

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 581 385**

51 Int. Cl.:

**A01N 43/00** (2006.01)

**A61K 31/55** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **27.01.2009** **E 09706516 (3)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **27.04.2016** **EP 2244572**

54 Título: **Uso de congéneres de ibogamina para tratar la obesidad**

30 Prioridad:

**28.01.2008 US 23977**

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

**05.09.2016**

73 Titular/es:

**ALBANY MEDICAL COLLEGE (100.0%)**  
**43 New Scotland Avenue**  
**Albany, NY 12208, US**

72 Inventor/es:

**GLICK, STANLEY, D.;**  
**MAISONNEUVE, ISABELLE, M. y**  
**TARASCENKO, OLGA D.**

74 Agente/Representante:

**CARPINTERO LÓPEZ, Mario**

**ES 2 581 385 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

Uso de congéneres de ibogamina para tratar la obesidad

**Financiación gubernamental**

5 La presente invención se realizó con la financiación de la beca DA 016283 del National Institute on Drug Abuse. El gobierno federal tiene determinados derechos sobre la invención.

**Campo de la invención**

La presente invención se refiere a congéneres de ibogamina para uso en la prevención de la obesidad inducida por grasa o sacarosa.

**Antecedentes de la invención**

10 La obesidad, una fuente de morbilidad significativa y mortalidad creciente en la población de Estados Unidos, está entre los problemas de salud pública principales en el país. Actualmente, la epidemia de obesidad y trastornos asociados no muestra signo de disminución y amenaza con revertir las mejoras en las estadísticas de salud estadounidenses conseguidas por reducciones en la morbilidad cardiovascular. Véase Yach, D., y col., Nat. Med., 12: 62-66 (2006). Es innecesario decir que, como es evidente, los beneficios de la pérdida de peso son tanto  
15 médicos como cosméticos, y como la mayoría de pacientes obesos son excelentes candidatos de tratamientos farmacológicos. Véase Yach, D., y col., Nat. Med., 12: 62-66 (2006). A pesar de los muchos esfuerzos y de la demanda crítica de agentes seguros y eficaces, existen solo unos pocos agentes actualmente homologados por la FDA y disponibles para el uso clínico en pacientes obesos. Véase Bray, G.A., y col., Pharmacol. Rev., 59: 151-184 (2007).

20 Existen considerables evidencias de que un aumento en el consumo de azúcar y de bebidas con sustancias edulcorantes puede conducir a la obesidad en seres humanos. Véase Bray, G.A., y col., Am. J. Clin. Nutr., 79: 537-543 (2004) y Bray, G.A., y col., Am. J. Clin. Nutr., 55: 151S-154S (1992). Por tanto, se desarrollaron algunos modelos animales basados en el consumo de fluidos de sabores agradables para evaluar los diferentes aspectos de un comportamiento de alimentación excesiva y la obesidad. Véase Speakman, J., y col., Obes. Rev., 8 Supl. 1: 55-61 (2007). Por ejemplo, se han aplicado modelos de captación de azúcar intermitentes para estudiar el  
25 comportamiento de atracones compulsivos (véase Avena, N.M., y col., Neurosci. Biobehav. Rev., (2007)), aunque se han usado modelos de captación de azúcar continuos para evaluar las dinámicas del peso corporal y su regulación hormonal (véase Bock, B.C., y col., Physiol Behav., 57: 659-668 (1995)). Adicionalmente, se ha utilizado anteriormente la administración operativa de sacarosa y otras soluciones dulces para evaluar los aspectos de apetencia y motivación de los comportamientos alimenticios anómalos. Véase Sclafani, A., Physiol Behav., 87: 734-744 (2006) y Sclafani, A., y col., Physiol Behav., 79: 663-670 (2003).

30 La dopamina mesolímbica está críticamente implicada en la mediación de recompensas alimenticias (véase Berridge, K.C., Neurosci. Biobehav. Rev., 20: 1-25 (1996)), la saciedad y la expresión del comportamiento motor de la ingesta. Véase Berthoud, H.R., Neurosci. Biobehav. Rev., 26: 393-428 (2002). La ingestión de sacarosa o  
35 sacarina mostraron aumentar la liberación de dopamina en el núcleo accumbens (véase Glick, S.D., y col., Eur. J. Pharmacol., 537: 94-98 (2006); Mark, G.P., y col., Brain Res., 551: 308-310 (1991); y Rada, P., y col., Neuroscience, 134: 737-744 (2005)), mientras que el cese de la captación crónica de glucosa precipitó una disminución de tipo abstinencia de la liberación de la dopamina similar a la observada en ratas dependientes de morfina. Véase Colantuoni, C., y col., Obes. Res., 10: 478-488 (2002). Las similitudes entre las consecuencias neuroquímicas y  
40 conductuales de un consumo excesivo de azúcar y fármacos adictivos conducen al concepto de "adicción de azúcar". Véase Avena, N.M., y col., Neurosci. Biobehav. Rev., (2007).

18-Metoxicoronaridina (18-MC), un agente antiadictivo potencial y un antagonista selectivo de los receptores  $\alpha\beta 4$  nicotínicos, se ha mostrado anteriormente que atenúa la liberación de dopamina inducida por morfina sensibilizada en el núcleo accumbens de las ratas con las que se experimentó con morfina. Adicionalmente, el pretratamiento  
45 sistémico con 18-MC ha mostrado reducir la autoadministración intravenosa de morfina y otros fármacos (véase Glick, S.D., y col., Brain Res., 719: 29-35 (1996) y Glick, S.D., y col., Neuroreport, 11: 2013-2015 (2000)) y aliviar algunos signos agudos derivados de la abstinencia de opio en ratas. Véase Rho, B., y col., Neuroreport, 9: 1283-1285 (1998). Dado el significativo papel de la dopamina en el comportamiento alimenticio compulsivo y en el desarrollo de la obesidad, los estudios actuales experimentaron evaluar los efectos de 18-MC sobre una  
50 autoadministración operativa de sacarosa, el consumo de fluidos de sabores agradables, así como la ganancia de peso en ratas.

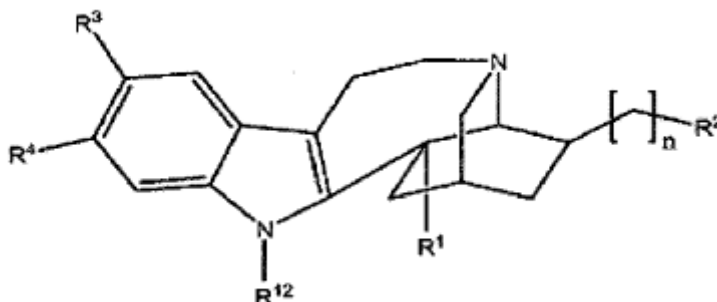
La presente invención se dirige a superar las deficiencias en la técnica.

55 El documento US 2003/0199496 describe una composición farmacéutica que comprende un antagonista del receptor  $\alpha\beta 4$  nicotínico eficaz para disminuir la sensación de placer derivada del cerebro debida al aumento de dopamina en el centro de recompensa del placer del cerebro asociado normalmente con la administración de un analgésico del agonista opioide, un relajante muscular, una medicación anticonvulsiva, un fármaco ansiolítico, una anfetamina, un

estimulante del sistema nervioso central, un tetrahidrocannabinol, o este asociado con un comportamiento de autorrefuerzo o placentero de otra manera.

### Sumario de la invención

La presente invención se refiere a un compuesto que tiene la fórmula:



5

en el que n es de 0 a 8; R<sup>1</sup> es CH<sub>2</sub>OH, CH(OH)R<sup>5</sup>, CH<sub>2</sub>OR<sup>5</sup>, CO<sub>2</sub>R<sup>5</sup>, C(O)NH<sub>2</sub>, C(O)NHR<sup>5</sup>, C(O)NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>, C(O)NHNH<sub>2</sub>, C(O)NHNHR<sup>5</sup>, C(O)NHNHR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>, C(O)NR<sup>5</sup>NH<sub>2</sub>, C(O)NR<sup>5</sup>NHR<sup>6</sup>, C(O)NR<sup>5</sup>NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>, C(O)NHNH(C(O)R<sup>5</sup>), C(O)NHNHR<sup>5</sup>(C(O)R<sup>6</sup>), C(O)NR<sup>5</sup>NH(C(O)R<sup>6</sup>), C(O)NR<sup>5</sup>NR<sup>6</sup>(C(O)R<sup>7</sup>), CN, o C(O)R<sup>5</sup>; R<sup>2</sup> es H, alquilo no sustituido o sustituido, YH, YR<sup>8</sup> YR<sup>8</sup>R<sup>9</sup>, YR<sup>8</sup>YR<sup>9</sup>YR<sup>10</sup>, YC(O)R<sup>8</sup>, C(O)YR<sup>8</sup>, C(O)NH<sub>2</sub>, C(O)NHR<sup>8</sup>, C(O)NR<sup>8</sup>R<sup>9</sup>, NH<sub>2</sub>, NHR<sup>8</sup>, NR<sup>8</sup>R<sup>9</sup>, NHC(O)R<sup>8</sup>, o NR<sup>8</sup>C(O)R<sup>9</sup>; R<sup>3</sup> y R<sup>4</sup> son iguales o diferentes y se seleccionan entre el grupo que consiste en H, halógenos, alquilo no sustituido o sustituido, OH, OR<sup>10</sup>, NH<sub>2</sub>, NHR<sup>10</sup>, NR<sup>10</sup>R<sup>11</sup>, NHC(O)R<sup>10</sup>, o NR<sup>10</sup>C(O)R<sup>11</sup>; R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup>, R<sup>7</sup>, R<sup>8</sup>, R<sup>9</sup>, R<sup>10</sup>, y R<sup>11</sup> son iguales o diferentes y se seleccionan entre el grupo que consiste en alquilo no sustituido, alquilo sustituido, arilo no sustituido y arilo sustituido; R<sup>12</sup> se selecciona entre el grupo que consiste en H, alquilo no sustituido, y alquilo sustituido; e Y es O, o S; y las sales farmacéuticamente aceptable de los mismos, para uso en la prevención de la obesidad inducida por grasa o sacarosa en un sujeto.

10

15

20

25

30

35

Existen solo unos pocos tratamientos farmacológicos disponibles para la obesidad, y todos tienen eficacia limitada. Aunque los estimulantes similares a anfetaminas (por ejemplo, metanfetamina, fentermina, dietilpropión), todas las catecolaminas liberadoras, son eficaces supresores del apetito, son numerosos los efectos secundarios (incluyendo la adicción), y se produce tolerancia a la anorexia en algunas semanas; además, la máxima pérdida de peso es modesta (10-15 lb) (4,5 kg-6,75 kg) y usualmente se pierde pronto después que se interrumpe el fármaco. La fenilpropanolamina, el único miembro de este grupo que estaba disponible desde hace tiempo sin receta (homologado por la FDA en 1939), tenía una potencia estimulante menor, pero se retiró del mercado en 2000 debido a la toxicidad cardiovascular en mujeres. Aunque estructuralmente relacionado con las anfetaminas, fenfluramina y su enantiómero activo dexfenfluramina son no estimulantes y liberan serotonina; aunque fenfluramina estuvo disponible durante casi 25 años, ambos fármacos se retiraron del mercado en 1997 debido a la toxicidad cardíaca y pulmonar. Sibutramina, introducida en 1997, inhibe la recaptación de norepinefrina, serotonina, y, en menor medida, dopamina. Su eficacia no es mejor que los viejos agentes y su uso es limitado debido a su tendencia a inducir o exacerbar la hipertensión. De forma más reciente, rimonabant, un agente que bloquea los receptores CB1 cannabinoides, se ha usado como un supresor del apetito en algunos países europeos; sin embargo, debido a que un efecto muy común es una grave depresión, la FDA ha indicado que rimonabant no se homologaría probablemente en este país. Orlistat, el único agente diferente disponible para el tratamiento de la obesidad, bloquea las lipasas gastrointestinales y reduce por tanto la absorción de los ácidos grasos; sin embargo, su eficacia a largo plazo es limitada, siendo similar a la de los supresores del apetito. Claramente, se necesitan nuevos y mejores agentes antiobesidad, y 18-MC puede ser el primero de una nueva generación de dichos agentes.

### Breve descripción de los dibujos

La Figura 1 es una gráfica que muestra el efecto de 18-metoxicoronaridina (18-MC) una autoadministración operativa de sacarosa y agua como porcentaje del valor inicial. n=6/grupo. \*, \* p<0,005 frente solución salina, Ensayo de Newman-Keuls.

40

Las Figuras 2A-C muestra gráficos de barra que comparan el valor inicial promedio, tras la inyección, y la recuperación del consumo de sacarosa (Figura 2A), agua (Figura 2B), y consumo total (Figura 2C) de diferentes dosis de mg/kg de 18-MC en un experimento con dos botellas de agua/sacarosa. \*, p<0,05, frente a valor inicial, de los ensayos de LSD.

45

Las Figuras 3A-C muestra gráficos de barra que comparan el valor inicial promedio, tras la inyección, y la recuperación del consumo de sacarina (Figura 3A), agua (Figura 3B), y el consumo total (Figura 3C) de diferentes dosis de mg/kg de 18-MC en un experimento de dos botellas de agua/sacarina. \*, p<0,05, frente al valor inicial, de los ensayos de LSD.

Las Figuras 4A-C muestra gráficos de barra que comparan el valor inicial promedio, tras la inyección, y la recuperación del consumo de solución salina (Figura 4A), agua (Figura 4B), y el consumo total (Figura 4C) de diferentes dosis de mg/kg de 18-MC en un experimento de dos botellas de agua/solución salina. \*,  $p < 0,05$ , frente al valor inicial, de los ensayos de LSD.

La Figura 5 muestra un gráfico de barras que compara el valor inicial promedio, tras la inyección, y la recuperación del consumo de agua para diferentes dosis de mg/kg de 18-MC en un control de dos botellas de agua/agua. \*,  $p < 0,05$ , frente al valor inicial, de los ensayos de LSD.

La Figura 6 muestra un gráfico de pesos promedio de ratas en 22 días de tratamiento en un vehículo acuoso, agua-18-MC, vehículo de sacarosa, y grupos de sacarosa 18-MC. \*,  $p < 0,05$ , vehículo de sacarosa frente a sacarosa-18-MC; de los ensayos de LSD.

La Figura 7 muestra un gráfico de supresión dependiente de la dosis de la respuesta de la sacarosa en comparación con agua. Se adiestró a ratas que pesaban aproximadamente 250 g a autoadministrarse sacarosa al 15 % (presión 0,01 ml/bar) o agua (presión 0,01 ml/bar) durante sesiones de ensayo de una hora diaria. 18-MC (40 mg/kg, por vía i.p.), administrado 15 minutos antes de la sesión, disminuyó significativamente ( $p < 0,02$ ) respondiendo a la sacarosa no teniendo además efecto sobre la respuesta del agua.  $N = 6$ /grupo.

La Figura 8 es un gráfico que muestra los efectos de la infusión local de 18-MC en la amígdala basolateral sobre la autoadministración de metanfetamina y la respuesta de la sacarosa. Los valores iniciales de las infusiones de metanfetamina promediaron ( $\pm$ S.E.M.)  $20,2 \pm 0,9$  mientras que los valores iniciales de respuesta para la sacarosa promediaron ( $\pm$ S.E.M.)  $27,1 \pm 2,1$ . Cada punto de datos representa el porcentaje promedio ( $\pm$ S.E.M.) del valor inicial de 6-9 ratas. (\*=  $p < 0,05-0,01$ ).

La Figura 9 es un gráfico que muestra los efectos de 18-MC (10, 20, 40 mg/kg por vía i.p.) sobre el consumo de sacarosa. Cada barra representa el consumo promedio en 24 horas de una solución de sacarosa al 5 % expresada como porcentaje del valor inicial ( $\pm$ S.E.M.). \*=  $p < 0,05$ .

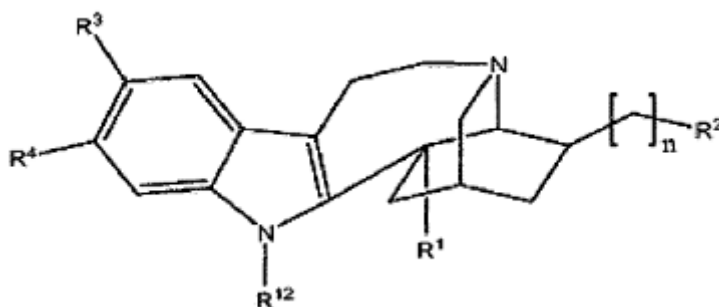
La Figura 10 es un gráfico que muestra los efectos de 18-MC (20 mg/kg por vía i.p.) sobre la ganancia de peso de las ratas. Las flechas indican el comienzo y el final del tratamiento con 18-MC. \*=  $p < 0,05$ , vehículo-agua, agua-18-MC, sacarosa-18-MC frente a vehículo-sacarosa.

La Figura 11 es un gráfico que muestra los efectos de la administración repetida de 18-MC (20 mg/kg por vía i.p. durante 14 días) en los depósitos de grasa del cuerpo (promedio  $\pm$  SEM). \*=  $p < 0,05$ . En el día séptimo después de la última inyección de 18-MC, se sometió a eutanasia a los animales en cámaras de  $CO_2$  y se decapitaron. Se llevaron a cabo las necropsias para eliminar las almohadillas de grasa ováricas, renales e inguinales.

