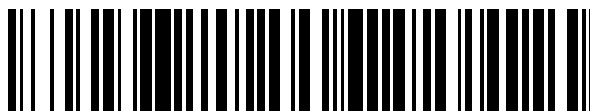


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 652 595**

51 Int. Cl.:

C07D 307/93 (2006.01)
A61K 8/49 (2006.01)
A61K 8/97 (2007.01)
A61K 31/343 (2006.01)
A61K 31/365 (2006.01)
A61P 3/04 (2006.01)
A61P 3/06 (2006.01)
A61Q 19/06 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **13.01.2011** **PCT/EP2011/000110**

87 Fecha y número de publicación internacional: **21.07.2011** **WO11085979**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **13.01.2011** **E 11700612 (2)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **20.09.2017** **EP 2523946**

54 Título: **Lactonas de sesquiterpeno tricíclico para el uso en el tratamiento de la obesidad y enfermedades relacionadas y condiciones tratables no terapéuticas**

30 Prioridad:

14.01.2010 EP 10000282

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
05.02.2018

73 Titular/es:

NEEM BIOTECH LTD. (100.0%)
Units G & H, Roseheyworth Business Park
Abertillery, Blaenau Gwent NP13 1SX, GB

72 Inventor/es:

GROTHER, TORSTEN;
ROEMER, ERNST y
WABNITZ, PHILIPP

74 Agente/Representante:

CARVAJAL Y URQUIJO, Isabel

ES 2 652 595 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

Lactonas de sesquiterpeno tricíclico para el uso en el tratamiento de la obesidad y enfermedades relacionadas y condiciones tratables no terapéuticas.

Resumen

5 La divulgación se relaciona al uso, o métodos (especialmente con respecto a animales, especialmente humanos, que se encuentran en necesidad de tal tratamiento) que comprenden el uso, de un extracto y/o especialmente uno o más componentes naturales a partir de plantas o partes de plantas que comprenden lactonas de sesquiterpeno tricíclico, especialmente Cinaropicrina, respectivamente a partir de un género como se define más adelante, por sí mismo o como suplemento, como ingrediente activo en la regulación del peso corporal y/o de la pérdida de grasa y/o para el manejo de la obesidad; y/o para mejorar la proporción del colesterol HDULDL total en humanos o en otros animales de sangre caliente y/o al uso de dicho extracto y/o compuestos naturales o mezclas en la fabricación de una formulación farmacéutica o nutracéutica para la regulación del peso corporal y/o pérdida de grasa y/o para el tratamiento de la obesidad; y/o para mejorar la proporción del colesterol HDULDL total; ya sea en humanos u otros animales de sangre caliente. La divulgación se relaciona también a dichos extractos y/o compuesto(s) para el uso en el tratamiento o en la preparación de un medicamento (que incluye un nutracéutico) para el tratamiento de la obesidad; y/o para mejorar la proporción del colesterol HDULDL total; así como, su preparación. Se relaciona también a formulaciones farmacéuticas o nutracéuticas que comprenden dichos extractos y/o compuesto(s) naturales que son útiles en la regulación del peso corporal y/o de la pérdida de grasa y/o para el manejo de la obesidad; y/o para mejorar la proporción del colesterol HDULDL total. Se pueden usar también únicamente para fines no terapéuticos, por ejemplo, cosmético.

Antecedentes de la invención

El control del peso es una preocupación importante de los seres humanos, tanto por razones médicas (farmacéuticas y/o nutracéuticas) como no terapéuticas, por ejemplo, cosméticas. Más importante aún, la acumulación excesiva de grasa corporal (es decir, obesidad (= adiposidad), especialmente con exceso de grasa en la región ventral y alrededor de las vísceras) puede ser peligrosa y se ha relacionado con problemas de salud como diabetes tipo II, hipertensión, enfermedad cardíaca, aterosclerosis (en donde se presentan más de dos de los trastornos anteriores, la condición suele denominarse "Síndrome Metabólico" o "Síndrome X"), hiperlipidemia, enfermedad coronaria, accidente cerebrovascular, cáncer de mama y de colon, apnea del sueño, enfermedad de la vesícula biliar, trastornos reproductivos tales como síndrome de ovario poliquístico, enfermedad de reflujo gastroesofágico, incidencia incrementada de complicaciones de anestesia general, hígado graso, gota o tromboembolismo (véase, por ejemplo, Kopelman, Nature 404: 635-43 (2000)). La obesidad reduce la esperanza de vida y conlleva un grave riesgo de las comorbilidades mencionadas anteriormente, así como trastornos como infecciones, venas varicosas, acantosis nigricans, eczema, intolerancia al ejercicio, resistencia a la insulina, hipercolesterolemia hipertensiva, coleditiasis, lesión ortopédica y enfermedad tromboembólica (Rissanen et al, Br. Med. J. 301: 835 - 7 (1990)). La obesidad es uno de los principales factores en el desarrollo de enfermedades cardiovasculares. Como un efecto secundario, los niveles de colesterol, presión sanguínea, azúcar en la sangre y ácido úrico en personas obesas suelen ser más altos que los de personas de peso normal. La morbilidad por enfermedad coronaria entre las personas con sobrepeso también aumenta. Entre las personas de 40 a 50 años, la mortalidad aumentará alrededor del 1% cuando el peso corporal aumente en 0.5 kg y la tasa de mortalidad aumentará un 74% cuando el peso corporal exceda el 25% del estándar. La prevalencia de la obesidad en los Estados Unidos se ha más que duplicado desde finales del siglo pasado (población completa) y se ha más que triplicado en los últimos 30 años entre los niños con edades de 6 a 11 años. Este problema se convierte también cada vez más en un riesgo de enfermedad en Europa. En Alemania, particularmente se ha descubierto recientemente que muchas personas padecen sobrepeso, ya el 25% de los jóvenes, niños y adolescentes se ven afectados por la obesidad y los trastornos relacionados. Además, la mayoría de la población occidental considera que el sobrepeso es poco atractivo.

El sobrepeso y la obesidad son el resultado de un desequilibrio entre las calorías consumidas y las calorías utilizadas por el cuerpo. Cuando las calorías consumidas exceden las calorías quemadas, el cuerpo tiene un balance de energía positivo y con el tiempo se producirá un aumento de peso. El exceso de calorías se almacena en las células de grasa. Cuando las calorías quemadas exceden las calorías consumidas, el cuerpo tiene un balance energético negativo y con el tiempo se producirá una pérdida de peso.

Los factores determinantes de la obesidad incluyen factores sociales, factores psicológicos, factores genéticos, factores de desarrollo y una disminución de la actividad física. Algunos componentes de los programas integrales de pérdida de peso incluyen evaluación médica, modificación de la conducta y la dieta, educación nutricional, reestructuración mental y cognitiva, aumento de la actividad física y seguimiento a largo plazo.

Se puede encontrar un interés creciente de los consumidores en el mantenimiento o la reducción de su peso corporal. Esto conduce a una demanda de productos útiles para estos fines. Se prefieren tales productos

alimenticios que se pueden consumir convenientemente como parte de la dieta diaria, por ejemplo, productos sustitutivos de comidas, tales como barras y bebidas sustitutivas de comidas. Por lo general, se diseñan para usarse como un producto alimenticio de una sola porción, para reemplazar una o dos comidas al día.

5 Un problema es que a menudo se pierde un efecto de saturación cuando se consumen tales productos, dando como resultado sensaciones de hambre únicamente por un tiempo relativamente corto después del consumo o incluso en la falta de una sensación de saturación ya directamente después del consumo.

10 En resumen, sigue existiendo la necesidad de nuevas composiciones seguras y eficaces para promover la pérdida de peso y/o la pérdida de grasa corporal en sujetos tales como los humanos. El problema por resolver mediante la presente divulgación es, por lo tanto, encontrar composiciones o compuestos útiles en el tratamiento de la obesidad; y/o para mejorar la proporción de colesterol HDULDL total.

La fitoquímica proporciona una gran cantidad de compuestos y composiciones para analizar si son capaces de resolver este problema.

15 La presente divulgación proporciona métodos y composiciones útiles en el control, tratamiento y prevención de de la obesidad y condiciones, trastornos y enfermedades relacionadas con la obesidad; y/o para mejorar la proporción de colesterol HDULDL total.

20 Rosinski, G., et al., Endocrinological Frontiers in Physiologiical Insect Ecology, Wroclow Technical University Press, Wroclow 1989, describen que ciertas lactonas de sesquiterpeno tricíclico, como la grossheimina y repina, mostraron inhibición del crecimiento larval y actividad de supresión alimentaria en el gusano de la harina (*Tenebrio molitor*). La grossheimina no muestra supresión de la alimentación sino una pequeña disminución de la absorción de los componentes digeridos de los alimentos y una pequeña disminución en la eficiencia en la digestión. La repina muestra bajos efectos en absoluto. Ambos compuestos no muestran ningún efecto sobre los niveles lipídicos en la sangre.

25 Shimoda, H., et al., Bioinorganic & Medicinal Chemistry Letters 13 (2003), 223-228, describen que los extractos metanólicos de alcachofa (*Cynara scolymus* L.) con cinaropícrina, aguerina B y grossheimina como componentes y ciertos glicósidos sesquiterpénicos suprimen la elevación de los triglicéridos séricos en ratones tratados con aceite de oliva. Algunos de estos compuestos exhiben una actividad antihiperlipidémica moderada a corto plazo (2 horas después de la administración de aceite de oliva) que se presenta como una disminución de las concentraciones de triglicéridos en suero (TG sérico), el largo plazo (6 horas) en el caso de la cinaropícrina y la aguerina B un aumento de los TG séricos. Además, los autores presentan datos del vaciamiento gástrico (GE) de un extracto metanólico de alcachofa. Ellos determinan un GE significativamente inhibido. Sin embargo, como se muestra a continuación, este mecanismo no es una explicación del efecto antiobesidad que se muestra en la presente divulgación (véase el Ejemplo 1). Fritzsche, J., et al., Eur. Food Res. Technol. 215, 149-157 (2002) describen el efecto de ciertos componentes aislados del extracto de la hoja de alcachofa con potencial de reducción del colesterol. Ahn, E.M., et al, Arch Pharm. res. 29 (11), 937-941, 2006, muestra la actividad inhibidora de la ACAT para dos lactonas sesquiterpénicas. KR 20040070985 también muestra un efecto de ciertos derivados de lactona sesquiterpénica en la biosíntesis del colesterol que involucra enzimas. Gebhard, R., Phytother. Res. 16, 368 - 372 (2002) y J. Pharmacol. Exp. El r. 286 (3), 1122-1128 (1998), muestra la aplicación de la inhibición de la biosíntesis del colesterol en células HepG2 mediante extractos de alcachofa. El documento WO 2007/006391 también reivindica la reducción en el colesterol de ciertos extractos de la variedad *Cynara scolymus*.

40 Otras actividades que se reportan de lactonas sesquiterpénicas tricíclicas son la actividad antioxidante (European Food Research & Technology {2002}, 215 {2}: 149-157), los inhibidores de la NF kb (Food Style 21 (2007), 11 (6): 54-56 ; JP 2006-206532), el efecto inhibidor del aumento de triglicéridos séricos (Kagaku Kogyo (2006), 57 (10): 740-745), el efecto hipoglucemiante (J. Trad. Med. (2003), 20 (2): 57- 61), el sabor amargo (DE 2654184).

45 Yoshikawa Masayuki: "Search for biofunctional molecules from medicinal foods", 2006, recuperado de la base de datos STN no. 2006: 1150177 se refiere a componentes antiobesidad y antialérgicos derivados de plantas, incluida la cinaropícrina que se deriva de *Cynara scolymus* que tiene un efecto inhibidor del aumento de triglicéridos séricos. El documento WO 03/015765 se refiere a derivados de sesquiterpenoide que tienen un efecto inhibidor de la diferenciación de adipocitos. El documento WO 2004/096252 se refiere a suplementos dietéticos para el manejo y el control del peso corporal que comprenden al menos un agente protector del hígado y al menos un hongo en forma de polvo, extracto o combinaciones de los mismos.

Ninguno de los documentos sugiere que sea posible controlar y tratar la obesidad y la grasa corporal en animales de sangre caliente.

Descripción general

La presente invención se define en y por las reivindicaciones adjuntas. Sorprendentemente, hemos encontrado que la cianopirina, una lactona sesquiterpénica tricíclica, causa in vivo una fuerte pérdida de peso. Más sorprendentemente se encontró que este efecto no se correlaciona con una disminución en la ingesta de alimentos. El equilibrio de peso no se ve afectado por la reducción de la eficiencia de asimilación; la disminución de la grasa corporal y el peso corporal se ocasiona presumiblemente por los efectos sobre el metabolismo energético. Sorprendentemente, se descubrió además que la cianopirina también permite mejorar la proporción colesterol HDL/LDL total.

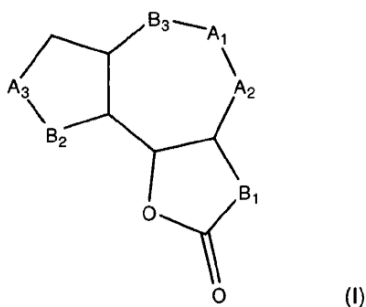
Las lactonas de sesquiterpeno tricíclico o ingredientes conocidos de plantas de la subclase Asterides, especialmente de la familia Asteraceae, más específicamente de las especies de los géneros de la lista que consiste en *Achillea*, *Acroptilon*, *Agranthus*, *Ainsliaea*, *Ajania*, *Amberboa*, *Andryala*, *Artemisia*, *Aster*, *Bisphopanthus*, *Brachylaena*, *Calea*, *Calycocorsus*, *Cartolepsis*, *Centaurea*, *Cheirolophus*, *Chrysanthemum*, *Cousinia*, *Crepis*, *Cynara*, *Eupatorium*, *Greenmaniella*, *Grossheimia*, *Hemistaptia*, *Ixeris*, *Jurinea*, *Lapsana*, *Lasiolaena*, *Liatris*, *Lychnophora*, *Macrocladum*, *Mikania*, *Otanthus*, *Pleiotaxis*, *Prenanthes*, *Pseudostiffia*, *Ptilostemon*, *Rhaponticum*, *Santolina*, *Saussurea*, *Serratula*, *Sonchus*, *Stevia*, *Taeckholmia*, *Tanacetum*, *Tricholepis*, *Vernonia*, *Volutarella*, *Zaluzania*; más específicamente aún de las especies de los géneros de la lista que consiste en *Achillea clypeolata*, *Achillea collina*, *Acroptilon repens*, *Agrianthus pungens*, *Ainsliaea fragrans*, *Ajania fastigiata*, *Ajania fruticulosa*, *Amberboa lippii*, *Amberboa muricata*, *Amberboa ramose**, *Amberboa tubuliflora* and other *Amberboa* spp.*, *Andryala integrifolia*, *Andryala pinnatifida*, *Artemisia absinthium*, *Artemisia cana*, *Artemisia douglasiana*, *Artemisia fastigiata*, *Artemisia franserioides*, *Artemisia montana*, *Artemisia sylvatica*, *Artemisia tripartita*, *Aster auriculatus*, *Bisphopanthus soliceps*, *Brachylaena nereifolia*, *Brachylaena perrieri*, *Calea jamaicensis*, *Calea solidaginea*, *Calycocorsus stipitatus*, *Cartolepsis intermedia*, *Centaurea babylonica*, *Centaurea bella*, *Centaurea canariensis**, *Centaurea clementei*, *Centaurea conicum*, *Centaurea dealbata*, *Centaurea auranitica*, *Centaurea declinata*, *Centaurea glastifolia*, *Centaurea hermannii*, *Centaurea hyrcanica*, *Centaurea intermedia*, *Centaurea janeri*, *Centaurea kalscyi*, *Centaurea kandavanensis*, *Centaurea kotschyi*, *Centaurea linifolia*, *Centaurea macrocephala*, *Centaurea musimomum*, *Centaurea nicolai*, *Centaurea pabotii*, *Centaurea pseudosinaica*, *Centaurea repens*, *Centaurea salonitana*, *Centaurea scoparia*, *Centaurea sinaica*, *Centaurea solstitialis*, *Centaurea tweediei* and other *Centaurea* spp. *, *Cheirolophus uliginosus*, *Chrysanthemum boreale*, *Cousinia canescens*, *Cousinia conifera*, *Cousinia picheriana*, *Cousinia piptocephala*, *Crepis capillaris*, *Crepis conyzifolia*, *Crepis crocea*, *Crepis japonica*, *Crepis pyrenaica*, *Crepis tectorum*, *Crepis virens*, *Crepis zacintha*, *Cynara alba*, *Cynara algarbiensis*, *Cynara auranitica*, *Cynara baetica*, *Cynara cardunculus*, *Cynara cornigera*, *Cynara cyrenaica*, *Cynara humilis*, *Cynara hystrix*, *Cynara syriaca*, *Cynara scolymus**, *Cynara sibthorpiana* and other *Cynara* spp.*, *Eupatorium anomalum*, *Eupatorium chinense*, *Eupatorium lindleyanum*, *Eupatorium mohrii*, *Eupatorium rotundifolium*, *Eupatorium semialatum*, *Greenmaniella resinosa*, *Grossheimia macrocephala*** and other *Grossheimia* spp.*, *Hemistaptia lyrata*, *Ixeris chinensis*, *Ixeris debilis*, *Ixeris dentata*, *Ixeris repens*, *Ixeris stolonifera*, *Jurinea carduiformis*, *Jurinea derderioides*, *Jurinea maxima*, *Lapsana capillaris*, *Lapsana communis*, *Lasiolaena morii*, *Lasiolaena santosii*, *Liatris chapmanii*, *Liatris gracilis*, *Liatris pycnostachya*, *Lychnophora blanchetii*, *Macrocladum trilobum*, *Mikania hoehnei*, *Otanthus maritimus*, *Pleiotaxis rugosa*, *Prenanthes acerifolia*, *Pseudostiffia kingii*, *Ptilostemon diacanthus*, *Ptilostemon gnaphaloides*, *Rhaponticum serratuloides*, *Santolina jamaicensis*, *Saussurea affinis*, *Saussurea elegans*, *Saussurea involucreta*, *Saussurea laniceps*, *Saussurea neopulchella*** and other *Saussurea* spp.*, *Serratula strangulata*, *Sonchus arborea*, *Stevia sanguinea*, *Taeckholmia arborea*, *Taeckholmia pinnata*, *Tanacetum fruticosum*, *Tanacetum parthenium*, *Tricholepis glaberrima*** and other *Tricholepsis* spp.*, *Vernonia arkansana*, *Vernonia nitidula*, *Vernonia noveboracensis*, *Vernonia profuga*, *Vernonia sublutea*, *Volutarella divaricata*, *Zaluzania resinosa*; y se pueden aislar de cualquier parte de las plantas. Aquellos géneros y/o especies marcadas con un asterisco (*) y especialmente aquellas especies marcadas con dos asteriscos (**) son especialmente preferidas.

