib del mercado. Esto se ha explicado por el hecho de que los inhibidores de la COX-2 no inhiben la producción de tromboxano plaquetario, pero *sí inhiben* la producción de prostaciclina en células endoteliales, lo que restringe la activación plaquetaria y contrarresta las acciones vasoconstrictoras del tromboxano A<sub>2</sub> generado por las plaquetas. Los corticosteroides tienen claramente efectos antiinflamatorios, pero la administración de corticosteroides a largo plazo puede tener numerosos efectos secundarios graves que incluyen la atrofia suprarrenal, que da como resultado una incapacidad para responder normalmente a diversos tipos de estrés, mayor riesgo de infección, hemorragia gastrointestinal, osteoporosis, aumento de peso, cambios en el estado de ánimo, retención de líquidos que lleva a una presión arterial elevada, hiperglucemia, cataratas y glaucoma, y necrosis ósea aséptica. De acuerdo con ello, se reconoce que existe una gran necesidad de desarrollar nuevas terapias antiinflamatorias. Las nuevas terapias antiinflamatorias que se están considerando o que se están desarrollando actualmente incluyen terapias con anticitocinas, inhibidores de proteasas, inhibición de NF-κB, inhibidores de molécula pequeña de la transducción de señales, inhibición del complemento activado y activación de los receptores activadores de la proliferación de peroxisomas (PPAR) <sup>33</sup>.

Sin duda, los AINE ejercen potentes efectos antiinflamatorios. Sin embargo, se dan paradojas en los intentos de atribuir el mecanismo o mecanismos subyacentes mediante los cuales los AINE ejercen sus efectos antiinflamatorios. El dogma predominante siempre ha sido que los efectos antiinflamatorios de los AINE se pueden atribuir a su capacidad para inhibir la formación de las distintas PG formadas por las diferentes PG sintetas, es decir, la PGE<sub>2</sub>, la PGD<sub>2</sub>, etc. Sin embargo, de manera bastante sorprendente, nunca se ha demostrado que cualquier PG como producto final o combinación de PG como producto final realmente causen una verdadera inflamación. Por tanto, nunca se ha cumplido el equivalente de los postulados de Koch para respaldar la idea de que las PG como producto final son las que causan la inflamación. De hecho, tal como se ha mencionado anteriormente, numerosos estudios han descrito los efectos antiinflamatorios de la PGE<sub>2</sub>, la PGD<sub>2</sub>, y la PGI<sub>2</sub><sup>1-28</sup>. Ahí radica un verdadero dilema que requiere explicación. Una conclusión de un artículo reciente de 2009 de Scher y Pillinger titulado "Los efectos antiinflamatorios de las prostaglandinas" dice: "Cada vez está más claro que cualquier paradigma que identifique las PG como exclusivamente proinflamatorias es limitado y requiere revisión" <sup>18</sup>.

Otro aspecto importante del proceso inflamatorio que es bien reconocido es que los leucocitos son reclutados en los sitios de inflamación. Si bien está bien establecido que la activación de estas células inflamatorias regula positivamente la expresión de la COX-2, lo que da como resultado una mayor formación de PG, esto también va acompañado de la generación de especies reactivas de oxígeno (ROS) por parte de estas células a través de las NADPH oxidasas, etc. De acuerdo con ello, se ha reconocido que el estrés oxidativo también es un componente importante de la inflamación, aunque también es cierto lo contrario: el estrés oxidativo también se ha relacionado causalmente del desarrollo de la inflamación. <sup>34</sup>.

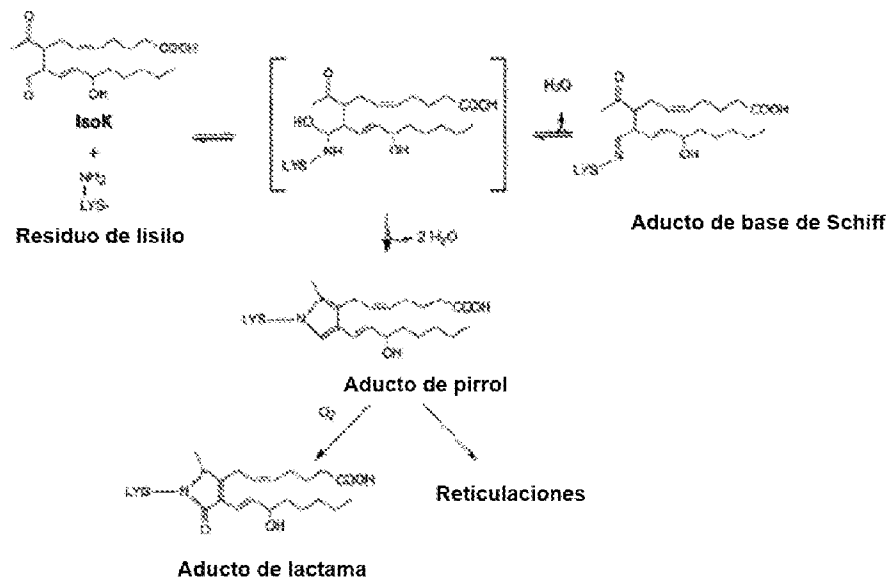
Por consiguiente, dos cuestiones importantes abordadas por los presentes inventores son: (a) por qué los inhibidores de la COX son antiinflamatorios y (b) si existe algún vínculo común entre los productos del estrés oxidativo y los productos de las vías de la COX que promueven la inflamación. Tal como se ha mencionado, es difícil atribuir causalmente a la inflamación la producción de diversos productos finales de las vías de la COX producidos enzimáticamente porque en conjunto se ha demostrado que estos productos ejercen efectos antiinflamatorios.

Sin embargo, hay otros productos de las vías de la COX que otros han ignorado previamente. De manera específica, estos son productos de γ-cetoaldehído (γ-KA) acíclicos que se forman por un reordenamiento no enzimático de la PGH<sub>2</sub>. Estos fueron descubiertos por el Dr. Robert Salomon en 1989 y se demostró que forman aductos rápidamente con residuos de lisina y sufren reacciones adicionales para formar extensas reticulaciones proteína-proteína y de ADN <sup>35,36</sup>. A estos compuestos los denominó levuglandinas (LG) E<sub>2</sub> y D<sub>2</sub> debido a su similitud estructural con el ácido levulínico (véase el siguiente esquema).



En 1990, los presentes inventores informaron del descubrimiento de que una serie de compuestos similares a la PGF<sub>2</sub> se forman en abundancia *in vivo* mediante un mecanismo no enzimático catalizado por radicales libres, compuestos que los presentes inventores denominaron F<sub>2</sub>-isoprostanos (F<sub>2</sub>-IsoP)<sup>37</sup>. Los presentes inventores posteriormente demostraron también que compuestos similares a las LG, que inicialmente denominaron isolevuglandinas y después isocetales (IsoK), se forman también en abundancia como productos de la vía del IsoP mediante el reordenamiento de los intermedios endoperóxido similares a la PGH<sub>2</sub> en la vía del IsoP.<sup>32</sup> De manera destacada, en lugar de tan solo dos LG formadas a través de la vía de la COX, hay un total de 64 isómeros  $\gamma$ -KA diferentes formados a través de la vía del IsoP. En el presente documento, estos se denominan de manera colectiva  $\gamma$ -KA derivados de COX o derivados de IsoP a lo largo de esta patente.

Los  $\gamma$ -KA son moléculas altamente reactivas y notablemente perjudiciales. Rápidamente (de manera casi instantánea) estos forman aductos específicamente con residuos de lisina en las proteínas. La vía química implicada en esto se describe en el esquema a continuación.



También forman aductos con el grupo amina de la fosfatidiletanolamina<sup>38-40</sup>. Lo interesante es que estos  $\gamma$ -KA no forman simplemente aductos con residuos de lisina en las proteínas, también exhiben una notable tendencia a inducir rápidamente una reticulación extensa de proteínas, tal como se muestra en la figura 1 en la que se incubó un  $\gamma$ -KA con seroalbúmina y luego se analizó a lo largo del tiempo mediante electroforesis en gel.

Tal como se ve en la figura 1, en 10 minutos se produce la aparición de dímeros de proteínas, seguido de la formación de proteínas más reticuladas en puntos temporales posteriores. No se comprende bien el destino celular de estas proteínas reticuladas. Sin embargo, los presentes inventores han demostrado que (a) son degradadas poco o nada en absoluto por el proteosoma, dependiendo del número de aductos que están presentes en la proteína, y que (b) también pueden inhibir la capacidad del proteosoma para degradar sustratos proteicos normales<sup>41</sup>. A este respecto, se ha demostrado que la inhibición del proteosoma regula positivamente la transcripción de genes inflamatorios inducida por una vía atípica de activación del NF- $\kappa$ B.<sup>42</sup> Por consiguiente, dada la naturaleza potencialmente perjudicial de las proteínas reticuladas mediante  $\gamma$ -KA, los presentes inventores son los primeros en demostrar que estos  $\gamma$ -KA promueven una respuesta inflamatoria.

Aunque muchos mecanismos potenciales pueden subyacer al modo en que estos  $\gamma$ -KA podrían ser proinflamatorios, los presentes inventores han explorado un posible nuevo mecanismo que es que estas autoproteínas que forman aductos con  $\gamma$ -KA y las autoproteínas reticuladas pueden inducir una respuesta inmunitaria. Sin desear quedar ligado a ninguna teoría o mecanismo, los presentes inventores han descubierto que las proteínas que forman aductos con  $\gamma$ -KA y las proteínas reticuladas podrían romper la tolerancia inmunitaria y provocar una respuesta de autoanticuerpos a autoantígenos normalmente no inmunogénicos. Si las proteínas que forman aductos con  $\gamma$ -KA son inmunogénicas, esto estimularía una respuesta inmunitaria a estas proteínas que forman aductos, que podría ser altamente inflamatorias.

Esto se demuestra mediante el siguiente ejemplo, en donde los presentes inventores extrajeron sangre y luego inyectaron seroalbúmina de ratón (MSA), normal y que formaba aductos con  $\gamma$ -KA, sin adyuvante a 25 ratones (35  $\mu$ g/ratón) cada 2-3 semanas durante varios meses. La hipótesis de los presentes inventores era que los ratones no producirían anticuerpos contra la MSA que no formaba aductos, pero sí producirían anticuerpos contra la MSA que formaba aductos con  $\gamma$ -KA. Después se usó ELISA para detectar diferentes clases de anticuerpos séricos contra la MSA que no formaba aductos y la que formaba aductos con  $\gamma$ -KA. Lo que fue de considerable interés fue el descubrimiento de que casi todos los ratones, antes de la inyección de la MSA que formaba aductos con  $\gamma$ -KA, tenían anticuerpos IgM séricos circulantes (pero no IgA, IgG o IgE) que se unían a la MSA que formaba aductos con  $\gamma$ -KA, pero no a la MSA (figura 2), lo que indica que los ratones produjeron de forma natural anticuerpos IgM contra la MSA que formaba aductos con  $\gamma$ -KA.

