

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 674 744**

21 Número de solicitud: 201631535

51 Int. Cl.:

C07C 39/21 (2006.01)

C07F 7/08 (2006.01)

A61K 31/695 (2006.01)

12

SOLICITUD DE PATENTE

A1

22 Fecha de presentación:

30.11.2016

43 Fecha de publicación de la solicitud:

03.07.2018

56 Se remite a la solicitud internacional:

PCT/ES2017/070776

71 Solicitantes:

**CONSEJO SUPERIOR DE INVESTIGACIONES
CIENTÍFICAS (CSIC) (100.0%)
C/ Serrano, 117
28006 Madrid ES**

72 Inventor/es:

**MORALES SÁNCHEZ, Juan Carlos;
PEÑALVER PUENTE, Pablo;
BELMONTE RECHE, Efres;
GONZÁLEZ REY, Elena y
MATEOS MARTÍN, María Luisa**

74 Agente/Representante:

PONS ARIÑO, Ángel

54 Título: **DERIVADOS SILILADOS DE RESVERATROL Y SU USO EN ENFERMEDADES
NEURODEGENERATIVAS, NEUROLÓGICAS O INFLAMATORIAS**

57 Resumen:

Derivados sililados de resveratrol y su uso en enfermedades neurodegenerativas, neurológicas o inflamatorias.

La presente invención se refiere a un grupo de compuestos derivados del resveratrol que presentan como sustituyentes al menos un grupo sililo que a su vez puede estar sustituido por distintos grupos. La invención también se refiere al uso terapéutico de estos compuestos en enfermedades inflamatorias, neurológicas y neurodegenerativas.

ES 2 674 744 A1

**Derivados sililados de resveratrol y su uso en enfermedades
neurodegenerativas, neurológicas o inflamatorias**

DESCRIPCIÓN

5

La presente invención se refiere a un grupo de compuestos derivados del resveratrol que presentan como sustituyentes al menos un grupo sililo que a su vez puede estar sustituido por distintos grupos. La invención también se refiere al uso terapéutico de estos compuestos en enfermedades inflamatorias, neurológicas y neurodegenerativas.

10

Por tanto, la presente invención se engloba en el campo de la química farmacéutica y de la farmacología.

ESTADO DE LA TÉCNICA

15

El resveratrol es un compuesto fenólico. La estructura química de los compuestos fenólicos consta de al menos un anillo aromático y un grupo hidroxilo. Y dentro de los compuestos fenólicos el resveratrol es un estilbeno, caracterizado porque este grupo de compuestos fenólicos poseen una estructura de dos anillos fenólicos unidos mediante dos átomos de carbono (C6-C2-C6). El resveratrol está presente en las uvas y en productos derivados como vino, y en otros alimentos, aunque en cantidades mucho menores, como los cacahuets y algunas bayas. En estos alimentos, se encuentra libre o como piceido (resveratrol-3-O-glucósido). Este compuesto posee propiedades antioxidantes, antiinflamatorias y antitumorales que prolongan la longevidad de las células.

25

El resveratrol presenta actividad quimiopreventiva del cáncer en ensayos que representaban tres etapas principales de la carcinogénesis: actúa como antioxidante y antimutágeno, presenta efectos antiinflamatorios e inhibe la ciclooxigenasa (COX) y la hidroxiperoxidasa, e induce la diferenciación celular en la leucemia promielocítica humana. Además, tal como se ha indicado anteriormente, el resveratrol se ha estudiado extensivamente por su correlación con la utilidad cardiovascular del vino tinto. También se han propuesto usos neurológicos para el resveratrol.

30

Teniendo en cuenta la cantidad de efectos fisiológicos beneficiosos que presenta el resveratrol, son numerosos los proyectos que se han centrado en obtener derivados de esta molécula que mejoren sus propiedades sobre la salud. En el documento *Int.*

35

Immunopharmacology 25 (2015) 528-537, se estudian las propiedades anti-inflamatorias de diversos derivados de resveratrol y su potencial uno como inhibidores de la neuroinflamación.

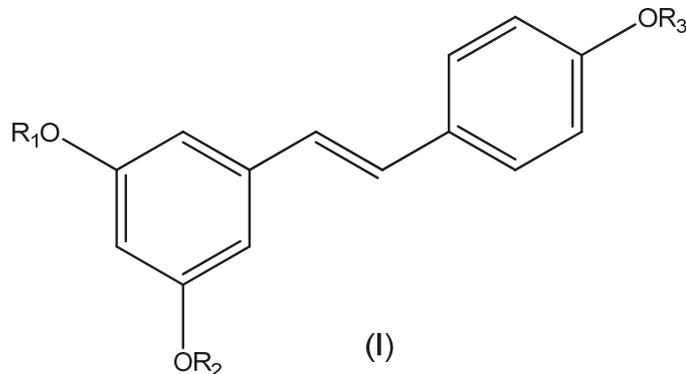
- 5 En *J. Med. Chem* 2010 July 8; 53(13): 5033-5043, se describe la síntesis de derivados de resveratrol sulfatados y su efecto sobre diversas actividades fisiológicas como la inhibición de TNF- α o la actividad de las ciclooxygenasas.

