

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 645 471**

51 Int. Cl.:

C07C 45/67 (2006.01)

C07C 49/757 (2006.01)

A61K 31/122 (2006.01)

A61P 25/28 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **17.06.2014 PCT/EP2014/062707**

87 Fecha y número de publicación internacional: **24.12.2014 WO14202597**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **17.06.2014 E 14735872 (5)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **02.08.2017 EP 3010879**

54 Título: **Derivados de hiperforina y su uso en la enfermedad de Alzheimer**

30 Prioridad:

19.06.2013 IT MI20131012

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

05.12.2017

73 Titular/es:

**INDENA S.P.A. (100.0%)
Viale Ortles, 12
20139 Milano, IT**

72 Inventor/es:

**MORAZZONI, PAOLO;
RIVA, ANTONELLA y
FONTANA, GABRIELE**

74 Agente/Representante:

CARPINTERO LÓPEZ, Mario

ES 2 645 471 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

Derivados de hiperforina y su uso en la enfermedad de Alzheimer

Descripción**Campo de la invención**

- 5 La presente invención se refiere a derivados de la hiperforina, su uso en el ámbito farmacéutico y/o nutricional, en particular para la prevención y el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer, y formulaciones farmacéuticas que contienen dichos derivados.

Antecedentes de la técnica

- 10 Las sumidades floridas de *Hypericum perforatum* (hierba de San Juan) contienen un gran número de sustancias diferentes desde el punto de vista estructural, que actúan directa o indirectamente sobre el sistema nervioso central. Entre dichas sustancias, la hiperforina, un derivado floroglucínico, es, junto con la adhiperforina, uno de los componentes principales de la fracción lipófila obtenida a partir de las sumidades floridas de la planta (Erdelmeier C. A. J., *Pharmacopsychiatry* 31, 2, 1998).

- 15 La hiperforina ha sido objeto de numerosos estudios, que han demostrado una potente actividad antidepresiva (Laakman G. y col., *Pharmacopsychiatry* 31, 54, 1998; Butterweck V. y col., *Life Science* 73, 627, 2003).

Además, se han descrito sales de hiperforina y adhiperforina con cationes inorgánicos o de amonio que poseen una acción importante para la profilaxis y el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer (documento WO99/41220).

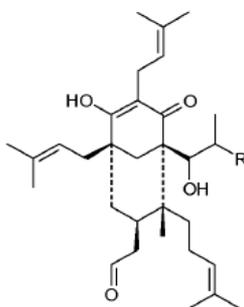
- 20 Por la bibliografía, también se sabe que la hiperforina es altamente inestable en las condiciones habituales de extracción y almacenamiento, y se han creado derivados para mejorar su estabilidad (documentos WO99/41220, WO99/64388).

- 25 En particular, se han desarrollado derivados más estables de la hiperforina y la adhiperforina mediante la reducción total de los dobles enlaces de las cadenas de isopreno y la reducción a grupos hidroxilo de los grupos ceto en las posiciones 1 y 10 (Bystrov N.S. y col., *Bioorg. Khim.* 4, 791, 1978). Se ha demostrado que estos derivados no solo son más estables, sino además mucho más eficaces como fármacos antidepresivos, ansiolíticos y antineurodegenerativos (documento WO03/091194).

- 30 Ahora se ha descubierto sorprendentemente que los derivados de la hiperforina y la adhiperforina que se pueden obtener mediante la reducción a grupos hidroxilo de las cetonas en la posición 1 y 10 descrita en el documento WO03/091194 puede dar lugar, a su vez, mediante hidroxilación seguida de desisopropilación, a productos novedosos que atraviesan la barrera hematoencefálica de manera más eficaz e inhiben el daño neuropatológico provocado por las fibrillas de A β en diferentes modelos experimentales.

Descripción de la invención

La presente invención se refiere a los siguientes derivados de la hiperforina y la adhiperforina de fórmula a) y b), respectivamente:



a: R = CH₃
b: R = CH₂CH₃

- 35 El compuesto a) es desisopropil-deshidro tetrahidro hiperforina.

El compuesto b) es desisopropil-deshidro tetrahidro adhiperforina.

Los dos componentes se pueden utilizar en el ámbito médico y/o nutricional, en particular para el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer. Se ha demostrado que los productos de acuerdo con la invención son capaces de

traspasar la barrera hematoencefálica y resultan particularmente eficaces para inhibir el daño neuropatológico, como el que se produce en la enfermedad de Alzheimer.

Por lo tanto, el objeto de la presente invención consiste en el uso de dichos compuestos en la prevención y el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer.

5 Otro objeto de la presente invención consiste en formulaciones farmacéuticas que contienen los compuestos de fórmulas a) y b). Dichas formulaciones pueden adoptar la forma, por ejemplo, de cápsulas blandas de gelatina, cápsulas duras de gelatina, comprimidos, supositorios y formulaciones de liberación controlada, preparados mediante procedimientos conocidos, como aquellos de los que se informa en el manual de Farmacia de Remington, 17ª ed., Mack Pub., Nueva York, EE. UU.

10 Las formulaciones farmacéuticas preferidas son las cápsulas blandas o duras de gelatina, comprimidos y parches transdérmicos.

Con estos últimos, se pueden administrar compuestos de liberación controlada aplicando el parche en la zona proximal a las ramas arteriales de las carótidas cerebrales.

La dosis de los compuestos de las formulaciones puede variar entre 10 y 100 mg/dosis/día.

15 **Ejemplo 1**

Determinación de las concentraciones plasmática y cerebral de hiperforina y los derivados de acuerdo con la invención en ratones tratados de forma subaguda mediante administración intraperitoneal.

