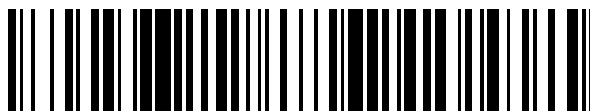


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 733 353**

51 Int. Cl.:

A61K 31/10 (2006.01)
A61K 31/22 (2006.01)
A61K 8/46 (2006.01)
C07C 321/14 (2006.01)
C07C 321/18 (2006.01)
C07C 323/03 (2006.01)
C07C 323/05 (2006.01)
A61K 31/00 (2006.01)
A61P 3/08 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **06.11.2008** **PCT/NO2008/000391**
- 87 Fecha y número de publicación internacional: **14.05.2009** **WO09061208**
- 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **06.11.2008** **E 08846228 (8)**
- 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **08.05.2019** **EP 2217224**

54 Título: **Compuestos lípidos para uso en productos cosméticos, como suplemento alimenticio o como un medicamento**

30 Prioridad:

09.11.2007 US 986698 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
28.11.2019

73 Titular/es:

BASF AS (100.0%)
P.O. Box 420
1327 Lysaker, NO

72 Inventor/es:

HOLMEIDE, ANNE KRISTIN

74 Agente/Representante:

CARPINTERO LÓPEZ, Mario

ES 2 733 353 T3

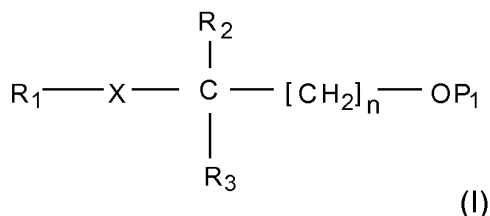
Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín Europeo de Patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar 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).

DESCRIPCION

Compuestos lípidos para uso en productos cosméticos, como suplemento alimenticio o como un medicamento

Campo técnico

La presente invención se refiere a compuestos lípidos de la fórmula general (I):



en la que

- R_1 es un alqueno de C_{10} - C_{22} que tiene 3-6 dobles enlaces;
- R_2 y R_3 son:
 - la misma y están seleccionadas entre un grupo alquilo de C_1 - C_6 ; o
 - diferentes y están seleccionadas entre hidrógeno y un grupo alquilo de C_1 - C_6 ;
- X es S;
- $n = 1$; y
- P_1 es hidrógeno;

o una sal, complejo o solvato aceptable farmacéuticamente de los mismos.

La invención se refiere igualmente a composiciones farmacéuticas y composiciones lípidas que comprenden dichos compuestos, y a dichos compuestos para uso como medicamentos o para uso en terapia, en particular para el tratamiento de enfermedades relacionadas con el área de enfermedades cardiovasculares, metabólicas e inflamatorias.

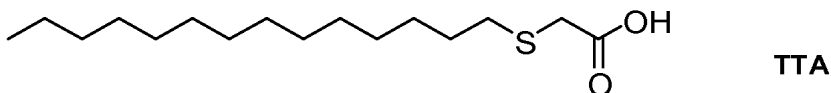
Antecedentes de la invención

Hasta la fecha, se han realizado un conjunto de investigaciones sobre análogos de ácidos grasos y sus efectos sobre diversos procesos fisiológicos que inciden sobre la salud normal y enfermedades crónicas.

Por ejemplo, los ácidos grasos poliinsaturados de la dieta (PUFAs) se ha mostrado que regulan los niveles de lípidos en plasma, las funciones cardiovasculares e inmunes, la acción de la insulina, y el desarrollo neuronal y la función visual.

El ácido tetradeciltioacético (TTA) es un ácido graso modificado que tiene un cierto número de efectos poderosos demostrables tanto *in vivo* como *in vitro* sobre organismos vivos.

El TTA tiene propiedades muy similares a los ácidos grasos naturales, siendo la principal diferencia el que no pueden ser oxidados por la β -oxidación mitocondrial, pero incrementa significativamente la oxidación de otros ácidos grasos. A pesar del hecho de que el TTA no es capaz de llevar a cabo la β -oxidación, es metabolizado en la mayoría de las actuaciones como un ácido graso saturado normal.



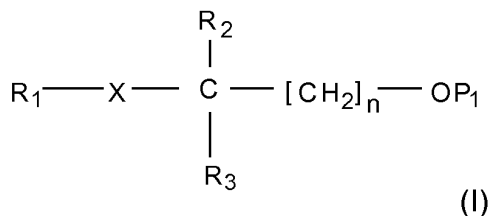
El TTA afecta al estado oxidante en diferentes niveles al tener el potencial de cambiar el sistema de defensa antioxidante, además de ser él mismo antioxidante a través de su capacidad de purificación de radicales libres.

La adición del TTA puede prevenir la modificación oxidativa de partículas de LDL en plasma y reducir la generación de peróxidos lípidos.

Berge R. K. y otros, en "Metabolic effects of thia fatty acids", Current Opinion in Lipidology, vol. 13, no. 3, págs. 295-304, (2002), revisa los efectos biológicos del TTA.

Sumario de la invención

Un objeto de la presente invención es proporcionar compuestos lípidos que tengan actividad farmacéutica. Este objeto se logra mediante un compuesto lípido de fórmula (I)



5 en la que

- R₁ es un alquenilo de C₁₀-C₂₂ que tiene 3-6 dobles enlaces;
- R₂ y R₃ son:
 - la misma y están seleccionadas entre un grupo alquilo de C₁-C₆; o
 - diferentes y están seleccionadas entre hidrógeno y un grupo alquilo de C₁-C₆;

10 • X es S;

• n = 1; y

• P₁ es hidrógeno;

o una sal, complejo o solvato aceptable farmacéuticamente del mismo.

En particular, la presente invención se refiere a compuestos de la fórmula (I), en los que:

15 R₁ es un alquenilo de C₁₀-C₂₂ con 3-6 dobles enlaces, en el que dicho compuesto lípido se obtiene o bien de un ácido graso monoinsaturado o bien de un ácido graso poliinsaturado.