10 En el documento WO2011/073482 se describen derivados del resveratrol que contienen sustituyentes glucídicos y que presentan capacidad de modular la inflamación, especialmente en patologías intestinales como colon irritable o enfermedad de Crohn.

DESCRIPCIÓN DE LA INVENCION

15

En un primer aspecto, la presente invención se refiere al uso de un compuesto de fórmula (I):



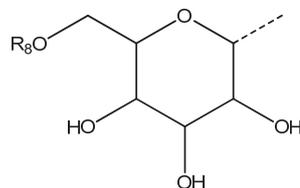
20 donde R_1 , R_2 y R_3 se seleccionan independientemente de entre un H, un grupo - $\text{SiR}_4\text{R}_5\text{R}_6$, un grupo $-\text{NH}(\text{CO})\text{R}_7$ o un glúcido,
 donde R_4 , R_5 y R_6 se seleccionan independientemente de alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$ lineal o ramificado o un grupo fenilo y R_7 es un alquilo $\text{C}_1\text{-C}_{12}$ lineal o ramificado,
 con la condición de que al menos uno de R_1 , R_2 y R_3 es un grupo $\text{SiR}_4\text{R}_5\text{R}_6$;
 para la fabricación de un medicamento para el tratamiento o la prevención de
 25 enfermedades inflamatorias, neurológicas o neurodegenerativas.

En una realización preferida, R_1 y R_2 son un grupo $\text{SiR}_4\text{R}_5\text{R}_6$.

En una realización más preferida, R_3 es H.

En otra realización más preferida, R_3 es $-\text{NH}(\text{CO})R_7$.

En otra realización más preferida, R_3 es el siguiente glúcido:



5

R_8 se selecciona de entre H o $-\text{C}(\text{O})-\text{R}_9$ siendo R_9 un grupo alquilo C_1-C_{22} o un grupo alquenilo C_2-C_{22} .

En una realización más preferida cuando R_1 y R_2 son un grupo $\text{SiR}_4\text{R}_5\text{R}_6$, R_4 y R_5 son metilo y R_6 es tert-butilo. En otra realización más preferida R_4 , R_5 y R_6 son etilo. En otra realización más preferida R_4 , R_5 y R_6 son isopropilo.

10

En otra realización preferida, R_1 y R_3 son un grupo $\text{SiR}_4\text{R}_5\text{R}_6$.

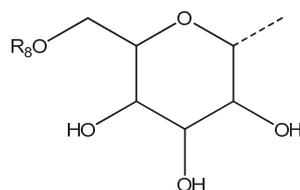
15

En una realización más preferida, R_2 es H.

En otra realización más preferida, R_2 es $-\text{NH}(\text{CO})R_7$.

En otra realización más preferida R_2 es el siguiente glúcido:

20



R_8 se selecciona de entre H o $-\text{C}(\text{O})-\text{R}_9$ siendo R_9 un grupo alquilo C_1-C_{22} o un grupo alquenilo C_2-C_{22} .

25

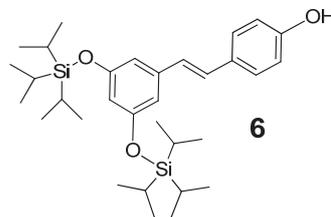
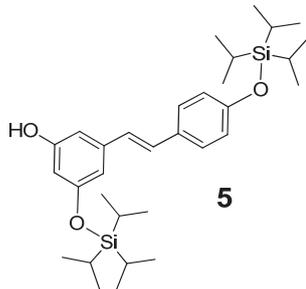
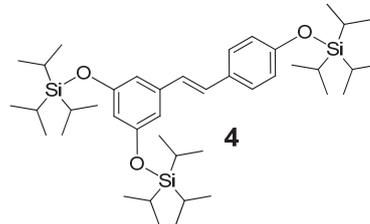
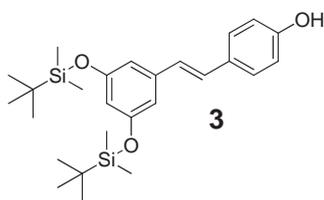
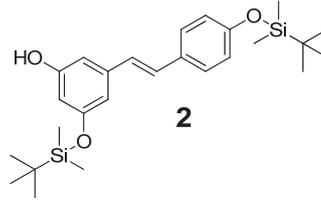
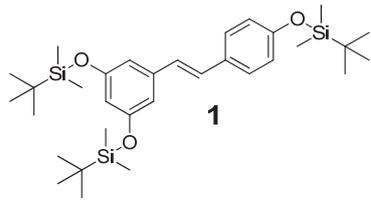
En una realización más preferida cuando R_1 y R_3 son un grupo $\text{SiR}_4\text{R}_5\text{R}_6$, R_4 y R_5 son metilo y R_6 es tert-butilo. En otra realización más preferida R_4 , R_5 y R_6 son etilo. En otra realización más preferida R_4 , R_5 y R_6 son isopropilo.