Esto es consistente con las observaciones de otros sobre que se han descrito anticuerpos IgM naturales contra epítomos específicos de la oxidación de lípidos que se cree que desempeñan un papel protector importante al prevenir reacciones inflamatorias inducidas por los lípidos modificados oxidativamente que reconocen<sup>43,44</sup>). Los presentes inventores también descubrieron que los ratones inmunizados con la MSA que formaba aductos con  $\gamma$ -KA producían anticuerpos IgG contra la MSA que formaba aductos con  $\gamma$ -KA y varios de estos mismos ratones también producían anticuerpos IgG que se unían a la MSA que no formaba aductos, mientras que los ratones inmunizados con la MSA que no formaba aductos no produjeron estos anticuerpos.

Los presentes inventores han demostrado previamente que los niveles de aductos de proteína y  $\gamma$ -KA aumentan en el pulmón, principalmente en células broncoepiteliales, tras la exposición al antígeno en ratones sensibilizados<sup>45</sup>. Después se exploró si los humanos tienen anticuerpos circulantes contra las proteínas que forma aductos con  $\gamma$ -KA y si los títulos de anticuerpos séricos aumentan en un entorno agudo de estrés oxidativo e inflamación, lo que estaría asociado a una mayor formación de proteínas que forma aductos con  $\gamma$ -KA. Para responder a esta pregunta, pacientes con asma alérgica, una enfermedad asociada a una mayor inflamación y al estrés oxidativo, se expusieron a antígenos y se analizó el líquido de lavado broncoalveolar para detectar anticuerpos contra la albúmina que no formaba aductos y la albúmina que formaba aductos con  $\gamma$ -KA al inicio y 24 horas después de la exposición al antígeno. Los presentes inventores han demostrado previamente en ratones sensibilizados que hay un aumento significativo de los aductos de proteína y  $\gamma$ -KA en el pulmón después de la exposición al antígeno.<sup>45</sup> No se detectaron anticuerpos IgE contra la albúmina que no formaba aductos. De manera notable, sin embargo, en todos los pacientes había presentes títulos de anticuerpos IgE séricos medibles contra la albúmina que formaba aductos con  $\gamma$ -KA. *al inicio* y en todos los pacientes menos uno, los títulos de anticuerpos IgE (pero no IgA, IgG o IgM) contra la albúmina que formaba aductos con  $\gamma$ -KA aumentaron después de la exposición al antígeno (figura 3).

Está bien establecido que el consumo excesivo de alcohol provoca un daño oxidativo en el hígado<sup>46</sup>. Asimismo, los epítomos de peroxidación lipídica contribuyen a las reacciones inmunitarias en la enfermedad hepática alcohólica<sup>47</sup>. Por consiguiente, los presentes inventores también buscaban determinar si pacientes hospitalizados con enfermedad hepática alcohólica tenían títulos séricos más altos de anticuerpos contra los aductos de lisilo y  $\gamma$ -KA en comparación con los pacientes no alcohólicos. Tal como se muestra en la figura 4, este fue efectivamente el caso. Es interesante y se debe señalar que incluso los pacientes no alcohólicos tenían anticuerpos anti-aductos de lisilo y  $\gamma$ -KA medibles, aunque con títulos mucho más bajos.

Los resultados del estudio con ratones muestran que los presentes inventores confirmaban que la formación de aductos de  $\gamma$ -KA con un autoantígeno (por ejemplo, albúmina) es capaz de romper la tolerancia a los autoantígenos y los resultados del estudio en humanos en pacientes con asma muestran que los  $\gamma$ -KA también está involucrados en la respuesta inmunitaria humana. Por tanto, los presentes inventores sugieren que la formación de  $\gamma$ -KA por enzimas COX y/o la vía del IsoP pueden formar aductos con autoantígenos y desencadenar una respuesta inflamatoria autoinmunitaria patológica en humanos, que se debe prevenir o disminuir mediante el tratamiento con desactivadores de  $\gamma$ -KA.

De acuerdo con ello, la presente invención incluye un compuesto para su uso en el tratamiento, la prevención o la mejora de una respuesta inflamatoria autoinmunitaria de acuerdo con la reivindicación 1; un compuesto para su uso en el tratamiento, la prevención o la mejora de la psoriasis de acuerdo con la reivindicación 2; un compuesto para su uso en el tratamiento, la prevención o la mejora de la hipertensión de acuerdo con la reivindicación 3; y una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 4.

**Descripción detallada de la presente invención**

Antes de divulgar y describir el compuesto y/o composiciones presentes, se ha de entender que no se limitan a métodos sintéticos específicos, a menos que se especifique lo contrario, ni a reactivos particulares, a menos que se especifique lo contrario, ya que pueden, por supuesto, variar. También se ha de entender que la terminología utilizada en el presente documento es para los fines de describir aspectos particulares únicamente y no pretende ser limitante. Aunque se pueden utilizar en la práctica o el ensayo de la presente invención cualesquiera métodos y materiales similares o equivalentes a los que se describen en el presente documento, a continuación, se describen métodos y materiales.

Las publicaciones analizadas en el presente documento se proporcionan únicamente para su divulgación antes de la fecha de presentación de la presente solicitud. Nada de lo expuesto en el presente documento se ha de interpretar como un reconocimiento de que la presente invención no tiene derecho a preceder a tal publicación en virtud de la invención anterior. Por otra parte, las fechas de publicación proporcionadas en el presente documento pueden ser distintas de las fechas de publicación reales, que puede ser necesario confirmar de forma independiente.

Tal como se usa en la memoria descriptiva, las formas en singular "un", "uno", "una", "el" y "la" incluyen las referencias en plural, a menos que el contexto indique claramente lo contrario. Por tanto, por ejemplo, la referencia a "un grupo funcional", "un alquilo", o "un residuo" incluye mezclas de dos o más de dichos grupos funcionales, alquilos o residuos, y similares.

Los intervalos se pueden expresar en el presente documento como desde "aproximadamente" un valor particular y /o hasta "aproximadamente" otro valor particular. Cuando se expresa un intervalo de este tipo, un aspecto adicional incluye desde un valor particular y/o hasta el otro valor particular. De manera similar, cuando los valores se expresan como aproximaciones, mediante el uso del antecedente "aproximadamente", se entenderá que el valor particular forma un aspecto adicional. Se entenderá además que los valores extremos de cada uno de los intervalos son significativos con respecto al otro valor extremo, e independientemente del otro valor extremo. Se entiende también que en el presente documento se divulga un número de valores y que cada valor se divulga también en el presente documento como "aproximadamente" este valor particular además del valor mismo. Por ejemplo, si se divulga el valor "10", entonces se divulga también "aproximadamente 10". Se entiende también que cada unidad entre dos unidades particulares se divulga también. Por ejemplo, si se divulgan 10 y 15, entonces se divulgan también 11, 12, 13 y 14.

Tal como se usa en el presente documento, los términos "opcional" u "opcionalmente" significan que el evento o circunstancia descritos posteriormente se pueden producir o no, y que la descripción incluye casos en los que dicho evento o circunstancia se produce y casos en los que no.

Tal como se usa en el presente documento, el término "sujeto" se refiere a una diana de administración. El sujeto de los métodos divulgados en el presente documento puede ser un vertebrado, tal como un mamífero, un pez, un ave, un reptil o un anfibio. Por tanto, el sujeto de los métodos divulgados en el presente documento puede ser un ser humano, primate no humano, caballo, cerdo, conejo, perro, oveja, cabra, vaca, gato, cobaya o roedor. El término no indica una edad o género en particular. Por tanto, sujetos adultos y recién nacidos, así como fetos, sean macho o hembra, están destinados a estar incluidos. Un paciente se refiere a un sujeto que padece una enfermedad o trastorno. El término "paciente" incluye sujetos humanos y veterinarios.

Tal como se usa en el presente documento, el término "tratamiento" se refiere al manejo médico de un paciente con la intención de curar, mejorar, estabilizar o prevenir una enfermedad, afección patológica o trastorno. Este término incluye el tratamiento activo, esto es, el tratamiento dirigido específicamente a la mejora de una enfermedad, afección patológica o trastorno, y también incluye el tratamiento causal, esto es, tratamiento dirigido hacia la eliminación de la causa de la enfermedad, afección patológica o trastorno asociado. Adicionalmente, este término incluye el tratamiento paliativo, esto es, el tratamiento designado para el alivio de los síntomas más que para la cura de la enfermedad, afección patológica o trastorno; el tratamiento preventivo, esto es, el tratamiento dirigido a minimizar o inhibir parcial o completamente el desarrollo de la enfermedad, afección patológica o trastorno asociado; y el tratamiento de apoyo, esto es, el tratamiento que se emplea para complementar otra terapia específica que está dirigida a la mejora de la enfermedad, afección patológica o trastorno asociado.

Tal como se usa en el presente documento, el término o expresión "prevenir" o "que previene" se refiere a evitar, prevenir, obviar, impedir, detener u obstaculizar que algo suceda, especialmente mediante una acción anticipada. Se entiende que donde se usan reducir, inhibir o prevenir en el presente documento, a menos que se indique específicamente lo contrario, también se divulga expresamente el uso de los otros dos términos. Tal como se puede observar en el presente documento, existe una superposición en la definición de tratar y prevenir.

Tal como se usa en el presente documento, el término "diagnosticado" significa haber sido sometido a un examen físico por un experto, por ejemplo, un médico, y haber encontrado que tiene una afección que puede ser diagnosticada o tratada por los compuestos, composiciones, o métodos divulgados en el presente documento. Tal como se usa en el presente documento, la expresión "identificado como que necesita tratamiento para un trastorno", o similares, se refiere a la selección de un sujeto basándose en la necesidad de tratamiento del trastorno. Por ejemplo, un sujeto que

tiene una necesidad de tratamiento de un trastorno (por ejemplo, un trastorno relacionado con la inflamación) se puede identificar basándose en un diagnóstico más temprano por parte de un experto y, posteriormente, se puede someter a tratamiento para el trastorno. Se contempla que la identificación puede ser efectuada, en un aspecto, por una persona diferente a la persona que realiza el diagnóstico. También se contempla, en un aspecto adicional, que la administración pueda ser efectuada por alguien que posteriormente realizó la administración.

Tal como se usa en el presente documento, los términos "administrar" y "administración" se refieren a cualquier método de provisión de una preparación farmacéutica a un sujeto. Tales métodos son bien conocidos para los expertos en la materia e incluyen, aunque sin limitación, administración oral, administración transdérmica, administración por inhalación, administración nasal, administración tópica, administración intravaginal, administración oftálmica, administración intraauricular, administración intracerebral, administración rectal y administración parenteral, incluida inyectable tal como administración intravenosa, administración intraarterial, administración intramuscular y administración subcutánea. La administración puede ser continua o intermitente. En diversos aspectos, una preparación puede administrarse terapéuticamente; esto es, administrarse para tratar una enfermedad o afección existente. En diversos aspectos adicionales, una preparación puede administrarse profilácticamente; esto es, administrarse para la prevención de una enfermedad o afección.