Cuando se obtiene de un ácido graso monoinsaturado, R₁ es típicamente un alquenilo de C₁₄-C₁₈, por ejemplo con 3 dobles enlaces.

20 Cuando se obtiene de un ácido graso poliinsaturado, R₁ es típicamente un alquenilo de C₁₀-C₂₂, por ejemplo con 3-6 dobles enlaces, por ejemplo 3-6 dobles enlaces interrumpidos por metileno en configuración Z. Por ejemplo, R₁ es:

• un alquenilo de C₁₅ con 4 dobles enlaces, por ejemplo, un alquenilo de C₁₅ con 4 dobles enlaces interrumpidos por metileno en configuración Z.

• un alquenilo de C₁₈ con 3-5 dobles enlaces, por ejemplo, un alquenilo de C₁₈ con 5 dobles enlaces interrumpidos por metileno en configuración Z.

25 • un alquenilo de C₂₀ con 5 dobles enlaces interrumpidos por metileno en configuración Z.

• un alquenilo de C₂₂ con 6 dobles enlaces interrumpidos por metileno en configuración Z.

La presente invención se refiere igualmente a sales de los compuestos de acuerdo con la fórmula (I). Dichas sales pueden comprender un catión monovalente tal como Li⁺, Na⁺, K⁺, NH₄⁺, meglumina, tris(hidroximetil)aminometano, dietilamina, arginina; un ión divalente tal como Mg²⁺, Ca²⁺, etilenodiamina, piperacina; o un catión polivalente tal como quitosano.

30 Los compuestos de fórmula (I) son capaces de existir en formas estereoisómeras. Se sobreentiende que la invención abarca todos los isómeros ópticos de los compuestos de fórmula (I) y mezclas de los mismos, incluyendo racematos. En consecuencia, la presente invención incluye compuestos de fórmula (I) que son racémicos, tanto el enantiómero (S) como el (R).

35 La presente invención se refiere igualmente a un compuesto lípido de acuerdo con la fórmula (I) para uso como un medicamento.

Las formulaciones cosméticas que comprenden compuestos de fórmula (I) forman un aspecto adicional de la invención.

En un aspecto aún adicional, la presente invención proporciona un suplemento alimenticio, un aditivo alimentario, o una preparación nutricional que comprende un compuesto lipídico de fórmula (I).

Dicho suplemento alimenticio puede producirse para administración a través cualquier vía de administración. Por ejemplo, el suplemento alimenticio puede administrarse en forma de un líquido nutricional o como una bebida.

- 5 El suplemento alimenticio puede estar en la forma de una cápsula, preferiblemente una cápsula de gelatina, y la cápsula puede estar aromatizada.

En un aspecto aún adicional, la presente invención proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula (I), preferiblemente conjuntamente con uno o más vehículos o excipientes aceptables farmacéuticamente.

- 10 Los nuevos compuestos y composiciones lipídicas de la invención pueden formularse en formas de administración convencionales, por ejemplo, comprimidos, comprimidos recubiertos, cápsulas, polvos, granulados, soluciones, dispersiones, suspensiones, jarabes, emulsiones, espráis, supositorios, pesarios, etc., usando excipientes convencionales, por ejemplo, disolventes, diluyentes, aglomerantes, adolorantes, aromas, modificadores del pH, modificadores de la viscosidad, antioxidantes, almidón de maíz, lactosa, glucosa, celulosa microcristalina, estearato magnésico, polivinilpirrolidona, ácido cítrico, ácido tartárico, agua, agua/etanol, agua/glicerol, agua/sorbitol, agua/polietileno glicol, propileno glicol, alcohol cetilestearílico, carboximetilcelulosa, o sustancias grasas tal como grasa dura o mezclas adecuadas de las mismas, etc. Pueden usarse técnicas de formulación convencionales, bien conocidas en la técnica.
- 15

- 20 Las composiciones pueden administrarse igualmente mediante vías de administración convencionales, por ejemplo, oralmente, mediante inyección, infusión, nasalmente, rectalmente, etc. El uso de composiciones administrables oralmente, por ejemplo, comprimidos, comprimidos recubiertos, cápsulas, jarabes, etc., es especialmente preferido.

Una dosis diaria adecuada del compuesto de acuerdo con la fórmula (I) es 1 mg a 10 g de dicho compuesto; 50 mg a 1 g de dicho compuesto, o 50 mg a 200 mg de dicho compuesto.

La composición farmacéutica de acuerdo con la invención puede usarse como un medicamento.

- 25 La presente invención se refiere igualmente a una composición lipídica que comprende un compuesto lipídico de acuerdo con la fórmula (I). De manera adecuada, al menos 60% en peso, o al menos 80% en peso de la composición lipídica está comprendida por dicho compuesto.

La composición lipídica puede comprender además un antioxidante aceptable farmacéuticamente, por ejemplo, tocoferol.

- 30 Además, la presente invención se refiere a una composición lipídica para uso como un medicamento.

Adicionalmente, la presente divulgación se refiere al uso de un compuesto lipídico de acuerdo con la fórmula (I) para la producción de un medicamento para:

- el tratamiento y/o la prevención de resistencia a la insulina periférica y/o un estado diabético
- la reducción de insulina en plasma, glucosa en sangre y/o triglicéridos en suero
- 35 · la prevención y/o tratamiento de niveles de triglicéridos, niveles de colesterol LDL, y/o niveles de colesterol VLDL elevados
- la prevención y/o tratamiento de un estado hiperlipidémico, por ejemplo, hipertrigliceridemia
- el tratamiento y/o prevención de la diabetes tipo 2
- niveles de HDL en suero incrementados en humanos
- 40 · el tratamiento y/o la prevención de la obesidad o un estado de sobrepeso
- la reducción del peso corporal y/o la prevención de la ganancia de peso corporal
- el tratamiento y/o la prevención de una enfermedad de hígado graso, por ejemplo, la enfermedad de hígado graso no alcohólico (NAFLD)
- el tratamiento y/o la prevención de una enfermedad o estado inflamatorio, por ejemplo, una enfermedad inflamatoria crónica tipo psoriasis
- 45 · el tratamiento y/o la prevención de un estado seleccionado entre el grupo que consiste en dislipidemia, hipertensión, aterosclerosis, cáncer, artritis reumatoide, y trastornos del cerebro, por ejemplo, MS y de Alzheimer

La invención se refiere igualmente a compuestos lípidos de acuerdo con la fórmula (I) para uso en el tratamiento y/o prevención de resistencia a la insulina periférica y/o un estado diabético; para uso en la prevención y/o tratamiento de niveles de triglicéridos, niveles de colesterol LDL, y/o niveles de colesterol VLDL elevados; o para uso en la prevención y/o tratamiento de un estado hiperlipidémico.

