

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 635 415**

51 Int. Cl.:

<b>C07D 471/04</b>	(2006.01)	<b>A61K 8/49</b>	(2006.01)
<b>A61K 8/69</b>	(2006.01)		
<b>A61Q 19/06</b>	(2006.01)		
<b>A61K 31/437</b>	(2006.01)		
<b>A61P 3/00</b>	(2006.01)		
<b>A61P 3/04</b>	(2006.01)		
<b>A61P 3/10</b>	(2006.01)		
<b>C07D 241/04</b>	(2006.01)		
<b>A23L 33/10</b>	(2006.01)		
<b>A23L 33/00</b>	(2006.01)		

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **28.03.2012 PCT/EP2012/055570**
- 87 Fecha y número de publicación internacional: **04.10.2012 WO12130912**
- 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **28.03.2012 E 12714605 (8)**
- 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **10.05.2017 EP 2691394**

54 Título: **Compuestos para el tratamiento del síndrome metabólico**

30 Prioridad:

**28.03.2011 US 201161468163 P**

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

**03.10.2017**

73 Titular/es:

**SJT MOLECULAR RESEARCH, S.L. (100.0%)  
Alberto Alcocer, 46B-2°  
28016 Madrid, ES**

72 Inventor/es:

**AGREDA NAVAJAS, JUAN CARLOS y  
MIKIO KASSUYA, ROBERTO**

74 Agente/Representante:

**ILLESCAS TABOADA, Manuel**

**ES 2 635 415 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**

**COMPUESTOS PARA EL TRATAMIENTO DEL SÍNDROME METABÓLICO**

**Campo de la invención**

- 5 La presente invención se refiere a nuevos compuestos  $\beta$ -carbolínicos y a su uso para el tratamiento de enfermedades metabólicas tales como el síndrome metabólico y la diabetes de tipo I y de tipo II.

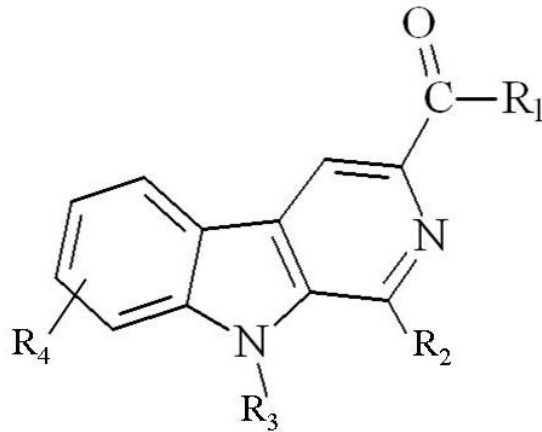
**Antecedentes de la invención**

- 10 Los compuestos  $\beta$ -carbolínicos comprenden una clase de alcaloides indol, naturales y sintéticos, que presentan una amplia diversidad de propiedades biológicas y farmacológicas importantes, tales como actividades antimicrobianas y antivirales, acción sobre el metabolismo y como poderosos agentes antitumorigénicos (1, 2). Se han desarrollado diversas investigaciones para obtener derivados de
- 15 alcaloides  $\beta$ -carbolínicos, con diferentes sustituciones en las posiciones 1, 3 y 9 del esqueleto  $\beta$ -carbolínico. Por tanto, la presente invención se refiere a la síntesis de nuevos derivados  $\beta$ -carbolínicos útiles para el tratamiento del síndrome metabólico y, particularmente para el tratamiento de la diabetes, que presentan actividad terapéuticamente mejorada en comparación con compuestos similares existentes en la técnica anterior, incluso a dosis inferiores. El síndrome metabólico representa un conjunto de factores, tales como hipertensión, obesidad, hiperlipidemia y diabetes (3), entre otros, asociado con un
- 20 riesgo aumentado de enfermedades cardiovasculares. El síndrome metabólico es cada vez más común, principalmente como resultado del aumento en la frecuencia de la obesidad (4). Aunque generalmente se acepta que la intervención clínica de primera línea para el síndrome metabólico es el cambio del estilo de vida, en muchos pacientes esto no es suficiente para normalizar los factores de riesgo y por tanto el riesgo residual podría ser lo suficientemente alto para justificar una terapia con fármacos. Existe un
- 25 creciente interés en estrategias terapéuticas que puedan dirigirse a factores de riesgo múltiples más eficazmente, minimizando de esta manera problemas de polifarmacia (3, 4).

- WO2010/080756 describe harmina y derivados de la misma para reducir el peso corporal, reducir el porcentaje de grasa corporal, tratar la obesidad, facilitar o promover la pérdida de peso, facilitar o
- 30 promover el mantenimiento del peso deseado y prevenir o disminuir la ganancia de peso no deseada y menciona el tratamiento de los desórdenes asociados a la obesidad y con los porcentajes de grasa corporal superiores a lo normal, tales como la diabetes tipo II, la intolerancia a la glucosa, la enfermedad arterial coronaria, la presión arterial alta y la aterosclerosis.

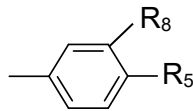
35 **Descripción de la invención**

La invención se refiere, tal como se describe en las reivindicaciones, a un compuesto de fórmula general I y cualquier sal farmacéutica, cosmética o de calidad alimentaria aceptable de los mismos:



donde, independientemente,

- R<sub>2</sub> es un anillo bencénico sustituido seleccionado entre:



- 5
- R<sub>3</sub> se puede seleccionar entre: H, un radical hidrocarbonado seleccionado entre alquilo lineal o ramificado de 1 a 5 carbonos; o un grupo bencilo;
  - R<sub>4</sub> se puede seleccionar entre: H, un radical hidrocarbonado seleccionado entre alquilo lineal o ramificado de 1 a 5 carbonos; radicales hidroxilo o alcoxi; o halógeno

donde, independientemente,

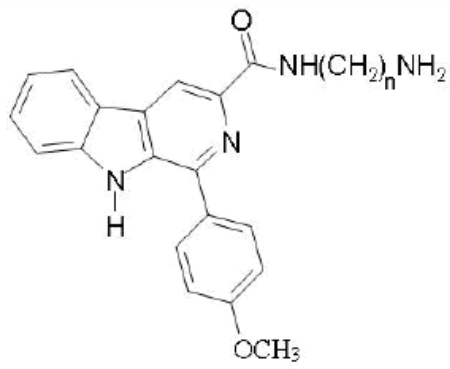
- 10
- R<sub>3</sub>, cuando es un radical hidrocarbonado seleccionado entre un alquilo lineal de 1 a 5 carbonos, es metilo;
  - R<sub>4</sub>, cuando es un radical hidrocarbonado seleccionado entre un alquilo lineal de 1 a 5 carbonos, es metilo;
- R<sub>4</sub>, cuando es un radical alcoxi es un radical metoxi;
- 15
- y
- R<sub>4</sub>, cuando es un halógeno es flúor:
- R<sub>8</sub> puede seleccionarse entre: H; hidroxilo; alcoxi

donde,

- 20
- R<sub>1</sub> es un grupo NH-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-NH<sub>2</sub>, siendo el valor de n=2 o 3, y
  - R<sub>5</sub> es *p*-OCH<sub>3</sub>.

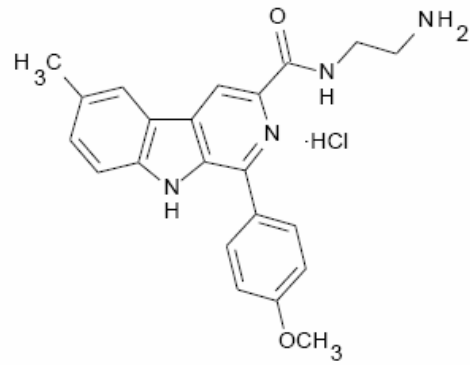
Otro aspecto de la invención se refiere a un compuesto de fórmula general I, tal como se describe anteriormente, seleccionado entre: 4a, 5a, 17a, 17b, 17c, 21a, 21b, 21c, 21d, 21e, 21f, 23a, 23b, 23c, 23d, 23e, 26a o 26b, tal como sigue:

25

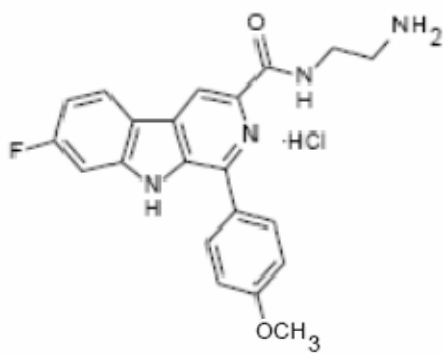


n=2 **(4a)**

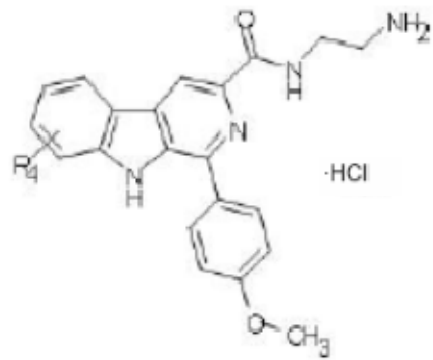
n=3 **(5a)**



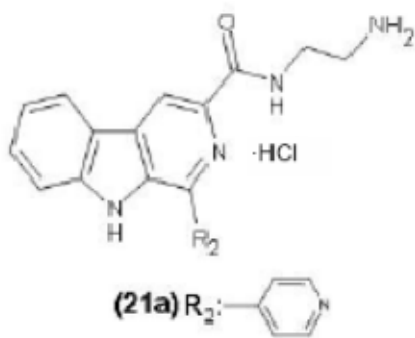
**(17a)**




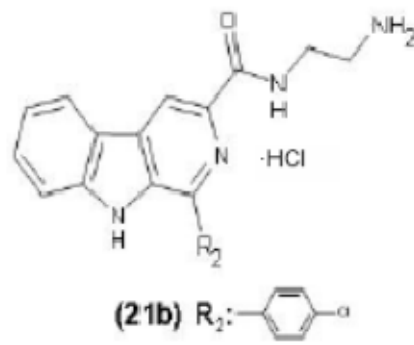
**(17b)**



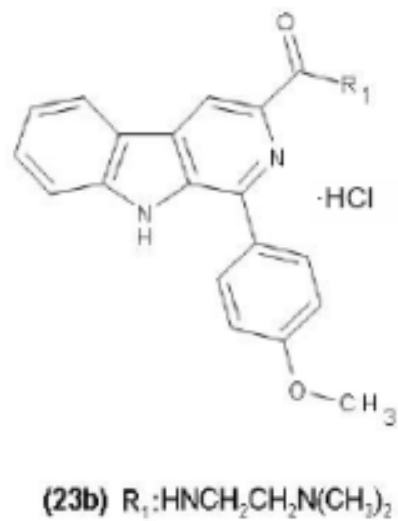
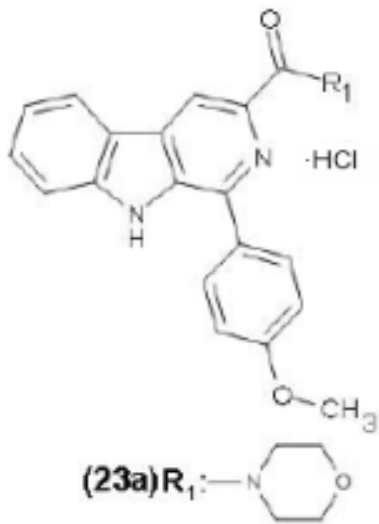
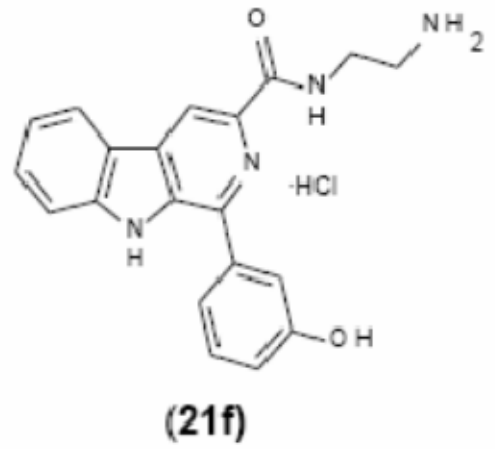
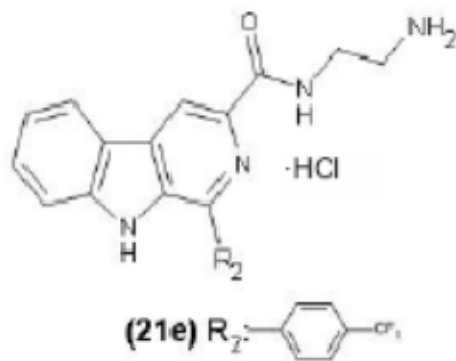
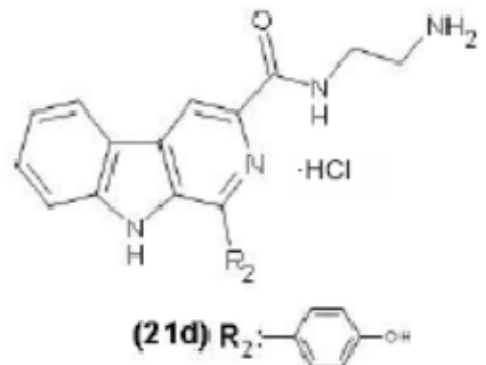
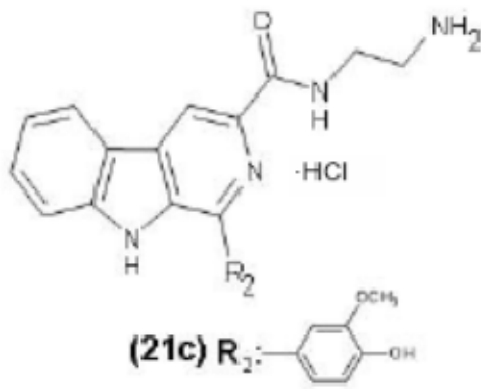
**(17c)** R<sub>4</sub>: 6-OCH<sub>3</sub>

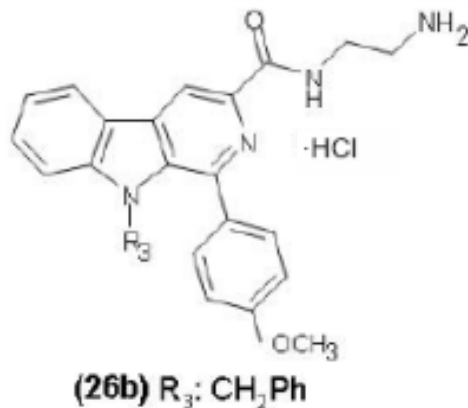
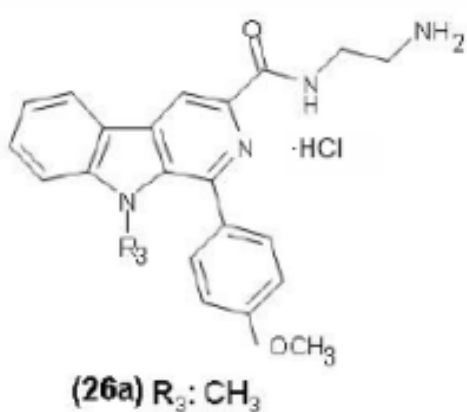
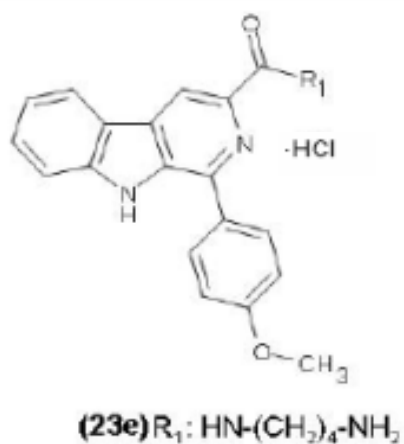
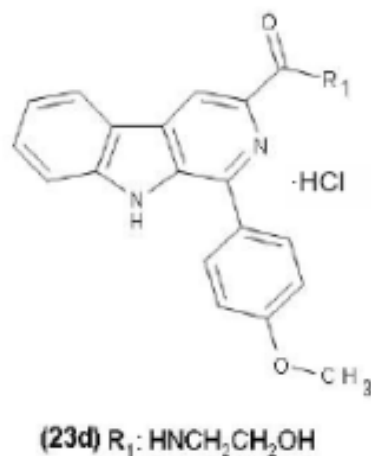
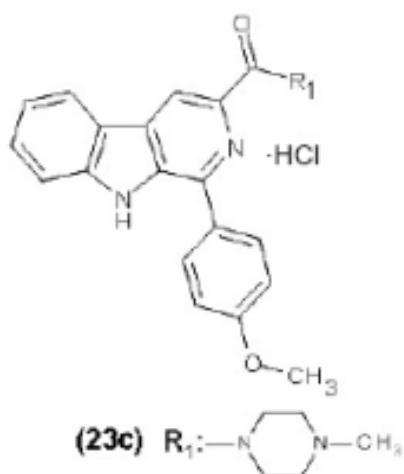


**(21a)** R<sub>2</sub>: 

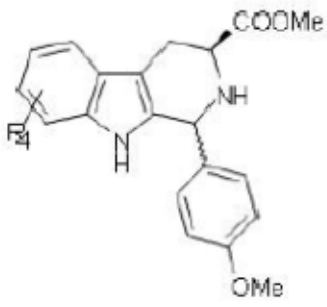


**(21b)** R<sub>2</sub>: 

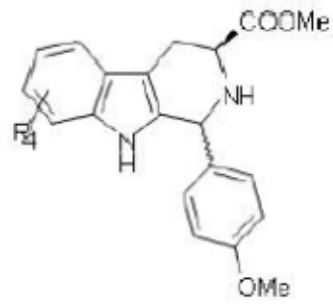




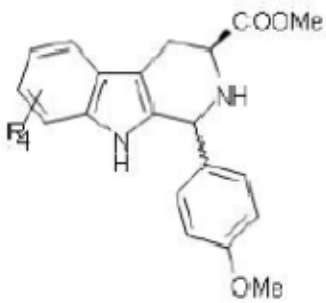
Un aspecto adicional de la invención se refiere a compuestos intermedios en la síntesis de compuestos de fórmula general I, tal como se describe anteriormente, seleccionados entre: 14a, 14b, 14c, 15a, 15c, 16a, 16b, 16c, 18a, 18b, 18e, 18f, 19a, 19e, 19f, 20a, 20b, 20c, 20d, 20e, 20f, 22a, 22b, 22c, 22d, 22e, 24a, 24b, 25a, o 25b, tal como sigue:



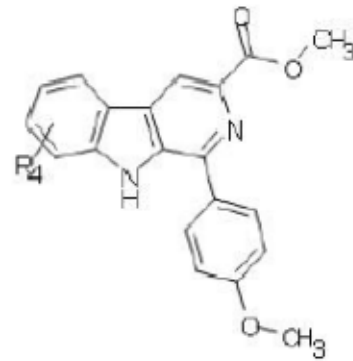
(14a) R<sub>4</sub>: 6-CH<sub>3</sub>



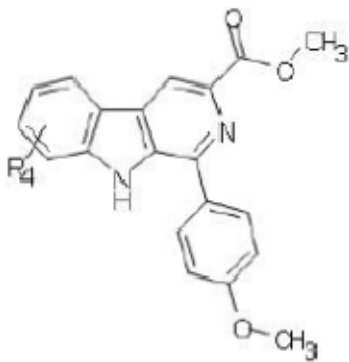
(14b) R<sub>4</sub>: 7-F



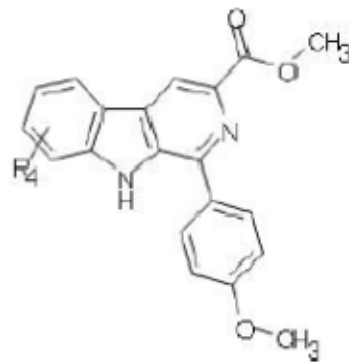
(14c) R<sub>4</sub>: 6-OCH<sub>3</sub>



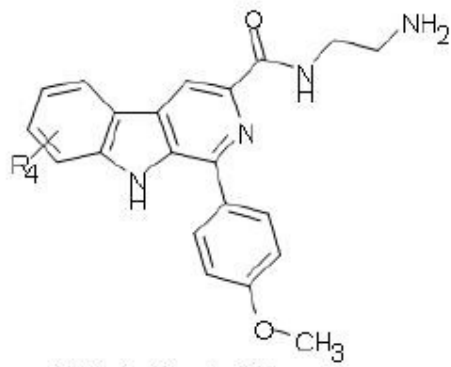
(15a) R<sub>4</sub>: 6-CH<sub>3</sub>



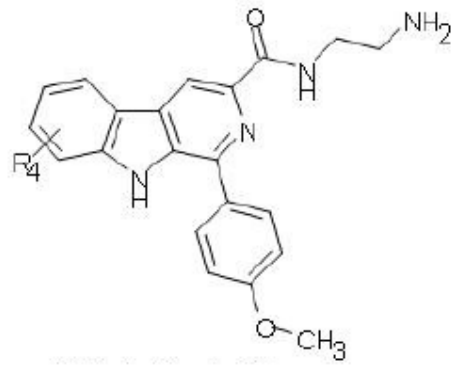
(15b) R<sub>4</sub>: 6-F



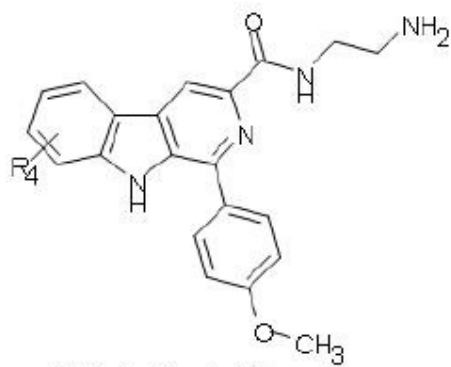
(15c) R<sub>4</sub>: 6-OCH<sub>3</sub>



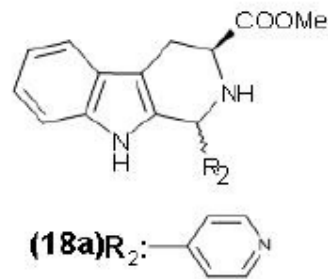
(16a) R<sub>4</sub>: 6-CH<sub>3</sub>




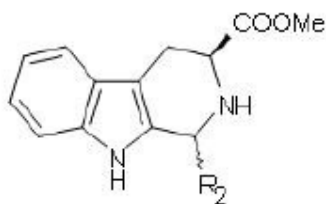
(16b) R<sub>4</sub>: 7-F

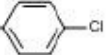


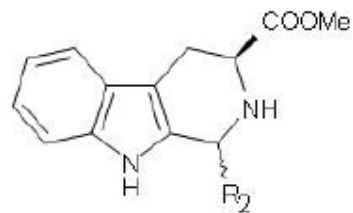
(16c) R<sub>4</sub>: 6-OCH<sub>3</sub>

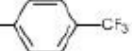


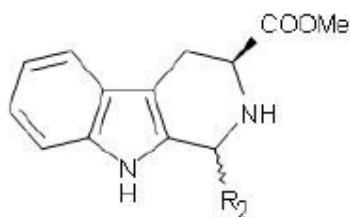
(18a) R<sub>2</sub>: 

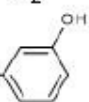


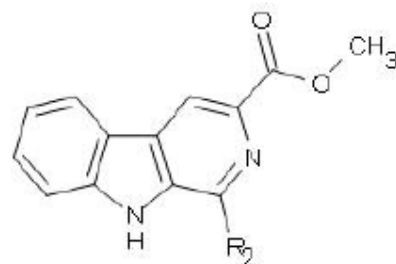
(18b) R<sub>2</sub>: 




(18e) R<sub>2</sub>: 

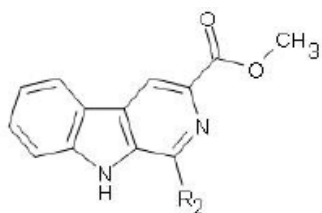


(18f) R<sub>2</sub>: 

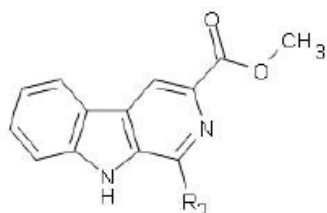


(19a) R<sub>2</sub>: 

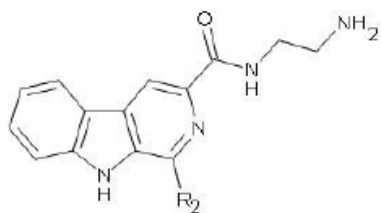




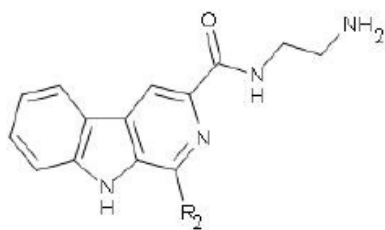
(19e) R<sub>2</sub>:



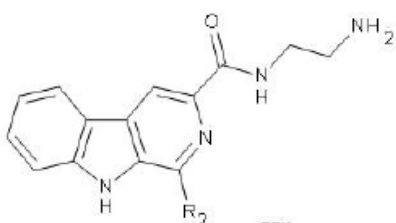
(19f) R<sub>2</sub>:



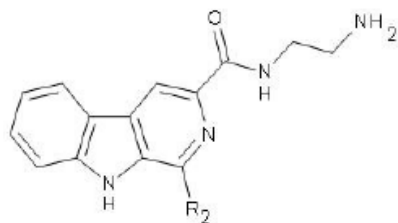
(20a) R<sub>2</sub>:



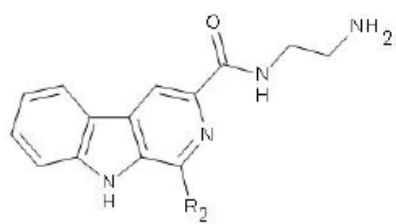
(20b) R<sub>2</sub>:



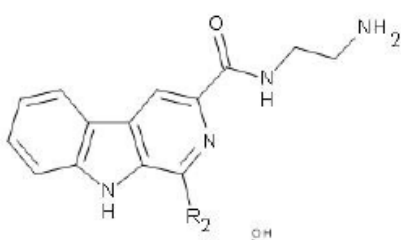
(20c) R<sub>2</sub>:



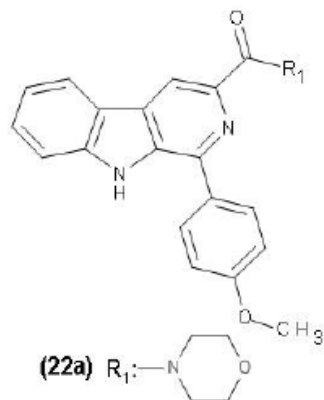
(20d) R<sub>2</sub>:



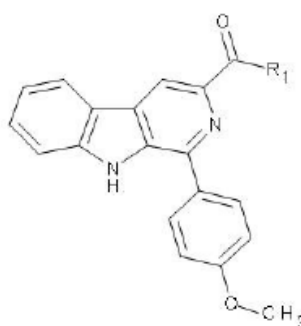
(20e) R<sub>2</sub>:



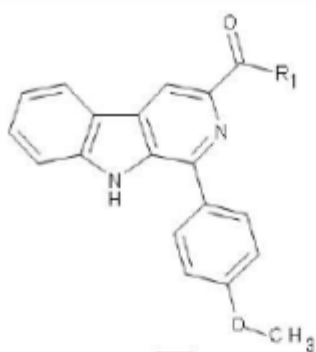
(20f) R<sub>2</sub>:



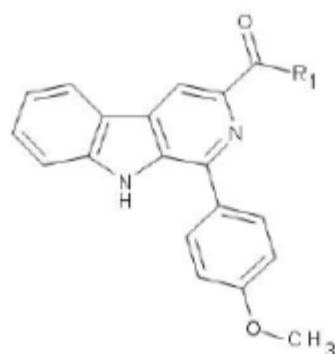
(22a) R<sub>1</sub>:



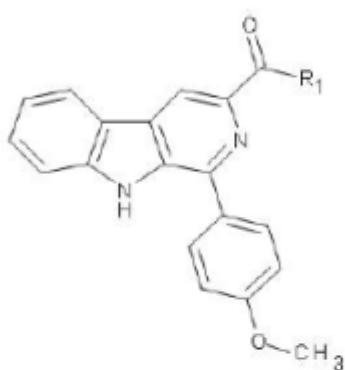
(22b) R<sub>1</sub>:  $\text{HNCH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$



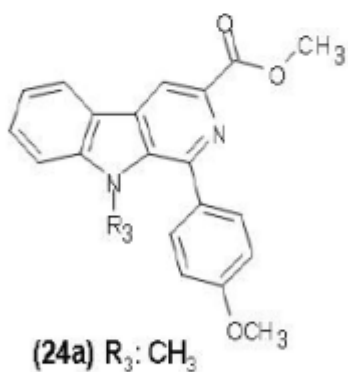
(22c)  $R_1$ :  $-N(CH_2)_5N-CH_3$



(22d)  $R_1$ :  $HNCH_2CH_2OH$



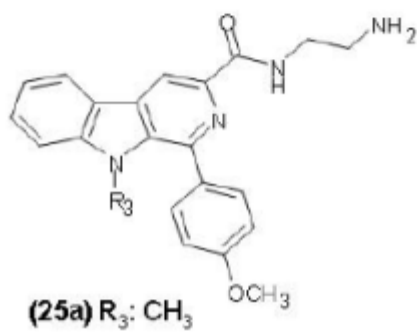
(22e)  $R_1$ :  $HN-(CH_2)_4-NH_2$



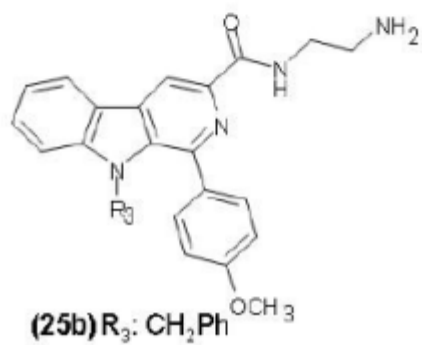
(24a)  $R_3$ :  $CH_3$



(24b)  $R_3$ :  $CH_2Ph$



(25a)  $R_3$ :  $CH_3$



(25b)  $R_3$ :  $CH_2Ph$

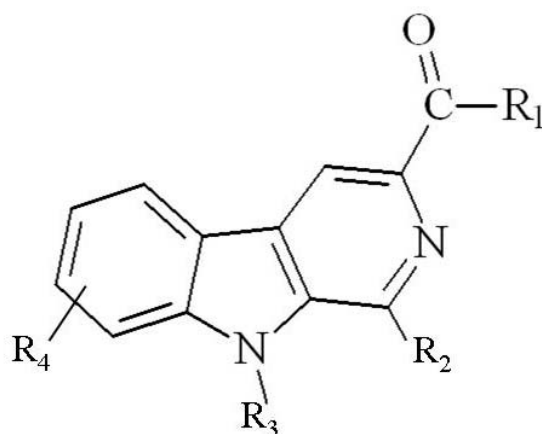
Otro aspecto de la presente invención se refiere a una composición farmacéutica que comprende al menos un compuesto de fórmula general I, tal como se describe anteriormente, incluyendo sus sales farmacéuticamente aceptables, o combinaciones de los mismos y, opcionalmente, al menos un compuesto inerte, vehículo o excipiente.

5 Un aspecto adicional de la presente invención se refiere a una composición cosmética que comprende al menos un compuesto de fórmula general I, tal como se describe anteriormente, incluyendo sus sales cosméticamente aceptables, o combinaciones de los mismos y, opcionalmente, al menos un compuesto inerte, vehículo o excipiente.

Otro aspecto adicional de la presente invención se refiere a una composición nutracéutica o aditiva alimenticia funcional que comprende al menos un compuesto de fórmula general I, tal como se describe anteriormente, incluyendo sus sales de calidad alimentaria admisibles, o combinaciones de los mismos y, opcionalmente, al menos un compuesto inerte, vehículo o excipiente.

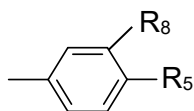
Otro aspecto adicional de la presente invención se refiere al compuesto de fórmula general I o a la composición, tal como se describen anteriormente, para uso como medicamento.

15 Un aspecto de la presente invención se refiere a un compuesto de fórmula I y a cualquier sal farmacéutica aceptable del mismo:



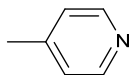
donde, independientemente,

- R<sub>2</sub> se puede seleccionar entre: un anillo bencénico sustituido seleccionado entre:



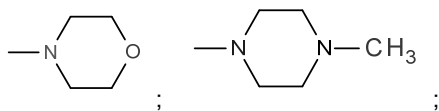
20

y el anillo heterocíclico



;

- R<sub>3</sub> se puede seleccionar entre: H; un radical hidrocarbonado seleccionado entre alquilo lineal o ramificado de 1 a 5 carbonos; o un grupo bencilo;
- 25 - R<sub>4</sub> se puede seleccionar entre: H, un radical hidrocarbonado seleccionado entre alquilo lineal o ramificado de 1 a 5 carbonos; radicales hidroxilo o alcoxi; o halógeno donde, independientemente,
- R<sub>1</sub> se selecciona entre: NH-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-NH<sub>2</sub>, siendo n un valor de 2 o 3; NH=N-CH-fenil-R<sub>7</sub>; y una amina cíclica seleccionada entre:



- 5
- R<sub>3</sub>, cuando es un radical hidrocarbonado seleccionado entre un alquilo lineal de 1 a 5 carbonos, es metilo;
  - R<sub>4</sub>, cuando es un radical hidrocarbonado seleccionado entre un alquilo lineal de 1 a 5 carbonos, es metilo;
  - R<sub>4</sub>, cuando es un radical alcoxi es un radical metoxi; y cuando R<sub>4</sub> es un halógeno es flúor;
  - R<sub>5</sub> puede seleccionarse entre: H; alcoxi; halógeno; hidroxilo; o halo-alquilo, y donde R<sub>1</sub> cuando es un grupo NH-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-NH<sub>2</sub>, siendo n un valor de 2 o 3, R<sub>5</sub> es *p*-OCH<sub>3</sub>;
  - R<sub>7</sub> puede seleccionarse entre: H o NO<sub>2</sub>; y donde R<sub>1</sub> cuando es un grupo NH-N=CH-fenil, R<sub>5</sub> es *p*-OCH<sub>3</sub> y cuando R<sub>1</sub> es un grupo NH-N=CH-fenil sustituido con un grupo *p*-NO<sub>2</sub>, R<sub>5</sub> es H;
  - R<sub>8</sub> puede seleccionarse entre: H; hidroxilo; alcoxi;

10

o una composición que comprende el mismo, para uso en el tratamiento o prevención del síndrome metabólico, enfermedad metabólica o trastornos metabólicos.

15

Otro aspecto de la presente invención se refiere a un compuesto de fórmula general I, tal como se describe anteriormente, y cualquier sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o una composición que comprende el mismo, para uso en el tratamiento o prevención de la diabetes. Otro aspecto de la invención se refiere a un compuesto de fórmula general I, tal como se describe anteriormente, y cualquier sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o una composición que comprende el mismo, para uso en el tratamiento o prevención de la hipertensión.

20

Otro aspecto de la invención se refiere a un compuesto de fórmula general I, tal como se describe anteriormente, y cualquier sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o una composición que comprende el mismo, para uso en el tratamiento o prevención de la hiperlipidemia.

25

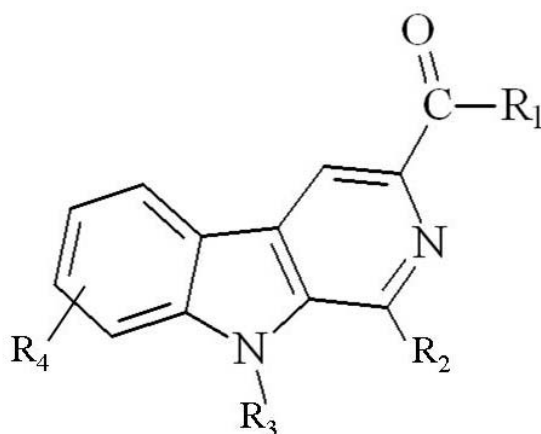
Otro aspecto de la presente invención se refiere a un compuesto de fórmula general I, tal como se describe anteriormente, y cualquier sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o una composición que comprende el mismo, para uso en el tratamiento o prevención de la hipercolesterolemia.

30

Otro aspecto de la presente invención se refiere a un compuesto de fórmula general I, tal como se describe anteriormente, y cualquier sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o una composición que comprende el mismo, para uso en el tratamiento o prevención de la hipertrigliceridemia.

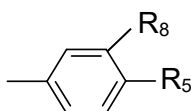
Otro aspecto de la invención se refiere a un compuesto de fórmula general I, tal como se describe anteriormente, y cualquier sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o una composición que comprende el mismo, para uso en el tratamiento o prevención de la obesidad o el sobrepeso.

Otro aspecto de la presente invención se refiere al uso del compuesto de fórmula general I o cualquier sal cosméticamente aceptable del mismo:



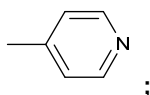
donde, independientemente,

- R<sub>2</sub> se puede seleccionar entre: un anillo bencénico sustituido seleccionado entre:



5

y el anillo heterocíclico



- R<sub>3</sub> se puede seleccionar entre: H; un radical hidrocarbonado seleccionado entre alquilo lineal o ramificado de 1 a 5 carbonos; o un grupo bencilo;
- R<sub>4</sub> se puede seleccionar entre: H; un radical hidrocarbonado seleccionado entre alquilo lineal o ramificado de 1 a 5 carbonos; radicales hidroxilo o alcoxi; o halógeno

10

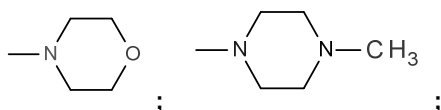
donde, independientemente,

- R<sub>1</sub> se selecciona entre: NH-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-NH<sub>2</sub>,  
siendo n un valor de 2 o 3; NH-N=CH-fenil-R<sub>7</sub>;

y

15

una amina cíclica seleccionada entre:

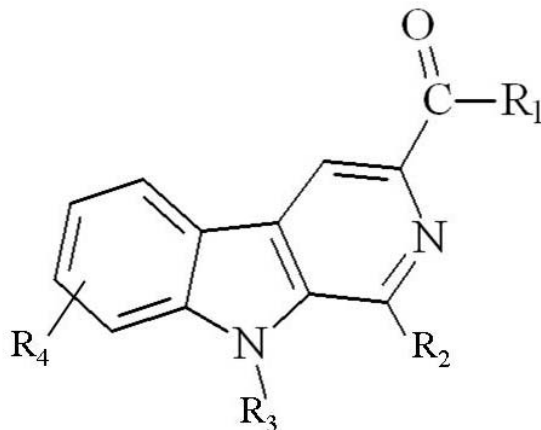


- R<sub>3</sub>, cuando es un radical hidrocarbonado seleccionado entre un alquilo lineal de 1 a 5 carbonos, es metilo;
- R<sub>4</sub>, cuando es un radical hidrocarbonado seleccionado entre un alquilo lineal de 1 a 5 carbonos, es metilo;
- R<sub>4</sub>, cuando es un radical alcoxi es un radical metoxi; y
- R<sub>4</sub>, cuando es un halógeno es flúor;
- R<sub>5</sub> se puede seleccionar entre: H; alcoxi; halógeno; hidroxilo; o halo-alquil, y donde R<sub>1</sub> cuando es un grupo NH-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-NH<sub>2</sub>, siendo n un valor de 2 o 3, R<sub>5</sub> es *p*-OCH<sub>3</sub>;
- R<sub>7</sub> se puede seleccionar entre: H o NO<sub>2</sub>; y donde R<sub>1</sub> cuando es un grupo NH-N=CH-fenil, R<sub>5</sub> es *p*-OCH<sub>3</sub> y cuando R<sub>1</sub> es un grupo NH-N=CH-fenil sustituido con un grupo *p*-NO<sub>2</sub>, R<sub>5</sub> es H;

20

25

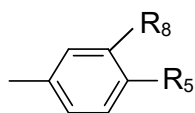
- R<sub>8</sub> se puede seleccionar entre: H; hidroxilo; alcoxi; o una composición que comprende el mismo, como cosmético para reducir el sobrepeso. Otro aspecto de la presente invención se refiere al uso del compuesto de fórmula general I o cualquier sal de calidad alimentaria aceptable del mismo:



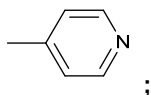
5

donde, independientemente,

- R<sub>2</sub> se puede seleccionar entre: un anillo bencénico sustituido seleccionado entre:



y el anillo heterocíclico



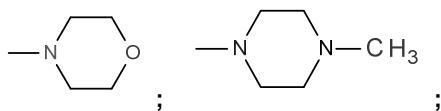
10

- R<sub>3</sub> se puede seleccionar entre: H; un radical hidrocarbonado seleccionado entre alquilo lineal o ramificado de 1 a 5 carbonos; o un grupo bencilo;
- R<sub>4</sub> se puede seleccionar entre: H; un radical hidrocarbonado seleccionado entre alquilo lineal o ramificado de 1 a 5 carbonos; radicales hidroxilo o alcoxi; o halógeno donde, independientemente,
- R<sub>1</sub> se selecciona entre: NH-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-NH<sub>2</sub>, siendo n un valor de 2 o 3; NH-N=CH-fenil-R<sub>7</sub>;

15

y

R<sub>1</sub> cuando es una amina cíclica se selecciona entre:



20

- R<sub>3</sub>, cuando es un radical hidrocarbonado seleccionado entre un alquilo lineal de 1 a 5 carbonos, es metilo;
- R<sub>4</sub>, cuando es un radical hidrocarbonado seleccionado entre un alquilo lineal de 1 a 5 carbonos, es metilo;

R<sub>4</sub>, cuando es un radical alcoxi es un radical metoxi; y

R<sub>4</sub>, cuando es un halógeno es flúor;

25

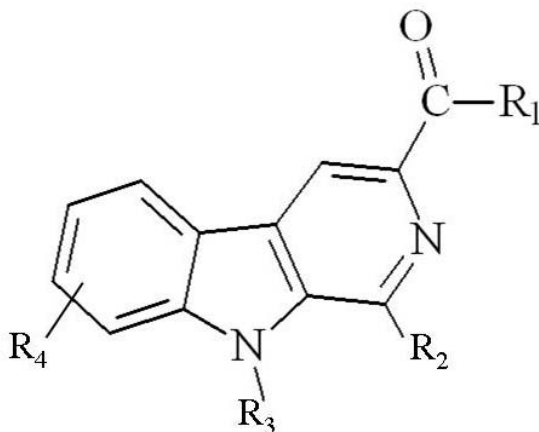
- R<sub>5</sub> se puede seleccionar entre: H; alcoxi; halógeno; hidroxilo; o halo-alquil, y donde R<sub>1</sub> cuando es un grupo NH-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-NH<sub>2</sub>, siendo n un valor de 2 o 3, R<sub>5</sub> es *p*-OCH<sub>3</sub>;
- R<sub>7</sub> se puede seleccionar entre: H o NO<sub>2</sub>; y donde R<sub>1</sub> cuando es un grupo NH-N=CH-fenil, R<sub>5</sub> es

*p*-OCH<sub>3</sub> y cuando R<sub>1</sub> es un grupo NH-N=CH-fenil sustituido con un grupo *p*-NO<sub>2</sub>, R<sub>5</sub> es H;

- R<sub>8</sub> se puede seleccionar entre: H; hidroxil; alcoxi;

o una composición que comprende el mismo, como aditivo funcional alimenticio o nutracéutico.