Tal como se usa en el presente documento, el término "cantidad eficaz" se refiere a una cantidad que es suficiente para lograr el resultado deseado o para tener un efecto sobre una condición indeseada. Por ejemplo, una "cantidad terapéuticamente eficaz" se refiere a una cantidad que es suficiente para lograr el resultado terapéutico deseado o para tener un efecto sobre síntomas no deseados, pero generalmente es insuficiente para causar efectos secundarios adversos. El nivel específico de dosis terapéuticamente eficaz para cualquier paciente particular dependerá de una diversidad de factores, que incluyen el trastorno que se está tratando y la gravedad del trastorno; la composición específica empleada; la edad, el peso corporal, el estado de salud general, el sexo y la dieta del paciente; el tiempo de administración; la vía de administración; la tasa de excreción del compuesto concreto empleado; la duración del tratamiento; los fármacos usados en combinación o simultáneos con el compuesto específico empleado y factores similares bien conocidos en las técnicas médicas. Por ejemplo, está bien dentro de las habilidades del experto comenzar con dosis de un compuesto a niveles inferiores a los requeridos para conseguir el efecto terapéutico deseado y aumentar gradualmente la dosificación hasta que se logre el efecto deseado. Si se desea, la dosis diaria eficaz se puede dividir en múltiples dosis para fines de administración. En consecuencia, composiciones de dosis única pueden contener tales cantidades o submúltiplos de estas para componer la dosis diaria. Cada médico puede ajustar la dosis en el caso de cualquier contraindicación. La dosificación puede variar, y se puede administrar en una o más administraciones de la dosis diariamente, durante uno o varios días. Se pueden encontrar en la bibliografía directrices para las dosis adecuadas de clases dadas de productos farmacéuticos. En diversos aspectos adicionales, una preparación se puede administrar en una "cantidad profilácticamente eficaz"; esto es, una cantidad eficaz para la prevención de una enfermedad o afección.

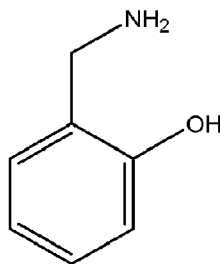
Tal como se usa en el presente documento, la expresión "vehículo farmacéuticamente aceptable" se refiere a soluciones acuosas o no acuosas estériles, dispersiones, suspensiones o emulsiones, así como polvos estériles para su reconstitución en soluciones inyectables estériles o dispersiones justo antes de su uso. Ejemplos de vehículos, diluyentes, disolventes o portadores acuosos y no acuosos adecuados incluyen agua, etanol, polioles (tales como glicerol, propilenglicol, polietilenglicol y similares), carboximetilcelulosa y mezclas adecuadas de esta, aceites vegetales (tales como aceite de oliva) y ésteres orgánicos inyectables, tales como oleato de etilo. La fluidez adecuada se puede mantener, por ejemplo, mediante el uso de materiales de recubrimiento tal como lecitina, mediante el mantenimiento del tamaño de partículas requerido en el caso de dispersiones y mediante el uso de tensioactivos. Estas composiciones también pueden contener adyuvantes tales como agentes conservantes, agentes humectantes, agentes emulsionantes y agentes dispersantes. La prevención de la acción de microorganismos puede asegurarse por la inclusión de diversos agentes antibacterianos y antifúngicos tales como parabeno, clorobutanol, fenol, ácido sórbico y similares. También puede ser deseable incluir agentes isotónicos tales como azúcares, cloruro de sodio y similares. La absorción prolongada de la forma farmacéutica inyectable puede conseguirse por la inclusión de agentes, tales como monoestearato de aluminio y gelatina, que retardan la absorción. Las formas de depósito inyectables se preparan formando matrices microencapsuladas del fármaco en polímeros biodegradables tales como polilactida-poliglicólido, poli(ortoésteres) y poli(anhídridos). Dependiendo de la relación entre el fármaco y el polímero y la naturaleza del polímero particular empleado, puede controlarse la velocidad de liberación del fármaco. Las formulaciones inyectables de depósito también se preparan atrapando el fármaco en liposomas o microemulsiones que con compatibles con tejidos corporales. Las formulaciones inyectables pueden esterilizarse, por ejemplo, mediante filtración a través de un filtro de retención de bacterias o incorporando agentes esterilizantes en forma de composiciones sólidas estériles que pueden disolverse o dispersarse en agua estéril u otro medio inyectable estéril justo antes de su uso. Vehículos inertes adecuados pueden incluir azúcares tales como lactosa. De manera deseable, al menos el 95 % en peso de las partículas del principio activo tiene un tamaño de partícula eficaz en el intervalo de 0,01 a 10 micrómetros.

Tal como se usa en el presente documento, el término o expresión "desactivador" o "que desactiva" se refiere a una sustancia química que se puede administrar con el fin de eliminar o inactivar impurezas o productos de reacción no deseados. Por ejemplo, los isocetales forman aductos de manera irreversible específicamente con residuos de lisina en las proteínas. Los desactivadores de isocetales de la presente invención reaccionan con isocetales antes de que

estos formen un aducto con los residuos de lisina. De acuerdo con ello, los compuestos de la presente invención "desactivan" isocetales, evitando así que formen un aducto con las proteínas.

5 La expresión "farmacéuticamente aceptable" describe un material que no es biológicamente o de otra manera indeseable, es decir, que no causa un nivel inaceptable de efectos biológicos indeseables o no interactúa de manera perjudicial.

El compuesto para su uso en la presente invención es:



10

y estereoisómeros y sales farmacéuticamente aceptables de este.

15 En un aspecto, la invención se refiere a una composición farmacéutica que comprende el compuesto divulgado. Esto es, se puede proporcionar una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz del compuesto divulgado y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

20 En determinados aspectos, las composiciones farmacéuticas divulgadas comprenden los compuestos divulgados (incluyendo una o más sales farmacéuticamente aceptables de estos) como principio activo, un vehículo farmacéuticamente aceptable y, opcionalmente, otros ingredientes terapéuticos o adyuvantes. Las composiciones presentes incluyen aquellas adecuadas para administración oral, rectal, tópica y parenteral (incluyendo administración subcutánea, intramuscular e intravenosa), aunque la vía más adecuada en cualquier caso dado dependerá del hospedador particular y de la naturaleza y gravedad de las afecciones para las que se administra el principio activo. Las composiciones farmacéuticas se pueden presentar de manera conveniente en una forma farmacéutica unitaria y se pueden preparar mediante cualquiera de los métodos bien conocidos en la técnica de farmacia.

30 Tal como se usa en el presente documento, la expresión "sales farmacéuticamente aceptables" se refiere a sales preparadas a partir de bases o ácidos no tóxicos farmacéuticamente aceptables. Cuando el compuesto de la presente invención es ácido, su sal correspondiente se puede preparar convenientemente a partir de bases no tóxicas farmacéuticamente aceptables, incluyendo bases inorgánicas y bases orgánicas. Sales derivadas de dichas bases inorgánicas incluyen sales de aluminio, amonio, calcio, cobre (cúpricas y cuprosas), férricas, ferrosas, de litio, magnesio, manganeso (manganésicas y manganosas), potasio, sodio, zinc, y sales similares. Se prefieren particularmente las sales de amonio, calcio, magnesio, potasio y sodio. Las sales derivadas de bases orgánicas no tóxicas farmacéuticamente aceptables incluyen sales de aminas primarias, secundarias y terciarias, así como aminas cíclicas y aminas sustituidas tales como aminas sustituidas de origen natural y sintetizadas. Otras bases orgánicas no tóxicas farmacéuticamente aceptables a partir de las cuales se pueden formar sales incluyen resinas de intercambio iónico tales como, por ejemplo, arginina, betaína, cafeína, colina, N,N'-dibenciletilendiamina, dietilamina, 2-dietilaminoetanol, 2-dimetilaminoetanol, etanolamina, etilendiamina, N-etilmorfolina, N-etilpiperidina, glucamina, glucosamina, histidina, hidrabamina, isopropilamina, lisina, metilglucamina, morfolina, piperazina, piperidina, resinas de poliamina, procaína, purinas, teobromina, trietilamina, trimetilamina, tripropilamina, trometamina y similares.

45 Tal como se usa en el presente documento, la expresión "ácidos no tóxicos farmacéuticamente aceptables" incluye ácidos inorgánicos, ácidos orgánicos y sales preparadas a partir de estos, por ejemplo, acético, bencensulfónico, benzoico, alcanforsulfónico, cítrico, etanosulfónico, fumárico, glucónico, glutámico, bromhídrico, clorhídrico, isetiónico, láctico, maleico, málico, mandélico, metanosulfónico, mícico, nítrico, pamoico, pantoténico, fosfórico, succínico, sulfúrico, tartárico, *p*-toluenosulfónico y similares. Se prefieren los ácidos cítrico, bromhídrico, clorhídrico, maleico, fosfórico, sulfúrico y tartárico.

50 En la práctica, los compuestos de la invención, o sales farmacéuticamente aceptables de estos, de esta invención se pueden combinar como el principio activo bien mezclados con un vehículo farmacéutico de acuerdo con técnicas convencionales de composición farmacéutica. El vehículo puede tomar una amplia variedad de formas dependiendo de la forma de preparación deseada para su administración, por ejemplo, oral o parenteral (incluyendo intravenosa). Por tanto, las composiciones farmacéuticas de la presente invención se pueden presentar como unidades discretas adecuadas para la administración oral tales como cápsulas, obleas o comprimidos que contienen cada uno una cantidad predeterminada del principio activo. Por otra parte, las composiciones se pueden presentar como un polvo, como gránulos, como una solución, como una suspensión en un líquido acuoso, como un líquido no acuoso, como una emulsión de aceite en agua o como una emulsión líquida de agua en aceite. Además de las formas farmacéuticas

55

habituales expuestas anteriormente, los compuestos de la invención o la sal o sales farmacéuticamente aceptables de estos, también se pueden administrar por medio de liberación controlada y/o dispositivos de administración. Las composiciones se pueden preparar mediante cualquiera de los métodos de farmacia. En general, dichos métodos incluyen una etapa de asociar el principio activo con el vehículo que constituye uno o más ingredientes necesarios. En general, las composiciones se preparan mezclando de manera uniforme y minuciosa el principio activo con vehículos líquidos o vehículos sólidos finamente divididos o ambos. A continuación, se le puede dar forma de manera conveniente al producto en la presentación deseada.

Por tanto, las composiciones farmacéuticas de esta invención pueden incluir un vehículo farmacéuticamente aceptable y un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable de los compuestos de la invención. Los compuestos de la invención, o sales farmacéuticamente aceptables de estos, también se pueden incluir en composiciones farmacéuticas en combinación con uno o más compuestos terapéuticamente activos diferentes. El vehículo farmacéutico empleado puede ser, por ejemplo, un sólido, líquido o gas. Ejemplos de vehículos sólidos incluyen lactosa, terra alba, sacarosa, talco, gelatina, agar, pectina, goma arábiga, estearato de magnesio y ácido esteárico. Ejemplos de vehículos líquidos son el jarabe de azúcar, aceite de cacahuete, aceite de oliva y agua. Ejemplos de vehículos gaseosos incluyen dióxido de carbono y nitrógeno.

En la preparación de las composiciones para formas farmacéuticas orales, se puede emplear cualquier medio farmacéutico conveniente. Por ejemplo, agua, glicoles, aceites, alcoholes, agentes aromatizantes, conservantes, agentes colorantes y similares pueden usarse para formar preparaciones líquidas orales tales como suspensiones, elixires y soluciones; mientras que pueden usarse vehículos tales como almidones, azúcares, celulosa microcristalina, diluyentes, agentes de granulación, lubricantes, aglutinantes, agentes disgregantes y similares para formar preparaciones orales sólidas tales como polvos, cápsulas y comprimidos. Debido a su facilidad de administración, los comprimidos y las cápsulas son las unidades de dosificación oral preferidas en las que se emplean vehículos farmacéuticos sólidos. Opcionalmente, los comprimidos se pueden recubrir mediante técnicas acuosas o no acuosas convencionales.