Se puede obtener material vegetal apropiado a partir de diversas fuentes, por ejemplo de:

Alfred Galke GmbH, Gittelde/Harz, Alemania; Muggenburg Pflanzliche Rohstoffe, Bad Bramstedt, Alemania; Friedrich Nature Discovery, Euskirchen, Alemania; VitaPlant AG, Uttwil, Suiza; Amorós Nature SL, Hostalric, España.

Descripción detallada

En una realización, la divulgación se refiere a un compuesto de la fórmula I,



en la que,

A1, A2 y A3 independientemente el uno del otro representan los dirradicales $^{**}\text{CH}_2$, $^{**}\text{CH-O-R1}$, o $^{**}\text{C}=\text{O}$,

con R1 que denota hidrógeno, un grupo alquilo de cadena lineal o cadena ramificada que tiene 1 a 12 átomos de carbono, un grupo cicloalquilo que tiene 3 a 10 átomos de carbono y que comprende opcionalmente uno o más heteroátomos del anillo, un carbohidrato que tiene 5 a 12 átomos de carbono, un grupo arilo sustituido o no sustituido con 6 a 12 átomos en el anillo que puede comprender uno o más heteroátomos en el anillo, un grupo $\text{C}_6\text{-C}_{12}\text{-aril-C}_1\text{-C}_6\text{-alquilo}$ sustituido o no sustituido que puede comprender uno o más heteroátomos, un grupo arilo sustituido o no sustituido en el que, el arilo tiene de 6 a 12 átomos en el anillo y puede comprender uno o más heteroátomos del anillo, un grupo $(-\text{C}(\text{O})-\text{R}_a)$, un grupo $(-\text{C}(\text{S})-\text{R}_a)$, un grupo $(-\text{C}(\text{O})-\text{OR}_a)$, un grupo $(-\text{CH}_2)_n\text{-CR}_a = \text{CR}_a\text{R}_b$, o un grupo $(-\text{C}(\text{O})-(\text{CH}_2)_n\text{-CR}_a = \text{CR}_a\text{R}_b)$ en el que de n es cero o un número entero de 1 a 12 y,

R_a y R_b independientemente entre sí se seleccionan de un grupo Z, que consiste en hidrógeno, un grupo alquilo de cadena lineal o cadena ramificada que tiene de 1 a 6 átomos de carbono que no está sustituido o está sustituido con hidroxilo, un grupo cicloalquilo que tiene 3 a 10 carbonos átomos y que comprenden opcionalmente uno o más heteroátomos del anillo, y un grupo arilo sustituido o no sustituido con 6 a 12 átomos en el anillo que puede comprender uno o más heteroátomos del anillo, y un grupo $\text{C}_6\text{-C}_{12}\text{-aril-C}_1\text{-C}_6\text{-alquilo}$ sustituido o no sustituido que puede comprender uno o más heteroátomos,

y

B1, B2 y B3 independientemente el uno del otro representan los diradicals $^{**}\text{C}=\text{CH}_2$, $^{**}\text{CH-CH}_2\text{-R1}^*$, $^{**}\text{COH-CH}_2\text{-X}$ con X seleccionado del grupo F, Cl, y Br, $^{**}\text{COH-CH}_2\text{-O-R1}$ con R1 como se definió anteriormente y R1^* siendo R1 como se definió anteriormente o un grupo alcoxi de cadena lineal o cadena ramificada que tiene 1 a 12 átomos de carbono, o $^{**}\text{C}(\text{R}_x)(\text{R}_y)$ donde R_x , R_y y el átomo de carbono de unión juntos forman un grupo cicloalquilo que tiene 3 a 10 átomos de carbono y que opcionalmente que comprende uno o más heteroátomos en el anillo,

donde si se presentan uno o más heteroátomos mencionados anteriormente, se presentan en vez de uno o más átomos de carbono y se seleccionan del grupo que consiste en S, N, NH, O, P y Se, preferiblemente S, N, NH y O,

o una mezcla de dos o más compuestos de la fórmula I, para uso como ingrediente activo en el tratamiento terapéutico, incluido el profiláctico, de un animal de sangre caliente para la regulación del peso corporal (preferido) y/o la pérdida de grasa (preferida) y/o para el manejo de la obesidad; y/o para mejorar la proporción de colesterol HDULDL total; donde el (los) compuesto(s) de la fórmula I se pueden presentar en forma libre, en forma de una sal farmacéuticamente y/o nutracéuticamente aceptable, en forma de tautómeros, en forma de ésteres y/o en forma de solvatos, o alternativamente o además en la forma de un extracto de la planta o partes de una planta de un género que se selecciona del grupo que consiste en *Cynara*, *Centaurea*, *Saussurea*, *Amberboa*, *Grossheimia*, *Tricholepsis*, *Cheirolophus*, *Macroclinidium*, *Vernonia*, *Ixeris*, *Jurinea*, *Ainsliaea*, *Pseudostiffia*, *Crepis*, *Cartolepsis*, *Andryala* y *Volutarella*, especialmente una planta o partes de una planta de la especie *Cynara*, más especialmente de *Cynara scolymus* o partes de las mismas, que comprenden uno o más compuestos de la fórmula I en forma libre, en forma de una sal farmacéutica y/o nutracéuticamente aceptable, en forma de tautómeros, en forma de ésteres y/o en forma de solvatos.

En todas las realizaciones, el compuesto esencialmente puro de la fórmula I o mezclas de compuestos de la fórmula I, o los compuestos en forma de extractos que comprenden uno o más de tales compuestos, forman realizaciones separadas, donde el (los) compuesto(s) de la fórmula I en cada caso se presentan en forma libre, en forma de una sal farmacéuticamente y/o nutracéuticamente aceptable, en forma de tautómeros, en forma de ésteres y/o en forma de solvatos.

Otras formas de realización de la divulgación se refieren a aquellas que se mencionan bajo la definición de USO más adelante.

Además, también es posible el uso no terapéutico, por ejemplo el USO de un compuesto de la fórmula I, o una mezcla de dos o más de tales compuestos, para el tratamiento cosmético de un animal de sangre caliente, especialmente un ser humano, que comprende administrar dicho compuesto o mezcla de compuestos a dicho animal, especialmente a un ser humano, para lograr resultados estéticamente ventajosos; donde el (los) compuesto(s) se puede(n) usar también en forma de una sal cosméticamente aceptable (correspondiente especialmente a la sal farmacéutica y/o nutracéuticamente aceptable como se define más adelante), en forma de tautómeros, en forma de ésteres y/o en la forma de solvatos.

Las expresiones generales, dentro de la presente divulgación, tienen preferiblemente el siguiente significado, donde en cada realización, una, más de una o todas las expresiones más generales se pueden reemplazar, independientemente la una de la otra, por las definiciones más específicas, formando así las realizaciones preferidas de la divulgación, respectivamente:

Preferiblemente, los compuestos de la fórmula I son compuestos naturales, es decir, compuestos que se presentan y se pueden aislar o extraer de fuentes naturales (especialmente aquellas que se mencionan en detalle) sin etapas de síntesis química (aunque también se pueden preparar por síntesis química) y, por lo tanto, se presentan como extractos o componentes purificados de extractos, y no como derivados que se obtienen únicamente por síntesis química.

También pueden ser parte de un extracto que se obtiene extrayendo una planta o parte de una planta de una familia de Asteracea, especialmente de los géneros que se mencionan anteriormente, especialmente una planta o partes de una planta de la especie *Cynara*, más especialmente de *Cynara scolymus* o partes de la misma.

Además, los derivados de lactonas de sesquiterpeno tricíclico presentes de la fórmula I comprenden todos los estereoisómeros, tales como los que pueden existir debido a carbonos asimétricos en los diversos sustituyentes, que incluyen formas enantioméricas (que pueden existir incluso en ausencia de carbonos asimétricos, especialmente atropisómeros con respecto a las diferentes conformaciones posibles de anillos más o menos estables de la fracción de ciclooctadieno) y formas diastereoméricas. Los estereoisómeros individuales de los derivados de lactona de sesquiterpeno tricíclico de la presente divulgación pueden, por ejemplo, estar sustancialmente libres de otros isómeros, o se pueden mezclar, por ejemplo, como racematos o con todos los demás, más de uno u otros estereoisómeros seleccionados.

En la medida en que los derivados de lactona de sesquiterpeno tricíclico de la fórmula I y sus sales puedan existir en su forma tautomérica, todas estas formas tautómeras se contemplan aquí como parte de la presente descripción.

Los números de registro del servicio Chemical Abstract que se presentan junto con los nombres compuestos no reflejan todas las posibles variaciones estereoquímicas. Por lo tanto, se deben entender como un identificador inequívoco de las estructuras estereoquímicas básicas que se generalizan. Todos los estereoisómeros (es decir, isómeros distintos de los isómeros de constitución) se abarcan como se menciona anteriormente; por lo tanto, estos números no limitan el alcance de la divulgación, pero pueden representar variantes preferidas.

Cuando se presentan en ellos grupos formadores de sal (por ejemplo, grupos ácidos, tales como grupos OH fenólicos o grupos básicos, tales como grupos amino o imino), los derivados de lactona de sesquiterpeno tricíclico de la fórmula I pueden estar en forma libre o en la forma de sales. El término "sal(es)", como se emplea en el presente documento, indica sales ácidas y/o básicas que se forman con ácidos y bases inorgánicos y/u orgánicos. Además, cuando un derivado de lactona de sesquiterpeno tricíclico de la fórmula I contiene tanto una fracción básica como una fracción ácida, se pueden formar "sales internas" y se incluyen dentro del término "sal(es)" como se usa en el presente documento. Se prefieren las sales farmacéuticamente (o nutracéuticamente) aceptables (es decir, no tóxicas, fisiológicamente aceptables), aunque también son útiles otras sales, por ejemplo, en etapas de aislamiento o purificación que se pueden emplear durante la preparación. Las sales de los derivados de lactona de sesquiterpeno tricíclico de la fórmula I se pueden formar, por ejemplo, haciendo reaccionar un derivado de lactona de sesquiterpeno tricíclico de la fórmula I con una cantidad de ácido o base, tal como una cantidad equivalente, en un medio tal como uno en que la sal se precipita o en un medio acuoso seguido de liofilización. Las sales de los derivados de lactona de sesquiterpeno tricíclico de la fórmula I se pueden formar también haciendo reaccionar un derivado de lactona de sesquiterpeno tricíclico de la fórmula I con un agente alquilante, por ejemplo, por cuaternización de una amina, donde se prefieren los compuestos naturales. También se pueden usar intercambiadores de iones para formar sales a partir de formas libres o formas libres a partir de sales de un derivado de lactona de sesquiterpeno tricíclico de la fórmula I.

Los derivados de lactona de sesquiterpeno tricíclico de la fórmula I que contienen una fracción básica pueden formar sales con una variedad de ácidos orgánicos e inorgánicos. Ejemplos de sales de adición de ácido incluyen acetatos,

adipatos, alginatos, ascorbatos, aspartatos, benzoatos, bencenosulfonatos, bisulfatos, boratos, butiratos, citratos, alcanforados, canforsulfonatos, ciclopentanpropionatos, digluconatos, dodecilsulfatos, etanosulfonatos, fumaratos, glucoheptanoatos, glicerolfosfatos, hemisulfatos, heptanoatos, hexanoatos, hidroccloruros, hidrobromuros, hidroyoduros, 2 hidroxietanosulfonatos, lactatos, maleatos, metanosulfonatos, 2-naftaleno-sulfonatos, nicotinatos, nitratos, oxalatos, pectinatos, per-sulfatos, 3-fenilpropionatos, fosfatos, picratos, pivalatos, propionatos, salicilatos, succinatos, sulfatos, sulfonatos, tartratos, tiocianatos, toluenosulfonatos, tales como tosيلات, undecanoatos y similares.

Los derivados de lactona de sesquiterpeno tricíclico de la fórmula I que contienen una fracción ácida pueden formar sales con una variedad de bases orgánicas e inorgánicas. Ejemplos de sales básicas incluyen sales de amonio, sales de metales alcalinos tales como sales de sodio, litio y potasio, sales de metales alcalinotérreos tales como sales de calcio y magnesio, sales con bases orgánicas (por ejemplo, aminos orgánicas) tales como benzatinas, diciclohexilaminas, N- metil-D-glucaminas, N-metil-Dglucamidas, t-butilaminas y sales con aminoácidos tales como arginina, lisina y similares. También son posibles las sales con materiales portadores de farmacéuticos y/o nutracéuticos formadores de sal y se abarcan mediante la divulgación.

Además, los derivados de lactona de sesquiterpeno tricíclico de la fórmula I pueden estar en forma de sus solvatos, tales como hidratos, de estos derivados.

Los ésteres que se obtienen de acuerdo con los métodos conocidos por los expertos en la técnica y se pueden obtener por métodos triviales, por ejemplo, reacción con ácidos orgánicos carboxílicos o sulfónicos (por ejemplo, C₁-C₂₀-) o derivados que se activan de los mismos (por ejemplo, en forma de halogenuros, anhídridos simétricos o asimétricos o ésteres de nitrofenol o mediante activación in situ usando agentes habituales, por ejemplo, derivados de triazol como HATU o similares).

Dentro de la presente divulgación, el término "compuesto(s) de la fórmula I" se usa a menudo en vez de "derivado(s) de la lactona de sesquiterpeno tricíclico de la fórmula I".

LDL se refiere a la lipoproteína de baja densidad, HDL a lipoproteína de alta densidad, respectivamente.

"Obtenible" significa que un producto se puede obtener (por ejemplo, extracto o compuesto), preferiblemente se obtiene mediante el método especificado.

Como "alquilo", se pueden preferir especialmente metilo, etilo, n-propilo, iso-propilo, n-butilo, iso-butilo, sec-butilo, terc-butilo, n-pentilo o iso-pentilo.

"Sustituyentes" (también en el caso de formas derivadas gramaticalmente de esta palabra (por ejemplo, "sustituido", por ejemplo, en arilo sustituido o similar) pueden seleccionarse especialmente del grupo que consiste en alquilo C₁-C₇, hidroxilo, alcoxi-C₁-C₇, alcanoiloxi-C₁-C₇, alcoxicarboxi-C₁-C₇, alcanosulfoniloxi-C₁-C₇, fenil-C₁-C₇-alcoxi, amino, N-mono- o N,N, di- (alquilo-C₁-C₇, alcanoilo-C₁-C₇, alcoxicarbonilo-C₁-C₇, alcanosulfonilo y/o fenilalquilo-C₁-C₇) -amino, carboxilo, alcoxicarbonilo-C₁-C₇, carbamoilo, N-mono- o N, N-di- (alquilo-C₁-C₇) -carbamoilo, sulfamoilo, N-mono- o N, N di- (alquilo-C₁-C₇)-sulfamoilo y ciano. Preferiblemente, en el caso en que se presenten uno o más sustituyentes, uno o más, más preferiblemente hasta tres, por ejemplo, uno o dos de tales sustituyentes, seleccionados independientemente del grupo mencionado, se presentan en la fracción sustituida.

"Arilo" es preferiblemente arilo-C₆-C₁₄, especialmente fenilo o naftilo.

Cuando se presentan uno o más, preferiblemente 1 o 2, "heteroátomos", se presentan en vez de un átomo de carbono del anillo en el caso de fracciones cíclicas (arilo, cicloalquilo) o en vez de un átomo de carbono de cadena (en el caso de fracciones acíclicas).