La Figura 12 es un gráfico que muestra los efectos de 18-MC (20 mg/kg por vía i.p.) sobre la ganancia de peso de las ratas. Cada punto de datos representa el peso diario (g,  $\pm$  S.E.M.) de las ratas que tienen acceso a una dieta con un alto contenido de grasas (HF) o un bajo contenido de grasas (LF) y agua, y se trataron con 18-MC o vehículo. La barra negra indica la duración del tratamiento con 18-MC =  $< 0,05$ , 18-MC frente a vehículo.

### Descripción detallada

La presente invención se refiere a un compuesto que tiene la fórmula:



en el que n es de 0 a 8; R<sup>1</sup> es CH<sub>2</sub>OH, CH(OH)R<sup>5</sup>, CH<sub>2</sub>OR<sup>5</sup>, CO<sub>2</sub>R<sup>5</sup>, C(O)NH<sub>2</sub>, C(O)NHR<sup>5</sup>, C(O)NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>, C(O)NHNH<sub>2</sub>, C(O)NHNHR<sup>5</sup>, C(O)NHNHR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>, C(O)NHR<sup>5</sup>NH<sub>2</sub>, C(O)NR<sup>5</sup>NHR<sup>6</sup>, C(O)NR<sup>5</sup>NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>, C(O)NHNH(C(O)R<sup>5</sup>), C(O)NHNHR<sup>5</sup>(C(O)R<sup>6</sup>), C(O)NR<sup>5</sup>NH(C(O)R<sup>6</sup>), C(O)NR<sup>5</sup>NR<sup>6</sup>(C(O)R<sup>7</sup>), CN, o C(O)R<sup>5</sup>; R<sup>2</sup> es H, alquilo no sustituido o sustituido, YH, YR<sup>8</sup>, YR<sup>8</sup>R<sup>9</sup>, YR<sup>8</sup>YR<sup>9</sup>YR<sup>10</sup>, YC(O)R<sup>8</sup>, C(O)YR<sup>8</sup>, C(O)NH<sub>2</sub>, C(O)NHR<sup>8</sup>, C(O)NR<sup>8</sup>R<sup>9</sup>, NH<sub>2</sub>, NHR<sup>8</sup>, NR<sup>8</sup>R<sup>9</sup>, NHC(O)R<sup>8</sup>, o NR<sup>8</sup>C(O)R<sup>9</sup>; R<sup>3</sup> y R<sup>4</sup> son iguales o diferentes y se seleccionan entre el grupo que consiste en H, halógenos, alquilo no sustituido o sustituido, OH, OR<sup>10</sup>, NH<sub>2</sub>, NHR<sup>10</sup>, NR<sup>10</sup>R<sup>11</sup>, NHC(O)R<sup>10</sup>, o NR<sup>10</sup>C(O)R<sup>11</sup>; R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup>, R<sup>7</sup>, R<sup>8</sup>, R<sup>9</sup>, R<sup>10</sup>, y R<sup>11</sup> son iguales o diferentes y se seleccionan entre el grupo que consiste en H, alquilo no sustituido, alquilo sustituido, arilo no sustituido y arilo sustituido; R<sup>12</sup> se selecciona entre el grupo que consiste en H, alquilo no sustituido, alquilo sustituido, e Y es O, o S; y las sales farmacéuticamente aceptable de los mismos, para su uso en la prevención de la obesidad inducida por grasa o sacarosa en un sujeto.

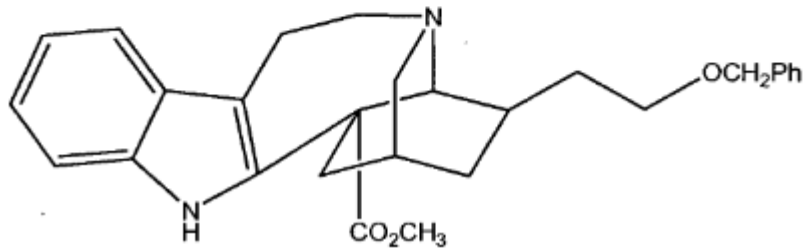
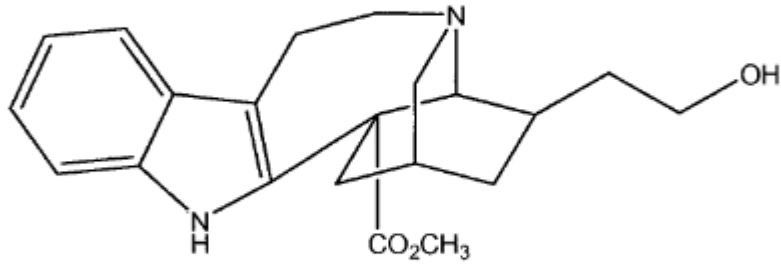
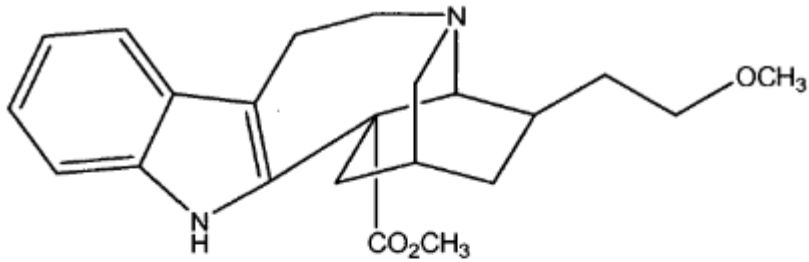
El término obesidad implica un exceso de tejido adiposo. En este contexto, la obesidad se ve mejor como cualquier grado de adiposidad en exceso que da lugar a un riesgo elevado. La distinción entre individuos normales y obesos

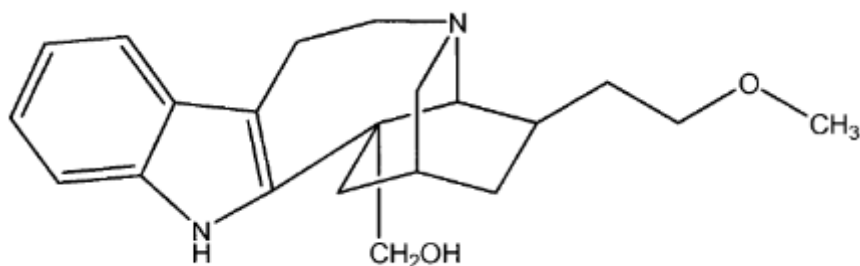
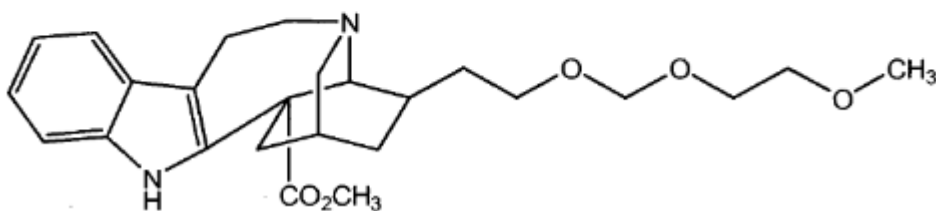
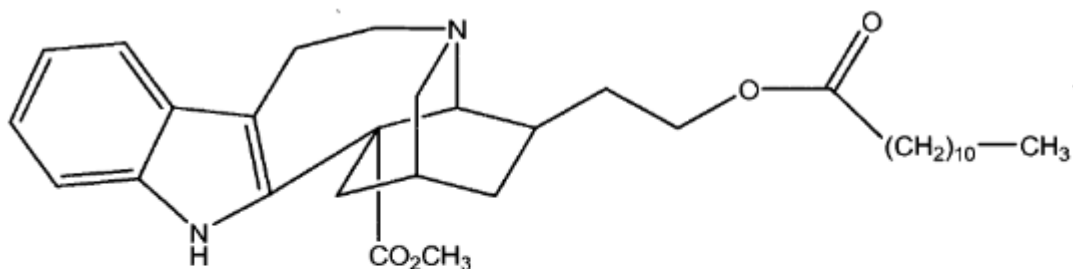


- entre el grupo que consiste en alquilo sustituido o no sustituido, los ejemplos de los cuales son iguales que aquellos dados para  $R^5$ ,  $R^6$ , y  $R^7$ , anteriormente. De manera ilustrativa, los éteres y tioéteres adecuados incluyen metoxi, etoxi, propoxi, butoxi, pentoxi, metoxietoximetil éter ( $OCH_2OCH_2CH_2OCH_3$ ), metiltio, etiltio, dimetilaminoalcoxi, y acetales azucarados, tales como glucósidos. Los derivados de amina adecuados incluyen metilamino, etilamino, propilamino, butilamino, pentilamino, dimetilamino, dietilamino, dipropilamino, dibutilamino, metiletilamino, metilpropilamino, metilbutilamino, etilpropilamino, etilbutilamino, propilbutilamino, pirrolidino, piperidino, y morfolino. Los ácidos o derivados de tioácidos pueden ser, por ejemplo,  $OC(O)CH_3$ ,  $OC(O)CH_2CH_3$ ,  $OC(O)(CH_2)_2CH_3$ ,  $OC(O)(CH_2)_3CH_3$ ,  $OC(O)(CH_2)_4CH_3$ ,  $OC(O)(CH_2)_5CH_3$ ,  $OC(O)(CH_2)_6CH_3$ ,  $OC(O)(CH_2)_{10}CH_3$ ,  $CH_3$ ,  $OC(O)(CH_2)_{12}CH_3$ ,  $SC(O)(CH_2)_{20}CH_3$ ,  $SC(O)CH_3$ ,  $SC(O)CH_2CH_3$ ,  $SC(O)(CH_2)_2CH_3$ ,  $SC(O)(CH_2)_3CH_3$ ,  $SC(O)(CH_2)_4CH_3$ ,  $SC(O)(CH_2)_5CH_3$ ,  $SC(O)(CH_2)_6CH_3$ ,  $SC(O)(CH_2)_{10}CH_3$ ,  $SC(O)(CH_2)_{12}CH_3$ ,  $SC(O)(CH_2)_{20}CH_3$ ,  $NHC(O)CH_3$ ,  $NHC(O)CH_2CH_3$ ,  $NHC(O)(CH_2)_2CH_3$ ,  $NHC(O)(CH_2)_3CH_3$ ,  $NHC(O)(CH_2)_{10}CH_3$ ,  $NHC(O)(CH_2)_{12}CH_3$ ,  $NHC(O)(CH_2)_{20}CH_3$ ,  $N(CH_3)C(O)CH_3$ ,  $N(CH_3)C(O)CH_2CH_3$ ,  $N(CH_3)C(O)(CH_2)_2CH_3$ ,  $N(CH_3)C(O)(CH_2)_3CH_3$ ,  $N(CH_3)C(O)(CH_2)_{10}CH_3$ ,  $N(CH_3)C(O)(CH_2)_{12}CH_3$ ,  $N(CH_3)C(O)(CH_2)_{20}CH_3$ , y los ésteres y amidas derivados de aminoácidos y amidas de aminoácidos.
- $R^3$  y  $R^4$  pueden ser iguales o pueden ser diferentes. Cada uno se pueden seleccionar entre hidrógeno, haluro (tal como fluoruro, cloruro, bromuro, y yoduro), alquilo, hidroxilo, éter, o amina. El alquilo puede estar sustituido o no sustituido y se ilustra por los alquilos sustituidos o no sustituidos utilizados para ilustrar  $R^5$ ,  $R^6$ , y  $R^7$ . Los éteres adecuados tienen las fórmulas  $OR^{10}$  y las aminas adecuadas incluyen aminas no sustituidas ( $NH_2$ ), aminas monosustituidas ( $NHR^{10}$ ), o aminas disustituidas ( $NR^{10}R^{11}$ ). En cada uno de los anteriores,  $R^{10}$  y  $R^{11}$  pueden ser iguales o diferentes y se seleccionan entre el grupo que consiste en alquilo sustituido o no sustituido, los ejemplos de los cuales son iguales que aquellos dados para  $R^5$ ,  $R^6$ , y  $R^7$ , anteriormente. De manera ilustrativa,  $R^3$ ,  $R^4$ , o  $R^3$  y  $R^4$  pueden ser metoxi, etoxi, propoxi, butoxi, pentoxi, metoxietoximetil éter ( $OCH_2OCH_2CH_2OCH_3$ ), metilamino, etilamino, propilamino, butilamino, pentilamino, dimetilamino, dietilamino, dipropilamino, dibutilamino, metiletilamino, metilpropilamino, metilbutilamino, etilpropilamino, etilbutilamino, propilbutilamino, y arilalquilo, tal como bencilo. Además, los sustituyentes  $R^3$  y  $R^4$  pueden unirse mediante un alquileo, tal como metileno o etileno, para formar un anillo de cinco o seis miembros, tal como cuando  $R^3$  y  $R^4$ , juntos, son  $-OCH_2O-$ ,  $-OCH_2CH_2O-$ ,  $-NHCH_2O-$ ,  $-NHCH_2CH_2O-$ ,  $-NHCH_2NH-$ , y  $-NHCH_2CH_2NH-$ .
- $R^{12}$  puede ser un hidrógeno, un alquilo sustituido, tal como un arilalquilo, o un alquilo no sustituido. Los alquilos no sustituidos y sustituidos adecuados incluyen aquellos utilizados para ejemplificar  $R^5$ ,  $R^6$ , y  $R^7$ , anteriormente.
- Los ejemplos ilustrativos de compuestos para uso en la presente invención son los siguientes:
- 18-hidroxicononaridina;
  - 18-hidroxivoacangina;
  - 18-hidroxiconofaringina;
  - 16-etoxicarbonil-18-hidroxiibogamina;
  - 16-etoxicarbonil-18-hidroxiibogaína;
  - 16-etoxicarbonil-18-hidroxiibogalina;
  - 16-hidroximetil-18-hidroxiibogamina;
  - 16-hidroximetil-18-hidroxiibogaína;
  - 16-hidroximetil-18-hidroxiibogalina;
  - 18-metoxicoronaridina;
  - 18-metoxivoacangina;
  - 18-metoxiciconofaringina;
  - 16-etoxicarbonil-18-metoxiibogamina;
  - 16-etoxicarbonil-18-metoxiibogaína;
  - 16-etoxicarbonil-18-metoxiibogalina;
  - 16-hidroximetil-18-metoxiibogamina;
  - 16-hidroximetil-18-metoxiibogaína;
  - 16-hidroximetil-18-metoxiibogalina;
  - 18-benciloxicoronaridina;
  - 18-benciloxivoacangina;
  - 18-benciloxiciconofaringina-16-etoxicarbonil-18-benciloxiibogamina;
  - 16-etoxicarbonil-18-benciloxiibogaína;
  - 16-etoxicarbonil-18-benciloxiibogalina;
  - 18-hidroxicononaridinalaurato;
  - 18-hidroxivoacanginalaurato;
  - 18-hidroxiconofaringinalaurato;
  - 16-etoxicarbonil-18-hidroxiibogaminalaurato;
  - 16-etoxicarbonil-18-hidroxiibogaínalaurato;
  - 16-etoxicarbonil-18-hidroxiibogalinalaurato;
  - 18-hidroxicononaridinaacetato;
  - 18-hidroxivoacanginaacetato;
  - 18-hidroxiconofaringinaacetato;

- 16-etoxicarbonil-18-hidroxiibogaminaacetato;  
 16-etoxicarbonil-18-hidroxiibogaínaacetato;  
 16-etoxicarbonil-18-hidroxiibogalineacetato;  
 18-hidroxicoronaridinametoxietoximetiléter;  
 5 18-hidroxiivoacanginametoxietoximetiléter;  
 18-hidroxiconofaringinametoxietoximetiléter;  
 16-etoxicarbonil-18-hidroxiibogaminametoxietoximetiléter;  
 16-etoxicarbonil-18-hidroxiibogaínametoxietoximetiléter;  
 16-etoxicarbonil-18-hidroxiibogalinametoxietoximetiléter;  
 10 y las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

Particularmente preferidos son los compuestos que tienen las fórmulas:





y las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

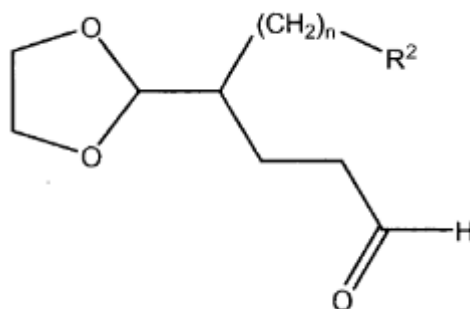
5 Tal como se usa en el presente documento, las sales farmacéuticamente aceptables son las sales no tóxicas que pueden emplear los expertos en la materia para el uso *in vivo*. Las sales farmacéuticamente aceptables son las sales formadas con ácidos inorgánicos, tales como ácido clorhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, y ácido fosfórico, bicarbonatos metálicos, tales como bicarbonato de sodio, fosfatos monometálicos, tales como fosfato monosódico, y fosfatos dimetálicos, tales como fosfato disódico. Las sales pueden formarse también mediante reacción con ácidos orgánicos, tales como ácidos carboxílicos o ácidos sulfónicos. Los ácidos carboxílicos adecuados incluyen ácido  
10 acético, propiónico, glicólico, láctico, pirúvico, malónico, succínico, fumárico, málico, tartárico, cítrico, ciclámico, ascórbico, maleico, hidroximaleico, dihidroximaleico, benzoico, fenilacético, ácido 4-aminobenzoico, antranílico, cinámico, salicílico, 4-aminosalicílico, 2-fenoxibenzoico, 2-acetoxibenzoico, y ácido mandélico. Los ácidos sulfónicos adecuados son, por ejemplo, ácido metanosulfónico, etanosulfónico, y ácido p-hidroxietano-sulfónico.