- 5 Además, la presente invención abarca procedimientos para la fabricación de compuestos lípidos de acuerdo con la fórmula (I).

Descripción detallada de la invención

- 10 Los autores de la presente invención han encontrado que pro-fármacos específicos del ácido tetradeciltioacético (TTA) o compuestos que pueden ser metabolizados *in vivo* a TTA, en particular alcoholes de estos compuestos y pro-fármacos del alcohol, tienen actividad farmacéutica notablemente buena. Dichos compuestos están representados por la fórmula (I).

Tal como se usa en la presente invención, el término "compuesto lípido" se refiere a análogos de ácidos grasos obtenidos, por ejemplo, de ácidos grasos monoinsaturados, ácidos grasos poliinsaturados y lípidos que comprenden 3-6 triples enlaces.

- 15 Los "pro-fármacos" son entidades que pueden o no pueden poseer actividad farmacológica como tal, pero pueden ser administrados (tal como oralmente o parenteralmente) y, en consecuencia, someterse a bioactivación (por ejemplo metabolización) en el cuerpo para formar el agente de la presente invención, el cual es activo farmacológicamente.

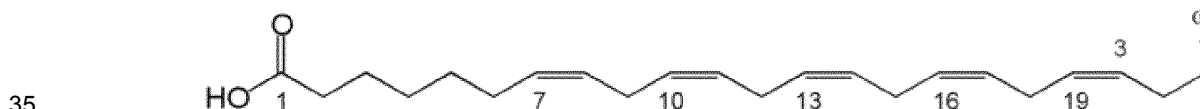
- 20 Una "cantidad activa farmacéuticamente" se refiere a una cantidad que conducirá a los efectos farmacológicos y/o terapéuticos deseados, es decir, una cantidad del producto de combinación que es eficaz para lograr su propósito deseado. Si bien las necesidades de un paciente individual pueden variar, la determinación de los intervalos óptimos para cantidades eficaces del producto de combinación entra dentro de la experiencia de la técnica. Generalmente, el régimen de dosificación para el tratamiento de un estado con el producto de combinación de la presente invención, está seleccionada de acuerdo con una variedad de factores, incluyendo el tipo, edad, peso, sexo, dieta y estado
- 25 médico del paciente.

Por "una composición farmacéutica" se entiende un compuesto lípido de acuerdo con la invención en cualquier forma adecuada para ser usada para un propósito médico.

- 30 "Tratamiento" incluye cualquier aplicación terapéutica que puede beneficiar a un mamífero humano o no humano. Ambos tratamientos humano y veterinario entran dentro del alcance de la presente invención. El tratamiento puede ser con respecto a un estado existente o profiláctico.

Nomenclatura y terminología

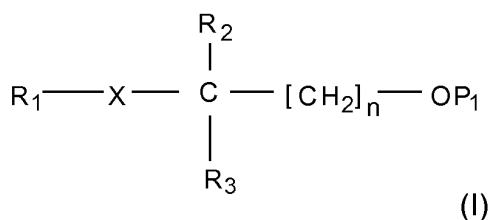
Los ácidos grasos son hidrocarburos de cadena recta que poseen un grupo carboxilo (COOH) en un extremo (α) y (usualmente) un grupo metilo en el otro extremo (ω). En química, la numeración de los átomos de carbono empieza a partir del extremo α .



El carbono α se refiere al primer carbono después del carbono que se une al grupo funcional, y el segundo carbono es el carbono β .

- 40 Tal como se usa en la presente invención, la expresión "dobles enlaces interrumpidos por metileno" se refiere al caso en el que un grupo metileno está localizado entre ellos para separar dobles enlaces en una cadena de carbonos de un compuesto lípido.

La idea básica de la presente invención es un compuesto lípido de fórmula (I):



en la que R_1 , R_2 , R_3 , X , n y P_1 son tal como se han definido anteriormente.

El compuesto resultante es un compuesto lípido con un heteroátomo incorporado en la cadena lípida, es decir, un compuesto lípido con un heteroátomo preferiblemente en la posición β .

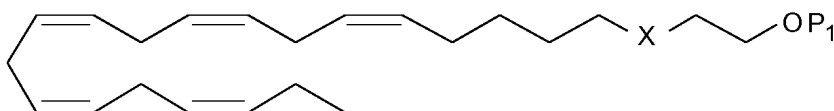
- 5 Más particularmente, los autores de la presente invención han encontrado, de manera sorprendente, que el siguiente compuesto lípido de categoría C es particularmente preferible.