Para el propósito de la especificación, "carbohidrato" o "carbohidrato C₅₋₁₂" se refiere a un mono o disacárido que consiste en una o dos pentosas (carbohidrato C₅ o carbohidrato C₁₀) y/o una o dos hexosas (carbohidrato C₆) o carbohidrato C₁₂), cada uno opcionalmente en sus formas desoxi, los disacáridos en cada forma que se conectan entre sí mediante un enlace glicosídico, no sustituido o sustituido con uno, dos, tres, cuatro o cinco sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en metilo, etilo, acetilo, benzoilo o 3,4,5-trihidroxibenzoilo. Ejemplos de pentosas preferidas son xilosa, arabinosa, cada una en forma piranosídica o furanosídica. Ejemplos de hexosas preferidas son glucosa, 6-desoxiglucosa, ramnosa, cada una en la forma piranosídica o furanosídica. Los ejemplos de conexiones glicosídicas preferidas son 1 → 4 y 1 → 6. Las fracciones de "carbohidrato" o "carbohidrato-C₅₋₁₂" se unen a la fórmula general superior a través de uno de sus átomos de oxígeno.

Siempre que en la presente divulgación se mencione un compuesto de la fórmula I, una mezcla de compuestos de la fórmula I o uno o más compuestos de la fórmula I, pretende incluir la forma libre (enriquecida o (al menos sustancialmente) en forma pura) (una realización preferida) y/o una o más (especialmente sales farmacéuticamente

o nutracéuticamente (solas o juntas referidas como sales farmacéuticamente aceptables más adelante) (otra realización preferida)) donde se presentan los grupos formadores de sal (por ejemplo, grupos OH fenólicos o grupos imino amino o básico), un(os) solvato(s) (aún otra realización preferida), un(os) éster(es) (es decir, por ejemplo, alcanóilo C₁-C₆, alquenoilo C₃-C₆, hidroxialquiloilo C₁-C₆ o ésteres alquenoílicos C₃-C₆, donde uno o más de los grupos hidroxilo en el sesquiterpenoide correspondiente se puede esterificar) (otra realización preferida) y/o un(os) tautómero(s) (donde es posible la tautomería, por ejemplo, del tipo oxo/enol), o mezclas de dos o más de estas formas específicas. Una mezcla puede ser el resultado de una extracción y/o de mezclar dos o más compuestos de la fórmula I.

Donde las proporciones de los componentes se dan en %, esto significa % en peso, si no se indica lo contrario.

Preferiblemente, la participación en peso total del compuesto o compuestos de la fórmula I en un extracto o mezcla de compuestos de la fórmula I o un compuesto purificado de la fórmula I que es de USO de acuerdo con la descripción en el extracto final, mezcla o compuesto (directo o enriquecido adicionalmente) está en el rango de 0,01 a 100% en peso, más preferiblemente de 0,02 a 95%, lo más preferiblemente de 0,05 a 95%, de 0,05 a 50% o por ejemplo de 0.1 a 90%.

"Uno o más compuestos de la fórmula I" significa una sola mezcla (en forma sustancialmente pura o como un extracto directo o un extracto enriquecido adicional) o una mezcla de dos o más compuestos de la fórmula I (cuya mezcla se prefiere) se pueden presentar en un extracto o formulación farmacéutica/nutracéutica de acuerdo con la divulgación o ser de USO de acuerdo con la divulgación.

Por el término "regulación del peso corporal y/o pérdida de grasa" y/o "manejo de la obesidad" (especialmente para perder peso, es decir, preferiblemente para reducir el peso corporal/grasa corporal o para tratar, incluyendo la prevención, obesidad u optimización de la composición corporal), se entiende especialmente que mediante la administración de uno o más compuestos de la fórmula I o preferiblemente un extracto (especialmente enriquecido adicionalmente) que comprende uno o preferiblemente dos o más compuestos de la fórmula I, se puede obtener una ganancia de peso menor observada con la misma dieta que se ofrece, por ejemplo cuando se compara con un control sin dicha administración, o preferiblemente se puede observar una pérdida de peso. Más preferiblemente, la pérdida de peso se debe a una reducción de la grasa corporal. Por lo tanto, lo más preferiblemente, se entiende el tratamiento de la obesidad, ya sea profilácticamente para evitar un aumento de peso o preferiblemente para reducir el peso corporal, especialmente para reducir la grasa corporal. El término "profilácticamente", además del tratamiento si existe un riesgo, también implica una nutrición generalmente saludable con un efecto también en el organismo sano, por ejemplo en relación con las personas mayores, por ejemplo en el sentido de un mantenimiento de un Índice de Masa Corporal (IMC) apropiado, especialmente bajo. La regulación del peso corporal y/o la pérdida de grasa se logra típicamente mediante mecanismos distintos a la supresión de la cantidad de ingesta de alimentos en comparación con los controles que no reciben un tratamiento de acuerdo con la divulgación. Preferiblemente se logra mediante el aumento de la tasa metabólica sobre los controles sin tratamiento.

En algunas realizaciones, los métodos se dirigen a un sujeto que padece obesidad, un trastorno relacionado con la obesidad, una enfermedad relacionada con la obesidad, una condición relacionada con la obesidad, diabetes, síndrome de resistencia a la insulina, lipodistrofia, esteatohepatitis no alcohólica, una enfermedad cardiovascular, síndrome de ovario poliquístico, síndrome metabólico o deseo de perder peso corporal.

La presente divulgación, además o como alternativa a la regulación del peso corporal y/o pérdida de grasa y/o para el tratamiento de la obesidad, comprende también el USO para mejorar la proporción del colesterol HDL/LDL total (especialmente el aumento de la proporción de "colesterol bueno" (HDL) a "colesterol malo" (LDL)) en comparación (aumentando la proporción de HDL/LDL) con el que no recibe tratamiento, por ejemplo, que se determina como se describe en los Ejemplos o mediante métodos estándar de determinación de parámetros sanguíneos.

Por lo tanto, es posible también el tratamiento de los síntomas del síndrome X que corresponde a hiperlipidemia, obesidad y relación HDL/LDL inapropiada.

El Síndrome X, que se denomina también Síndrome Metabólico, se describió por primera vez por Reaven y se llamó con frecuencia Síndrome-Reaven (Reaven GM, Diabetes (1998) 37: 1595), y se define por varias organizaciones: Federación Internacional de Diabetes (IDF) (IDF Communications, Bélgica, "La definición mundial de consenso de IDF sobre el SÍNDROME METABÓLICO", véase http://www.idf.org/webdata/docs/IDF_Meta_def_final.pdf), La Organización Mundial de la Salud (OMS) (Khalib OMN, Publicaciones Técnicas de EMRO Series (2006) ISBN 978-92-9021-404-5, p 22), Grupo Europeo para el Estudio de la Resistencia a la Insulina (EGIR) (Bar; Diabetes, Stoffwechsel und Herz (2007) 5: 329-334), Programa Nacional de los EE. UU. Para la Educación sobre el Colesterol (NCEP) (Circulation (2002) 106: 3143-3421) y por la American Heart Association (Grundty et al., Circulation (2004) 109: 433-438; (2005) 112: e285-e290) que se refieren a los parámetros de riesgo que se definen mediante diferentes valores críticos.

Dentro del alcance de la presente divulgación, se pueden reducir uno, dos o tres de los parámetros de riesgo definidos (que se denominan también "síntomas") como se menciona anteriormente.

Aunque el paciente puede no notar ningún síntoma del síndrome metabólico, el médico tratante podría identificar los siguientes signos de la condición: (1) niveles elevados de insulina, debido a la resistencia a la insulina; (2) diabetes tipo II; (3) obesidad central (una cantidad desproporcionada de grasa corporal en la región abdominal); (4) *hiperlipidemia* (altos niveles de grasas (lípidos) en la sangre, *que incluyen colesterol LDL ("malo")* y triglicéridos. Además, el tamaño de los LDL puede ser más pequeño que lo normal, lo que es más probable que promueva la aterosclerosis) ; (5) *bajo nivel de colesterol HDL ("bueno")*; (6) hipertensión (presión arterial alta); (7) niveles elevados de factores sanguíneos que promueven la coagulación de la sangre, como el inhibidor del activador del plasminógeno - 1 {PAI - I} y el fibrinógeno; (8) hiperuricemia (altos niveles de ácido úrico en la sangre); y (9) microalbuminuria (pequeñas cantidades de la proteína albúmina, que se encuentra en pruebas de orina) (Grundy S.M., Am. J Cardiol. 83: 25F29F, 1999).

Los compuestos de la fórmula I, o sus mezclas (que incluyen extractos que los comprenden), se pueden usar en tratamientos no terapéuticos (por ejemplo, cosméticos) ("uso no terapéutico"), por ejemplo, para mejorar la distribución de grasa para efectos estéticos, por ejemplo, la distribución de grasa en las extremidades, el abdomen y/o las nalgas, o con fines terapéuticos y/o profilácticos, por ejemplo, para modificar la salud o curar ciertos síntomas de la enfermedad o una enfermedad completa, incluido un síndrome, o para prevenir ciertos peligros (como el desarrollo de la diabetes o infarto de miocardio u otro) a la salud. La divulgación, por lo tanto, en una realización comprende también el uso de compuestos de la fórmula I, mezclas de los mismos y/o extractos que los comprenden, especialmente los compuestos preferidos o compuesto, en el tratamiento cosmético del cuerpo de un animal de sangre caliente, que (también si se usa en otra parte de esta divulgación) significa especialmente un ser humano.

Como se usa en este documento, el término "cantidad terapéuticamente efectiva" significa la cantidad de compuestos activos en la composición que provocarán la respuesta biológica o médica en un tejido, sistema, sujeto o ser humano que se está tratando por el investigador, veterinario, médico u otro clínico, que incluye hasta el alivio de los síntomas del trastorno que se trata e incluye la curación completa, por ejemplo, de la obesidad. Los nuevos métodos de tratamiento de esta divulgación son para trastornos conocidos por los expertos en la técnica.

Como se usa en este documento, el término "cantidad profilácticamente eficaz" significa la cantidad de compuestos activos en la composición que provocarán la respuesta biológica o médica en un tejido, sistema, sujeto o ser humano que se está tratando por el investigador, veterinario, médico u otro clínico, para prevenir el inicio de la obesidad o un trastorno, afección o enfermedad relacionados con la obesidad en sujetos como el riesgo de obesidad o el trastorno, afección o enfermedad relacionados con la obesidad.

Para hacer la prueba, es posible realizar ensayos clínicos (o ensayos en animales como se describe en los Ejemplos). Por ejemplo, ensayos clínicos con seres humanos (u otros animales) análogos a los descritos en los documentos WO 2004/096252 o WO 2004/082700, pero que usan únicamente uno o más compuestos de la fórmula como se describe para la presente divulgación.

Los extractos o compuestos de acuerdo con la divulgación se pueden usar como tales, en forma de formulaciones farmacéuticas o nutraceuticas (el último término incluye aditivos alimentarios = suplementos) o en forma de alimentos funcionales.

Cuando los compuestos o la mezcla de compuestos de la fórmula I se usan como suplemento, esto significa que el (los) compuesto(s) o una formulación farmacéutica o nutraceutica que los comprende, se pueden añadir a cualquier otro nutriente o producto farmacéutico o nutraceutico, preferiblemente distinto. Por lo tanto, pueden servir especialmente como complemento alimenticio. Sin embargo, el (los) compuesto(s) o formulaciones también se pueden administrar como tales.

La actividad contra la obesidad se puede probar, por ejemplo, como se describe en los Ejemplos, especialmente en los experimentos con ratones o ratas que se describen allí.

"Nutraceuticos", "Alimento Funcional", o "Productos de Alimento Funcional" (que a veces se llaman también "Foodseuticals", "Alimento Meicinal" o "Alimento de Diseño") para USO de acuerdo con la presente divulgación se definen como productos alimenticios (incluidas bebidas) adecuados para el consumo humano - la expresión comprende cualquier alimento fresco o procesado que tenga propiedades promotoras de la salud y/o prevención de enfermedades más allá de la función nutricional básica de suministrar nutrientes, que incluyen los alimentos elaborados con ingredientes alimentarios funcionales o fortificados con aditivos promotores de la salud, especialmente con efectos en la profilaxis o tratamiento de la obesidad, lo que permite especialmente la reducción del peso corporal y/o el mantenimiento del peso corporal, la supresión del apetito, la provisión de saciedad u otros cambios en el metabolismo, y en el que un compuesto o mezcla de compuestos de la fórmula I, respectivamente, de

acuerdo con la divulgación se usa como un ingrediente (especialmente aditivo) como agente de beneficio para la salud, especialmente en una cantidad efectiva.

"Que comprende" o "que incluye" o "que tiene", en donde sea que se use en este documento, pretende no limitar a ningún elemento que se establece posteriormente a dicho término, sino abarcar uno o más elementos adicionales no mencionados específicamente con o sin importancia funcional, es decir, los pasos, elementos u opciones enumerados no necesitan ser exhaustivos. Por el contrario, "que contiene" se usaría cuando los elementos son limitados a aquellos específicamente después de "que contiene".

Cuando se usa "aproximadamente" o se da un valor numérico específico sin mencionar explícitamente "aproximadamente", esto significa preferiblemente que un valor dado se puede desviar en cierta medida del valor dado, por ejemplo, en una de las realizaciones en un $\pm 20\%$ del valor numérico dado, en otra realización en un $\pm 10\%$.

Mientras que la "obesidad" se define generalmente como un índice de masa corporal (IMC) superior a 30, para fines de esta divulgación, cualquier sujeto, incluidos aquellos con un IMC de menos de 30, que necesita o desea reducir el peso corporal o prevenir el aumento de peso corporal, se incluye en el alcance de "obeso". Por lo tanto, los sujetos con un IMC de menos de 30 y 25 y superiores (considerado con sobrepeso) o por debajo de 25 también se incluyen en los sujetos de la divulgación. La obesidad mórbida se refiere a un IMC de 40 o más.

Por "tasa metabólica" se entiende la cantidad de energía liberada/gastada por unidad de tiempo. El metabolismo por unidad de tiempo se puede estimar mediante el consumo de alimentos, la energía liberada en forma de calor o el oxígeno que se usa en los procesos metabólicos. Generalmente es deseable tener una tasa metabólica más alta cuando uno quiere perder peso. Por ejemplo, una persona con una tasa metabólica alta puede gastar más energía (por ejemplo, el cuerpo quema más calorías) para realizar una actividad que una persona con una tasa metabólica baja para esa actividad.

Como se usa en el presente documento, "masa magra" o "masa corporal magra" se refiere a músculo y hueso. La masa corporal magra no necesariamente indica masa libre de grasa. La masa corporal magra contiene un pequeño porcentaje de grasa (aproximadamente un 3%) en el sistema nervioso central (cerebro y médula espinal), médula ósea y órganos internos. La masa corporal magra se mide en términos de densidad. Los métodos para medir la masa grasa y la masa magra incluyen, pero no se limitan a, pesaje subacuático, pletismografía de desplazamiento de aire, rayos X, escaneos DEXA, MRI y tomografías computarizadas. En ciertas realizaciones, la masa grasa y la masa magra se miden usando pesaje subacuático como se conoce en la técnica.

Por "distribución de grasa" se entiende la ubicación de los depósitos de grasa en el cuerpo. Tales ubicaciones de deposición de grasa incluyen, por ejemplo, depósitos de grasa subcutánea, visceral y ectópica.

Por "grasa subcutánea" se entiende el depósito de lípidos justo debajo de la superficie de la piel. La cantidad de grasa subcutánea en un sujeto se puede medir usando cualquier método disponible para la medición de grasa subcutánea. Los métodos para medir la grasa subcutánea se conocen en la técnica, por ejemplo, los descritos en la patente de los Estados Unidos N° 6,530,886.

Por "grasa visceral" se entiende el depósito de grasa como tejido adiposo intraabdominal. La grasa visceral rodea los órganos vitales y se puede metabolizar mediante el hígado para producir colesterol en la sangre. La grasa visceral se ha asociado con un mayor riesgo de enfermedades como el síndrome de ovario poliquístico, el síndrome metabólico y las enfermedades cardiovasculares.

Por "almacenamiento de grasa ectópica" se entiende depósitos de lípidos dentro y alrededor de tejidos y órganos que constituyen la masa corporal magra (por ejemplo, músculo esquelético, corazón, hígado, páncreas, riñones, vasos sanguíneos). En general, el almacenamiento de grasa ectópica es una acumulación de lípidos fuera de los depósitos de tejido adiposo en el cuerpo.

Los productos alimenticios funcionales o productos farmacéuticos se pueden fabricar de acuerdo con cualquier proceso adecuado, que comprende preferiblemente la extracción de uno o más compuestos de la fórmula I y la mezcla de un producto alimenticio funcional o al menos un vehículo nutracéuticamente o farmacéuticamente aceptable.