15 Como reconocerán los expertos en la materia, los compuestos de la presente invención tienen cuatro centros de carbono quirales en el esqueleto de ibogamina. Tal como se usa en el presente documento, un "compuesto" de la presente invención incluye compuestos que tienen las fórmulas anteriormente mencionadas sin tener en cuenta la estereoquímica en estos centros quirales. De acuerdo con ello, "compuesto" incluye compuestos que son racémicos, así como aquellos que son ópticamente puros con respecto al C20. Además, los "compuestos" de la presente invención incluyen aquellos que son racémicos y aquellos que son ópticamente puros con respecto a los tres  
20 carbonos quirales cabeza de puente.

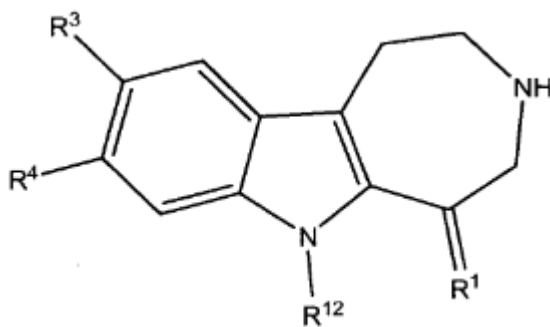
Los compuestos de la presente invención se pueden sintetizar usando la metodología de la Patente de Estados Unidos n.º 6,211.360 de Glick y col.

Como se describe en Bornmann (véase Bornmann, y col., J. Org. Chem., 57:1752 (1992) haciendo reaccionar un butanal 3-sustituido-3-(1,3-dioxolan-2-ilo) adecuado que tiene la fórmula:

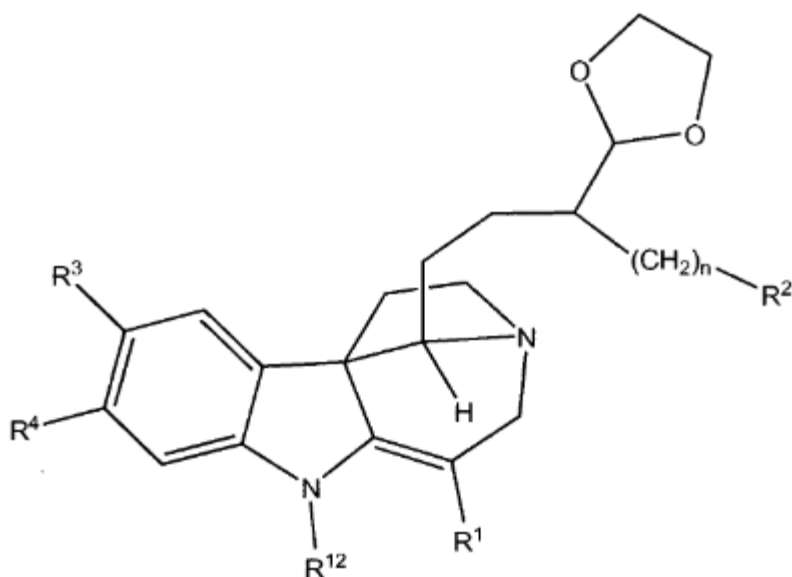




5 en el que n es de 0 a 8; R<sup>2</sup> es H, alquilo no sustituido o sustituido, YH, YR<sup>8</sup>, YR<sup>8</sup>R<sup>9</sup>, YR<sup>8</sup>YR<sup>9</sup>YR<sup>10</sup>, YC(O)R<sup>8</sup>, C(O)YR<sup>8</sup>, C(O)NH<sub>2</sub>, C(O)NHR<sup>8</sup>, C(O)NR<sup>8</sup>R<sup>9</sup>, NH<sub>2</sub>, NHR<sup>8</sup>, NR<sup>8</sup>R<sup>9</sup>, NHC(O)R<sup>8</sup>, o NR<sup>8</sup>C(O)R<sup>9</sup>; R<sup>8</sup> y R<sup>9</sup> son iguales o diferentes y se seleccionan entre el grupo que consiste en alquilo no sustituido o sustituido; e Y es O S con una indoloazepina que tiene la fórmula:



10 en la que R<sup>1</sup> es CO<sup>2</sup>R<sup>5</sup>, C(O)NH<sub>2</sub>, C(O)NHR<sup>5</sup>, C(O)NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>, C(O)NHNH(C(O)R<sup>5</sup>), C(O)NHN(C(O)R<sup>5</sup>)R<sup>6</sup>, C(O)NHNHR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>, C(O)NR<sup>5</sup>NH(C(O)R<sup>6</sup>), C(O)NR<sup>5</sup>NR<sup>6</sup>(C(O)R<sup>7</sup>) o C(O)NR<sup>5</sup>NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>; R<sup>3</sup> y R<sup>4</sup> son iguales o diferentes y se seleccionan entre el grupo que consiste en H, halógenos, alquilo no sustituido o sustituido, OH, OR<sup>10</sup>, NH(C(O)R<sup>10</sup>), NR<sup>10</sup>(C(O)R<sup>11</sup>) o NR<sup>10</sup>R<sup>11</sup>; R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup>, R<sup>7</sup>, R<sup>10</sup>, y R<sup>11</sup> son iguales o diferentes y se seleccionan entre el grupo que consiste en H, alquilo no sustituido o sustituido; y R<sup>12</sup> se selecciona entre el grupo que consiste en alquilo sustituido con H, y alquilo sustituido, en condiciones eficaces para formar un producto de condensación que tenga la fórmula:

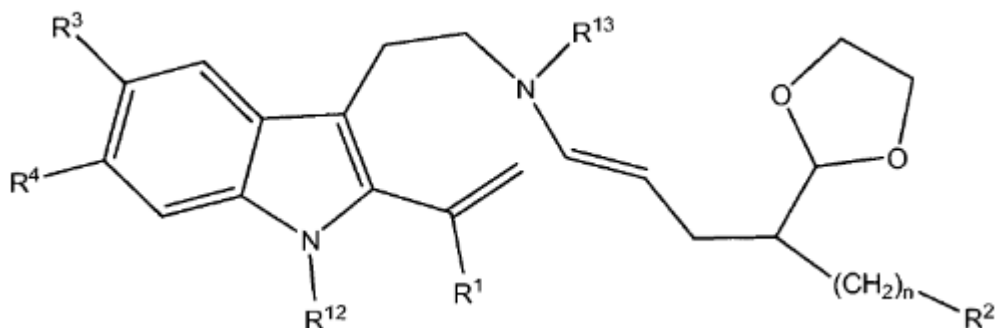


15 Normalmente, se disuelven cantidades equimolares de los dos reactivos en un disolvente orgánico y se mantienen a temperatura ambiente durante 0,5 a 72 horas, preferentemente durante 16 horas. Los disolventes adecuados incluyen disolventes alcohólicos, tales como metanol, etanol, isopropanol, y *n*-butanol; disolventes que contienen

ésteres, tales como acetato de etilo y acetato de isopropilo; disolventes de éteres tales como tetrahidrofurano, diglima, y dioxano; hidrocarburos clorados, tales como cloruro de metileno, cloroformo, y tetracloruro de carbono; hidrocarburos aromáticos, tales como benceno, tolueno, y xileno; acetonitrilo; piridina; y dimetilformamida. Preferentemente, se selecciona un disolvente en el que ambos reactivos son sustancialmente solubles. Se prefiere particularmente metanol.

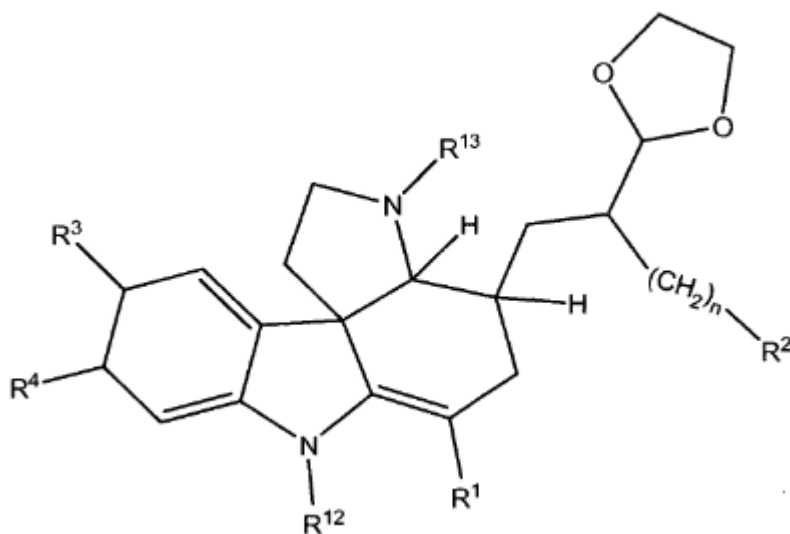
Después que se ha completado la reacción, el producto de condensación se trata en un disolvente adecuado con una cantidad equivalente de un arilalquilo adecuado que contiene un grupo saliente bueno, tal como un tosilato de arilalquilo, un mesilato de arilalquilo, o un haluro de arilalquilo, preferentemente bromuro de bencilo, durante 0,5 a 72 horas, preferentemente 16 horas, a 50 C a 120 C., preferentemente a la temperatura de reflujo del disolvente. Los disolventes adecuados incluyen alcanos inferiores, tales como pentano, hexano, o éter de petróleo; disolventes de hidrocarburos aromáticos, tales como benceno, tolueno, y xileno; alcoholes, tales como metanol, etanol, isopropanol, y *n*-butanol; y disolventes de éter, tales como éter de dietilo, diglima, o tetrahidrofurano.

El tratamiento del producto, con una base de Lewis soluble orgánica, preferentemente trietilamina, produce un acrilato de enamina transitorio que tiene la fórmula:

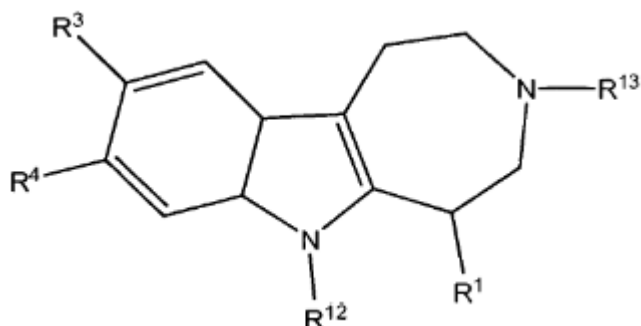


Los disolventes típicos para el tratamiento de bases incluyen disolventes alcohólicos, tales como metanol, etanol, isopropanol, y *n*-butanol; disolventes de cetonas, tales como acetona, metil etil cetona, y ciclopentanona; disolventes que contienen ésteres, tales como acetato de etilo y acetato de isopropilo; disolventes de éteres, tales como tetrahidrofurano, diglima, y dioxano; hidrocarburos clorados, tales como cloruro de metileno, cloroformo, y tetracloruro de carbono; acetonitrilo; piridina; y dimetilformamida. Preferentemente, se selecciona un disolvente en el que ambos reactivos son sustancialmente solubles. Se prefiere particularmente metanol. El tratamiento con bases se puede llevar a cabo a cualquier temperatura desde la temperatura ambiente al punto de ebullición del disolvente, pero se efectúa ventajosamente con calentamiento ligero, preferentemente de 50 C a 70 C durante de 1 a 10 horas.

El acrilato de enamina transitorio cicla espontáneamente para producir un derivado de versatilina que tiene la fórmula:

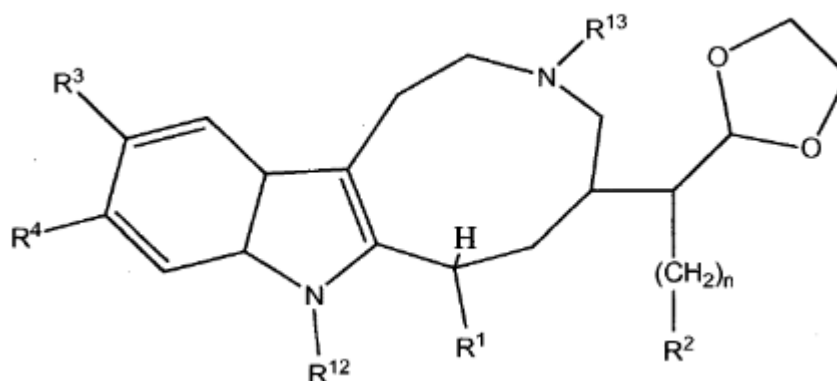


Como alternativa, el derivado de versatilina se puede preparar de acuerdo con el procedimiento descrito por Kuehne. Véase Kuehne, y col., J. Org. Chem., 58:4147 (1993). En resumen, el butanal 3-sustituido-3-(1,3-dioxolan-2-ilo) se trata con un derivado de N-arilalquilo que tiene la fórmula:

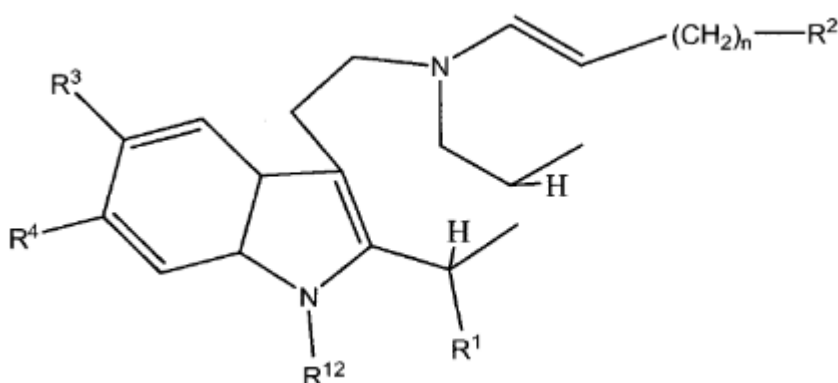


- 5 donde  $R^{13}$  es un arilalquilo, tal como bencilo. Los disolventes adecuados para la reacción incluyen disolventes aromáticos, tales como benceno, tolueno, y xileno; disolventes que contienen ésteres, tales como acetato de etilo y acetato de isopropilo; disolventes de éteres, tales como tetrahidrofurano, diglima, y dioxano; hidrocarburos clorados, tales como cloruro de metileno, cloroformo, y tetracloruro de carbono; acetonitrilo; piridina; y dimetilformamida. Se prefiere particularmente tolueno. La reacción se lleva a cabo normalmente a una temperatura de 100 C a 120 C preferentemente a reflujo.
- 10

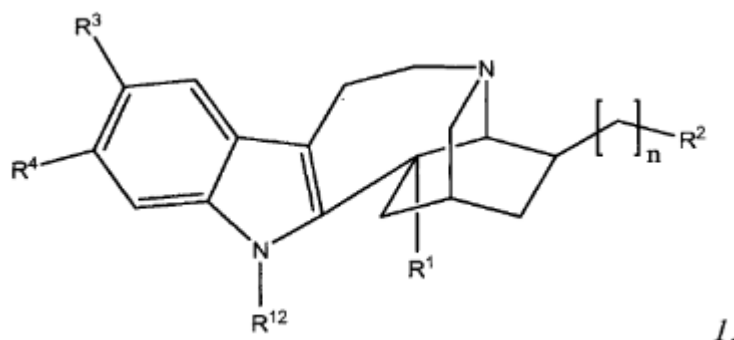
Sin tomar en consideración la ruta utilizada en su preparación, el derivado de versatilina se convierte a continuación en una cleveamina que tiene la fórmula: mediante reducción con, por ejemplo, borohidruro de sodio en un disolvente ácido, preferentemente ácido acético. La reducción se efectúa calentando, preferentemente a una temperatura entre 80 C y 110 C, más preferentemente entre 85 C y 95 C.



- 15 La reducción, preferentemente la reducción catalítica utilizando  $H_2$  sobre un catalizador de paladio/carbono, seguido por el tratamiento con alcohol ácido, preferentemente con ácido clorhídrico en metanol, seguido por la adición de una base, tal como hidróxido de amonio, da como resultado una enamina que tiene la fórmula:



La enamina se calienta a continuación, preferentemente a entre 80 C y 120 C durante 4 a 12 horas en un disolvente adecuado, para producir un compuesto de la presente invención que tiene la fórmula 1:



Los disolventes adecuados incluyen disolventes aromáticos, tales como benceno, tolueno, y xileno; disolventes de éteres, tales como tetrahidrofurano, diglima, y dioxano; hidrocarburos clorados, tales como cloruro de metileno, cloroformo, y tetracloruro de carbono; acetonitrilo; piridina; y dimetilformamida. Se prefiere particularmente tolueno. Como alternativa, el compuesto de la presente invención se puede preparar almacenando la enamina a vacío o en una atmósfera inerte, tal como argón o nitrógeno, durante al menos 12 horas, preferentemente 4 días a 6 días.