La descripción comprende los compuestos de fórmula general I y cualquier sal farmacéutica, cosmética o de calidad alimentario aceptable de los mismos:



donde, independientemente,

10 R<sub>1</sub> puede seleccionarse entre: mono o dialquilaminas lineales o cíclicas; aminoalquilalcoholes o aminoalquiléteres;

R<sub>2</sub> puede seleccionarse entre: anillos benceno o heterocíclicos;

15 R<sub>3</sub> puede seleccionarse entre: H; un radical hidrocarbonado seleccionado entre alquilo lineal o ramificado de 1 a 5 carbonos; o un grupo bencilo;

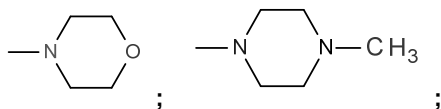
R<sub>4</sub> puede seleccionarse entre: H; un radical hidrocarbonado seleccionado entre alquilo lineal o ramificado de 1 a 5 carbonos; radicales hidroxil o alcoxi; o halógeno.

20

Son compuestos preferidos de acuerdo con la fórmula general I aquellos que, independientemente,

R<sub>1</sub> cuando es una alquilamina lineal se selecciona entre: NH-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-NH<sub>2</sub>, NH-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-R<sub>6</sub>, siendo n un valor entre 0 y 4; NH-N=CH-fenil-R<sub>7</sub>;

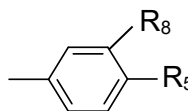
y cuando R<sub>1</sub> es una amina cíclica se selecciona entre:



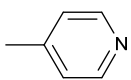
25

cuando R<sub>1</sub> es un grupo aminoalquilalcohol, es HNCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH; y cuando es un grupo aminoalquiléter, es HNCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub>

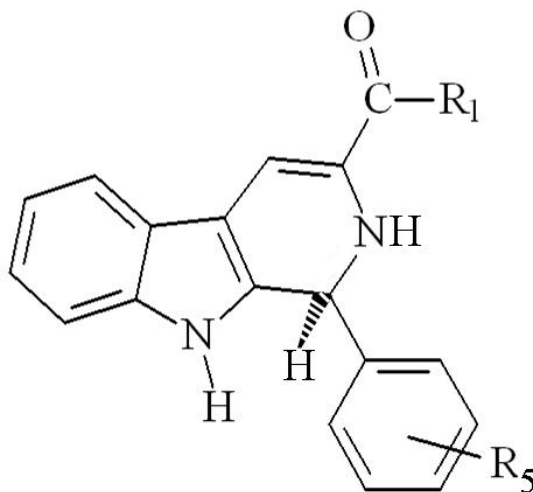
R<sub>2</sub>, cuando es un anillo bencénico sustituido se selecciona entre:



y cuando es un heterociclo es

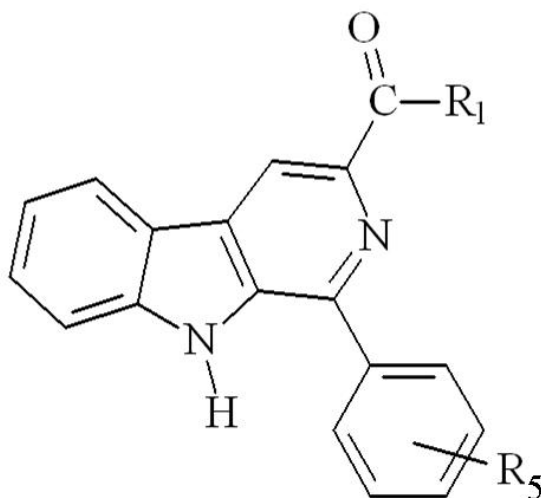


- R<sub>3</sub>, cuando es un radical hidrocarbonado seleccionado entre un alquilo lineal de 1 a 5 carbonos, es metilo;  
 R<sub>4</sub>, cuando es un radical hidrocarbonado seleccionado entre un alquilo lineal de 1 a 5 carbonos, es metilo;  
 5 R<sub>4</sub>, cuando es un radical alcoxi, es un radical metoxi; y R<sub>4</sub>, cuando es un halógeno, es flúor;  
 R<sub>5</sub> puede seleccionarse entre: H; alcoxi; halógeno; hidroxil; o halo-alquilo;  
 R<sub>6</sub> puede seleccionarse entre: un grupo alquilo, hidroxil o alcoxi;  
 R<sub>7</sub> puede seleccionarse entre: H o NO<sub>2</sub>;  
 R<sub>8</sub> puede seleccionarse entre: H; hidroxil; alcoxi;
- 10 Son compuestos preferidos aquellos en los que, R<sub>5</sub> puede seleccionarse entre: metoxi; cloro, OH o trifluorometilo, preferiblemente, cuando R<sub>5</sub> es H, R<sub>8</sub> es OH y cuando R<sub>5</sub> es OH, R<sub>8</sub> es OCH<sub>3</sub>.  
 Son compuestos preferidos aquellos en los que, R<sub>6</sub> se selecciona entre: OH, etilo o metoxi.  
 Son compuestos preferidos adicionales los que tienen la fórmula II o III



15

Fórmula II





## Fórmula III

donde, independientemente,

R<sub>1</sub> puede seleccionarse entre: OH, *p*-OCH<sub>3</sub>, NH-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-NH<sub>2</sub>, siendo n un valor entre 0 y 3; o NH-N=CH-fenil-R<sub>7</sub>;

R<sub>5</sub> puede seleccionarse entre: OCH<sub>3</sub> o H;

R<sub>7</sub> puede seleccionarse entre: H o *p*-NO<sub>2</sub>

Más particularmente, son compuestos preferidos aquellos en los que, cuando R<sub>1</sub> es un grupo OH, R<sub>5</sub> se selecciona entre H o *p*-OCH<sub>3</sub>.

Son compuestos más preferidos aquellos que tienen una fórmula II seleccionada entre la fórmula 1a, en la que R<sub>1</sub> es un grupo OH y R<sub>5</sub> es *p*-OCH<sub>3</sub>; o entre la fórmula 1b, en la que R<sub>1</sub> es un grupo OH y R<sub>5</sub> es H.

También, son compuestos preferidos aquellos en los que, cuando R<sub>1</sub> es un grupo OCH<sub>3</sub>, R<sub>5</sub> se selecciona entre H o *p*-OCH<sub>3</sub>.

Son compuestos preferidos de acuerdo con la presente descripción aquellos que tienen una fórmula II seleccionada entre: fórmula 2a, en la que R<sub>1</sub> es un grupo OCH<sub>3</sub> y R<sub>5</sub> es *p*-OCH<sub>3</sub>; entre la fórmula 2b, en la que R<sub>1</sub> es un grupo OCH<sub>3</sub> y R<sub>5</sub> es H; o que tienen una fórmula III seleccionada entre la fórmula 3a, en la que R<sub>1</sub> es un grupo OCH<sub>3</sub> y R<sub>5</sub> es *p*-OCH<sub>3</sub>, o entre la fórmula 3b, en la que R<sub>1</sub> es un grupo OCH<sub>3</sub> y R<sub>5</sub> es H.

También, son compuestos preferidos aquellos en los que, cuando R<sub>1</sub> es un grupo NH-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-NH<sub>2</sub>, siendo el valor de n = 2 ó 3, R<sub>5</sub> es *p*-OCH<sub>3</sub>.

Son compuestos preferidos de acuerdo con la presente descripción aquellos que tienen una fórmula III, seleccionada entre la fórmula 4a, en la que R<sub>1</sub> es NH(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>NH<sub>2</sub> y R<sub>5</sub> es *p*-OCH<sub>3</sub>; o entre la fórmula 5a, en la que R<sub>1</sub> es NH(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>NH<sub>2</sub> y R<sub>5</sub> es *p*-OCH<sub>3</sub>.

Son compuestos más preferidos de acuerdo con la presente descripción aquellos que tienen la fórmula III, en la que, cuando R<sub>1</sub> es un grupo NH-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-NH<sub>2</sub>, siendo el valor de n = 0, R<sub>5</sub> se selecciona entre H o *p*-OCH<sub>3</sub>.

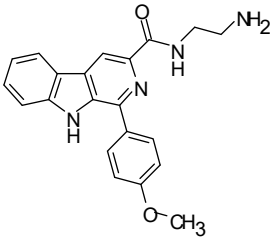
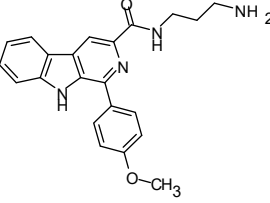
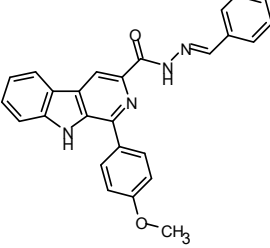
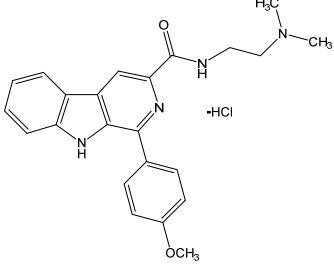
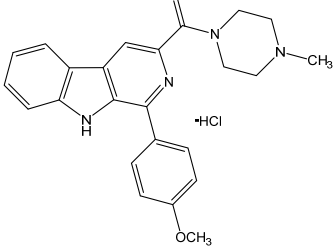
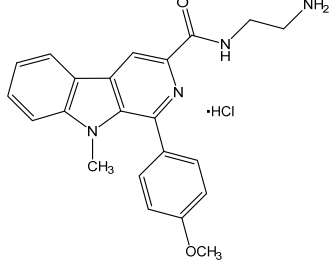
También son compuestos comprendidos en la presente descripción aquellos que tienen una fórmula III, seleccionada entre la fórmula 6a, en la que R<sub>1</sub> es NHNH<sub>2</sub> y R<sub>5</sub> es *p*-OCH<sub>3</sub>; o entre la fórmula 6b, en la que R<sub>1</sub> es NHNH<sub>2</sub> y R<sub>5</sub> es H.

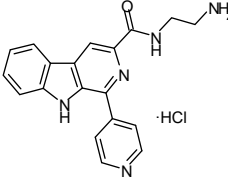
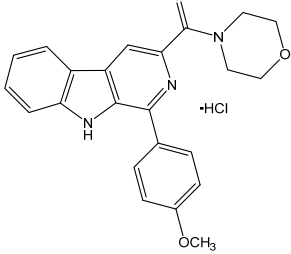
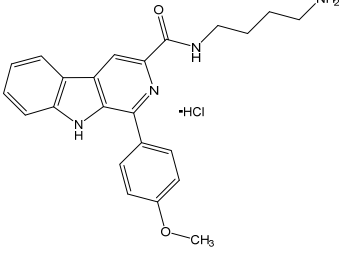
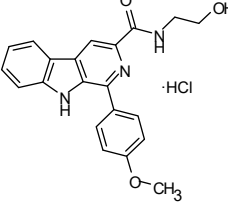
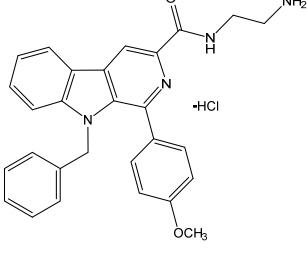
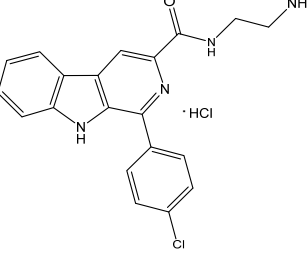
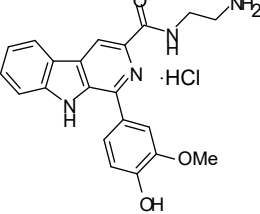
Más particularmente, son compuestos preferidos aquellos en los que, en fórmula III, cuando R<sub>1</sub> es un grupo NH-N=CH-fenilo, R<sub>5</sub> es *p*-OCH<sub>3</sub> y cuando R<sub>1</sub> es un grupo NH-N=CH-fenilo sustituido con un grupo *p*-NO<sub>2</sub>, R<sub>5</sub> es H.

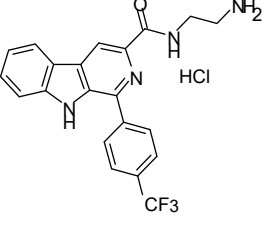
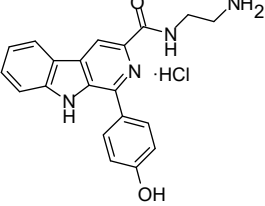
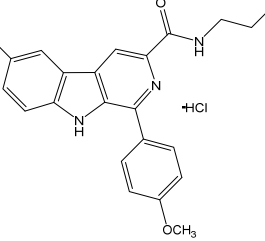
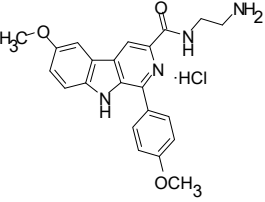
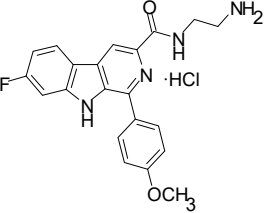
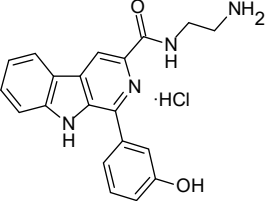
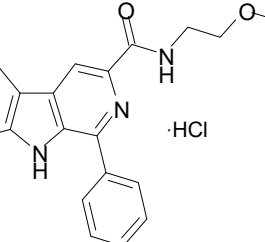
También están incluidos en el alcance de la presente descripción aquellos compuestos que tienen una fórmula III, seleccionada entre la fórmula 7a, en la que R<sub>1</sub> es un grupo NH-N=CH-fenilo y R<sub>5</sub> es *p*-OCH<sub>3</sub>; o entre la fórmula 7b, en la que R<sub>1</sub> es un grupo NH-N=CH-fenil-*p*-NO<sub>2</sub> y R<sub>5</sub> es H.

Se seleccionan compuestos aún más preferidos de acuerdo con la presente descripción entre los compuestos: 4a, 5a, 7a, 17a, 17b, 17c, 21a, 21b, 21c, 21d, 21e, 21f, 23a, 23b, 23c, 23d, 23e, 23f, 26a o 26b, como se muestra en la Tabla 1.

Tabla 1.

Compuesto	Estructura	Nombre
IFC-110248S (ANIS-NH <sub>2</sub> o 4a)		N-(etilamina)-1-benzosustituida- β-carbolina-3-carboxamida
IFC-1102-57S (5a)		N-(propilamina)-1- benzosustituida-β-carbolina-3- carboxamida
PGP-11048SR1 (ANIS-BZ o 7a)		3-(carbohidrazil-N'- fenilsustituida)-1- benzosustituida-β-carbonílica-3- carbohidrazida
JHG-1117-26 (23b)		clorhidrato de N-(2- dimetilaminoetil)-1-(4- metoxifenil)-9H-pirido[3,4- b]indolo-3-carboxamida
JHG-1117-28 (23c)		clorhidrato de [1-(4-metoxifenil)- 9H-pirido[3,4-b]indol-3-il]-(4- metilpiperazin-1-il)metanona
JHG-1117-29 (26a)		clorhidrato de N-(2-aminoetil)-1- (4-metoxifenil)-9-metil-pirido[3,4- b]indolo-3-carboxamida

<p>IFC-1102-79 (21a)</p>		<p>clorhidrato de N-(2-aminoetil)-1-(4-piridil)-9H-pirido[3,4-b]indolo-3-carboxamida</p>
<p>JHG-1117-24 (23a)</p>		<p>clorhidrato de [1-(4-metoxifenil)-9H-pirido[3,4-b]indol-3-il]-4-morfolinil-metanona</p>
<p>JHG-1117-27S2 (23e)</p>		<p>clorhidrato de N-(4-aminobutil)-1-(4-metoxifenil)-9H-pirido[3,4-b]indolo-3-carboxamida</p>
<p>JHG-1117-41 (23d)</p>		<p>clorhidrato de N-(2-hidroxietil)-1-(4-metoxifenil)-9H-pirido[3,4-b]indolo-3-carboxamida</p>
<p>JHG-1117-43 (26b)</p>		<p>clorhidrato de N-(2-aminoetil)-9-bencil-1-(4-metoxifenil)pirido[3,4-b]indolo-3-carboxamida</p>
<p>IFC-1102-92 (21b)</p>		<p>N-(2-aminoetil)-1-(4-clorofenil)-9H-pirido[3,4-b]indolo-3-carboxamida</p>
<p>IFC-1102-93 (21c)</p>		<p>clorhidrato de N-(2-aminoetil)-1-(4-hidroxi-3-metoxi-fenil)-9H-pirido[3,4-b]indolo-3-carboxamida</p>

<p>IFC-1102-96 (21e)</p>		<p>clorhidrato de N-(2-aminoetil)-1-[4-(trifluorometil)fenil]-9H-pirido[3,4-b]indolo-3-carboxamida</p>
<p>IFC-1102-94 (21d)</p>		<p>clorhidrato de N-(2-aminoetil)-1-(4-hidroxifenil)-9H-pirido[3,4-b]indolo-3-carboxamida</p>
<p>IFC-1201-04 (17a)</p>		<p>clorhidrato de N-(2-aminoetil)-6-metil-1-(4-metoxifenil)-9H-pirido[3,4-b]indolo-3-carboxamida</p>
<p>IFC-1201-07 (17c)</p>		<p>clorhidrato de N-(2-aminoetil)-6-metoxi-1-(4-metoxifenil)-9H-pirido[3,4-b]indolo-3-carboxamida</p>
<p>IFC-1201-05 (17b)</p>		<p>clorhidrato de N-(2-aminoetil)-7-fluoro-1-(4-metoxifenil)-9H-pirido[3,4-b]indolo-3-carboxamida</p>
<p>IFC-1201-06 (21f)</p>		<p>clorhidrato de N-(2-aminoetil)-1-(3-hidroxifenil)-9H-pirido[3,4-b]indolo-3-carboxamida</p>
<p>IFC-1201-09 (23f)</p>		<p>clorhidrato de N-(2-metoxietil)-1-fenil-9H-pirido[3,4-b]indolo-3-carboxamida</p>

La presente descripción también cubre todos los compuestos intermedios en la síntesis de los compuestos descritos anteriormente. Particularmente, la descripción cubre los compuestos intermedios seleccionados ente: 1a, 1b, 2a, 2b, 3a, 3b, 6a, 6b, 7b, 8, 9, 13, 14a, 14b, 14c, 15a, 15b, 15c, 16a, 16b,

16c, 18a, 18b, 18c, 18d, 18e, 18f, 19a, 19b, 19c, 19d, 19e, 19f, 20a, 20b, 20c, 20d, 20e, 20f, 22a, 22b, 22c, 22d, 22e, 22f, 24a, 24b, 25a, o 25b.

La descripción incluye composiciones farmacéuticas, cosméticas, aditivos alimenticios funcionales o nutracéuticos que comprenden al menos cualquiera de los compuestos previamente mencionados representados por las fórmulas generales I, II y III y sus sales farmacéutica, cosméticamente o de calidad alimenticia aceptables o admisibles y combinaciones de los mismos, opcionalmente con cualquier ingrediente inerte, vehículo, excipiente o similar.

La descripción también comprende cualquiera de los compuestos incluidos en la fórmula general I, II o III, tal como se ha descrito anteriormente, o cualquier composición farmacéutica que los comprenda, para uso como un medicamento o para uso en la preparación de un medicamento.

La descripción también comprende cualquiera de los compuestos incluidos en la fórmula general I, II o III, tal como se ha descrito anteriormente, o composiciones farmacéuticas que los comprendan, para uso en el tratamiento o prevención del síndrome metabólico, enfermedad metabólica o trastornos metabólicos o para uso en la preparación de un medicamento para el tratamiento o prevención del síndrome metabólico, enfermedad metabólica o trastornos metabólicos.

Preferentemente, la descripción también comprende los compuestos denominados: 4a, 5a, 7a, 21a, 21b, 21e, 23a, 23b, 23d, 23e, 23f o 26b, tomados en solitario o en combinaciones de los mismos, o composiciones farmacéuticas que los comprendan, son particularmente adecuados para uso en el tratamiento o prevención del síndrome metabólico o para uso en la preparación de un medicamento para el tratamiento o prevención del síndrome metabólico.

La descripción también comprende cualquiera de los compuestos incluidos en la fórmula general I, II o III, tal como se ha descrito anteriormente, o composiciones farmacéuticas que los comprenden, para uso en el tratamiento o prevención de la diabetes, o para uso en la preparación de un medicamento para el tratamiento o prevención de la diabetes.

Preferentemente, la descripción también comprende los compuestos denominados: 4a, 5a, 7a, 21a, 21b, 21e, 23a, 23b, 23d, 23e, 23f o 26b, tomados en solitario o en combinaciones de los mismos, o composiciones farmacéuticas que los comprendan, son particularmente adecuados para uso en el tratamiento o prevención de la diabetes, o para uso en la preparación de un medicamento para el tratamiento o prevención de la diabetes.

La descripción también comprende cualquiera de los compuestos incluidos en la fórmula general I, II o III, tal como se ha descrito anteriormente, para cualquier composición farmacéutica que los comprenda, para uso en el tratamiento o prevención de la hipertensión, o para uso en la preparación de un medicamento para el tratamiento o prevención de la hipertensión.

Preferentemente, la descripción también comprende los compuestos denominados: 4a, 5a, 7a, 21a, 21b, 21e, 23a, 23b, 23d, 23e, 23f o 26b, tomados en solitario o en combinaciones de los mismos, o cualquier composición farmacéutica que los comprenda, son particularmente adecuados para uso en el tratamiento o prevención de la hipertensión, o para uso en la preparación de un medicamento para el tratamiento o prevención de hipertensión. Más preferentemente, los compuestos 4a, 5a y 7a o cualquier composición farmacéutica que los comprenda, se seleccionan para uso en el tratamiento o prevención de la hipertensión, o para uso en la preparación de un medicamento para el tratamiento o prevención de la hipertensión.

La descripción también comprende cualquiera de los compuestos incluidos en la fórmula general I, II o III, tal como se ha descrito anteriormente, o cualquier composición farmacéutica que los comprenda, para uso en el tratamiento o prevención de la hiperlipidemia, evaluada principalmente como hipercolesterolemia, o

para uso en la preparación de un medicamento para el tratamiento o prevención de la hiperlipidemia, en general, y particularmente para el tratamiento o prevención de la hipercolesterolemia.

Preferentemente, la descripción también comprende los compuestos denominados: 4a, 5a, 7a, 21a, 21b, 21e, 23a, 23b, 23d, 23e, 23f o 26b, tomados en solitario o en combinaciones de los mismos, o cualquier composición farmacéutica que los comprenda, para uso en el tratamiento o prevención de la hiperlipidemia, evaluada principalmente como hipercolesterolemia, o para uso en la preparación de un medicamento para el tratamiento o prevención de la hiperlipidemia, en general, y particularmente para el tratamiento o prevención de la hipercolesterolemia. Más preferentemente, los compuestos 4a, 5a y 7a, o cualquier composición farmacéutica que los comprenda, se seleccionan para uso en el tratamiento o prevención de la hiperlipidemia, evaluada principalmente como hipercolesterolemia, o para uso en la preparación de un medicamento para el tratamiento o prevención de hiperlipidemia, en general, y particularmente para el tratamiento o prevención de hipercolesterolemia.

La descripción también comprende cualquiera de los compuestos incluidos en la fórmula general I, II o III, tal como se ha descrito anteriormente, o cualquier composición farmacéutica que los comprenda, para uso en el tratamiento o prevención de la hiperlipidemia, evaluada principalmente como hipertrigliceridemia, o para uso en la preparación de un medicamento para el tratamiento o prevención de la hiperlipidemia, en general, y particularmente para el tratamiento o prevención de la hipertrigliceridemia.

Preferentemente, la descripción también comprende los compuestos denominados: 4a, 5a, 7a, 21a, 21b, 21e, 23a, 23b, 23d, 23e, 23f o 26b, tomados en solitario o en combinaciones de los mismos, o cualquier composición farmacéutica que los comprenda, son particularmente adecuados para uso en el tratamiento o prevención de la hiperlipidemia, evaluada principalmente como hipertrigliceridemia, o para uso en la preparación de un medicamento para el tratamiento o prevención de la hiperlipidemia, en general, y particularmente para el tratamiento o prevención de la hipertrigliceridemia. Más preferentemente, el compuesto 4a se selecciona para uso en el tratamiento o prevención de la hiperlipidemia, evaluada principalmente como hipertrigliceridemia, o para uso en la preparación de un medicamento para el tratamiento o prevención de la hiperlipidemia, en general, y particularmente para el tratamiento o prevención de la hipertrigliceridemia.

La descripción también comprende cualquiera de los compuestos incluidos en la fórmula general I, II o III, tal como se ha descrito anteriormente, o cualquier composición farmacéutica que los comprenda para uso en el tratamiento o prevención de la obesidad o el sobrepeso, o para uso en la preparación de un medicamento para el tratamiento o prevención de la obesidad o el sobrepeso.

Preferentemente, la descripción también comprende los compuestos denominados: 4a, 5a, 7a, 21a, 21b, 21e, 23a, 23b, 23d, 23e, 23f o 26b, tomados en solitario o en combinaciones de los mismos, o cualquier composición farmacéutica que los comprenda, todos ellos son particularmente adecuados para uso en el tratamiento o prevención de la obesidad o el sobrepeso o para uso en la preparación de un medicamento para el tratamiento o prevención de la obesidad o el sobrepeso. Más preferentemente, el compuesto 5a o cualquier composición farmacéutica que lo comprenda, se selecciona para uso en el tratamiento o prevención de la obesidad o el sobrepeso, o para uso en la preparación de un medicamento para el tratamiento o prevención de la obesidad o el sobrepeso.

La descripción también comprende cualquiera de los compuestos incluidos en la fórmula general I, II o III, como se ha descrito anteriormente, o cualquier composición cosmética que los comprenda para uso como un cosmético particularmente para reducir la obesidad o el sobrepeso o para uso en la preparación de un cosmético particularmente para reducir la obesidad o el sobrepeso.

Preferentemente, la descripción también comprende los compuestos denominados: 4a, 5a, 7a, 21a, 21b,

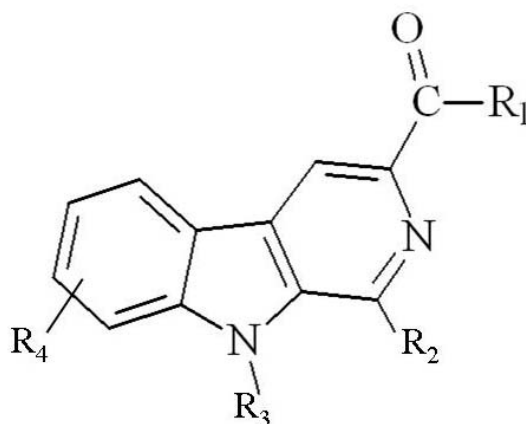
21e, 23a, 23b, 23d, 23e, 23f o 26b, tomados en solitario o en combinaciones de los mismos o cualquier composición farmacéutica que los comprenda, son particularmente adecuados para uso como cosméticos particularmente para reducir la obesidad o el sobrepeso o para uso en la preparación de un cosmético particularmente para reducir la obesidad o el sobrepeso. Más preferentemente, el compuesto 5a o cualquier composición cosmética que lo comprenda, se selecciona para uso como cosmético particularmente para reducir la obesidad o el sobrepeso, o para uso en la preparación de un cosmético particularmente para reducir la obesidad o el sobrepeso.

La descripción también comprende cualquiera de los compuestos incluidos en la fórmula general I, II o III, tal como se ha descrito anteriormente, o cualquier aditivo alimenticio funcional o composición nutracéutica que los comprenda, para uso como aditivo alimenticio funcional o nutracéutico particularmente para prevenir o para reducir los síntomas relacionados con: diabetes, niveles de glucosa en sangre elevados, hipertensión, niveles de colesterol en sangre elevados, niveles de triglicéridos en sangre elevados, obesidad o sobrepeso, o para uso en la preparación de un aditivo alimenticio funcional o nutracéutico particularmente para prevenir o para reducir los síntomas relacionados con: diabetes, niveles de glucosa en sangre elevados, hipertensión, niveles de colesterol en sangre elevados, niveles de triglicéridos en sangre elevados, obesidad o sobrepeso

Preferentemente, la descripción también comprende los compuestos denominados: 4a, 5a, 7a, 21a, 21b, 21e, 23a, 23b, 23d, 23e, 23f o 26b, tomados en solitario o en combinaciones de los mismos, o cualquier aditivo alimenticio funcional o composición nutracéutica que los comprenda, son particularmente adecuados para uso como aditivo alimenticio funcional o nutracéutico particularmente para prevenir o reducir los síntomas relacionados con: diabetes, niveles de glucosa en sangre elevados, hipertensión, niveles de colesterol en sangre elevados, niveles de triglicéridos en sangre elevados, obesidad o sobrepeso o para uso en la preparación de un aditivo alimenticio funcional o nutracéutico particularmente para prevenir o para reducir los síntomas relacionados con: diabetes, niveles de glucosa en sangre elevados, hipertensión, niveles de colesterol en sangre elevados, niveles de triglicéridos en sangre elevados, obesidad o sobrepeso.

La descripción también describe procedimientos para producir los diferentes compuestos representados por la fórmula I, II o III.

En particular, se describe, un procedimiento de síntesis de un compuesto de fórmula I y cualquier sal farmacéutica, cosmética o de calidad alimentaria aceptable del mismo:



donde, independientemente,

R<sub>1</sub> puede seleccionarse entre: mono o dialquilaminas lineales o cíclicas; aminoalquilalcoholes o aminoalquiléteres;

## ES 2 635 415 T3

R<sub>2</sub> puede seleccionarse entre: anillos benceno o heterocíclicos;

R<sub>3</sub> puede seleccionarse entre: H; un radical hidrocarbonado seleccionado entre alquilo lineal o ramificado de 1 a 5 carbonos; o un grupo bencilo;

5 R<sub>4</sub> puede seleccionarse entre: H; un radical hidrocarbonado seleccionado entre alquilo lineal o ramificado de 1 a 5 carbonos; radicales hidroxilo o alcoxi; o halógeno, que comprende:

- i. reacción de condensación de L-triptófano y un aldehído seleccionado entre anisaldehído (a) o benzaldehído (b), obteniendo los compuestos 1a o 1b, respectivamente;
- 10 ii. diluir los compuestos 1a o 1b, respectivamente, en un alcohol, y añadiendo a las soluciones correspondientes un ácido; después de la evaporación del alcohol, los productos resultantes se neutralizaron con una base; después la fase orgánica se extrajo con un disolvente orgánico y después del secado y la retirada del disolvente, se obtuvieron los compuestos 2a o 2b;
- 15 iii. se disolvieron los compuestos 2a o 2b en un disolvente orgánico y se añadió un ácido hasta que se obtuvo un precipitado; el precipitado se filtró y se lavó con un éter, obteniendo de este modo los compuestos 3a o 3b, respectivamente
- 20 iv. el compuesto 3a se hace reaccionar con etilendiamina o propilendiamina, obteniendo, respectivamente, los compuestos 4a o 5a; como alternativa, los compuestos 3a o 3b se hacen reaccionar, en una solución de alcohol, con una hidrazina hasta que se forma un precipitado; el precipitado se filtra y se lava con un alcohol, y los compuestos son 6a y 6b, respectivamente;
- 25 v. a una solución de los compuestos 6a o 6b en agua, se le añade un ácido y, después de solubilización, se añade cada aldehído respectivo en una solución de alcohol, benzaldehído para el compuesto 6a y p-nitrobenzaldehído para el compuesto 6b; después de la neutralización básica, se forma un precipitado que se filtra y se recristaliza con un alcohol, obteniendo de ello, respectivamente, los compuestos 7a y 7b.

Una realización del procedimiento anterior es aquella en la que, la etapa iv) se reemplaza, alternativamente, tal como se indica a continuación:

- 30 iv' el compuesto 3a se disuelve en 1,3-diaminopropano y el exceso de diamina se retiró; el sólido formado se trituró con acetona y después se filtró para obtener el compuesto 5a;

Otra realización del procedimiento descrito es aquella en la que la etapa v) se reemplaza, alternativamente, tal como se indica a continuación:

- 35 v' una suspensión en alcohol del compuesto 6a se calienta y después se añade benzaldehído también en una solución de alcohol hasta que se completa la solubilización; el crudo se concentró hasta que se obtuvo un sólido que se recristaliza con un alcohol, obteniendo el compuesto 7a.

- 40 Una etapa de procedimiento adicional para las realizaciones preferidas anteriores de más arriba, para los procedimientos de producción de los compuestos, es aquella en la que cualquier compuesto obtenido seleccionado entre: 2a, 2b, 3a, 3b, 4a, 5a, 6a, 6b, 7a o 7b, se hace reaccionar adicionalmente con un ácido para formar la sal correspondiente, preferiblemente, en la que el ácido es HCl y la sal formada es el clorhidrato correspondiente.

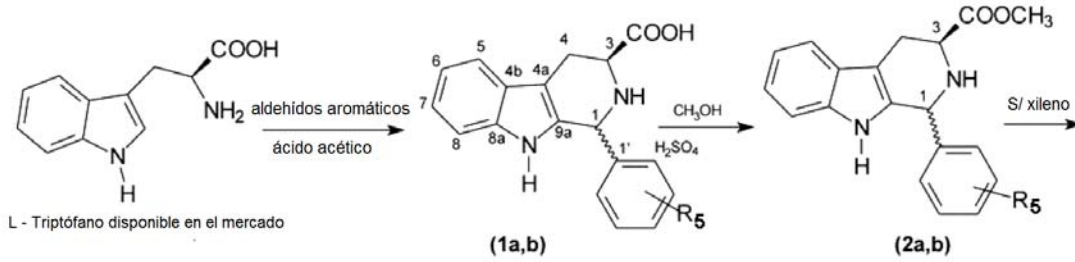


Se describen también los diferentes procedimientos para la preparación de cada uno de los compuestos descritos.

5

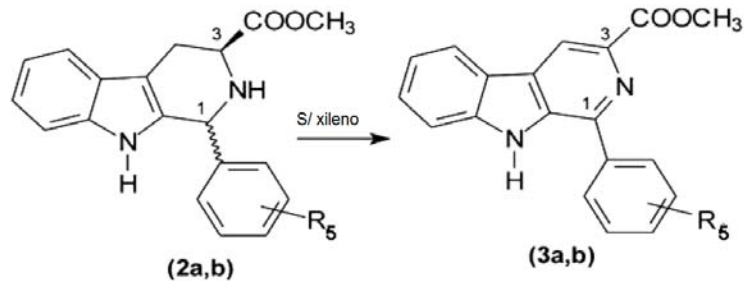
Síntesis de Compuestos:

**A.- Esquema I de síntesis de derivados  $\beta$ -carbonílicos:**



(a)  $R_5 = p\text{-OCH}_3$

(b)  $R_5 = H$



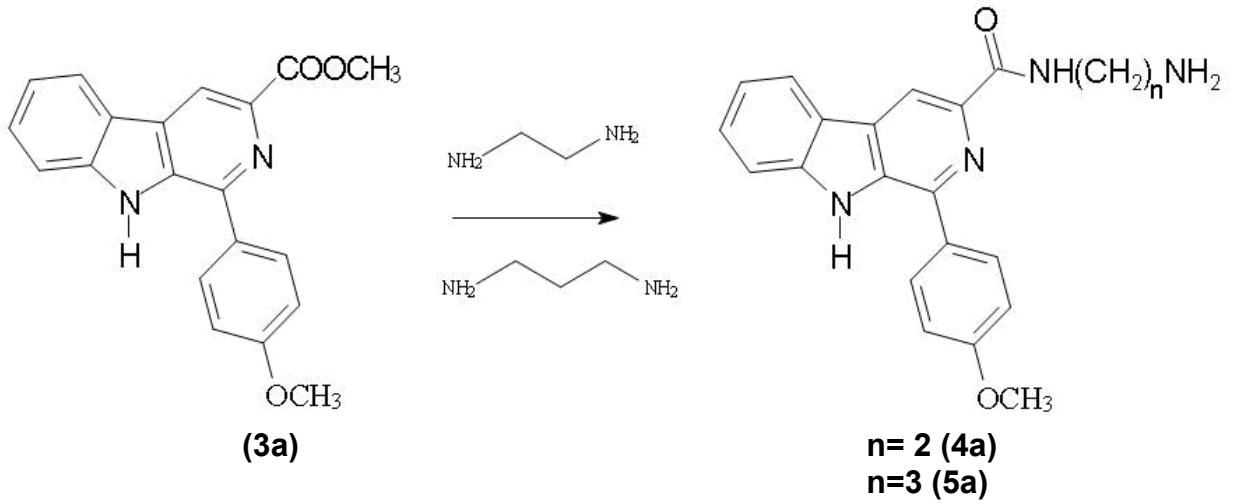
(a)  $R_5 = p\text{-OCH}_3$

(b)  $R_5 = H$

10 S: azufre; S/ xileno

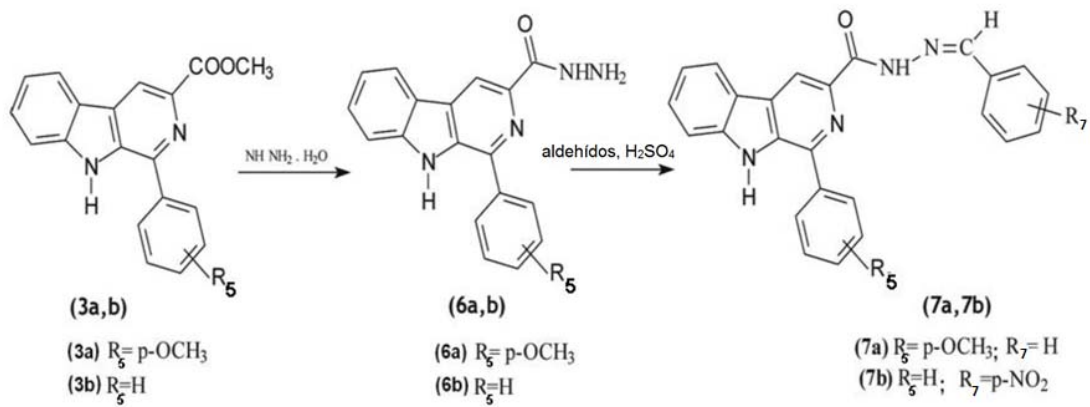
Para los propósitos de la presente descripción, el enlace ondulado indica que los sustituyentes correspondientes pueden estar en posición axial o ecuatorial.