Se puede preparar un comprimido que contiene la composición de la presente invención mediante compresión o moldeado, opcionalmente con uno o más ingredientes auxiliares o adyuvantes. Los comprimidos que se han comprimido se pueden preparar mediante compresión, en una máquina adecuada, del principio activo en una forma fluida tal como polvos o gránulos, opcionalmente mezclados con un aglutinante, lubricante, diluyente inerte, tensioactivo o agente de dispersión. Los comprimidos moldeados se pueden preparar mediante moldeo en una máquina adecuada, de una mezcla del compuesto en polvo hidratado con un diluyente líquido inerte.

Las composiciones farmacéuticas de la presente invención pueden comprender el compuesto de la invención (o sales farmacéuticamente aceptables de este) como principio activo, un vehículo farmacéuticamente aceptable, y opcionalmente uno o más agentes terapéuticos o adyuvantes adicionales. Las presentes composiciones incluyen composiciones adecuadas para administración oral, rectal, tópica y parenteral (incluyendo administración subcutánea, intramuscular e intravenosa), aunque la vía más adecuada en cualquier caso dado dependerá del hospedador particular y de la naturaleza y gravedad de las afecciones para las que se administra el principio activo. Las composiciones farmacéuticas se pueden presentar de manera conveniente en una forma farmacéutica unitaria y se pueden preparar mediante cualquiera de los métodos bien conocidos en la técnica de farmacia.

Se pueden preparar composiciones farmacéuticas de la presente invención adecuadas para administración parenteral como soluciones o suspensiones de los compuestos activos en agua. Se puede incluir un tensioactivo adecuado tal como, por ejemplo, hidroxipropilcelulosa. También se pueden preparar dispersiones en glicerol, polietilenglicoles líquidos y mezclas de estos en aceites. Por otra parte, se puede incluir un conservante para evitar el crecimiento perjudicial de microorganismos.

Las composiciones farmacéuticas de la presente invención adecuadas para su uso inyectable incluyen soluciones o dispersiones acuosas estériles. Además, las composiciones pueden estar en forma de polvos estériles para la preparación extemporánea de dichas soluciones o dispersiones inyectables estériles. En todos los casos, la forma inyectable final debe ser estéril y debe ser eficazmente fluida para facilitar la inyectabilidad. Las composiciones farmacéuticas deben ser estables en las condiciones de fabricación y almacenamiento; por tanto, se deben conservar preferentemente contra la acción contaminante de microorganismos tales como bacterias y hongos. El vehículo puede ser un disolvente o medio de dispersión que contenga, por ejemplo, agua, etanol, poliol (por ejemplo, glicerol, propilenglicol y polietilenglicol líquido), aceites vegetales y mezclas adecuadas de estos.

Las composiciones farmacéuticas de la presente invención pueden estar en una forma adecuada para su uso tópico tal como, por ejemplo, un aerosol, crema, pomada, loción, polvo fino, enjuagues bucales, gargarismos, y similares. Por otra parte, las composiciones pueden estar en una forma adecuada para su uso en dispositivos transdérmicos. Estas formulaciones se pueden preparar utilizando un compuesto de la invención, o sales farmacéuticamente aceptables de este, mediante métodos de procesamiento convencionales. Como ejemplo, se prepara una crema o pomada mezclando material hidrófilo y agua, junto con de aproximadamente el 5 % en peso a aproximadamente el 10 % en peso del compuesto, para producir una crema o pomada que tiene una consistencia deseada.

Las composiciones farmacéuticas de esta invención pueden estar en una forma adecuada para su administración

rectal en donde el vehículo es un sólido. Es preferible que la mezcla forme supositorios de dosis unitaria. Vehículos adecuados incluyen manteca de cacao y otros materiales usados habitualmente en la técnica. Los supositorios se pueden formar de manera conveniente mezclando en primer lugar la composición con el vehículo o vehículos suavizados o fundidos seguido del enfriamiento y la conformación en moldes.

5 Además de los ingredientes de vehículo mencionados anteriormente, las formulaciones farmacéuticas descritas anteriormente pueden incluir, según sea apropiado, uno o más ingredientes de vehículo adicionales tales como diluyentes, tampones, agentes aromatizantes, aglutinantes, agentes tensioactivos, espesantes, lubricantes, conservantes (incluyendo antioxidantes) y similares. Además, se pueden incluir otros adyuvantes para hacer la  
10 formulación isotónica con la sangre del receptor deseado. Las composiciones que contienen un compuesto de la invención, y/o sales farmacéuticamente aceptables de este, también se pueden preparar en forma de polvo o concentrado líquido.

15 Los compuestos de la presente invención se pueden administrar como el único agente farmacéutico activo, o se pueden usar en combinación con uno o más agentes útiles para tratar o prevenir diversas complicaciones, tal como, por ejemplo, la inflamación y otras enfermedades relacionadas con la inflamación. Cuando se administran como una combinación, los agentes terapéuticos pueden formularse en forma de composiciones separadas que se administran al mismo tiempo o en tiempos diferentes, o los agentes terapéuticos pueden administrarse como una sola composición.

20 Tal como se indica en el presente documento, los compuestos de la presente invención se pueden preparar en forma sólida (incluidos gránulos, polvos o supositorios) o en forma líquida (por ejemplo, soluciones, suspensiones o emulsiones). Se pueden aplicar en una variedad de soluciones y se pueden someter a operaciones farmacéuticas convencionales tales como esterilización y/o pueden contener adyuvantes convencionales, tales como conservantes, estabilizantes, agentes humectantes, emulsionantes, tampones, etc.

25 Por tanto, para su administración, los compuestos de la presente invención normalmente se combinan con uno o más adyuvantes apropiados para la vía de administración indicada. Por ejemplo, se pueden mezclar con lactosa, sacarosa, polvo de almidón, ésteres de celulosa de ácidos alcanóicos, ácido esteárico, talco, estearato de magnesio, óxido de magnesio, sales de sodio y calcio de ácidos fosfórico y sulfúrico, goma arábiga, gelatina, alginato de sodio, polivinilpirrolidina y/o alcohol polivinílico y, opcionalmente, se comprimen o encapsulan para su administración  
30 convencional. Como alternativa, se pueden disolver en solución salina, agua, polietilenglicol, propilenglicol, soluciones coloidales de carboximetilcelulosa, etanol, aceite de maíz, aceite de cacahuete, aceite de semilla de algodón, aceite de sésamo, goma de tragacanto y/o diversos tampones. Otros adyuvantes y modos de administración son bien conocidos en la técnica farmacéutica. El vehículo o diluyente puede incluir un material de retardo, tal como monoestearato de glicerilo o diestearato de glicerilo, solo o con una cera, u otros materiales bien conocidos en la  
35 técnica.

40 En aplicaciones terapéuticas, los compuestos de la presente invención se pueden administrar a un paciente mamífero en una cantidad suficiente para reducir o inhibir la indicación deseada. Cantidades efectivas para este uso dependen de factores que incluyen, pero sin limitación, la vía de administración, el estadio y la gravedad de la indicación, el estado general de salud del mamífero y el criterio del médico prescriptor. Los compuestos de la presente invención son seguros y eficaces en un amplio intervalo de dosificación. Sin embargo, se entenderá que las cantidades de piridoxamina realmente administradas serán determinadas por un médico, a la luz de las circunstancias pertinentes anteriores.

45 Las sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables del compuesto de la invención incluyen sales derivadas de ácidos inorgánicos no tóxicos tales como clorhídrico, nítrico, fosfórico, sulfúrico, bromhídrico, yodhídrico, fluorhídrico, fosforoso y similares, así como las sales derivadas de ácidos orgánicos no tóxicos, tales como ácidos mono- y dicarboxílicos alifáticos, ácidos alcanóicos sustituidos con fenilo, ácidos hidroxialcanóicos, ácidos  
50 alcanodioicos, ácidos aromáticos, ácidos sulfónicos alifáticos y aromáticos, etc. Por tanto, tales sales incluyen sulfato, piro-sulfato, bisulfato, sulfito, bisulfito, nitrato, fosfato, monohidrogenofosfato, dihidrogenofosfato, metafosfato, pirofosfato, cloruro, bromuro, yoduro, acetato, trifluoroacetato, propionato, caprilato, isobutirato, oxalato, malonato, succinato, suberato, sebacato, fumarato, maleato, mandelato, benzoato, clorobenzoato, metilbenzoato, dinitrobenzoato, ftalato, bencenosulfonato, toluenosulfonato, fenilacetato, citrato, lactato, maleato, tartrato, metanosulfonato, y similares. También se contemplan sales de aminoácidos tales como arginato y similares y gluconato, galacturonato, N-metil-glutamina, etc. (véase, por ejemplo, Berge *et al.*, *J. Pharmaceutical Sciences*, 66: 1-19 (1977).

60 Las sales de adición de ácidos de compuestos básicos se preparan poniendo en contacto la forma de base libre con una cantidad suficiente del ácido deseado para producir la sal de la manera convencional. La forma de base libre se puede regenerar poniendo en contacto la forma de sal con una base y aislando la base libre de la manera convencional. Las formas de base libre difieren algo de sus respectivas formas de sal en determinadas propiedades físicas tales como la solubilidad en disolventes polares, pero por lo demás las sales son equivalentes a su respectiva base libre para los fines de la presente invención.

65 Otro aspecto divulgado es el tratamiento de enfermedades inflamatorias tales como la enfermedad de Crohn,

enfermedad inflamatoria intestinal y colitis ulcerosa, asma, enfermedad del injerto contra hospedador, enfermedad pulmonar obstructiva crónica; enfermedades autoinmunitarias tales como la enfermedad de Graves, artritis reumatoide, lupus eritematoso sistémico, psoriasis.

5 Después del descubrimiento de los presentes inventores de la vía del IsoP de formación no enzimática catalizada por radicales libre de compuestos similares a las PG, que incluye intermedios endoperóxidos similares a la PGH<sub>2</sub>, se comprometieron a explorar si los  $\gamma$ -KA similares a las levuglandinas también se formaban a través de esta vía y de hecho demostraron que así era<sup>32</sup>. Estos compuestos se sintetizaron y se observó lo potencialmente perjudiciales que podían ser estos compuestos. Esto llevó a los presentes inventores a considerar que la inhibición de la formación de  
10 estos compuestos mediante la inhibición de las enzimas COX con AINE parecía ser una hipótesis muy plausible para explicar por qué los AINE ejercían efectos antiinflamatorios. Esto era aún más atractivo porque las especie reactivas de oxígeno, etc. se generan en entornos de inflamación que causan peroxidación lipídica, lo que lleva a la formación de intermedios endoperóxidos similares a la PGH<sub>2</sub> en la vía del IsoP que también pueden sufrir un reordenamiento para formar  $\gamma$ -KA, que se han denominado isolevuglandinas o isocetales.

15 Esta hipótesis comenzó a ser más atractiva y plausible después de que los presentes inventores desarrollaran el compuesto altamente eficaz de la presente invención que es capaz de interceptar estos  $\gamma$ -KA para que no formen un aducto con proteínas y aminofosfolípidos.