Categoría C

- obtenida de ácidos grasos poliinsaturados
- R_1 es un alqueno de C_{10} - C_{22} que tiene 3-6 dobles enlaces

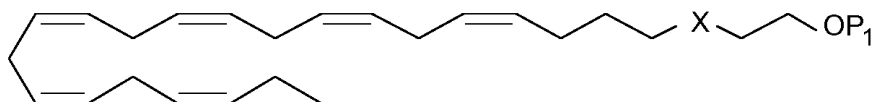
Ejemplo 4:

- 10 $R_1 = C_{20}$ con 5 dobles enlaces interrumpidos por metileno en configuración Z, $n=1$, $X=S$



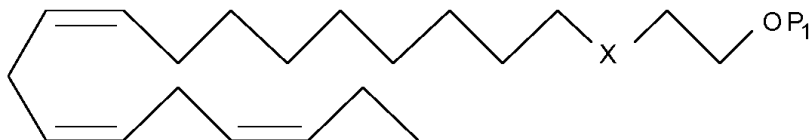
Ejemplo 5:

$R_1 = C_{22}$ con 6 dobles enlaces interrumpidos por metileno en configuración Z, $n=1$



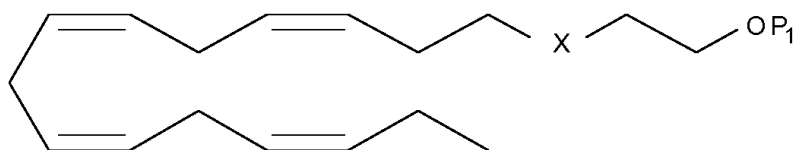
- 15 Ejemplo 6:

$R_1 = C_{18}$ con 3 dobles enlaces interrumpidos por metileno en configuración Z, $n=1$



Ejemplo 7:

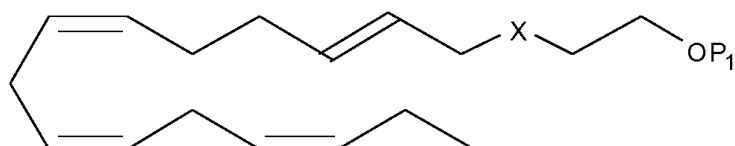
$R_1 = C_{15}$ con 4 dobles enlaces interrumpidos por metileno en configuración Z, $n=1$



- 20

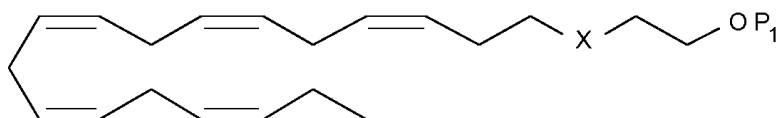
Ejemplo 8:

$R_1 = C_{15}$ con 4 dobles enlaces, $n=1$



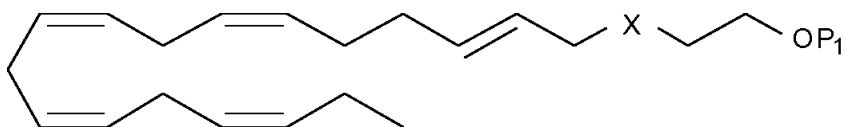
Ejemplo 9:

- 25 R_1 es C_{18} con 5 dobles enlaces interrumpidos por metileno en configuración Z, $n=1$



Ejemplo 10:

$R_1 = C_{18}$ con 5 dobles enlaces, $n=1$

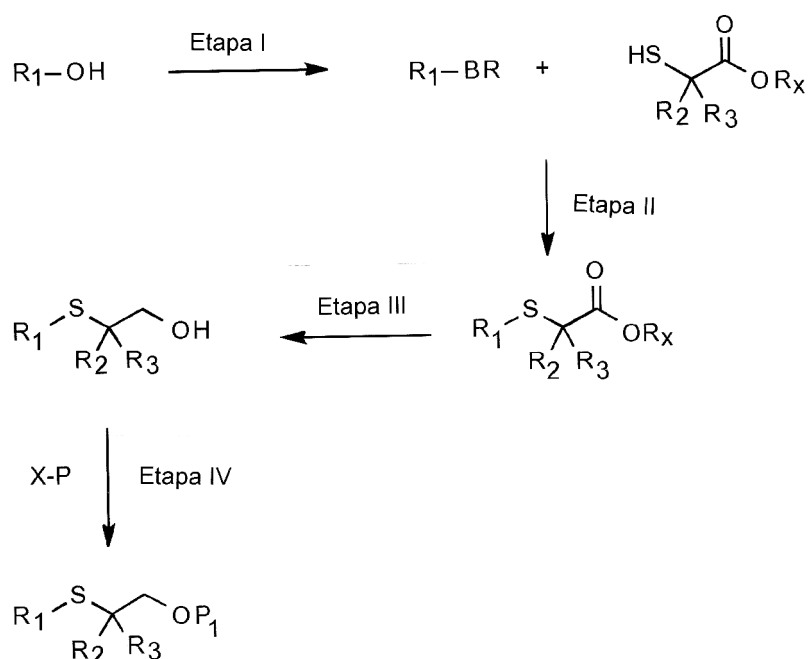


La presente invención se describirá adicionalmente mediante los ejemplos no limitativos siguientes.

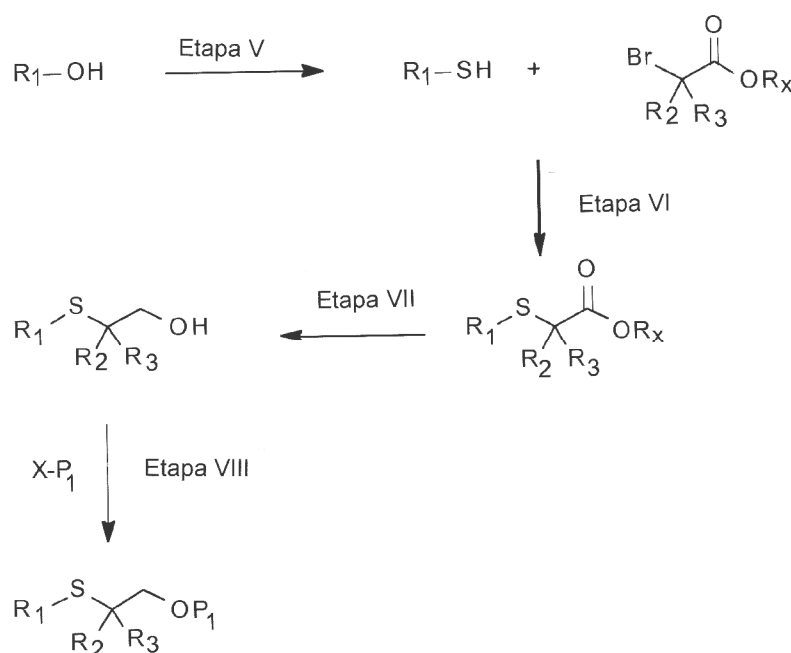
5 Síntesis general para los compuestos en los que X es azufre y $n=1$