B.- Esquema II de síntesis de derivados de coxiamida:



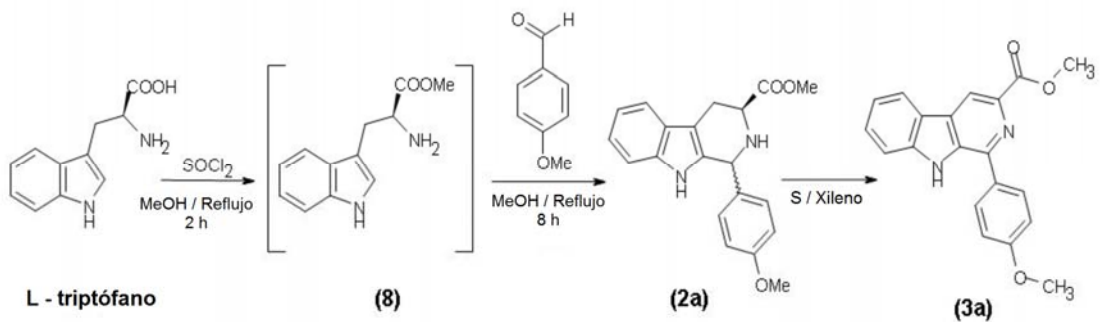
5

C.- Esquema III de síntesis de derivados de carbohidrazida:

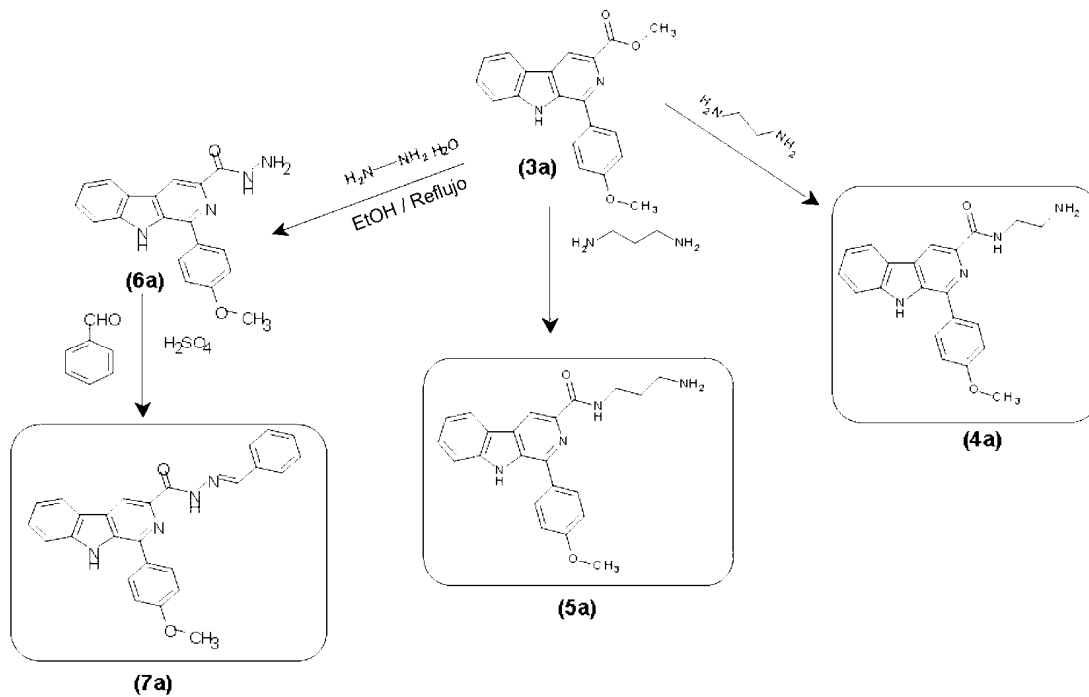


10

D.- Esquema IV de síntesis alternativa de compuestos 4a, 5a y 7a:

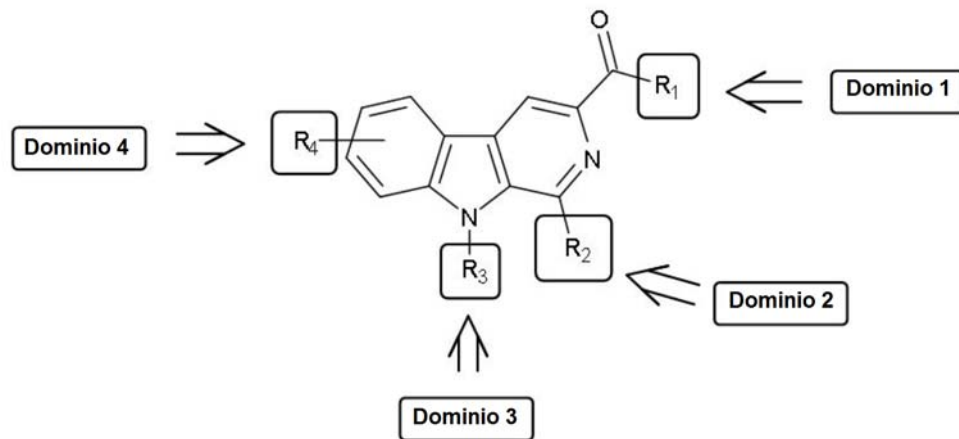


MeOH: metanol; S: Azufre;



E.- Esquema V de síntesis de derivados de fórmula general I. Los dominios diferentes modificados para la síntesis de dichos derivados se muestran en el siguiente Esquema V:

5



**E1: Variación en el Dominio 1 ( $\text{R}_1$ )**

10 Las variaciones en el Dominio 1 se consiguen por reacción con aminas diferentes en la última etapa. La síntesis se representa en el Esquema VI:

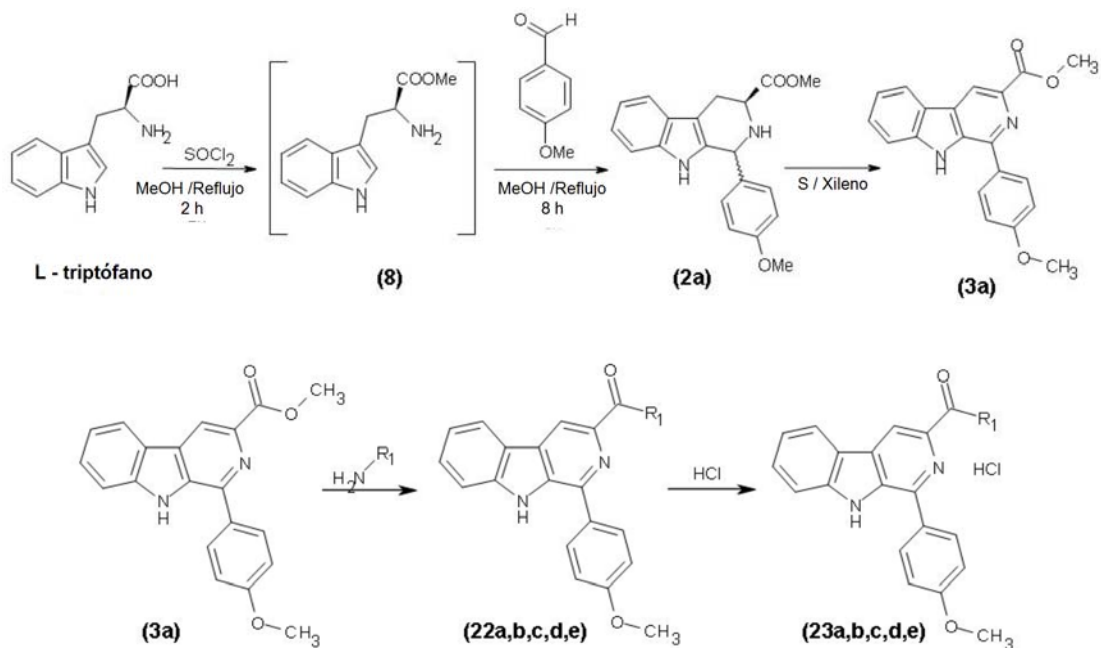
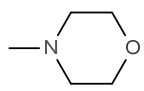
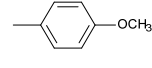
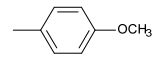
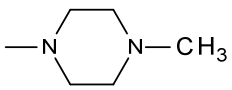
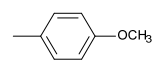
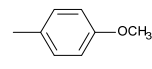
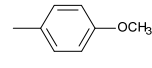
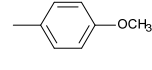


Tabla 2. Variaciones en el Dominio 1 (R<sub>1</sub>)

Compuesto	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	R <sub>3</sub>	R <sub>4</sub>
23a (JHG-1117-24)	 4-Morfolinilo	 1-(4-metoxifenilo)	H	H
23b (JHG-1117-26)	<b>HNCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub></b> N-(2-dimetilaminoetilo)	 1-(4-metoxifenilo)	H	H
23c (JHG-1117-28)	 4-metilpiperazin-1-ilo	 1-(4-metoxifenilo)	H	H
23d (JHG-1117-41)	<b>HNCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH</b> N-2-hidroxietilo	 1-(4-metoxifenilo)	H	H
23e (JHG-1117-27S2)	<b>HN-(CH<sub>2</sub>)<sub>4</sub>-NH<sub>2</sub></b> N-(4-aminobutilo)	 1-(4-metoxifenilo)	H	H
23f (IFC-1201-09)	<b>HNCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub></b> N-(2-metoxietilo)	 1-(4-metoxifenilo)	H	H

**E2: Variación en el dominio 2 (R<sub>2</sub>)**

La reacción entre L-triptófano metil éster y aldehídos diferentes conduce a compuestos con R<sub>2</sub> diferentes. La síntesis se representa en el Esquema VII:

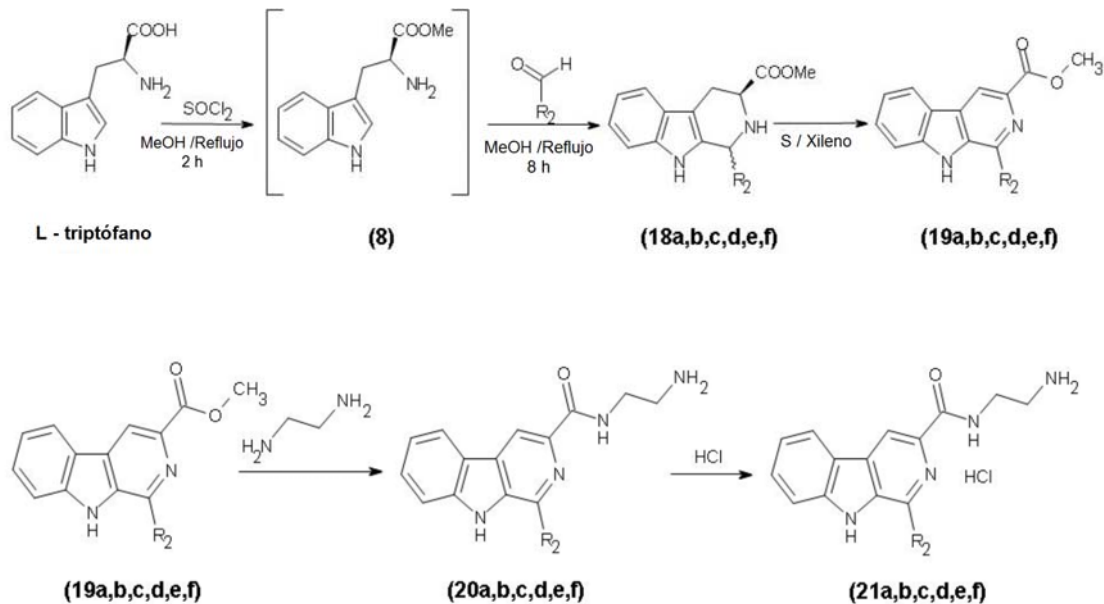
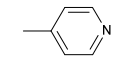
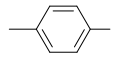
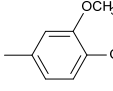
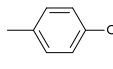
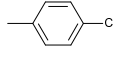
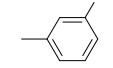


Tabla 3. Variaciones en el Dominio 2 (R<sub>2</sub>)

Compuesto	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	R <sub>3</sub>	R <sub>4</sub>
21a (IFC-1102-79)	HNCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> NH <sub>2</sub> N-(2-aminoetilo)	 1-(4-piridilo)	H	H
21b (IFC-1102-92)	HNCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> NH <sub>2</sub> N-(2-aminoetilo)	 1-(4-clorofenilo)	H	H
21c (IFC-1102-93)	HNCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> NH <sub>2</sub> N-(2-aminoetilo)	 1-(4-hidroxi-3-metoxifenilo)	H	H
21d (IFC-1102-94)	HNCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> NH <sub>2</sub> N-(2-aminoetilo)	 1-(4-hidroxifenilo)	H	H
21e (IFC-1102-96)	HNCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> NH <sub>2</sub> N-(2-aminoetilo)	 1-(4-(trifluorometil)fenilo)	H	H
21f (IFC-1201-06)	HNCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> NH <sub>2</sub> N-(2-aminoetilo)	 1-(3-hidroxifenilo)	H	H

**E3: Variación en el Dominio 3 (R<sub>3</sub>)**

Las variaciones en el Dominio 3 se consiguen siguiendo el método sintético indicado en el Esquema VIII:

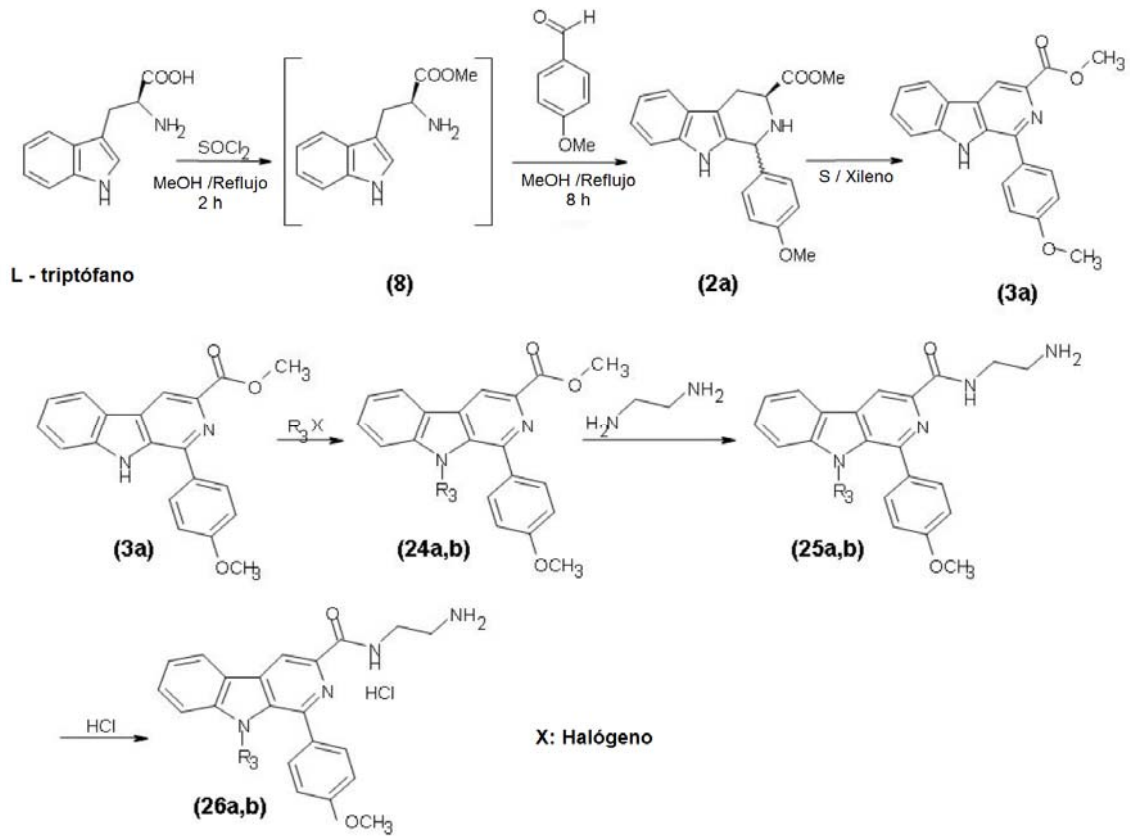
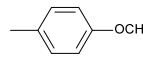
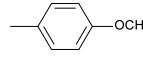


Tabla 4. Variaciones en el Dominio 3 (R<sub>3</sub>)

Compuesto	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	R <sub>3</sub>	R <sub>4</sub>
26a (JHG-1117-29)	HNCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> NH <sub>2</sub> N-(2-aminoetilo)	 1-(4-metoxifenilo)	<b>CH<sub>3</sub></b> metilo	H
26b (JHG-1117-43)	HNCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> NH <sub>2</sub> N-(2-aminoetilo)	 1-(4-metoxifenilo)	<b>CH<sub>2</sub>Ph</b> bencilo	H

CH<sub>2</sub>Ph: grupo Bencilo

**E4. Variación en el Dominio 4 (R<sub>4</sub>)**

Para obtener compuestos con R<sub>4</sub> diferente es necesario usar varios triptófanos como materiales de partida. La síntesis se representa en el Esquema IX:

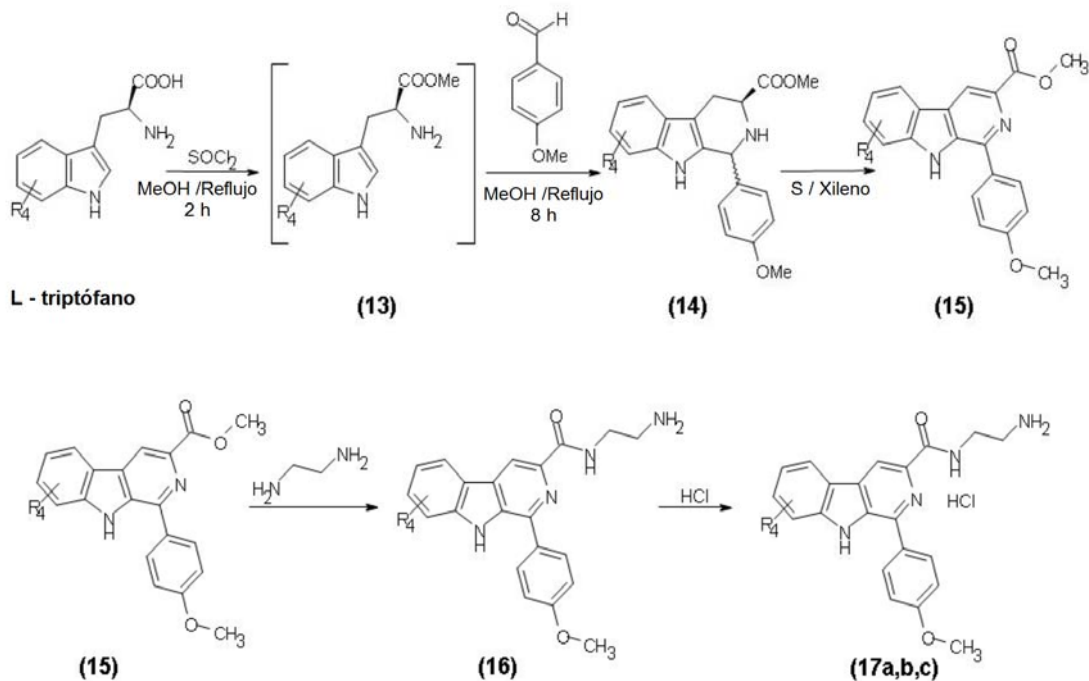
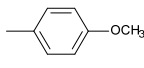
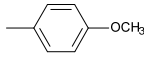
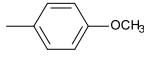
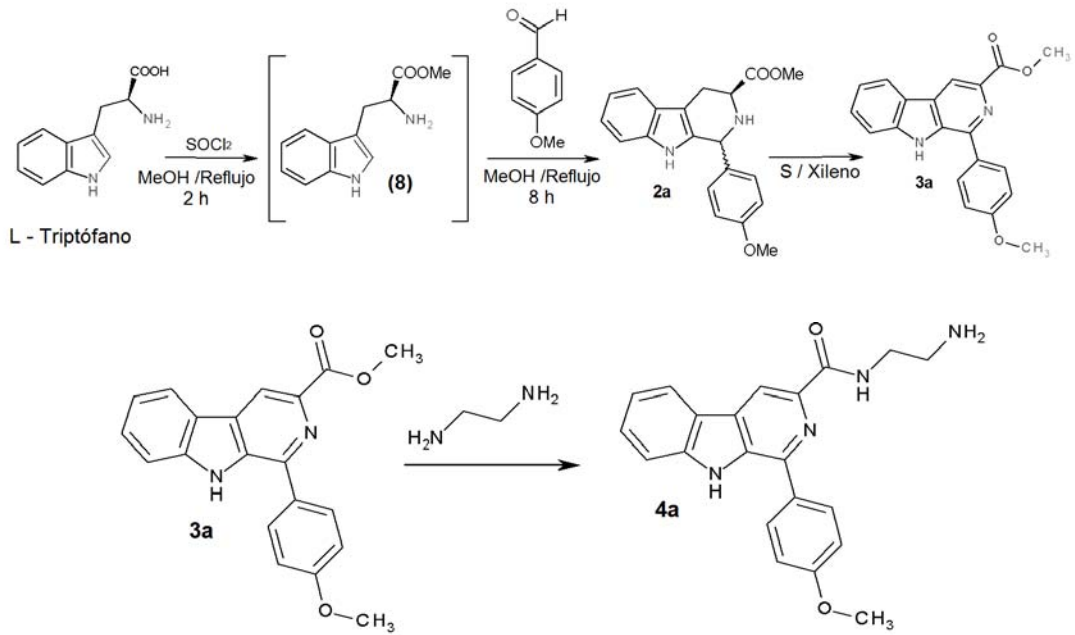


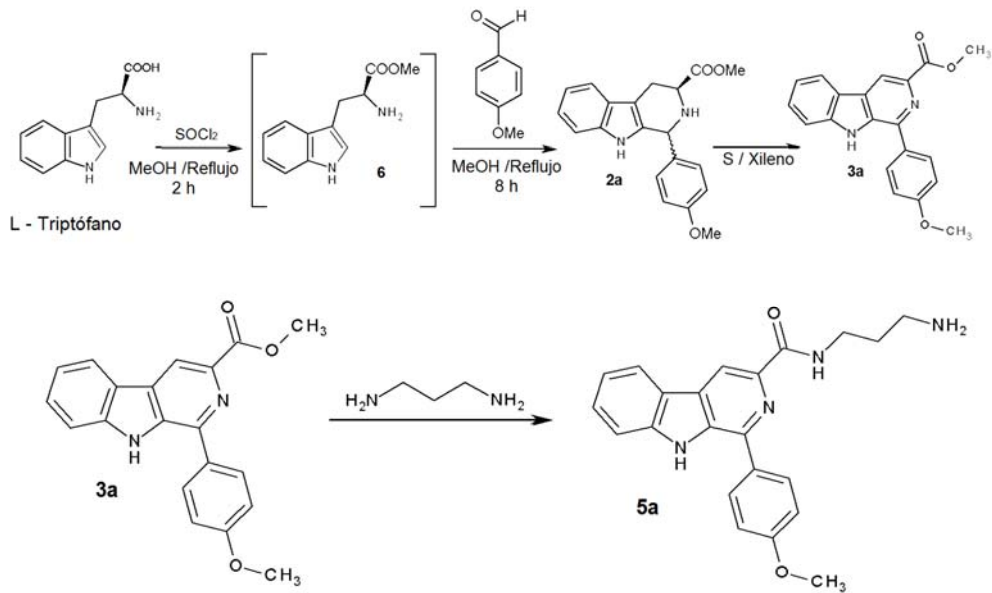
Tabla 5. Variaciones en el Dominio 4 (R<sub>4</sub>)

Compuesto	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	R <sub>3</sub>	R <sub>4</sub>
17a (IFC-1201-04)	HNCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> NH <sub>2</sub> N-(2-aminoetilo)	 1-(4-metoxifenilo)	H	<b>CH<sub>3</sub></b> metilo
17b (IFC-1201-05)	HNCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> NH <sub>2</sub> N-(2-aminoetilo)	 1-(4-metoxifenilo)	H	<b>F</b> flúor
17c (IFC-1201-07)	HNCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> NH <sub>2</sub> N-(2-aminoetilo)	 1-(4-metoxifenilo)	H	<b>OCH<sub>3</sub></b> metoxi

F.- Esquema X de síntesis alternativa del compuesto 4a (IFC-110248S):

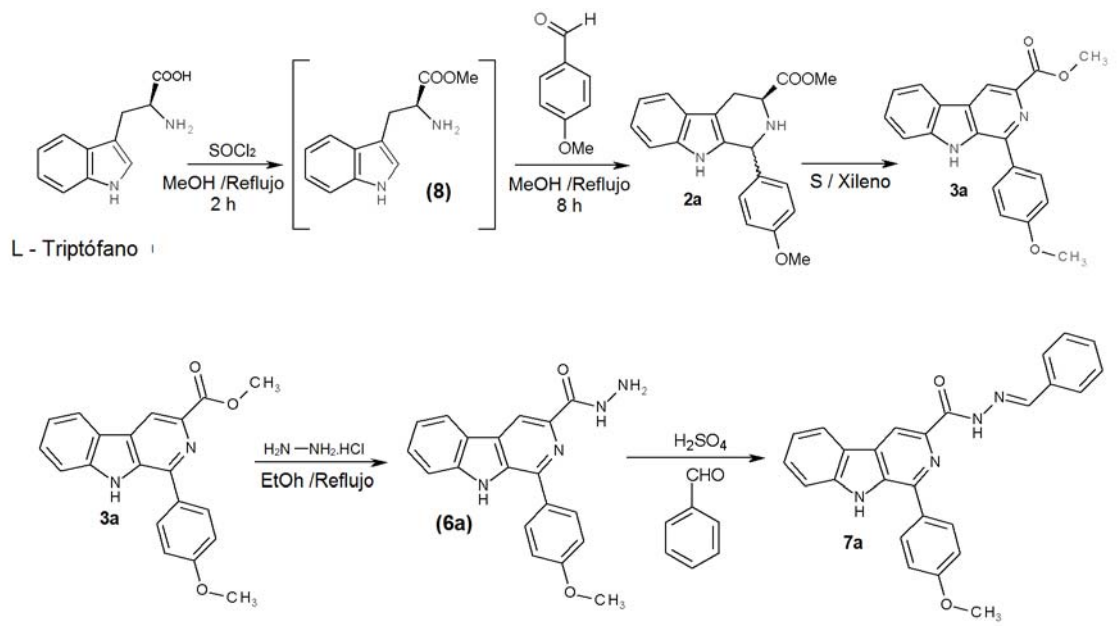


G.- Esquema XI de síntesis alternativa del compuesto 5a:

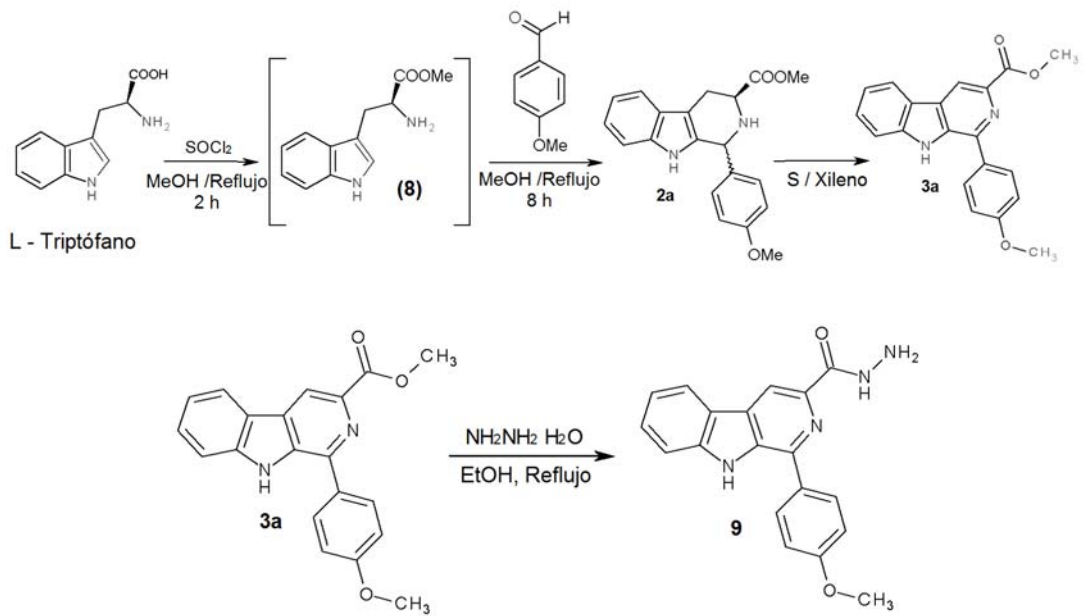




H.- Esquema XII de síntesis alternativa del compuesto 7a:



H.- Esquema XIII de síntesis alternativa del compuesto 9:



**Descripción de las figuras**

**FIG. 1:** Efecto hipoglucémico de 3-(carbohidrazil-N'-fenilsubstituida)-1-benzosustituida- $\beta$ -carbolínica-3-carbohidrazida (compuesto 7a o ANIS-BZ), exactamente 1 día (A) y 3 días (B) después de ser administrado por vía oral a animales experimentales en una dosis de 5 mg/kg en comparación con el aumento de glucemia inducida por la sobrecarga de glucosa en ratas normales (control) y la reducción de glucemia conseguida con metformina (MET). Cada barra representa la media  $\pm$ ETM de 6 animales. \*  $P < 0,05$ , \*\*  $P < 0,01$ , en comparación con el grupo de control tratado con vehículo.

**FIG. 2:** Efecto hipoglucémico, después de 3 días, de 3-(carbohidrazil-N'-fenilsubstituida)-1-benzosustituida- $\beta$ -carbolínica-3-carbohidrazida (compuesto 7a o ANIS-BZ), en dosis de 0,5, 1 y 5 mg/kg en comparación con el aumento de glucemia inducida por sobrecarga de glucosa en ratas normales y la reducción de glucemia conseguida con metformina (MET). Cada barra representa la media  $\pm$ ETM de 6 animales. \*  $P < 0,01$ , \*\*  $P < 0,001$ , en comparación con el grupo de control tratado con vehículo.

**FIG. 3:** Efecto hipoglucémico de N(-etilamina)-1-benzosustituida- $\beta$ -carbolina-3-carboxamida (compuesto 4a o ANIS-NH<sub>2</sub>), 1 día (A) y 3 días (B) después de ser administrado por vía oral a animales experimentales en una dosis de 5 mg/kg en comparación con el aumento de glucemia inducida por la sobrecarga de glucosa en ratas normales (control) y la reducción de glucemia conseguida con metformina (MET). Cada barra representa la media  $\pm$ ETM de 6 animales. \*  $P < 0,05$ , \*\*  $P < 0,01$  en comparación con el grupo de control tratado con vehículo.

**FIG. 4:** Efecto hipoglucémico, después de 3 días, de N(-etilamina)-1-benzosustituida- $\beta$ -carbolina-3-carboxamida (compuesto 4a o ANIS-NH<sub>2</sub>), en una dosis de 0,5, 1 y 5 mg/kg en comparación con el aumento de glucemia inducida por sobrecarga de glucosa en ratas normales y la reducción de glucemia conseguida con metformina (MET). Cada barra representa la media  $\pm$ ETM de 6 animales. \*\*  $P < 0,01$  en comparación con el grupo de control tratado con vehículo.

**FIG. 5:** Niveles de colesterol en plasma en ratas hipertensas SHR con 4a o 5a o 7a en dosis de 5 mg/kg los 4 primeros días, 10 mg/kg durante los 4 días siguientes y 15 mg/kg hasta el final del periodo de tratamiento (25 días) o con metformina (MET) (control positivo disuelta en agua a 300 mg/kg) en comparación con niveles de colesterol en plasma de ratas SHR no tratadas (vehículo o control). Cada barra representa la media  $\pm$ ETM de 6 animales. \*  $P < 0,05$  y \*\*\*  $P < 0,001$  en comparación con el grupo de control tratado con vehículo.

**FIG. 6:** Niveles de triglicéridos en plasma en ratas hipertensas SHR con 4a en dosis de 5 mg/kg los 4 primeros días, 10 mg/kg durante los 4 días siguientes y 15 mg/kg hasta el final del periodo de tratamiento (25 días) o con metformina (MET) (control positivo disuelta en agua a 300 mg/kg) en comparación con niveles de colesterol en plasma de ratas SHR no tratadas (vehículo o control). Cada barra representa la media  $\pm$ ETM de 6 animales. \*  $P < 0,05$  en comparación con el grupo de control tratado con vehículo.

**FIG. 7:** Efecto hipoglucémico de los compuestos 23b o 21a; 3 días después de ser administrados por vía oral a animales experimentales en dosis de 10 mg/kg en comparación con el aumento de glucemia inducida por la sobrecarga de glucosa en ratas normales (grupo de control tratado con vehículo) y la reducción de glucemia conseguida con metformina (MET). Cada barra representa la media de seis animales y las líneas verticales muestran el E.T.M. \*  $P < 0,05$ ; \*\*  $P < 0,01$ ; \*\*\*  $P < 0,001$  en comparación con el grupo de control tratado con vehículo.

**FIG. 8:** Efecto hipoglucémico de los compuestos 21b, 21e, 23e, 23a, 23d o 26b; 5 días después de ser administrados por vía oral a animales experimentales en dosis de 10 mg/kg en comparación con el

aumento de glucemia inducida por la sobrecarga de glucosa en ratas normales (grupo de control tratado con vehículo) y la reducción de glucemia conseguida con metformina (MET). Cada barra representa la media de cinco-ocho animales y las líneas verticales muestran el E. T. M. Los asteriscos indican los niveles de significación en comparación con el grupo de control tratado con vehículo (ensayo ANOVA de una vía seguido de ensayo del Newman-Keuls). (\*p<0,05; \*\*p<0,01, \*\*\*p<0,001).

**Definiciones**

De acuerdo con la invención, la expresión “síndrome metabólico”, tal como se usa en el presente documento, se refiere a un compendio de factores (anomalías metabólicas), tales como hipertensión, obesidad, hiperlipidemia, diabetes, obesidad central, hiperglucemia, hipertensión y esteatosis hepática entre otros, asociados con un riesgo aumentado de enfermedades cardiovasculares. El síndrome metabólico se está volviendo cada vez más frecuente, en gran parte como resultado del aumento de la frecuencia de obesidad (4). La definición del síndrome metabólico, según la Fundación Internacional de la Diabetes, es obesidad central (índice de masa corporal >30 kg/m<sup>2</sup>) y dos o más de: 1) triglicéridos >150 mg/dl; 2) lipoproteína de alta densidad (HDL) <40 mg/kg en hombres, <50 mg/dl en mujeres, o tratamiento específico para reducir HDL; 3) presión sanguínea (PS) elevada, por ejemplo, PS sistólica >130 mm Hg o PS diastólica >85 mm Hg o tratamiento para la PS elevada o diagnóstico previo de PS elevada; y 4) glucosa en sangre en ayunas >100 mg/dl o diagnóstico previo de diabetes de tipo 2. Para los fines de la presente solicitud de patente expresiones como “síndrome metabólico”, “enfermedad metabólica” o “trastornos metabólicos” deben considerarse como sinónimos.

De acuerdo con la invención, el término “diabetes”, tal como se usa en el presente documento, se refiere a un grupo de enfermedades metabólicas en las que una persona posee niveles altos de azúcar en sangre, debido a que el organismo no produce suficiente insulina o debido a que las células no responden a la insulina que se produce. Existen tres tipos principales de diabetes: (1) diabetes de tipo 1 (T1D): resultante de la insuficiencia orgánica para producir insulina y actualmente requiere que la persona se inyecte insulina. (Denominada también diabetes melitus insulino-dependiente, para abreviar DMID, y diabetes juvenil) (2) diabetes de tipo 2 (T2D): resultante de la resistencia a insulina, una afección en la que las células no usan la insulina correctamente, algunas veces combinada con una deficiencia de insulina absoluta. (Anteriormente denominada diabetes melitus no insulino-dependiente, para abreviar DMNID, y diabetes de aparición en adultos). (3) diabetes gestacional (DG): es cuando una mujer gestante, que nunca ha padecido diabetes antes, posee un nivel alto de glucosa en sangre durante el embarazo. Esta puede preceder al desarrollo de la T2D.

De acuerdo con la invención, el término “hiperlipidemia o hiperlipoproteinemia o hiperlipidemia”, tal como se usa en el presente documento, se refiere a una afección de niveles anormalmente elevados de cualquiera o todos los lípidos y/o lipoproteínas en la sangre.

De acuerdo con la invención, el término “hipercolesterolemia”, tal como se usa en el presente documento, se refiere a la presencia de altos niveles de colesterol en la sangre. Está estrechamente relacionado con los términos “hiperlipidemia” (niveles elevados de lípidos en la sangre) e “hiperlipoproteinemia” (niveles elevados de lipoproteínas en la sangre).

De acuerdo con la invención, el término “hipertrigliceridemia”, tal como se usa en el presente documento, se refiere a un alto nivel de todos los glicéridos, incluyendo monoglicéridos, diglicéridos y triglicéridos. Se ha asociado con enfermedades cardiovasculares, es decir, aterosclerosis, incluso en ausencia de hipercolesterolemia (niveles altos de colesterol).

De acuerdo con la invención, la expresión “hipertensión o presión sanguínea elevada o hipertensión

arterial elevada”, tal como se usa en el presente documento, se refiere a una afección médica crónica en la que la presión sanguínea en las arterias es elevada. Esto requiere que el corazón funcione con mayor dificultad de lo normal para que la sangre circule a través de los vasos sanguíneos. La presión sanguínea normal en descanso se encuentra en intervalo de 100-140 mmHg sistólica (lectura máxima) y 60-90 mmHg diastólica (lectura mínima). Se dice que la presión sanguínea alta esta presente si está persistentemente a o por encima de 140/90 mmHg. La hipertensión es un factor de riesgo principal para el ictus, infarto de miocardio (ataques cardiacos), insuficiencia cardiaca, aneurisma arterial (por ejemplo, aneurisma aórtico), enfermedad arterial periférica y es una causa de enfermedad renal crónica. Incluso la elevación moderada de la presión sanguínea arterial está asociada con una esperanza de vida más corta.

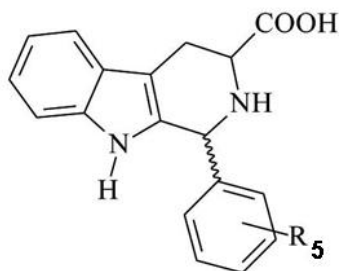
De acuerdo con la invención, la expresión “obesidad u obesidad central”, tal como se usa en el presente documento, se refiere a una afección médica en la que el exceso de grasa corporal se ha acumulado hasta tal punto que puede tener un efecto adverso sobre la salud, conduciendo a una esperanza de vida reducida y/o a un incremento en problemas de salud. El índice de masa corporal (IMC), una medición que compara el peso y la altura, define a las personas con sobrepeso (pre-obesas) si su IMC se encuentra entre 25 y 30 kg/m<sup>2</sup> y obesas cuando este es mayor de 30 kg/m<sup>2</sup>.

De acuerdo con la invención, la expresión “nutracéutico o alimento nutracéutico” se refiere a cualquier sustancia que podría ser un alimento o una parte de un alimento y proporciona beneficios médicos o para la salud, incluyendo la prevención y tratamiento de una enfermedad.