Como alternativa a la utilización de butanal 3-sustituido-(1,3-dioxolan)-2-ilo, donde  $R^2$  es hidroxilo, se pueden preparar también compuestos de la presente invención que transportan un resto hidroxialquilo C18 ( $R^2=OH$ ) mediante reducción del éster de alquilo C18 correspondiente (tal como,  $R^2=COOR^5$ ), por ejemplo, con un equivalente semimolar de hidruro de aluminio litio o con hidruro de diisobutilaluminio. Los compuestos que transportan el resto alcoxialquilo ( $R^2=OR^5$ ) pueden igualmente prepararse a partir de los correspondientes ésteres ( $R^2=COOR^5$ ), tales como mediante reducción con  $LiAlH_4/AlCl_3$ . De una manera similar, puede ser ventajoso preparar compuestos de la presente invención que tengan aminas básicas (tales como  $R^2=NH_2$  o  $R^2=NHR^8$ ) a partir de las amidas correspondientes (tales como  $R^2=NHC(O)R^9$  o  $R^2=NR^9C(O)R^9$ ) mediante hidrólisis con una solución acuosa de ácido más bien que comenzando con el butanal 3-sustituido-(1,3-dioxolan)-2-ilo que contiene la amina. La conversión de amida a amina puede efectuarse también mediante procedimientos convencionales, tales como con hidruro de diisobutilaluminio en un éter, preferentemente tetrahidrofurano ("THF") para dar una amina sustituida. De nuevo, este procedimiento alternativo es particularmente ventajoso cuando n es menos de tres.

Los compuestos que tienen sustituyentes de hidroxilo o alcoximetilo C16 se preparan mediante reducción del correspondiente éster C16, tal como con  $LiAlH_4/THF$  al hidroximetilo C16 o con  $LiAlH_4/AlCl_3$  al alcoximetilo C16. La reducción de las amidas C16 con  $LiAlH_4$  proporcionaría las aminas C16. Se pueden preparar hidrazidas C16 que contienen nitrógenos básicos (tales como  $R^1=C(O)NHNH_2$ ,  $C(O)NHR^5$ ,  $C(O)NR^5NH_2$ , o  $C(O)NR^5NHR^6$ ) a partir de los correspondientes carbamatos de hidrazida, normalmente carbamato de *t*-butilo, mediante hidrólisis con ácidos.

Posteriormente a la preparación, el compuesto de la presente invención puede opcionalmente purificarse mediante recristalización, utilizando la extracción del disolvente, por ejemplo, un equipo de extracción Soxhlet, cromatografía, tal como HPLC o cromatografía en columna convencional, u otros procedimientos de purificación convencionales. Además, antes de, o posterior a, o como una ayuda en el aislamiento, los compuestos de la presente invención pueden convertirse en la sal de adición de ácido, tal como poniendo en contacto una solución del compuesto con un ácido adecuado.

La preparación de los materiales de partida del butanal 3-sustituido-(1,3-dioxolan)-2-ilo se consiguen mediante procedimientos convencionales. Normalmente, estos reactivos se preparan mediante oxidación de un éster 2-sustituido-4-hidroxibutírico. El último puede obtenerse mediante alquilación de un éster alilmalónico con un haluro de alquilo y una base (por ejemplo, alcóxido de sodio) seguido por decarboxilación con  $LiCl$ , la hidrobioración con diborano o con un complejo de borano dimetilsulfóxido, y la oxidación con peróxido de hidrógeno e hidróxido de sodio. La oxidación del éster 4-hidroxilo-2-sustituido butanoico se consigue con dimetilsulfóxido y cloruro de oxalilo. El aldehído resultante está protegido, preferentemente como su acetal con etilenglicol. La reducción de la función éster, tal como con  $LiAlH_4$ , se sigue por la oxidación del alcohol resultante con dimetilsulfóxido y cloruro de oxalilo.

El material de partida de la indoloazepina, con el cual se hace reaccionar el butanal, se prepara normalmente mediante procedimientos que se han desarrollado bien en la técnica. Véase Kuehne, y col., J. Org. Chem., 43:3705 (1978); Kuehne, y col., J. Org. Chem., 44:1063 (1979); Kuehne, y col., J. Org. Chem., 45:3259 (1980); Kuehne, y col., J. Org. Chem., 50:919 (1985); y Kuehne, y col., J. Org. Chem., 56:513 (1991). En resumen, el material de partida de la indoloazepina se puede preparar mediante condensación de triptamina con 3-cloropiruvato de metilo. La carbolina resultante se calienta en piridina para proporcionar una indoloazepina insaturada (uretano vinílico). La última se reduce con cianoborohidruro de sodio.

5 Cuando se usa la ruta alternativa a la preparación de derivados de versatilina, la N-bencilindoloazepina sustituida adecuadamente se prepara mediante alquilación de la N-H indoloazepina anterior con bromuro de bencilo y carbonato de sodio. Como alternativa, pueden prepararse indoloazepinas con sustituyentes en el anillo aromático mediante la síntesis de indoles de Fischer a partir de las fenilhidrazinas y las N-bencil-4-piperidonas, seguido por reacción con hipoclorito de *t*-butilo y malonato de dimetil talio, y, a continuación, con cloruro de litio.

10 Los compuestos de la presente invención son útiles en sujetos en tratamiento, tales como mamíferos que incluyen seres humanos, para la obesidad administrando los compuestos a dichos sujetos en una cantidad eficaz. Los compuestos de la presente invención se pueden administrar solos o en combinación con transportadores o diluyentes o farmacéuticamente adecuados. Los ingredientes del diluyente o del transportador deben de seleccionarse de tal manera que no disminuyan los efectos terapéuticos de los compuestos de la presente invención.

15 Los compuestos de la presente invención se pueden administrar por vía oral, tópica, parenteral, por ejemplo, subcutánea, intravenosa, intramuscular, intraperitoneal, mediante instilación intranasal, o mediante aplicación a las membranas mucosas, tales como, a las de la nariz, garganta, y a los bronquios. Se pueden administrar solos o con transportadores farmacéuticos adecuados, y pueden estar en forma sólida o líquida, tal como, comprimidos, cápsulas, polvos, soluciones, suspensiones, o emulsiones. Los ejemplos de administración parenteral son la administración intraventricular, intracerebral, intramuscular, intravenosa, intraperitoneal, rectal, y subcutánea y administración subcutánea.

20 Las formas farmacéuticas adecuadas para el uso oral incluyen comprimidos, polvos dispersables, gránulos, cápsulas, suspensiones, jarabes, y elixires farmacéuticamente aceptables. Los diluyentes y transportadores de comprimidos incluyen, por ejemplo, carbonato de calcio, carbonato de sodio, lactosa, y talco. Los comprimidos pueden contener también agentes de granulación y disgregantes tales como almidón y ácido alginico, agentes de unión tales como almidón, gelatina, y acacia, y agentes lubricantes tales como estearato de magnesio, ácido esteárico, y talco. Los comprimidos pueden estar sin revestir o pueden estar revestidos mediante técnicas conocidas para retrasar la disgregación y la absorción. Los diluyentes y transportadores inertes que se pueden usar en cápsulas incluyen, por ejemplo, carbonato de calcio, fosfato de calcio, y caolín. Las suspensiones, jarabes, y elixires pueden contener excipientes convencionales, por ejemplo, metilcelulosa, tragacanto, alginato sódico; agentes humectantes, tales como lecitina y estearato de polioxietileno; y conservantes, por ejemplo, etil-p-hidroxibenzoato. Las formas farmacéuticas adecuadas para la administración parenteral incluyen soluciones, suspensiones, dispersiones, emulsiones, y similares. Pueden fabricarse en forma de composiciones sólidas estériles que pueden disolverse o dispersarse en medio inyectable estéril inmediatamente antes de su uso. Pueden contener agentes suspensores o dispersantes conocidos en la técnica.

35 Se apreciará que la cantidad preferida real del compuesto de la presente invención utilizado variará de acuerdo con el compuesto concreto, la composición particular formulada, y el modo de aplicación. Los expertos en la materia tendrán en cuenta muchos factores que modifican la acción; por ejemplo, peso corporal, sexo, dieta, momento de administración, la vía de administración, tasa de excreción, estado del hospedador, combinaciones de fármacos, sensibilidades y gravedades de la reacción y gravedad de la enfermedad. La administración se puede llevar a cabo de forma continua o periódica comprendida en la dosis máxima tolerada. Los expertos en la técnica pueden discernir las velocidades de aplicación óptimas para un conjunto de condiciones dado utilizando ensayos de administración de la dosificación convencionales a la vista de las anteriores directrices. Preferentemente el compuesto se administra en una dosis de aproximadamente 1,0 a aproximadamente 80 mg/kg, preferentemente 10 a 40 mg/kg, de masa del sujeto. Preferentemente, esta dosis del compuesto se administra una vez al día.

La presente invención se ilustra además mediante los siguientes ejemplos.

### Ejemplos

#### 45 Ejemplo 1 • Animales

50 Ratas Sprague-Dawley hembras que no han recibido tratamiento anteriormente (230-270 g; Taconic, Germantown, NY) se alojaron individualmente y se mantuvieron en un ciclo de 12 h de luz normal (encendido/apagado a las 7 a.m./ 7 p.m.) en la sala del animalario. Para todos los experimentos, el alimento (pienso normal) y el agua se proporcionaron *ad libitum*. Los experimentos se llevaron a cabo de acuerdo con la "Guide for the Care and Use of Laboratory Animals" (National Academy of Sciences, 1996).

#### Ejemplo 2 - Fármacos

18-MC (Albany Molecular Research, Albany, NY) se disolvió en NaH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub> 0,01 M (vehículo). Sacarosa (5 %, 15 % o 30 %, p/vol, MP Biomedicals, Inc., Solon, OH), sacarina de sodio hidratada (0,1 %, p/vol, Sigma, San Luis, MO), y cloruro de sodio (0,6 %, p/vol, Fisher Scientific, Fair Lawn, NJ) se disolvieron en agua.

**Ejemplo 3 • Procedimiento operativo de autoadministración de sacarosa**

Se sometieron las ratas a privación de agua durante 23 h de tal manera que la configuración de la respuesta de la presión de la barra podría llevarse a cabo adiestrando a las ratas a presionar la barra para el agua. A continuación, en las ratas que no se han visto privadas, el ensayo de autoadministración de sacarosa por vía oral comenzó con una sesión nocturna de 16 h seguida por sesiones diarias de 1 h, 5 días (lunes-viernes) una semana. Se dejó acceder a las ratas a dos palancas montadas a 15 cm de la pared delantera de cada cámara de ensayo operativa (Coulbourn Instruments, Allentown, PA). Una respuesta sobre cualquiera de las dos palancas produjo una retirada de sacarosa (solución al 15 %; 0,01 ml) en un programa FR1 TO 20 (relación fija 1 con 20 s de tiempo de espera). Después que las velocidades de autoadministración de sacarosa se estabilizaron ( $\pm 20$  % de variación de un día al siguiente a lo largo de 5 días), usualmente después de 2 semanas de ensayo, se administró 18-MC (10-40 mg/kg) o vehículo por vía i.p. 15 minutos antes de la sesión de ensayo. Cada rata recibió normalmente dos o tres tratamientos diferentes (en orden aleatorizado) separados al menos una semana.

**Ejemplo 4 - Consumo de líquido sabroso**

En el primer día del experimento, las partes superiores de jaulas regulares se sustituyeron con partes superiores de jaulas hechas a medida que contenían las palancas metálicas de dos botellas de vidrio graduadas de 100 ml (Lab Products Inc., Seaford, DE); las botellas se colocaron aproximadamente con 5,18 cm (2 pulgadas) de separación. Se dejaron diferentes grupos de ratas 19 h (3,30 p.m.-10,30 a.m.) de acceso ilimitado a agua y sacarosa al 5 %, agua y sacarina al 0,1 %, agua y solución salina al 0,6 %, o agua y agua. Las concentraciones se seleccionaron de acuerdo con los informes anteriores utilizando paradigmas similares para la bebida de dos botellas. Véase Dess, N.K., *Physiol Behav.*, 69: 247-257 (2000) y Warwick, Z.S. y col., *Physiol Behav* 60: 711-715 (1996), que se ha incorporado por referencia en su totalidad al presente documento. Los animales se mantuvieron con pienso normal durante estas sesiones. Las botellas con fluidos sabrosos se retiraron al final de las sesiones de 19 h, pero el agua y el pienso siguieron siempre disponibles. Se registró sobre una base diaria el consumo de fluidos sabrosos y el agua durante las sesiones para cuatro sesiones consecutivas: dos sesiones de valores iniciales, una sesión de tratamiento y una sesión después del tratamiento. Se establecieron los valores iniciales de los niveles de consumos de los fluidos durante las dos sesiones iniciales; inmediatamente antes de la tercera sesión, se inyectó a los animales 18 MC (10, 20, o 40 mg/kg por vía i. p.) o vehículo. Para tener en cuenta posibles preferencias de lados de las ratas, los lados de las botellas se cambiaron diariamente; los animales que expresaban fuertes preferencias por los lados durante las sesiones iniciales se excluyeron de análisis adicional. Cada animal se utilizó durante cuatro semanas, recibiendo tres dosificaciones diferentes de 18-MC y vehículo en orden aleatorio.

**Ejemplo 5 - Paradigma de ganancia de peso: animales que beben sacarosa**

Se mantuvieron los animales con pienso y agua de forma regular durante la duración del experimento (tres semanas). En el primer día del experimento, los animales recibieron una botella adicional que contenía una solución de sacarosa al 30 % que siguió estando disponible durante las siguientes tres semanas; los lados de las botellas se cambiaron diariamente. Los pesos corporales de las ratas se registraron diariamente durante las siguientes dos semanas inmediatamente antes de la administración de 18-MC (20 mg/kg, por vía i.p.) o el vehículo. Tras la última inyección de 18-MC, los pesos se controlaron durante una semana más.

**Ejemplo 6 - Paradigma de ganancia de peso: animales que beben agua**

Se dejó a los animales un acceso ilimitado a pienso y agua de forma regular y se inyectaron diariamente con 18-MC (20 mg/kg, i.p.) o vehículo durante dos semanas. Se registraron los pesos corporales inmediatamente antes de las inyecciones y se registraron también durante una semana más tras el cese del tratamiento de 18-MC.

**Ejemplo 7 - Análisis estadístico**

Se analizaron los datos operativos de la administración mediante ANOVA bilateral con retirada (sacarosa frente a agua) y dosis de 18-MC como los factores principales. Los posteriores ensayos post hoc (Newman-Keuls) compararon los efectos de 18-MC con el valor inicial.

Se compararon los niveles promedio del consumo de fluido (ml) durante las primeras dos sesiones (valor inicial), así como el consumo durante la sesión posterior a la inyección y la sesión de recuperación, mediante ANOVA bilateral utilizando el tratamiento y la sesión como factores principales; este análisis fue seguido por un ANOVA monolaterales para cada grupo de tratamiento y ensayos post-hoc cuando fue adecuado.

Para el experimento de ganancia de peso, los datos de los cuatro grupos de tratamiento de los días 1-21 se analizaron usando ANOVA bilaterales, con el tratamiento y el tiempo como factores principales. Adicionalmente, los datos durante las dos primeras semanas y la última semana para el vehículo acuoso, agua-18-MC y sacarosa 18-MC se analizaron por separado utilizando ANOVA bilateral, con el tratamiento y el tiempo como factores principales. Los ensayos comparativos post-hoc (ensayos de LSD de Fisher) se llevaron a cabo cuando fue adecuado.

55

**Ejemplo 8 - 18 MC reduce la autoadministración operativa de sacarosa**

El análisis de los datos operativos de autoadministración reveló una interacción significativa de retirada x 18-MC ( $F_{3,20}=4.30$ ,  $P<0,02$ ). Los ensayos post-hoc mostraron que solo un efecto fue significativo: una dosis de 40 mg/kg de 18-MC redujo la respuesta operativa de la sacarosa ( $p<0,005$ ). Véase la Figura 1.

**5 Ejemplo 9 - 18-MC reduce el consumo de sacarosa**

Los niveles basales promedio de consumo de solución de sacarosa al 5 % (ml) en el vehículo- y los grupos tratados con 18-MC- (10, 20 y 40 mg/kg) fueron como sigue, respectivamente: 76,4 + 6,2; 85,9 + 6,2; 82,3 + 7,3; 82,4 ± 6,5 (véase la Figura 2A). Los niveles basales promedio de consumo de agua (ml) en el mismo grupo fueron como sigue, respectivamente: 6,7 + 1,3; 7,9 + 1,8; 6,2 + 1,1; 8,6 ± 1,7 (véase la Figura 28). No se produjeron diferencias significativas entre los niveles iniciales de consumo de glucosa o agua entre los cuatro grupos de tratamiento (para la sacarosa:  $F_{3,47}=0,38$ ,  $P>0,77$ ; para agua:  $F_{3,47}=0,52$ ,  $P>0,67$ ). Véanse las Figuras 2A-C.