Los compuestos de fórmula general (I) pueden prepararse mediante los procedimientos generales siguientes:

Procedimiento I:



Procedimiento II:



Los alcoholes insaturados pueden prepararse directamente a partir de los ésteres carboxílicos de los ácidos grasos insaturados que se producen de manera natural; ácido alfa-linoléico, ácido oléico, ácido linoléico conjugado, ácido linoléico, ácido eicosapentaenoico, etc., mediante reducción con hidruro de diisobutilaluminio. Igualmente, los alcoholes pueden prepararse mediante degradación de los ácidos grasos poliinsaturados EPA y DHA, tal como se describe por Holmeide y otros (J. Chem. Soc. Perkin Trans, vol. 1, pág. 2271, (2000)). En este caso, se puede empezar con EPA o DHA purificados, pero es igualmente posible empezar con aceite de pescado conteniendo EPA y DHA en mezcla.

Los alcoholes saturados pueden obtenerse a partir de sus ácidos carboxílicos o ésteres carboxílicos correspondientes.

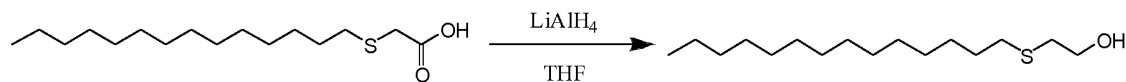
Ejemplos 1 a 4

En los ejemplos siguientes, las estructuras se verificaron mediante RMN. Los espectros de RMN se registraron en $CDCl_3$. Los valores de J están dados en Hz.

Los derivados lípidos siguientes se prepararon y caracterizaron y, por ello, de acuerdo con la presente invención, se proporcionan compuestos de la fórmula (I).

Preparación y caracterización de derivados de ácidos grasos específicos de fórmula (I)

Ejemplo de Referencia 1: 2-tetradecilsulfanil-etanol

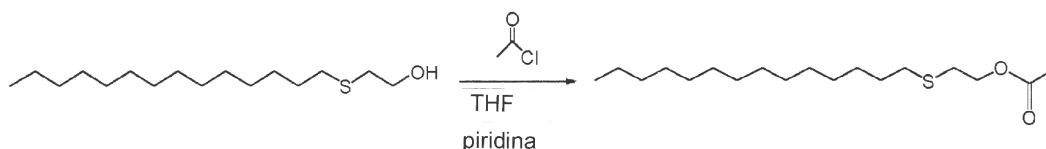


Se agregó una solución de ácido tetradecilsulfanil-acético (1,50 g, 5,20 mmol) en THF seco (10 ml), gota a gota, a una suspensión de $LiAlH_4$ (0,40 g, 10,4 mmol) en THF seco (30 ml) a $0^\circ C$. La mezcla se agitó a $0^\circ C$ durante una hora y, a continuación, a temperatura ambiente durante 18 horas. Se agregó NH_4Cl saturado (40 ml), y la mezcla resultante se filtró a través de un lecho corto de Celite. Las fases se separaron y la capa acuosa se extrajo con éter dietílico (50 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (50 ml), se secaron (Na_2SO_4) y se concentraron en vacío. La purificación mediante cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (heptano:EtOAc, 4:1) proporcionó 0,76 g (54%) del compuesto del epígrafe en forma de un sólido incoloro.

^1H -RMN (200 MHz, $CDCl_3$): δ 0,85 (t, 3H), 1,23-1,49 (m, 22H), 1,55 (m, 2H), 2,48 (t, 2H), 2,69 (t, 2H), 3,68 (t, 2H).

MS (ESI): 297 $[M+Na]^+$.

Ejemplo de Referencia 2: acetato de (2-tetradecilsulfanil-etilo)



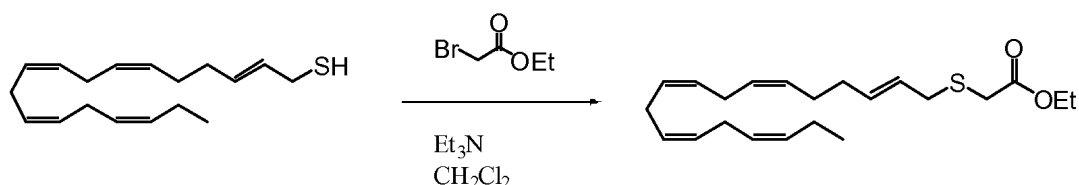
Se disolvió 2-tetradecilsulfanil-etanol (0,54 g, 1,97 mmol) en THF seco (10 ml) y se agregó piridina (0,16 ml, 1,97 mmol), seguido de cloruro de acetilo (0,15 ml, 2,16 mmol). La mezcla resultante se dejó en agitación a temperatura ambiente durante 23 horas y, a continuación, se agregó otra porción de cloruro de acetilo (0,075 ml, 1,08 mmol) y piridina (0,080 ml, 0,95 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante otros 90 minutos y, a continuación, se repartió entre éter dietílico (30 ml) y NH_4Cl al 10% (30 ml). La capa orgánica se lavó con salmuera (40 ml), se secó (Na_2SO_4) y se concentró en vacío. Al residuo se agregó tolueno (10 ml). Los disolventes se evaporaron en vacío y el producto bruto se purificó mediante cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (heptano:EtOAc, 9:1) proporcionando 0,45 g (72%) del compuesto del epígrafe en forma de un sólido incoloro.

^1H -RMN (200 MHz, CDCl_3): δ 0,85 (t, 3H), 1,23-1,49 (m, 22H), 1,49-1,60 (m, 2H), 2,04 (s, 3H), 2,53 (t, 2H), 2,71 (t, 2H), 4,19 (t, 2H).