20 Un ejemplo se muestra en la figura 5, en donde las células están expuestas a una concentración letal del oxidante hidroperóxido de *t*-butilo. Las células tratadas con salicilamina estaban casi completamente protegidas contra la muerte celular. Esto sugiere claramente que estos  $\gamma$ -KA son un importante efector del daño oxidativo, que también es un componente importante de la inflamación. De acuerdo con ello, los presentes inventores sospechaban que los  $\gamma$ -KA generados por las vías de la COX probablemente serían muy proinflamatorios, lo que podría explicar el mecanismo subyacente mediante el cual los AINE ejercen algunos de sus efectos antiinflamatorios.

Los presentes inventores han demostrado que los niveles de aductos de  $\gamma$ -KA aumentan en áreas afectadas por la enfermedad de todo el tejido cerebral de pacientes con enfermedad de Alzheimer. Igualmente, utilizando el anticuerpo de cadena sencilla, pudieron demostrar que este aumento de niveles en estos cerebros se localizaba principalmente  
30 en las neuronas, lo que sugirió claramente que estos aductos probablemente puedan estar afectando la función neuronal y la supervivencia. Los presentes inventores accedieron a la capacidad de la salicilamina desactivadora de  $\gamma$ -KA para prevenir el desarrollo de anomalías cognitivas en un modelo animal de la enfermedad de Alzheimer en humanos, los ratones hAPO4. El tratamiento de estos animales con salicilamina previno casi por completo el desarrollo de deficiencias cognitivas en estos ratones.

35 Como es muy común en pacientes de edad avanzada que ingresan en el hospital con una afección asociada a una agresión oxidativa e inflamatoria que debería ser muy tratable tal como la neumonía, estos se deterioran muy a menudo hasta la insuficiencia multiorgánica y la muerte. Así que los presentes inventores probaron la hipótesis de que los humanos de edad avanzada pueden tener una capacidad deteriorada para limitar una agresión oxidativa en comparación con los individuos jóvenes. Los presentes inventores han utilizado una agresión de isquemia/reperusión en el brazo en humanos para explorar esta hipótesis y han descubierto que, de hecho, los seres humanos adultos mayores tienen una capacidad notablemente deteriorada para limitar esta agresión oxidativa. Esto sugiere que la suplementación de estos pacientes de edad avanzada con antioxidantes o la implementación de otras estrategias para mejorar la resistencia al estrés oxidativo pueden mejorar los resultados de agresiones tales como la neumonía, etc.

#### 45 Ejemplos

Además de los ejemplos mostrados anteriormente, los siguientes ejemplos demuestran determinadas realizaciones específicas de la presente invención. Todos los ejemplos deben interpretarse como ilustrativos de determinados  
50 aspectos de la presente invención y no deben interpretarse como limitantes de estos. Aquellos indicados como "Ejemplo de referencia" se incorporan únicamente con fines de referencia y no están dentro del alcance de la invención.

##### Ejemplo 1

55 Tal como se indica anteriormente, una realización de la presente invención es el uso de la salicilamina para tratar la inflamación. Para demostrar este ejemplo, se usó un compuesto de salicilamina de la presente invención para inhibir el edema de la pata inducido por carragenina. El modelo de rata con edema de la pata inducido por carragenina ha sido probablemente el modelo animal más utilizado durante décadas para detectar la potencia de los AINE y otros compuestos antiinflamatorios para inhibir la inflamación. Por ejemplo, véase *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.* 111:544 en  
60 1962 por Winter CA *et. al.*, titulado: "Carrageenin-induced edema of the hind paw of the rat as an assay for antiinflammatory drugs". De manera destacada, se ha demostrado que este modelo es uno de los predictores más sólidos de la potencia clínica de los AINE <sup>54</sup>.

Los experimentos iniciales de los presentes inventores ensayaron la capacidad de una dosis única de salicilamina  
65 (200 mg/kg), administrada por vía intraperitoneal, para reducir el edema de la pata en varios puntos temporales. Se inyectó carragenano (100  $\mu$ l de una solución al 1 % en solución salina) en la almohadilla de la pata trasera derecha.

El volumen de la almohadilla plantar se midió en un pletismómetro de desplazamiento de agua antes de la inyección de carragenina y a las 2 h, 3 h y 4 h después de la carragenina. El edema se calculó como la variación del volumen de la almohadilla plantar (ml) como un porcentaje del volumen original de la pata para cada animal individual. Los resultados obtenidos se muestran en la figura 6.

De manera notable, hubo una marcada inhibición del edema de la pata inducido por carragenina por parte de la salicilamina desactivadora de  $\gamma$ -KA en todos los puntos temporales, que se extendió hasta 4 horas después de la inyección de carragenina. Los presentes inventores han definido la farmacocinética de la salicilamina y han descubierto que la semivida ( $t_{1/2}$ ) en plasma es bastante corta  $\sim$  60 min) (manuscrito *en prensa*). Aunque las concentraciones plasmáticas de salicilamina son más bajas que las concentraciones tisulares, sigue siendo notable que después de una única inyección intraperitoneal de salicilamina la disminución del edema de la pata se mantuvo y persistió al menos 4 horas después de la inyección de carragenina.

Ejemplo de referencia 2

A la eficacia de un análogo de la salicilamina, la 5-metil-salicilamina, para inhibir el edema de la pata inducido por carragenina se accedió 3 horas después de la inyección de carragenina en dos dosis, 200 y 100 mg/kg i.p. (figura 7).

De manera notable, el efecto de la 5-metil-salicilamina para reducir el edema de la pata dependía de la dosis, con una reducción media del edema del 29 % con la dosis de 100 mg/kg y del 60 % con la dosis de 200 mg/kg.

Ejemplo 2

Se exploró el efecto de los  $\gamma$ -KA y la salicilamina sobre la inducción de NF- $\kappa$ B utilizando un nuevo ensayo indicador de luciferasa para controlar cuantitativamente la inducción de la expresión de NF- $\kappa$ B *in vitro* en las células e *in vivo*<sup>55, 56</sup>. El NF- $\kappa$ B es necesario para la inducción máxima de muchas citocinas que se cree son importantes en la generación de respuestas inflamatorias agudas<sup>57</sup>. De acuerdo con ello, los efectos posteriores de un agente que suprima la inducción de NF- $\kappa$ B serían una reducción del nivel de inflamación. La primera pregunta que hicieron los presentes inventores fue si la exposición de las células a los  $\gamma$ -KA induce la expresión de NF- $\kappa$ B utilizando el ensayo indicador de luciferasa mencionado anteriormente. En este experimento, incubaron macrófagos indicadores de NF- $\kappa$ B con solo  $\gamma$ -KA 1  $\mu$ M durante 4 horas y descubrieron que esto conducía a una inducción impresionante del NF- $\kappa$ B (figura 8). La abreviatura RLU en esta figura significa unidades de luz relativas que se midieron mediante el ensayo de luciferasa.

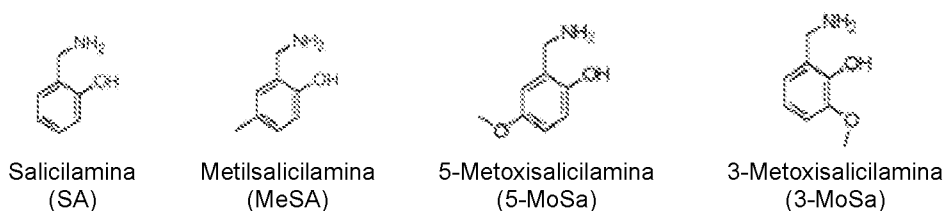
Ejemplo 3

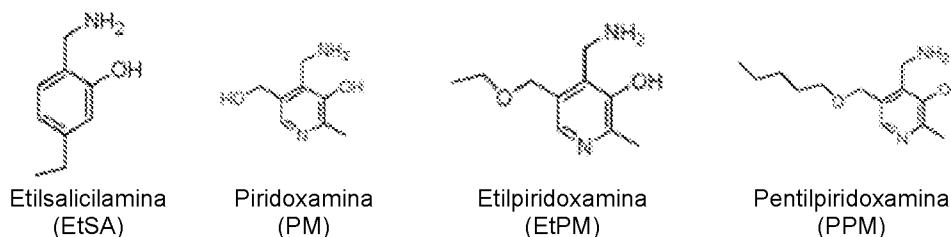
El tratamiento con concentraciones variables de salicilamina (SA) suprimiría la expresión de NF- $\kappa$ B inducida por lipopolisacáridos (LPS) en macrófagos indicadores de NF- $\kappa$ B. Tal como se muestra en la figura 9, hubo una reducción gradual dependiente de la concentración en la expresión de NF- $\kappa$ B, que fue altamente significativa ( $p < 0001$ ).

Se llevó a cabo un experimento *in vivo* para explorar si el tratamiento con salicilamina regularía negativamente la actividad de NF- $\kappa$ B en animales a los que se inyectó LPS. Los animales que usaron los presentes inventores eran ratones con un gen indicador de luciferasa NF- $\kappa$ B desarrollado por el Dr. Timothy Blackwell mencionado anteriormente. Se inyectó LPS en los ratones y se inyectó salicilamina por vía intraperitoneal 1 hora, 3 horas y 5 horas después de la inyección de LPS. Después se determinaron el ensayo de luciferasa NF- $\kappa$ B de pulmón y los recuentos de células de neutrófilos en el líquido de lavado broncoalveolar (BAL) de pulmón 8 horas después de la inyección de LPS. Hubo una reducción en (a) la actividad de NF- $\kappa$ B (figura 10) y (b) en el recuento de células de neutrófilos (figura 11), que son ambos indicativos de un efecto antiinflamatorio pronunciado del tratamiento con salicilamina en estos animales.

Ejemplo de referencia 4

Otros compuestos de referencia incluyen compuestos desactivadores que interceptan los  $\gamma$ -KA en diversos procesos biológicos, sus análogos y formas salinas de estos. Diferentes ejemplos de referencia no limitantes, así como la salicilamina, se enumeran a continuación, los cuales interceptan los  $\gamma$ -KA con diversos grados de hidrofiliidad. De manera adicional, para solubilizar los compuestos más hidrofóbos, estos se han convertido en una sal de acetato. Estos reaccionan con los  $\gamma$ -KA *in vitro* a una velocidad de más de 2 órdenes de magnitud mayor que la potencia de la reacción de los  $\gamma$ -KA con la  $\epsilon$ -amina de lisina<sup>49</sup>. Ninguno de los compuestos enumerados a continuación, incluida la salicilamina, inhibe las enzimas ciclooxigenasa<sup>49</sup>. Se incluyen análogos, sales y composiciones farmacéuticas que comprenden compuestos desactivadores que interceptan los  $\gamma$ -KA en diversos procesos biológicos.





## Ejemplo 5

5 Este ejemplo muestra el efecto de la salicilamina sobre la hipertensión. En este ejemplo, los ratones se convirtieron en hipertensos mediante una infusión de angiotensina II. Como control, algunos ratones recibieron una infusión del diluyente para angiotensina II (simulación). Otros ratones fueron tratados con salicilamina (SA) o su vehículo. Véase la figura 12. En este ejemplo, se administró salicilamina en el agua de bebida a una concentración de 1 gramo por litro.