Un alimento funcional o una formulación farmacéutica o nutracéutica que comprende un compuesto, más preferiblemente una mezcla de compuestos, para USO de acuerdo con la presente descripción, se puede obtener, por ejemplo, mediante

(a) extracción de uno o más compuestos y/o mezcla de compuestos de la fórmula I de una o más plantas de los géneros que se mencionan anteriormente; y

(b) mezclar uno o más compuestos y/o mezclas de compuestos resultantes como ingrediente activo en la preparación del producto alimenticio funcional con los otros constituyentes del mismo o para obtener una formulación farmacéutica o nutracéutica con uno o más materiales del vehículo o con un disolvente, por ejemplo, agua o un disolvente acuoso (por ejemplo, para dar un zumo o dispersión o solución).

5 Pueden preceder y/o seguir pasos de procesamiento adicionales, tales como secado (por ejemplo, liofilización, secado por pulverización y evaporación), granulación, aglomeración, concentración (por ejemplo, Jarabes, que se forman por concentración y/o con espesantes), pasteurización, esterilización, congelación, disolución, dispersión, filtración, centrifugación, confección y similares.

10 Cuando uno o más compuestos y/o una mezcla de compuestos de acuerdo con la descripción se añaden a un producto alimenticio o farmacéutico o nutracéutico, da como resultado también un producto alimenticio funcional o una formulación farmacéutica o nutracéutica de acuerdo con la divulgación.

15 Preferiblemente, un producto alimenticio funcional de acuerdo con la descripción comprende de 0,01 a 30, por ejemplo, 0,02 a 20, tal como preferiblemente 0,05 a 5, de % en peso de un compuesto o mezcla de compuestos de la fórmula I de acuerdo con la descripción, al ser el resto vehículos y/o aditivos habituales y/o nutracéuticamente aceptables.

Se pueden incluir otros aditivos, tales como vitaminas, minerales, por ejemplo, en forma de sales minerales, ácidos grasos insaturados o aceites o grasas que los comprenden, otros extractos o similares.

20 Los productos alimenticios funcionales de acuerdo con la divulgación pueden ser de cualquier tipo de alimento. Pueden comprender uno o más ingredientes alimentarios comunes además del producto alimenticio, tales como sabores, fragancias, azúcares, frutas, minerales, vitaminas, estabilizantes, espesantes, fibras dietéticas, proteínas, aminoácidos o similares en cantidades apropiadas, o mezclas de dos o más de los mismos, de acuerdo con el tipo deseado de producto alimenticio.

25 Ejemplos de productos alimenticios básicos y, por lo tanto, de productos alimenticios funcionales según la divulgación son frutas o productos a base de zumos, como naranja y pomelo, frutas tropicales, banano, manzana, melocotón, mora, arándano, ciruela, ciruela pasa, albaricoque, cereza, pera, fresa, mora variedad Marion, grosella negra, grosella roja, tomate, vegetales, por ejemplo, zanahoria, o zumo de arándano, bebidas a base de soja, o sus concentrados, respectivamente; limonadas; extractos, por ejemplo, café, té, té verde; productos de tipo lácteo, tales como leche, productos lácteos para untar, *quark*, queso, queso crema, flanes, budines, *mousses*, bebidas de tipo lácteo y yogur; productos de repostería congelados, tales como helado, yogur helado, sorbete, leche helada, crema pastelera congelada, agua, granizado y puré de fruta congelada; productos horneados, tales como pan, pasteles, galletas, bizcochos o galletas saladas; untables, por ejemplo margarina, mantequilla, miel de mantequilla de cacahuete; bocadillos, por ejemplo, barras de chocolate, barras de cereal; productos de pasta u otros productos de cereales, tales como cereal; platos listos para servir; alimentos congelados; conservas; jarabes; aceites, tales como aceite para ensalada; salsas, como aderezos para ensaladas, mayonesa; rellenos; salsas; gomas de mascar; sorbete; especias; sal de cocina; polvos para bebidas instantáneas, tales como café instantáneo, té instantáneo o cacao instantáneo en polvo; polvos instantáneos, por ejemplo, para pudín u otros postres; carne de pescado o pescado o productos cárnicos, como salchichas, hamburguesas, panes de carne, albóndigas, extractos de carne, pescado o carne enlatados o en lata, *vol-au-vent* de carne, sopa de carne o pescado, brochetas de carne o pescado, dedos de pescado; o similar.

40 Se pueden presentar uno o más aditivos habituales, tales como sabor, fragancias u otros aditivos, tales como uno o más que se seleccionan entre estabilizadores, por ejemplo, espesantes; agentes colorantes, tales como pigmentos comestibles o colorantes alimentarios; agentes de carga, tales como pulpa de fruta, por ejemplo, en forma seca; polioles, tales como xilitol, manitol, maltitol o similares; conservantes, tales como benzoato de sodio o de potasio, carbonato de sodio o de calcio u otros conservantes de grado alimentario; antioxidantes, tales como ácido ascórbico, carotionoides, tocoferoles o polifenoles; mono-, oligo o polisacáridos, tales como glucosa, fructosa, sacarosa, soja-oligosacáridos, xilo-oligosacáridos, galacto-oligosacáridos; otros edulcorantes artificiales o naturales no calóricos o de baja caloría, como el aspartamo o el acesulfamo; bloqueadores de amargura; acidificantes en forma de ácidos comestibles, tales como ácidos cítricos, ácido acético, ácido láctico, ácido adípico; sabores, por ejemplo, artificial o natural (por ejemplo, sabores botánicos); emulsionantes; tioles, por ejemplo, tioles alílicos; diluyentes, por ejemplo, maltodextrina; agentes humectantes, por ejemplo, glicerol; estabilizadores; revestimientos; agentes isotónicos; agentes promotores o retardadores de la absorción; y/o similares.

55 Uno o más compuestos de la fórmula I o las mezclas de los mismos de acuerdo con la divulgación también se pueden comprender en formulaciones confeccionadas para añadirse a alimentos que incluyen bebidas, por ejemplo, en forma de polvos o gránulos, por ejemplo, liofilizados o secados por pulverización, concentrados, soluciones, dispersiones u otras formas instantáneas, o similares.

La(s) formulación(es) farmacéutica(s) o nutracéutica(s) (= composición(es), también para uso no terapéutico) de acuerdo con la presente divulgación se pueden preparar en diversas formas, tales como gránulos, tabletas, píldoras, jarabes, soluciones, dispersiones, supositorios, cápsulas, suspensiones, pomadas, lociones y similares. Se pueden usar los vehículos y/o diluyentes orgánicos o inorgánicos de grado farmacéutico o grado alimentario adecuados para uso oral y tópico para formular composiciones que contienen los compuestos terapéuticamente activos. Los diluyentes conocidos en la técnica incluyen medios acuosos, aceites y grasas vegetales y animales. Los agentes estabilizantes, los agentes humectantes y emulsionantes, las sales para variar la presión osmótica o los reguladores para asegurar un valor de pH adecuado, y los potenciadores de la penetración de la piel se pueden usar como agentes auxiliares. Las composiciones pueden incluir también una o más de las siguientes: proteínas transportadoras tales como albúmina sérica; reguladores; cargas tales como celulosa microcristalina, lactosa, maíz y otros almidones; agentes ligantes; edulcorantes y otros agentes aromatizantes o perfumantes; agentes colorantes; y polietilenglicol. Esos aditivos se conocen bien en la técnica y se usan en una variedad de formulaciones.

Por "que se administra" se entiende en el presente documento la administración de una dosis profiláctica y/o terapéuticamente eficaz de un derivado de lactona de sesquiterpeno tricíclico de la fórmula I o una mezcla de compuestos de la fórmula I para un animal, especialmente un paciente. Por "dosis terapéuticamente efectiva" se entiende en el presente documento una dosis que produce los efectos, para los cuales se administra, especialmente una reducción de peso, más especialmente debido a la reducción de grasa corporal.

Preferiblemente, la dosificación del compuesto o compuestos de la fórmula I, que se basa en el peso total del (los) compuesto(s) de la fórmula (I), tanto en el uso nutracéutico (que incluye el uso como complemento) como farmacéutico es típicamente tal que la cantidad de compuesto(s) de la fórmula I que se administra a un paciente es tal que es eficaz para lograr los efectos para los que se administra, o preferiblemente una dosis diaria de aproximadamente 0,2 a 200 g, por ejemplo, en una realización de 0,5 a 7 g, o en otra realización de 0,1 a 10 g, se administra a una persona con un peso de 70 kg por día en uno o más, por ejemplo, 1 a 3, dosificaciones (niños/personas con diferentes pesos reciben una dosificación correspondiente que se modifica (por ejemplo, proporcionalmente al peso)).

Un animal o humano de sangre caliente, que es especialmente un "paciente" o "sujeto" para los propósitos de la presente divulgación, incluye especialmente a humanos y otros animales adicionales (especialmente de sangre caliente). Por lo tanto, el (los) derivado(s) de lactona de sesquiterpeno tricíclico de la fórmula I o una mezcla de compuestos de la fórmula I, se aplican tanto a humanos como a animales. En la realización preferida, el paciente es un humano. Los pacientes se tratarán con intención profiláctica o terapéutica, lo último por ejemplo, para evitar volver a ganar peso después de una reducción de peso (especialmente grasa corporal) (por ejemplo, para evitar el efecto yo-yo), o para evitar el aumento de peso *ab initio* (especialmente debido a un aumento en la grasa corporal).

Típicamente, los derivados de lactona de sesquiterpeno tricíclico de fórmula I o una mezcla de compuestos de fórmula I, que tienen actividad TERAPÉUTICA mencionada anteriormente (por ejemplo control de peso, pérdida de peso, reducción de grasa corporal y/o actividad agonista en el receptor X del hígado) se puede administrar con al menos un vehículo fisiológicamente (= farmacéuticamente o nutracéuticamente) aceptable a un paciente, como se describe aquí. La concentración total de los derivados de lactona de sesquiterpeno cíclico terapéuticamente activo de la fórmula I o una mezcla de compuestos de la fórmula I en la formulación puede variar de aproximadamente 0,001-100% en peso, por ejemplo de 0,1 a 50% en peso, siendo el resto los materiales portadores y/o los aditivos habituales.

Los derivados de lactona de sesquiterpeno tricíclico de la fórmula I o una mezcla de compuestos de la fórmula I se pueden administrar solos o en combinación con otros tratamientos, es decir, otros agentes antiobesidad, dietas comunes o similares.

"Combinación" no significa necesariamente una combinación fija, sino que puede significar también que el (los) compuesto(s) de la fórmula I se pueden administrar de una manera crónicamente escalonada con la(s) pareja(s) de combinación, por ejemplo, un producto de combinación en forma de un kit de partes (que también es una realización de la divulgación) con otra(s) pareja(s) de combinación, distintas de las que se excluyen anteriormente. Preferiblemente, la administración crónicamente escalonada tiene lugar de modo que las parejas de combinación influyen mutuamente, intensifican especialmente su eficacia terapéutica (por ejemplo, a través de un efecto aditivo o preferiblemente sinérgico).

Entre otros agentes antiobesidad que se pueden combinar, se pueden mencionar antilipídicos, por ejemplo, atorvastatina, cerivastatina, fluvastatina, lovastatina, pravastatina, rosuvastatina, simvastatina, medicamentos contra la obesidad, como supresores del apetito, estimuladores del metabolismo del cuerpo o medicamentos o composiciones que interfieren con la capacidad del cuerpo para absorber nutrientes específicos, como sibutramina, inhibidores de dietilpropión, fendimetrazina, fentermina, fenfluramina, sibutramina, lipasa, tales como orlistat; anorexígenos, como dextrodina; antagonistas del receptor de cannabinoides, tales como rimonabant; acarbose; o

similar. Se pueden administrar otros medicamentos o agentes activos útiles, por ejemplo, agentes psicoactivos, agentes que ayudan en el tratamiento del comportamiento adictivo, por ejemplo, adicción a la nicotina, o similares, especialmente en la medida en que ayudan a apoyar la profilaxis o el tratamiento de acuerdo con la divulgación prevista.

- 5 Son ejemplos posibles de dietas adecuadas las dietas para adelgazar, como combinación de alimentos, dieta de heno, dieta Atkins (dieta baja en carbohidratos), dieta de sopa de col, dieta para diabéticos, dieta de resistencia a la grasa, dieta mundial adelgazante, dieta baja en grasas, dieta Pritkin, dieta baja en carbohidratos, baja dieta de proteínas, dieta de calorías negativas, dieta de alimentos crudos, dieta de vigilantes de peso.

- 10 Los derivados de lactona de sesquiterpeno tricíclico de la fórmula I o una mezcla de compuestos de la fórmula I, en sí o como mezclas de cierta complejidad, por ejemplo, extractos o preparaciones, por ejemplo, zumos, etc. de las plantas que se mencionan anteriormente, de esta descripción, son particularmente útiles para controlar el peso corporal, preferiblemente el tratamiento de la obesidad (adiposidad).

Los compuestos naturales de la fórmula I, o los extractos que comprenden uno o más de los mismos, para USO de acuerdo con la presente divulgación se aíslan de una o más plantas de los géneros que se enumeran anteriormente.

- 15 Las partes de la planta son, por ejemplo, hojas, corteza, flores, brotes, frutos, tallos, rebrotes, raíces, tubérculos u otras partes de las plantas, y ellas o las plantas pueden estar completas, tajadas, trituradas, picadas, rotas, homogeneizadas, secadas, fermentadas o tratadas de otra manera.

- 20 Por el término "extracto", ya sea un extracto directo (en forma líquida o preferiblemente seca), por ejemplo, que se obtiene como se describe más adelante, o preferiblemente un extracto enriquecido adicional (obtenible mediante, por ejemplo, una o más etapas de purificación adicionales después de la extracción, por ejemplo, cromatografía, por ejemplo, como se describe más adelante) que contiene uno o más, preferiblemente dos o más compuestos de la fórmula I.

- 25 El (los) compuesto(s) de la fórmula I en forma de un extracto y extractos de acuerdo con la divulgación se pueden obtener por extracción de plantas o partes de plantas de una planta de la familia de Asteracea, por ejemplo, plantas o partes de plantas de una planta de la especie *Cynara*, más especialmente de *Cynara scolymus* o partes de la misma.

- 30 Los derivados de lactona de sesquiterpeno tricíclico de la fórmula I o una mezcla de compuestos de la fórmula I, o un extracto que comprende uno o más de ellos, de la presente divulgación se pueden preparar extrayendo y preferiblemente enriqueciendo hasta aislarlos de las plantas o partes de las plantas. Para permitir una extracción apropiada se pueden usar medios auxiliares tales como sonicación (especialmente por ultrasonidos), calentamiento (por ejemplo, a temperaturas desde la temperatura ambiente hasta 50°C), agitación, re-extracción, evaporación o similares.

- 35 La extracción tiene lugar preferiblemente con un disolvente no polar o más preferiblemente un disolvente polar o una mezcla de disolventes, por ejemplo, agua y/o un alcohol, tal como metanol o etanol, y/o con un gas líquido o superfluido, especialmente CO₂ superfluido.

Opcionalmente, se puede eliminar el disolvente después de la extracción.

- 40 Preferiblemente, los extractos se pueden enriquecer posteriormente mediante una o más etapas de purificación adicionales, tales como la distribución, por ejemplo, entre una fase acuosa y una fase de éter (por ejemplo, dietil éter) durante una o más veces, precipitación (por ejemplo, cristalización) o especialmente cromatografía, mediante la cual es posible obtener extractos adicionales enriquecidos o compuestos aislados de la fórmula I.

- 45 Los derivados de lactona de sesquiterpeno tricíclico de la fórmula I, por ejemplo, se pueden aislar o los extractos preparados como se describe en los ejemplos adjuntos. El método para la detección puede comprender cromatografía líquida de alta presión (HPLC) en gel de sílice de fase inversa (C18) con gradiente de agua/acetonitrilo como disolvente de elución con UV, así como detección de MS que se usan para el análisis del producto y la optimización de la producción. Será evidente para los expertos en esta técnica que los derivados del dibenzo [a, c] ciclooctadieno de la fórmula I, aunque se pueden sintetizar alternativamente productos naturales *per* se de acuerdo con métodos estándar que conducen a compuestos idénticos a los compuestos naturales, donde los métodos apropiados, por ejemplo, se pueden deducir de las siguientes publicaciones: March's Advanced Organic Chemistry: Reaction, Mechanisms and Structure, 5th ed. by Michael B. Smith, Jerry March, Wiley-Interscience; 2001; Classics in Total Synthesis: Targets, Strategies, Methods by K. C. Nicolaou, E. J. Sorensen John Wiley & Son Ltd, 1996 y The Art and Science of Total Synthesis at the Dawn of the Twenty-First Century. Nicolaou KC et al., Angew Chem Int Ed Engl 2000, 39 (1): 44 -122.
- 50

Preferiblemente, el compuesto o compuestos, en las realizaciones de la divulgación, se enriquecen en las mezclas o extracto o extractos purificados, o en otra realización como compuesto único, en un porcentaje, en realizaciones independientes de la divulgación, de 10, 20, 30, 40, 50, 60, 70, 75 o (lo que significa en forma esencialmente pura) 80, 85, 90, 92, 94, 95, 96, 97 o 98% en peso del extracto completo o extracto purificado, respectivamente.