El valor global del ANOVA del consumo de sacarosa reveló un importante efecto significativo de la sesión (efecto de la sesión:  $F_{2,94}=18,35$ ,  $P<0,00001$ ). Un análisis adicional de la ingesta de sacarosa en cada grupo de tratamiento sugirió que el consumo de sacarosa permanecía constante entre las sesiones del grupo que recibió la inyección de vehículo, pero se había reducido significativamente en todos los grupos tratados con 18-MC (para el vehículo:  $F_{2,30}=0,23$ ,  $P>0,79$ ; para 10 mg/kg:  $F_{2,18}=8,60$ ,  $P<0,002$ ; para 20 mg/kg:  $F_{2,20}=4,66$ ,  $P<0,02$ ; para 40 mg/kg:  $F_{2,26}=7,91$ ,  $P<0,002$ ). Tal como se muestra en la Figura 2A, todos los ratones que recibieron una inyección de 18-MC disminuyeron sus niveles de ingesta de sacarosa durante la sesión de 19 horas inmediatamente después del tratamiento, en comparación con sus niveles iniciales; la ingesta de sacarosa volvió al nivel inicial después de la sesión de recuperación (pruebas post-hoc). Véase la Figura 2A.

El análisis del nivel del consumo de agua para los mismos animales indicó que los niveles de ingesta de agua permanecieron estables en las sesiones para los animales tratados (efecto de la sesión:  $F_{2,94}=0,82$ ,  $P>0,44$ ; Interacción tratamiento x sesión:  $F_{6,94}=0,86$ ,  $P>0,53$ ; véase la Figura 28).

Los datos de consumo de fluido total se muestran en la Figura 2C. El ANOVA reveló un efecto principal significativo sobre la sesión y una interacción tratamiento x sesión (efecto de la sesión:  $F_{2,94}=20,73$ ,  $P<0,00001$ ; Interacción tratamiento x sesión:  $F_{6,94}=2,25$ ,  $P<0,05$ ). Los análisis posteriores para cada grupo de tratamiento mostraron que el consumo total se redujo durante las sesiones posteriores a la inyección en comparación con los niveles iniciales en todos los grupos que recibieron 18-MC, mientras que el consumo se mantuvo constante en el grupo pretratado con el vehículo (ANOVA para el grupo del vehículo:  $F_{2,30}=0,42$ ,  $P>0,66$ ; para 10 mg/kg:  $F_{2,18}=7,79$ ,  $P<0,004$ ; para 20 mg/kg:  $F_{2,18}=6,23$ ,  $P<0,008$ ; para 40 mg/kg:  $F_{2,26}=9,03$ ,  $P<0,001$ ; pruebas post hoc). Véase la Figura 2C.

**Ejemplo 10 - 18-MC reduce el consumo de sacarina**

Los niveles iniciales de consumo de líquido (ml) en ratas tratadas con vehículo y 18-MC (10, 20, y 40 mg/kg) fueron los siguientes para sacarina y agua, respectivamente: 54,2 + 10,9; 60,3 + 10,4; 41,1 + 6,7; 62,6 ± 8,9 y 9,8 ± 2,0; 6,1 + 1,1; 8,9 + 2,2; 7,3 ± 1,8 (véanse las Figuras 3A-B). Los niveles de sacarina o agua no fueron significativamente diferentes entre todos los grupos de tratamiento (para la sacarina:  $F_{3,32}=1,01$ ,  $P>0,40$ ; para agua:  $F_{3,32}=1,08$ ,  $P>0,37$ ). Véanse las Figuras 3A-C.

El análisis del consumo de sacarina mediante ANOVA reveló un efecto principal significativo de la sesión y una interacción tratamiento x sesión significativa (efecto de la sesión:  $F_{2,64}=32,61$ ,  $P<0,00001$ ; interacción sesión x tratamiento:  $F_{6,64}=4,26$ ,  $P<0,001$ ). Un análisis adicional de cada grupo de tratamiento indicó que todas las dosificaciones de 18-MC dieron como resultado una ingesta de sacarina significativamente inferior durante las sesiones posteriores a la inyección en comparación con la ingesta inicial (para 10 mg/kg:  $F_{2,16}=21,97$ ,  $P<0,00003$ ; para 20 mg/kg:  $F_{2,14}=7,67$ ,  $P<0,006$ ; para 40 mg/kg:  $F_{2,16}=15,97$ ,  $P<0,0002$ ; pruebas post hoc; véanse las Figuras 3A). De manera interesante, el grupo tratado con la dosis inferior del fármaco (es decir, 10 mg/kg) también tuvo una ingesta reducida durante la sesión de recuperación. El consumo de sacarina en el grupo tratado con vehículo permaneció inalterado entre las sesiones ( $F_{2,18}=0,35$ ,  $P<0,71$ ).

El análisis del consumo de agua entre las sesiones para los mismos animales mostró que no se alteraba por el pretratamiento con 18-MC (efecto de la sesión:  $F_{2,64}=2,10$ ,  $P>0,13$ ; Interacción tratamiento x sesión:  $F_{6,64}=2,20$ ,  $P>0,06$ ; véanse las Figuras 3B).

El ANOVA bilateral del consumo total de fluidos de este estudio reveló un efecto significativo y principal de la sesión y una interacción tratamiento x sesión significativa (efecto de la sesión:  $F_{2,64}=29,89$ ,  $P<0,00001$ ; Interacción tratamiento x sesión:  $F_{6,64}=2,94$ ,  $P<0,01$ ). Tal como se muestra en la Figura 3C, la administración de 18-MC redujo el consumo de sacarina durante las 19 posteriores a la inyección para todos los grupos de tratamiento (para 10 mg/kg:  $F_{2,16}=9,57$ ,  $P<0,002$ ; para 20 mg/kg:  $F_{2,14}=7,32$ ,  $P<0,007$ ; para 40 mg/kg:  $F_{2,16}=14,44$ ,  $P<0,0002$ ; pruebas post hoc). Adicionalmente, el efecto de la dosis inferior de 18-MC (es decir, 10 mg/kg) permaneció significativa durante la sesión de recuperación. El consumo total de fluido del grupo pretratado con vehículo permaneció constante entre las sesiones ( $F_{2,18}=1,89$ ,  $P>0,20$ ).

**Ejemplo 11 - 18-MC reduce el consumo de suero salino**

Los niveles iniciales de consumo de líquido (ml) en ratas tratadas con vehículo y 18-MC (10, 20 y 40 mg/kg) fueron los siguientes para suero salino y agua, respectivamente: 34,1 + 3,8; 37,2 + 4,0; 43,0 + 6,8; 46,3 ± 7,3 y 12,3 ± 2,0; 8,7 + 1,1; 10,6 + 2,1; 12,0 ± 3,3 (véanse las Figuras 4A-B). Los niveles de suero salino o agua no fueron significativamente diferentes entre todos los grupos de tratamiento (para el suero salino:  $F_{3,48}=1,02$ ,  $P>0,39$ ; para agua:  $F_{3,48}=0,63$ ,  $P>0,60$ ). Véanse las Figuras 4A-C.

El análisis del consumo de suero salino mediante ANOVA reveló un efecto principal significativo de la sesión y una interacción tratamiento x sesión significativa (efecto de la sesión:  $F_{2,96}= 9,41$ ,  $P<0,0002$ ; Interacción tratamiento x sesión:  $F_{6,96}= 2,90$ ,  $P<0,01$ ). El análisis del efecto de la sesión para cada grupo de tratamiento mostró que el consumo de suero salino era reducido (en comparación con el valor inicial) en los grupos tratados con 20 y 40 mg/kg de 18-MC, pero permaneció inalterado para los grupos pretratados con 10 mg/kg de 18-MC y vehículo (para 20 mg/kg:  $F_{2,20}= 8,20$ ,  $P<0,003$ ; para 40 mg/kg:  $F_{2,22}= 9,91$ ,  $P<0,001$ ; para 10 mg/kg:  $F_{2,28}= 0,92$ ,  $P>0,41$ ; para el vehículo:  $F_{2,26}= 0,24$ ,  $P>0,79$ ). Tal como se muestra en la Figura 4A, los efectos de 20 y 40 mg/kg de 18-MC fueron significativos durante la 19 h posteriores a la inyección; y el efecto de la dosis mayor de 18-MC también fue significativo durante la sesión de recuperación (pruebas post hoc).

El consumo de agua de las mismas ratas no fue diferente entre las sesiones para todos los grupos de tratamiento (efecto de la sesión:  $F_{2,96}= 0,04$ ,  $P>0,96$ ; Interacción tratamiento x sesión:  $F_{6,96}= 1,57$ ,  $P>0,16$ ).

El análisis del consumo de fluido total en este estudio reveló un efecto principal significativo de la sesión y una interacción tratamiento x sesión significativa (efecto de la sesión:  $F_{2,96}= 20,63$ ,  $P<0,0001$ ; Interacción tratamiento x sesión:  $F_{6,96}= 4,16$ ,  $P<0,001$ ). Los ANOVA monolaterales adicionales para cada grupo de tratamiento mostró que el consumo de fluido total se redujo significativamente en los grupos pretratados con 20 y 40 mg/kg de 18-MC, mientras que permaneció inalterada en los animales que recibieron inyecciones de 10 mg/kg de 18-MC y vehículo (para 20 mg/kg:  $F_{2,20}= 10,63$ ,  $P<0,001$ ; para 40 mg/kg:  $F_{2,22}= 20,50$ ,  $P<0,0001$ ; para 10 mg/kg:  $F_{2,28}= 2,15$ ,  $P>0,13$ ; para el vehículo:  $F_{2,26}= 0,71$ ,  $P>0,50$ ). Como es evidente de la Figura 4C, el efecto de 20 mg/kg de 18-MC fue significativo solamente durante la sesión posterior a la inyección, mientras que el efecto de la dosis mayor de 18-MC también fue significativo durante la sesión de recuperación (pruebas post hoc).

**Ejemplo 12 - 18-MC (40 mg/kg i.p.) reduce la ingesta de agua**

Los niveles iniciales de consumo de agua (ml) en ratas tratadas con vehículo y 18-MC (10, 20 y 40 mg/kg) fueron los siguientes, respectivamente: 26,9 + 1,7; 26,0 + 1,2; 23,8 + 1,4; 25,6 ± 1,6 (véase la Figura 5). Los niveles de ingesta de agua no fueron significativamente diferentes entre todos los grupos de tratamiento ( $F_{3,44}=0,78$ ,  $P>0,51$ ). Véase la Figura 5.

El análisis del consumo de agua en este estudio reveló un efecto significativo de la interacción sesión x tratamiento (interacción tratamiento x sesión:  $F_{6,88}= 3,21$ ,  $P<0,007$ ). Los ANOVA monolaterales adicionales para cada grupo de tratamiento mostró que el consumo de agua total se redujo significativamente en el grupo tratado con 40 mg/kg de 18-MC, mientras que permaneció inalterado para el resto de grupos de tratamiento (para 40 mg/kg:  $F_{2,22}= 15,57$ ,  $P<0,00006$ ; para el vehículo:  $F_{2,22}= 2,46$ ,  $P>0,11$ ; para 10 mg/kg:  $F_{2,22}= 1,14$ ,  $P>0,34$ ; para 20 mg/kg:  $F_{2,22}= 2,34$ ,  $P>0,12$ , Figura 5).

**Ejemplo 13 -18-MC reduce el aumento de peso corporal inducido por sacarosa**

Los pesos promedio de las ratas antes de iniciar el tratamiento (día 1) en los grupos agua-vehículo, agua-18-MC, sacarosa-vehículo y sacarosa-18-MC fueron los siguientes, respectivamente (g ± SEM): 243,0 + 4,6; 245,3 + 4,6; 255,1 + 3,6; 254,9 + 3,4. Los pesos promedio el día 1 no fueron significativamente diferentes entre los grupos de tratamiento ( $F_{3,24}= 2,49$ ,  $P>0,09$ ). Véase la Figura 6.

El análisis de los datos para todos los grupos de tratamiento para el periodo de observación de tres semanas completo reveló un efecto importante del tratamiento y una interacción tratamiento x tiempo significativa (efecto del tratamiento:  $F_{3,24}=4,47$ ,  $P<0,01$ ; interacción tratamiento x tiempo:  $F_{60,480}= 3,85$ ,  $P<0,00001$ ). Un análisis adicional reveló que los animales que bebían sacarosa pretratados con 18-MC (40 mg/kg i.p.) tuvieron pesos corporales significativamente inferiores en comparación con los animales tratados con vehículo para todos los puntos temporales de observación salvo el primero (efecto del tratamiento:  $F_{1,14}= 6,33$ ,  $P<0,025$ ; interacción tratamiento x tiempo:  $F_{20,280}= 5,60$ ,  $P<0,00001$ ; pruebas post hoc). Adicionalmente, durante las dos semanas de tratamiento, los pesos promedio de las ratas del primer grupo no difirieron significativamente de aquellas tratadas con vehículo o tratadas con 18-MC mantenidas con agua (efecto del tratamiento:  $F_{2,17}=0,08$ ,  $P>0,92$ ). Estos resultados indican que 18-MC reduce el peso corporal de los animales que consumen una solución con alto contenido en calorías, mientras que no tiene efectos en mamíferos que siguen una dieta normal (efecto del tratamiento:  $F_{1,10}= 0,001$ ,  $P>0,97$ ). Tras finalizar el tratamiento, los pesos del grupo tratado con 18-MC que bebía sacarosa no fueron significativamente diferentes de aquellos tratados con vehículo tanto en el grupo tratado con vehículo o el grupo tratado con 18-MC mantenido con agua, lo que indica que la recuperación del aumento de peso en el grupo tratado con 18-MC que bebía sacarosa no se produjo durante una semana más (efecto del tratamiento:  $F_{2,17}= 0,93$ ,  $P>0,41$ ; interacción tratamiento x tiempo:  $F_{12,102}= 0,56$ ,  $P>0,87$ ).



La presente invención desvela los efectos del tratamiento con 18-MC (18-metoxicoronaridina), un antagonista selectivo de los receptores nicotínicos  $\alpha 3\beta 4$ , sobre la autoadministración de sacarosa, consumo de fluidos sabrosos y aumento del peso corporal inducido por sacarosa. Las soluciones sometidas a ensayo en los estudios de consumo con dos botellas fueron sacarosa al 5 %, que es sabrosa y nutritiva, así como sacarina al 0,1 % y suero salino al 0,6 %, que también son muy sabrosos para las ratas, pero no son nutritivos. Véase Fregly, M.J., y col., *Physiol Behav.*, 51: 915-918 (1992); Hausmann, M., "The Behavior of Albino Rats in Choosing Foods: II. Differentiation Between Sugar and Saccharin" pp. 419-428 (1933); Stefurak, T.L., y col., *Behav. Neurosci.*, 106: 125-139 (1992); y Warwick, Z.S. y col., *Physiol Behav.*, 60: 711-715 (1996).

De forma coherente con los informes anteriores (véase Fregly, M.J., y col., *Physiol Behav.*, 51: 915-918 (1992); Hausmann, M., "The Behavior of Albino Rats in Choosing Foods: II. Differentiation Between Sugar and Saccharin" pp. 419-428 (1933); Hayward, M.D., y col., *Pharmacol. Biochem. Behav.*, 85: 601-611 (2006); y Stewart, R.B. y col., *Alcohol Clin. Exp. Res.*, 18: 375-381 (1994), en condiciones basales, los tres fluidos sabrosos se prefirieron al agua; sin embargo, la sacarosa se consumió con más avidez que las otras dos disoluciones. En su conjunto, las dos dosificaciones más elevadas de 18-MC (es decir, 20 y 40 mg/kg i.p.) redujeron significativamente el consumo de los tres líquidos sabrosos sin afectar el consumo de agua de dichos animales. La dosis más baja del fármaco fue eficaz para reducir el consumo de los dos líquidos dulces (es decir, sacarosa y sacarina) y no tuvo efecto sobre el consumo de agua en los mismos grupos de ratas. A pesar de no producirse cambios en el consumo de agua en los grupos anteriores, se redujo el consumo total de fluido. La falta de compensación con agua pudo deberse al hecho de que la ingesta de fluidos del animal superaba ampliamente los requisitos fisiológicos mientras se bebía sacarosa, sacarina, o suero salino. Consistente con esta explicación, en un experimento de control (véase la Figura 5), los animales no consumieron más de 25 ml de agua para el mismo periodo de 19 horas; que es mucho menos que su consumo de soluciones de sacarosa, sacarina o suero salino en las mismas condiciones (véanse las Figuras 2-4). Tomados en su conjunto, estos hallazgos sugieren que 18-MC reduce el consumo de fluidos sabrosos independientemente de su valor calórico.

No se produjo aparentemente una respuesta de 18-MC dependiente de la dosis sobre el consumo de sacarina y sacarina para el intervalo de dosis estudiadas, lo que sugiere un techo de 10 mg/kg. Para el consumo de suero salino, el techo apareció a 20 mg/kg. Los aparentes efectos duraderos de los dos tratamientos (véanse las Figuras 3A-4A) durante la sesión de recuperación se pueden deber probablemente al efecto de la 18-hidroxycoronaridina, un metabólico activo presente en el plasma en condiciones bajas. Véase Glick, S.D., y col., *CNS Drug Rev.*, 5: 27-42 (1999) y Zhang, W., y col., *Drug Metab Dispos.*, 30: 663-669 (2002).