## 20 **Descripción Detallada**

La divulgación se describe en el presente documento a través de los siguientes ejemplos que no tienen propósitos limitantes, sino demostrativos.

25 **Ejemplo 1**: Procedimiento de síntesis de derivados del ácido 1-benzosustituido-tetrahydro-β-carbonílico-3-carboxílico (compuestos 1a y 1b):



(1a) R<sub>5</sub> = *p*-OCH<sub>3</sub> (*p*= posición "para")

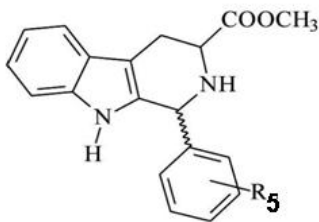
(1b) R<sub>5</sub> = H

30

Los derivados 3-carboxi-tetrahydro-β-carbonílico-1-benzosustituidos (compuestos 1a y 1b), se obtuvieron a través de la condensación de L-triptófano disponible en el mercado (5,0 mmol), con 1,1 equivalentes de los siguientes aldehídos: anisaldehído (a) y benzaldehído (b). La mezcla se mantuvo a reflujo durante aproximadamente 2 horas en ácido acético glacial (20 ml), después el pH se ajustó a pH = 5 con hidróxido de amonio concentrado y el precipitado resultante se lavó con agua y se filtró en un embudo Büchner. Las reacciones proporcionaron la mezcla de productos *cis* y *trans* (grupo R-β y R-α). Los productos 1a o 1b se obtuvieron con un rendimiento del 92% y 87%, respectivamente.

35

**Ejemplo 2:** Procedimiento de síntesis de derivados de 1-benzosustituido-tetrahydro-β-carbonílico-3-carboxilato de metilo (compuestos 2a y 2b):



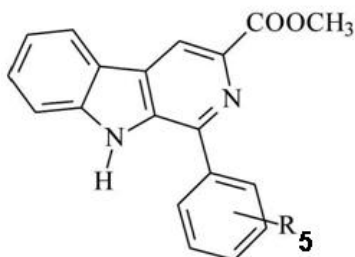
5

(2a)  $R_5 = p\text{-OCH}_3$ (2b)  $R_5 = \text{H}$ 

A una solución de 3-carboxi-tetrahydro-β-carbonílico-1-benzosustituido (compuestos 1a y 1b) (3,5 mmol), en MetOH (10 ml), se le añadió 1,0 ml de H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> concentrado. La solución se mantuvo a reflujo y en agitación durante aproximadamente 48 h. Después de la evaporación de todo el metanol, el producto resultante se neutralizó con una solución de bicarbonato sódico al 10%. La fase orgánica se extrajo con acetato de etilo (3 x 10 ml), se secó por completo con sulfato sódico anhidro y, después de retirar por filtración el agente de secado, el disolvente se retiró por medio de un evaporador rotatorio. Los compuestos (2a o 2b) se obtuvieron, respectivamente, con un rendimiento del 82 a 87%.

15

**Ejemplo 3:** Procedimiento de síntesis de derivados de 1-benzosustituido-β-carbonílico-3-carboxilato de metilo (compuestos 3a o 3b):

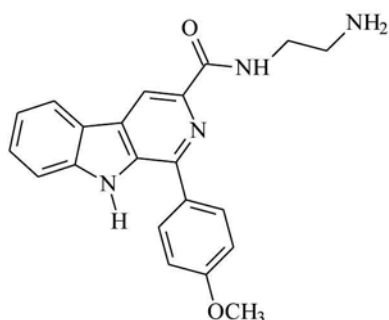
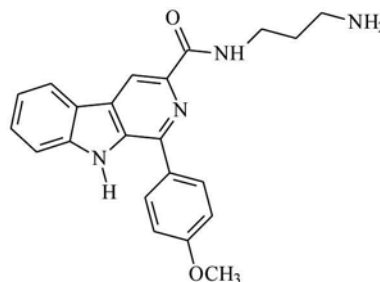
(3a)  $R_5 = p\text{-OCH}_3$ (3b)  $R_5 = \text{H}$ 

20

A una solución de 2,0 mmol de tetrahydro-β-carbonílico-3-carboxilato de metilo (compuestos 2a o 2b), en xileno (25 ml), se le añadieron 2,5 equivalentes de azufre. La solución se mantuvo a reflujo y en agitación durante 12 horas y después, durante 3 horas a 0 °C con agitación. El precipitado formado se filtró en un embudo Büchner y se lavó con éter de petróleo. Los productos (3a y 3b) se obtuvieron con un rendimiento en el intervalo del 70 al 73%.

25

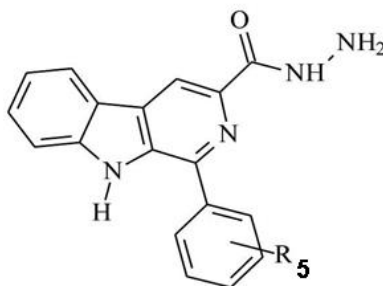
**Ejemplo 4:** Procedimiento de síntesis de N(-etilamina)-1-benzosustituida-β-carbolina-3-carboxamida (compuesto 4a) y N(-propilamina)-1-benzosustituida-β-carbolina-3-carboxamida (compuesto 5a):

**4a****5a**

5 El compuesto 3a (2,0 mmol) con aproximadamente 6,0 ml de etilendiamina, se agitó a temperatura ambiente durante 24 horas. Después de la evaporación de la amina y la recristalización en metanol, proporcionó el compuesto 4a con un rendimiento del 55%.

El derivado de propilamina-β-carbonílico (compuesto 5a) se obtuvo mediante la adición al derivado de β-carbonílico-3-carboxilato de metilo (compuesto 3a) (1,7 mmol) de una cantidad equimolar de propilendiamina en CHCl<sub>3</sub>/MeOH 1:1 a reflujo, durante aproximadamente 32 horas. La reacción se controló cromatografía de capa fina. Después de la evaporación de todo el cloroformo y el metanol, en un evaporador rotatorio, el producto se recristalizó en metanol/acetona, obteniendo un rendimiento total del 68%.

15 **Ejemplo 5:** Procedimiento de síntesis de N-(hidrazil)-1-benzosustituida-β-carbonílica-3-carbohidrazida (compuestos 6a y 6b):



(6a) R<sub>5</sub> = p-OCH<sub>3</sub>

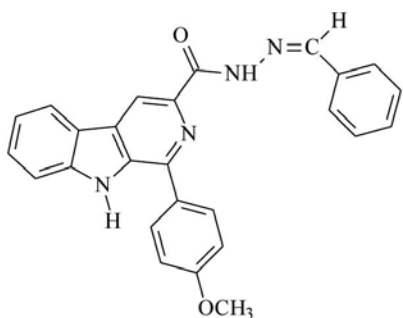
(6b) R<sub>5</sub> = H

20

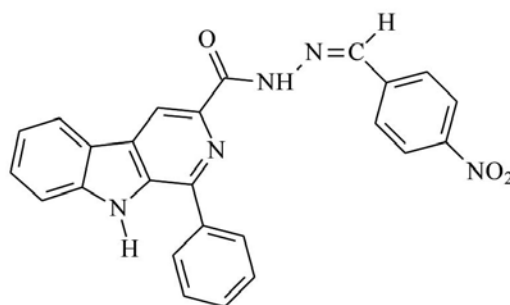
A una solución del compuesto (3a) o (3b) (2,97 mmol) en etanol (40 ml), se le añadieron 48,2 mmol de hidrazina hidratada. La mezcla de reacción se mantuvo a reflujo durante 72 horas. El precipitado formado, se filtró en un embudo Büchner y se lavó con etanol. Los productos 6a y 6b se obtuvieron con un rendimiento en el intervalo del 72 al 76%.

25

**Ejemplo 6:** Procedimiento de síntesis de 3-(carbohidrazil-n'-fenilsustituida)-1-benzosustituida-β-carbonílico-3-carbohidrazida (compuestos 7a y 7b):



**7a**



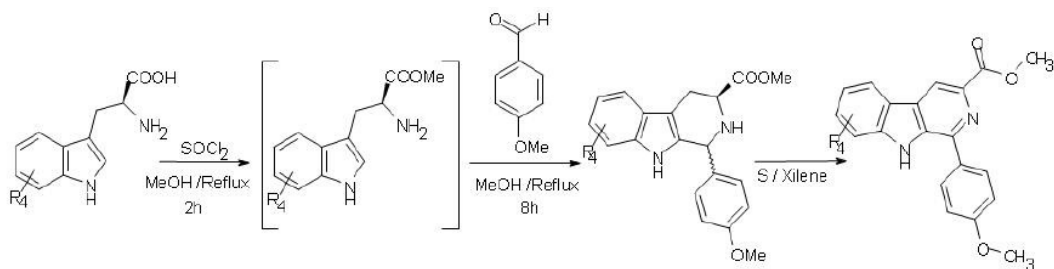
**7b**

5

A una solución de derivados N-hidrazil-β-carbonílicos (1,0 mmol) del (compuesto 6a) o (compuesto 6b) en agua (10 ml), se le añadieron 2 gotas de ácido sulfúrico concentrado. La mezcla se mantuvo en agitación a 65 °C, hasta completa solubilización. Después, se añadieron 1,50 mmol de los aldehídos aromáticos respectivos (benzaldehído para el compuesto 6a o *p*-nitrobenzaldehído para el compuesto 6b) en etanol (10 ml) y la solución se mantuvo a reflujo durante 24 horas. La mezcla se puso en un baño de hielo-agua, se neutralizó con una solución de bicarbonato sódico al 10% y el precipitado formado se filtró en un embudo Büchner y se recrystalizó en metanol. Los productos 7a y 7b se obtuvieron con un rendimiento en el intervalo del 58 al 60%.

15

**Ejemplo 7:** Procedimiento de síntesis del compuesto 17a (IFC-1201-04):

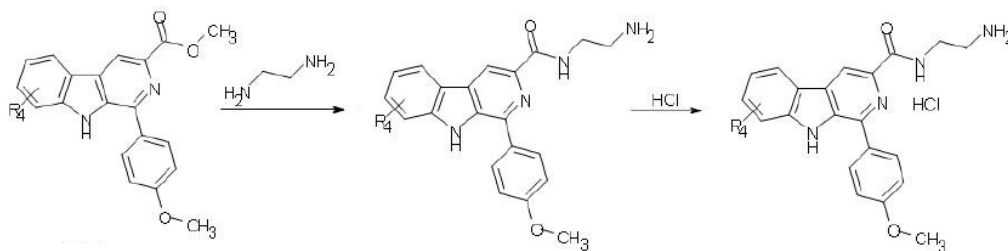


**L-tryptophan**

**(13a)** R<sub>4</sub>: 5-CH<sub>3</sub>

**(14a)** R<sub>4</sub>: 6-CH<sub>3</sub>

**(15a)** R<sub>4</sub>: 6-CH<sub>3</sub>



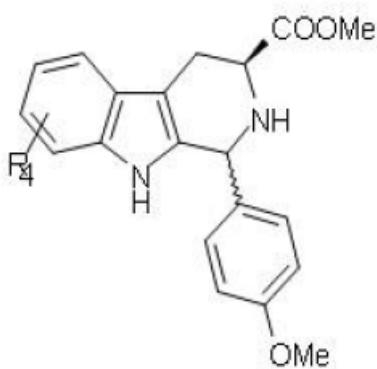
**(15a)** R<sub>4</sub>: 6-CH<sub>3</sub>

**(16a)** R<sub>4</sub>: 6-CH<sub>3</sub>

**(17a)** R<sub>4</sub>: 6-CH<sub>3</sub>

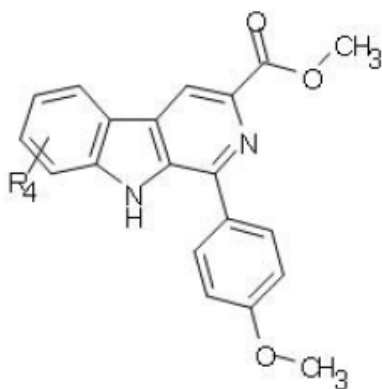
## ES 2 635 415 T3

A una suspensión de 5-Metil-DL-triptófano (1 g; 4,58 mmol) en MeOH (10 ml) a 0 °C, se le añadió gota a gota cloruro de tionilo (0,4 ml; 5,49 mmol). La mezcla se calentó a reflujo (80 °C). Después de 4 horas, se añadió en porciones p-anisaldehído sobre la solución en caliente (613 mg; 5,03 mmol.). El análisis por HPLC-MS después de 10 horas mostró dos diaestereoisómeros. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se concentró a sequedad. El crudo resultante se disolvió en agua (50 ml). Se añadió DCM (20 ml) y se añadió NaHCO<sub>3</sub> saturado hasta pH = 7. Las capas se separaron y la fase acuosa se extrajo con DCM. Las capas orgánicas se lavaron con H<sub>2</sub>O y salmuera. Las capas se separaron y la capa orgánica se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró a sequedad. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida (SiO<sub>2</sub>, Hexano/acetona al 20%), obteniendo 837 mg de la mezcla de diaestereoisómeros. Rendimiento: 52%. HPLC-MS: 99% (IFC-1201-01CF2)



**(14a)** R<sub>4</sub>: 6-CH<sub>3</sub>

A una solución del compuesto 14a (820 mg; 2,37 mmol) en Xileno (mezcla; 40 ml) se le añadió azufre (229 mg; 7,11 mmol). La mezcla se calentó a reflujo. El análisis por HPLC después de 20 horas mostró una conversión total. La reacción se enfrió y se agitó durante 2 horas. El sólido formado se filtró. Este sólido se lavó con éter de petróleo. Se obtuvieron 597 g del compuesto 15a. Rendimiento: 73%, HPLC-MS: 98%. (IFC-1201-03S1) Punto de fusión (P.f.): 285-286 °C.



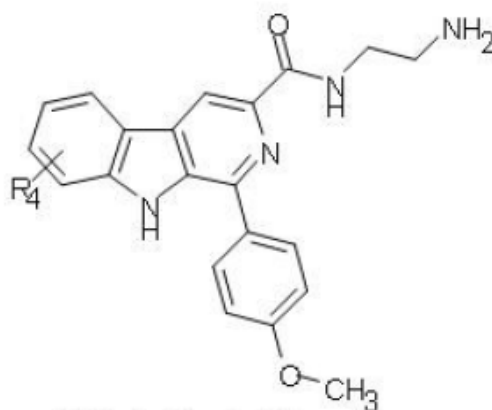
**(15a)** R<sub>4</sub>: 6-CH<sub>3</sub>

20

El compuesto 15a (597 mg, 1,72 mmol) se disolvió en etilendiamina (4,6 ml, 69 mmol). La mezcla de



reacción se agitó a temperatura ambiente durante una noche. El análisis por HPLC-MS mostró una conversión total. El disolvente se evaporó a sequedad y el sólido obtenido se secó en un horno a 45 °C. Se obtuvieron 552,9 mg del compuesto 16a. Rendimiento: 86%, HPLC-MS: 98%. (IFC-1201-04, base libre) P.f.: 207-208 °C



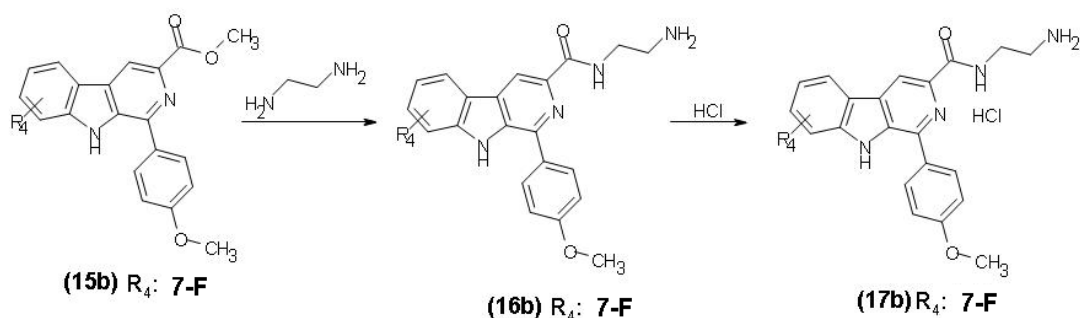
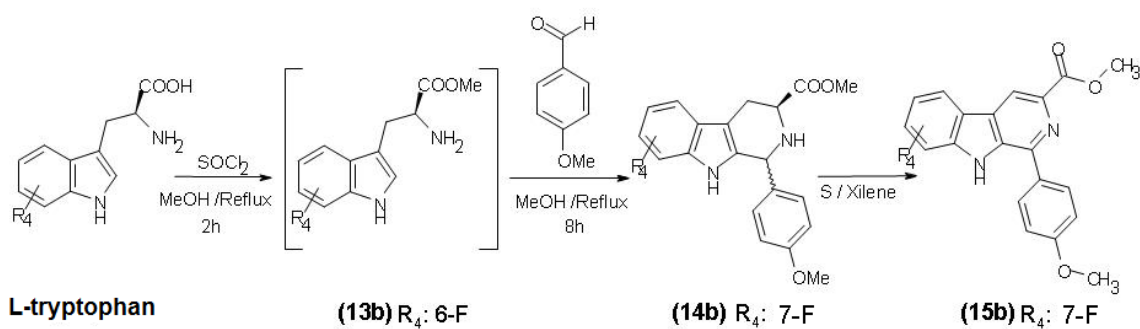
**(16a)** R<sub>4</sub>: 6-CH<sub>3</sub>

5

Finalmente, se disolvieron 520 mg (1,39 mmol) del compuesto 16a en etanol (13 ml) y se añadió gota a gota HCl 1,25 M en etanol (5 ml) a temperatura ambiente durante 2 horas. El sólido formado se filtró, obteniendo 489 mg del compuesto 17a (IFC-1201-04). Rendimiento: 96%, HPLC-MS: 98%. (IFC-1201-04) P.f.: 255-256 °C.

10

**Ejemplo 8:** Procedimiento de síntesis del compuesto 17b (IFC-1201-05):



15

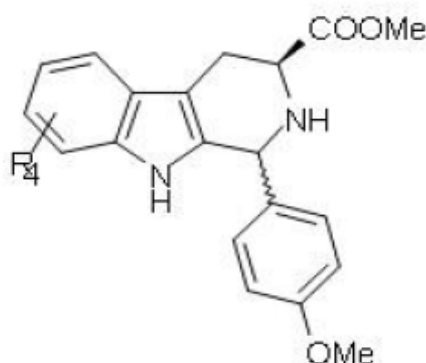
A una suspensión de 6-fluoro-D,L-triptófano (1,5 g; 6,75 mmol) en MeOH (7,5 ml) a 0 °C, se le añadió gota a gota cloruro de tionilo (0,6 ml; 8,1 mmol). La mezcla se calentó a reflujo durante 4 horas. El análisis por HPLC-MS no mostró material de partida y se añadió p-anisaldehído sobre la solución en caliente (756 mg; 1,1 equiv.) y la mezcla se agitó durante una noche. El análisis por HPLC-MS después de 14 horas mostró

5

dos diaestereoisómeros (66%). La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se concentró a sequedad. El producto en bruto resultante se repartió entre agua (50 ml) y DCM (20 ml), y se añadió NaHCO<sub>3</sub> saturado hasta pH = 7. Las capas se separaron y la fase acuosa se extrajo con DCM (2 x 20 ml). Las capas orgánicas se lavaron con H<sub>2</sub>O y salmuera, se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtraron y se concentraron a sequedad. El residuo (1,9 g) se

10

purificó por cromatografía ultrarrápida (SiO<sub>2</sub>, 2:1→1:2 de Hexano/AcOEt), obteniendo 870 mg de la mezcla de diaestereoisómeros del compuesto (14b o JHG-1117-50CF2). Rendimiento: 36%. HPLC-MS: 91%.

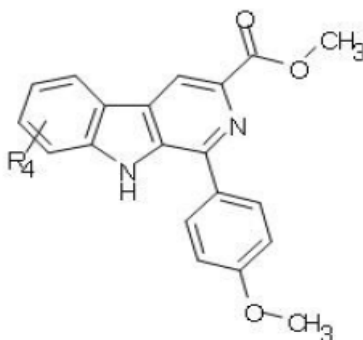


**(14b)** R<sub>4</sub>: 7-F

A una solución del compuesto 14b (860 mg; 2,43 mmol) en Xileno (mezcla; 31 ml) se le añadió azufre

15

(390 mg; 12,14 mmol). La mezcla se sometió vigorosamente a reflujo. El análisis por HPLC después de 16 horas mostró una conversión total. La reacción se enfrió en el frigorífico durante una noche. El sólido formado se filtró y se lavó con éter de petróleo (2 x 20 ml) para obtener 620 mg del compuesto deseado 15b (JHG-1117-54S). Rendimiento: 73%, HPLC-MS: 100%. P.f.: 275-276 °C

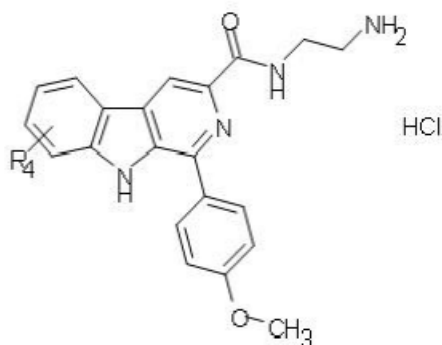


**(15b)** R<sub>4</sub>: 7-F

20

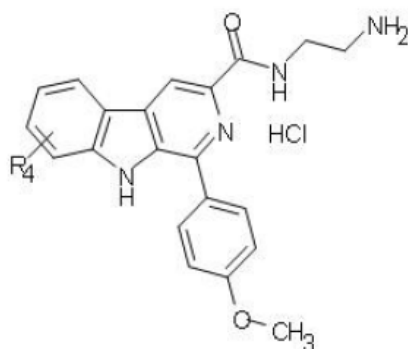
## ES 2 635 415 T3

El compuesto 15b (580 mg; 16,57 mmol) se disolvió en etilendiamina (4,4 ml; 66,29 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. El análisis por TLC mostró conversión total. La mezcla se concentró a sequedad y el residuo se trituroó con agitación con agua (25 ml) durante una noche. El sólido de color blanco se filtró y se secó para proporcionar 550 mg (HPLC-MS 97%; Rendimiento: 88%) del compuesto 16b (JHG-1117-57T). P.f.: 186-187 °C.

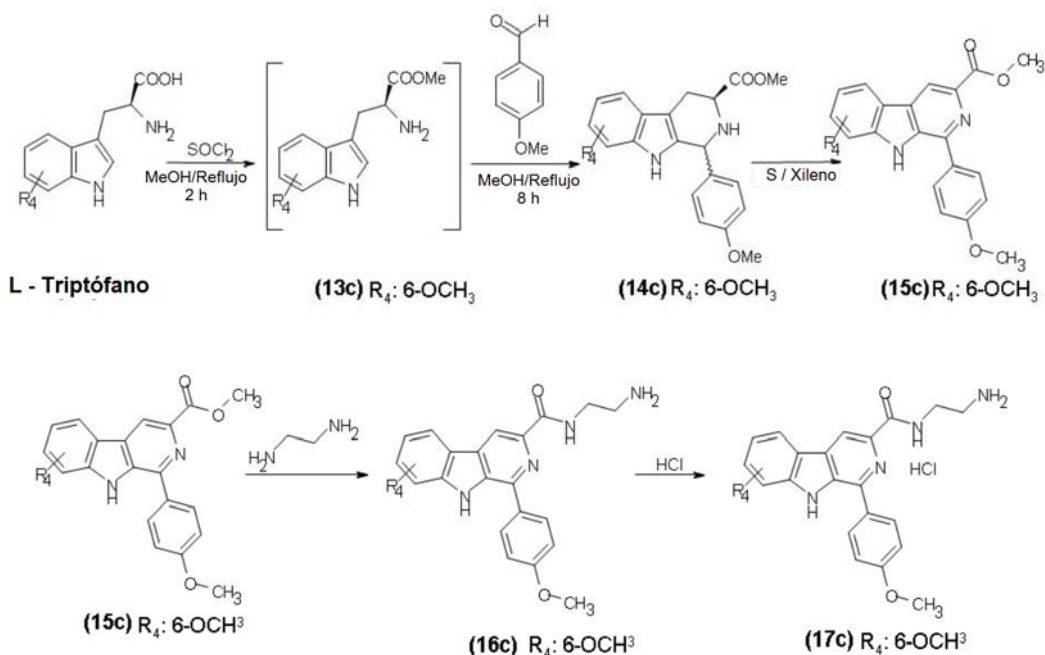


**(16b)** R<sub>4</sub>: 7-F

Finalmente, el compuesto 16b (510 mg; 1,35 mmol) se disolvió en etanol (13 ml) y se añadió HCl 1,25 M en EtOH (5 ml). Se formó un sólido de color amarillo. La suspensión se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas y se filtró. El producto se obtuvo en forma de un sólido de color amarillo 17b (IFC-1201-05): 528 mg; HPLC-MS 99%. Rendimiento: 97%. P.f.: 249-250 °C.



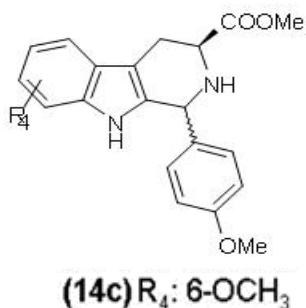
**(17b)** R<sub>4</sub>: 7-F

**Ejemplo 9:** Procedimiento de síntesis del compuesto 17c (IFC-1201-07):

5 A una suspensión de 5-Metoxi-L-triptófano (1 g; 4,27 mmol) en MeOH (5 ml) a 0 °C, se le añadió gota a gota cloruro de tionilo (0,37 ml; 5,12 mmol). La mezcla se calentó a reflujo durante 4 horas. El análisis por HPLC-MS no mostró material de partida. Se añadió P-anisaldehído sobre la solución en caliente (756 mg; 1,1 equiv.) y la mezcla se agitó durante una noche. El análisis por HPLC-MS después de 14 horas mostró dos diaestereoisómeros (79%).

10 La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se concentró a sequedad. El producto en bruto resultante se disolvió en agua (50 ml). Se añadió DCM (20 ml) y se añadió NaHCO<sub>3</sub> saturado hasta pH = 7. Las capas se separaron y la fase acuosa se extrajo con DCM. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con H<sub>2</sub>O y salmuera, se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtraron y se concentraron a sequedad. El residuo (1,85 g) se purificó por cromatografía ultrarrápida (SiO<sub>2</sub>, 3:1 de Hexano/AcOEt), obteniendo 226 mg de la mezcla de diaestereoisómeros del compuesto 14c (JHG-1117-49CF1). Rendimiento: 15%. HPLC-MS: 95%. Se obtuvo otra impureza sin identificar (800 mg), probablemente debido a degradación.

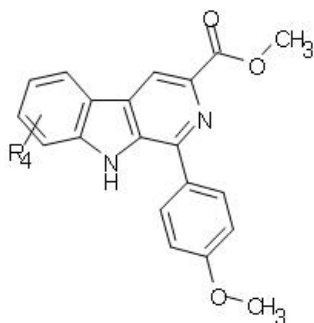
15



20 A una solución del compuesto 14c (180 mg; 0,49 mmol) en Xileno (mezcla; 7 ml) se le añadió azufre (80 mg; 2,46 mmol). La mezcla se calentó a reflujo. El análisis por HPLC después de 16 horas mostró una conversión total. La reacción se enfrió y se añadió MTBE. La solución se almacenó en el frigorífico durante 2 horas. El sólido formado se filtró y se lavó con éter de petróleo para obtener 140 mg del

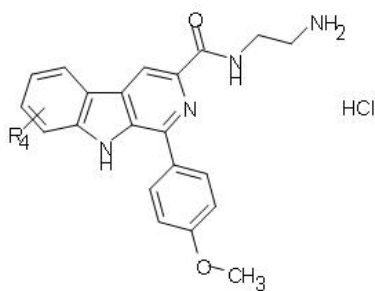
## ES 2 635 415 T3

compuesto deseado. El filtrado se concentró y se purificó por cromatografía ultrarrápida (SiO<sub>2</sub>, DCM → 9:1 de DCM/AcOEt) para obtener 14 mg más del compuesto 15c (JHG-1117-56S). Ambos sólidos se unieron para proporcionar 154 mg. Rendimiento: 87%, HPLC-MS: 97%.



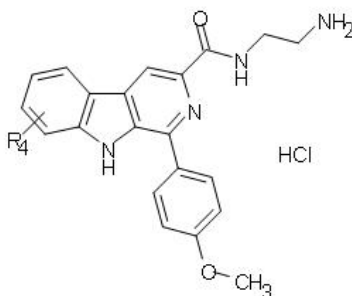
**(15c) R<sub>4</sub>: 6-OCH<sub>3</sub>**

- 5 El compuesto 15c (155 mg; 0,428 mmol) se disolvió en etilendiamina (1,1 ml; 17,12 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. El análisis TLC mostró una conversión total. La mezcla se concentró a sequedad coevaporando con adiciones de H<sub>2</sub>O y EtOH para eliminar las trazas de etilendiamina restantes. Se obtuvo el compuesto 16c (IFC-1201-07, base libre): 190 mg (HPLC-MS 97%).

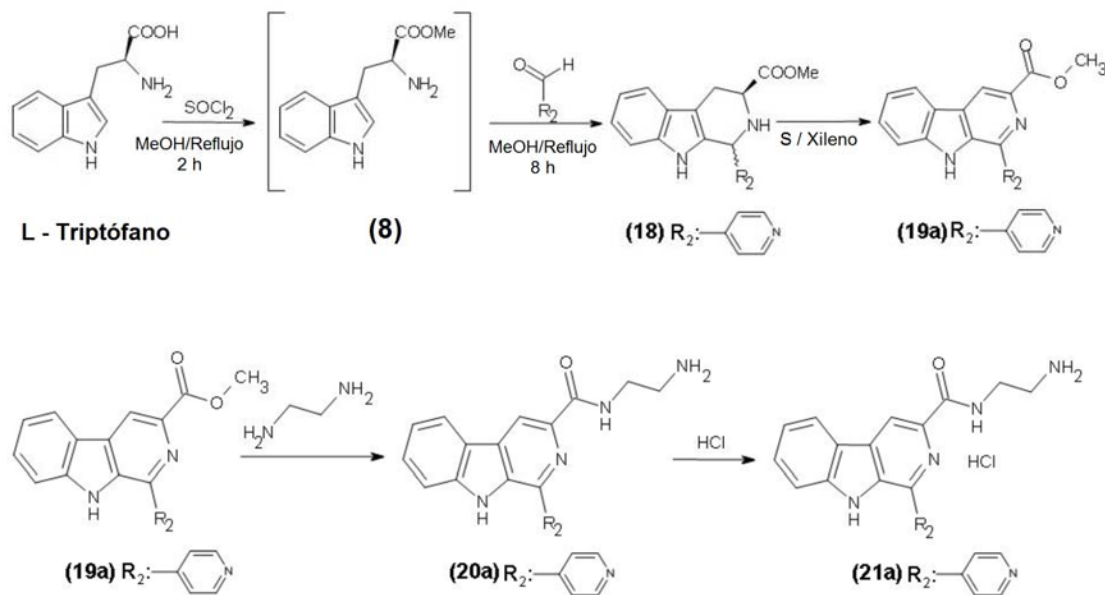


**(16c) R<sub>4</sub>: 6-OCH<sub>3</sub>**

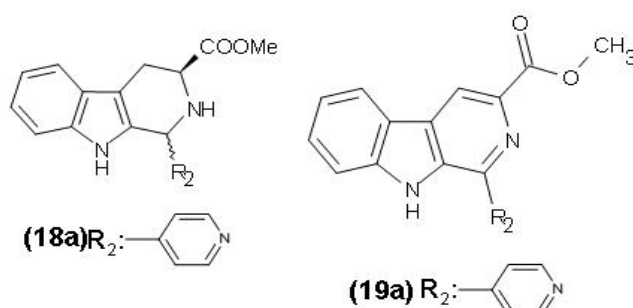
- 10 Finalmente, el compuesto 16c (190 mg; 0,428 mmol) se disolvió en etanol (4,2 ml) y se añadió HCl 1,25 M en EtOH (1,6 ml). Se formó un sólido de color amarillo. La suspensión se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas y se filtró. El producto se obtuvo en forma de un sólido de color amarillo 17c (IFC-1201-07): 160 mg; HPLC-MS 96%. Rendimiento: 90% (IFC-1201-07) P.f.: 215-216 °C.



**(17c) R<sub>4</sub>: 6-OCH<sub>3</sub>**

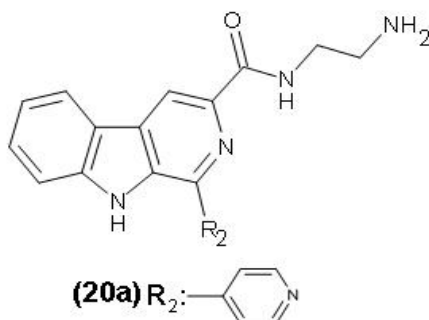
**Ejemplo 10:** Procedimiento de síntesis del compuesto 21a (IFC-1102-79):

A una suspensión de L-triptófano (700 mg; 3,42 mmol) en MeOH (7 ml) a 0 °C se le añadió gota a gota  
 5 cloruro de tionilo (0,3 ml; 1,2 equiv.). Se observó disolución total. La mezcla se calentó a reflujo (80 °C). El  
 análisis por HPLC-MS (Cromatografía líquida–Espectrometría de masas) después de 2 horas mostró  
 conversión total en el éster metílico. El aldehído se añadió en porciones sobre la solución en caliente (403  
 mg; 1,1 equiv.). La mezcla se calentó a reflujo durante 9 horas más. Se observó un sólido de color  
 amarillo que hizo imposible la agitación. El sólido se filtró y se lavó con MeOH. Se obtuvo un sólido de  
 10 color amarillo: 390 mg. Los datos de HPLC-MS indicaron que correspondía al compuesto 19a (94%; M =  
 303) en forma de clorhidrato. El espectro RMN (Resonancia magnética nuclear) confirmó la estructura. El  
 sólido se disolvió en agua y se añadió NaHCO<sub>3</sub> saturado hasta pH = 8. Se observó un sólido de color  
 blanco en suspensión. Se filtró para dar el producto 19a (IFC-1102-75S2): 280 mg, HPLC-MS 99%;  
 Rendimiento: 27%. Estructura confirmada por RMN. El primer filtrado de la reacción se concentró a  
 15 sequedad, se disolvió en agua y se llevó a pH = 8 con una solución saturada de NaHCO<sub>3</sub>. Se obtuvo un  
 sólido de color beige. Se filtró para dar: 509 mg de una mezcla de los compuestos 18a (62%) y 19a (IFC-  
 1102-75S2) (7%).

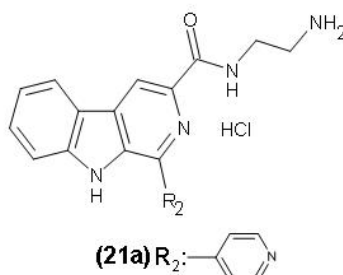


El compuesto 19a (180 mg; 0,59 mmol) se disolvió en etilendiamina (1,6 ml; 40,6 equiv.) y la mezcla se  
 20 agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. El análisis TLC (Cromatografía de capa fina) mostró  
 conversión total. La mezcla se concentró a sequedad. Se obtuvo un sólido de color beige: 191,5 mg;

Producto 20a 96% HPLC-MS (IFC-1102-79, base libre); Rendimiento: 98%.

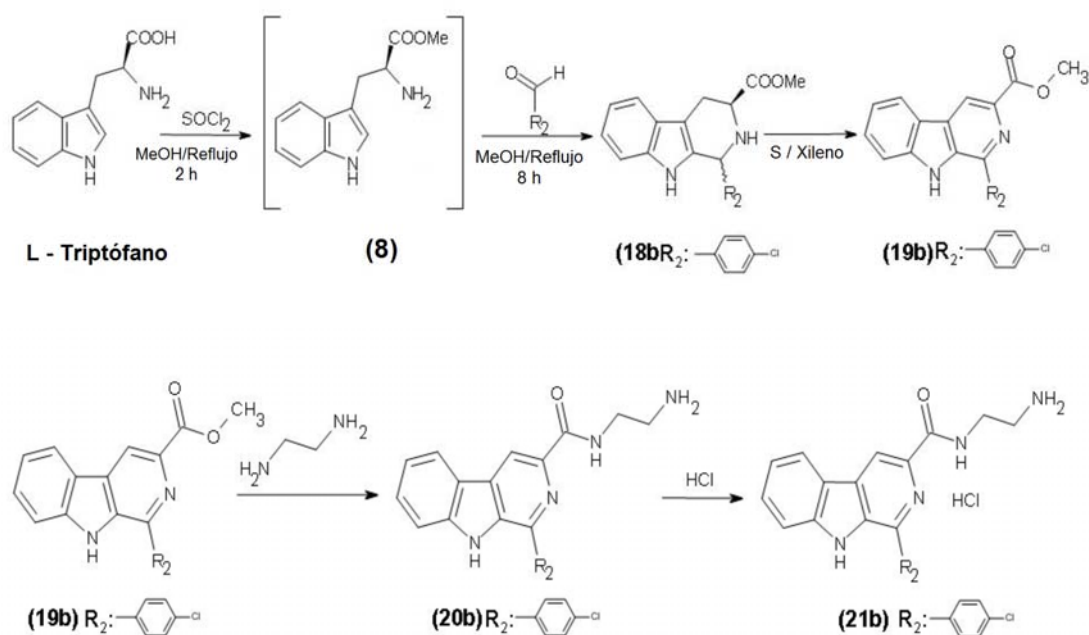


Finalmente, el compuesto 20a (188 mg) se disolvió en etanol (5 ml) y se añadió gota a gota HCl 1,25 M en etanol (2,3 ml). Se formó un sólido de color amarillo. La suspensión se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas y se filtró. El producto se obtuvo en forma de un sólido de color amarillo 21a (IFC-1102-79): 197 mg; HPLC-MS 99%. Rendimiento: 95%. Este compuesto se repartió en dos lotes.



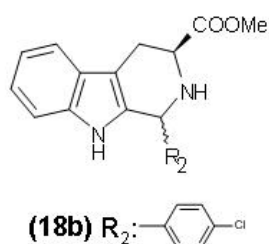
**Ejemplo 11:** Procedimiento de síntesis del compuesto 21b (IFC-1102-92):

10

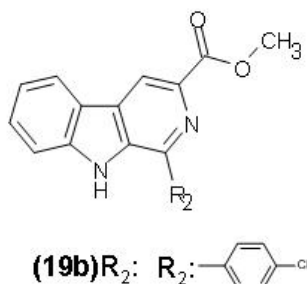


A una suspensión de L-triptófano (1 g; 4,89 mmol) en MeOH (10 ml) a 0 °C se le añadió gota a gota cloruro de tionilo (0,43 ml; 1,2 equiv.). Se observó disolución total. La mezcla se calentó a refluxo (80 °C).

El análisis por HPLC-MS después de 2 horas mostró conversión total en el éster metílico. El aldehído se añadió en porciones sobre la solución en caliente (756 mg; 1,1 equiv.). El análisis por HPLC-MS después de 10 horas mostró 3 picos con la masa deseada. Dos de ellos corresponden a los diastereómeros de 18b y el otro parece ser la imina intermedia. La mezcla se calentó a reflujo durante 8 horas más para completar la reacción. El análisis por HPLC después de 8 horas no mostró ninguna evolución con el 30% de imina. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se concentró a sequedad. El producto en bruto resultante se disolvió en agua y se añadió NaHCO<sub>3</sub> saturado hasta pH = 8. Se formó un sólido de color blanco. Se extrajo con DCM. La capa orgánica se lavó con agua y salmuera, se secó sobre MgSO<sub>4</sub> y se concentró. Se obtuvo un sólido de color blanco: 1,65 g (en análisis por HPLC mostró el producto 18b e imina). Este sólido se purificó por cromatografía ultrarrápida para obtener 440 mg de 18b (IFC-1102-82-C2F2) (HPLC-MS 96%); Rendimiento: 28%.

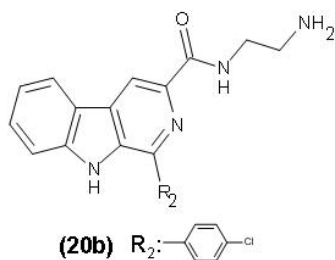


A una solución del compuesto 18b (250 mg; 0,73 mmol) en Xileno (mezcla; 12 ml) se le añadió azufre (64 mg; 2,7 equiv.). La mezcla se calentó a reflujo. El análisis por HPLC después de 20 horas mostró una pequeña cantidad del material de partida 18b así que se añadió más cantidad de azufre (0,7 equiv.). El análisis por HPLC después de 4 horas mostró una conversión total. La reacción se enfrió con un baño de hielo-agua durante 3 horas. Se obtuvo un sólido de color rojo claro, se filtró y se lavó con éter de petróleo. El Producto 19b (IFC-1102-88S1) en forma de un sólido de color marrón: 189 mg; HPLC-MS 99%; Rendimiento: 77%.