5 Es también una realización de la presente divulgación, un proceso de preparación de un extracto que contiene un compuesto de la fórmula I, o una mezcla de compuestos de la fórmula I, al menos en una cantidad de 10, 20, 30, 40, 50, 60, 70, 75 o (lo que significa en forma esencialmente pura) 80, 85, 90, 92, 94, 95, 96, 97 o 98% en peso del extracto completo o extracto purificado.

10 Cuando se menciona USO, se refiere especialmente a una o más de las siguientes realizaciones de la divulgación que se pueden insertar donde se menciona USO:

(1) Un compuesto de la fórmula I, o una mezcla de compuestos de la fórmula I, para uso en el tratamiento terapéutico (que incluye el profiláctico) de un animal, preferiblemente un mamífero, especialmente un humano, para la regulación del peso corporal y/o pérdida de grasa y/o para el manejo de la obesidad, especialmente para disminuir (= reducir en este documento) el peso corporal, más especialmente para disminuir la grasa corporal y/o para mejorar la proporción de colesterol HDULDL total; o simplemente para mantener un cuerpo sano, por ejemplo, con un IMC bajo.

(2) Una composición farmacéutica o nutracéutica que comprende un compuesto de la fórmula I, o una mezcla de compuestos de la fórmula I, como ingrediente activo junto con un diluyente o vehículo farmacéuticamente aceptable, especialmente para uso en el tratamiento terapéutico y/o profiláctico que se menciona en (1).

20 (2') Una composición farmacéutica o nutracéutica para el tratamiento como se menciona en (1) que comprende un compuesto de fórmula I, o una mezcla de compuestos de fórmula I, o especialmente un extracto (preferiblemente enriquecido adicionalmente) que comprende uno o más compuestos de la fórmula I, y un diluyente o vehículo farmacéuticamente aceptable, como un complemento activo de un alimento.

25 (3) Un alimento funcional que comprende un compuesto de la fórmula I, o una mezcla de compuestos de la fórmula I, o especialmente un extracto (preferiblemente enriquecido adicionalmente), como ingrediente activo para el tratamiento como se menciona en (1).

30 (4) Un método para el tratamiento como se menciona en (1), especialmente una cualquiera o más de obesidad y/o exceso de grasa corporal; y/o para mejorar la proporción de colesterol HDULDL total; en un sujeto que necesita tal tratamiento, respectivamente, que comprende administrar una cantidad farmacéutica o nutracéuticamente efectiva de un compuesto de la fórmula I, una mezcla de compuestos de la fórmula I, como ingrediente activo, a un individuo ("individuo" que significa un animal de sangre caliente, especialmente un humano, donde sea que se lo mencione), especialmente a un individuo que lo necesite.

35 (5) El uso de un compuesto de la fórmula I, o una mezcla de compuestos de la fórmula I, como ingrediente activo para la fabricación de un medicamento o nutracéutico o complemento alimenticio para el tratamiento como se menciona en (1).

40 (6) Un método o uso como se define en (4), que comprende la administración conjunta, por ejemplo, concomitantemente o en secuencia, de una cantidad terapéuticamente efectiva de compuesto de la fórmula I, o una mezcla de compuestos de la fórmula I, como ingrediente activo y un compuesto farmacéuticamente activo diferente y/o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, dicho compuesto farmacéuticamente activo diferente y/o la sal del mismo que son especialmente para uso en el tratamiento como se menciona en (1).

(7) Un producto de combinación que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la fórmula I, o una mezcla de compuestos de la fórmula I, como ingrediente activo, y un compuesto farmacéuticamente activo diferente y/o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, dicho segundo compuesto farmacéuticamente activo que es especialmente para uso o de uso en el tratamiento que se menciona en (1).

45 El USO puede ser también para fines puramente cosméticos (o generalmente para uso no terapéutico como se definió anteriormente), en el que en todas las realizaciones de la divulgación, tales como las realizaciones (1) a (7) anteriores, "farmacológico", "farmacéuticamente", "nutracéutico" y "nutracéuticamente" se reemplazan por "cosmético" o "cosméticos", respectivamente, por lo tanto, se proporcionan en las realizaciones correspondientes para uso no terapéutico.

50 Para cualquiera de los USO(s), el USO es tal que el (los) compuesto(s) de la fórmula I o mezclas de los mismos son el ingrediente activo, es decir, ya son capaces por sí solos de lograr el efecto deseado (regulación del peso corporal y/o pérdida de grasa y/o el manejo de la obesidad, especialmente la disminución del peso corporal, y/o más

especialmente la disminución de la grasa corporal) y, por lo tanto, ellos mismos son el principio activo importante para el (los) tratamiento(s) mencionado(s). A lo largo de la presente especificación, el tratamiento o regulación profiláctica y/o terapéutica del peso corporal y/o pérdida de grasa y/o tratamiento de la obesidad, especialmente la disminución del peso corporal, más especialmente la disminución de la grasa corporal, son realizaciones especialmente preferidas de acuerdo con la divulgación.

En cualquiera de los USO(s) mencionados, los compuestos de la fórmula I se pueden presentar y/o administrar en forma libre, en forma de una sal farmacéuticamente y/o nutracéuticamente aceptable, en forma de tautómeros, en forma de ésteres y/ o en forma de solvatos.

Además o alternativamente, las siguientes combinaciones y su USO o USO(s) se excluyen preferiblemente de la presente divulgación, aunque la técnica anterior no menciona explícitamente que *Cynara scolymus* existe el principio activo en los USO(s) de acuerdo con la presente descripción:

Lo extractos que se preparan a partir de *Cynara scolymus* con la adición de aminoácidos sulfatados o tío- derivados adecuados, especialmente cisteína.

Por "administrar" se entiende especialmente, en el presente documento, la administración de una dosis terapéutica o nutracéuticamente eficaz de un compuesto de la fórmula I, o una mezcla de compuestos de la fórmula I, en una célula, en cultivo celular o especialmente en un animal, especialmente un paciente humano. Por "dosis terapéutica o nutracéuticamente efectiva" se entiende preferiblemente, en el presente documento, una dosis que produce los efectos para los que se administra.

Las preparaciones farmacéuticas o nutracéuticas se pueden esterilizar y/o pueden contener materiales de soporte o adyuvantes tales como conservantes, estabilizadores, aglutinantes, disgregantes, agentes humectantes, potenciadores de la penetración de la membrana mucosa o de la piel, emulsionantes, sales para variar la presión osmótica y/o reguladores, u otros ingredientes, excipientes o materiales de soporte que se conocen en la técnica.

Descripción de las figuras

Figura 1: Representación gráfica de la ganancia de peso corporal en correlación con el grupo de control, los pesos corporales de los grupos de control se normalizaron a 1,00 (pérdida de peso en ratas mediante la administración de cinaropirina).

Figura 2: Representación gráfica de la ganancia de grasa corporal (determinada por DEXA) en correlación con el grupo de control, la grasa corporal de los grupos de control se normalizó a 1,00 (reducción de grasa corporal en ratas mediante cinaropirina).

Figura 3: Análisis por HPLC del extracto enriquecido de acuerdo con el ejemplo 4A; línea superior ELSD, línea inferior UV (210 nm).

Figura 4: Análisis por HPLC del producto final de acuerdo con el ejemplo 5 que se identifica como Cinaropirina (IMD-009047); línea superior ELSD, tiempo determinado 9,372 min, línea inferior UV (210 nm), tiempo determinado 9,235 min.

Figura 5: Figura 3: Análisis por HPLC de un extracto de acuerdo con el ejemplo 4 B; UV (210 nm).

Realizaciones preferidas de la divulgación

En una realización preferida, la descripción se refiere a un USO de un compuesto de la fórmula I o una mezcla de dos o más de dichos compuestos, en la que

A1, A2 y A3 independientemente el uno del otro representan los dirradicales $^{**}CH_2$, $^{**}CH-O-R_1$, o $^{**}C=O$,

con R1 que denota hidrógeno, un grupo alquilo de cadena lineal o cadena ramificada que tiene 1 a 12 átomos de carbono o un grupo $(-C(O)-(CH_2)_n-CR_a=CR_aR_b)$ en el que de n es cero o un número entero de 1 a 12 y,

R_a y R_b independientemente entre sí se seleccionan de un grupo Z, que consiste en hidrógeno, un grupo alquilo de cadena lineal o cadena ramificada que tiene de 1 a 6 átomos de carbono que no está sustituido o está sustituido con hidroxí,

y

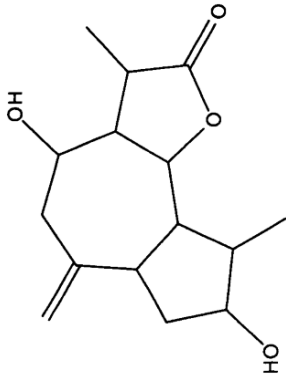
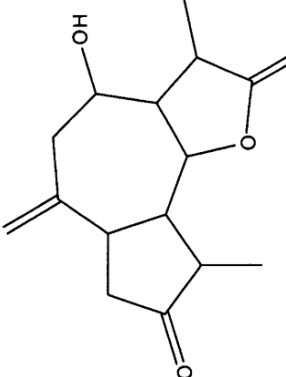
B1, B2 y B3 independientemente el uno del otro representan los dirradicales $^{**}C=CH_2$, $^{**}CH-CH_2-R_1$, y $^{**}COH-CH_2-O-R_1$ con R_1 como se definió anteriormente y R_1^* que es R_1 como se definió anteriormente o un grupo alcoxi de cadena lineal o cadena ramificada que tiene 1 a 12 átomos de carbono,

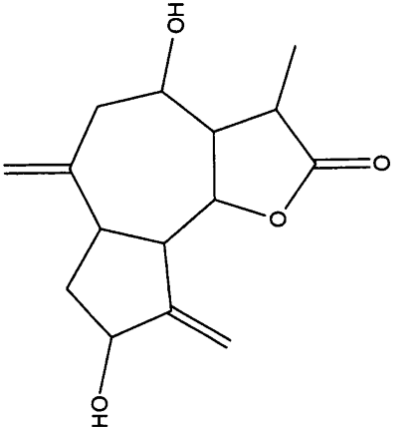
5 donde si se presentan uno o más heteroátomos que se mencionan anteriormente, se presentan en vez de uno o más átomos de carbono y se seleccionan del grupo que consiste en S, N, NH, O, P y Se, preferiblemente S, N, NH y O,

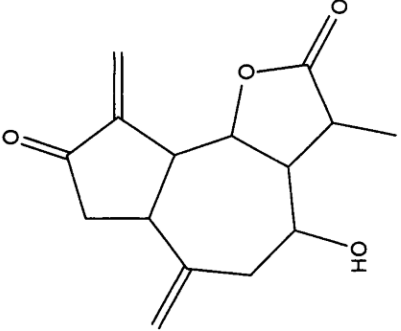
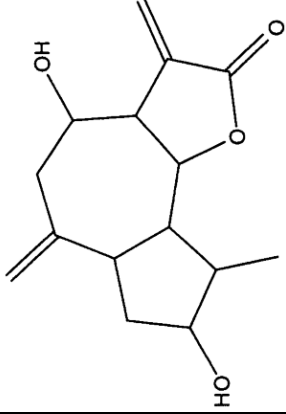
donde el (los) compuesto(s) de la fórmula I se pueden presentar en forma libre, en la forma de una sal farmacéutica y/o nutracéuticamente aceptable, en forma de tautómeros, en forma de ésteres y/o en forma de solvatos.

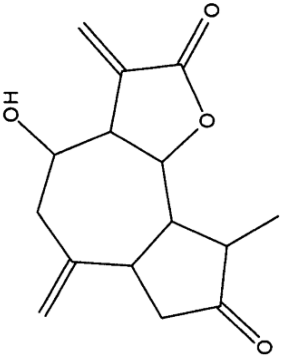
10 Una realización preferida se refiere a un USO de uno o más compuestos que se seleccionan del grupo que consiste en 3-Epi-11,13-dihidrodeacilcinaropirina (99305-01-8), Subexpinnatina (81421-79-6), 11,13-Dihidrodeacilcinaropirina (66761-12-4), 11beta, 13-Dihidrocinaropirina (160661-30-3), Isoamberboina (30825-69-5), 3,11,13-Trihidroxi-10(14)-guaien-12,6-olida (70894-20-1), Deshidrocinaropirina (35821-02-4), Sibthorpina (94410-23-8), 8-Deoxi-11,13-dihidroxigrosheimina (83551-03-5), Isolipidiol (30825-68-4), 8-Hidroxi-3-oxo-4(15), 10(14)-guaiadien-12,6-olida (38142-62-0), 3,8-dihidroxi-10(14), 11(13)-guaiadien-12,6-olida (84305-03-3), 15 Grossheimina (22489-66-3), Integrifolina (89647-87-0), 8beta-Hidroxideshidrozaluzanina C (83991-71-3), Muricata (52597-25-8), Cinaropirina (35730-78-0), 13-Cloro-3,11-dihidroxi-4(15), 10(14)-guaiadien-12,6-olida (142563-68-6), 3-Acetil-13-cloro-13-deoxisolstitialina (142546-23-3), Cinarosida A (117804-06-5), 8-Deoxy-11-hidroxi-13-clorogrosheimina (83551-02-4), Cinarascolosida A (518034-52-1), Cinarascolosida B (518034-53-2), Cinarascolosida C (518034-54-3), Cinarinina A (849146-43-6), Cinarinina B (849146-44-7), donde el compuesto(s) 20 de la fórmula I se puede presentar en forma libre, en forma de una sal farmacéuticamente y/o nutracéuticamente aceptable, en forma de tautómeros, en forma de ésteres y/o en forma de solvatos, donde los números CAS dados representan únicamente formas estereoisoméricas preferidas, de modo que los nombres dados pueden representar también otras formas estereoisoméricas, o mezclas de dos o más de tales formas

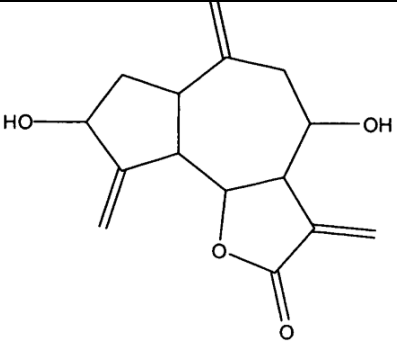
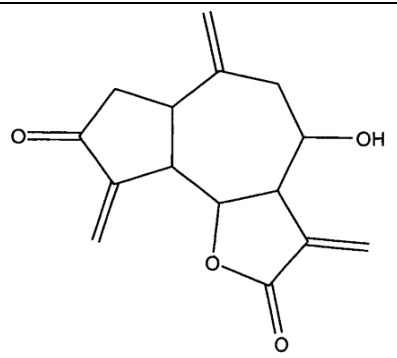
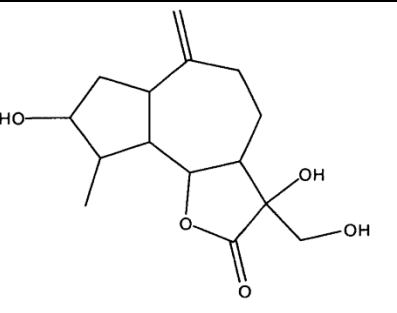
25 Una o más de las estructuras de la divulgación que se presenta en la siguiente lista son especialmente preferidas para USO de acuerdo con la divulgación:

Nombres		CAS-RN
Isolipidiol 3,8-Dihidroxi-10(14)-guaien-12,6-olida; (1alfa,3beta,4alfa,5alfa,6alfa,8alfa,11alfa) Dentalactona 3,8-Dihidroxi-10(14)-guaien-12,6-olida; (1alfa,3beta,4beta,5alfa,6alfa,8beta,11beta)		30825-68-4 155662-30-9
Isoamberboina 3,8-Dihidroxi-10(14)-guaien-12,6-olida; (1alfa,3beta,4alfa,5alfa,6alfa,8alfa,11alfa); 3-Cetona 8-Hidroxi-3-oxo-10(14)-guaien-12,6-olida		30825-69-5 22339-28-2

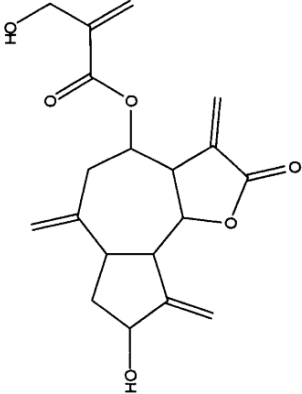
Nombres		CAS-RN
3-Epi-11,13-dihidrodeacilcinaropirina 3,8-Dihidroxi-4(15),10(14)-guaiadien-12,6-olida; (1alfa,3alfa,5alfa,6alfa,8alfa,11betaH) 11,13-Dihidrodeacilcinaropirina 3, 8-Dihidroxi-4(15),10(14)-guaiadien-12,6-olida; (1alfa,3beta,5alfa,6alfa,8alfa,11betaH) 3,8-Dihidroxi-4(15),10(14)-guaiadien-12,6-olida 8alfa-Hidroxi-11alfa,13-dihidrozaluzanina 3,8-Dihidroxi-4(15),10(14)-guaiadien-12,6-olida (1alfa,3beta,5alfa,6alfa,8alfa,11alfaH) ,8-Dihidroxi-4(15),10(14)-guaiadien-12,6-olida; forma-(1alfa,3beta,5alfa,6alfa,8beta,11alfaH) 8beta-Hidroxi-11beta,13-dihidrozaluzanina C 8-Dihidroxi-4(15),10(14)-guaiadien-12,6-olida; (1alfa,3beta,5alfa,6alfa,8beta,11betaH)		99305-01-8 66761-12-4 35932-54-8 84813-81-0 153753-47-0