10 Resumiendo, la salicilamina intercepta los  $\gamma$ -KA formados a través de las vías de oxidación de lípidos de la COX y del isoprostano, evitando así que formen aductos con proteínas y los aminofosfolípidos ejercen fuertes efectos antiinflamatorios. Los inventores han demostrado que la inhibición de los  $\gamma$ -KA formados a partir del reordenamiento de la PGH<sub>2</sub>, en lugar de las PG formadas mediante PG sintasas, explica la preponderancia de las propiedades antiinflamatorias de los AINE. Cabe destacar también que es bien conocido que la inflamación es un componente importante del daño oxidativo inducido por los radicales libres. De acuerdo con ello, los  $\gamma$ -KA también se generan como producto de la vía del isoprostano de la peroxidación lipídica catalizada por radicales libres. Sin desear quedar ligado a ninguna teoría o mecanismo, los presentes inventores han descubierto que las propiedades antiinflamatorias de los desactivadores de  $\gamma$ -KA, que desactivan los  $\gamma$ -KA formados a través de las vías de la COX y del isoprostano, son eficaces para inhibir únicamente la formación de los  $\gamma$ -KA formados a través de las vías de la COX con los AINE.

## Bibliografía citada

- 25 1. Ajuebor, M.N., Singh, A. y Wallace, J.L. (2000). "Cyclooxygenase-2-derived prostaglandin D(2) is an early anti-inflammatory signal in experimental colitis". *Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol* 279, G238-244.
- 30 2. Bonazzi, A., Bolla, M., Buccellati, C., Hernandez, A., Zarini, S., Vigano, T., Fumagalli, F., Viappiani, S., Ravasi, S., Zannini, P., *et al.* (2000). "Effect of endogenous and exogenous prostaglandin E(2) on interleukin-1 beta-induced cyclooxygenase-2 expression in human airway smooth-muscle cells". *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 162, 2272-2277.
- 35 3. Caggiano, A.O. y Kraig, R.P. (1999). "Prostaglandin E receptor subtypes in cultured rat microglia and their role in reducing lipopolysaccharide-induced interleukin-1beta production". *J. Neurochem.* 72, 565-575.
- 40 4. Gilroy, D.W., Colville-Nash, P.R., Willis, D., Chivers, J., Paul-Clark, M.J. y Willoughby, D.A. (1999). "Inducible cyclooxygenase may have anti-inflammatory properties". *Nat. Med.* 5, 698-701.
- 45 5. Giri, S., Rattan, R., Singh, A.K. y Singh, I. (2004). "The 15-deoxy-delta12,14-prostaglandin J2 inhibits the inflammatory response in primary rat astrocytes via down-regulating multiple steps in phosphatidylinositol 3-kinase-Akt-NF-kappaB-p300 pathway independent of peroxisome proliferator-activated receptor gamma". *J. Immunol.* 173, 5196-5208.
- 50 6. Hashimoto, K., Ethridge, R.T., Saito, H., Rajaraman, S. y Evers, B. M. (2003). "The PPARgamma ligand, 15d-PGJ2, attenuates the severity of cerulein-induced acute pancreatitis". *Pancreas* 27, 58-66.
7. Haworth, O. y Buckley, C.D. (2007). "Resolving the problem of persistence in the switch from acute to chronic inflammation". *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A* 104, 20647-20648.
8. Hilliard, M., Frohnert, C., Spillner, C., Marcone, S., Nath, A., Lampe, T., Fitzgerald, D.J. y Kehlenbach, R. H. "The anti-inflammatory prostaglandin 15-deoxy-delta(12,14)-PGJ2 inhibits CRM1-dependent nuclear protein export". *J. Biol. Chem.* 285, 22202-22210.
9. Ianaro, A., Ialenti, A., Maffia, P., Di Meglio, P., Di Rosa, M. y Santoro, M.G. (2003). "Anti-inflammatory activity of 15-deoxy-delta12,14-PGJ2 and 2-cyclopenten-1-one: role of the heat shock response". *Mol. Pharmacol.* 64, 85-93.
- 55 10. Idzko, M., Hammad, H., van Nimwegen, M., Kool, M., Vos, N., Hoogsteden, H.C. y Lambrecht, B.N. (2007). "Inhaled iloprost suppresses the cardinal features of asthma via inhibition of airway dendritic cell function". *J. Clin. Invest.* 117, 464-472.

11. Jiang, G.L., Im, W.B., Donde, Y. y Wheeler, L.A. "Comparison of prostaglandin E2 receptor subtype 4 agonist and sulfasalazine in mouse colitis prevention and treatment". *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 335, 546-552.
- 5 12. Min, S.Y., Kim, W.U., Cho, M.L., Hwang, S.Y., Park, S.H., Cho, C.S., Kim, J.M. y Kim, H. Y. (2002). "Prostaglandin E2 suppresses nuclear factor-kappaB mediated interleukin 15 production in rheumatoid synoviocytes". *J. Rheumatol.* 29, 1366-1376.
- 10 13. Mochizuki, M., Ishii, Y., Itoh, K., Iizuka, T., Morishima, Y., Kimura, T., Kiwamoto, T., Matsuno, Y., Hegab, A.E., Nomura, A., *et al.* (2005). "Role of 15-deoxy delta(12,14) prostaglandin J2 and Nrf2 pathways in protection against acute lung injury". *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 171, 1260-1266.
- 15 14. Muller, T., Durk, T., Blumenthal, B., Herouy, Y., Sorichter, S., Grimm, M., Panther, E., Cicko, S., Norgauer, J. e Idzko, M. "Iloprost has potent anti-inflammatory properties on human monocyte-derived dendritic cells". *Clin. Exp. Allergy* 40, 1214-1221.
- 20 15. Park, E.J., Park, S.Y., Joe, E.H. y Jou, I. (2003). "15d-PGJ2 and rosiglitazone suppress Janus kinase-STAT inflammatory signaling through induction of suppressor of cytokine signaling 1 (SOCS1) and SOCS3 in glia". *J. Biol. Chem.* 278, 14747-14752.
- 25 16. Pirianov, G., Waddington, S.N., Lindstrom, T.M., Terzidou, V., Mehmet, H. y Bennett, P.R. (2009). "The cyclopentenone 15-deoxy-delta 12,14-prostaglandin J(2) delays lipopolysaccharide-induced preterm delivery and reduces mortality in the newborn mouse". *Endocrinology* 150, 699-706.
- 30 17. Rajakariar, R., Hilliard, M., Lawrence, T., Trivedi, S., Colville-Nash, P., Bellingan, G., Fitzgerald, D., Yaqoob, M.M. y Gilroy, D.W. (2007). "Hematopoietic prostaglandin D2 synthase controls the onset and resolution of acute inflammation through PGD2 and 15-deoxyDelta12 14 PGJ2". *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A* 104, 20979-20984.
- 35 18. Scher, J.U. y Pillinger, M.H. (2009). "The anti-inflammatory effects of prostaglandins". *J. Investig. Med.* 57, 703-708.
- 40 19. Soberman, R.J., y Christmas, P. (2006). "Revisiting prostacyclin: new directions in pulmonary fibrosis and inflammation". *Am. J. Physiol. Lung Cell Mol. Physiol.* 291, L142-143.
- 45 20. Strassheim, D., Riddle, S.R., Burke, D.L., Geraci, M.W. y Stenmark, K. R. (2009). "Prostacyclin inhibits IFN-gamma-stimulated cytokine expression by reduced recruitment of CBP/p300 to STAT1 in a SOCS-1-independent manner". *J. Immunol.* 183, 6981-6988.
- 50 21. Takagi, T., Naito, Y., Ichikawa, H., Tomatsuri, N., Katada, K., Isozaki, Y., Kuroda, M., Kokura, S., Yoshida, N. y Yoshikawa, T. (2004). "A PPAR-gamma ligand, 15-deoxy-Delta12,14-prostaglandin J(2), inhibited gastric mucosal injury induced by ischemia-reperfusion in rats". *Redox Rep.* 9, 376-381.
- 55 22. Takahashi, Y., Tokuoka, S., Masuda, T., Hirano, Y., Nagao, M., Tanaka, H., Inagaki, N., Narumiya, S. y Nagai, H. (2002). "Augmentation of allergic inflammation in prostanoïd IP receptor deficient mice". *Br. J. Pharmacol.* 137, 315-322.
- 60 23. Takaishi, O., Arakawa, T., Fujiwara, Y., Fukuda, T., Otani, K., Yamasaki, K., Higuchi, K. y Kuroki, T. (1999). "Inhibition by 16,16-dimethyl prostaglandin E2 of tumor necrosis factor-alpha and interleukin-1beta production and messenger RNA expression in human monocytes stimulated by *Helicobacter pylori*". *Dig. Dis. Sci.* 44, 2405-2411.
- 65 24. Ulivi, V., Cancedda, R. y Cancedda, F.D. (2008). "15-deoxy-delta 12,14-prostaglandin J(2) inhibits the synthesis of the acute phase protein SIP24 in cartilage: Involvement of COX-2 in resolution of inflammation". *J. Cell. Physiol.* 217, 433-441.
25. Vong, L., Ferraz, J.G., Panaccione, R., Beck, PL y Wallace, J.L. "A pro-resolution mediator, prostaglandin D(2), is specifically up-regulated in individuals in long-term remission from ulcerative colitis". *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A* 107, 12023-12027.
- 60 26. Vunta, H., Davis, F., Palempalli, U.D., Bhat, D., Arner, R. J., Thompson, J.T., Peterson, D.G., Reddy, C.C. y Prabhu, K.S. (2007). "The anti-inflammatory effects of selenium are mediated through 15-deoxy-Delta12,14-prostaglandin J2 in macrophages". *J. Biol. Chem.* 282, 17964-17973.
- 65 27. Zhou, W., Hashimoto, K., Goleniewska, K., O'Neal, J.F., Ji, S., Blackwell, T.S., Fitzgerald, G.A., Egan, K.M., Geraci, M.W. y Peebles, R.S., Jr. (2007). "Prostaglandin I2 analogs inhibit proinflammatory cytokine production and T cell stimulatory function of dendritic cells". *J. Immunol.* 178, 702-710.