Como se mencionado anteriormente, el efecto del 18-MC sobre el consumo de agua solamente se evaluó con un paradigma experimental idéntico. La dosis más alta de 18-MC redujo el consumo de agua, mientras que las otras dos dosis no tuvieron un efecto significativo (véase la Figura 5). Dicho efecto de 18-MC sobre el consumo de agua no apareció cuando estaba presente la elección de otro fluido sabroso (véanse las Figuras 2-4). Esta discrepancia se puede explicar por el hecho de que los niveles iniciales de consumo de agua ya eran muy bajos en los últimos grupos. Sin embargo, el experimento de control mostró que había una selectividad de al menos cuatro veces de 18-MC para reducir el consumo de sacarosa y de sacarina con respecto al agua. De forma importante, 18 MC no tuvo efecto sobre el consumo de agua en el paradigma de autoadministración (véase la Figura 1), de forma coherente con informes anteriores del laboratorio de los investigadores. Véase Glick, S.D., y col., *Brain Res.*, 719: 29-35 (1996) y Glick, S.D., y col., *Psychopharm.*, 139: 274-280 (1998).

El mecanismo de los efectos de 18-MC sobre el consumo de fluidos sabrosos puede implicar una alteración en la percepción del sabor, o cambios en la recompensa mediada por neurotransmisores centrales. Por ejemplo, 18-MC podría potenciar la expresión de células gustducina-IR sobre las células de las papilas gustativas (véase Wong, G.T. y col., *Nature*, 381: 796-800 (1996)), y aumentar de esta forma la sensibilidad de la lengua a los estímulos dulces reduciendo la ingesta de sacarosa y sacarina. Se había demostrado anteriormente que la exposición a la nicotina afectaba las mismas células y aumentaba el apetito por sustancias saladas y dulces en animales y seres humanos. Véase Jias, L.M., y col., *Pharmacol. Biochem. Behav.*, 35: 489-491 (1990); Sato, K., y col., "Sensitivity of Three Loci on the Tongue and Soft Palate to Four Basic Tastes in Smokers and Non-Smokers" pp. 74-82 (2002); y Tomassini, S. y col., *Neuroscience*, 147: 803-810 (2007). Como alternativa, 18-MC podría bloquear los receptores nicotínicos situados en el núcleo del tracto solitario, una estructura del tallo cerebral responsable del reconocimiento de las calidades básicas del sabor en las ratas. Véase Dhar, S., y col., *Am. J. Physiol Regul. Integr. Comp Physiol*, 279: R132-R140 (2000) y Roussin, A.T., y col., *J. Neurophysiol.* (2007). Este efecto podría aumentar la sensibilidad al sabor dulce o salado y reducir el consumo de fluidos sabrosos. 18-MC también podría atenuar directamente la liberación de dopamina inducida por sacarosa en el nucleus accumbens (véase Di Chiara, G., *Eur. J. Pharmacol.*, 375: 13-30 (1999)) y atenuar la recompensa de sacarosa, evitando de esta forma una ingesta excesiva de las sustancias sometidas a ensayo. El efecto de 18-MC sobre la autoadministración de sacarosa en el presente estudio (véase la Figura 1) es coherente con esta premisa. Dicho efecto se pudo conseguir mediante el antagonismo de los receptores nicotínicos  $\alpha 3\beta 4$  situados en el núcleo de la ruta habénulo-interpeduncular, conocida por mediar los efectos del 18-MC autoadministrado de la morfina y la sensibilización inducida por morfina de la ruta mesolímbica. Véase Glick, S.D., y col., *Psychopharmacology (Berl)*, 139: 274-280 (1998); Quick, M.W., y col., *Neuropharmacology*, 38: 769-783 (1999). 18-Methoxycoronaridine acts in the medial habenula to attenuate opioid reward and mesolimbic dopamine sensitization to morphine. Véase Glick, S.D., y col., *Europ. J. Pharmacol.*, 537:94-98 (2006) y Taraschenko, O.D., y col., *Synapse*, 61: 547-560 (2007).

Estudios anteriores con acceso intermitente a sacarosa mostraron que las ratas mantenidas con pienso normal tendían a disminuir su ingesta de pienso para compensar el exceso de ingesta calórica derivada de la solución de sacarosa; este ajuste puede dar como resultado pesos corporales inalterados en un experimento. Véase Avena, N.M., y col., *Neuroscience*, 122: 17-20 (2003) y Colantuoni, C., y col., *Obes. Res.*, 10: 478-488 (2002). Por tanto, para caracterizar mejor los efectos de 18-MC sobre el aumento de peso, se puso a disposición una solución de sacarosa muy concentrada de forma continua durante las tres semanas de experimento. La inyección diaria de 18-MC (20 mg/kg i.p. durante dos semanas) atenuó el aumento de peso inducido por sacarosa en ratas con pienso normal, mientras que no tuvo efectos sobre el peso corporal de ratas mantenidas con agua y pienso. En estos experimentos no se evaluaron la ingesta de alimento o de sacarosa; sin embargo, puesto que la ingesta de alimento es un determinante principal del peso corporal, se puede pensar que 18-MC disminuyó el consumo de pienso junto con la atenuación de la ingesta de sacarosa. El mecanismo de este efecto aún debe determinarse, y puede implicar la alteración mediada por el receptor nicotínico de complejos sistemas homeostáticos de gasto de energía en el cerebro y en la periferia. Véase Jo, Y.H., y col., *J. Neurobiol.*, 53: 618-632 (2002). Por ejemplo, los efectos posteriores del antagonismo de 18-MC en los receptores nicotínicos  $\alpha 3\beta 4$  podría imitar esta exposición prolongada a la nicotina y la desensibilización inducida por nicotina de estos receptores. Véase Alkondon, M., y col., *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 313: 740-750 (2005) y Giniatullin, R., y col., *Trends Neurosci.*, 28: 371-378 (2005). Dado que la anorexia inducida por nicotina está vinculada al bajo peso corporal en fumadores y animales expuestos a la nicotina, 18-MC podría reducir el peso corporal por un mecanismo similar. Véase Blaha, V., y col., *Acta Medica. (Hradec, Kralove)*, 41: 167-173 (1998) y Bray, G.A., *Int. J. Obes. Relat Metab Disord.*, 24 Supl. 2: S8-17 (2000). Los posibles sitios de acción de 18-MC pueden incluir el núcleo del tracto solitario, el área postrema, y los ganglios parasimpáticos del tracto gastrointestinal. Estas zonas expresan niveles elevados de receptores nicotínicos  $\alpha 3\beta 4$  y se sabe que están implicadas en el comportamiento de alimentación. Véase Berthoud, H.R., *Neurosci. Biobehav. Rev.*, 26: 393-428(2002); Di Angelantonio, S., y col., *Eur. J. Neurosci.*, 17: 2313-2322 (2003); Jo, Y.H., y col., *J. Neurobiol.*, 53: 618-632 (2002); y Nguyen, H.N., y col., *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 307: 1090-1097 (2003).

En conclusión, la administración sistémica aguda de 18-MC reduce la autoadministración de sacarosa y reduce la ingesta *ad libitum* de sacarosa, sacarina, y suero salino. Adicionalmente, la administración repetida de 18-MC reduce el aumento de peso inducido por sacarosa en ratas. Aunque los mecanismos precisos de estos efectos no están claros en este momento, 18-MC se merece más atención como tratamiento potencial de la obesidad.

#### **Ejemplo 14- 18-MC inhibe la respuesta operativa a la sacarosa**

Basándose en los estudios con animales, usando modelos bien establecidos, se ha demostrado que 18-MC tiene el potencial de tratar con éxito varias formas de dependencia de sustancias (por ejemplo, cocaína, heroína, alcohol, y tabaquismo). 18-MC reduce de una forma dependiente de la dosis la autoadministración de morfina en ratas. Estos efectos son selectivos, ya que las mismas dosis de 18-MC no afectan la respuesta por el agua, un reforzador no farmacológico. Otros estudios demostraron que 18-MC también disminuye la autoadministración de cocaína, metanfetamina y nicotina en ratas. Otros estudios se han ampliado al efecto "antiadictivo" de 18-MC respecto a la ingesta oral de etanol. En todos los casos, estos efectos duran al menos 24 horas. Es importante resaltar que 18-MC no tiene efectos motores a ninguno de estos tiempos.

A diferencia de 18-MC, ibogaina y otros muchos congéneres alcaloides de iboga (aproximadamente 30 analizados) disminuyen la respuesta tanto por el agua como por los fármacos. Y es precisamente esta especificidad única la que condujo al desarrollo y al estudio de 18-MC. Por tanto, datos importantes respaldan el uso de la respuesta al refuerzo con agua como un control de los efectos no específicos del tratamiento (de hecho, varios agentes fueron más eficaces para suprimir la respuesta al agua que a los fármacos). Sin embargo, se decidió eventualmente adoptar un nuevo control usando ratas saciadas que respondían a una solución dulce que contenía sacarina (0,15-1,2 % p/v) o sacarosa (10-20 % p/v); los valores iniciales de un día para otro demostraron ser mucho más variables con sacarina que con sacarosa, y se seleccionó la sacarosa. Tasas de respuesta para 10, 15, y 20 % de sacarosa abarcaron el intervalo de la mayoría de tasas de autoadministración y, para una dosis (20 mg/kg, i.p.) que disminuyó significativamente la autoadministración del fármaco en un 40-80 % (dependiendo del fármaco), 18-MC no tuvo efecto significativo (disminución del 10-20 %) sobre la respuesta a la sacarosa. Sin embargo, estudios posteriores realizados de forma más estricta mostraron que, a una dosis mayor (40 mg/kg, por vía i.p.), 18-MC indudablemente disminuyó la respuesta a la sacarosa (véase la Fig. 7).

#### **Ejemplo 15 - la administración de 18-MC en el tegmento dorsolateral o basolateral de la amígdala disminuye la respuesta operativa por la sacarosa**

Aunque la habénula media y el núcleo interpeduncular son las regiones del cerebro que tienen las mayores concentraciones de receptores nicotínicos  $\alpha 3\beta 4$ , se han localizado cantidades moderadas de estos receptores en el área tegmental ventral, en la amígdala basolateral, y el tegmento dorsolateral (núcleos caudal pedunculopontino y laterodorsal tegmental). El tegmento dorsolateral contiene los cuerpos celulares de las neuronas colinérgicas que se proyectan hacia el área tegmental ventral y ya se ha demostrado que está implicado en la autoadministración de fármacos. La amígdala basolateral también se ha implicado ampliamente en los fenómenos relacionados con las recompensas, y se ha asociado tanto con estimulantes como a sacarosa. De acuerdo con ello, para investigar adicionalmente sitios cerebrales que medien los efectos de 18-MC sobre la autoadministración de fármacos, se determinó si la administración local de 18-MC en el tegmento dorsolateral o en la amígdala basolateral alteraría la

autoadministración de fármacos, puesto que ya se habían examinado otros tres sitios. Como se hizo anteriormente, se utilizó sacarosa (15 %) como reforzador no farmacológico de control. Anteriormente, la administración local de 18-MC o había tenido ningún efecto sobre la respuesta a la sacarosa independientemente de si se había infundido a la habénula media, núcleo interpeduncular, o área tegmental ventral. Sin embargo, aunque la administración local de 18-MC en el tegmento dorsolateral no tuvo ningún efecto sobre la autoadministración de morfina o metanfetamina, el mismo tratamiento con 18-MC disminuyó la respuesta a la sacarosa. Los sustratos neurales para los efectos de 18-MC sobre la autoadministración de morfina y sacarosa parecen ser diferentes de forma evidente, aunque ambos implican receptores nicotínicos  $\alpha 3\beta 4$ . De manera interesante, la administración local de 18-MC en la amígdala basolateral disminuyó tanto la autoadministración de metanfetamina como la respuesta a la sacarosa (véase la Fig. 8), por tanto, como se ha indicado anteriormente, parece haber algunas características comunes entre los sustratos neurales de las recompensas con estimuladores y sacarosa.

**Ejemplo 16- 18-MC disminuye la ingesta oral de sacarosa, evita el aumento de peso inducido por sacarosa, y reduce (o evita el aumento de) los depósitos de grasa**

Tal como se ha descrito anteriormente, 18-MC sistémico puede disminuir la respuesta operativa por la glucosa, y la administración local de 18-MC en el segmento dorsolateral también puede hacerlo. Estos hallazgos, que no se habían previsto, condujeron a la investigación de la posibilidad de que 18-MC pudiera ser útil en la disminución de la ingesta de sustancias dulces de estar disponibles *ad libitum* junto con pienso normal de rata. Las ratas con oportunidad de elegir entre beber sacarosa (15 %) o agua mostraron una fuerte preferencia (70-80 %) por la sacarosa. La Figura 9 muestra que, en las 24 horas posteriores a la administración, 18-MC (10-40 mg/kg, i.p.) disminuyó la ingesta de sacarosa; mientras que no se observaron efectos sobre la ingesta de agua. El hecho de que los efectos fueran similares para todo el intervalo de dosis estudiado sugiere que la ingesta de sacarosa *ad libitum* es bastante sensible a 18-MC, pero que existe un techo (10 mg/kg) por encima del cual ya no se produce un efecto adicional (y supuestamente, el efecto está relacionado con la dosis en un intervalo de 0 a 10 mg/kg). El posible efecto de 18-MC sobre la ingesta de sacarosa con consecuencias en término de la regulación del peso corporal se analizó en un estudio posterior. Las ratas que tuvieron un acceso ilimitado a sacarosa (30 %) durante dos semanas aumentaron excesivamente de peso, coherente con otros estudios de obesidad inducida mediante sacarosa. Tal como se muestra en la Figura 10, el tratamiento diario con 18-MC (20 mg/kg) evitó completamente el aumento de peso excesivo atribuible a la ingesta de glucosa y, como se muestra en la Figura 11, 18-MC también disminuyó los depósitos de grasa de las ratas. 18-MC no tuvo efectos sobre el públicamente disponibles de ratas "normales" que solo disponían de agua. Los datos sugieren que 18-MC debería ser útil para tratar la obesidad en seres humanos.

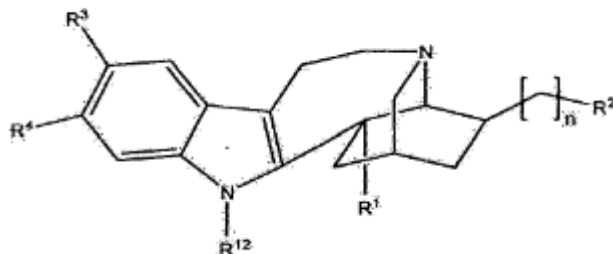
**Ejemplo 17- 18-MC evita el aumento de peso excesivo inducido por una dieta rica en grasa**

La aparición de obesidad en ratas mantenidas con una dieta rica en grasa es quizás el modelo animal más utilizado de obesidad inducida por la dieta. De acuerdo con ello, se evaluaron los efectos de 18-MC (20 mg/kg, i.p. durante dos semanas) sobre el aumento de peso en ratas mantenidas con dietas de alto contenido de grasa (HF) o bajo contenido en grasa (LF) ((45 kcal % de grasa vs. 10 kcal % de grasa; Research Diets Inc.). Tal como se muestra en la Figura 12, el tratamiento diario con 18-MC (20 mg/kg) evitó completamente el aumento de peso excesivo atribuible a la dieta rica en grasa. 18-MC también disminuyó significativamente, en aproximadamente un 35 %, los pesos de los depósitos de grasa en ratas HF pero no en ratas LF.