MS (ESI): 317 $[\text{M}+\text{H}]^+$, 339 $[\text{M}+\text{Na}]^+$.

Ejemplo de Referencia 3: (5E,9Z,12Z,15Z,18Z)-3-tia-heneicosa-pentaen-1-ol

Etapla 1: (5E,9Z,12Z,15Z,18Z)-3-tia-heneicosa-pentaenoato de etilo



Se agregaron Et_3N (0,28 ml, 2,07 mmol) seguido de etilacetato de bromo (0,22 ml, 1,97 mmol) a una mezcla de (2E,6Z,9Z,12Z,15Z)-octadecapentaeno-1-tiol (0,52 g, 1,88 mmol) en CH_2Cl_2 seco (10 ml) bajo atmósfera inerte. La solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. Se agregó CH_2Cl_2 (20 ml). La mezcla resultante se lavó con agua (200 ml) y salmuera (30 ml), se secó (Na_2SO_4) y se concentró en vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida sobre una columna de sílice corta (heptano:EtOAc, 99:1 y, a continuación, 95:5), proporcionando 0,54 g (79%) del compuesto del epígrafe en forma de un sólido incoloro.

^1H -RMN (200 MHz, CDCl_3): δ 0,95 (t, 3H), 1,27 (t, 3H), 1,98-2,19 (m, 6H), 2,76-2,90 (m, 6H), 3,13 (s, 2H), 3,18 (d, 2H), 4,16 (q, 2H), 5,22-5,50 (m, 9H), 5,53-5,71 (m, 1H).

MS (ESI): 385 $[\text{M}+\text{Na}]^+$.

Etapla 2: (5E,9Z,12Z,15Z,18Z)-3-tia-heneicosa-pentaen-1-ol



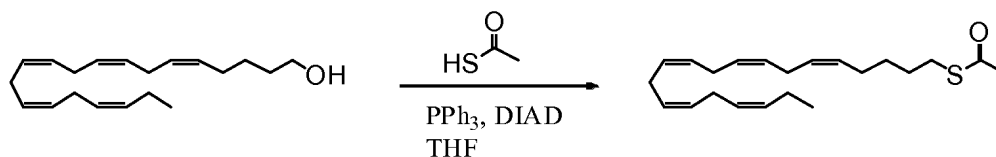
Se agregó una solución de (5E,9Z,12Z,15Z,18Z)-3-tia-heneicosa-pentaenoato de etilo (0,54 g, 1,49 mmol) en THF seco (5 ml), gota a gota, a una suspensión agitada de LiAlH_4 (0,062 g, 1,64 mmol) en THF seco (10 ml) a 0°C , bajo atmósfera inerte. La solución resultante se agitó a 0°C durante 15 minutos. Se agregó NH_4Cl al 10% (20 ml), gota a gota, y la mezcla resultante se filtró a través de un lecho corto de Celite. El lecho de Celite se lavó con agua (20 ml) y éter dietílico (20 ml) y las fases se separaron. La fase acuosa se extrajo con éter dietílico (2x20 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (20 ml), se secaron (Na_2SO_4) y se concentraron en vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (heptano:EtOAc, 4:1). Esto proporcionó 0,39 g (81%) del compuesto del epígrafe en forma de un aceite incoloro.

^1H -RMN (200 MHz, CDCl_3): δ 0,96 (t, 3H), 1,98-2,12 (m, 7H), 2,66 (t, 2H), 2,76-2,85 (m, 6H), 3,08 (d, 2H), 3,67 (q, 2H), 5,26-5,56 (m, 10H).

MS (ESI): 343 $[\text{M}+\text{Na}]^+$.

Ejemplo 4: (todo Z)-2-etil-3-tia-tricosa-8,11,14,17,20-pentaen-1-ol

Etapla 1: tioacetato de (todo Z)-eicosa-5,8,11,14,17-pentaen-1-ilo

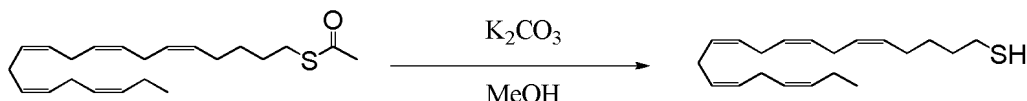


Se disolvió trifetilfosfina, PPh_3 (79,11 g, 302 mmol) en THF seco (600 ml) a 0°C bajo atmósfera inerte y se agregó DIAD (59,06 ml, 305 mmol), gota a gota. Después de 40 minutos a 0°C , se agregó una solución de (todo Z)-5,8,11,14,17-eicosapentaen-1-ol (43,50 g, 151 mmol) y ácido tioacético (21,56 ml, 302 mmol) en THF seco (400 ml), gota a gota. La mezcla turbia resultante se agitó a 0°C durante 40 minutos, seguido de a temperatura ambiente durante 1,5 horas. Se agregó heptano (600 ml), la mezcla se agitó durante diez minutos y el sólido de color blanco precipitado se separó por filtración. Este procedimiento se repitió dos veces y, finalmente, el residuo después de concentración, se agitó en heptano (400 ml) durante 24 horas. La filtración y purificación del residuo mediante cromatografía ultrarrápida (SiO_2 , EtOAc:Heptano, 2:98), proporcionó 46,6 g (89%) del compuesto del epígrafe en forma de un aceite incoloro.

^1H -RMN (200 MHz, CDCl_3): δ 0,95 (t, 3H), 1,41-1,63 (m, 4H), 2,05 (m, 4H), 2,30 (s, 3H), 2,76-2,89 (m, 10H), 5,22-5,44 (m, 10H).

MS (ESI): 369 $[\text{M}+\text{Na}]^+$.