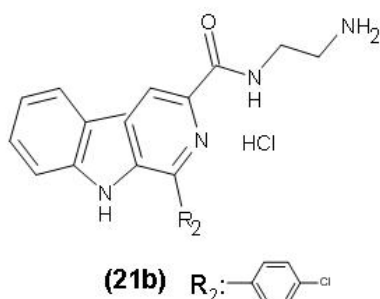


El compuesto 19b (169 mg; 0,50 mmol) se disolvió en etilendiamina (1,6 ml; 48 equiv.) y se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. El análisis por TLC confirmó la conversión total. La mezcla se concentró a sequedad. El Producto 20b se obtuvo en forma de un sólido de color beige: 174 mg; HPLC-MS 98%. La RMN mostró una pequeña cantidad de etilendiamina, así que se lavó con agua, se filtró y se secó. Se obtuvo el producto puro 20b (IFC-1102-92, base libre): 155 mg; Rendimiento: (77%).

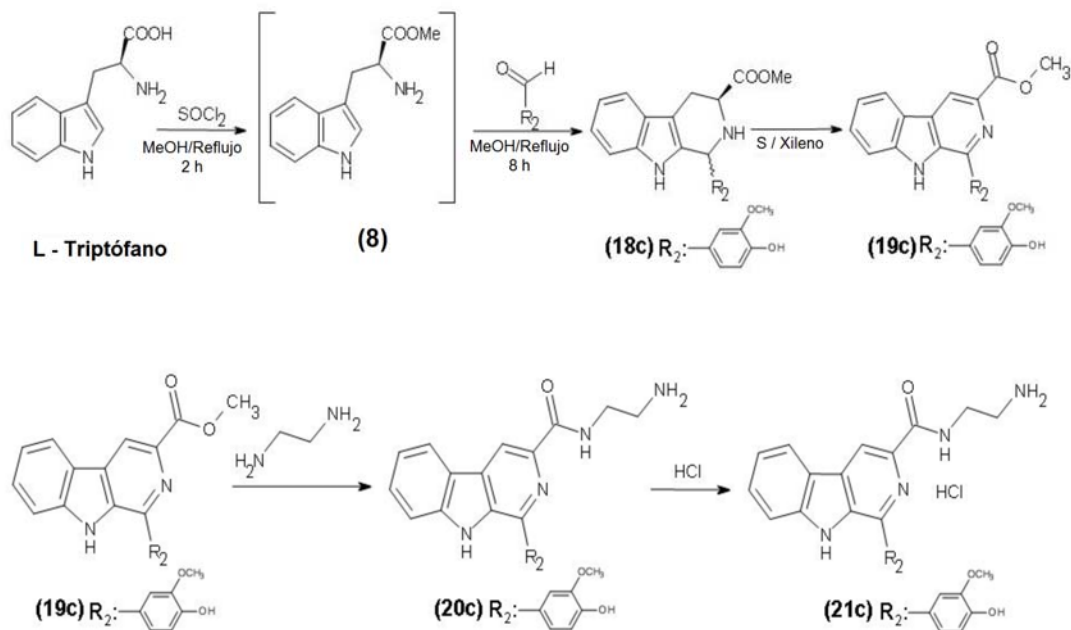




El compuesto 20b (155 mg; 0,42 mmol) se disolvió en etanol (5 ml) y se añadió gota a gota HCl 1,25 M en EtOH (2 ml). Se formó un sólido de color amarillo. La suspensión se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas y se filtró. El producto se obtuvo en forma de un sólido de color amarillo 21b (IFC-1102-92): 125 mg; HPLC-MS 98%. Rendimiento: 74%. Este compuesto se repartió en dos lotes.



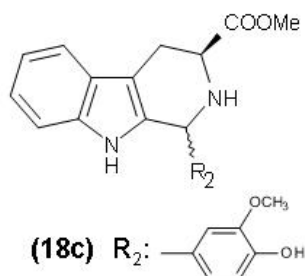
**Ejemplo 12:** Procedimiento de síntesis del compuesto 21c (IFC-1102-93):



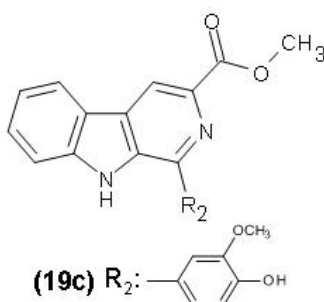
10

A una suspensión de L-triptófano (1 g; 4,89 mmol) en MeOH (10 ml) a 0 °C se le gota a gota cloruro de tionilo (0,43 ml; 1,2 equiv.). Se observó solución total.

La mezcla se calentó a reflujo (80 °C). El análisis por HPLC-MS después de 2 horas mostró conversión total en el éster metílico. El aldehído se añadió en porciones sobre la solución en caliente (818 mg; 1,1 equiv.). El análisis por HPLC-MS después de 10 horas mostró 3 picos la masa deseada. Dos de ellos correspondían a los diastereómeros de 18c y el otro parecía ser la imina intermedia. La mezcla se calentó a reflujo durante 8 horas más para completar la reacción. El análisis por HPLC después de 8 horas mostró una pequeña evolución con 12% de imina. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se concentró a sequedad. El producto en bruto resultante se disolvió en agua y se añadió NaHCO<sub>3</sub> saturado hasta pH = 8. Se formó un sólido de color blanco. Se filtró y se lavó con agua. Se obtuvo un sólido de color blanco: 1,03 g (el análisis por HPLC mostró el producto 18c (80%) e imina). Este sólido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para obtener 810 mg de 18c (IFC-1102-83CF1) (HPLC-MS 99%); Rendimiento: 47%.

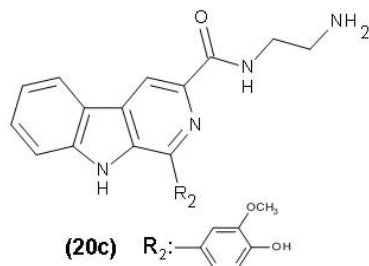


A una solución del compuesto 18c (250 mg; 0,71 mmol) en Xileno (mezcla; 12 ml) se le añadió azufre (64 mg; 2,8 equiv.). La mezcla se calentó a reflujo. El análisis por HPLC después de 20 horas mostró una pequeña cantidad del material de partida, compuesto 18c, así que se añadió más cantidad de azufre (0,7 equiv.). El análisis por HPLC después de 4 horas mostró conversión total. La reacción se enfrió con un baño de hielo-agua durante 3 horas. Se obtuvo un sólido de color amarillo, se filtró y se lavó con éter de petróleo. El producto 19c (IFC-1102-89S1) se obtuvo en forma de un sólido de color amarillo: 170 mg; HPLC-MS 92%; Rendimiento: 69%.

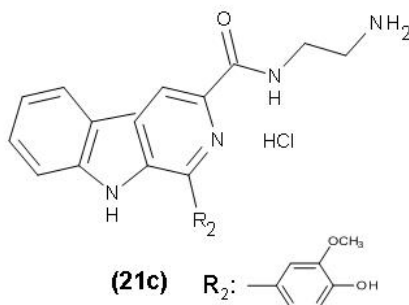


20

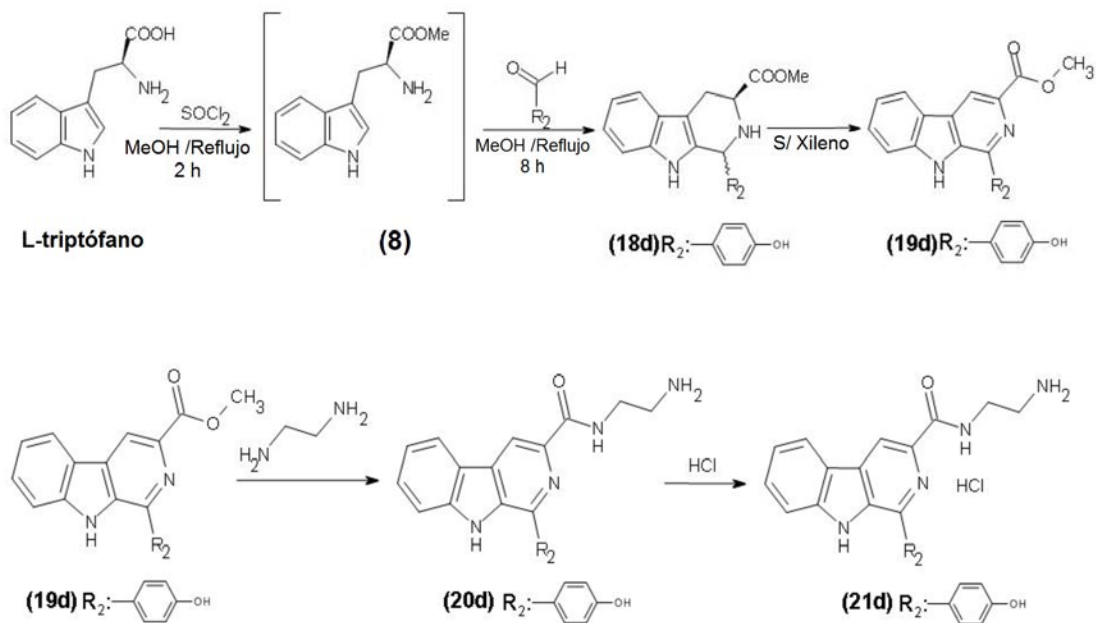
El compuesto 19c (155 mg; 0,44 mmol) se disolvió en etilendiamina (1,6 ml; 54 equiv.) y se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. La HPLC-MS confirmó la conversión total. La mezcla se concentró a sequedad. El producto 20c (IFC-1102-93, base libre) se obtuvo en forma de un sólido de color beige: 160 mg; HPLC-MS 98%; Rendimiento: (97%).



El compuesto 20c (150 mg; 0,40 mmol) se disolvió en etanol (5 ml) y se añadió gota a gota HCl 1,25 M en EtOH (2 ml). Se formó un sólido de color amarillo. La suspensión se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas y se filtró. El producto se obtuvo en forma de un sólido de color amarillo 21c (IFC-1102-93): 133 mg; HPLC-MS 97%. Rendimiento: 72%. (IFC-1102-93). Este compuesto se repartió en dos lotes.



**Ejemplo 13:** Procedimiento de síntesis del compuesto 21d (IFC-1102-94):

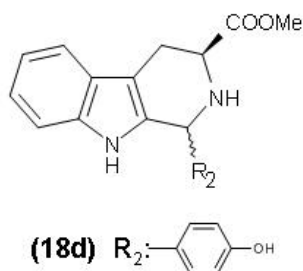


10

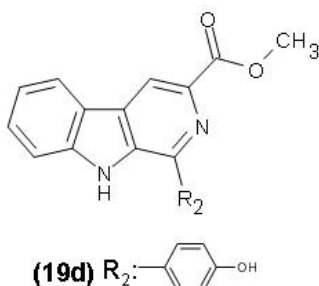
A una suspensión de L-triptófano (3 g; 14,69 mmol) en MeOH (30 ml) a 0 °C se añadió gota a gota cloruro de tionilo (1,3 ml; 17,9 mmol). Se observó disolución total. La mezcla se calentó a reflujo (80 °C). El análisis por HPLC-MS después de 2 horas mostró conversión total en el éster metílico. El aldehído se añadió en porciones sobre la solución en caliente (1,97 g; 16,13 mmol). El análisis por HPLC-MS después

## ES 2 635 415 T3

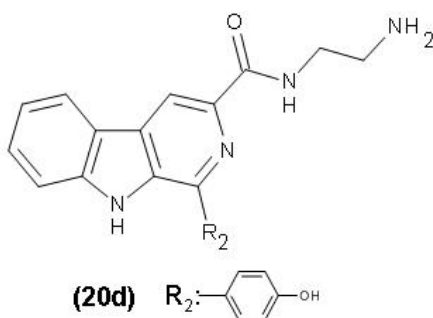
de 28 horas mostró una conversión total. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se concentró a sequedad. El producto en bruto resultante se disolvió en agua y se añadió  $\text{NaHCO}_3$  saturado hasta  $\text{pH} = 8$ . Se formó un sólido de color blanco. Se filtró y se lavó con agua. Se obtuvo un sólido de color marrón: 3,45 g (HPLC: 90%). Este sólido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice ( $\text{SiO}_2$ , Hexano/acetona al 30%), obteniendo 1,08 g de 18d (IFC-1102-85CF1) (HPLC-MS 99%); Rendimiento: 23%.



A una solución del compuesto 18d (500 mg; 1,55 mmol) en Xileno (mezcla; 25 ml) se le añadió azufre (140 mg; 4,34 mmol). La mezcla se calentó a reflujo. El análisis HPLC después de 64 horas mostró una conversión total. La reacción se enfrió a  $0\text{ }^\circ\text{C}$  durante una noche. Se obtuvo un sólido de color amarillo, se filtró y se lavó con éter de petróleo. El compuesto 19d (IFC-1102-91S1) se obtuvo en forma de un sólido de color amarillo: 170 mg; HPLC-MS 96%; Rendimiento: 82%. P.f.:  $260\text{-}261\text{ }^\circ\text{C}$

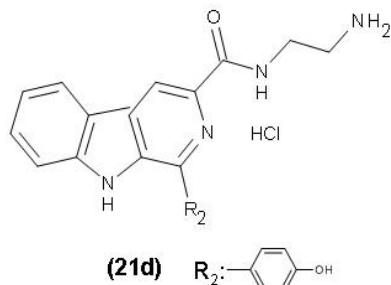


El compuesto 19d (372 mg; 1,17 mmol) se disolvió en etilendiamina (3,1 ml; 46,8 mmol.) y se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La HPLC-MS confirmó la conversión total. La mezcla se concentró a sequedad. El producto 20d (IFC-1102-94, base libre) se obtuvo en forma de un sólido de color beige: 417 mg; HPLC-MS 94%; Rendimiento: (cuantitativo). P.f.:  $238\text{-}239\text{ }^\circ\text{C}$



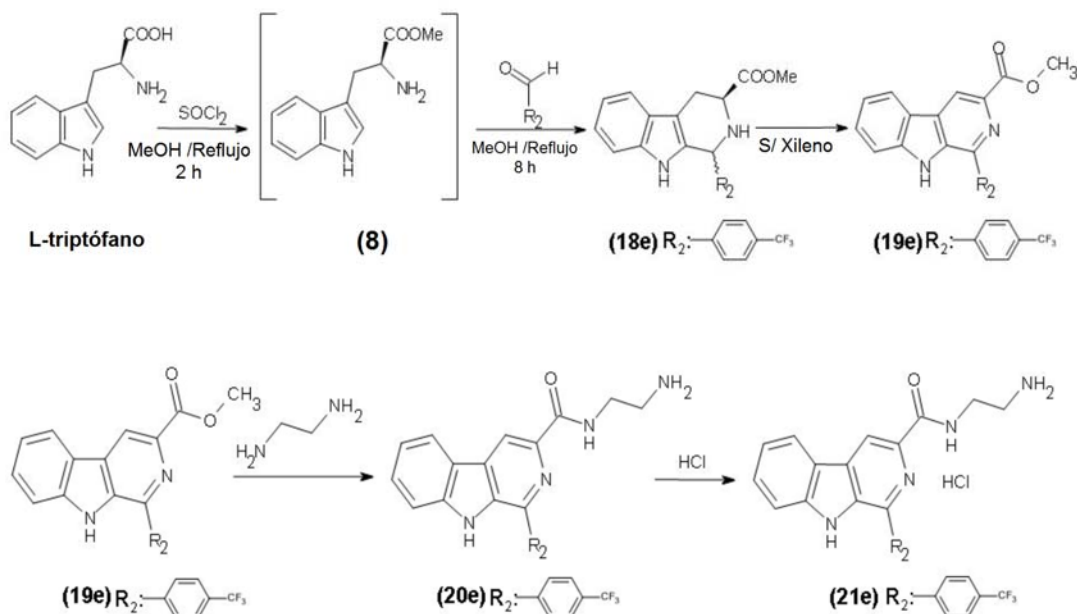
El compuesto 20d (400 mg; 1,15 mmol) se disolvió en etanol (5 ml) y se añadió gota a gota  $\text{HCl}$  1,25 M en

EtOH (5 ml). Se formó un sólido de color amarillo. La suspensión se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas y se filtró. El sólido se lavó con etanol y se secó en el horno a 45 °C. El producto se obtuvo en forma de un sólido de color amarillo 21d (IFC-1102-94): 309 mg; HPLC-MS 98%. Rendimiento: 70%. P.f.: 301-303 °C. Este compuesto se repartió en dos lotes.



5

**Ejemplo 14:** Procedimiento de síntesis del compuesto 21e (IFC-1102-96):



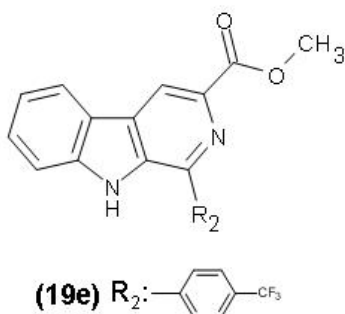
10

Se suspendió L-Triptófano (2,62 g, 12,84 mmoles) en MeOH (5,47 ml) y se enfrió a 0 °C. Se añadió gota a gota SOCl<sub>2</sub> (1,14 ml, 15,52 mmoles) y la mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 2 h. El análisis por LC-MS (Cromatografía Líquida-Espectrometría de Masas) no mostró ningún material de partida. Se añadió 4-(trifluorometil)-benzaldehído (2,03 ml, 11,89 mmoles) y la mezcla de reacción se agitó a reflujo durante 6 h. Después de comprobar que la reacción había finalizado, se evaporó a sequedad. El residuo se disolvió en agua (27 ml), se neutralizó con NaHCO<sub>3</sub> sat. (17,28 ml) y se lavó con EtOAc (3 x 54 ml). Las fases se separaron y la fase orgánica se evaporó a sequedad. El producto en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida usando Hexano/EtOAc 5:1 a 1:1 como eluyente. El compuesto 18e (AST-1112-83) (2,18 g, Rendimiento: 45,4%) se obtuvo en forma de un sólido de color marrón claro. LC-MS = 95,6%.

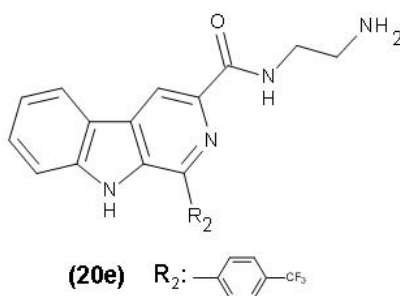
15



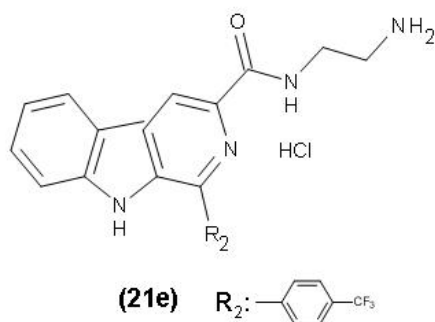
El compuesto 18e (2,18 g, 5,82 mmoles) se suspendió en una mezcla de Xileno (81 ml) y se añadió S (0,465 g, 14,55 mmoles). La mezcla se calentó a reflujo durante una noche. El análisis LC-MS no mostró ningún material de partida. La mezcla de reacción se enfrió a 4 °C, se filtró un sólido y se lavó con éter de petróleo (10 ml). El compuesto 19e (AST-1112-84) (1,4 g, Rendimiento 65%) se obtuvo en forma de un sólido de color marrón. LC-MS = 98,5%.



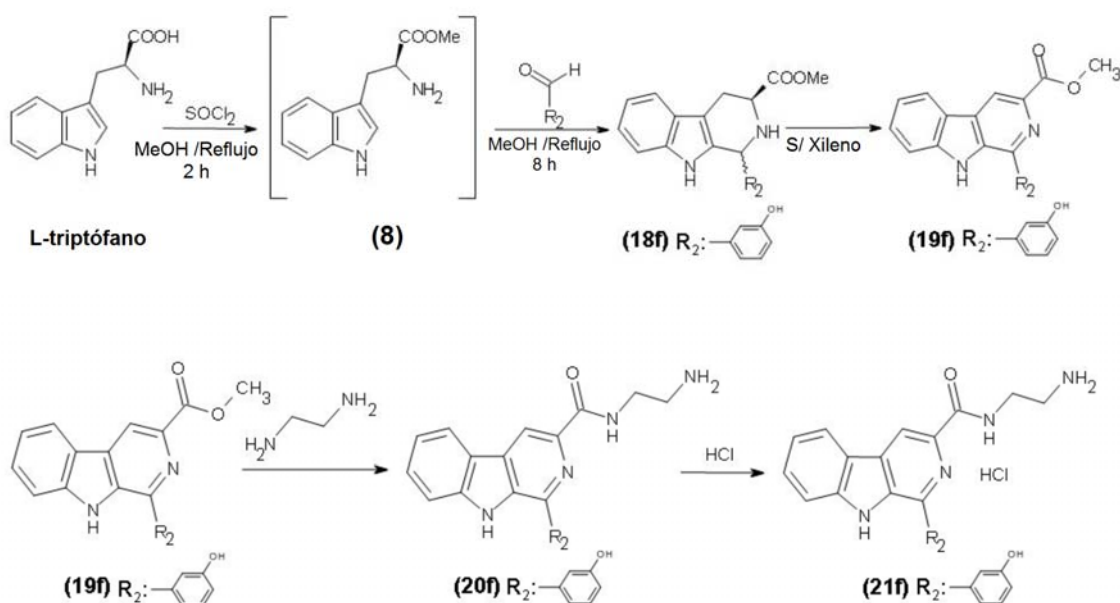
El compuesto 19e (1,0 g; 2,7 mmol) se disolvió en etilendiamina (7,2 ml; 40 equiv.) y se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. La HPLC-MS confirmó la conversión total. La mezcla se concentró a sequedad. El producto 20e (IFC-1102-96) se obtuvo en forma de un sólido de color beige: 1,07 g; HPLC-MS 98%. Rendimiento: 99%.



El compuesto 20e (513 mg; 1,28 mmol) se disolvió en etanol (13 ml) y se añadió gota a gota HCl 1,25 M en EtOH (5 ml). Se formó un sólido de color amarillo. La suspensión se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas y se filtró. El producto 21e (IFC-1102-96) se obtuvo en forma de un sólido de color amarillo: 465 mg; HPLC-MS 98%. Rendimiento: 84%. P.f.: 283-284 °C.



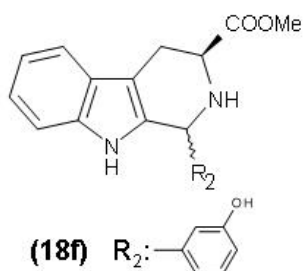
**Ejemplo 15:** Procedimiento de síntesis del compuesto 21f (IFC-1201-06):



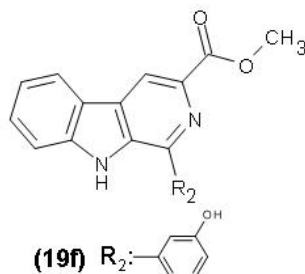
5

Se suspendió L-triptófano (2,00 g, 9,88 mmoles) en MeOH (20 ml) y se enfrió a 0 °C. Se añadió gota a gota SOCl<sub>2</sub> (0,87 ml, 12 mmoles) y la mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 2 h. El análisis LC-MS no mostró ningún material de partida. Se añadió 3-hidroxibenzaldehído (1,31 g, 10 mmoles) and mezcla de reacción se agitó a la temperatura de reflujo durante una noche. Después de comprobar que la reacción había finalizado, se evaporó a sequedad. El residuo se disolvió en agua (27 ml) y se neutralizó con NaHCO<sub>3</sub> sat (17,28 ml). Se formó un sólido de color marrón y se filtró. Este sólido se purificó por cromatografía ultrarrápida usando Hexano/Acetona de 7:3 a 1:1 como eluyente. El compuesto 18f (IFC-1102-90CF1) (945 mg, Rendimiento: 30%) se obtuvo en forma de un sólido de color marrón claro. LC-MS = 98%

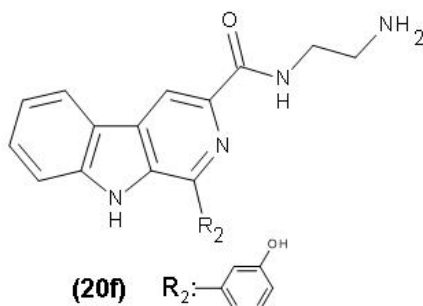
15



El compuesto 18f (445 mg, 1,38 mmoles) se suspendió en una mezcla de Xileno (25 ml) y se añadió S (133 mg, 4,15 mmoles). La mezcla se calentó a reflujo durante 44 horas. El análisis LC-MS no mostró ningún material de partida. La mezcla de reacción se enfrió a 4 °C, se filtró un sólido y se lavó con éter de petróleo (10 ml). El compuesto 19f (IFC-1201-02S1) (263 mg, Rendimiento 60%) se obtuvo en forma de un sólido de color marrón. LC-MS = 90%.

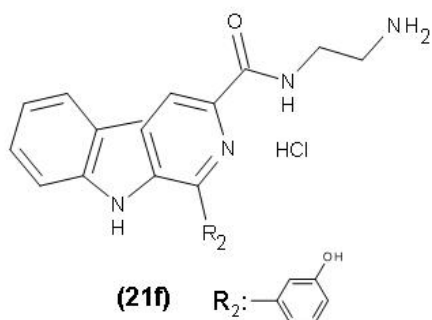


El compuesto 19f (263 mg; 0,82 mmol) se disolvió en etilendiamina (2,6 ml; 39 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. La HPLC-MS confirmó la conversión total. La mezcla se concentró a sequedad. El producto 20f (IFC-1201-06) se obtuvo en forma de un sólido de color beige: 196,8 mg; HPLC-MS 91%. Rendimiento: 75%.

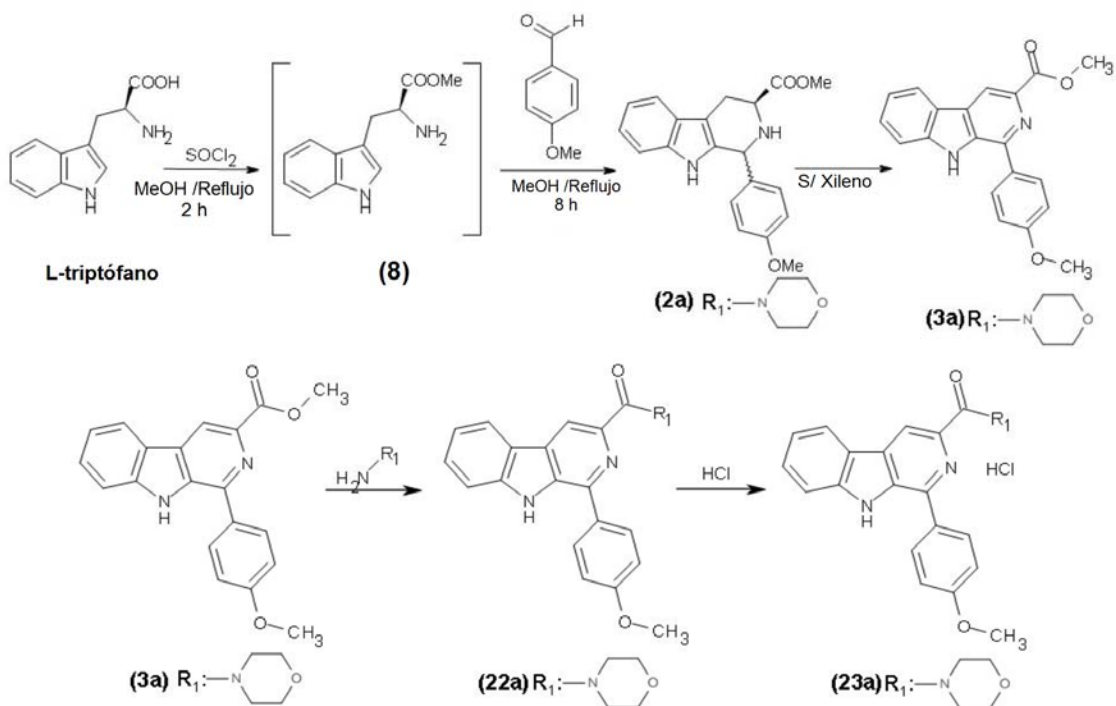


El compuesto 20f (196 mg; 0,61 mmol) se disolvió en etanol (4 ml) y se añadió gota a gota HCl 1,25 M en EtOH (1,5 ml). Se formó un sólido de color amarillo. La suspensión se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas y se filtró. El producto 21f (IFC-1201-06) se obtuvo en forma de un sólido de color amarillo: 108 mg; HPLC-MS 96%. Rendimiento: 52%.





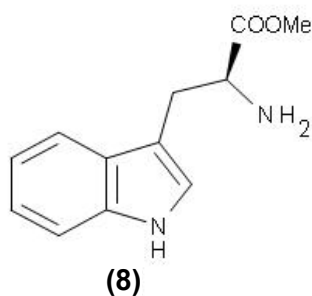
**Ejemplo 16:** Procedimiento de síntesis del compuesto 23a (JHG-1117-24):



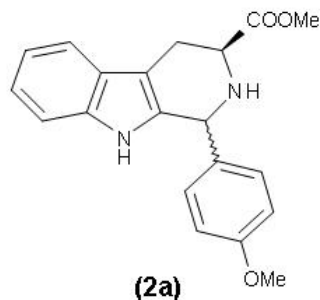
5

Se suspendió L-triptófano (20 g, 0,098 mol) en metanol (100 ml). Esta suspensión se enfrió a 0 °C y se añadió gota a gota  $\text{SOCl}_2$  (8,75 ml, 0,12 mol). Después, la mezcla de reacción se calentó a refluxo durante 2,5 horas. Durante este tiempo el material de partida se disolvió por completo y la solución fue de color naranja oscuro. Después de 2 horas, se concentró una alícuota a sequedad y se analizó por HPLC-MS (99% del compuesto 6 (IQT-11-37)) y 1H RMN, comprobando que desapareciera el material de partida.

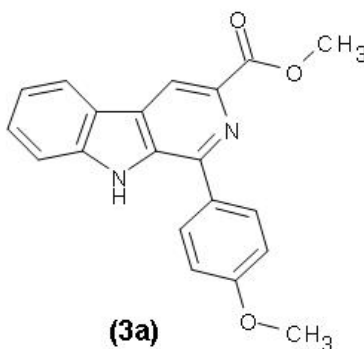
10



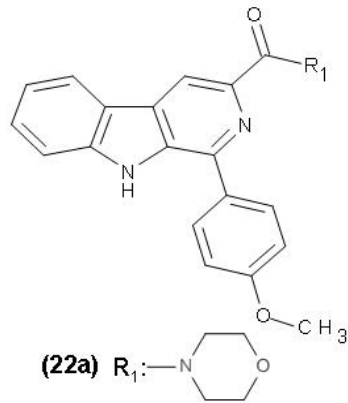
Se añadió p-Anisaldehído (32,5 ml, 0,28 mol) sobre la solución preparada anteriormente y esta mezcla se calentó a reflujo durante 15 horas. Después de este tiempo, la reacción se comprobó por HPLC-MS. El material de partida había desaparecido. La mezcla de reacción se concentró a sequedad. El residuo se disolvió en H<sub>2</sub>O (250 ml) y se neutralizó hasta pH~7 con NaHCO<sub>3</sub> sat. (≈ 100 ml). Esta solución se extrajo con acetato de etilo (3 x 400 ml). La capa orgánica se lavó con H<sub>2</sub>O (2 x 400 ml) y NaCl sat. (2 x 200 ml). La capa orgánica se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró a sequedad para obtener 30 g del compuesto 2a (IQT-11-37) (Rendimiento: 91%) de un producto en bruto (HPLC-MS (pureza): mezcla al 94% de dos diaestereoisómeros. Este producto en bruto se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.



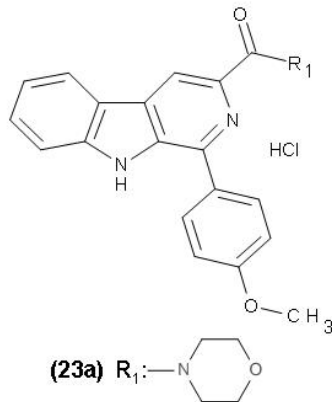
El compuesto 2 (29,22 g, 0,087 mol) se suspendió en una mezcla de xileno (1080 ml) y se añadió S (13,9 g, 0,43 mol). La mezcla se calentó a reflujo durante 22 horas. TLC y LC-MS: no se observó MP. Después de este tiempo, la reacción se enfrió a 3 °C y se mantuvo con agitación durante una noche. Se filtró un sólido de color marrón y se lavó con éter de petróleo. La comprobación por HPLC-MS (3a al 94% y Xileno al 3%) y 1H RMN no mostró el compuesto 3a puro. El sólido de color marrón (21,5 g) se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (DCM→DCM-AcOEt 9:1) para obtener el compuesto 3a puro (IQT-11-37) (15,1 g; Rendimiento: 52%)



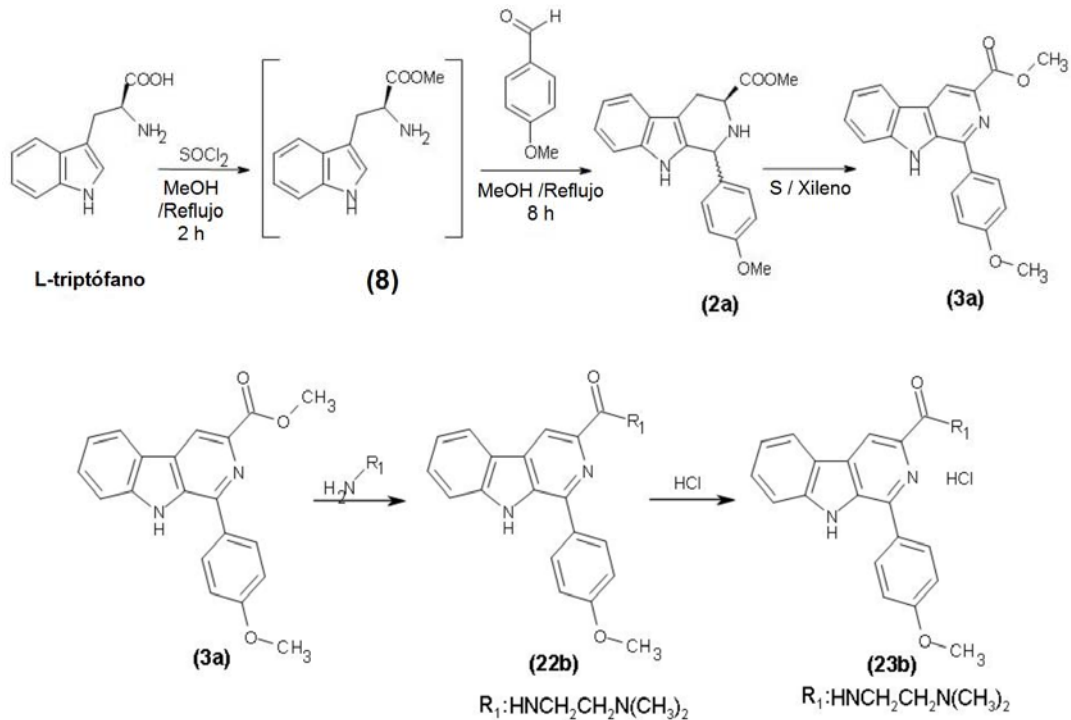
A una suspensión del compuesto 3a (400 mg, 1,20 mmol) en EtOH (4 ml) a temperatura ambiente se le añadió morfolina (0,5 ml; 6 mmol). El material de partida se disolvió y la mezcla se calentó a reflujo. Después de 43 h, el análisis LC-MS no mostró MP (42% del compuesto 22a). La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se añadió agua (15 ml). La mezcla se agitó durante 30 minutos y se filtró. El sólido de color crema obtenido (260 mg) se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (Hexano: AcOEt 1:1) para proporcionar el compuesto puro 22a (JHG-1117-11-CF1) (140 mg; LC-MS: 100%; Rendimiento: 30%).



El compuesto 22a (136 mg; 0,340 mmol) se trató con una solución 1,25 M de HCl (g) en EtOH (13,6 ml; 17,0 mmol) y se agitó durante una noche. El precipitado sólido de color amarillo pálido se filtró y se lavó con EtOH frío para obtener el compuesto puro 23a (JHG-1117-24) (130 mg; LC-MS: 99%; Rendimiento: 83%). 118 mg se repartieron en dos lotes.

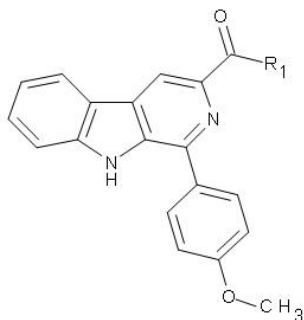


**Ejemplo 17:** Procedimiento de síntesis del compuesto 23b (JHG-1117-26):



## ES 2 635 415 T3

El compuesto 3a (0,60 g, 1,80 mmol) (véase Ejemplo 16) se disolvió y se agitó en N,N-dimetiletilendiamina (8,2 ml, 75,1 mmol) a temperatura ambiente durante una noche. El análisis TLC después de 15 horas mostró que quedaba material de partida. La mezcla se calentó a 50 °C después de 4 horas más la reacción se completó. La mezcla se concentró a sequedad para retirar el exceso de dimetiletilendiamina. El compuesto en bruto se trituró en agua y se filtró para obtener 490 mg de un sólido de color marrón que se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (Acetona → Acetona: EtOH 9:1). El compuesto puro 22b (JHG-1117-5-CF1) se obtuvo en forma de un sólido de color amarillo pálido (240 mg; LC-MS: 100%; Rendimiento: 34%).



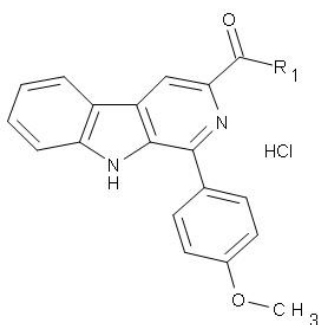
**(22b)** R<sub>1</sub>:HNCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>

10

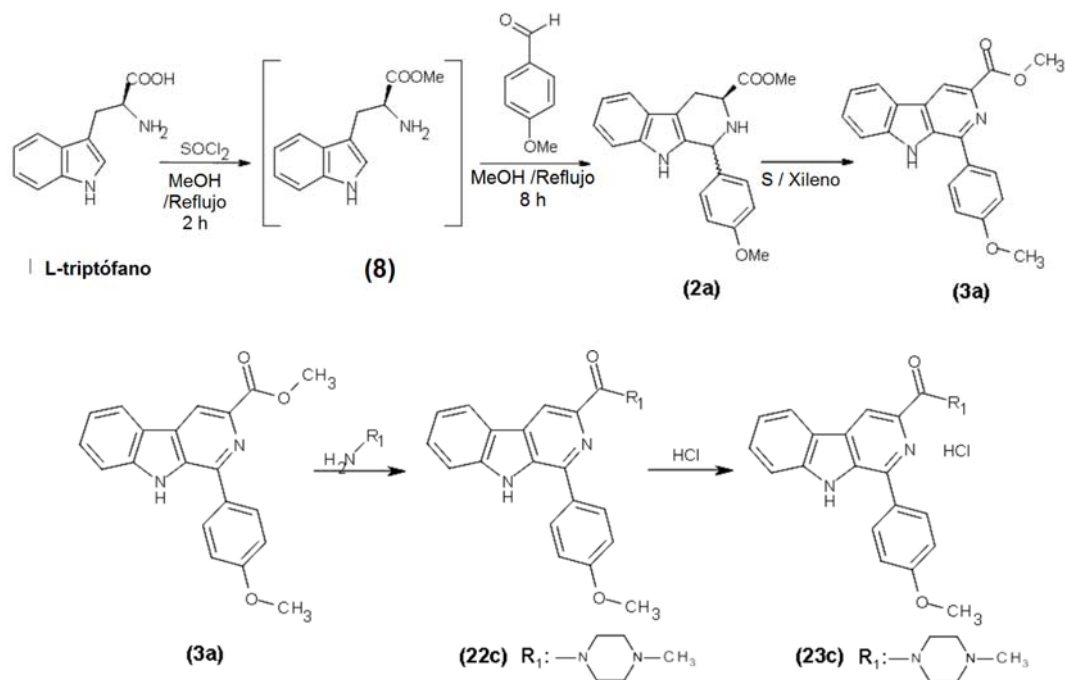
El compuesto 22b (240 mg; 0,618 mmol) se trató con una solución 1,25 M de HCl (g) en EtOH (24,7 ml; 30,9 mmol). La solución de color naranja formada se agitó a temperatura ambiente durante 15 horas. El disolvente se retiró y el aceite de color rojizo resultante se trituró con iPrOH durante 2 horas. El sólido obtenido se filtró y se lavó con MTBE para proporcionar el compuesto puro 23b (JHG-1117-26) (170 mg;

15

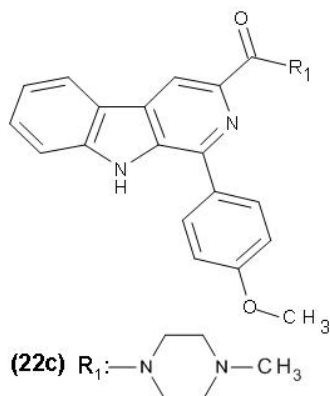
LC-MS: 100%; Rendimiento: 65%). Se repartieron 120 mg (dos lotes).