En otra realización preferida, R_1 , R_2 y R_3 son un grupo $\text{SiR}_4\text{R}_5\text{R}_6$.

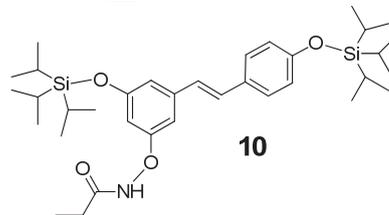
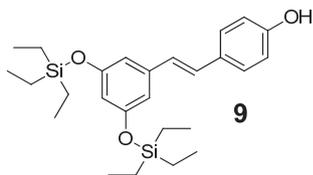
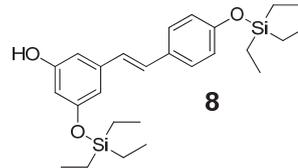
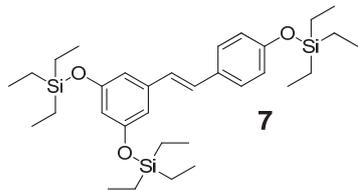
30

En una realización más preferida cuando R_1 , R_2 y R_3 son un grupo $\text{SiR}_4\text{R}_5\text{R}_6$, R_4 y R_5 son metilo y R_6 es tert-butilo. En otra realización más preferida R_4 , R_5 y R_6 son etilo. En otra realización más preferida R_4 , R_5 y R_6 son isopropilo.

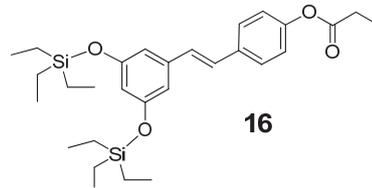
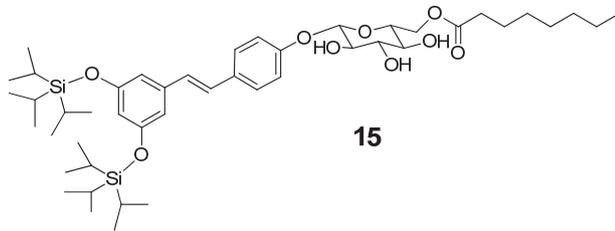
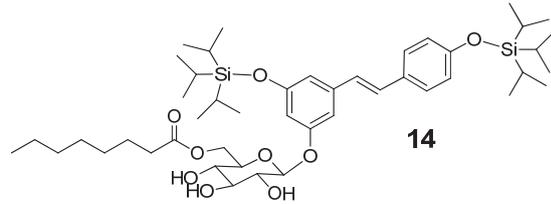
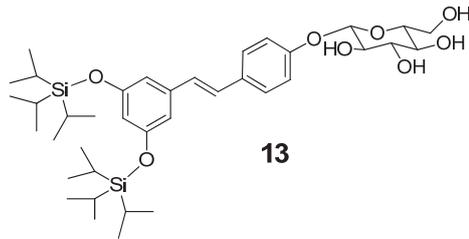
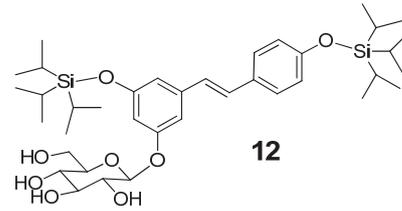
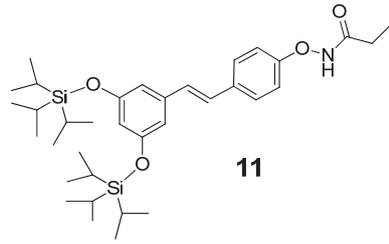
5 En otra realización preferida, el compuesto de fórmula (I) se selecciona del siguiente grupo:



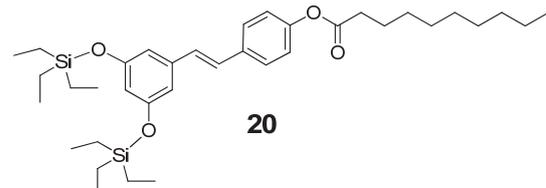
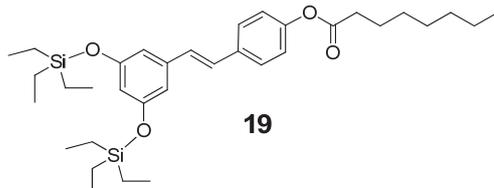
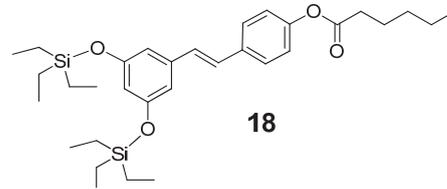
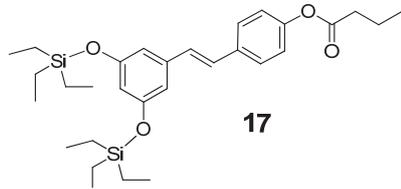
10