Una investigación anterior estableció que 18-MC reduce el efecto de refuerzo de fármacos adictivos. Esto parecen estar mediados por 18-MC que actúa como un antagonista no competitivo en los receptores  $\alpha 3\beta 4$  de la habénula media y el núcleo interpeduncular. 18-MC también reduce la respuesta operativa por la sacarosa, un efecto que parece estar mediado por la acción en el tegmento dorsolateral y amígdala basolateral. De forma coherente con los datos operativos, 18-MC reduce la ingesta de sacarosa oral *ad libitum* y, cuando se administra diariamente durante dos semanas, 18-MC bloquea el aumento de peso excesivo atribuible a la ingesta de sacarosa. De manera similar, la administración diaria de 18-MC durante dos semanas bloquea también el excesivo aumento de peso inducido por una dieta rica en grasa. Estos y otros datos sugieren que 18-MC puede ser útil en la modulación del apetito y el tratamiento de la obesidad.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula:

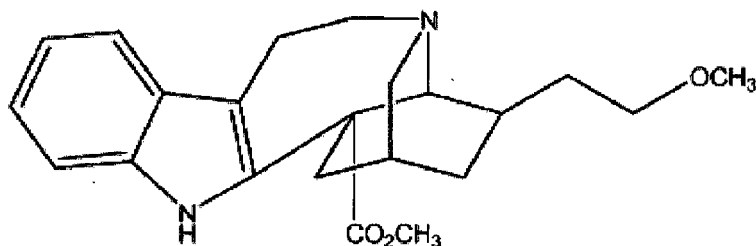


en la que

- 5 n es de 0 a 8;  
 $R^1$  es  $CH_2OH$ ,  $CH(OH)R^5$ ,  $CH_2OR^5$ ,  $CO_2R^5$ ,  $C(O)NH_2$ ,  $C(O)NHR^5$ ,  $C(O)NR^5R^6$ ,  $C(O)NHNH_2$ ,  $C(O)NHNHR^5$ ,  
 $C(O)NHNHR^5R^6$ ,  $C(O)NR^5NH_2$ ,  $C(O)NR^5NHR^6$ ,  $C(O)NR^5NR^6R^7$ ,  $C(O)NHNH(C(O)R^5)$ ,  $C(O)NHNHR^5(C(O)R^6)$ ,  
 $C(O)NR^5NH(C(O)R^6)$ ,  $C(O)NR^5NR^6(C(O)R^7)$ ,  $CN$ , o  $C(O)R^5$ ;  
 $R^2$  es H, alquilo no sustituido o sustituido, YH,  $YR^8$ ,  $YR^8R^9$ ,  $YR^8YR^9YR^{10}$ ,  $YC(O)R^8$ ,  $C(O)YR^8$ ,  $C(O)NH_2$ ,  
 $C(O)NHR^8$ ,  $C(O)NR^8R^9$ ,  $NH_2$ ,  $NHR^8$ ,  $NR^8R^9$ ,  $NHC(O)R^8$ , o  $NR^8C(O)R^9$ ;  
 $R^3$  y  $R^4$  son iguales o diferentes y se seleccionan entre el grupo que consiste en H, halógenos, alquilo no  
sustituido o sustituido, OH,  $OR^{10}$ ,  $NH_2$ ,  $NHR^{10}$ ,  $NR^{10}R^{11}$ ,  $NHC(O)R^{10}$ , o  $NR^{10}C(O)R^{11}$ ;  
 $R^5$ ,  $R^6$ ,  $R^7$ ,  $R^8$ ,  $R^9$ ,  $R^{10}$ , y  $R^{11}$  son iguales o diferentes y se seleccionan entre el grupo que consiste en H,  
alquilo no sustituido, alquilo sustituido, arilo no sustituido y arilo sustituido;  
 $R^{12}$  se selecciona entre el grupo que consiste en H, alquilo no sustituido, y alquilo sustituido; e  
15 Y es O, o S;

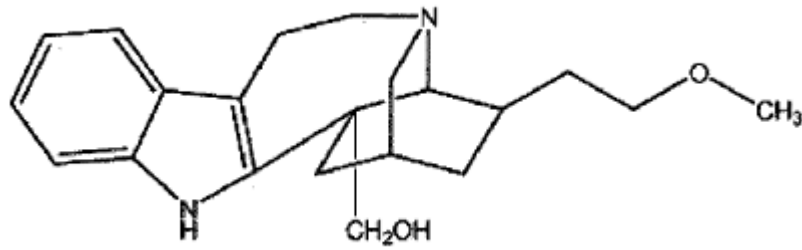
o una de sus sales farmacéuticamente aceptables;  
para su uso en la prevención de la obesidad inducida por grasa o sacarosa en un sujeto.

- 20 2. El compuesto para su uso de acuerdo con la reivindicación 1, en el que el sujeto es un ser humano, o en el que  $R^3$   
y  $R^4$  son H, o en el que  $R^{12}$  es H.  
3. El compuesto para su uso de acuerdo con la reivindicación 1, en el que  $R^1$  es  $CO_2R^5$ , preferentemente en el que  
 $R^5$  es  $CH_3$ .  
4. El compuesto para su uso de acuerdo con la reivindicación 1, en el que  $R^1$  es  $CH_2OH$ .  
5. El compuesto para su uso de acuerdo con la reivindicación 1, en el que n es 2 y  $R^2$  es  $YR^8$ , opcionalmente en el  
25 que Y es O, y, opcionalmente, en el que  $R^8$  es  $CH_3$ , o en el que  $R^8$  es  $CH_2Ph$ .  
6. El compuesto para su uso de acuerdo con la reivindicación 5, en el que  $R^8$  es  $CH_2OCH_2CH_2OCH_3$ .  
7. El compuesto para su uso de acuerdo con la reivindicación 1, en el que n es 2 y  $R^2$  es YH, preferentemente en el  
que Y es O.  
8. El compuesto para su uso de acuerdo con la reivindicación 1, en el que n es 2 y  $R^2$  es  $YC(O)R^8$ , opcionalmente en  
30 el que Y es O y, opcionalmente, en el que  $R^8$  es  $(CH_2)_mCH_3$  y en el que m es de 0 a 20, tal como en el que m es 10.  
9. El compuesto para su uso de acuerdo con la reivindicación 1, en el que el compuesto tiene la fórmula:

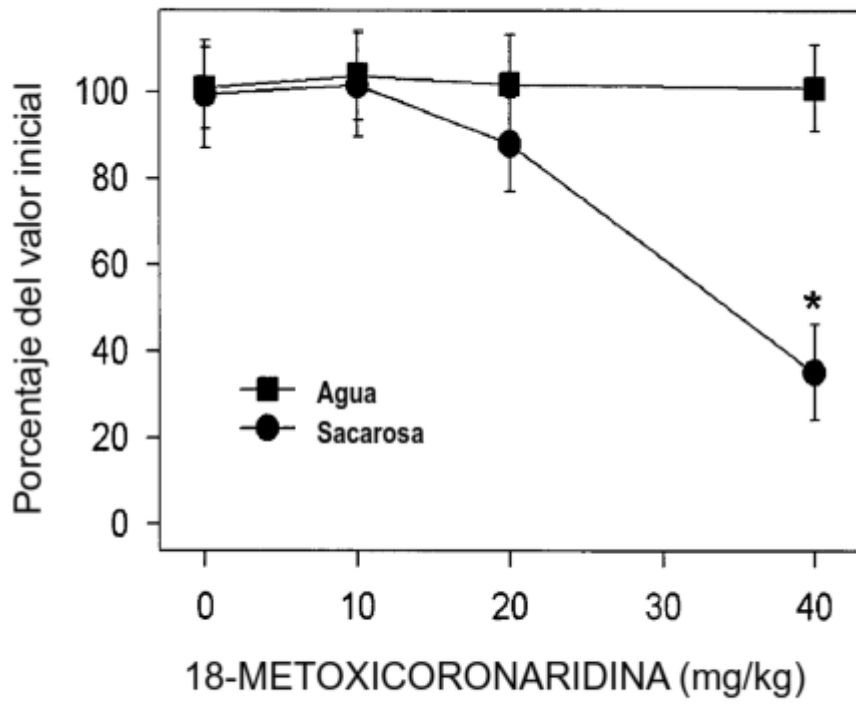


o  
en el que el compuesto tiene la fórmula:

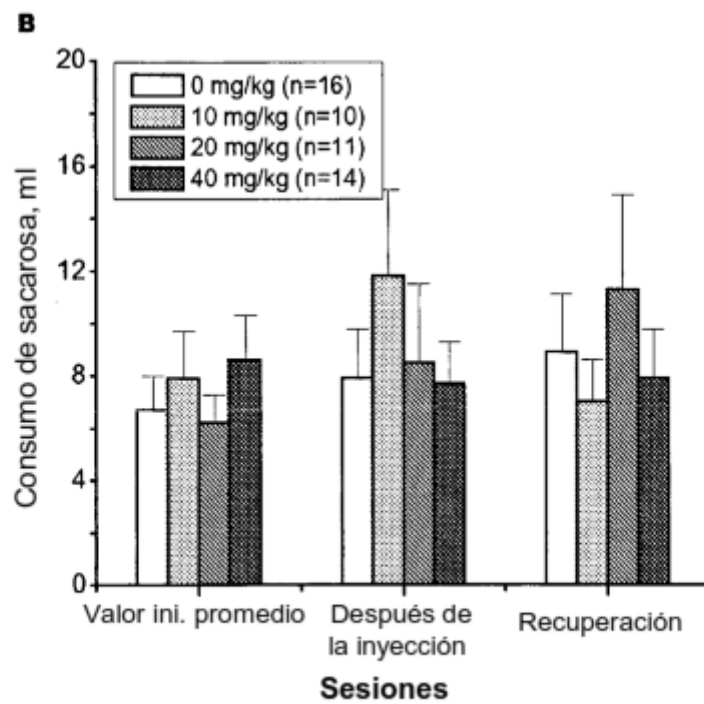
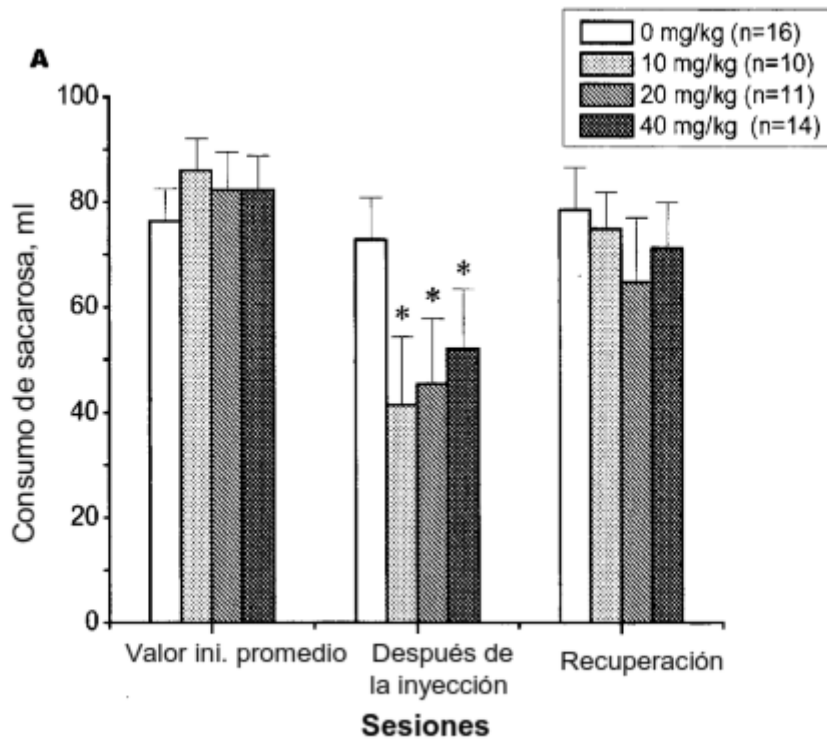




- 5 10. El compuesto para su uso de acuerdo con la reivindicación 1, en el que el compuesto es para una administración seleccionada entre grupo que consiste en la administración por vía oral, tópica, parenteral, subcutánea, intravenosa, intramuscular, intraperitoneal, instilación intranasal, aplicación a membranas mucosas, intraventricular, por vía intracerebral, rectal, y combinaciones de las mismas.
11. El compuesto para su uso de acuerdo con la reivindicación 1, en el que el compuesto es para su administración en forma de una composición que comprende un transportador farmacéuticamente aceptable.
12. El compuesto para su uso de acuerdo con la reivindicación 1, en el que dicho uso comprende:  
una dosis eficaz del compuesto para su administración.
- 10 13. El compuesto para su uso de acuerdo con la reivindicación 12, en el que dicha dosis eficaz comprende de 10 a 40 mg/kg del compuesto.
14. El compuesto para su uso de acuerdo con la reivindicación 13, en el que dicho uso comprende:  
la dosis del compuesto una vez al día para administración.

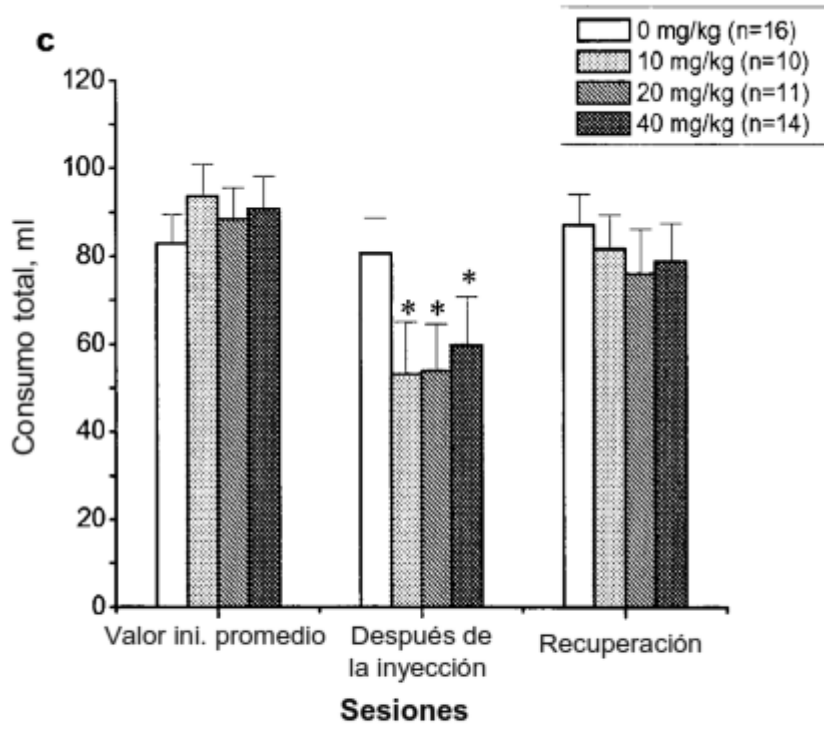


**Figura 1**

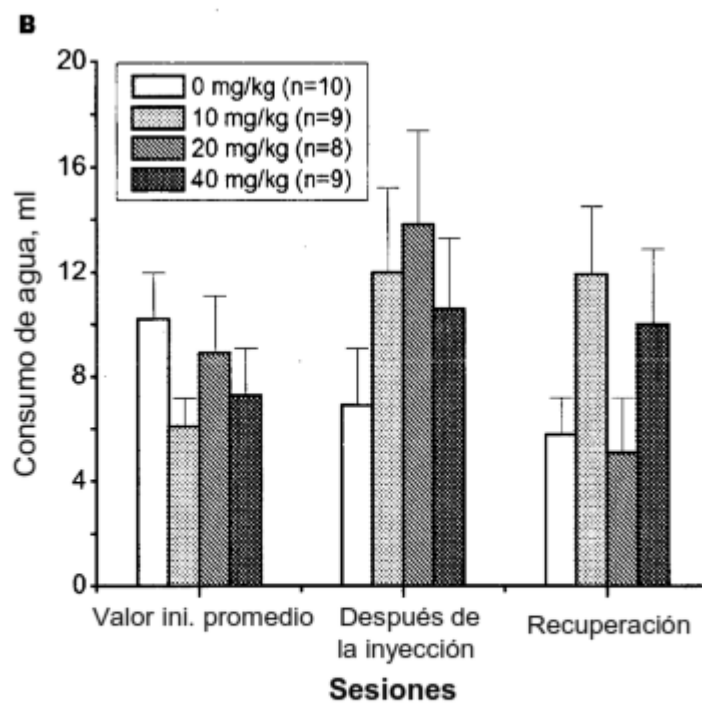
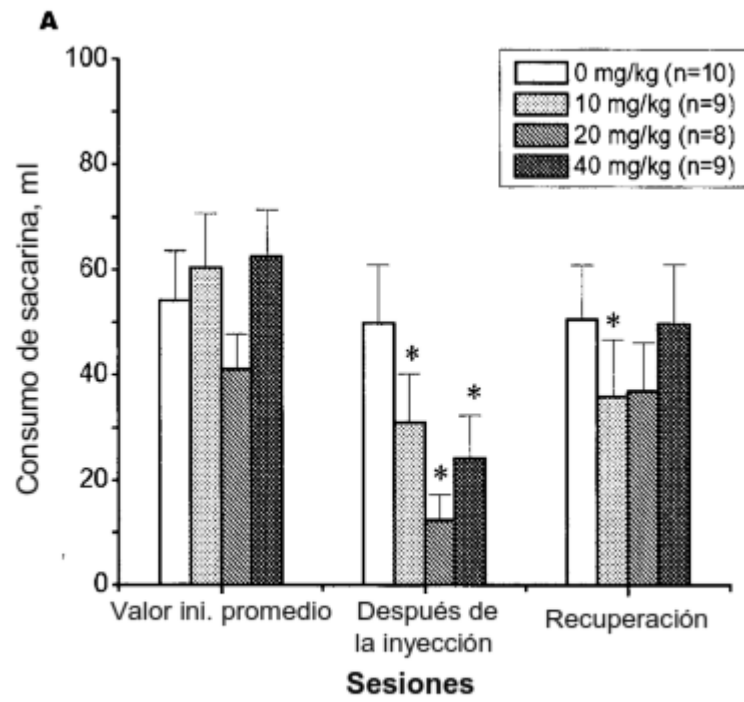