20 En ratones tratados de forma subaguda (dos veces al día durante 4 días) mediante la administración intraperitoneal a una dosis de 20 mg/kg de los productos de acuerdo con la invención, se determinaron sus concentraciones cerebral y plasmática mediante una técnica de análisis por HPLC/MS/MS (cromatografía líquida con espectrometría de masas en tándem) desarrollada a partir de un procedimiento ya descrito por Keller J. H. y col. (*Anal. Chem.* 75, 6084, 2003).

25 Los resultados expuestos en la tabla 1 que se muestra a continuación demuestran la presencia de los productos de acuerdo con la invención en el cerebro. Las concentraciones observadas superan a las medidas tras la administración de una dosis idéntica de hiperforina, y este descubrimiento concuerda con los descritos en la bibliografía (Keller J. H. y col., *Anal. Chem.* 75, 6084, 2003; Rozio M. y col., *J. Chromatogr. B.* 816, 21, 2005).

Tabla 1

Concentraciones en plasma y cerebro de hiperforina y los derivados de acuerdo con la invención en ratones tratados de forma subaguda (dos veces al día durante 4 días) mediante la administración intraperitoneal de 20 mg/kg				
Producto	Tiempo (h)	Plasma (ng/ml)	Cerebro (ng/g)	Cerebro plasma %
Hiperforina	0	624,5±81,8	15,2±16,1	1,89±0,91
	1	1547,2±226,6	21,1±7,4	1,24±0,75
	2	1421,3±235,4	23,2±7,8	1,32±0,82
	4	1275,4±212,8	32,3±8,1	1,91±0,91
	6	1192,6±196,5	35,6±8,8	2,12±1,12
Desisopropil-deshidro tetrahidro hiperforina (a)	0	1339,5±283,8	62,1±34,6	3,89±1,33
	1	4270,0±1237,8	78,5±16,2	2,76±1,62
	2	2947,8±961,6	63,1±9,8	2,93±0,95
	4	2870,0±426,2	256,6±112,4	12,14±7,64

	6	2235,0±264,8	367,3±76,6	17,04±1,37
Desisopropil-deshidro tetrahidro adhiperforina (b)	0	1262,4±272,3	59,1±28,5	3,78±1,25
	1	3971,2±984,5	61,4±19,6	1,51±0,96
	2	2756,4±622,3	60,2±21,4	2,05±1,71
	4	2564,1±531,4	195,6±60,6	6,51±3,25
	6	2120,4±410,6	251,8±71,2	10,56±6,25

Cada valor es la media ± error estándar de 4 animales. El tiempo 0 corresponde a la 14ª hora tras el tratamiento previo.

Ejemplo 2

5 Efecto de la hiperforina y los derivados de acuerdo con la invención sobre el daño neuropatológico inducido por Aβ *in vivo*

Se ha demostrado que los productos de acuerdo con la invención resultan particularmente eficaces para inhibir el daño neuropatológico inducido por las fibrillas de Aβ *in vivo*. Para evaluar el posible efecto neuroprotector de los productos de acuerdo con la invención, un grupo de ratones macho recibió un tratamiento estereotáctico en el hipocampo dorsal con 80 µg de fibrillas de Aβ en presencia o ausencia de los productos. La inyección de fibrillas Aβ produce la proliferación y un incremento en la densidad de los astrocitos, un incremento en el cuerpo celular y la tinción con GFAP (proteína ácida fibrilar glial) de los astrocitos presentes alrededor del punto de la inyección.

Los resultados expuestos en la tabla 2 demuestran que la coadministración de los productos de acuerdo con la invención con fibrillas de Aβ reduce de manera considerable la proliferación de astrocitos (en comparación con el grupo tratado únicamente con fibrillas de Aβ), reduce la tinción con GFAP y elimina completamente el aumento de tamaño del pericarión astrocítico.

Tabla 2

Efecto de la hiperforina y los derivados de acuerdo con la invención sobre el daño neuropatológico inducido por la Aβ <i>in vivo</i>				
Producto	Densidad de astrocitos reactivos (GFAP+ cél./4x10 ³ µm ²)	Intensidad de GPF ¹ de los cuerpos celulares astrocíticos (unidad arbitraria)	Medición de cuerpos celulares astrocíticos (unidad arbitraria)	Número de neuronas en circunvolución dentada (cél./4x10 ³ mm ²)
Control	11±4	134±11	101±18	119±19
Aβ (solo fibrillas)	39±7	259±9	310±16	58±7
Hiperforina (+ fibrillas)	37±6	248±7	306±14	62±8
Desisopropil-deshidro tetrahidro hiperforina (+ fibrillas)	22±3*	150±19*	105±8*	161±14**
Desisopropil-deshidro tetrahidro adhiperforina (+ fibrillas)	24±4	165±17*	117±9*	121±11*

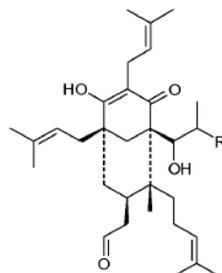
¹: proteína verde fluorescente

Las fibrillas de β -amiloide se inyectaron de manera estereotáctica en el hipocampo, tanto solas como combinadas con hiperforina y los derivados de acuerdo con la invención.

* $p < 0,05$; ** $p < 0,001$ [frente a $A\beta$ (solo fibrillas)].

REIVINDICACIONES

1.- Un compuesto con la siguiente fórmula a) o b):



a: R = CH₃
b: R = CH₂CH₃

- 2.- El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, para su uso como medicamento.
- 5 3.- El compuesto de acuerdo con la reivindicación 2, para su uso en la prevención y/o tratamiento de la enfermedad de Alzheimer.
- 4.- Una composición farmacéutica que contiene el compuesto de fórmula a) o b) de la reivindicación 1 y un excipiente y/o vehículo farmacéuticamente aceptable.