15



5

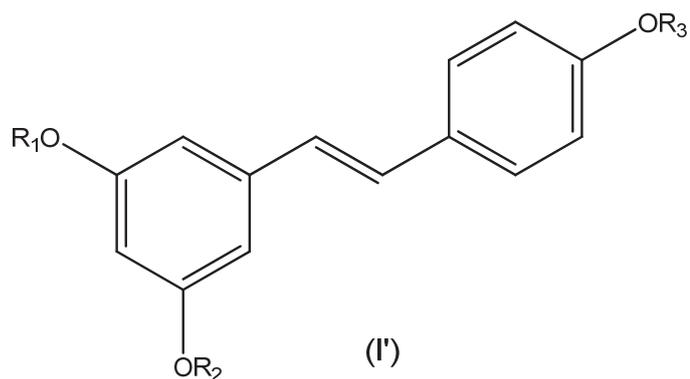


10

En una realización preferida, la enfermedad neurológica o neurodegenerativa se selecciona de entre enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson, enfermedad de Huntington, esclerosis múltiple, esclerosis lateral amiotrófica, demencia fronto-temporal, isquemia y epilepsia.

15

Otro aspecto de la invención se refiere a un compuesto de fórmula (I'):



donde R_1 , R_2 y R_3 se seleccionan independientemente de entre un H, un grupo - $\text{SiR}_4\text{R}_5\text{R}_6$, un grupo $-\text{NH}(\text{CO})\text{R}_7$ o un glúcido,

5 donde R_4 , R_5 y R_6 se seleccionan independientemente de alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$ lineal o ramificado o un grupo fenilo y R_7 es un alquilo $\text{C}_1\text{-C}_{12}$ lineal o ramificado, con la condición de que al menos uno de R_1 , R_2 y R_3 es un grupo $\text{SiR}_4\text{R}_5\text{R}_6$ y de que no es alguno de los siguientes compuestos:

- (E)-(5-(4-(trimetilsililoxi)estiril)-1,3-fenilen)bis(oxi)bis(trimetilsilano),
- 10 - (E)-4-(3,5-bis(triisopropilsililoxi)estiril)fenol,
- (E)-3-(*tert*-butildimetilsililoxi)-5-(4-(*tert*-butildimetilsililoxi)estiril)fenol,
- (E)-4-(3,5-bis(*tert*-butildimetilsililoxi)estiril)fenol,
- (E)-3-(*tert*-butildimetilsililoxi)-5-(4-hidroxiestiril)fenol,
- (E)-5-(4-(*tert*-butildimetilsililoxi)estiril)benceno-1,3-diol,
- 15 - (E)-(5-(4-(*tert*-butildimetilsililoxi)estiril)-1,3-fenilen)bis(oxi)bis(*tert*-butildimetilsilano).

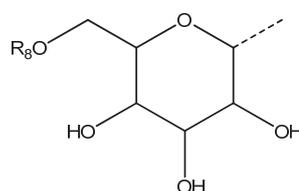
En una realización preferida, R_1 y R_2 son un grupo $\text{SiR}_4\text{R}_5\text{R}_6$.

20 En una realización más preferida, R_3 es H.

En otra realización más preferida, R_3 es $-\text{NH}(\text{CO})\text{R}_7$.

En otra realización más preferida, R_3 es el siguiente glúcido:

25



donde R_8 se selecciona de entre H o $-C(O)-R_9$ siendo R_9 un grupo alquilo C_1-C_{22} o un grupo alqueno C_1-C_{22} .

5 En una realización más preferida cuando R_1 y R_2 son un grupo $SiR_4R_5R_6$, R_4 y R_5 son metilo y R_6 es tert-butilo. En otra realización más preferida R_4 , R_5 y R_6 son etilo. En otra realización más preferida R_4 , R_5 y R_6 son isopropilo.

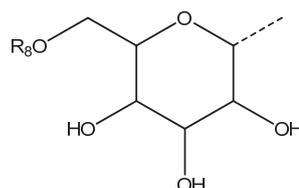
En otra realización preferida, R_1 y R_3 son un grupo $SiR_4R_5R_6$.

10 En una realización más preferida, R_2 es H.

En otra realización más preferida, R_2 es $-NH(CO)R_7$.