Nombres		CAS-RN
8-Hidroxi-3-oxo-4(15),10(14)-guaiaadien-12,6-olida 3,8-Dihidroxi-4(15),10(14)-guaiaadien-12,6-olida; (1alfa,3beta,5alfa,6alfa,8alfa,11betaH); 3-Cetona; 8-Hidroxi-3-oxo-4(15),10(14)-guaiaadien12,6-olida		38142-62-0
3,8-Dihidroxi-10(14),11(13)-guaiaadien-12,6-olida 3,8-Dihidroxi-10(14)-guaien-12,6-olida; forma-(1alfa,3beta,4alfa,5alfa,6alfa,8beta,11alfa); 11,13-Dideshidro		84305-03-3 405283-65-0

Nombres		CAS-RN
8-Epigrosheimina 3,8-Dihidroxi-10(14)-guaien-12,6-olida; (1alfa,4alfa,5alfa,6alfa,8beta),11,13-Dideshidro 3-cetona Grossheimina 8-Hidroxi-3-oxo-10(14),11(13)-guaiadien-12,6-olida		- 22489-66-3

3,8-Dihidroxi-4(15),10(14),11(13)-guaiatrien-12,6-olida; forma-(1xi,3xi,5xi,6xi,8xi) Integrifolina 3,8-Dihidroxi-4(15),10(14),11(13)-guaiatrien-12,6-olida; (1alfa,3beta,5alfa,6alfa,8beta) 8-Hidroxizaluzanina C 3,8-Dihidroxi 4(15),10(14),11(13)-guaiatrien-12,6-olida; (1alfa,3beta,5alfa,6alfa,8alfa)		89647-87-0 31565-50-1
8beta-Hidroxideshidroxizaluzanina C 3,8-Dihidroxi-4(15),10(14),11(13)-guaiatrien-12,6-olida; (1alfa,3beta,5alfa,6alfa,8beta); 3-Cetona 8-Hidroxi-3-oxo- 4(15),10(14),11(13)-guaiatrien-12,6-olida		83991-71-3 67667-77-0
Cinaratriol 3,11,13-Trihidroxi-4(15),10(14)-guaiadien-12,6-olida; (1alfa,3beta,5alfa,6alfa,11alfa); 4beta,15-Dihidro		70894-20-1

Nombres		CAS-RN
Sibtorpina		94410-23-8
3,11,13-Trihidroxi-4(15),10(14)-guaiadien-12,6-olida; (1alfa,3alfa,5alfa,6alfa,11alfa)		22738-70-1
Solstitialina		83551-03-5
3,11,13-Trihidroxi-4(15),10(14)-guaiadien-12,6-olida; (1alfa,3beta,5alfa,6alfa,11alfa)		255722-99-7
8-Deoxi-11,13-dihidroxigrosheimina		52597-25-8
11,13-Dihidroxio-3-oxo-10(14)-guaien-12,6-olida; (1alfa,4alfa,5alfa,6alfa,11xi)		
3,11,13-Trihidroxi-4(15),10(14)-guaiadien-12,6-olida;		
forma-(1alfa,3beta,5alfa,6alfa,11alfa); 4,15-Dihidro, 3-cetona		
11,13-Dihidroxio-3-oxo-10(14)-guaien-12,6-olida; forma-(1alfa,4alfa,5alfa,6alfa,11alfa)		
Muricata		
3,8-Dihidroxio-10(14)-guaien-12,6-olida; (1alfa,3beta,4alfa,5alfa,6alfa,8alfa, 11alfa); 11,13-Dideshidro, 8-O-(2-hidroximetilpropenoi)		

Nombres		CAS-RN
Cinaropicrina 3,8-Dihidroxi-4(15),10(14),11(13)-guaiatrien-12,6-olida; (1alfa,3beta,5alfa,6alfa,8alfa); 8-O-(2-Hidroximetil-2-propenoi) Saupirina 3,8-Dihidroxi-4(15),10(14),11(13)-guaiatrien-12,6-olida; (1xi,3xi,5xi,6xi,8xi); 8-O-(2-Hidroximetilpropenoi)		35730-78-0 35932-39-9

También se prefieren los ésteres (es decir, por ejemplo, alcanóilo C₁-C₆, alquenoilo C₃-C₆, hidroxialquilo C₁-C₆ o alquenoles C₃-C₆) de las estructuras no aciladas que se muestran anteriormente, especialmente, pero sin limitación, a su éster que se presenta como último compuesto en la lista anterior.

- 5 Las geometrías de los dobles enlaces dentro de las estructuras no se asignarán como se han dibujado. Entonces se pueden presentar como isómeros de configuración E o Z, o como una mezcla de tales isómeros.

Se prefieren especialmente para el USO de acuerdo con la divulgación la Cinaropirina (nombre IUPAC: (8-hidroxi-3,6,9 trimetilideno-2-oxo-3a, 4,5,6a, 7,8,9a, 9b-octahidroazuleno [4,5-b] furan-4-il) 2-(hidroximetil) prop-2-enoato), o Grossheimina nombre IUPAC: 4-hidroxi-9-metil-3,6-dimetileno-3a, 4,5,6a, 7, 9,9a, 9b-octahidroazuleno [5,4-d] furan-2,8-diona), o una mezcla de estos dos compuestos.

- 10 La descripción se refiere también al USO de acuerdo con la divulgación de uno cualquiera de los compuestos de la fórmula I, que se mencionan en los ejemplos, por sí mismos o en combinación con uno o más de otros compuestos de la fórmula I que se menciona en los mismos.

Ejemplos

- 15 La presente divulgación se explica adicionalmente mediante los siguientes ejemplos. Los ejemplos específicos que siguen ilustran los métodos con los que se pueden preparar las composiciones de la presente divulgación, los componentes en la misma y su uso, así como otras realizaciones de la divulgación, pero no deben interpretarse como limitativos de la invención en su alcance.

Procedimientos experimentales generales:

- 20 Si no se menciona lo contrario, los productos químicos se obtienen en calidad analítica de Merck (Darmstadt, Alemania) o Sigma-Aldrich (Deisenhofen, Alemania). Los análisis LC-MS se realizan usando un cromatógrafo líquido Agilent HP1100 (Agilent, Waldbronn, Alemania) que se acopla con un espectrómetro de masas LCT (Micromass, Manchester, RU) en el modo de ionización por electronebulización positiva y negativa (ESI), que se basa en una ligera modificación de un método que se describe anteriormente [9]. Una columna de simetría Waters se usa como fase estacionaria. Fase móvil A: ácido fórmico al 0,1% en agua, fase móvil B: ácido fórmico al 0,1% en acetonitrilo; gradiente: 0-1 min. 100% A, de 1-6 min. a 90% B, de 6 a 8 minutos a 100% B, a 8-10 minutos 100% B. Los espectros LC-MS se registran en el rango de pesos moleculares entre 150 y 1.600 U. Los análisis HPLC-UV/Vis se llevan a cabo en un sistema de HPLC analítica HP 1100 Series (Agilent, Waldbronn, Alemania) que comprende un sistema de bomba binaria G 1312A, un detector de matriz de diodos G 1315A, un compartimiento de columna G 1316A, un desgasificador G 1322A y un autoinyector G 1313A. Fase móvil: A = 0,1% de ácido trifluoroacético en agua, B = 0,1% de ácido trifluoroacético en acetonitrilo. Una columna RP 18 Nucleodur® (marca registrada de Macherey & Nagel) (125 x 4 mm, tamaño de partícula 5 µm) sirve como fase estacionaria. Se analizan alícuotas de las muestras (que representan de 2 a 10 µg de materiales solubles en metanol, de acuerdo con las concentraciones de metabolitos principales) a 40 ° C con un flujo de 1 ml/min en el siguiente gradiente: Lineal de 0% B a 100 % B en 20 min, luego condiciones isocráticas al 100% de acetonitrilo durante 5 min; seguido por la regeneración de la columna durante 5 min. Los cromatogramas HPLC-UV se registran a 210 nm y 254 nm. La detección de matriz de diodos (DAD) se emplea para registrar espectros HPLC-UV/Vis en el rango de 190 - 600 nm. El software HP ChemStation® (marca registrada de Agilent Technologies, Inc., véase "Agilent" arriba) permite una búsqueda automatizada de compuestos estándar que se calibran en extractos crudos.

Ejemplo 1: experimentos de alimentación

- 40 Se pueden realizar experimentos de alimentación en cualquier mamífero y se realizan en diferentes especies.

Para los presentes experimentos, el compuesto a analizar se agrega a la alimentación de los individuos. Esto es beneficioso contra la aplicación porque permite una validación de la aceptación de los compuestos de la prueba. Los experimentos se realizan con control negativo y se correlacionan con un producto comercial de adelgazamiento.

- 45 La Cinaropirina se prueba usando ratas macho Sprague-Dawley (SD) de seis semanas de edad, no adultas, (Charles Rivers, Sulzfeld, Alemania). La Cinaropirina se mezcla con el chow (ssniff Spezialdiäten GmbH, Soest, Alemania) hasta una concentración final de 0,1% en peso y se alimenta durante 8 semanas en dos regímenes de tratamiento diferentes:

- Dieta equilibrada (estandarizada a 4% de grasa)
- Dieta alta en grasas (estandarizada a 34% de grasa)

- 50 Los controles obtienen la misma dieta sin Cinaropirina u otros aditivos antiobesidad.

El peso corporal se estudia y se analiza todas las semanas, la grasa corporal y la densidad ósea mineral se analizan mediante DEXA (escáner, véase el Ejemplo 3) en la semana 0, en la semana 4 y en el último día del estudio en la semana 8. Además, el peso de la grasa blanca corporal se determina después de la eliminación del tejido al final del estudio de alimentación en la semana 8. Para las mediciones de DEXA se usan los mismos aparatos y la misma metodología como se describe en el ejemplo 3.

El escáner GE Lunar Piximus2 DEXA (GE Healthcare, Múnich, Alemania) brinda información precisa sobre las diferencias en la composición corporal en ratones (véase Nagy, TR y Clair, AL. Precision and accuracy of dual-energy X-ray absorptiometry for determining in vivo body composition in mice. *Obesity Res.* 2000; 8: 392 - 398; Brommage Am J Physiol Endocrinol Metab 285: E454 - E459, 2003). Validation and calibration of DEXA body composition in mice; Sarah L. Johnston, Wendy L. Peacock, Lynn M. Bell, Michel Lonchampt y John R. Speakman, *Obesity Research* 2005 13 (9), 1558). Un procedimiento de exploración demora hasta cinco minutos por persona y proporciona datos sobre la masa grasa, la masa magra, el contenido mineral óseo y la densidad mineral ósea. El método se valida contra la extracción de grasa Soxhlet (SOX) en ratones y se determina una fuerte correlación ($r^2 > 0,95$) entre fatDEXA y fatSOX (información publicada).

Como un experimento de control dentro de la dieta alta en grasas, la epigallocatequina-3-galato (EGCG, Chengdu Purificación Technology Development Co. Ltd, Chengdu, China) se usa en forma pura como el estándar para la comparación de la potencia y la diferenciación, así como de referencia contra compuestos o formulaciones competencia contra la obesidad. Se han demostrado los efectos reductores de la obesidad y la grasa por la EGCG en estudios en animales y en humanos. La EGCG se comercializa como un ingrediente alimenticio funcional que reclama un efecto antiobesidad. (Wolfram, S et al. *Mol Nutr Food Res* 2006; 50(2):176-87; Wolfram, S et al. *Ann Nutr Metab* 2005; 49(1):54-6, Klaus, S et al. *Int J Obes* 2005; 29(6):615-23; Hill, AM et al. *J Am Coll Nutr.* 2007; 26(4):396S-402S). La concentración final de EGCG que se usa es de 0.1%, también.

Resultado: El suministro de cinaropirina se produce en condiciones de dieta alta en grasas con una acumulación de peso corporal reducida y una acumulación reducida de grasa corporal en comparación con los grupos de control. No se observan efectos para EGCG en este estudio, como se presenta en las figuras 1 y 2.

La eficacia de asimilación se determina en los últimos 3 días y en los primeros 3 días de suministrarse la cinaropirina, como en los últimos 3 días del experimento de alimentación en la semana 8.

Por lo tanto, se analizan la ingesta de alimentos y las heces y se determina el contenido de energía mediante el uso de un calorímetro de bomba (IKA C7000). La eficiencia de asimilación (en%) se calcula a partir de la relación entre el consumo de energía de la ingesta de alimentos y la diferencia entre la ingesta de energía y la excreción de energía.

El suministro de cinaropirina no tiene influencia en la ingesta de alimentos en correlación con los grupos de control. Además, la eficacia de asimilación es la misma para los mismos tipos de dieta:

Grupo control LF: 87%

Cinaropirina LF: 86%

Grupo control HF: 83%

Cinaropirina HF: 83%

Con base en la misma ingesta de alimentos y eficiencias de asimilación, la reducción del peso corporal y la grasa corporal se ocasiona presumiblemente por los efectos sobre el metabolismo energético. La aplicación de Cinaropirina produce una reducción en el peso corporal y la ganancia de grasa corporal mediante la ingesta idéntica de energía.

Ejemplo 2: hallazgos de química sanguínea clínica

Los siguientes parámetros se involucran en el metabolismo energético y, por lo tanto, se relacionan con el síndrome metabólico. Se determinan a partir de muestras de sangre que se toman en la semana 1; 4; y 8 del estudio de ratas: niveles de colesterol total; HDL, LDL, TG (triglicéridos) y glucosa. Además, la actividad de las enzimas hepáticas tales como ALT (alanin-aminotransferasa), AST (aspartato-aminotransferasa) y AP (fosfatasa alcalina), así como la concentración de bilirrubina, albúmina, creatinquinasa y electrolitos (Na⁺; K⁺; Ca⁺⁺; Cl⁻) se determinan como marcadores de seguridad para excluir cualquier efecto tóxico como, por ejemplo, daño hepático.

Se toman muestras de sangre de la vena sublingual y se recolectan en viales recubiertos de Li-Heparina. Las muestras de sangre se almacenan en hielo durante un corto período de tiempo antes de centrifugarse durante 15 minutos a 8 ° C y 3500 rpm. El plasma sobrenadante se transfiere en un tubo de reacción y se almacena a -80 ° C

hasta que se realizan mediciones de química clínica. Todas las mediciones se realizan usando una Olympus AU 400 en el centro del gen de la LMU Múnich, grupo de trabajo del Prof. Wolf. Los cálculos estadísticos se realizan con Statistika (Statsoft (Europe) GmbH, Hamburgo, Alemania) y Sigma Stat (Jandel Scientific, San Raphael, CA, EE.UU.).

- 5 Los electrolitos, bilirrubina y enzimas hepáticas como por ejemplo, la AP, se han encontrado estadísticamente sin cambios en todos los grupos de dieta, lo que indica ausencia de efectos tóxicos obvios o daño hepático.

Lo más importante es que los datos nos permiten demostrar una proporción del colesterol total mejorado: HDL/LDL para ratas tratadas con Cinaropirina bajo dieta alta en grasas (HF) en comparación con el grupo control (solo HF). Además de la LDL aterogénica, se considera que la HDL actúa como cardioprotectora. Por lo general, los médicos
10 consideran un alto índice de HDL/LDL ("Más HDL que LDL") como un parámetro sanguíneo beneficioso.

Ejemplo 3: parámetros patológicos, hallazgos clínicos

Se analizan macroscópicamente los principales órganos por razones de seguridad y para investigar los efectos de las diferentes dietas en estos órganos (por ejemplo, la inducción de hígados colestáticos ("grasos"), etc.). Después de la eliminación del órgano, se realizan las inspecciones macroscópicas de, por ejemplo, corazón, riñones; tracto
15 GI, bazo, hígado.

Por lo tanto, no se encuentran alteraciones significativas. Además, se realiza un análisis histopatológico de los riñones, pero no da lugar a ninguna observación de un efecto adverso sobre la función y la morfología del riñón. Por lo tanto, se puede concluir que las actividades biológicas observadas de la Cinaropirina se deben muy probablemente a un efecto metabólico real en lugar de ocasionarse por un simple efecto tóxico tal como por ejemplo,
20 un elemento de prueba que se relaciona con el daño de un órgano.