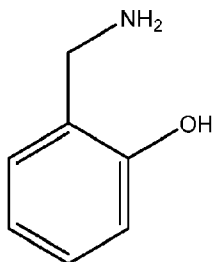
28. Zimmer, M., Lamb, J., Ebert, B.L., Lynch, M., Neil, C., Schmidt, E., Golub, T.R. e Iliopoulos, O. "The connectivity map links iron regulatory protein-1-mediated inhibition of hypoxia-inducible factor-2 $\alpha$  translation to the anti-inflammatory 15-deoxy-delta<sup>12,14</sup>-prostaglandin J<sub>2</sub>". *Cancer Res.* 70, 3071-3079.
- 5 29. Flower, R. J., Harvey, E.A. y Kingston, W.P. (1976). "Inflammatory effects of prostaglandin D<sub>2</sub> in rat and human skin". *Br. J. Pharmacol.* 56, 229-233.
30. Kingston, W.P. y Greaves, M.W. (1985). "Actions of prostaglandin E<sub>2</sub> metabolites on skin microcirculation". *Agents Actions* 16, 13-14.
- 10 31. Salomon, R.G. y Miller, D.B. (1985). "Levuglandins: isolation, characterization, and total synthesis of new secoprostanoic acid products from prostaglandin endoperoxides". *Adv. Prostaglandin Thromboxane Leukot. Res.* 15, 323-326.
- 15 32. Brame, C.J., Salomon, R.G., Morrow, J.D. y Roberts, L.J., 2.<sup>o</sup> (1999). "Identification of extremely reactive gamma-ketoaldehydes (isolevuglandins) as products of the isoprostane pathway and characterization of their lysyl protein adducts". *J. Biol. Chem.* 274, 13139-13146.
33. Dinarello, C.A. "Anti-inflammatory Agents: Present and Future". *Cell* 140, 935-950.
- 20 34. Gill, R., Tsung, A. y Billiar, "T. Linking oxidative stress to inflammation: Toll-like receptors". *Free Radic. Biol. Med.* 48, 1121-1132.
35. Iyer, R.S., Ghosh, S. y Salomon, R.G. (1989). "Levuglandin E<sub>2</sub> crosslinks proteins". *Prostaglandins* 37, 471-480.
- 25 36. Murthy, K.K., Friedman, L.R., Oleinick, N.L. y Salomon, R.G. (1993). "Formation of DNA-protein crosslinks in mammalian cells by levuglandin E<sub>2</sub>". *Biochemistry* 32, 4090-4097.
- 30 37. Morrow, J.D., Hill, K.E., Burk, R.F., Nammour, T.M., Badr, K.F. y Roberts, L.J., 2.<sup>o</sup> (1990). "A series of prostaglandin F<sub>2</sub>-like compounds are produced *in vivo* in humans by a non-cyclooxygenase, free radical-catalyzed mechanism". *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A* 87, 9383-9387.
- 35 38. Bernoud-Hubac, N., Fay, L.B., Amarnath, V., Guichardant, M., Bacot, S., Davies, S. S., Roberts, L.J., 2.<sup>o</sup> y Lagarde, M. (2004). Covalent binding of isoketals to ethanolamine phospholipids". *Free Radic. Biol. Med.* 37, 1604-1611.
39. Sullivan, C.B., Matafonova, E., Roberts, L.J., 2.<sup>o</sup>, Amarnath, V. y Davies, S.S. "Isoketals form cytotoxic phosphatidylethanolamine adducts in cells". *J. Lipid. Res.* 51, 999-1009.
- 40 40. Li, W., Laird, J.M., Lu, L., Roychowdhury, S., Nagy, L.E., Zhou, R., Crabb, J.W. y Salomon, R.G. (2009). "Isolevuglandins covalently modify phosphatidylethanolamines *in vivo*: "detection and quantitative analysis of hydroxylactam adducts". *Free Radic. Biol. Med.* 47, 1539-1552.
- 45 41. Davies, S. S., Amarnath, V., Montine, K.S., Bernoud-Hubac, N., Boutaud, O., Montine, T.J. y Roberts, L.J., 2.<sup>o</sup> (2002). "Effects of reactive gamma-ketoaldehydes formed by the isoprostane pathway (isoketals) and cyclooxygenase pathway (levuglandins) on proteasome function". *FASEB J* 16, 715-717.
- 50 42. Cullen, S.J., Ponnappan, S. y Ponnappan, U. "Proteasome inhibition up-regulates inflammatory gene transcription induced by an atypical pathway of NF-kappaB activation". *Biochem. Pharmacol.* 79, 706-714.
43. Chou, M.Y., Hartvigsen, K., Hansen, L.F., Fogelstrand, L., Shaw, P.X., Boullier, A., Binder, C.J. y Witztum, J.L. (2008). "Oxidation-specific epitopes are important targets of innate immunity". *J. Intern. Med.* 263, 479-488.
- 55 44. Binder, C.J. "Natural IgM antibodies against oxidation-specific epitopes". *J. Clin. Immunol.* 30 Suppl 1, S56-60.
45. Talati, M., Meyrick, B., Peebles, R.S., Jr., Davies, S. S., Dworski, R., Mernaugh, R., Mitchell, D., Boothby, M., Roberts, L.J., 2.<sup>o</sup> y Sheller, J.R. (2006). "Oxidant stress modulates murine allergic airway responses". *Free Radic. Biol. Med.* 40, 1210-1219.
- 60 46. Kang, Y.J. y Zhou, Z. (2005). "Zinc prevention and treatment of alcoholic liver disease". *Mol. Aspects Med.* 26, 391-404.
- 65 47. Mottaran, E., Stewart, S.F., Rolla, R., Vay, D., Cipriani, V., Moretti, M., Vidali, M., Sartori, M., Rigamonti, C., Day, C.P., *et al.* (2002). "Lipid peroxidation contributes to immune reactions associated with alcoholic liver disease". *Free Radic. Biol. Med.* 32, 38-45.

48. Amarnath, V., Amarnath, K., Davies, S. y Roberts, L.J., 2.º. (2004). "Pyridoxamine: an extremely potent scavenger of 1,4-dicarbonyls". *Chem. Res. Toxicol.* 17, 410-415.
- 5 49. Zagol-Ikapitte, I., Amarnath, V., Bala, M., Roberts, L.J., 2.º, Gates, J.A. y Boutaud, O. "Characterization of scavengers of gamma-ketoaldehydes that do not inhibit prostaglandin biosynthesis". *Chem. Res. Toxicol.* 23, 240-250.
- 10 50. Nahrendorf, M., Pittet, M.J. y Swirski, F.K. "Monocytes: protagonists of infarct inflammation and repair after myocardial infarction". *Circulation* 121, 2437-2445.
- 15 51. Agostinho, P., Cunha, R.A. y Oliveira, C. "Neuroinflammation, oxidative stress and the pathogenesis of Alzheimer's disease". *Curr. Pharm. Des.* 16, 2766-2778.
- 20 52. Moore, K.P., Holt, S.G., Patel, R.P., Svistunenko, D.A., Zackert, W., Goodier, D., Reeder, B.J., Clozel, M., Anand, R., Cooper, C.E., *et al.* (1998). "A causative role for redox cycling of myoglobin and its inhibition by alkalinization in the pathogenesis and treatment of rhabdomyolysis-induced renal failure". *J. Biol. Chem.* 273, 31731-31737.
- 25 53. Holt, S., Reeder, B., Wilson, M., Harvey, S., Morrow, J.D., Roberts, L.J., 2º, y Moore, K. (1999). "Increased lipid peroxidation in patients with rhabdomyolysis". *Lancet* 353, 1241.
- 30 54. Mukherjee, A., Hale, V.G., Borga, O. y Stein, R. (1996). "Predictability of the clinical potency of NSAIDs from the preclinical pharmacodynamics in rats". *Inflamm. Res.* 45, 531-540.
- 35 55. Stathopoulos, G.T., Sherrill, T.P., Han, W., Sadikot, R.T., Polosukhin, V.V., Fingleton, B., Yull, F.E. y Blackwell, T.S. (2008). "Use of bioluminescent imaging to investigate the role of nuclear factor-kappaBeta in experimental non-small cell lung cancer metastasis". *Clin. Exp. Metastasis* 25, 43-51.
- 40 56. Sadikot, R.T. y Blackwell, T.S. (2008). "Bioluminescence: imaging modality for *in vitro* and *in vivo* gene expression". *Methods Mol. Biol.* 477, 383-394.
57. Wong, E.T. y Tergaonkar, V. (2009). "Roles of NF-kappaB in health and disease: mechanisms and therapeutic potential". *Clin. Sci. (Lond)* 116, 451-465.
58. Davies, S. S., Amarnath, V., Brame, C.J., Boutaud, O. y Roberts, L.J., 2.º. (2007). "Measurement of chronic oxidative and inflammatory stress by quantification of isoketal/levuglandin gamma-ketoaldehyde protein adducts using liquid chromatography tandem mass spectrometry". *Nat. Protoc.* 2, 2079-2091.
59. Kasuga, K., Yang, R., Porter, T.F., Agrawal, N., Petasis, N.A., Irimia, D., Toner, M. y Serhan, C.N. (2008). "Rapid appearance of resolvins precursors in inflammatory exudates: novel mechanisms in resolution". *J. Immunol.* 181, 8677-8687.

45 A pesar de que los intervalos numéricos y parámetros que establecen el amplio alcance de la invención sean aproximaciones, los valores numéricos establecidos en las secciones experimentales o en las secciones de ejemplos se comunican con la mayor precisión posible. Cualquier valor numérico, sin embargo, contiene de forma inherente determinados errores que surgen inevitablemente de la desviación típica que aparece en sus mediciones de ensayo respectivas.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto que tiene la siguiente fórmula:

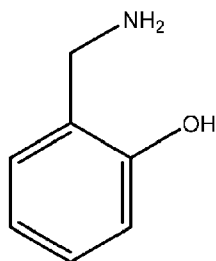


5

y estereoisómeros y sales farmacéuticamente aceptables de este, para su uso en el tratamiento, la prevención o la mejora de una respuesta inflamatoria autoinmunitaria, en donde la respuesta inflamatoria autoinmunitaria incluye al menos uno de hipertensión, psoriasis o edema.

10

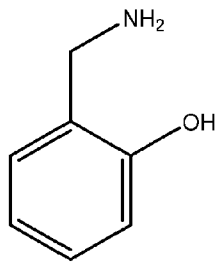
2. Un compuesto que tiene la siguiente fórmula:



15

y estereoisómeros y sales farmacéuticamente aceptables de este, para su uso en el tratamiento, la prevención o la mejora de la psoriasis.

3. Un compuesto que tiene la siguiente fórmula,



20

y estereoisómeros y sales farmacéuticamente aceptables de este, para su uso en el tratamiento, la prevención o la mejora de la hipertensión.

25

4. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-3 o una sal farmacéuticamente aceptable de este, para el uso de una cualquiera de las reivindicaciones 1-3, con un vehículo farmacéuticamente aceptable.