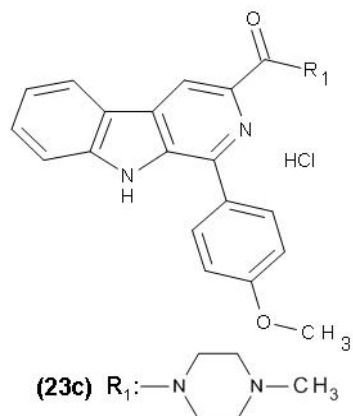
**(23b)** R<sub>1</sub>:HNCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>

**Ejemplo 18:** Procedimiento de síntesis del compuesto 23c (JHG-1117-28):

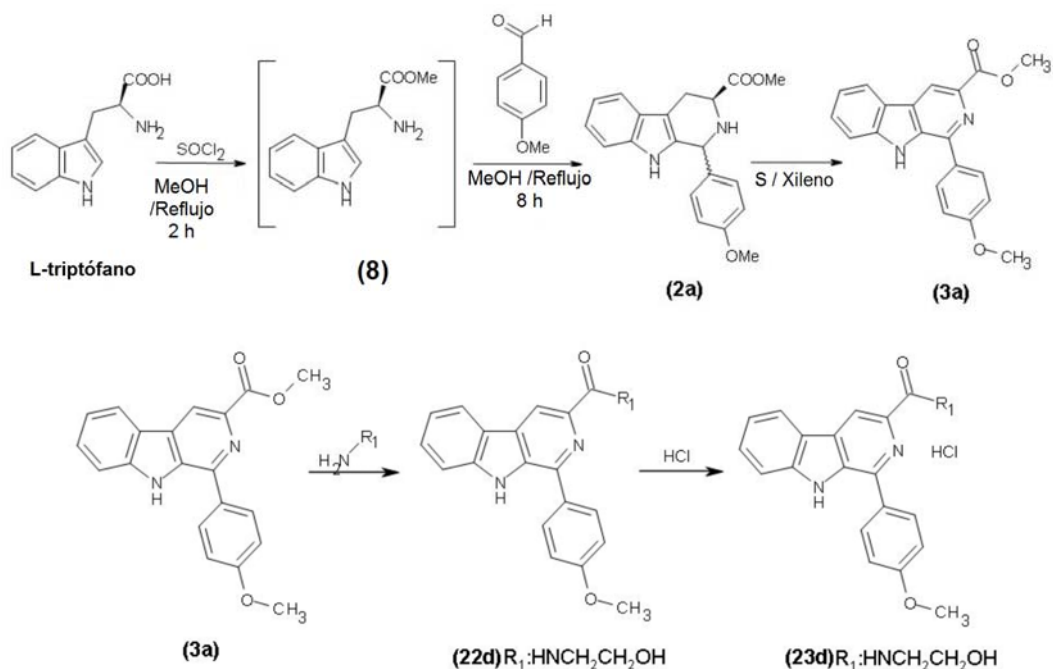
A una suspensión del compuesto 3a (véase Ejemplo 16) (400 mg, 1,20 mmol) en EtOH (4 ml) a
 5 temperatura ambiente, se le añadió N-metilpiperazina (5,4 ml; 48,7 mmol). El material de partida se
 disolvió y la solución de color amarillo se calentó a reflujo. Después de 137 h, el análisis LC-MS no mostró
 MP (27% del compuesto 22c). La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se concentró a sequedad. El
 aceite de color negro resultante se precipitó en agua (10 ml) y el sólido de color marrón claro obtenido se
 filtró, se lavó con agua y se secó. Este sólido (330 mg; 49% de 22c por LC-MS) se purificó por
 10 cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (Acetona→ Acetona:EtOH, 10:1) para obtener el compuesto
 puro 22c (JHG-1117-10-CF1) (147 mg; LC-MS: 96%; Rendimiento: 30%).



El compuesto 22c (136 mg; 0,340 mmol) se trató con una solución 1,25 M de HCl (g) en EtOH (13,6 ml;
 17,0 mmol) y se agitó durante una noche. El precipitado sólido de color amarillo pálido se filtró y se lavó
 15 con EtOH frío para obtener el compuesto puro 23c (JHG-1117-28) (148 mg; LC-MS: 97%; Rendimiento:
 99%). Se repartieron 132 mg (dos lotes).



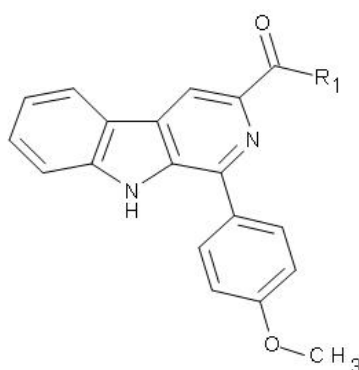
**Ejemplo 19:** Procedimiento de síntesis del compuesto 23d (JHG-1117-41):



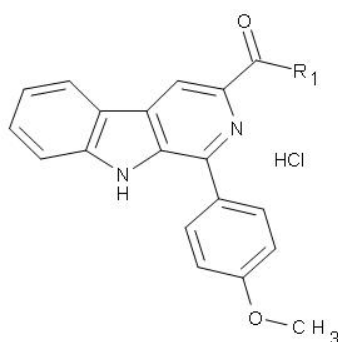
5

Una mezcla del compuesto 3a (véase Ejemplo 16) (0,50 g, 1,50 mmol) y 2-aminoetanol (2,7 ml, 45 mmol) se calentó a 100 °C y se agitó durante 5 horas. El análisis por TLC no mostró material de partida. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se añadió agua (20 ml). Después de 10 minutos, el precipitado de color blanco se filtró y se secó al vacío para obtener el compuesto 22d (JHG-1117-30S) (500 mg; LC-MS: 99%; Rendimiento: 92%).

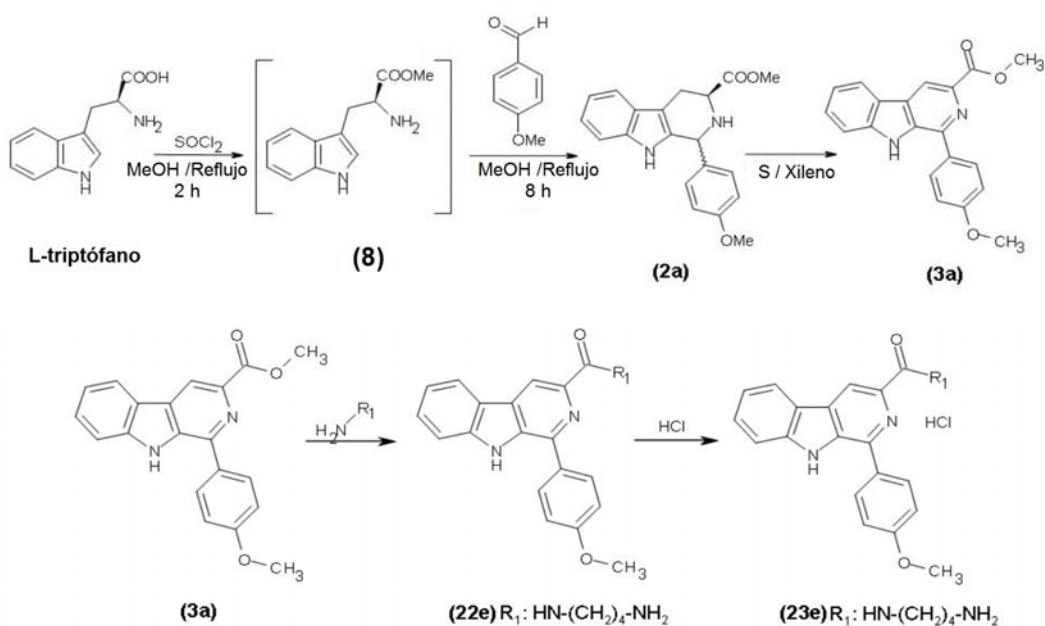
10

**(22d)** R<sub>1</sub>: HNCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH

Una suspensión del compuesto 22d (370 mg; 1,02 mmol) en una solución 1,25 M de HCl (g) en EtOH (24,6 ml; 30,72 mmol) se agitó durante 5 horas. Después de este tiempo, el material de partida desapareció según TLC. El sólido precipitado del compuesto 23d (JHG-1117-41) se filtró y se secó al vacío durante una noche (330 mg; LC-MS: 100%; Rendimiento: 81%). Se repartieron 126 mg (dos lotes).

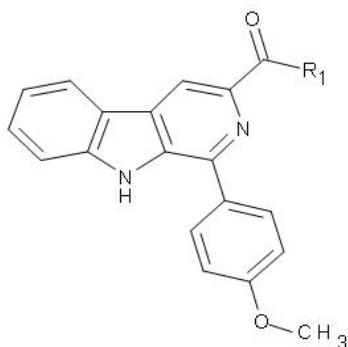
**(23d)** R<sub>1</sub>: HNCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH

**Ejemplo 20:** Procedimiento de síntesis del compuesto 23e (JHG-1117-27S2):



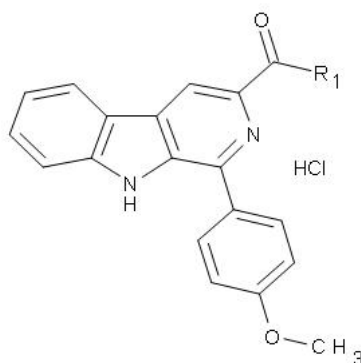
## ES 2 635 415 T3

A una solución del compuesto 3a (véase Ejemplo 16) (0,50 g, 1,50 mmol) en DCM (5 ml), se le añadió 1,4-diaminobutano (2,65 g, 30 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche. El análisis por TLC después de 22 horas no mostró material de partida restante. Se añadió agua (15 ml) y las fases se separaron. La capa orgánica se lavó con agua (8 x 30 ml) y salmuera, se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró a sequedad. El aceite de color amarillo obtenido (700 mg) se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (Acetona → Acetona: EtOH 9:1) y después, se trató con MTBE y se concentró a sequedad (este tratamiento se repitió dos veces), proporcionando el compuesto 22e (JHG-1117-8) en forma de un sólido de color verdoso (420 mg; LC-MS: 97%; Rendimiento: 72%).



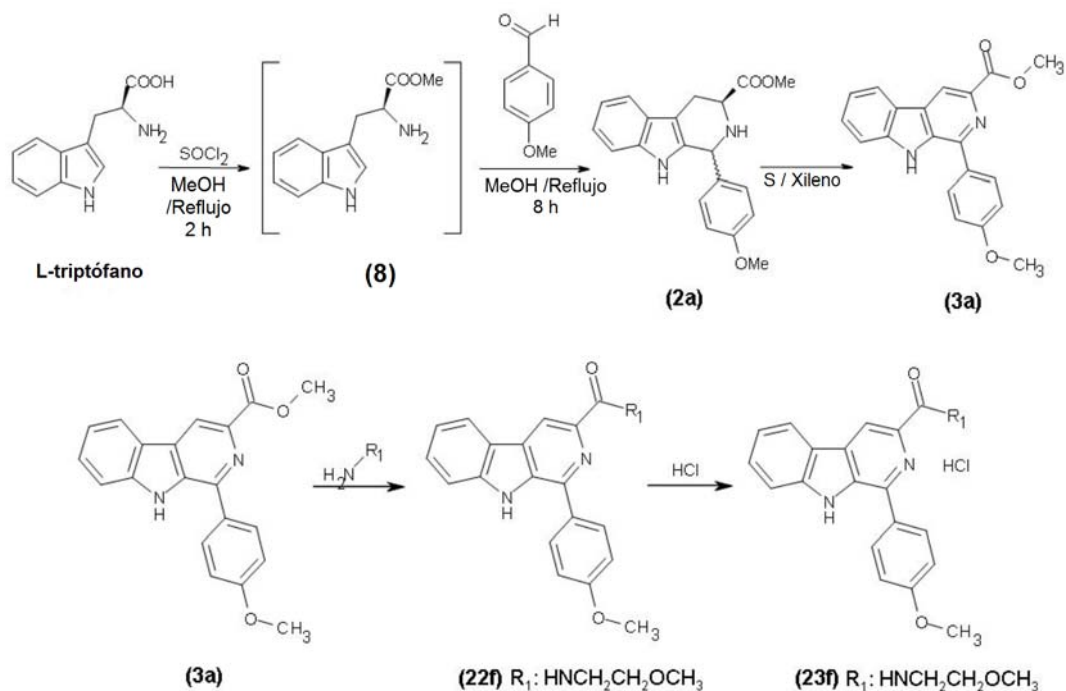
**(22e)** R<sub>1</sub>: HN-(CH<sub>2</sub>)<sub>4</sub>-NH<sub>2</sub>

10 El compuesto 22e (390 mg; 1,00 mmol) se disolvió en una solución 1,25 M de HCl (g) en EtOH (35 ml; 43,7 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 15 horas. El disolvente se retiró y el aceite de color rojizo resultante se trituroó con iPrOH durante 2 horas, se filtró y se lavó con una mezcla 1:1 de iPrOH-MTBE para obtener un sólido de color marrón pálido (LC-MS: 87% 23e). Este sólido se suspendió en iPrOH caliente (15 ml) y se agitó durante 3 horas. La suspensión caliente se filtró y se secó para obtener el compuesto puro 23e (JHG-1117-27-S2) en forma de un sólido de color beige (160 mg; LC-MS: 97%; Rendimiento: 38%). Se repartieron 124 mg del compuesto 23e (dos lotes).

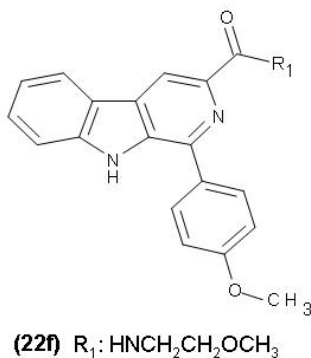


**(23e)** R<sub>1</sub>: HN-(CH<sub>2</sub>)<sub>4</sub>-NH<sub>2</sub>



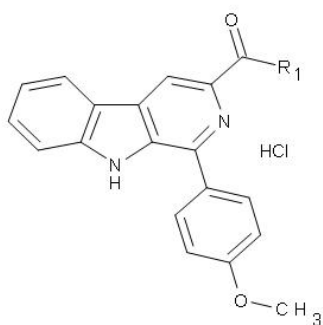
**Ejemplo 21.** Procedimiento de síntesis del compuesto 23f (IFC-1201-09):

El compuesto 3a (obtenido mediante el procedimiento descrito en el Ejemplo 16) (1,0 g, 3,0 mmol) se disolvió en 2-metoxietilamina (6,7 ml, 78 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 días. Después de este tiempo, se formó un sólido de color blanco. Este sólido se filtró, se lavó con agua y se secó en el horno a 45 °C. Se obtuvieron 616 mg del compuesto 22f (IFC-1201-09, base libre) (LC-MS: 98%; Rendimiento: 55%). P.f.: 200-201 °C.

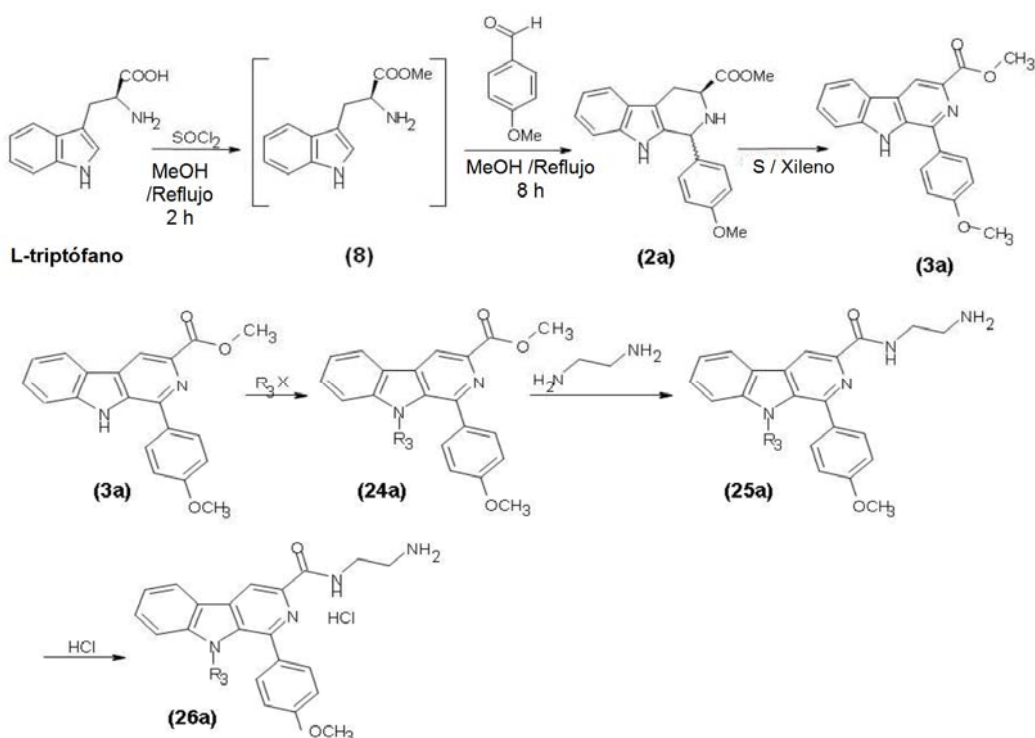


10

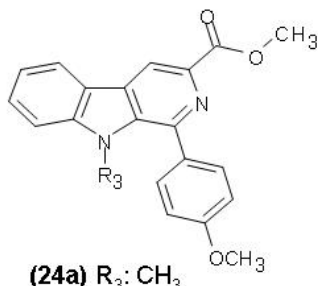
El Compuesto 22f (362 mg; 0,93 mmol) se disolvió en Etanol (9 ml) y se añadió una solución 1,25 M de HCl (g) en EtOH (3,5 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas. Se formó un sólido de color amarillo, se filtró y se lavó con EtOH para obtener 300,7 mg de un sólido de color amarillo (Rendimiento: 75%, LC-MS: 87% 23f). Se repartieron (IFC-1201-09) (dos lotes). P.f.: 109-110 °C

(23f)  $R_1: \text{HNCH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3$ 

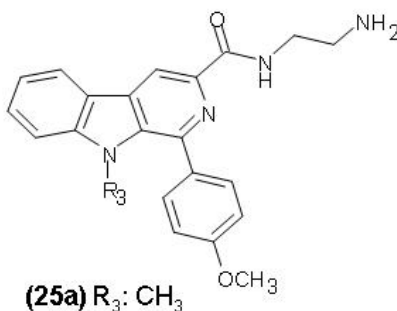
**Ejemplo 22:** Procedimiento de síntesis del compuesto 26a (JHG-1117-29):



- 5 A una solución del compuesto 3a (véase Ejemplo 15) (300 mg, 0,9 mmol) en DMF anhidra (5 ml), bajo atmósfera de  $\text{N}_2$  a temperatura ambiente, se le añadió una dispersión al 60% de NaH en aceite mineral (55 mg, 1,35 mmol) (volviéndose la mezcla una solución de color rojo). La mezcla se agitó durante 10 minutos y se añadió gota a gota MeI (0,17 ml; 2,7 mmol). La mezcla se agitó a esta temperatura durante una noche. El análisis LC-MS no mostró material de partida. Se añadieron agua (25 ml) y AcOEt (25 ml) y las fases se separaron. La capa orgánica se lavó con  $\text{H}_2\text{O}$  (2 x) y salmuera, se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró a sequedad. El aceite de color amarillo resultante (370 mg) se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (Hexano-AcOEt de 2:1→1:1) para proporcionar el compuesto 24a (JHG-1117-14-CF1) en forma de un sólido de color amarillo pálido (260 mg; LC-MS: 100%; Rendimiento: 84%).



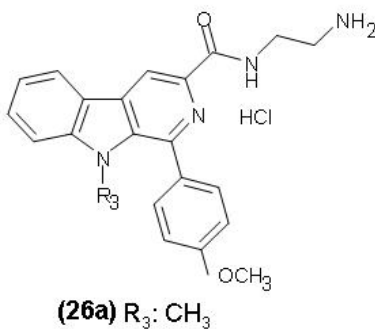
A una solución del compuesto 24a (0,50 g, 1,50 mmol) en DCM (3 ml), se le añadió etilendiamina (2 ml; 30 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche. El análisis TLC después de 15 horas no mostró material de partida restante. Se añadió agua (10 ml) y se evaporó DCM. El sólido de color crema precipitado se filtró y se lavó varias veces con agua (3 x 10 ml) para eliminar el exceso de etilendiamina. El compuesto puro 25a (JHG-1117-19-S): se obtuvo en forma de un sólido de color beige (270 mg; LC-MS: 98%; Rendimiento: 96%).

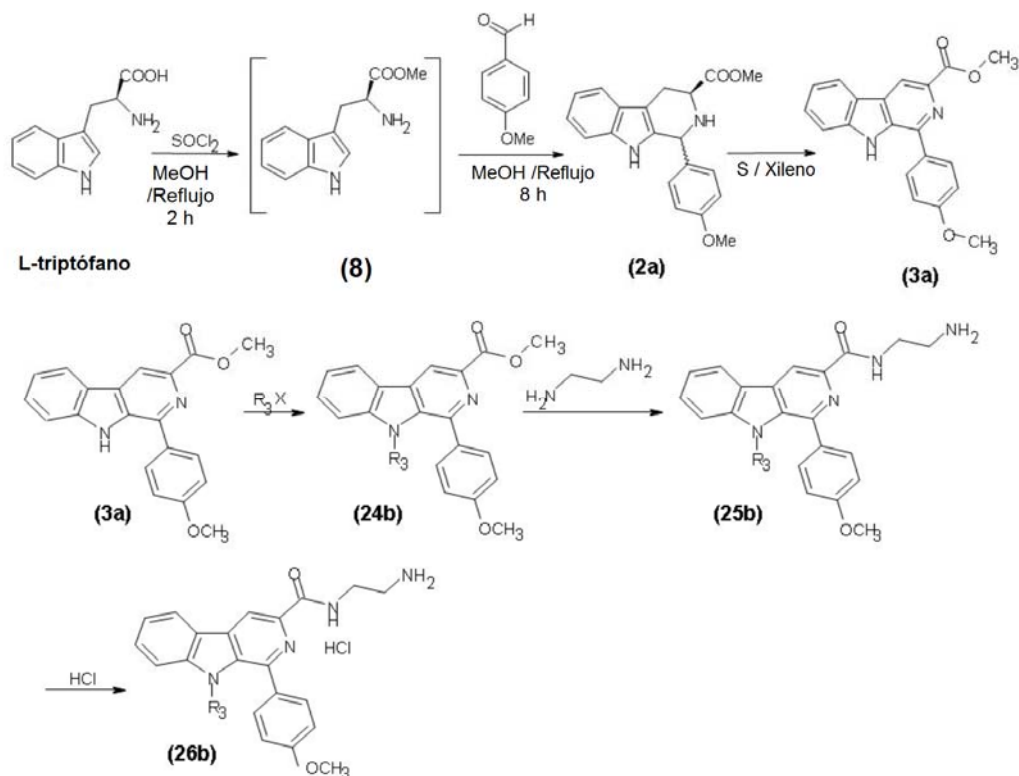


10

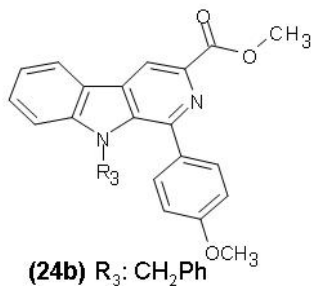
El Compuesto 25a (260 mg; 0,694 mmol) se trató, a temperatura ambiente, con una solución 1,25 M de HCl (g) en EtOH (18 ml; 22,5 mmol) y la solución inicial se volvió una suspensión después de 5 minutos de agitación. Después de 15 horas a esta temperatura, la mezcla se filtró, se lavó con más cantidad de EtOH frío y se secó al vacío durante una noche (285 mg; LC-MS: 98%; Rendimiento: Cuantitativo). Se repartieron 132 mg del compuesto 26a (JHG-1117-29) (dos lotes).

15



**Ejemplo 23:** Procedimiento de síntesis del compuesto 26b (JHG-1117-43):

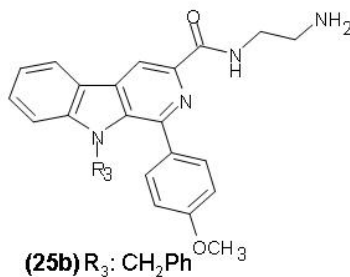
A una solución del compuesto 3a (véase Ejemplo 16) (500 mg, 1,5 mmol) en DMF anhidra (10 ml), bajo  
 5 atmósfera de N<sub>2</sub> a temperatura ambiente, se le añadió una dispersión al 60% de NaH en aceite mineral  
 (90 mg, 2,25 mmol) (volviéndose la mezcla una solución de color rojo). La mezcla se agitó durante 10  
 minutos y se añadió gota a gota bromuro de bencilo (0,72 ml; 6,02 mmol). La mezcla se agitó a esta  
 temperatura durante 4,5 horas. El análisis por TLC no mostró material de partida. Se añadieron agua (50  
 10 ml) y AcOEt (20 ml) y las fases se separaron. La capa orgánica se lavó con H<sub>2</sub>O (3 x), una solución sat.  
 de NH<sub>4</sub>Cl y salmuera, se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró a sequedad. El sólido  
 resultante (1,5 g) se trituró con acetona para obtener un sólido de color blanco (210 mg; LC-MS: 99%;  
 JHG-1117-31-S). El filtrado se concentró (900 mg) y se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de  
 sílice (Hexano-AcOEt de 4:1→3:1) para proporcionar otro sólido de color blanco (280 mg; LC-MS: 100%;  
 JHG-1117-31-CF1). Ambos sólidos se unieron para obtener el compuesto 24b (JHG-1117-31) 490 mg  
 15 (Rendimiento: 77%).



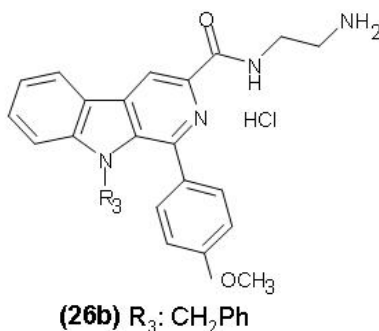
CH<sub>2</sub>Ph: Grupo bencilo

## ES 2 635 415 T3

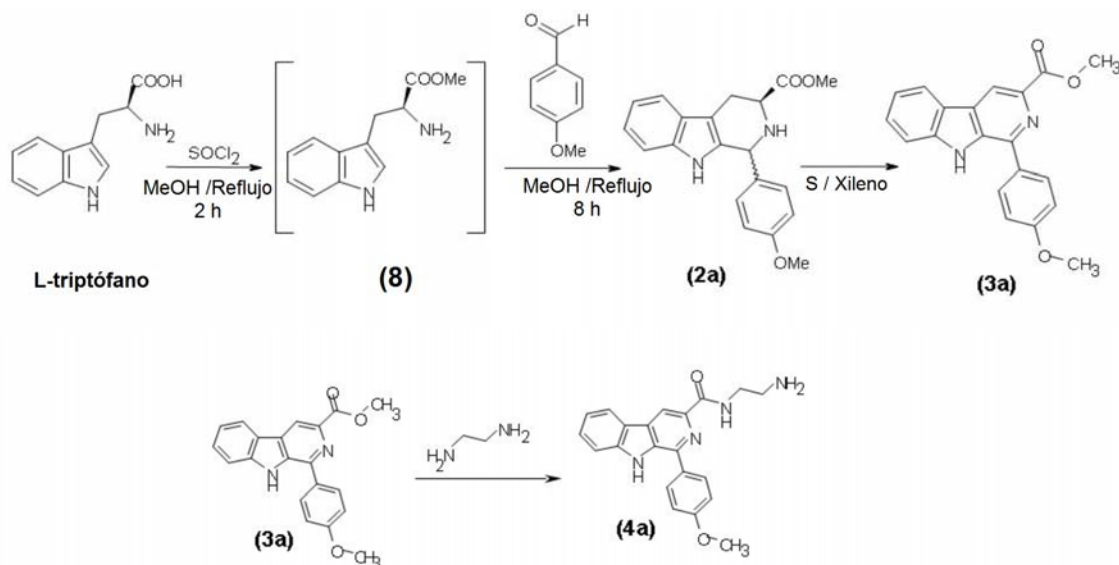
A una solución del compuesto 24b (450 mg, 1,066 mmol) en DCM (7 ml), se le añadió etilendiamina (2 ml; 30 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche. El análisis TLC después de 15 horas no mostró material de partida restante. Se añadió agua (15 ml) y el DCM se evaporó. El sólido de color naranja se suspendió en agua y se trituró hasta que se formó un sólido. La filtración, el lavado con agua y el secado de este sólido produjo el compuesto puro 25b (JHG-1117-37-S2) (404 mg; LC-MS: 99%; Rendimiento: 84%).



El compuesto 25b (400 mg; 0,889 mmol) se trató, a temperatura ambiente, con una solución 1,25 M de HCl (g) en EtOH (21,3 ml; 26,67 mmol) y la solución inicial se volvió una suspensión después de 5 minutos de agitación. Después de 2 horas a esta temperatura, la mezcla se filtró, se lavó con más cantidad de EtOH frío y se secó al vacío durante una noche (230 mg; LC-MS: 100%; Rendimiento: 53%). Se repartieron 127 mg (JHG-1117-43) (dos lotes).



15

**Ejemplo 24:** Proceso alternativo de síntesis del compuesto 4a (IFC-1102-48S):

5 Para obtener el compuesto 8, se suspendió L-Triptófano (50 g, 0,24 mol) en metanol (100 ml). Esta suspensión se enfrió a 0 °C y se añadió gota a gota  $\text{SOCl}_2$  (21,5 ml, 0,29 mol). Después, la mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 2 horas. Durante este tiempo el material de partida se disolvió por completo y la solución fue de color oscuro. Después de 2 horas, se concentró una alícuota a sequedad y se analizó por HPLC-MS y 1H RMN, comprobando que se obtuvo el compuesto 6a y que el material de

10 partida había desaparecido.

Para obtener el compuesto 2a, se añadió en primer lugar anisaldehído (32,5 ml, 0,28 mol) sobre la solución preparada anteriormente y esta mezcla se calentó a reflujo durante 8 horas. Después de este tiempo, la reacción se comprobó por HPLC-MS. El material de partida había desaparecido. La mezcla de

15 reacción se concentró a sequedad. El residuo se disolvió en  $\text{H}_2\text{O}$  (500 ml) y se neutralizó con  $\text{NaHCO}_3$  sat. ( $\approx 320$  ml). Esta solución se extrajo con acetato de etilo (3 x 1 l). La capa orgánica se lavó con  $\text{H}_2\text{O}$  (2 x 1 l) y  $\text{NaCl}$  sat. (2 x 500 ml). La capa orgánica se secó sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , se filtró y se concentró a sequedad para obtener 82,9 g de un producto en bruto (HPLC-MS (pureza): 76% mezcla de dos diaestereoisómeros). Este producto en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida en  $\text{SiO}_2$  (eluyentes: hexano/ $\text{EtOAc}$  de 3:1  $\rightarrow$   $\text{EtOAc}$ ). En este caso (no es necesario) se separaron los dos diaestereómeros para analizarlos. Después, éstos se unieron para preparar el compuesto 3a. Se obtuvieron 54,88 g (rendimiento: 67%) de la mezcla de diaestereoisómeros con una pureza superior al 90%.

Para obtener el compuesto 3a, el compuesto obtenido anteriormente 2 (50,0 g, 0,148 mol) se suspendió en una mezcla de xileno (1800 ml) y se añadió S (23,68 g, 0,74 mol). La mezcla se calentó a reflujo

20 durante 22 horas. Después de este tiempo, la reacción se enfrió a 4 °C y se mantuvo con agitación durante una noche. Se obtuvo un sólido de color marrón claro. Este sólido se lavó con éter de petróleo y se comprobó por HPLC-MS y 1H RMN. Se obtuvieron 39,11 g (rendimiento: 79%) del compuesto 3a.

Finalmente, para obtener el compuesto 4a, el compuesto obtenido anteriormente 3a (5,6 g, 0,017 mol) se suspendió en etilendiamina (51 ml, 0,73 mol) y esta solución se agitó a temperatura ambiente durante una

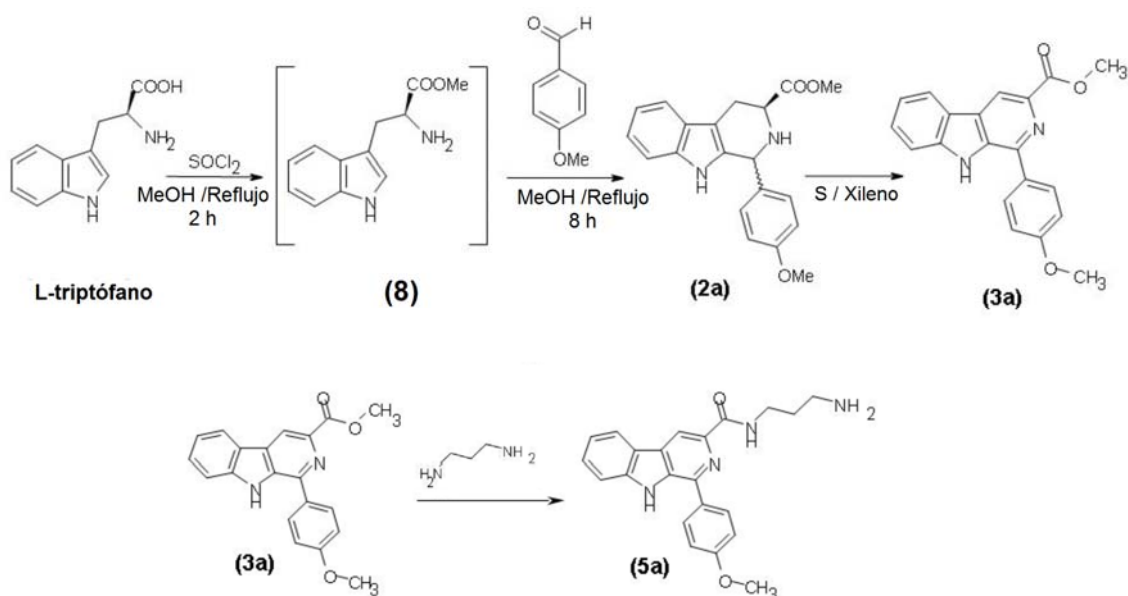
noche. La reacción se comprobó por TLC. La mezcla de reacción se concentró a sequedad para retirar el exceso de etilendiamina. Se obtuvieron 7,4 g del compuesto 4a. Este compuesto se recrystalizó en metanol (90 ml) y se mantuvo en frío durante una noche. El sólido obtenido se filtró. Finalmente, se obtuvieron 4,8 g (rendimiento: 78%) del compuesto 4a (IFC-1102-48S) mediante el procedimiento descrito en el presente documento con una pureza del 98,6%.

5

Para obtener el clorhidrato del compuesto 4a (HCl de 4a), el compuesto 4a (0,1 g, 0,27 mmol), se trató a temperatura ambiente, con una solución 1,25 M de HCl (g) en EtOH (0,43 ml, 0,54 mmol) y la solución inicial se volvió una suspensión después de 5 horas de agitación. Se formó un sólido de color blanco (57 mg de HCl del compuesto 4a). Se filtró y se lavó con EtOH frío. Para confirmar si el HCl del compuesto 4a es mono o diclorhidrato, sería necesario realizar el análisis elemental, por ejemplo: HPCL, LC-MS, etc. El compuesto obtenido es soluble en agua. Estructura confirmada por RMN.

10

**Ejemplo 25:** Proceso alternativo de síntesis del compuesto 5a (IFC-1102-57S):



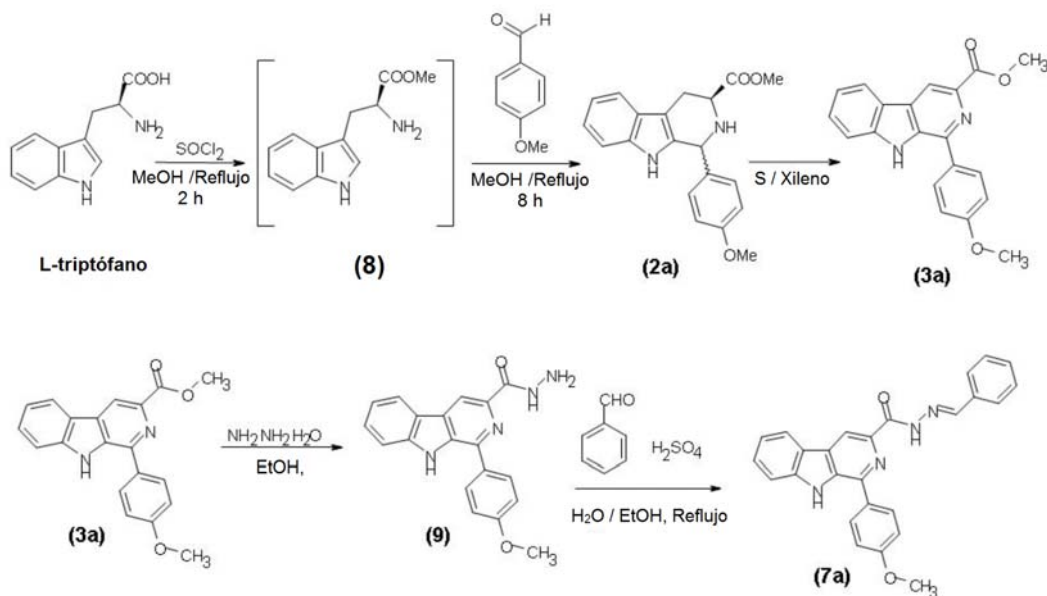
15

El compuesto 3a (6,0 g; 18 mmol) (obtenido mediante el procedimiento descrito en el Ejemplo 24) se disolvió en 1,3-diaminopropano (60 ml; 40 equiv.) y se agitó a temperatura ambiente durante una noche. Después de 16 horas, el análisis por HPLC-MS mostró una conversión total. El exceso de diamina se retiró en el evaporador rotatorio. Se obtuvo un sólido de color marrón. Este sólido se trituró con acetona durante 2 horas y después se filtró, obteniéndose un sólido de color blanco correspondiente al compuesto 5a (HPLC-MS (pureza): 98%). El análisis por  $^1\text{H}$  RMN de este sólido mostró restos de diamina, de manera que fue necesario lavar con más cantidad de agua. El sólido se filtró y se secó en un horno de vacío a  $40^\circ\text{C}$ . El sólido se lavó de nuevo con acetona, se filtró y se secó. Se obtuvieron 5,42 g (rendimiento: 80%) del compuesto 5a en forma de un sólido de color blanco (pureza de HPLC-MS: 99%).