En otra realización más preferida, R_2 es el siguiente glúcido:

15



R_8 se selecciona de entre H o $-C(O)-R_9$ siendo R_9 un grupo alquilo C_1-C_{22} o un grupo alqueno C_1-C_{22} .

20 En una realización más preferida cuando R_1 y R_3 son un grupo $SiR_4R_5R_6$, R_4 y R_5 son metilo y R_6 es tert-butilo. En otra realización más preferida R_4 , R_5 y R_6 son etilo. En otra realización más preferida R_4 , R_5 y R_6 son isopropilo.

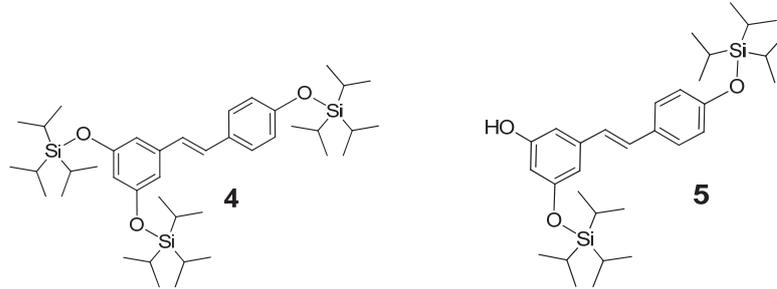
En otra realización preferida, R_1 , R_2 y R_3 son un grupo $SiR_4R_5R_6$.

25

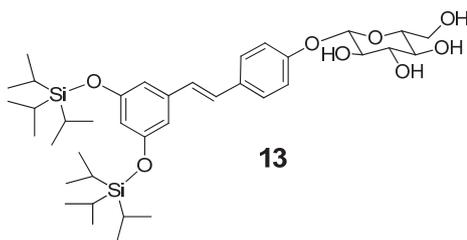
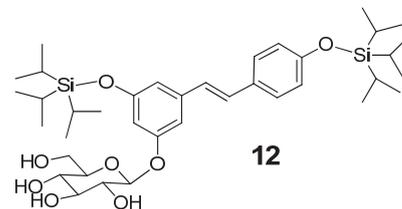
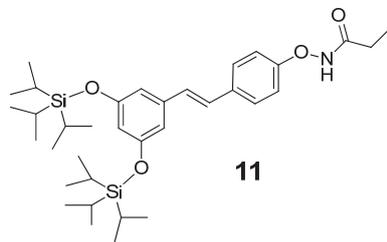
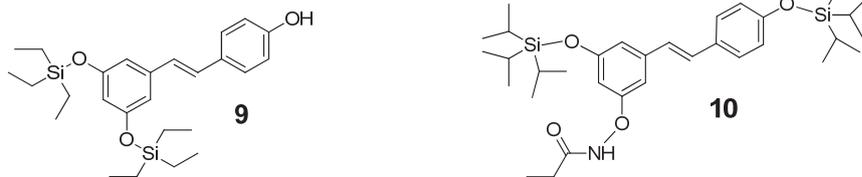
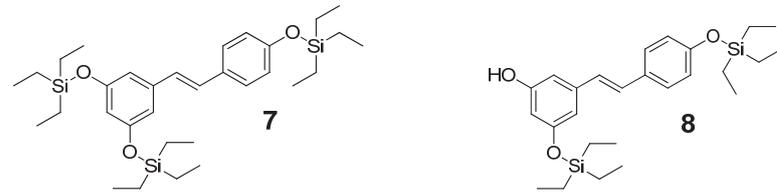
En una realización más preferida cuando R_1 , R_2 y R_3 son un grupo $SiR_4R_5R_6$, R_4 y R_5 son metilo y R_6 es tert-butilo. En otra realización más preferida, R_4 , R_5 y R_6 son etilo. En otra realización más preferida, R_4 , R_5 y R_6 son isopropilo.

30 En otra realización más preferida de los sustituyentes que son el grupo $SiR_4R_5R_6$, R_4 y R_5 son fenilo y R_6 es tert-butilo. Y en otra realización más preferida, R_4 , R_5 y R_6 son metilo.

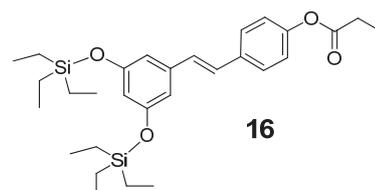
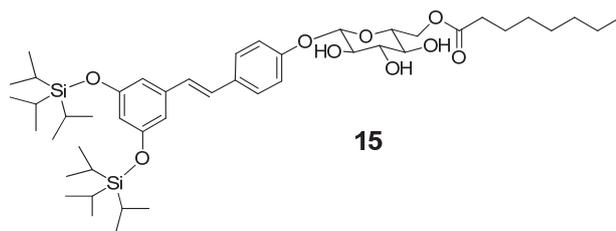
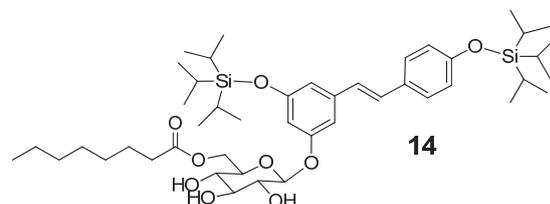
En una realización preferida, el compuesto de fórmula (I') se selecciona del siguiente grupo:

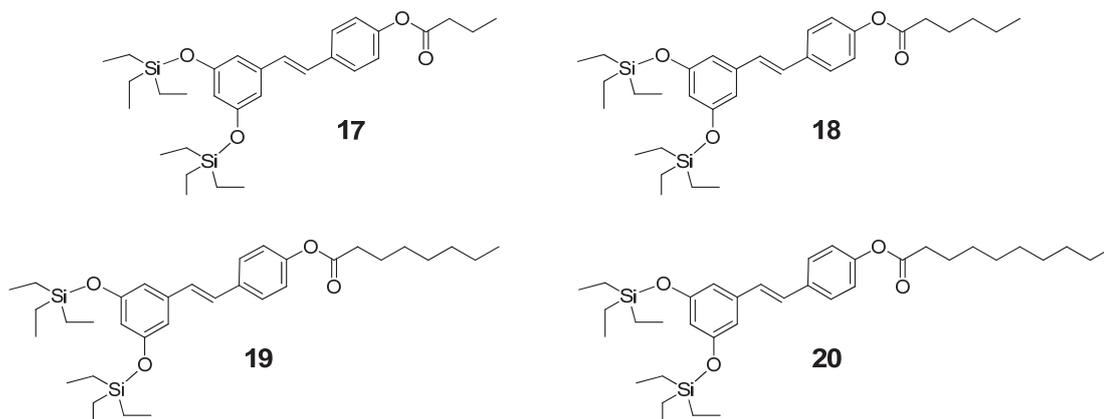


5



10





5

Otro aspecto de la invención se refiere al uso del compuesto de fórmula (I') descrito anteriormente para la fabricación de un medicamento.

10

Otro aspecto de la invención se refiere a una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula (I') según descrito anteriormente.

15

Otro aspecto de la invención se refiere a un método de tratamiento de una enfermedad inflamatoria, neurológica o neurodegenerativa que comprende la administración de una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de fórmula (I) o (I') a un paciente que lo necesite.

20

En el sentido utilizado en esta descripción, la expresión "cantidad terapéuticamente efectiva" se refiere a la cantidad suficiente de compuesto activo para producir el efecto deseado en el que los síntomas de la enfermedad son atenuados. La dosis no debe ser utilizada en proporciones que causen efectos colaterales indeseados, cuya valoración clínica les haga adversos y no tratables terapéuticamente. Generalmente la dosis variará con la edad, condición, sexo y extensión de la enfermedad en el paciente así como con la vía y frecuencia de administración y podrá ser determinada en cada caso.

25

30

El término "alquilo" se refiere, en la presente invención, a radicales de cadenas hidrocarbonadas, lineales o ramificadas, que tienen de 1 a 22 átomos de carbono, preferiblemente 1 a 12 y más preferiblemente 1 a 6, y que se unen al resto de la molécula mediante un enlace sencillo, por ejemplo, propilo, etilo, metilo, isopropilo, undecanoilo, heptadecanoilo, octadecanoilo, etc. Estos radicales alquilo pueden estar

opcionalmente sustituidos en una o más posiciones por uno o más grupos tales como hidroxilo, aminas, amidas, oxo, ciano, halógenos, arilo, etc.

5 El término "alqueno" se refiere, en la presente invención, a cadenas alifáticas insaturadas, lineales o ramificadas, que tienen de 2 a 22 átomos de carbono, y que poseen entre una y seis insaturaciones, dependiendo del número de carbonos, por ejemplo, sin limitarse a vinilo, alilo, oleilo, linoleilo, linolenilo, eicosapentaenoilo, docosahexaenoilo, etc. Estos radicales alqueno pueden estar opcionalmente sustituidos en una o más posiciones por uno o más grupos tales como hidroxilo, aminas, amidas,
10 oxo, ciano, halógenos, arilo, etc.

Los compuestos de la presente invención representados por la fórmula (I) y (I'), y más concretamente, los compuestos específicos pertenecientes a esta fórmula general anteriormente descrita pueden incluir isómeros, dependiendo de la presencia de
15 enlaces múltiples (por ejemplo, Z, E), incluyendo isómeros ópticos o enantiómeros, dependiendo de la presencia de centros quirales. Los isómeros, enantiómeros o diastereoisómeros individuales y las mezclas de los mismos caen dentro del alcance de la presente invención. Los enantiómeros o diastereoisómeros individuales, así como sus mezclas, pueden separarse mediante técnicas convencionales.