Ejemplo 4: preparación de un extracto enriquecido

A) Se extraen 3000 g de hojas secas de *Cynara scolymus* (Alfred Galke GmbH, Gittelde/Harz, Alemania) durante 30 minutos a temperatura ambiente, con 12,000 ml de etanol al 70% dos veces usando irradiación ultrasónica. El sobrenadante resultante se separa del material restante y se concentra a presión reducida. La fase acuosa restante
25 se ajusta con agua hasta un volumen final de 3.000 ml y se extrae dos veces con 3.000 ml de n-heptano y, posteriormente, dos veces con 3.000 ml de acetato de etilo mediante separación líquido/líquido. Las fases orgánicas combinadas de n-heptano se analizan en cuanto a la presencia de IMD-009047 y se descartan en caso de ausencia de Cinaropirina. Las fases de acetato de etilo se secan (Na_2SO_4), los disolventes se evaporan a presión reducida y se determina la cantidad de extracto seco en bruto. Este proceso permite un enriquecimiento de los compuestos
30 orgánicos en medio polar de las hojas de alcachofa. Los rendimientos típicos son 81 g de extracto enriquecido fuera de la fase de acetato de etilo que comienza con 3.000 g de hojas de *Cynara scolymus*. Este extracto enriquecido contiene aproximadamente 20% de Cinaropirina. Un perfil de HPLC analítico típico de este extracto se muestra en la figura 3.

B) Se preparó un extracto alternativo usando 100 g de partes del área cortadas con pelos de *Cynara scolymus* que se calentaron a reflujo con 700 g de una mezcla de 80% de metanol/20% de agua (p/p) durante 90 min. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla resultante se filtró sobre un filtro plegado. El material separado se lavó con una cantidad adicional de 150 g de disolvente de extracción de la misma constitución como anteriormente. El volumen de las soluciones combinadas fue de 900 ml. Aproximadamente 10 ml de esta solución se evaporaron hasta el desecado (80 ° C, presión normal) y se obtuvieron en 180 mg de materia prima. Se analizó una muestra de
40 este extracto mediante el método HPLC-UV/VIS (véase métodos experimentales generales, gradiente: comenzar con 10% de eluyente B a 20 min 40% de eluyente B, 25 min 90% B). El cromatograma se presenta en la Figura 5. La señal con el tiempo de retención de 14,3 minutos se refiere a la Cinaropirina (que se detecta mediante el uso de una longitud de onda de 210 nm) (que es obtenido usando los métodos de HPLC que se describen en los procedimientos experimentales generales).

45 Ejemplo 5: preparación de la cinaropirina

Se optimizan dos pasos de cromatografía líquida para la purificación de la Cinaropirina. Una alícuota del extracto enriquecido tal como se preparó anteriormente, por ejemplo, en este caso 81 g, se separa en material de fase inversa por cromatografía líquida a presión baja-media en una columna Chromabond® (marca comercial de Machery-Nagel GmbH & Co. KG, Düren Alemania) P300-20 C18, 370 x 90 mm, (Macherey y Nagel). El esquema de elución como se describe en la siguiente tabla se usa en un procedimiento por lotes (mezcla de solvente definida a un volumen definido que se usa):
50

% de H ₂ O	% de Acetonitrilo	% de 2.Propanolol	Volumen/Fracción
80	20	0	1 x 2000 ml (Fracción 1)
60	40	0	1 x 1000 ml (Fracción 2)
60	40	0	4 x 250 ml (Fracción 3)
40	60	0	4 x 250 ml (Fracción 4)
40	60	0	2 x 500 ml (Fracción 4)
0	100	0	1 x 1000 ml (Fracción 4)
0	0	100	1 x 4000 ml (Fracción 4)

Los lotes de eluyentes se acidifican mediante la adición de TFA a una concentración final de 0,1%. La separación se realiza con una presión de 2-3 bar a temperatura ambiente. Las fracciones resultantes se analizan mediante HPLC-UV-ELSD analítica. Se combinan las fracciones que contienen Cinaropirina. Un rendimiento típico de este primer paso de purificación es 14 g, que contiene ya aproximadamente 70% de Cianopirina, a partir de 81 g de extracto.

La segunda y última etapa de purificación se realiza a temperatura ambiente en un sistema HPLC preparativo (Gilson Abimed, Ratingen, Alemania), que comprende el software Gilson Unipoint, sistema de bomba binaria 305 o 306, colector de fracciones 204, detector 155 UV-Vís, módulo manométrico 806 y el mezclador dinámico 811C, usando gradientes y fases estacionarias como se describe más adelante. La purificación se realiza en columnas Chromabond o Nucleodur C18 (130 x 40 mm, Macherey & Nagel) con un caudal de 20 ml/min, mientras que las fracciones se recogen cada minuto usando el siguiente gradiente y disolventes, que se acidificaron con TFA al 0,1%:

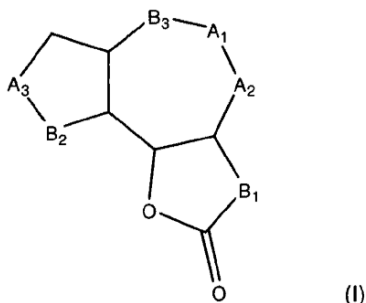
% de H ₂ O	% de Acetonitrilo	Tiempo [min]
100	0	0
50	50	50
0	100	60
0	100	130
100	0	135
100	0	145

Al usar un detector UV/VIS-155 (Gilson, Langenfeld, Alemania) las señales se detectan a 210 nm y 254 nm. La Cinaropirina se eluye típicamente en el rango de 40 - 60% de acetonitrilo. Un rendimiento típico del procedimiento es 3,0 g de cinaoropirina comenzando con 4,6 g desde la primera etapa de purificación; este producto final contiene más del 90% de cinaropirina como se muestra en la figura 4.

El producto final de este ejemplo se usa para los ejemplos 1 a 3 que se describen anteriormente para determinar actividades biológicas.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula (I), para uso en el tratamiento o la prevención de la obesidad en un animal de sangre caliente.



5 en la que,

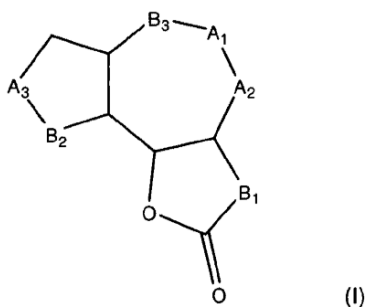
A₁, A₂ y A₃ independientemente el uno del otro representan los dirradicales ** CH₂, ** CH-O-R₁, o ** C = O, y B₁, B₂ y B₃ independientemente el uno del otro representan los dirradicales ** C=CH₂, ** CH-CH₂-R₁, o ** C(OH)-CH₂-O-R₁;

10 en la cual, R₁ es hidrógeno, un grupo alquilo de cadena lineal o de cadena ramificada que tiene de 1 a 12 átomos de carbono, o un grupo -C(O)-(CH₂)_n-CR_a = CR_aR_b (donde n es cero o un número entero de 1 a 12 y R_a y R_b independientemente entre sí se seleccionan de un grupo Z, que consiste en hidrógeno y un grupo alquilo de cadena lineal o cadena ramificada que tiene de 1 a 6 átomos de carbono que no está sustituido o está sustituido con hidroxilo), y R₁ * es R₁ como se definió anteriormente o un grupo alcoxi de cadena lineal o cadena ramificada que tiene de 1 a 12 átomos de carbono,

15 donde el compuesto de fórmula (I) se puede presentar en forma libre, en forma de una sal farmacéutica y/o nutracéuticamente aceptable, en forma de tautómeros y/o en forma de solvatos.

2. Un compuesto de la fórmula (I) de acuerdo con la reivindicación 1 para uso en el tratamiento o prevención de la obesidad en un animal de sangre caliente en el que A₁ representa el dirradical ** CH₂ y B₃ representa el dirradical ** C = CH₂.

20 3. Un compuesto de la fórmula (I), para uso en el tratamiento o la prevención de la obesidad en un animal de sangre caliente.



en la que

A₁ representa el dirradical ** CH₂

A₂ y A₃ independientemente el uno del otro representan los dirradicales ** CH₂, ** CH-O-R₁, o ** C = O,

25 B₃ representa el dirradical ** C = CH₂; y

B₁ y B₂ independientemente el uno del otro representan los dirradicales **C=CH₂, **CH-CH₂-R₁*, **C(OH)-CH₂-X o **C(OH)-CH₂-O-R₁

en el que X se selecciona de F, Cl y Br, R₁ es hidrógeno, un grupo alquilo de cadena lineal o cadena ramificada teniendo 1 a 12 átomos de carbono, un grupo cicloalquilo teniendo 3 a 10 átomos de carbono y opcionalmente comprende uno o más heteroátomos del anillo, un carbohidrato teniendo de 5 a 12 átomos de carbono, un grupo arilo sustituido o no sustituido con 6 a 12 átomos de carbono que puede comprender uno o más heteroátomos en el anillo, un grupo C₆ a C₁₂ arilo-C₁₋₆ alquilo sustituido o no sustituido que puede comprender uno o más heteroátomos, un grupo ariloxi sustituido o no sustituido donde el arilo tiene de 6 a 12 átomos en el anillo y puede comprender uno o más heteroátomos del anillo, un grupo (-C(O)-R_a), un grupo (-C(S)-R_a), un grupo (-C(O)-OR_a), un grupo -(CH₂)_n-CR_a = CR_aR_b), o un grupo (-C(O)-(CH₂)_n-CR_a = CR_aR_b) (en el que n es cero o un número entero de 1 a 12 y R_a y R_b independientemente uno del otro se seleccionan de un grupo Z, que consiste de hidrógeno, un grupo alquilo de cadena lineal o cadena ramificada teniendo de 1 a 6 átomos de carbono que no está sustituido o está sustituido por hidroxilo, un grupo cicloalquilo teniendo de 3 a 10 átomos de carbono y comprendiendo opcionalmente uno o más heteroátomos en el anillo, y un grupo C₆ a C₁₂-arilo-(C₁ a C₆)-alquilo sustituido o no sustituido que puede comprender uno o más heteroátomos), y R₁ * es R₁ como se definió anteriormente o un grupo alcoxi de cadena lineal o cadena ramificada teniendo de 1 a 12 átomos de carbono, o **C (R_x) (R_y) donde R_x, R_y y el átomo de carbono que se unido forman juntos un grupo cicloalquilo teniendo de 3 a 10 átomos de carbono y comprendiendo opcionalmente uno o más heteroátomos en el anillo, donde, si se presentan uno o más heteroátomos, se seleccionan entre S, N, NH y O

donde el compuesto de la fórmula (I) se presenta en forma libre, en forma de una sal farmacéuticamente y/o nutracéuticamente aceptable, en forma de tautómeros y/o en forma de solvatos; y

en el que los sustituyentes opcionales del grupo arilo con 6 a 12 átomos de carbono que pueden comprender uno o más heteroátomos en el anillo, grupo C₆ a C₁₂-aril-C₁₋₆ alquilo que puede comprender uno o más heteroátomos y un grupo ariloxi donde el arilo tiene de 6 a 12 átomos del anillo y pueden comprender uno o más heteroátomos del anillo, se seleccionan del grupo consistiendo en C₁-C₇alquilo, hidroxilo, C₁-C₇-alcoxi, C₁-C₇alcanoiloxi, C₁-C₇alcoxycarboxi, C₁-C₇alcanosulfoniloxi, fenil-C₁-C₇-alcoxi, amino, N-mono- o N, N-di-(C₁-C₇-alquilo, C₁-C₇ alcanoilo, C₁-C₇-alcoxycarbonilo, C₁-C₇-alcanosulfonilo y/o fenil-C₁-C₇-alquilo) -amino, carboxi, C₁-C₇-alcoxycarbonilo, carbamoilo, N-mono- o N, N-di- (C₁-C₇-alquil)-carbamoilo, sulfamoilo, N-mono- o N, N-di-(C₁-C₇-alquilo)-sulfamoilo y ciano.

4. Un extracto de la planta o partes de una planta de un género que se selecciona del grupo que consiste en Cynara, Centaurea, Saussurea, Amberboa, Grossheimia, Tricholepsis, Cheirolophus, Macroclinidium, Vernonia, Ixeris, Jurinea, Ainsliaea, Pseudostiffia, Crepis, Cartolepsis, Andryala y Volutarella, para uso en el tratamiento o prevenir la obesidad en un animal de sangre caliente, en el que dicho extracto comprende un compuesto de la fórmula (I) como se define en cualquiera de las reivindicaciones 1-3 en forma libre, en forma de una sal farmacéuticamente y/o nutracéuticamente aceptable, en la forma de tautómeros, y/o en forma de solvatos.

5. Un compuesto de la fórmula (I) de acuerdo con la reivindicación 3 para uso en el tratamiento o prevención de la obesidad en un animal de sangre caliente que se selecciona del grupo consistiendo en 3-Epi-11,13-dihydrodeacilinaropicrina, Subexpinnatina, 11,13-Dihydrodeacilinaropicrina, 11 beta, 13-Dihydrocinaropicrina, Isoamberboina, 3,11,13-Trihidroxio-10(14)-guaien-12,6-olida, deshidrocinaropicrina, Sibthorpina, 8-Deoxy-11,13-dihidroxigrosheimina, Isolipidiol, 8-Hidroxi-3-oxo4(15), 10(14)-guaiadien-12,6-olida, 3,8-dihidroxi-10(14), 11(13)-guaiadien-12,6-olida, Grossheimina, integrifolina, 8beta-hidroxidohidrozaluzanina C, Cinaropicrina, 13-cloro-3,11-dihidroxi-4 (15), 10(14)-guaiadien-12,6-olida, 3Acetil-13-cloro-13-deoxisolstitialin, 8-Deoxi-11-hidroxi-13-clorogrosheimina, Cinarascolosida A, Cinarascolosida B, Cinarascolosida C, Cinarinina A, y Cinarinina B, donde el compuesto de la fórmula (I) se puede presentar en forma libre, en la forma de una sal farmacéutica y/o nutracéuticamente aceptable, en el forma de tautómeros, y/o en la forma de solvatos.

6. Un extracto de la planta o partes de una planta de un género que se selecciona del grupo que consiste en Cynara, Centaurea, Saussurea, Amberboa, Grossheimia, Tricholepsis, Cheirolophus, Macroclinidium, Vernonia, Ixeris, Jurinea, Ainsliaea, Pseudostiffia, Crepis, Cartolepsis, Andryala y Volutarella, para uso en el tratamiento o prevención de la obesidad en un animal de sangre caliente, comprendiendo un compuesto la fórmula (I) como se define en la reivindicación 5 en forma libre, en forma de una sal farmacéuticamente y/o nutracéuticamente aceptable, en la forma de tautómeros, y/o en forma de solvatos.

7. Un compuesto de la fórmula (I) para uso en el tratamiento o prevención de la obesidad en un animal de sangre caliente, donde el compuesto de fórmula (I) es Cinaropicrina, o una sal y/o solvato farmacéuticamente y/o nutracéuticamente aceptable del mismo.

8. Un extracto de la planta o partes de una planta de un género que se selecciona del grupo que consiste en Cynara, Centaurea, Saussurea, Amberboa, Grossheimia, Tricholepsis, Cheirolophus, Macroclinidium, Vernonia, Ixeris, Jurinea, Ainsliaea, Pseudostiffia, Crepis, Cartolepsis, Andryala y Volutarella, para uso en el tratamiento o prevenir la obesidad en un animal de sangre caliente, en la que dicho extracto comprende un compuesto de la fórmula (I) en forma libre, en la forma de una sal farmacéutica y/o nutracéuticamente aceptable, en el forma de tautómeros, y/o en la forma de solvatos, en el cual el compuesto de la fórmula (I) es como se define en la Reivindicación 7.