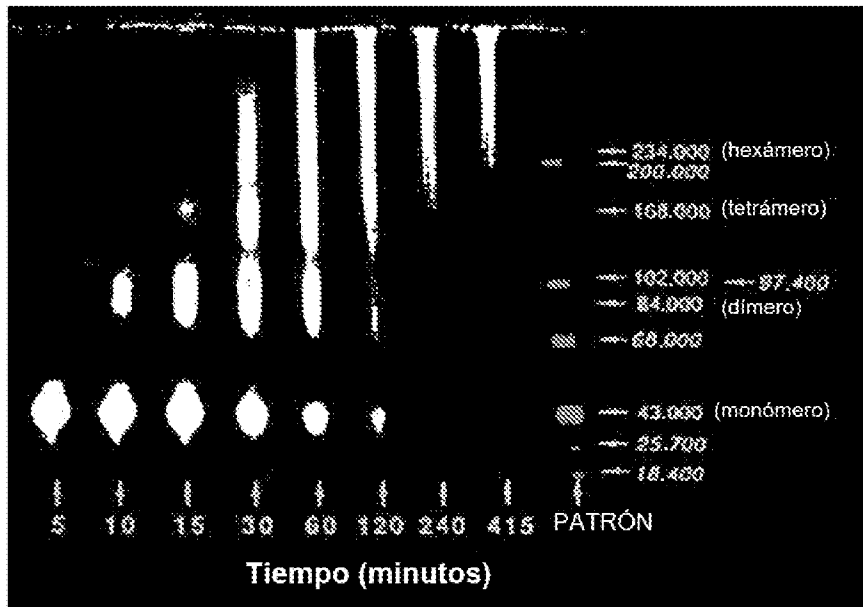


Figura 1

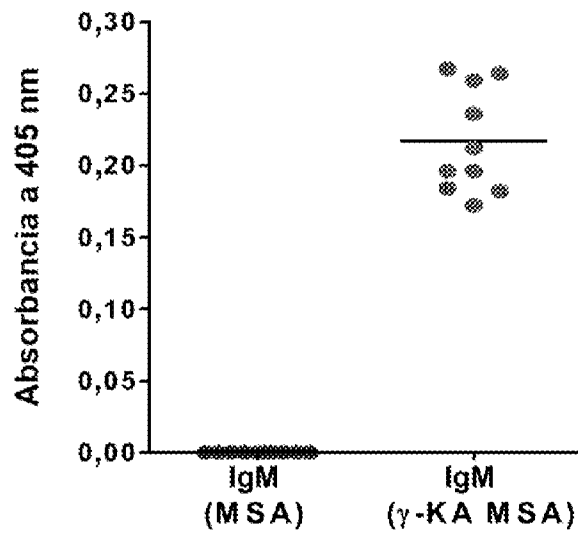


Figura 2

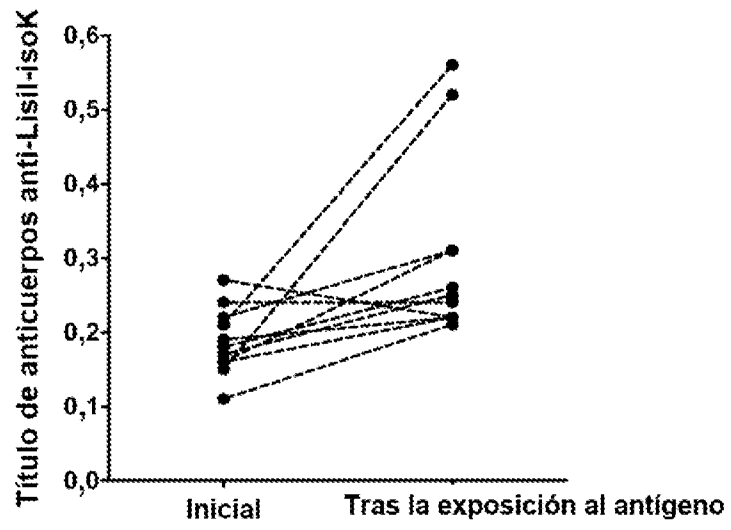


Figura 3

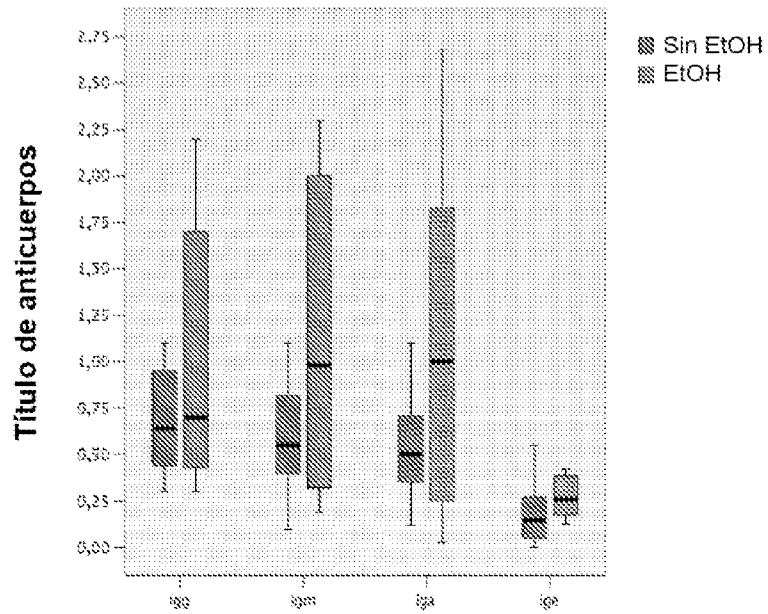


Figura 4

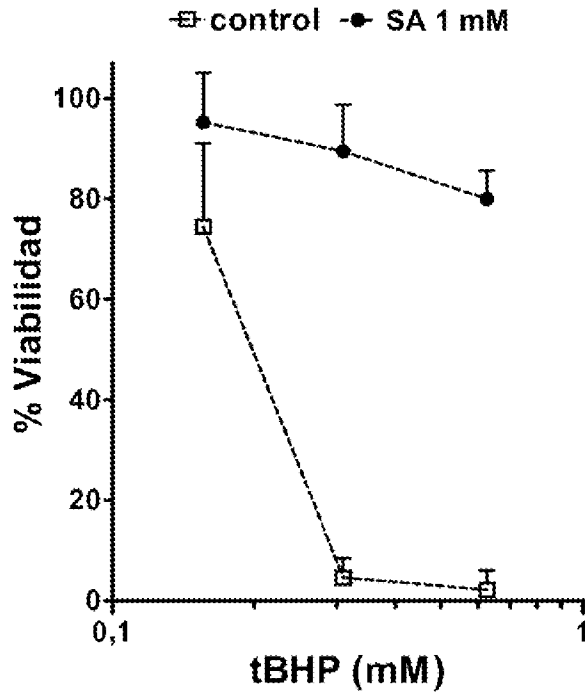


Figura 5

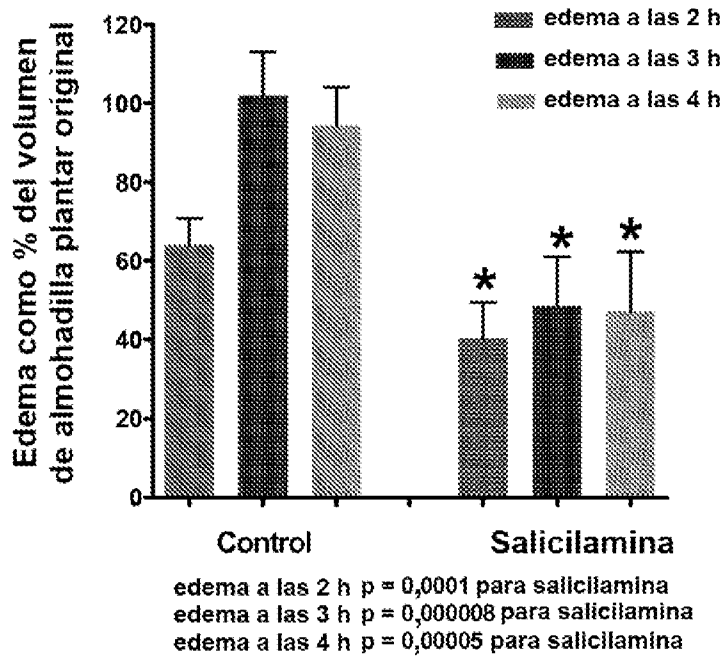


Figura 6

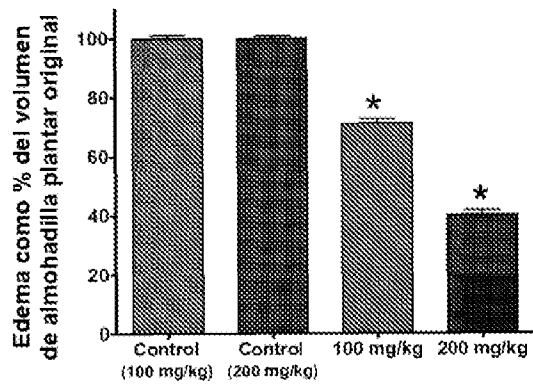


Figura 7

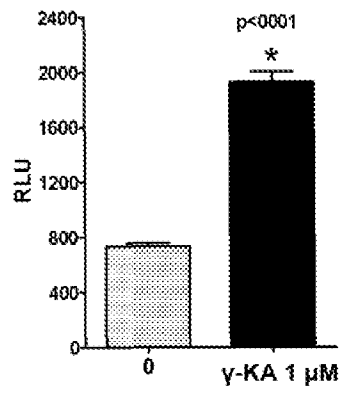


Figura 8

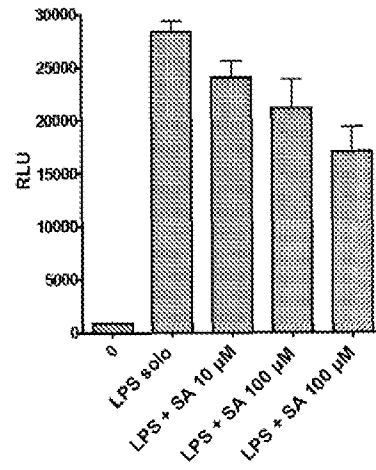


Figura 9

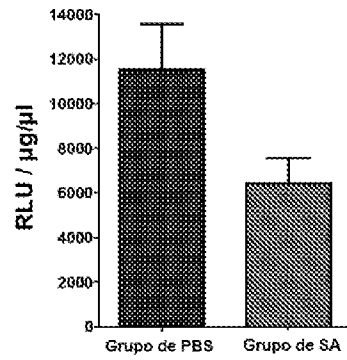


Figura 10

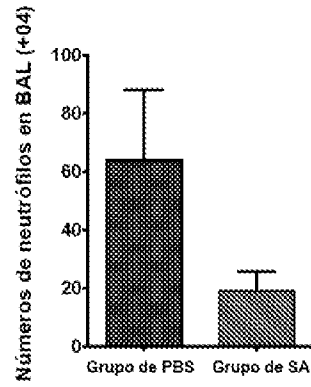


Figura 11

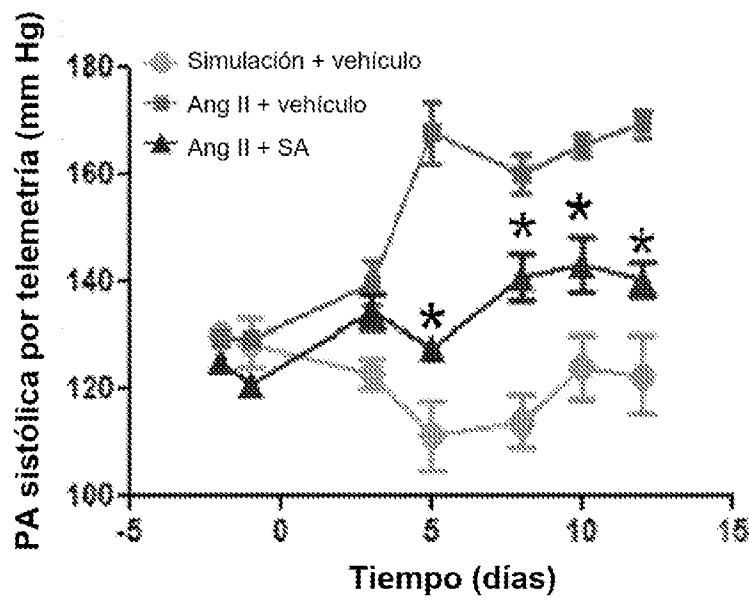


Figura 12