20 Los compuestos de la invención pueden estar en forma cristalina como compuestos libres o como solvatos y se pretende que ambas formas estén dentro del alcance de la presente invención. En este sentido, el término "solvato", tal como aquí se utiliza, incluye tanto solvatos farmacéuticamente aceptables, es decir, solvatos del
25 compuesto de fórmula (I) o (I') que pueden ser utilizados en la elaboración de un medicamento, como solvatos farmacéuticamente no aceptables, los cuales pueden ser útiles en la preparación de solvatos o sales farmacéuticamente aceptables. La naturaleza del solvato farmacéuticamente aceptable no es crítica siempre y cuando sea farmacéuticamente aceptable. En una realización particular, el solvato es un
30 hidrato. Los solvatos pueden obtenerse por métodos convencionales de solvatación bien conocidos por los técnicos en la materia.

Para su aplicación en terapia, los compuestos de fórmula (I) o (I'), sus isómeros, sales o solvatos, se encontrarán, preferentemente, en una forma farmacéuticamente
35 aceptable o sustancialmente pura, es decir, que tiene un nivel de pureza farmacéuticamente aceptable excluyendo los aditivos farmacéuticos normales tales

como diluyentes y portadores, y no incluyendo material considerado tóxico a niveles de dosificación normales. Los niveles de pureza para el principio activo son preferiblemente superiores al 50%, más preferiblemente superiores al 70%, más preferiblemente superior al 90%. En una realización preferida, son superiores al 95%
5 del compuesto de fórmula (I) o (I'), o de sus isómeros, sales o solvatos.

A menos que se indique lo contrario, los compuestos de la invención también incluyen compuestos que difieren sólo en la presencia de uno o más átomos isotópicamente enriquecidos. Por ejemplo, compuestos que tienen dicha estructura, a excepción de la
10 sustitución de un hidrógeno por un deuterio o por tritio, o la sustitución de un carbono por un carbono enriquecido en ^{13}C o ^{14}C o un nitrógeno enriquecido en ^{15}N , están dentro del alcance de esta invención.

Los compuestos de fórmula (I) o (I') para uso terapéutico se preparan en forma sólida
15 o suspensión acuosa, en un diluyente farmacéuticamente aceptable. Estos preparados pueden ser administrados por cualquier vía de administración apropiada, para lo cual dicho preparado se formulará en la forma farmacéutica adecuada a la vía de administración elegida. Por ejemplo, los compuestos de fórmula (I) o (I') se combinarán con excipientes como el almidón o la lactosa o coadyuvantes como las
20 ciclodextrinas así como cualquier tipo de transportadores farmacéuticos conocidos por un experto en la materia para la preparación de formulaciones sólidas o líquidas. En una realización particular, la administración del compuesto de fórmula (I) o (I') proporcionado por esta invención se efectúa por vía oral, tópica, rectal o parenteral (incluyendo subcutánea, intraperitoneal, intradérmica, intramuscular, intravenosa,
25 etc.). Una revisión de las distintas formas farmacéuticas de administración de medicamentos y de los excipientes necesarios para la obtención de las mismas puede encontrarse, por ejemplo, en el "Tratado de Farmacia Galénica", C. Faulí i Trillo, 1993, Luzán 5, S.A. Ediciones, Madrid, u en otros habituales o similares de las Farmacopeas española, europeas o estadounidense.

30 Los compuestos descritos en la presente invención, sus sales farmacéuticamente aceptables, y solvatos, así como las composiciones farmacéuticas que los contienen pueden ser utilizados junto con otros fármacos adicionales para proporcionar una terapia de combinación. Dichos fármacos adicionales pueden formar parte de la
35 misma composición farmacéutica o, alternativamente, pueden ser proporcionados en forma de una composición separada para su administración simultánea o no a la de la

composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula (I) o (I'), o un isómero, solvato o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

5 A lo largo de la descripción y las reivindicaciones la palabra "comprende" y sus variantes no pretenden excluir otras características técnicas, aditivos, componentes o pasos. Para los expertos en la materia, otros objetos, ventajas y características de la invención se desprenderán en parte de la descripción y en parte de la práctica de la invención. Los siguientes ejemplos y figuras se proporcionan a modo de ilustración, y no se pretende que sean limitativos de la presente invención.

10

BREVE DESCRIPCIÓN DE LAS FIGURAS

FIG. 1. Viabilidad celular en neuroblastoma SH-SY5Y tras daño con H_2O_2 y tratamiento con los distintos compuestos **2-9**. Los controles son DMSO: 1% DMSO; H_2O_2 : H_2O_2 en 1% DMSO; RES 10 μ M + H_2O_2 : resveratrol en H_2O_2 en 1% DMSO.