20

25

**Ejemplo 26:** Proceso alternativo de síntesis del compuesto 7a (PGP-11048SR1):



El compuesto 3a (13 g; 39,15 mmol) (obtenido mediante el procedimiento descrito en el Ejemplo 24) se suspendió en etanol (500 ml) y se añadió monohidrato de hidrazina (20 ml; 626,4 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se calentó a refluxo durante 29 horas. Después de este tiempo, la reacción se enfrió y el producto en bruto se filtró. El sólido obtenido se lavó con EtOH (70 ml) y se secó para obtener 12,2 g (rendimiento: 94%) del compuesto 9 (pureza de HPLC-MS: 93%) en forma de un sólido de color blanco.

10 **Método A:**

El compuesto 9 (12 g; 36,14 mmol) se suspendió en  $\text{H}_2\text{O}$  (360 ml) y  $\text{H}_2\text{SO}_4$  (0,6 ml; 0,011 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se calentó a refluxo durante 30 minutos (Temp. de ejec.: 100 °C. No se observó disolución completa). Después, una disolución de benzaldehído (5,5 ml; 54,21 mmol) en EtOH (360 ml) se añadió lentamente durante 40 minutos. La reacción se calentó a refluxo durante 20 horas. El producto en bruto se enfrió a 0 °C y se neutralizó con  $\text{NaHCO}_3$  (10%) pH~7). El producto en bruto se filtró y se secó. El sólido obtenido se recristalizó en MeOH (15,9 g en 1,85 l de MeOH), obteniendo 10,5 g del compuesto 7a (pureza de HPLC-MS: 99%; Rendimiento: 69%) en forma de un sólido de color blanco.

20 **Método B:**

El compuesto 9 (400 mg; 1,2 mmol) se suspendió en EtOH (12 ml) y se calentó a refluxo. Se añadió lentamente benzaldehído (0,18 ml; 1,8 mmol) en EtOH (12 ml) (cuando finalizó la adición la solubilización se había completado). La reacción se calentó a refluxo durante 18 horas. El producto en bruto se concentró, obteniendo un sólido (700 mg). Este sólido se recristalizó en MeOH (700 mg en 70 ml de MeOH), obteniendo 418 mg del compuesto 7a (pureza de HPLC-MS: 99%; Rendimiento: 83%) en forma de un sólido de color blanco.

**Ejemplo 27:** Estudios preclínicos en animales experimentales. Efecto del derivado 3-(carbohidrazil-N'-fenilsustituída)-1-benzosustituída-β-carbolínica-3-carbohidrazida (compuesto 7a o ANIS-BZ) en un ensayo de tolerancia de glucosa oral realizado en ratas normoglucémicas.



Se utilizaron ratas *Wistar* macho suministradas por Mato Grosso do Sul's Federal University's Biotherium. Hasta realizar los experimentos, los animales tuvieron acceso libre a alimento y a agua. La temperatura ambiente se mantuvo a  $22 \pm 2$  °C y el ciclo de luz/oscuridad fue de 12 horas.

- 5 Todos los procedimientos se sometieron al Comité Ético de Experimentación Animal. El ensayo de tolerancia a glucosa es un método de referencia para el diagnóstico de la diabetes o la intolerancia a glucosa (5). Distintos grupos de ratas se trataron por vía oral, una vez al día, con 3-(carbohidrazil-N'-fenilsustituida)-1-benzosustituida- $\beta$ -carbolínica-3-carbohidrazida (compuesto 7a o ANIS-BZ) en dosis de; 0,5, 1 ó 5 mg/kg o
- 10 vehículo (control) durante 3 días. De manera similar, otro grupo de ratas recibió metformina (fármaco de referencia usado para disminuir los niveles de glucosa en suero) en una dosis de 300 mg/kg, por vía oral, una vez al día durante 3 días. El ensayo de tolerancia a glucosa oral se realizó administrando una solución de glucosa (2 g/kg por masa corporal). La glucemia se determinó a tiempo cero (antes de la administración oral) y 60 minutos después de la sobrecarga de glucosa.
- 15 La Figura 1A muestra que, en el primer día, el tratamiento oral con 3-(carbohidrazil-N'-fenilsustituida)-1-benzosustituida- $\beta$ -carbolínica-3-carbohidrazida (compuesto 7a o ANIS-BZ) en una dosis de 5 mg/kg, reduce los niveles glucémicos de los animales que reciben sobrecarga de glucosa oral cuando se compara con el grupo de control. De manera similar, el tratamiento oral con metformina induce la reducción de niveles glucémicos, pero con dosis 60 veces mayores.
- 20 La Figura 1B muestra que, después de 3 días, el tratamiento oral con 3-(carbohidrazil-N'-fenilsustituida)-1-benzosustituida- $\beta$ -carbolínica-3-carbohidrazida (compuesto 7a o ANIS-BZ), en una dosis de 5 mg/kg, reduce los niveles glucémicos de los animales que reciben sobrecarga de glucosa oral cuando se compara con el grupo de control. De manera similar, el tratamiento oral con metformina induce la reducción de niveles glucémicos, pero con dosis 60 veces mayores.
- 25 La Figura 2 muestra que, después de 3 días de tratamiento oral con 3-(carbohidrazil-N'-fenilsustituida)-1-benzosustituida- $\beta$ -carbolínica-3-carbohidrazida (compuesto 7a o ANIS-BZ), únicamente las dosis de 1 y 5 mg/kg reducen, de manera estadísticamente significativa, los niveles glucémicos de los animales que reciben sobrecarga de glucosa oral cuando se compara con el grupo de control. De manera similar, el tratamiento oral con metformina induce la reducción de niveles glucémicos, pero a dosis 60 veces
- 30 mayores.

**Ejemplo 28:** Estudios preclínicos en animales experimentales. Efecto de N(-etilamina)-1-benzosustituida- $\beta$ -carbolín-3-carboxamida (compuesto 4a o ANIS-NH2) en un ensayo de tolerancia de glucosa oral realizado en ratas normoglucémicas.

- 35 Distintos grupos de ratas se trataron por vía oral, una vez al día, con N(-etilamina)-1-benzosustituida- $\beta$ -carbolín-3-carboxamida (compuesto 4a o ANIS-NH2) en dosis de: 0,5, 1 ó 5 mg/kg, o con vehículo durante 3 días. De manera similar, otro grupo de ratas recibió metformina, por vía oral, en una dosis de 300 mg/kg durante 3 días una vez al día. El ensayo de tolerancia a glucosa oral se realizó administrando una
- 40 solución de glucosa (2 g/kg por masa corporal). La glucemia se determinó a tiempo cero (antes de la administración oral) y 60 minutos después de la sobrecarga de glucosa.
- La Figura 3A muestra que, el primer día, el tratamiento oral con N(-etilamina)-1-benzosustituida- $\beta$ -carbolín-3-carboxamida (compuesto 4a o ANIS-NH2) en una dosis de 5 mg/kg, reduce los niveles

glucémicos de los animales que reciben sobrecarga de glucosa oral cuando se compara con el grupo de control. De manera similar, el tratamiento oral con metformina induce la reducción de niveles glucémicos, pero con dosis 60 veces mayores.

La Figura 3B muestra que, después de 3 días, el tratamiento oral con N(-etilamina)-1-benzosustituida- $\beta$ -carbolin-3-carboxamida (compuesto 4a o ANIS-NH<sub>2</sub>) en una dosis de 5 mg/kg, reduce los niveles glucémicos de los animales que reciben sobrecarga de glucosa oral cuando se compara con el grupo de control. De manera similar, el tratamiento oral con metformina induce la reducción de niveles glucémicos pero con dosis 60 veces mayores.

La Figura 4 muestra que, después de 3 días del tratamiento oral con N(-etilamina)-1-benzosustituida- $\beta$ -carbolin-3-carboxamida (compuesto 4a o ANIS-NH<sub>2</sub>) únicamente las dosis de 1 y 5 mg/kg reducen, de manera estadísticamente significativa, los niveles glucémicos de los animales que reciben sobrecarga de glucosa oral cuando se compara con el grupo de control. De manera similar, el tratamiento oral con metformina induce la reducción de niveles glucémicos, pero con dosis 60 veces mayores.

**Ejemplo 29:** Estudios preclínicos en animales experimentales. Efecto de los compuestos 4a (IFC-1102-48S), 5a (IFC-1102-57S) y 7a (PGP-11048SR1) en una evaluación de la presión sanguínea sistólica realizada en ratas *SHR* hipertensas.

Se adquirieron ratas espontáneamente hipertensas (*SHR*) en Charles River Laboratories (Estados Unidos). Hasta realizar los experimentos, los animales tuvieron libre acceso a alimento y a agua. La temperatura ambiente se mantuvo a  $22 \pm 2$  °C y el ciclo de luz/oscuridad fue de 12 horas. Todos los procedimientos se presentaron al Comité Ético de Experimentación Animal.

Distintos grupos de ratas se trataron por vía oral, una vez al día, con 5 mg/kg de los compuestos 4a o 5a o 6a durante los 4 primeros días, con 10 mg/kg durante los 4 días siguientes y con 15 mg/kg hasta el final del período de tratamiento o con vehículo (control) durante los mismos días. De manera similar, otro grupo de ratas recibió metformina (MET) (fármaco de referencia usado para disminuir los niveles de glucosa en suero) en una dosis de 300 mg/kg, por vía oral, desde el día 1 hasta el final del tratamiento. Los niveles de colesterol en plasma se midieron por triplicado 12 horas después de la administración del fármaco por el método de colesterol oxidasa/peroxidasa (BioSystems S.A., Barcelona, España). Las muestras de sangre se obtuvieron por punción de la vena femoral. Este procedimiento se eligió debido a su carácter no invasivo, lo que permitió realizar mediciones diarias con las mismas ratas durante todo el tratamiento.

Los compuestos 4a, 5a y en menor grado el compuesto 7a, descritos en la presente invención, mostraron, en ratas *SHR* un efecto inhibitor sobre la presión sanguínea sistólica a diferentes tiempos y dosis de tratamiento. Este efecto a 5-15 mg/kg es mayor que el de la metformina a 300 mg/kg. Las ratas tratadas con el compuesto 4a ( $p < 0,001$ ), 5a ( $p < 0,001$ ) y 7a ( $p < 0,05$ ) disminuyeron, de manera estadísticamente significativa, la presión sanguínea sistólica entre 5-7%, en comparación con el grupo de control-vehículo.

**Ejemplo 30:** Estudios preclínicos en animales experimentales. Efecto de los compuestos 4a (IFC-1102-48S), 5a (IFC-1102-57S) y 7a (PGP-11048SR1) en una evaluación de los niveles de colesterol en plasma realizada en ratas *SHR* hipertensas.

Se adquirieron ratas *SHR* macho en Charles River Laboratories (Estados Unidos). Hasta realizar los experimentos, los animales tuvieron libre acceso a alimento y a agua. La temperatura ambiente se mantuvo a  $22 \pm 2$  °C y el ciclo de luz/oscuridad fue de 12 horas. Todos los procedimientos se presentaron

al Comité Ético de Experimentación Animal.

Distintos grupos de ratas se trataron por vía oral, una vez al día, con 5 mg/kg de los compuestos 4a o 5a o 6a durante los 4 primeros días, con 10 mg/kg durante los 4 días siguientes y con 15 mg/kg hasta el final del período de tratamiento o con vehículo (control) durante los mismos días. De manera similar, otro grupo de ratas recibió metformina (fármaco de referencia usado para disminuir los niveles de glucosa en suero) en una dosis de 300 mg/kg, por vía oral, desde el día 1 hasta el final del tratamiento. La presión sanguínea se midió por triplicado 4 horas después de la administración del fármaco en ratas conscientes, en una jaula térmica, por el método del manguito en la cola (*tail-cuff*) con un registro de sistema oscilométrico computerizado (sistema Nyprem 645, Cibertec). Este método se eligió debido a su carácter no invasivo, lo que permitió realizar mediciones diarias con las mismas ratas durante todo el tratamiento.

Los compuestos 4a, 5a y 7a, descritos, mostraron, en ratas SHR, inhibición de los niveles de colesterol en plasma a los 25 días del tratamiento (15 mg/kg) similar a metformina (300 mg/kg) (Fig. 5), aunque la última hizo un efecto a una mayor concentración (20 veces mayor). Estos resultados indican que dichos compuestos son candidatos para convertirse en medicamentos para tratar la hipercolesterolemia o el síndrome metabólico. El efecto sobre los niveles de colesterol en plasma fue más pronunciado para los compuestos 5a y 7a (Fig. 5).

**Ejemplo 31:** Estudios preclínicos en animales experimentales. Efecto del compuesto 4a (IFC-1102-48S) en una evaluación de los niveles de triglicéridos en plasma realizada en ratas *SHR* hipertensas.

Se adquirieron ratas *SHR* macho en Charles River Laboratories (Estados Unidos). Hasta realizar los experimentos los animales tuvieron libre acceso a alimento y a agua. La temperatura ambiente se mantuvo a  $22 \pm 2$  °C y el ciclo de luz/oscuridad fue de 12 horas. Todos los procedimientos se presentaron al Comité Ético de Experimentación Animal.

Distintos grupos de ratas se trataron por vía oral, una vez al día, con 5 mg/kg del compuesto 4a durante los 4 primeros días, con 10 mg/kg durante los 4 días siguientes y con 15 mg/kg hasta el final del período de tratamiento o con vehículo (control) durante los mismos días. De manera similar, otro grupo de ratas recibió metformina (fármaco de referencia usado para disminuir los niveles de glucosa en suero) en una dosis de 300 mg/kg por vía oral, desde el día 1 hasta el final del tratamiento. Los niveles de triglicéridos en plasma se midieron por triplicado 12 horas después de la administración del fármaco por el método de glicerol fosfato oxidasa/peroxidasa (BioSystems SA, Barcelona, España). Las muestras sanguíneas se obtuvieron por punción de la vena femoral. Se eligió este método debido a su carácter no invasivo, lo que permitió realizar mediciones diarias con las mismas ratas durante todo el tratamiento.

Como se muestra en la Figura 6, el compuesto 4a, descrito en la presente invención, muestra, en ratas *SHR*, una inhibición estadísticamente significativa ( $p < 0,05$ ) de los niveles de triglicéridos en plasma a los 25 días del tratamiento (5-15 mg/kg).

**Ejemplo 32:** Estudios preclínicos en animales experimentales. Efecto del compuesto 5a (IFC-1102-57S) sobre el peso corporal en ratas *SHR* hipertensas.

Se adquirieron ratas *SHR* macho en Charles River Laboratories (Estados Unidos). Hasta realizar los experimentos los animales tuvieron acceso libre a alimento y agua. La temperatura ambiente se mantuvo a  $22 \pm 2$  °C y el ciclo de luz/oscuridad fue de 12 horas. Todos los procedimientos se presentaron al Comité Ético de Experimentación Animal.

Distintos grupos de ratas se trataron por vía oral, una vez al día, con 5 mg/kg del compuesto 5a durante los 4 primeros días, con 10 mg/kg durante los 4 días siguientes y con 15 mg/kg hasta el final del período de tratamiento o con vehículo (control) durante los mismos días. De manera similar, otro grupo de ratas recibió metformina (fármaco de referencia usado para disminuir los niveles de glucosa en suero) a una

5

dosis de 300 mg/kg, por vía oral, desde el día 1 hasta el final del tratamiento. Las ratas se pesaron en una cámara de peso de precisión CHYO MK2000B.

El compuesto 5a mostró un efecto estadísticamente significativo en cuanto a la disminución de peso corporal en ratas SHR en comparación con ratas no tratadas ( $p < 0,05$ ).

10 **Ejemplo 33:** Estudios preclínicos en animales experimentales. Efecto del compuesto 4a (IFC-1102-48S) en un ensayo sobre niveles de glucosa en sangre realizado en ratas *SHR* hipertensas.

Se adquirieron ratas *SHR* macho en Charles River Laboratories (Estados Unidos). Hasta realizar los experimentos los animales tuvieron acceso libre a alimento y agua. El alimento se retiró 12 horas antes de la determinación de la glucosa. La temperatura ambiente se mantuvo a  $22 \pm 2$  °C y el ciclo de

15

luz/oscuridad fue de 12 horas. Todos los procedimientos se presentaron al Comité Ético de Experimentación Animal.

Distintos grupos de ratas se trataron por vía oral, una vez al día, con 5 mg/kg del compuesto 4a durante los 4 primeros días, con 10 mg/kg durante los 4 días siguientes y con 15 mg/kg hasta el final del período de tratamiento o con vehículo (control) durante los mismos días. De manera similar, otro grupo de ratas recibió metformina a una dosis de 300 mg/kg por vía oral, desde el día 1 hasta el final del tratamiento. Los niveles de glucosa en sangre se midieron por triplicado 12 horas después de la administración del fármaco usando un glucómetro GLUCOCARD TM G, GT-1810. Los resultados se compararon con el efecto de la metformina a la misma dosis que la de los compuestos. Las muestras sanguíneas se

20

25

obtuvieron por punción de la vena femoral. Se eligió este método debido a su carácter no invasivo, lo que permitía realizar mediciones diarias con las mismas ratas durante todo el tratamiento.

El compuesto 4a mostró una disminución de glucosa en sangre estadísticamente significativa ( $p < 0,01$ ) en el intervalo de dosis de 5 a 15 mg/kg, después de períodos de tratamiento de 4-15 días, de entre 5-7%, en comparación con el grupo de control-vehículo. La metformina (300 mg/kg durante 23 días) tuvo un efecto ligeramente mayor sobre los niveles de glucosa en sangre, aunque la dosis fue mucho mayor que la de los compuestos del ensayo. Aunque el modelo SHR no es el mejor para estudiar la glucemia, los resultados obtenidos fueron similares a los previamente obtenidos en otros modelos animales de diabetes y sugieren que los compuestos de ensayo descritos en el presente documento poseen un efecto positivo para regular los niveles de azúcar en sangre.

35

**Ejemplo 34:** Estudio toxicológico de los compuestos 4a (IFC-1102-48S), 5a (IFC-1102-57S) y 7a (PGP-11048SR1) en un modelo de *Drosophila melanogaster* (cepa Oregon-R).

El propósito de este estudio fue someter a ensayo y comparar los posibles efectos tóxicos de los compuestos 5a, 6a y 7a sobre la viabilidad de larva a adulto y el tiempo de desarrollo en moscas de

40

*Drosophila melanogaster* (Oregon-R). Estos estudios tienen un papel relevante predictivo con objeto de anticipar posibles efectos toxicológicos adversos que pueden suceder durante estudios preclínicos con animales, preferentemente mamíferos. Además, los datos proporcionados son altamente cuantitativos. Los procedimientos del estudio se controlaron y aprobaron por las directrices del bienestar de animales de

la Unión Europea y el Comité Institucional para la Investigación con animales de la Universidad de las Islas Baleares (España).

Las moscas de *Drosophila melanogaster* (Oregon R) se obtuvieron de la Universidad de las Islas Baleares (España). Durante el tratamiento las larvas tuvieron acceso a voluntad al alimento. Las larvas se sembraron sobre comida convencional complementada con la dosis apropiada de los compuestos de ensayo. Cada compuesto se sometió a ensayo a 1, 10, 100, 1000 y 2000 µg/ml disueltos en alimento convencional.

Las moscas de *Drosophila melanogaster* (cepa Oregon-R) se mantuvieron por transferencias en serie en frascos de 150 ml que contenían 30 ml de medio con levadura (agua, agar, sal, azúcar y levadura inactiva), complementado con un fungicida (metil-4-hidroxibenzoato), un antibacteriano (ácido propiónico) y polvo de levadura activo sobre la superficie, a 25 °C y con un 65% de humedad con ciclos de día-noche. Las moscas adultas se transfirieron desde el sistema de transferencia en serie a frascos con alimento reciente durante 24 horas. Adultos de 5 días de vida se colocaron sobre dispositivos recolectores de huevos (capas) que contenían una mezcla de agar, agua, ácido acético y alcohol etílico, con una gota de levadura activa sobre ellos. Cada 2 horas, los vidrios de las capas se cambiaron, de esta manera, los huevos de un vidrio tenían edad similar, con una diferencia máxima de 2 horas entre ellos. Los vidrios de las capas se mantuvieron a 25 °C durante al menos 22 horas en placas de Petri hasta la eclosión de las larvas. Se recogieron cincuenta larvas con una lanceta al microscopio estereoscópico y se sembraron en viales de 10 x 2 cm con 5 ml de alimento. Los viales se complementaron con 4a, 5a y 7a a 1, 10 y 100 µg/ml. Como control positivo se usó acetato cúprico (tóxico) a 350 µg/ml.

La cantidad de moscas adultas que emergieron de cada vial se contó diariamente hasta agotar el cultivo. Los parámetros estudiados fueron la viabilidad (V) de larvas a adultos y el tiempo de desarrollo.

La viabilidad se expresó como  $V = NA/NL$ , en la que NL es el número de entrada de larvas (25 en este caso) y NA el número de salida de adultos emergentes de estas larvas NL. El tiempo de desarrollo se midió en días mediante la fórmula  $TD = \sum nidi / \sum Ni$ , en la que Ni es el número de moscas emergentes el día di después de que las larvas se colocasen en el medio.

Los datos se expresaron como valores de la media  $\pm$  ETM de 3 experimentos independientes que implican el uso de viales por triplicado para el número de moscas indicado.

La V y el TD de las larvas de control fueron aproximadamente del 85% y de 12 días, respectivamente. Los resultados mostraron que la viabilidad de larva a adulto y el tiempo de desarrollo no resultaban afectados por los compuestos 4a, 5a y 7a y a las concentraciones ensayadas (Tablas 6, 7 y 8). Estos resultados indican un posible perfil de seguridad para estos compuestos 4a, 5a y 7a a las dosis ensayadas aunque, al menos para los compuestos 5a y 7a, el perfil de seguridad podía alcanzar dosis de hasta 2000 µg/ml.

**Tabla 6.** Efecto del compuesto 4a (IFC-1102-48S) sobre la viabilidad de larva a adulto y tiempo de desarrollo de *Drosophila melanogaster*.

Compuesto 4a (µg/ml)	Viabilidad larva a adulto (% de moscas adultas que emergen)	Días de desarrollo larva - adulto
0	85,46 ± 2,5	11,90 ± 0,2
1	86,19 ± 2,2	10,96 ± 0,2
10	79,96 ± 3,9	10,37 ± 0,6
100	85,91 ± 1,9	10,70 ± 0,1
Acetato cúprico (350 µg/ml)	0	no aplicable

5 **Tabla 7.** Efecto del compuesto 5a (IFC-1102-57S) sobre la viabilidad de larva a adulto y tiempo de desarrollo de *Drosophila melanogaster*.

Compuesto 5a (µg/ml)	Viabilidad larva a adulto (% de moscas adultas que emergen)	Días de desarrollo larva - adulto
0	85,46 ± 2,2	11,90 ± 0,2
1	86,91 ± 6,2	12,96 ± 0,6
10	93,48 ± 3,0	12,12 ± 0,2
100	80,74 ± 4,6	11,81 ± 0,5
Acetato cúprico (350 µg/ml)	0	no aplicable

10 **Tabla 8.** Efecto del compuesto 7a (PGP-11048SR1) sobre la viabilidad de larva adulto y tiempo de desarrollo de *Drosophila melanogaster*.

Compuesto 7a (µg/ml)	Viabilidad larva a adulto (% de moscas adultas que emergen)	Días de desarrollo larva - adulto
0	85,46 ± 2,5	11,90 ± 0,2
1	92,23 ± 3,0	11,03 ± 0,2
10	92,32 ± 2,6	10,51 ± 1,6
100	99,51 ± 4,9	11,52 ± 0,4
Acetato cúprico (350 µg/ml)	0	no aplicable

**Ejemplo 35:** Estudio toxicológico de los compuestos 4a (IFC-1102-48S), 5a (IFC-1102-57S) y 7a (PGP-11048SR1) en un modelo con ratones.

15

Los experimentos se realizaron usando ratones Swiss hembra (20-30 g), enjaulados con un ciclo de luz-oscuridad de 12 horas, con humedad (60-80%) y temperatura ( $22 \pm 1$  °C) controladas. Los ratones disponían de agua y alimento a voluntad.

A ratones hembra (n = 6) se les administró por vía oral (2000 mg/kg) una sola dosis de 4a, 5a y 7a para la

observación de síntomas de toxicidad aguda hasta 14 días. Después del tratamiento, se observó a los animales durante la primera hora, después cada hora hasta 6 horas y posteriormente diariamente durante 14 días. Las observaciones comprendían el comportamiento y manifestaciones de síntomas tóxicos y se realizaron de acuerdo con las Directrices de la Organización para la Cooperación y el Desarrollo Económico (OCDE, 2008).

Todos los compuestos se disolvieron en solución salina estéril y se administraron por sonda oral a los ratones basándose en el peso, por ejemplo 20 g recibieron 20  $\mu$ l.

Los datos se expresaron como media  $\pm$  ETM de los experimentos. El significado estadístico se determinó a través de análisis de una vía de varianzas (ANOVA), seguido de ensayo de Newman-Keuls. Se consideró estadísticamente significativo un valor de  $p < 0,05$ . Se extrajeron gráficos y los análisis estadísticos se realizaron usando GraphPad Prism versión 5.00 para Windows (programa informático de GraphPad, San Diego, CA, Estados Unidos).

La administración oral (2000 mg/kg) de los compuestos 4a, 5a o 7a en ratones no produjo mortalidad ni ningún trastorno sobre el comportamiento, después de observación durante 14 días.

**Ejemplo 36:** Efecto de los compuestos 23b o 21a en un ensayo de tolerancia a glucosa oral realizado en ratas normoglucémicas.

Se utilizaron ratas *Wistar* macho (200-300 g) suministradas por Mato Grosso do Sul's Federal University's Biotherium. Hasta la realización de los experimentos, los animales tenían libre acceso a agua y alimento. La temperatura se mantuvo a  $22 \pm 2$  °C con humedad controlada (60-80%) y el ciclo de luz/oscuridad era de 12 horas.

Todos los procedimientos se presentaron al Comité Ético de Experimentación Animal.

El ensayo de tolerancia a glucosa se evaluó como describen Al-Awaki et al (6).

Las ratas se dividieron al azar en seis grupos de cuatro animales que fueron: el grupo de control, que recibió sólo solución salina, el grupo que recibió el compuesto 23b (10 mg/kg), el grupo que recibió el compuesto 21a (10 mg/kg) y el grupo que recibió metformina 300 mg/kg. Los respectivos tratamientos se realizaron por vía oral y diariamente durante cinco días.

Los días 1, 3 y 5, diferentes grupos de ratas se dejaron en ayunas durante una noche (al menos 12 horas) antes del ensayo, pero se les proporcionó agua a voluntad. El ensayo de tolerancia a glucosa oral se realizó administrando una solución de glucosa (2 g/kg por peso corporal) de acuerdo con Al-Awadi et al (6). La glucemia se determinó en muestras de sangre extraídas de la vena de la cola a -30 minutos (justo antes de la administración del extracto oral) a tiempo 0 (antes de que la sobrecarga de glucosa) y 60 minutos después de la sobrecarga de glucosa. Las concentraciones de glucosa en suero se midieron por el método glucosa oxidasa (7) usando un kit comercial (Accucheck performa (Roche)) de acuerdo con las instrucciones del fabricante.

Los animales recibieron los compuestos 23b o 21a, en una dosis de 10 mg/kg, por vía oral, en una sola dosis al día, el tercer día hubo una reducción significativa en los niveles de glucosa inducida por los compuestos 23b y 21a (Fig. 7). De manera similar, el tratamiento oral con metformina indujo una reducción de los niveles glucémicos, pero a dosis 30 veces mayores (Fig. 11). En quinto día, sólo el compuesto 23b y la metformina (aunque a dosis 30 veces mayores) redujeron los niveles de glucosa en relación con el grupo de control.

**Ejemplo 37:** Efecto de los compuestos 21b, 21e, 23e, 23a, 23c o 26b en un ensayo de tolerancia a glucosa oral realizado en ratas normoglucémicas.

5 Se utilizaron ratas Wistar macho (200-300 g) suministradas por Mato Grosso do Sul's Federal University's Biotherium. Hasta realizar los experimentos, los animales tuvieron libre acceso a alimento y agua. La temperatura ambiente se mantuvo a  $22 \pm 2$  °C con humedad controlada (60-80%) y el ciclo luz/oscuridad fue de 12 horas. Todos los procedimientos se presentaron al Comité Ético de Experimentación Animal. El ensayo de tolerancia a glucosa se evaluó como describen Al-Awaki et al (6).

10 Los compuestos 21b, 23a y 23d se diluyeron en primer lugar en 20 µl de etanol y después en 980 µl de solución salina. Los compuestos 21e, 23e y 26b se disolvieron en solución salina estéril y se administraron por sonda oral a ratas basándose en el peso, por ejemplo, 200 g recibieron 200 µl.

15 Cincuenta y cuatro (54) ratas se dividieron al azar en siete grupos de cinco-ocho animales que fueron: el grupo de control (n = 8) que recibieron sólo una solución de vehículo, el grupo del compuesto 21b (n = 5) (10 mg/kg), el grupo del compuesto 21e (n = 5) (10 mg/kg), el grupo del compuesto 23e (n = 5) (10 mg/kg), el grupo del compuesto 23a (n = 5) (10 mg/kg), el grupo del compuesto 23d (n = 5) (10 mg/kg), el grupo del compuesto 26b (n = 5) (10 mg/kg) y el grupo de metformina (n = 6) 300 mg/kg. Los respectivos tratamientos se realizaron por vía oral y diariamente durante cinco días.

20 Los días 1, 3 y 5 diferentes grupos de ratas se dejaron en ayunas durante una noche (al menos 12 horas) antes del ensayo, pero tenían agua a voluntad. El ensayo de tolerancia a glucosa oral se realizó administrando una solución de glucosa (2 g/kg por peso corporal) de acuerdo con Al-Awadi et al (6). La glucemia se determinó en muestras de sangre extraídas de la vena de la cola a -30 minutos (justo antes de la administración del extracto oral), a tiempo 0 (antes de la sobrecarga de glucosa) y 60 minutos después de la sobrecarga de glucosa. Las concentraciones de glucosa en suero se midieron por el método de glucosa oxidasa (7) usando el kit comercial (Accucheck- performa (Roche)) de acuerdo con las

25 instrucciones del fabricante.

30 Los animales recibieron los compuestos 21b, 21e, 23e, 23d o 26b en dosis de 10 mg/kg por vía oral en una sola dosis al día. El primer día hubo una reducción significativa en los niveles de glucosa inducida por los compuestos 21e, 23e y 23a y el control positivo con metformina, pero a dosis 30 veces mayores. El tercer día hubo una reducción significativa en los niveles de glucosa inducida por los compuestos 21e y 23e y el control positivo de metformina. El quinto día, los compuestos 21b, 21e, 23e, 23d o 26b y la metformina (aunque a dosis 30 veces mayores) redujeron los niveles de glucosa en relación con el grupo de control (Fig. 8).

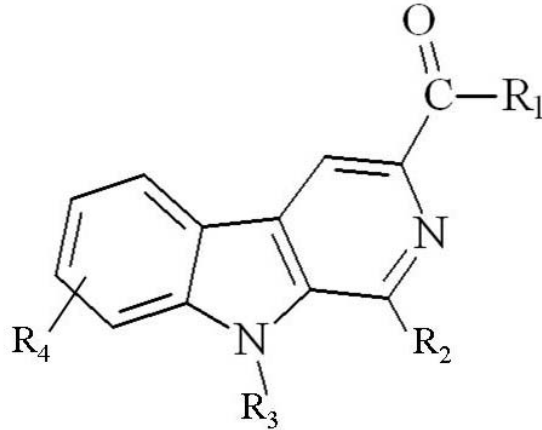


**Referencias**

1. - Molina P, Fresneda PM, Garcia-Zafra S, Almendros P. Tetrahedron Letters 1994, 35, 8851.
- 5 2.- Moty A, Sakai S, Aimi N, Takayama H, Kitajima M, Shorbagi A, Ahmed AN, Omar NM. European Journal Medicinal Chemistry 1997, 32, 1009.
- 3.- Grundy SM. Drug therapy of the metabolic syndrome: minimizing the emerging crisis in polypharmacy. Nat Rev Drug Discov. 2006 5(4):295-309.
- 10 4.- Crunkhorn (2011). Metabolic disease: Birch bark compound combats metabolic syndrome. Nature Reviews Drug Discovery 10, 175.
- 5.- Gross JL, Silveiro SP, Camargo JL, Reichelt AJ, Azevedo MJ. Diabetes Mellito: Diagnóstico, Classificação e Avaliação do Controle Glicêmico. Arq Bras Endocrinol Metab 46(1) 2002.
- 15 6.- Al-Awadi FM, Khattar MA, Gumaa KA: On the mechanism of the hypoglycaemic effect of a plant extract. Diabetologia. 1985 Jul;28(7):432-4.
- 20 7.- Trinder P.: Determination of blood glucose using an oxidase-peroxidase system with a non-carcinogenic chromogen. J Clin Pathol. 1969 Mar;22(2):158-61.

REIVINDICACIONES

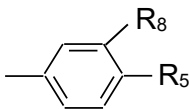
1. Compuesto de la fórmula general I y cualquier sal farmacéutica, cosmética o de calidad alimentaria aceptable del mismo:



5

donde, independientemente

- R<sub>2</sub> es un anillo bencénico sustituido seleccionado entre:



10

- R<sub>3</sub> se puede seleccionar entre: H; un radical hidrocarbonado seleccionado entre un alquilo lineal o ramificado de 1 a 5 carbonos; o un grupo bencilo;
- R<sub>4</sub> se puede seleccionar entre H; un radical hidrocarbonado seleccionado entre un alquilo lineal o ramificado de 1 a 5 carbonos; un grupo hidroxilo o alcoxi; o un halógeno,

15 donde, independiente

- R<sub>3</sub>, cuando es un radical hidrocarbonado seleccionado entre un alquilo lineal de 1 a 5 carbonos, es metilo;
- R<sub>4</sub>, cuando es un radical hidrocarbonado seleccionado entre un alquilo lineal de 1 a 5 carbonos, es metilo;

20

- R<sub>4</sub>, cuando es un radical alcoxi, es metoxi;

y

R<sub>4</sub>, cuando es un halógeno, es flúor

- R<sub>8</sub> puede seleccionarse entre H: hidroxilo; alcoxi

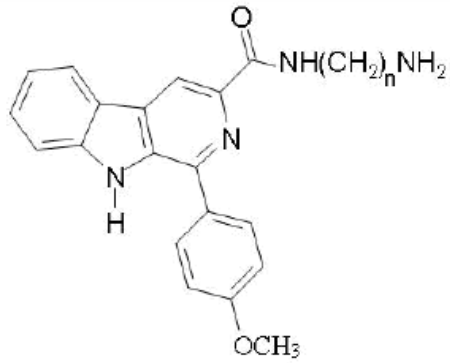
donde:

25

- R<sub>1</sub> es un grupo NH-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-NH<sub>2</sub>, siendo el valor de n = 2 o 3, y
- R<sub>5</sub> es *p*-OCH<sub>3</sub>.