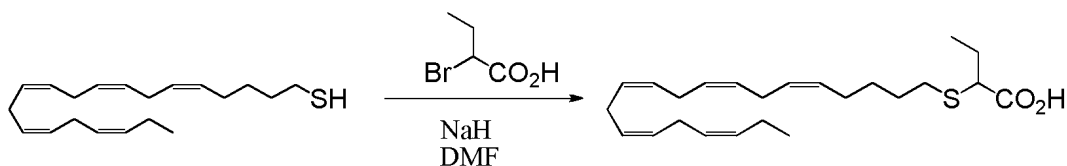
Etapas 2: (todo Z)-eicosa-5,8,11,14,17-pentaeno-1-tiol



Se agregó K_2CO_3 (18,6 g, 134 mmol) a una solución de tioacetato de (todo Z)-eicosa-5,8,11,14,17-pentaen-1-ilo (46,6 g, 134 mmol) en MeOH seco (500 ml) bajo atmósfera inerte. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1,5 horas. Se agregó HCl 1M (350 ml), agua (350 ml) y éter dietílico (500 ml). Las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo con éter dietílico (500 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (250 ml), se secaron (Na_2SO_4), se filtraron y se concentraron en vacío. La purificación mediante cromatografía ultrarrápida (SiO_2 , EtOAc al 1%-2%-3% en heptano), proporcionó 30,0 g (75%) del compuesto del epígrafe en forma de un aceite de color amarillo pálido.

^1H -RMN (200 MHz, CDCl_3): δ 0,95 (t, 3H), 1,35-1,61 (m, 4H), 2,06 (m, 4H), 2,51 (m, 2H), 2,76-2,85 (m, 8H), 5,23-5,44 (m, 10H).

Etapas 3: ácido (todo Z)-2-etil-3-tia-tricosa-8,11,14,17,20-pentaenoico

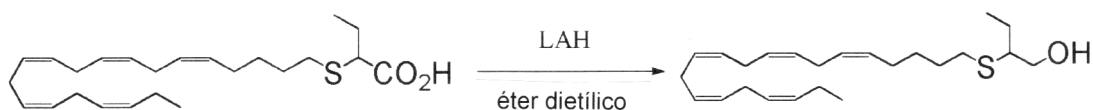


A una solución de (todo Z)-eicosa-5,8,11,14,17-pentaeno-1-tiol (20,0 g, 65,7 mmol) en DMF seca (150 ml) a 0°C bajo atmósfera inerte se agregó NaH (2,84 g, 72,2 mmol). La suspensión de color amarillo resultante se agitó a 0°C durante 30 minutos y, a continuación, se agregó a una mezcla previamente preparada de ácido 2-bromo butírico (7,73 ml, 72,2 mmol) y NaH (3,15 g, 78,8 mmol) en DMF (150 ml) a 0°C . La solución transparente resultante se agitó a temperatura ambiente bajo atmósfera inerte durante 3 horas y, a continuación, se vertió sobre NH_4Cl saturado frío (300 ml). Se agregó HCl 1N hasta $\text{pH}=1$ y la mezcla resultante se extrajo dos veces con éter dietílico (400 ml cada vez). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (250 ml), se secaron (MgSO_4), se filtraron y se concentraron en vacío, proporcionando 28 g de producto bruto. El producto bruto se filtró primeramente a través de un lecho corto de gel de sílice (heptano:EtOAc (con 5% de HCOOH), 95:5 - 90:10), proporcionando 11,5 g de producto impuro. Una segunda purificación mediante cromatografía ultrarrápida ordinaria (SiO_2 , heptano:EtOAc (con 5% de HCOOH), 9:1 - 8:2 - 7:3), proporcionó 10,15 g (40%) del compuesto del epígrafe en forma de un aceite de color amarillo pálido.

^1H -RMN (300 MHz, CDCl_3): δ 0,97 (t, 3H), 1,07 (t, 3H), 1,46 (m, 2H), 1,64-1,74 (m, 3H), 1,79 (m, 1H), 2,10 (m, 4H), 2,66 (m, 2H), 2,83 (m, 8H), 3,20 (t, 1H), 5,35-5,42 (m, 10H).

MS (ESI): 389 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Etapas 4: (todo Z)-2-etil-3-tia-tricosa-8,11,14,17,20-pentaen-1-ol



Se disolvió ácido (todo Z)-2-etil-3-tia-tricosa-8,11,14,17,20-pentaenoico (100 mg, 0,26 mmol) en THF seco (1 ml) y se agregó, gota a gota, a una solución de hidruro de aluminio y litio (19 mg, 0,51 mmol) en THF seco (4 ml) a 0°C. La mezcla turbia resultante se agitó a 0°C durante 30 minutos y, a continuación, se agregó cuidadosamente NH₄Cl saturado (15 ml). La mezcla resultante se extrajo dos veces con heptano (15 ml cada vez). Los extractos orgánicos combinados se secaron (Na₂SO₄), se filtraron y se purificaron mediante cromatografía ultrarrápida (SiO₂, heptano:EtOAc, 95:5 - 90:10), proporcionando 70 mg (71%) del compuesto del epígrafe.

¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃): δ 0,95 (t, 3H), 1,05 (t, 3H), 1,40-1,70 (m, 6H), 2,10 (m, 4H), 2,30 (m, 1H), 2,50 (m, 2H), 2,66-2,75 (m, 1H), 2,75-2,90 (m, 8H), 3,50 (m, 1H), 3,65 (m, 1H), 5,25-5,50 (m, 10H).

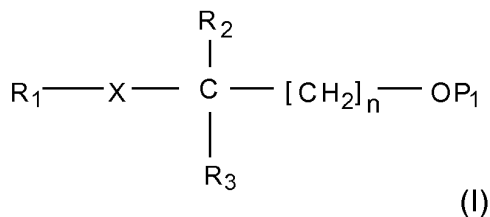
¹³C-RMN (75 MHz, CDCl₃): δ 12,12, 14,66, 20,95, 25,22, 26,03 (3 señales), 27,17, 29,24, 30,02, 30,45, 51,76, 63,86, 127,40, 128,26, 128,43, 128,50, 128,56, 128,94, 130,04, 132,41 (tres señales ocultas).

MS (ESI): 399 [M+Na]⁺.