- 5 9. El uso de un compuesto de la fórmula (I) como se define en una cualquiera de las reivindicaciones 1, 2, 3, 5 o 7 para la fabricación de una preparación farmacéutica y/o nutracéutica y/o suplemento dietético y/o alimento funcional para su uso en el tratamiento o la prevención de la obesidad en un animal de sangre caliente, donde el compuesto de la fórmula (I) puede estar en forma libre, en forma de una sal farmacéuticamente y/o nutracéuticamente aceptable, en forma de tautómeros, y/o en la forma de solvatos.
- 10 10. El uso de un compuesto de la fórmula (I) como se define en una cualquiera de las reivindicaciones 4, 6 u 8 para la fabricación de una preparación farmacéutica y/o nutracéutica y/o suplemento dietético y/o alimento funcional para su uso en el tratamiento o la prevención de la obesidad en un animal de sangre caliente, donde el compuesto de la fórmula (I) está en la forma de un extracto de la planta o partes de una planta de un género que se selecciona del grupo consistiendo en *Cynara*, *Centaurea*, *Saussurea*, *Amberboa*, *Grossheimia*, *Tricholepsis*, *Cheirolophus*, *Macroclinidium*, *Vernonia*, *Ixeris*, *Jurinea*, *Ainsliaea*, *Pseudostiffia*, *Crepis*, *Cartolepsis*, *Andryala* y *Volutarella*, cada una comprendiendo un compuesto de la fórmula (I) en forma libre, en forma de una sal farmacéuticamente y/o nutracéuticamente aceptable, en forma de tautómeros, y/o en la forma de solvatos.
11. El uso de acuerdo con la reivindicación 10 para la fabricación de una preparación farmacéutica.
- 15 12. El uso de acuerdo con la reivindicación 10 para la fabricación de una preparación nutracéutica.
13. El uso de acuerdo con la reivindicación 10 para la fabricación de un suplemento dietético.
14. El uso de acuerdo con la reivindicación 10 para la fabricación de o como alimentos funcionales
- 20 15. Una composición farmacéutica y/o nutracéutica y/o suplemento dietético y/o alimento funcional para su uso en el tratamiento terapéutico, incluyendo el profiláctico, de un animal y/o humano para la regulación del peso corporal y/o pérdida de grasa y/o para el tratamiento de la obesidad, comprendiendo un compuesto de la fórmula (I) como se define en una cualquiera de las reivindicaciones 1, 2, 3, 5 o 7 o un extracto como se define en una cualquiera de las reivindicaciones 4, 6 u 8, donde el compuesto de fórmula (I) se puede presentar en forma libre, en la forma de una sal farmacéuticamente y/o nutracéuticamente aceptable, en forma de tautómeros, y/o en forma de solvatos.
- 25 16. El uso no terapéutico de un compuesto de la fórmula (I) como se define en una cualquiera de las reivindicaciones 1, 2, 3, 5 o 7, para la regulación del peso corporal y/o grasa corporal de un animal de sangre caliente, comprendiendo administrar dicho compuesto a dicho animal, donde el compuesto se puede usar también en forma de una sal cosméticamente aceptable, en forma de tautómeros, y/o en forma de solvatos.
- 30 17. El uso no terapéutico de acuerdo con la reivindicación 16 de un compuesto de la fórmula (I) como se define en una cualquiera de las reivindicaciones 4, 6 u 8 en la forma de un extracto de la planta o partes de una planta de un género que se selecciona del grupo consistiendo en *Cynara*, *Centaurea*, *Saussurea*, *Amberboa*, *Grossheimia*, *Tricholepsis*, *Cheirolophus*, *Macroclinidium*, *Vernonia*, *Ixeris*, *Jurinea*, *Ainsliaea*, *Pseudostiffia*, *Crepis*, *Cartolepsis*, *Andryala* y *Volutarella*, comprendiendo un compuesto de la fórmula (I) en forma libre, en forma de una sal farmacéuticamente y/o nutracéuticamente aceptable, en forma de tautómeros, y/o en la forma de solvatos.
- 35 18. Una mezcla de dos o más compuestos de la fórmula (I) como se define en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8 para uso en el tratamiento o prevención de la obesidad en un animal de sangre caliente.
19. El uso no terapéutico de una mezcla de dos o más compuestos de la fórmula (I) como se define en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8 para la regulación del peso corporal y/o grasa corporal de un animal de sangre caliente.

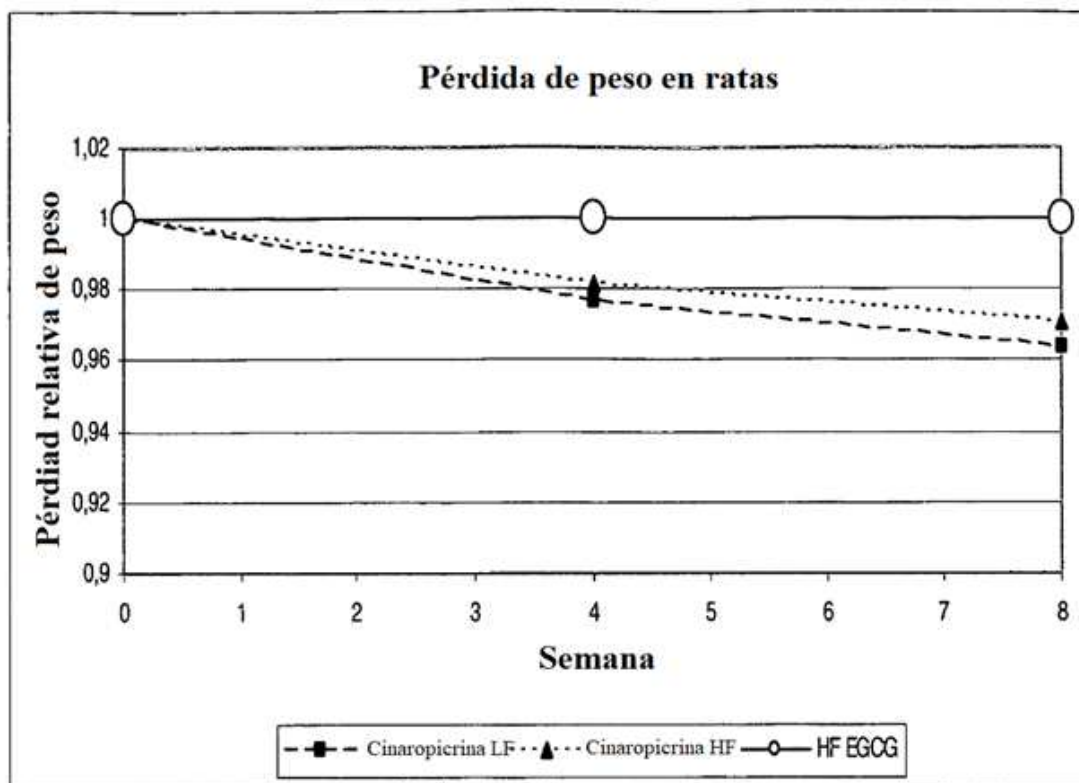
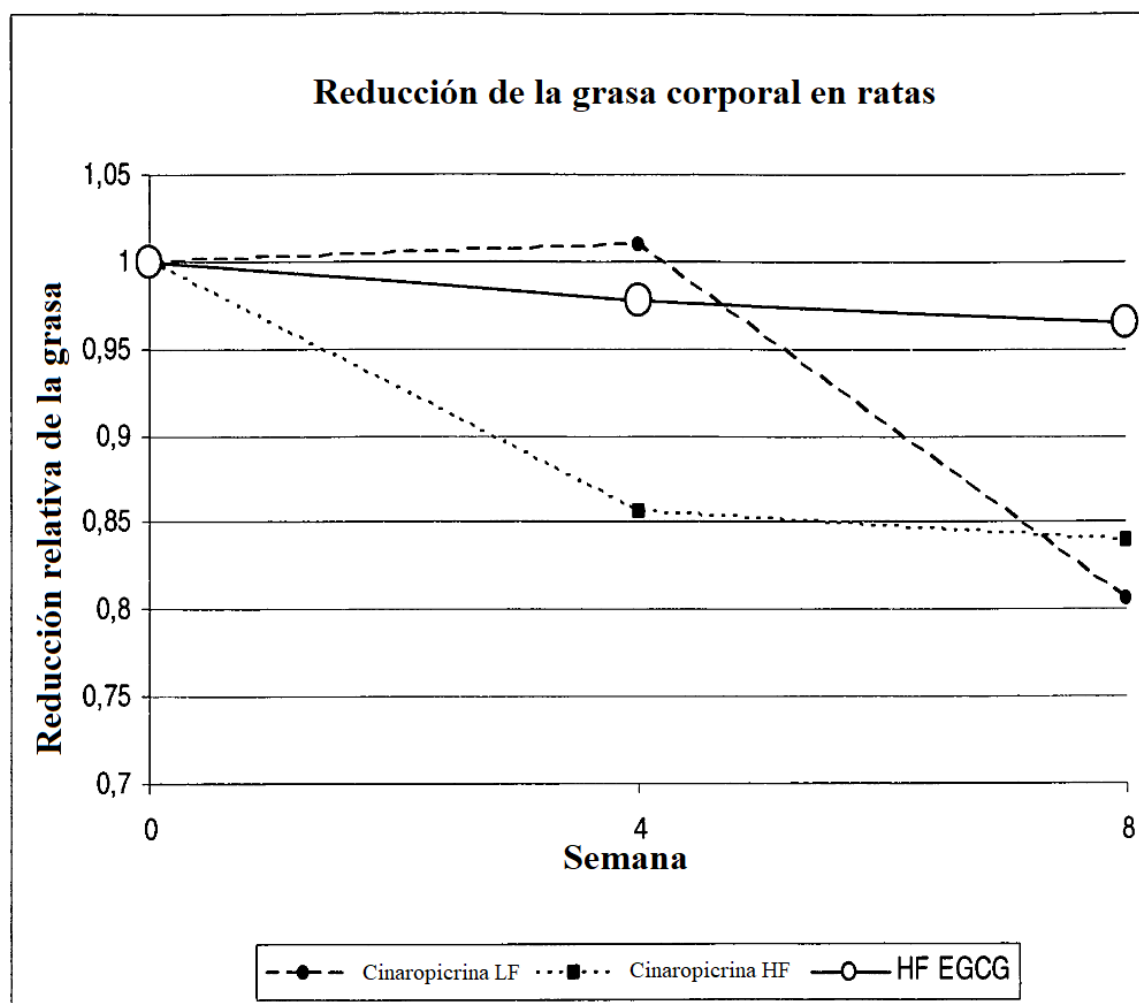


Fig. 1

**Fig. 2**

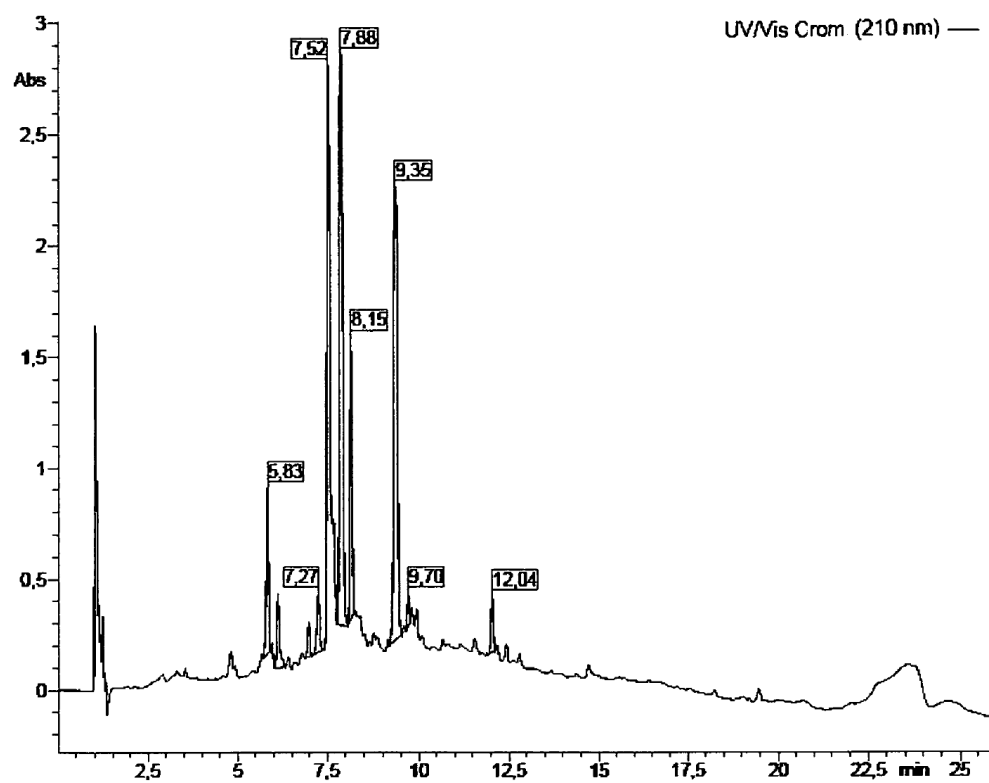


Fig. 3

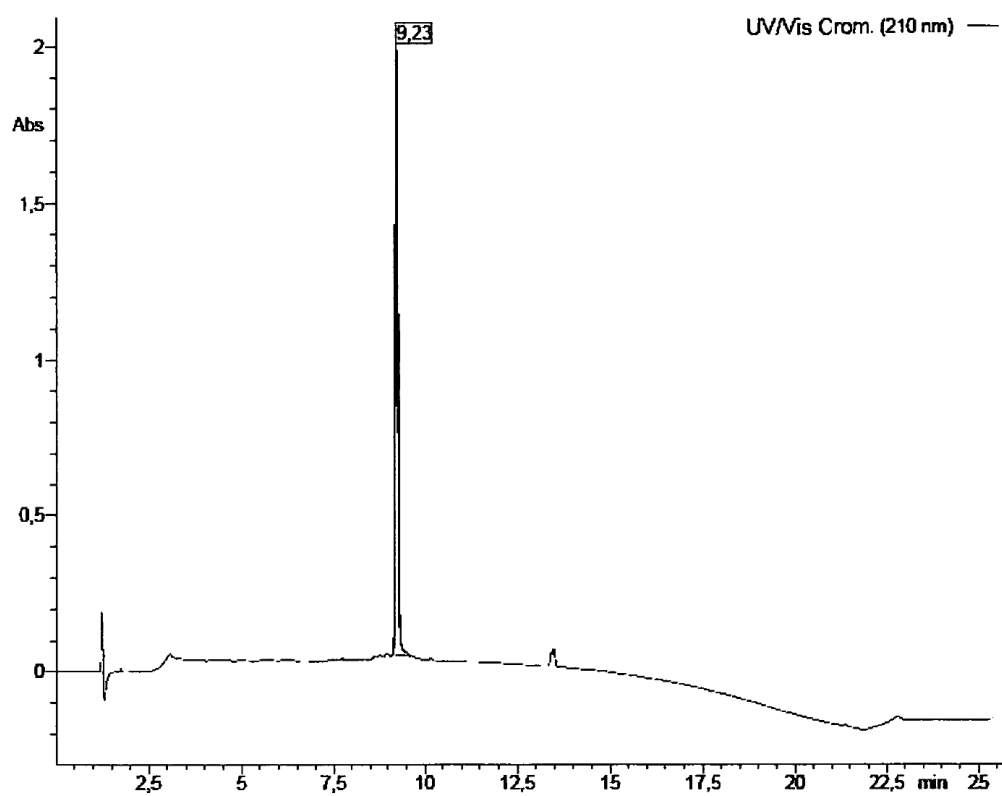


Fig. 4

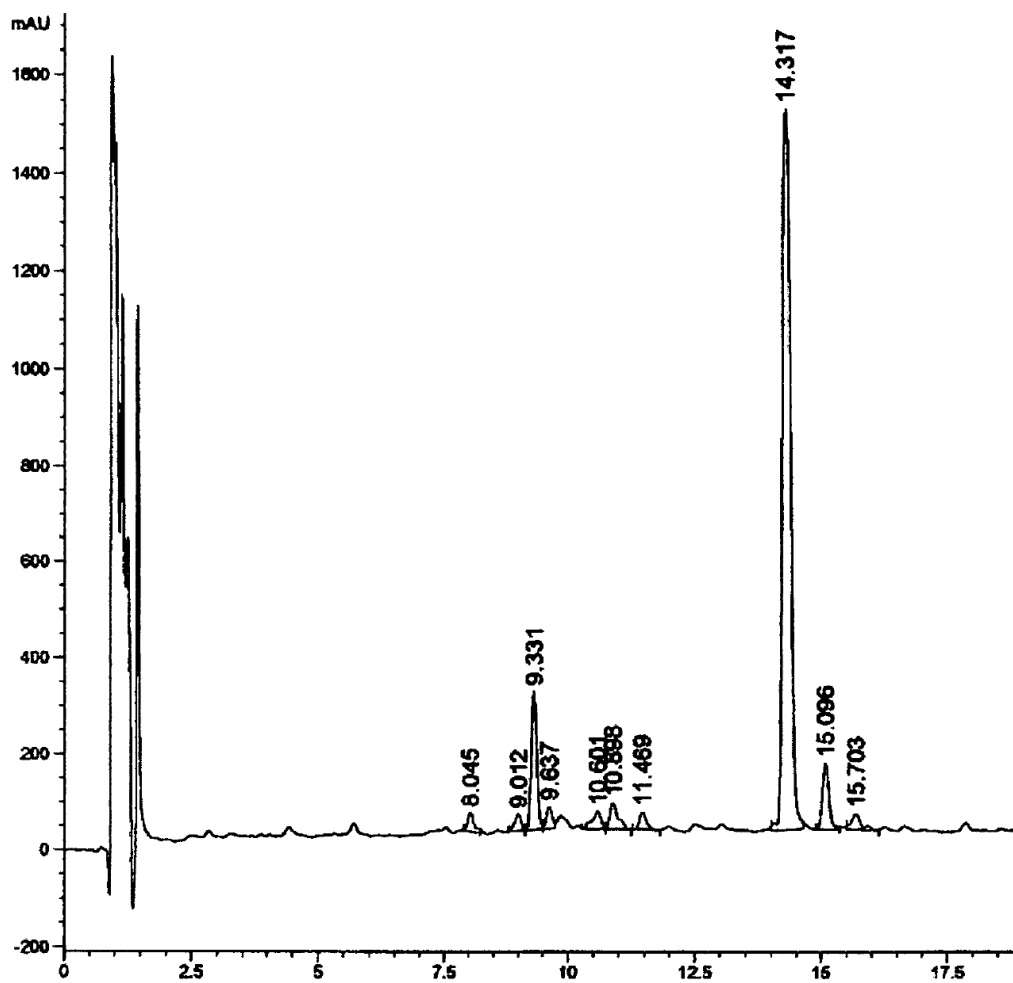


Fig. 5