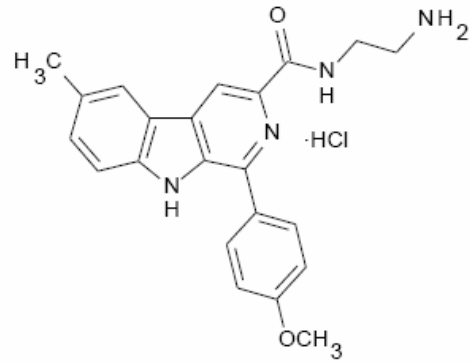
30

2. Compuesto según la reivindicación 1, seleccionado entre 4a, 5a, 17a, 17b, 17c, 21a, 21b, 21c, 21d, 21e, 21f, 23a, 23b, 23c, 23e, 26a or 26b:

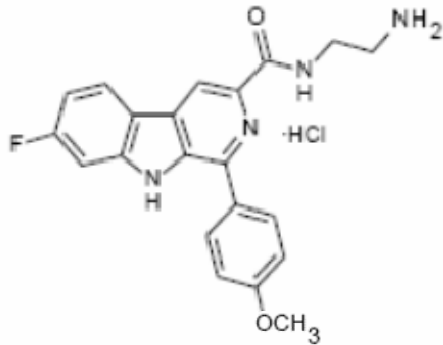


n=2 **(4a)**

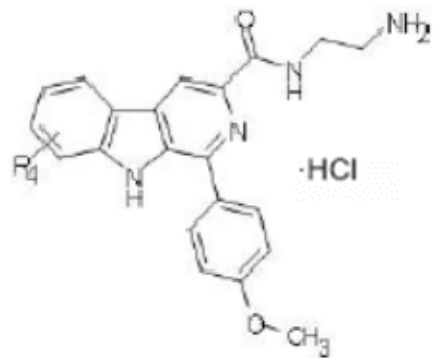
n=3 **(5a)**



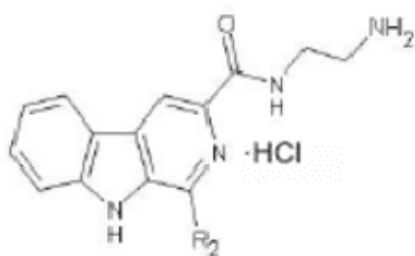
**(17a)**



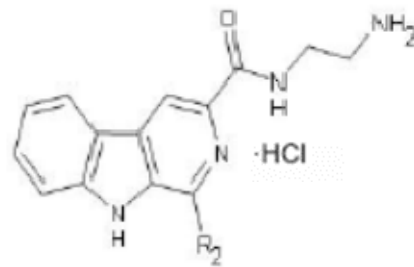
**(17b)**



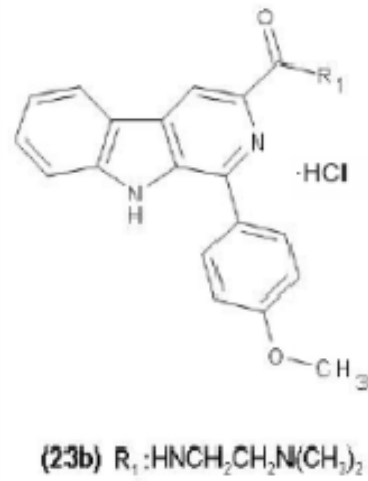
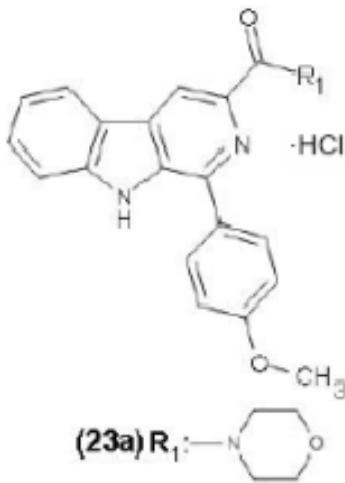
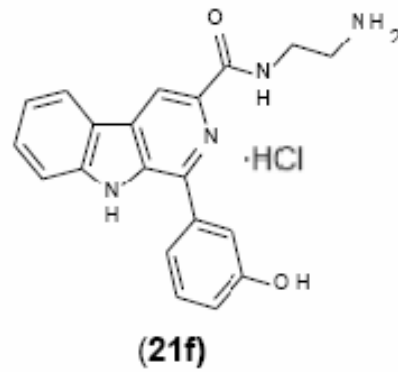
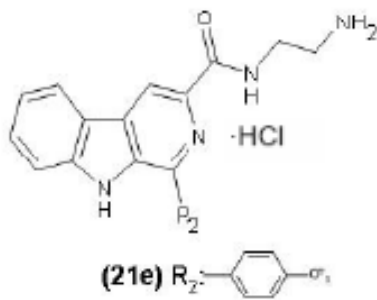
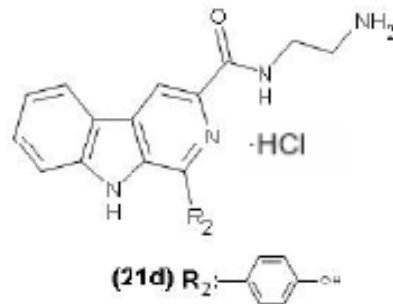
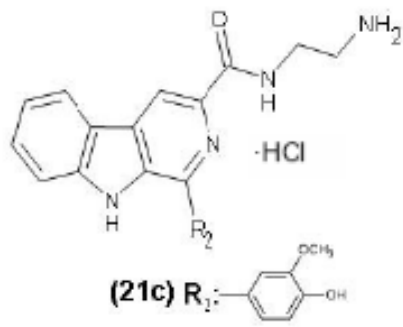
**(17c)** R<sub>4</sub>: 6-OCH<sub>3</sub>

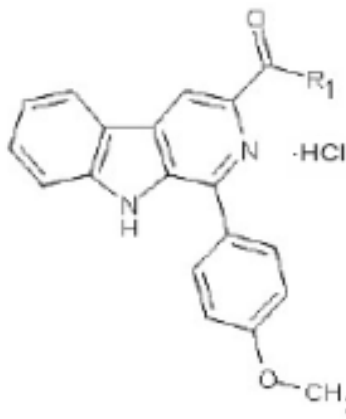


**(21a)** R<sub>2</sub>:

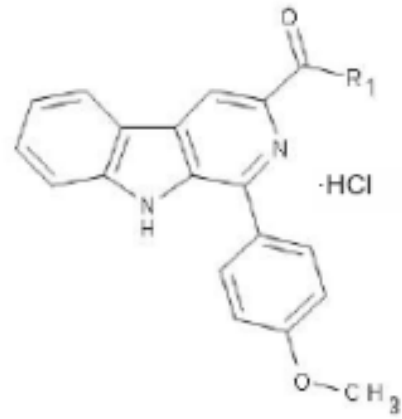


**(21b)** R<sub>2</sub>:

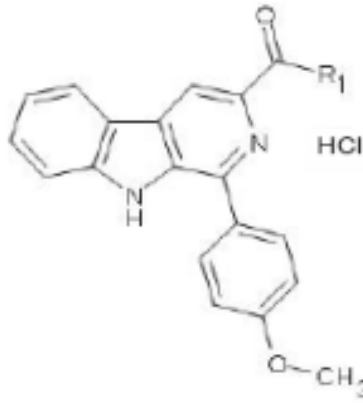




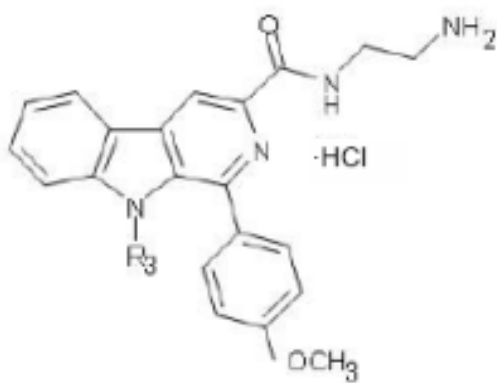
**(23c)**  $R_1: -N(CH_2)_6N-CH_3$



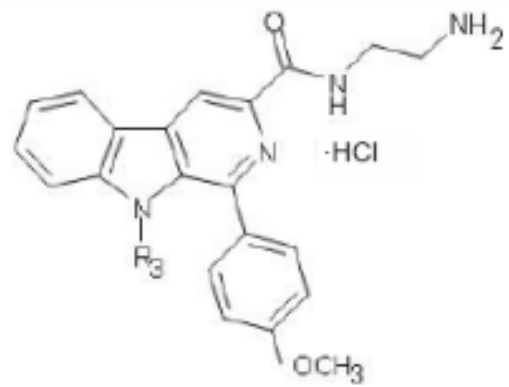
**(23d)**  $R_1: HNCH_2CH_2OH$



**(23e)**  $R_1: HN-(CH_2)_4-NH_2$

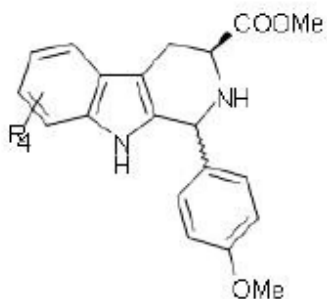


**(26a)**  $R_3: CH_3$

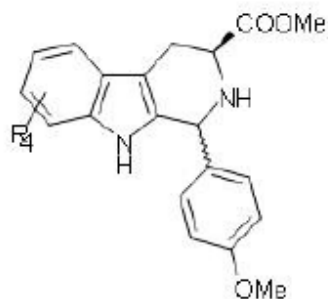


**(26b)**  $R_3: CH_2Ph$

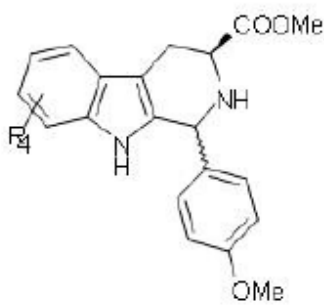
3. Compuestos intermedios en la síntesis de los compuestos de las reivindicaciones 1-2, seleccionados entre: 14a, 14b, 14c, 15a, 15b, 15c, 16a, 16b, 16c, 18a, 18b, 18e, 18f, 19a, 19e, 19f, 20a, 20b, 20c, 20d, 20e, 20f, 22a, 22b, 22c, 22d, 22e, 24a, 24b, 25a, or 25b, como sigue:



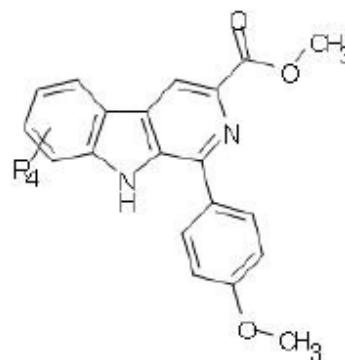
**(14a)** R<sub>4</sub>: 6-CH<sub>3</sub>



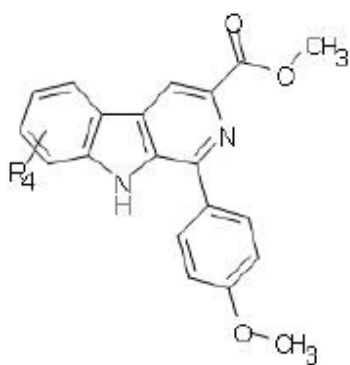
**(14b)** R<sub>4</sub>: 7-F



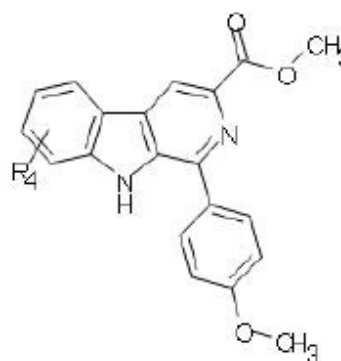
**(14c)** R<sub>4</sub>: 6-OCH<sub>3</sub>



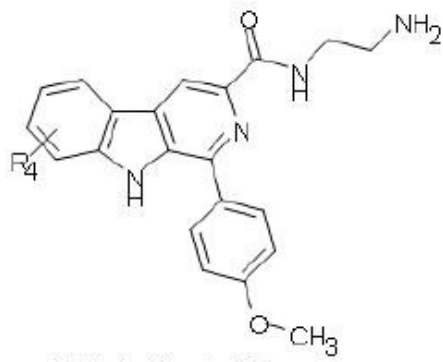
**(15a)** R<sub>4</sub>: 6-CH<sub>3</sub>



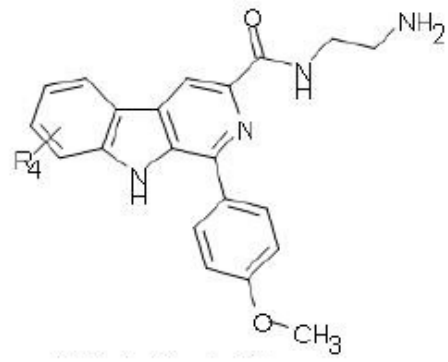
**(15b)** R<sub>4</sub>: 6-F



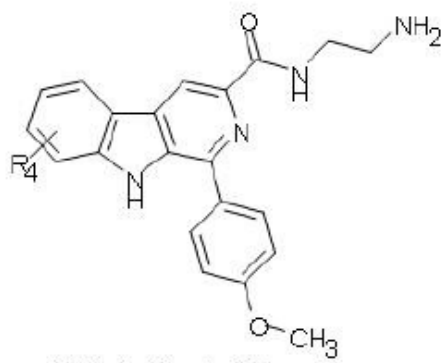
**(15c)** R<sub>4</sub>: 6-OCH<sub>3</sub>



**(16a)** R<sub>4</sub>: 6-CH<sub>3</sub>

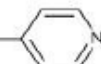


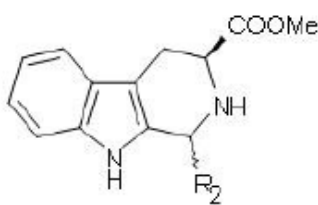
**(16b)** R<sub>4</sub>: 7-F




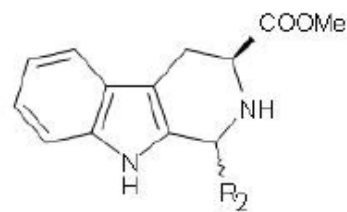
**(16c)** R<sub>4</sub>: 6-OCH<sub>3</sub>

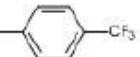


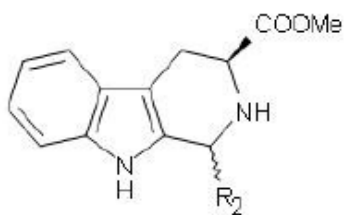
**(18a)** R<sub>2</sub>: 

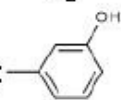


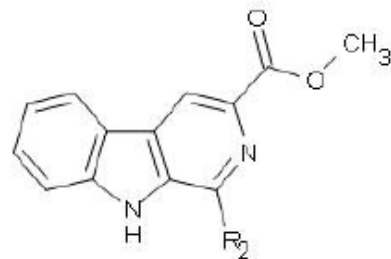
**(18b)** R<sub>2</sub>: 




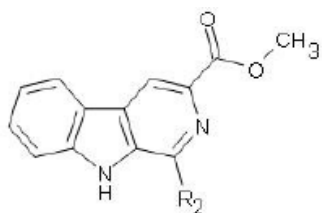
**(18e)** R<sub>2</sub>: 



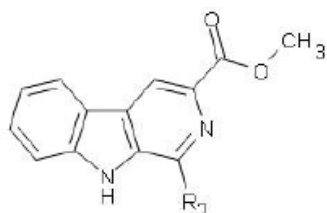
**(18f)** R<sub>2</sub>: 



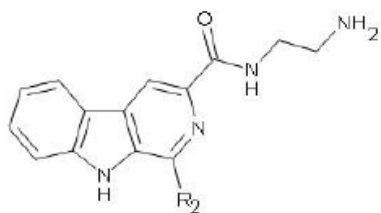
**(19a)** R<sub>2</sub>: 



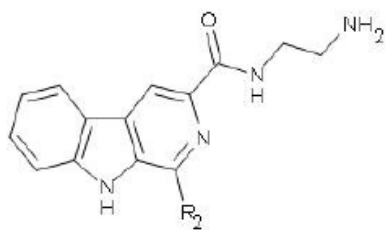
(19e) R<sub>2</sub>:



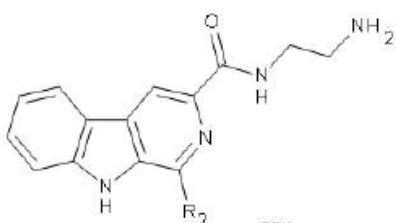
(19f) R<sub>2</sub>:



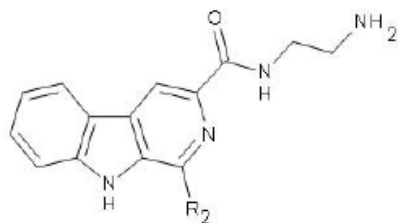
(20a) R<sub>2</sub>:



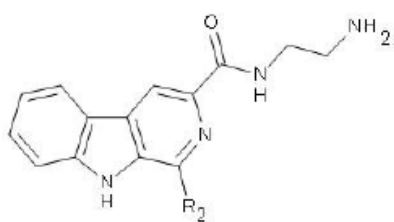
(20b) R<sub>2</sub>:



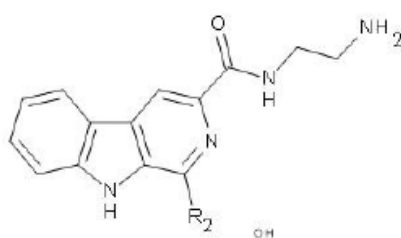
(20c) R<sub>2</sub>:



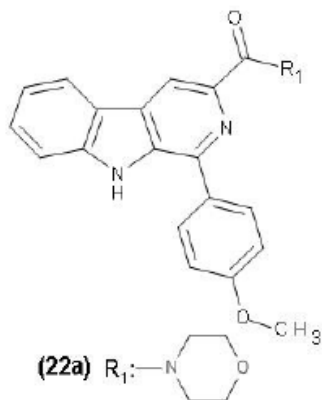
(20d) R<sub>2</sub>:



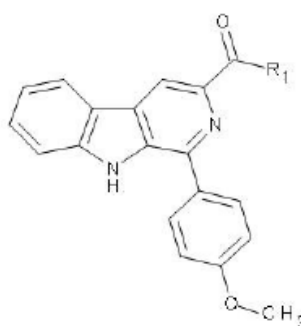
(20e) R<sub>2</sub>:



(20f) R<sub>2</sub>:

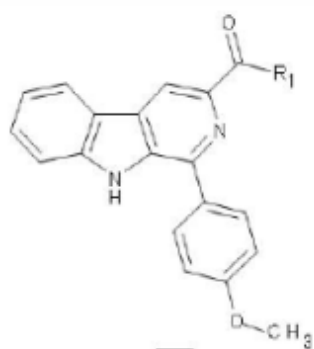


(22a) R<sub>1</sub>:

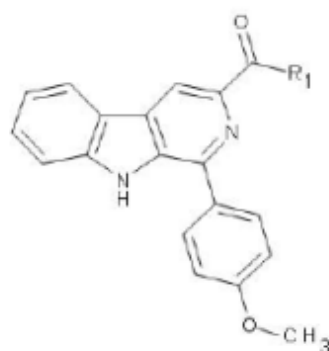


(22b) R<sub>1</sub>:  $\text{HNCH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$

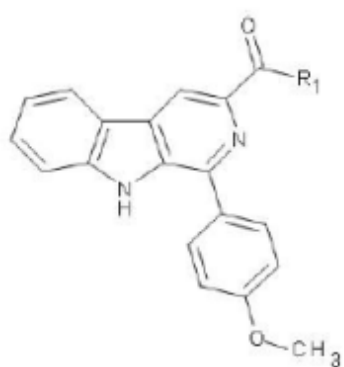




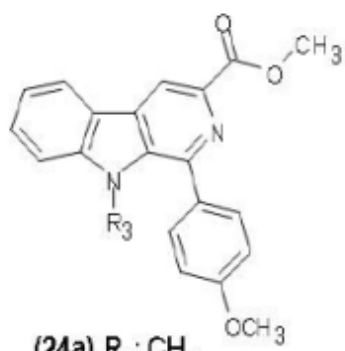
(22c)  $R_1$ :  $\text{N(CH}_2\text{)}_6\text{N-CH}_3$



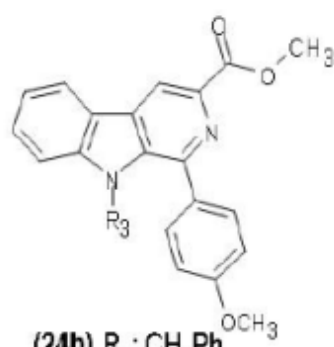
(22d)  $R_1$ :  $\text{HNCH}_2\text{CH}_2\text{OH}$



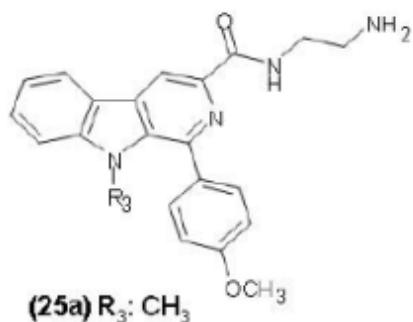
(22e)  $R_1$ :  $\text{HN(CH}_2\text{)}_4\text{NH}_2$



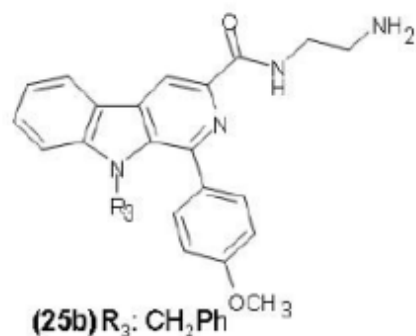
(24a)  $R_3$ :  $\text{CH}_3$



(24b)  $R_3$ :  $\text{CH}_2\text{Ph}$

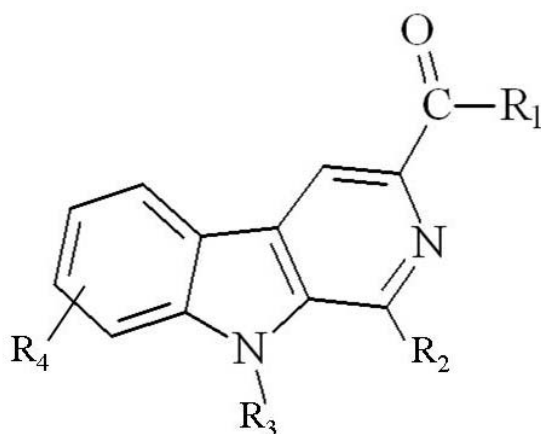


(25a)  $R_3$ :  $\text{CH}_3$



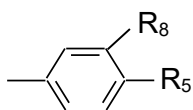
(25b)  $R_3$ :  $\text{CH}_2\text{Ph}$

4. Composición farmacéutica que comprende al menos un compuesto de acuerdo con las reivindicaciones 1-2, incluyendo sus sales farmacéuticamente aceptables, o combinaciones de los mismos y, opcionalmente, al menos un compuesto inerte, vehículo o excipiente.
5. Composición cosmética que comprende al menos un compuesto de acuerdo con las reivindicaciones 1-2, incluyendo sus sales cosméticamente aceptables, o combinaciones de los mismos y, opcionalmente, al menos un compuesto inerte, vehículo o excipiente.
6. Composición nutracéutica o aditiva alimenticia funcional que comprende al menos un compuesto de acuerdo con las reivindicaciones 1-2, incluyendo sus sales de calidad alimenticia admisibles, o combinaciones de los mismos y, opcionalmente, al menos un compuesto inerte, vehículo o excipiente.
7. El compuesto de las reivindicaciones 1-2 o la composición de la reivindicación 4, para uso como medicamento.
8. Compuesto de la fórmula general I y cualquier sal farmacéuticamente aceptable del mismo:

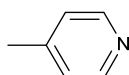


donde, independientemente

- 20 - R<sub>2</sub> se puede seleccionar entre: un anillo bencénico sustituido seleccionado entre:



y el anillo heterocíclico

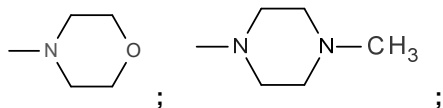


25

- R<sub>3</sub> se puede seleccionar entre: H; un radical hidrocarbonado seleccionado entre un alquilo lineal o ramificado de 1 a 5 carbonos; o un grupo bencilo;
- R<sub>4</sub> se puede seleccionar entre: H; un radical hidrocarbonado seleccionado entre un alquilo lineal o ramificado de 1 a 5 carbonos; radicales hidroxilo o alcoxi; o halógeno, donde

independientemente,

- R<sub>1</sub> se selecciona entre: NH-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-NH<sub>2</sub>, siendo n un valor de 2 o 3; NH-N=CH-fenil-R<sub>7</sub>; y una amina cíclica seleccionada entre



- R<sub>3</sub>, cuando es un radical hidrocarbonado seleccionado entre un alquilo lineal de 1 a 5 carbonos, es metilo;

- R<sub>4</sub>, cuando es un radical hidrocarbonado seleccionado entre un alquilo lineal de 1 a 5 carbonos, es metilo;

10 R<sub>4</sub>, cuando es un radical alcoxi, es metoxi; y cuando R<sub>4</sub> es un halógeno, es flúor

- R<sub>5</sub> puede seleccionarse entre: H; alcoxi; halógeno; hidroxilo; o halo-alquilo, y donde cuando R<sub>1</sub> es un grupo NH-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-NH<sub>2</sub>, siendo n un valor de 2 o 3, R<sub>5</sub> es *p*-OCH<sub>3</sub>;

- R<sub>7</sub> puede seleccionarse entre: H o NO<sub>2</sub>; y donde cuando R<sub>1</sub> es un grupo NH-N=CH-fenil, R<sub>5</sub> es *p*-OCH<sub>3</sub> y cuando R<sub>1</sub> es un grupo NH-N=CH-fenil sustituido con un grupo *p*-NO<sub>2</sub>, R<sub>5</sub> es H:

15 - R<sub>8</sub> puede seleccionarse entre: H; hydroxi; alcoxi;

o una composición que comprende el mismo para uso en el tratamiento o prevención del síndrome metabólico, enfermedad metabólica o trastornos metabólicos.

9. Compuesto de la fórmula general I de acuerdo con la reivindicación 8 y cualquier sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o una composición que comprende el mismo, para uso en el tratamiento o prevención de la diabetes.

10. Compuesto de la fórmula general I de acuerdo con la reivindicación 8 y cualquier sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o una composición que comprende el mismo, para uso en el tratamiento o prevención de la hipertensión.

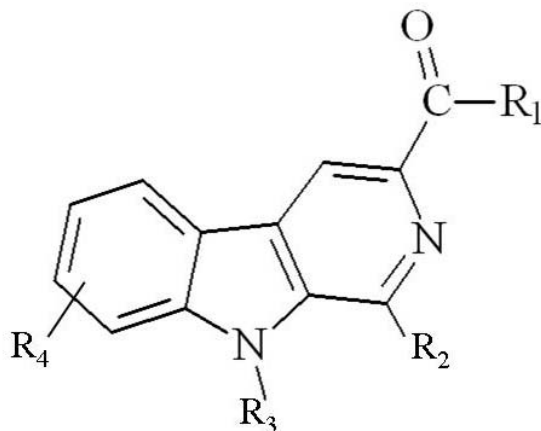
11. Compuesto de la fórmula general I de acuerdo con la reivindicación 8 y cualquier sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o una composición que comprende el mismo, para uso en el tratamiento o prevención de la hiperlipidemia.

12. Compuesto de la fórmula general I de acuerdo con la reivindicación 8 y cualquier sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o una composición que comprende el mismo, para uso en el tratamiento o prevención de la hipercolesterolemia.

13. Compuesto de la fórmula general I de acuerdo con la reivindicación 8 y cualquier sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o una composición que comprende el mismo, para uso en el tratamiento o prevención de la hipertrigliceridemia.

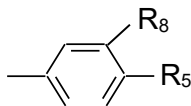
14. Compuesto de la fórmula general I de acuerdo con la reivindicación 8 y cualquier sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o una composición que comprende el mismo, para uso en el tratamiento o prevención de la obesidad o el sobrepeso.

15. Uso del compuesto de la fórmula general I, o cualquier sal cosméticamente aceptable del mismo:

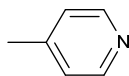


donde, independientemente

5 - R<sub>2</sub> se puede seleccionar entre: un anillo bencénico sustituido seleccionado entre:



y el anillo heterocíclico

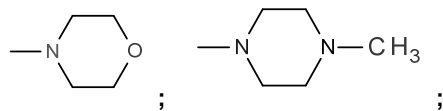


10 - R<sub>3</sub> se puede seleccionar entre: H; un radical hidrocarbonado seleccionado entre un alquilo lineal o ramificado de 1 a 5 carbonos; o un grupo bencilo;  
 - R<sub>4</sub> se puede seleccionar entre H; un radical hidrocarbonado seleccionado entre un alquilo lineal o ramificado de 1 a 5 carbonos; radicales hidroxilo o alcoxi; o halógeno,

donde, independientemente,

15

- R<sub>1</sub> se selecciona entre NH-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-NH<sub>2</sub>, siendo n un valor de 2 o 3; NH-N=CH-fenil-R<sub>7</sub>;  
 y  
 una amina cíclica seleccionada entre



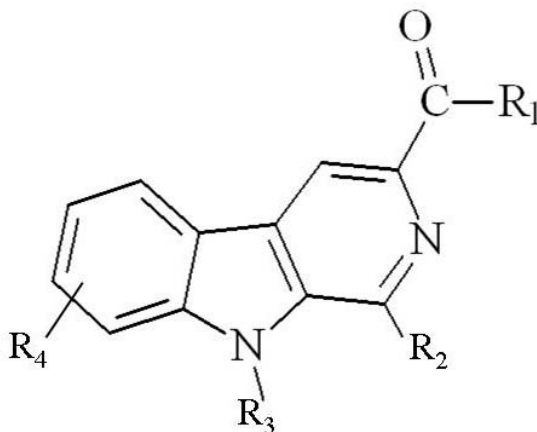
20 - R<sub>3</sub>, cuando es un radical hidrocarbonado seleccionado entre un alquilo lineal de 1 a 5 carbonos, es metilo;  
 - R<sub>4</sub>, cuando es un radical hidrocarbonado seleccionado entre un alquilo lineal de 1 a 5 carbonos, es metilo;  
 R<sub>4</sub>, cuando es un radical alcoxi, es metoxi; y  
 25 cuando R<sub>4</sub> es un halógeno, es fluor  
 - R<sub>5</sub> puede seleccionarse entre: H; alcoxi; halógeno; hidroxilo; o halo-alquilo, y donde cuando R<sub>1</sub> es

un grupo  $\text{NH}-(\text{CH}_2)_n-\text{NH}_2$ , siendo  $n$  un valor de 2 o 3,  $\text{R}_5$  es  $p\text{-OCH}_3$ ;

- $\text{R}_7$  puede seleccionarse entre: H o  $\text{NO}_2$ ; y donde cuando  $\text{R}_1$  es un grupo  $\text{NH-N=CH-fenil}$ ,  $\text{R}_5$  es  $p\text{-OCH}_3$  y cuando  $\text{R}_1$  es un grupo  $\text{NH-N=CH-fenil}$  sustituido con un grupo  $p\text{-NO}_2$ ,  $\text{R}_5$  es H;
- $\text{R}_8$  puede seleccionarse entre: H; hydroxi; alcoxi;

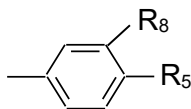
5 o una composición que comprende el mismo, como cosmético para reducir el sobrepeso.

16. Uso del compuesto de la fórmula general I o cualquier sal de calidad alimentaria aceptable del mismo:

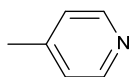


10 donde, independientemente,

- $\text{R}_2$  se puede seleccionar entre: un anillo bencénico sustituido seleccionado entre:



y el anillo heterocíclico

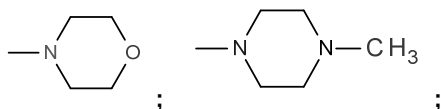


15

- $\text{R}_3$  se puede seleccionar entre: H; un radical hidrocarbonado seleccionado entre un alquilo lineal o ramificado de 1 a 5 carbonos; o un grupo bencilo;
- $\text{R}_4$  se puede seleccionar entre H; un radical hidrocarbonado seleccionado entre un alquilo lineal o ramificado de 1 a 5 carbonos; radicales hydroxi o alcoxi; o halógeno, donde, independientemente,

20

- $\text{R}_1$  se selecciona entre  $\text{NH}-(\text{CH}_2)_n-\text{NH}_2$ , siendo  $n$  un valor entre 2 o 3;  $\text{NH-N=CH-fenil-R}_7$ ; y  $\text{R}_1$  cuando es una amina cíclica se selecciona entre



- $\text{R}_3$ , cuando es un radical hidrocarbonado seleccionado entre un alquilo lineal de 1 a 5 carbonos, es metilo;

25

- $\text{R}_4$ , cuando es un radical hidrocarbonado seleccionado entre un alquilo lineal de 1 a 5 carbonos, es metilo;

R<sub>4</sub> , cuando es un radical alcoxi, es metoxi; y  
cuando R<sub>4</sub> es un halógeno, es fluor;

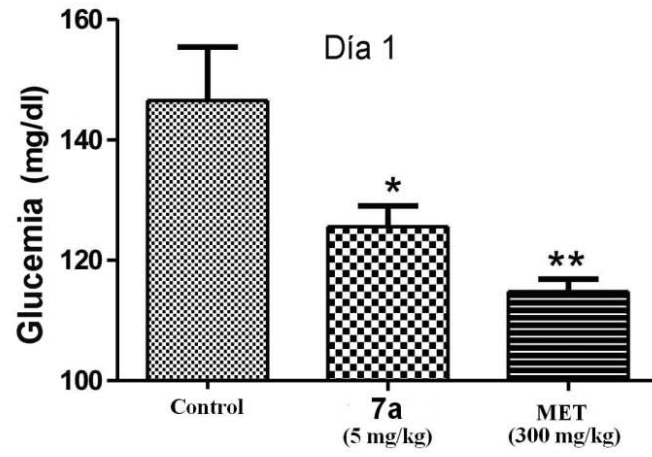
- R<sub>5</sub> puede seleccionarse entre: H; alcoxi; halógeno; hidroxil; o halo-alquilo, y donde cuando R<sub>1</sub> es un grupo NH-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-NH<sub>2</sub>, siendo n un valor de 2 o 3, R<sub>5</sub> es *p*-OCH<sub>3</sub>;
- 5 - R<sub>7</sub> puede seleccionarse entre: H o NO<sub>2</sub>; y donde cuando R<sub>1</sub> es un grupo NH-N=CH-fenil, R<sub>5</sub> es *p*-OCH<sub>3</sub> y cuando R<sub>1</sub> es un grupo NH-N=CH-fenil sustituido con un grupo *p*-NO<sub>2</sub>, R<sub>5</sub> es H;
- R<sub>8</sub> puede seleccionarse entre: H; hidroxil; alcoxi;

o una composición que comprende el mismo, como aditivo funcional alimenticio o nutracéutico.

10

FIG. 1

A



B

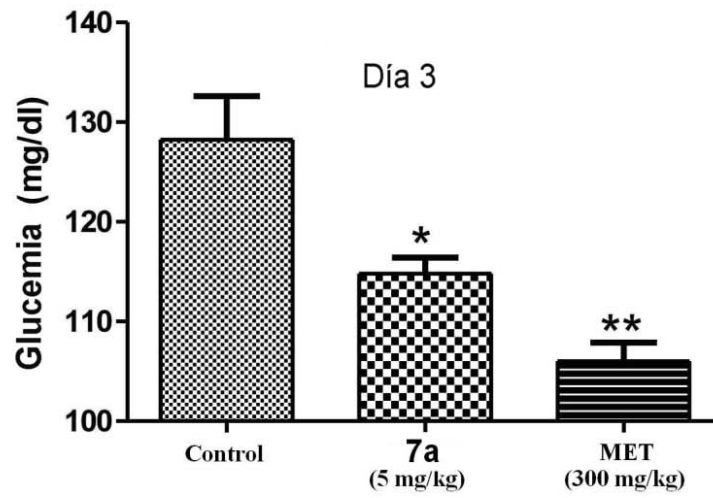
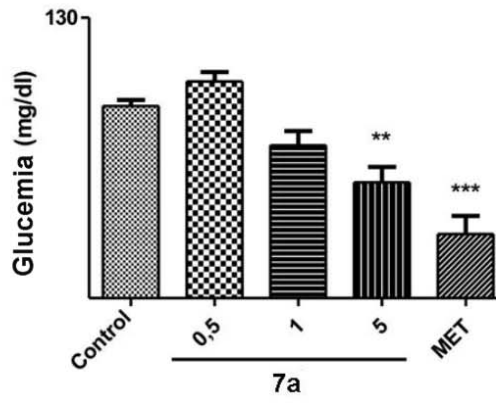
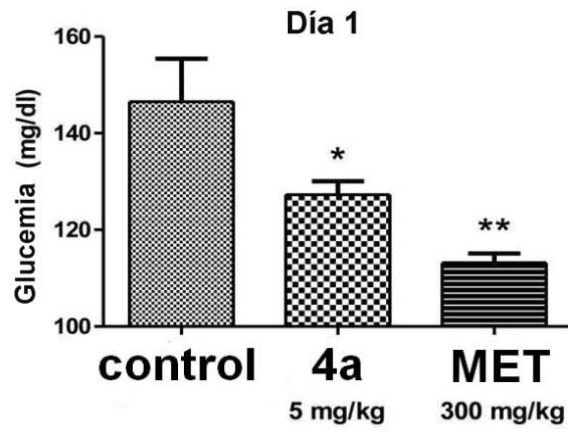


FIG. 2



A

FIG. 3



B

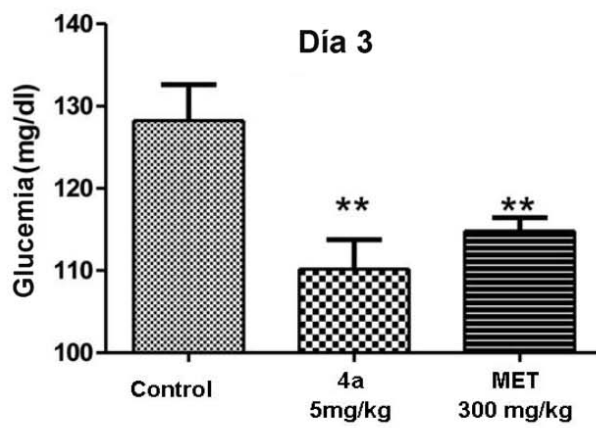




FIG. 4

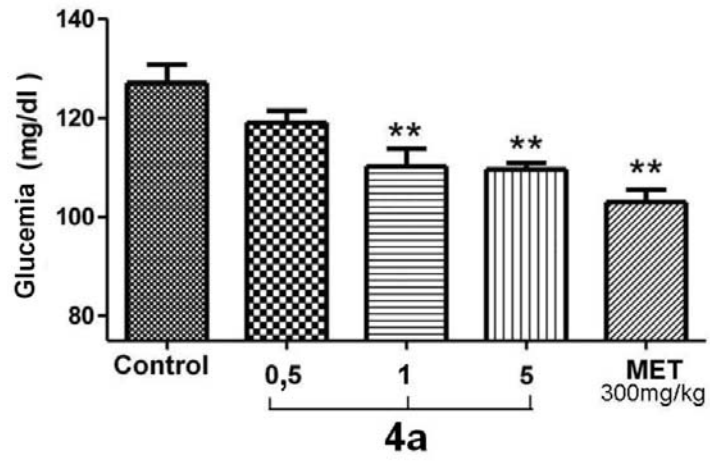


FIG. 5

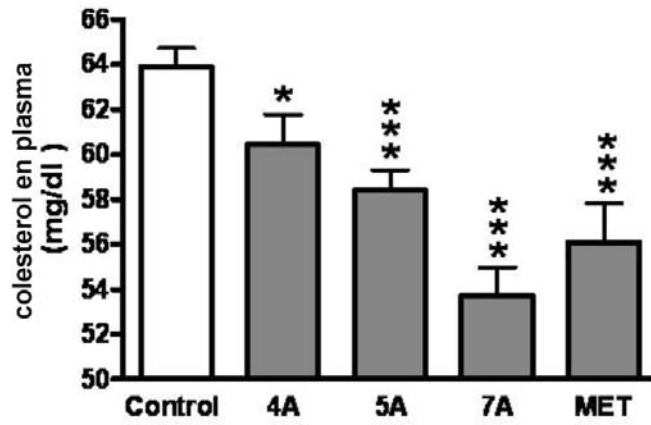


FIG. 6

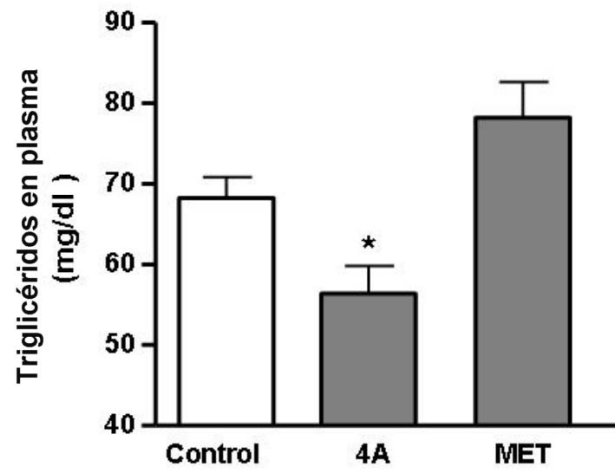


FIG. 7

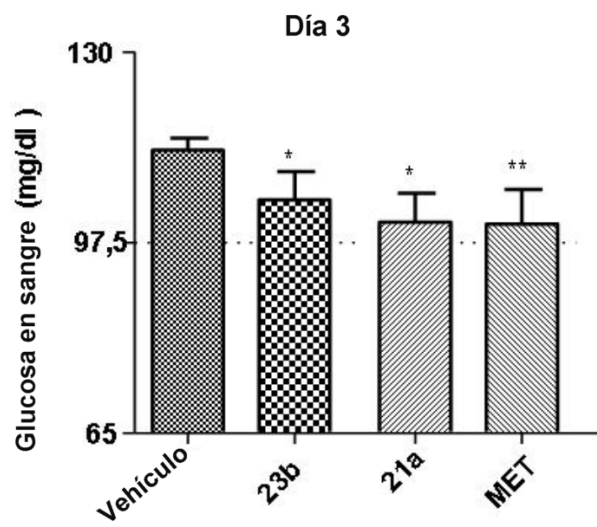
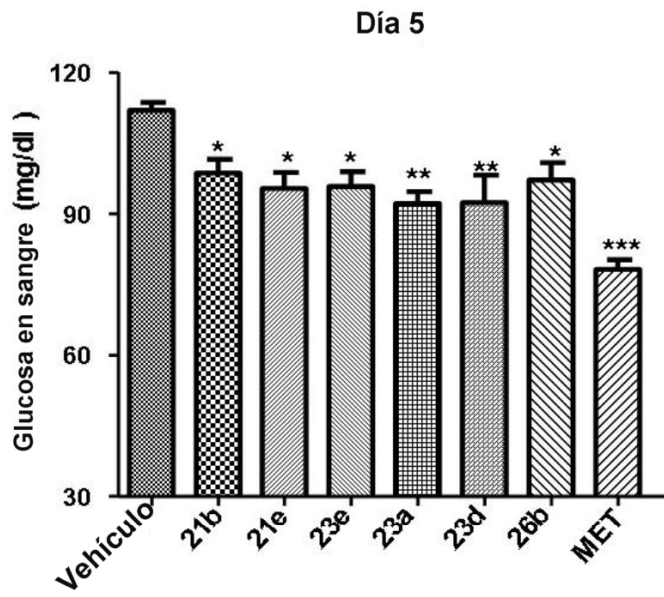


FIG. 8



## REFERENCIAS CITADAS EN LA DESCRIPCIÓN

Esta lista de referencias citadas por el solicitante se incluye para la comodidad del lector. No forma parte del documento de patente europea. A pesar de que se ha procurado tener gran cuidado al compilar las referencias, errores u omisiones no pueden ser excluidos y la Oficina de Patentes Europea declina toda responsabilidad al respecto.

5

## Documentos de patente citados en la descripción

10

- WO 2010080756 A [0003]

## Documentos no-patente citados en la descripción

- |    |  |    |  |
|----|--|----|--|
| 15 | • <b>MOLINA P; FRESNEDA PM; GARCIA-ZAFRA S; ALMENDROS P.</b> <i>Tetrahedron Letters</i> , 1995, vol. 35, 8851 [0227]   | 30 | • <b>REICHEL AJ; AZEVEDO MJ.</b> Diabetes Melito: Diagnostico, Classificação e Avaliação do Controle Glicêmico. <i>Arq Bras Endocrinol Metab</i> , 2002, vol. 46 (1) [0227]            |
| 20 | • <b>MOTY A; SAKAI S; AIMI N; TAKAYAMA H; KITAJIMA M; SHORBAGI A; AHMED AN; OMAR NM.</b> <i>European Journal Medicinal Chemistry</i> , 1997, vol. 32, 1009 [0227]      | 35 | • <b>AL-AWADI FM; KHATTAR MA; GUMAA KA.</b> On the mechanism of the hypoglycaemic effect of a plant extract. <i>Diabetologia</i> , July 1985, vol. 28(7), 432-4 [0227]                 |
| 25 | • <b>GRUNDY SM.</b> Drug therapy of the metabolic syndrome: minimizing the emerging crisis in polypharmacy. <i>NatRevDrugDiscov.</i> , 2006, vol. 5(4), 295-309 [0227] | 40 | • <b>TRINDER P.</b> Determination of blood glucose using an oxidase-peroxidase system with a non-carcinogenic chromogen. <i>J Clin Pathol.</i> , March 1969, vol. 22(2), 158-61 [0227] |
|    | • <b>CRUNKHORN.</b> Metabolic disease: Birch bark compound combats metabolic syndrome. <i>Nature Reviews Drug Discovery</i> , 2011, vol. 10, 175 [0227]                |    |  |
|    | • <b>GROSS JL; SILVEIRO SP; CAMARGO JL;</b>  |    |  |