La invención no está limitada por las realizaciones y ejemplos mostrados.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto lípido de fórmula (I):



en la que

- 5
- R₁ es un alquenilo de C₁₀-C₂₂ que tiene 3-6 dobles enlaces;
 - R₂ y R₃ son:
 - la misma y están seleccionadas entre un grupo alquilo de C₁-C₆; o
 - diferentes y están seleccionadas entre hidrógeno y un grupo alquilo de C₁-C₆;
 - X es S;
- 10
- n = 1; y
 - P₁ es hidrógeno;

o una sal, complejo o solvato aceptable farmacéuticamente del mismo.

2. Un compuesto lípido de acuerdo con la reivindicación 1, en el que R₁ es un alquenilo de C₁₀-C₂₂ con 3-6 dobles enlaces interrumpidos por metileno en configuración Z.

- 15
3. Un compuesto lípido de acuerdo con la reivindicación 2, en el que R₁ es
- un alquenilo de C₁₅ con 4 dobles enlaces, por ejemplo, un alquenilo de C₁₅ con 4 dobles enlaces interrumpidos por metileno en configuración Z.
 - un alquenilo de C₁₈ con 3-5 dobles enlaces, por ejemplo, un alquenilo de C₁₈ con 5 dobles enlaces interrumpidos por metileno en configuración Z.
- 20
- un alquenilo de C₂₀ con 5 dobles enlaces interrumpidos por metileno en configuración Z; o
 - un alquenilo de C₂₂ con 6 dobles enlaces interrumpidos por metileno en configuración Z.

4. Un compuesto lípido de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en el que dicha sal de dicho compuesto lípido comprende un catión monovalente tal como Li⁺, Na⁺, K⁺, NH₄⁺, meglumina, tris(hidroximetil)aminometano, dietilamina, arginina; un ión divalente tal como Mg²⁺, Ca²⁺, etilenodiamina, piperacina; o un catión polivalente tal como quitosano.

5. Un compuesto lípido de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-4, para uso como un medicamento.

6. Uso no médico de un compuesto lípido de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-4, como un suplemento alimenticio o un producto cosmético.

7. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto lípido de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-4, y un vehículo, excipiente o diluyente aceptable farmacéuticamente, o cualquier combinación de los mismos.

8. Una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 7, formulada para administración oral, por ejemplo en la forma de una cápsula o bolsita.

9. Una composición farmacéutica de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 7-8, formulada para proporcionar una dosis diaria de 1 mg a 10 g de dicho compuesto lípido, preferiblemente 50 mg a 1 g de dicho compuesto lípido, por ejemplo 50 mg a 200 mg de dicho compuesto lípido.

10. Una composición farmacéutica de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 7-9, para uso como un medicamento o para fines de diagnóstico.

11. Una composición lípida que comprende un compuesto lípido de cualquiera de las reivindicaciones 1-4.

12. Una composición lípida de acuerdo con la reivindicación 11, en la que al menos el 60% en peso de dicha composición lípida comprende dicho compuesto lípido, por ejemplo al menos 80% en peso de dicha composición lípida comprende dicho compuesto lípido.

5 13. Una composición lípida de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 11-12, que comprende además un antioxidante aceptable farmacéuticamente, por ejemplo tocoferol.

14. Una composición lípida de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 11-13, para uso como un medicamento.

15. Un compuesto lípido de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-4,

- 10
- para uso en el tratamiento y/o la prevención de resistencia a la insulina periférica y/o un estado diabético;
 - para uso en la prevención y/o tratamiento de niveles de triglicéridos, niveles de colesterol LDL, y/o niveles de colesterol VLDL elevados; o
 - para uso en la prevención y/o tratamiento de un estado hiperlipidémico.

15 16. Un procedimiento para la fabricación de un compuesto lípido de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-4, que comprende:

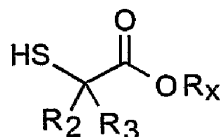
a) conversión de un compuesto de fórmula (A):



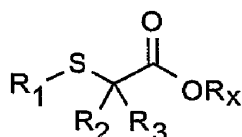
en un compuesto de fórmula (B):



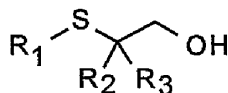
20 b) reacción del compuesto (B) con al menos un compuesto de fórmula (C):



para formar un compuesto de fórmula (D):



c) conversión del compuesto de fórmula (D) en un compuesto de fórmula (E):

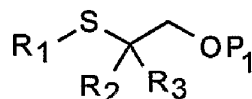


25

d) reacción del compuesto de fórmula (E) con al menos un compuesto de fórmula (F):



para formar un compuesto de fórmula (G):



30

en el que R_x está elegido entre hidrógeno y un grupo alquil, y

en el que BR representa bromo y R_1 , R_2 , R_3 y P_1 son tal como se han definido en la reivindicación 1.

17. Un procedimiento para la fabricación de un compuesto lípido de acuerdo con una cualquiera de la reivindicaciones 1-4, que comprende:

a) conversión de un compuesto de fórmula (A):

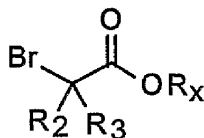


5

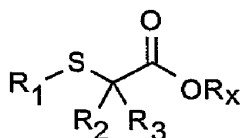
en un compuesto de fórmula (H):



b) reacción del compuesto (H) con al menos un compuesto de fórmula (J):

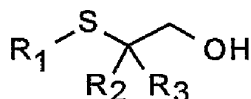


para formar un compuesto de fórmula (D):



10

c) conversión del compuesto de fórmula (D) en un compuesto de fórmula (E):

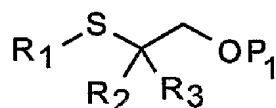


d) reacción del compuesto de fórmula (E) con al menos un compuesto de fórmula (F):



15

para formar un compuesto de fórmula (G):



en la que Rx está elegido entre hidrógeno y un grupo alquilo, y

en la que Br representa bromo y R₁, R₂, R₃ y P₁ son tal como se han definido en la reivindicación 1.