Figuras 2 A-B

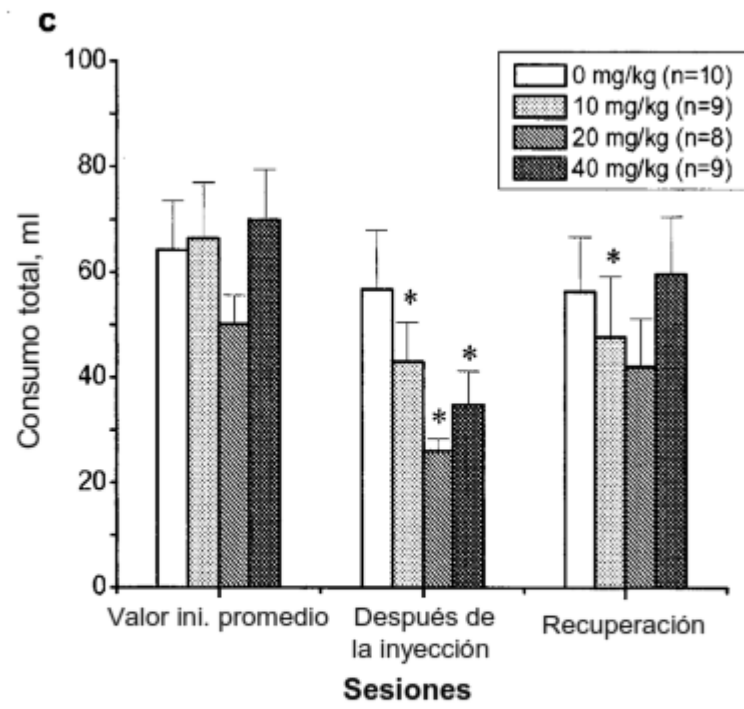




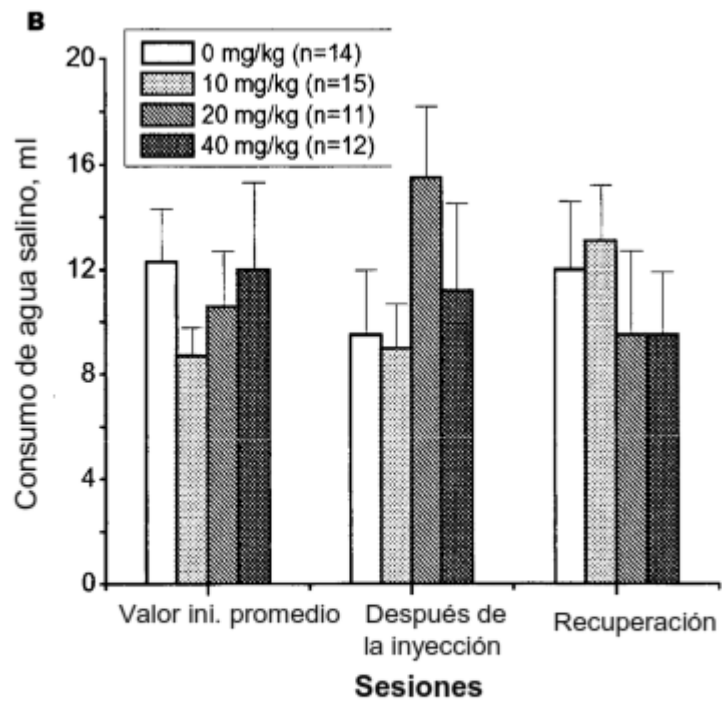
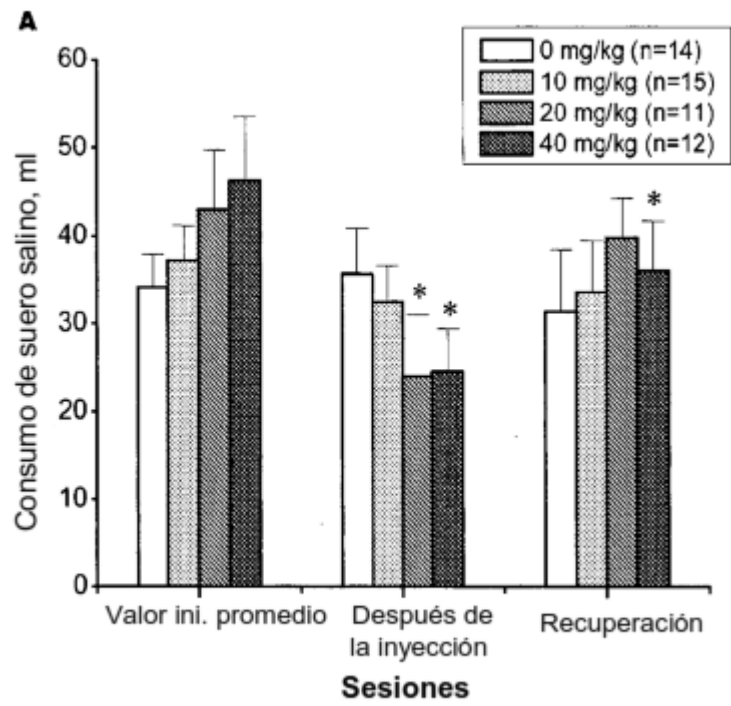
**Figura 2 C**



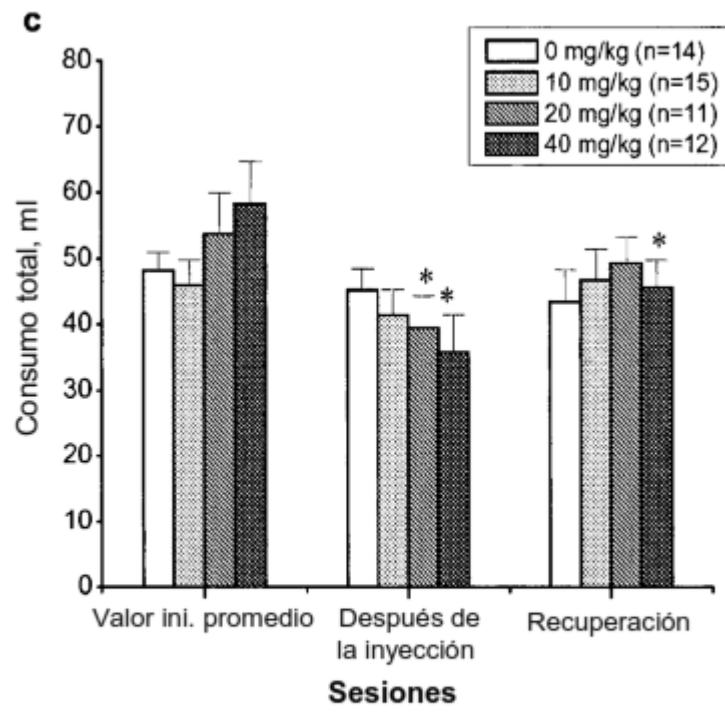
**Figuras 3AB**



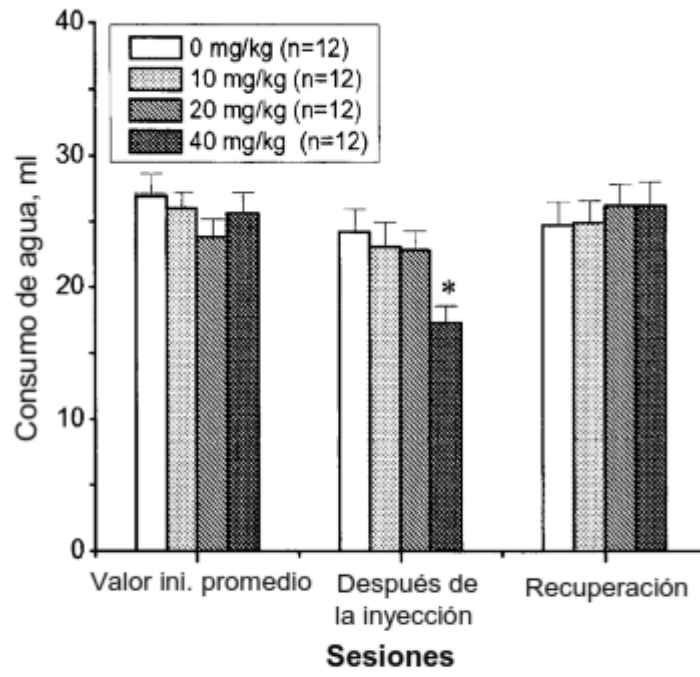
**Figura 3 C**



**Figura 4 A-B**



**Figura 4 C**



**Figura 5**

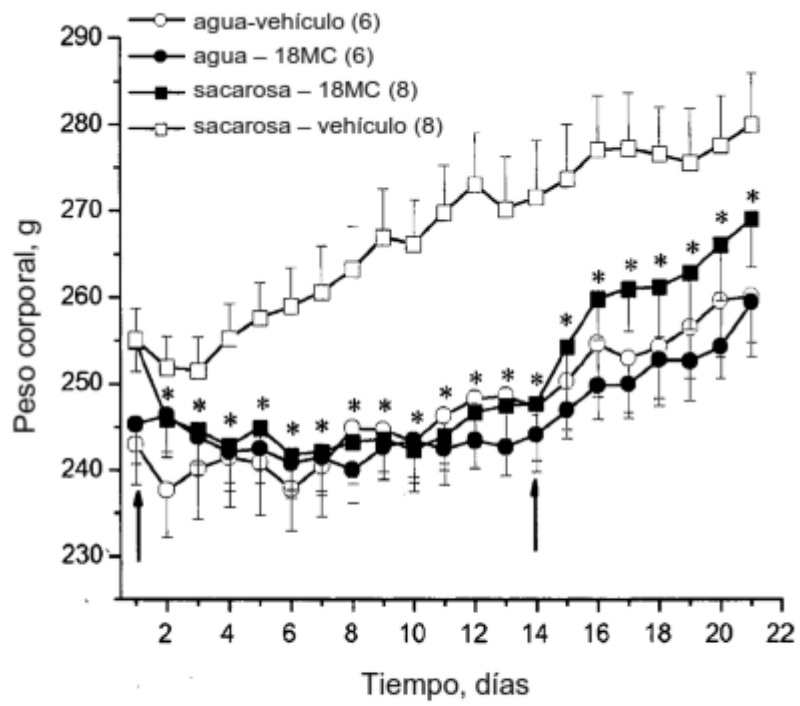
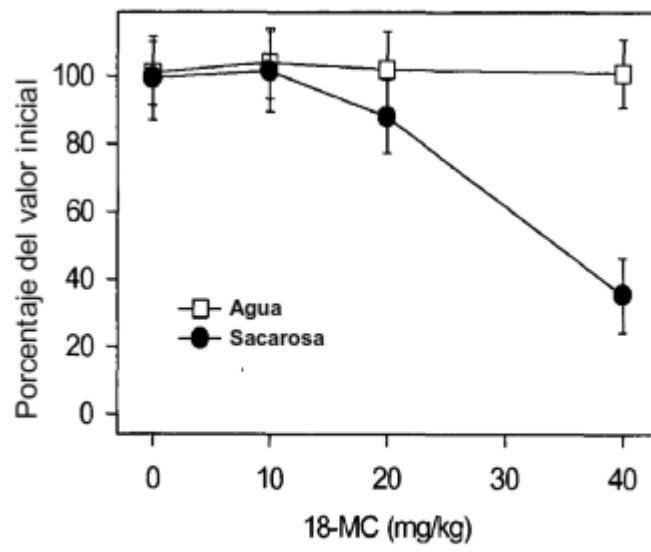


Figura 6



**Figura 7**



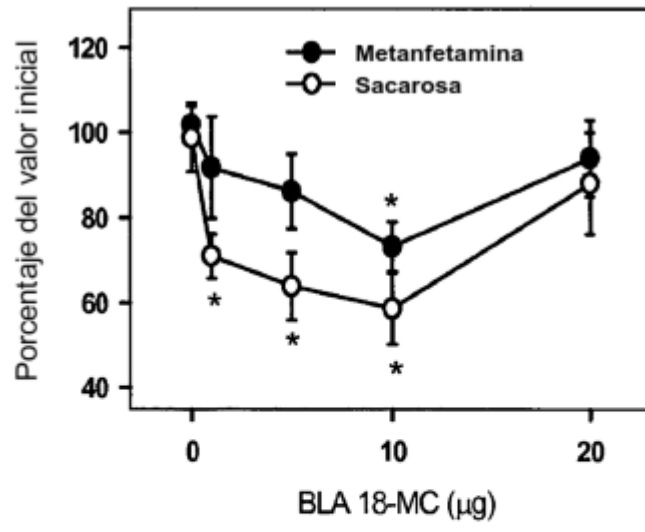
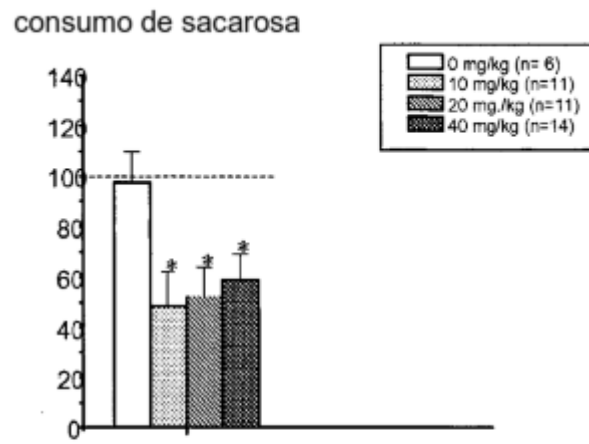
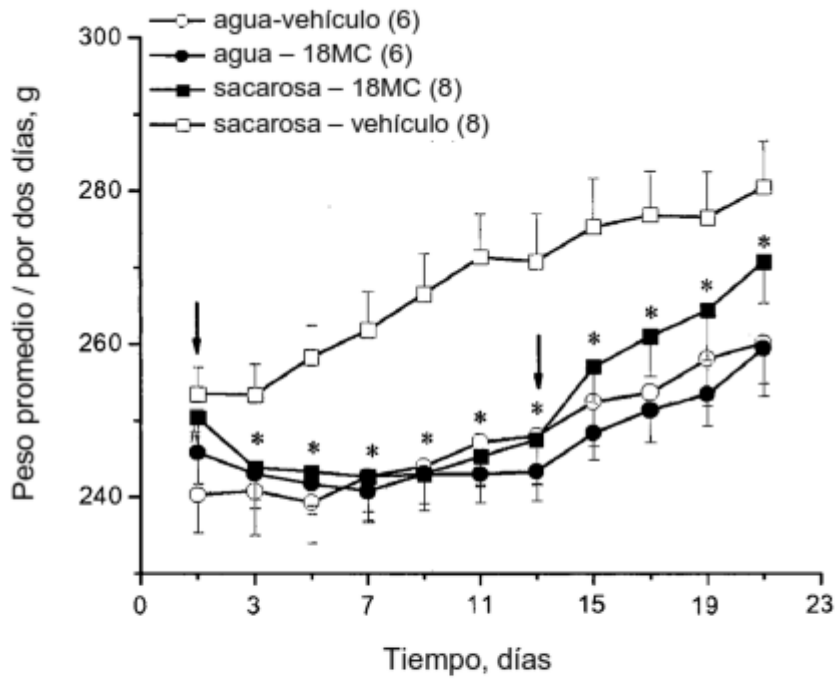


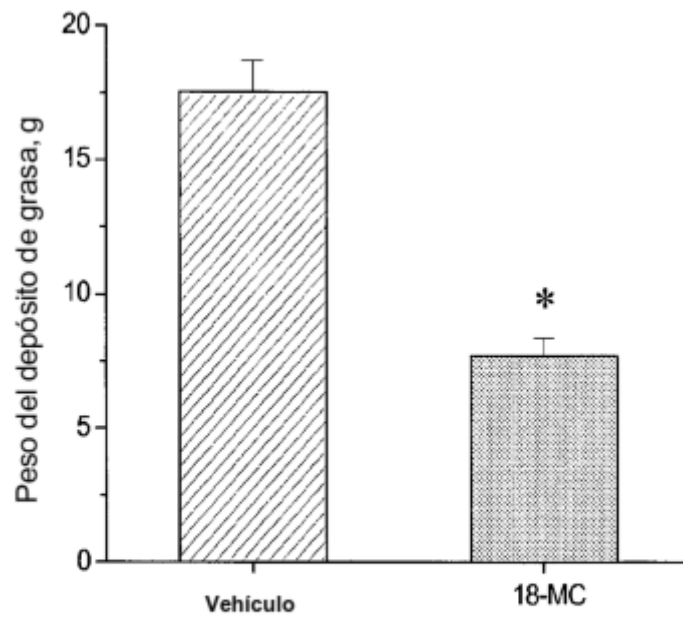
Figura 8



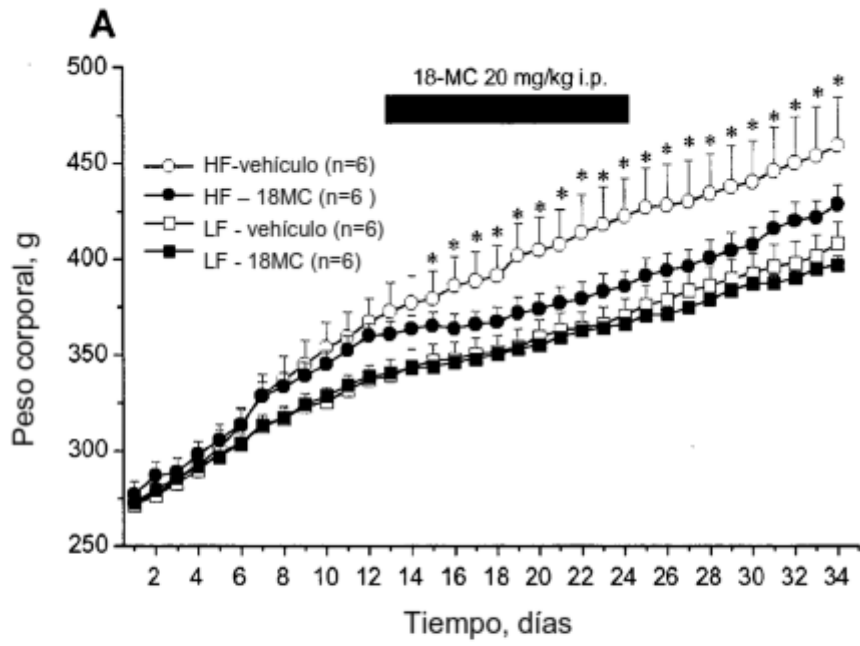
**Figura 9**



**Figura 10**



**Figura 11**



**Figura 12**