15

FIG. 2. Viabilidad celular en neuroblastoma SH-SY5Y tras daño con H_2O_2 y tratamiento con los distintos compuestos **10-11**. Los controles son DMSO: 1% DMSO; H_2O_2 : H_2O_2 en 1% DMSO; RES 10 μ M + H_2O_2 : resveratrol en H_2O_2 en 1% DMSO.

20

FIG. 3. Viabilidad celular en neuroblastoma SH-SY5Y tras daño con H_2O_2 y tratamiento con los distintos compuestos **12-13**. Los controles son DMSO: 1% DMSO; H_2O_2 : H_2O_2 en 1% DMSO; RES 10 μ M + H_2O_2 : resveratrol en H_2O_2 en 1% DMSO.

25

FIG. 4. Viabilidad celular en neuroblastoma SH-SY5Y tras daño con H_2O_2 y tratamiento con los distintos compuestos **14-15**. Los controles son DMSO: 1% DMSO; H_2O_2 : H_2O_2 en 1% DMSO; RES 10 μ M + H_2O_2 : resveratrol en H_2O_2 en 1% DMSO.

30

FIG. 5. Viabilidad celular en neuroblastoma SH-SY5Y tras daño con H_2O_2 y tratamiento con los distintos compuestos **16-20**. Los controles son DMSO: 1% DMSO; H_2O_2 : H_2O_2 en 1% DMSO; RES 10 μ M + H_2O_2 : resveratrol en H_2O_2 en 1% DMSO.

35

FIG. 6. Viabilidad celular en macrófagos RAW tras inflamación producida con LPS y tratamiento con los distintos compuestos **2-9**. Los controles son DMSO: 1% DMSO; LPS solo: LPS (100 ng/mL); LPS + RES 10 μ M: LPS (100 ng/mL) + resveratrol.

FIG. 7. Viabilidad celular en macrófagos RAW tras inflamación producida con LPS y tratamiento con los distintos compuestos **10-11**. Los controles son DMSO: 1% DMSO; LPS solo: LPS (100 ng/mL); LPS + RES 10 uM: LPS (100 ng/mL) + resveratrol.

5 **FIG. 8.** Viabilidad celular en macrófagos RAW tras inflamación producida con LPS y tratamiento con los distintos compuestos **12-13**. Los controles son DMSO: 1% DMSO; LPS solo: LPS (100 ng/mL); LPS + RES 10 uM: LPS (100 ng/mL) + resveratrol.

10 **FIG. 9.** Viabilidad celular en macrófagos RAW tras inflamación producida con LPS y tratamiento con los distintos compuestos **14-15**. Los controles son DMSO: 1% DMSO; LPS solo: LPS (100 ng/mL); LPS + RES 10 uM: LPS (100 ng/mL) + resveratrol.

15 **FIG. 10.** Viabilidad celular en macrófagos RAW tras inflamación producida con LPS y tratamiento con los distintos compuestos **16-20**. Los controles son DMSO: 1% DMSO; LPS solo: LPS (100 ng/mL); LPS + RES 10 uM: LPS (100 ng/mL) + resveratrol.

FIG. 11. Concentración de TNF-alfa en medio de cultivo tras inflamación por LPS en macrófagos RAW y tratamiento con los distintos compuestos **2-9**.

20 **FIG. 12.** Concentración de NO en medio de cultivo tras inflamación por LPS en macrófagos RAW y tratamiento con los distintos compuestos **2-9**.

FIG. 13. Concentración de IL6 en medio de cultivo tras inflamación por LPS en macrófagos RAW y tratamiento con los distintos compuestos **2-9**.

25 **FIG. 14.** Actividad AChE respecto al control de los compuestos RES, **6, 8 y 9**. Se llevó a cabo un test estadístico ANOVA seguido del test de Dunnett de comparación múltiple. Se considera significatividad cuando #P<0.05 respecto al Control; *P<0.05, **P<0.01 respecto al Control + PTZ.

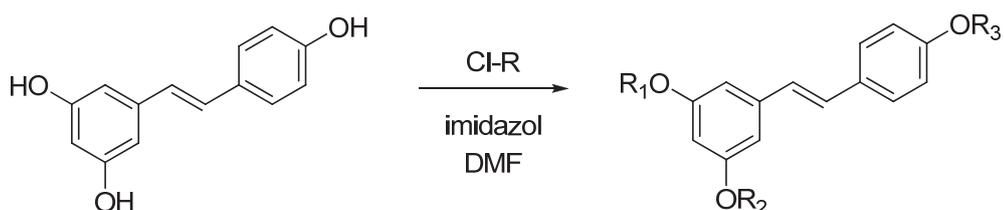
30 **FIG. 15.** Actividad AChE respecto al control de los compuestos RES, **11, 14, 15 y 17**. Se llevó a cabo un test estadístico ANOVA seguido del test de Dunnett de comparación múltiple. Se considera significatividad cuando #P<0.05 respecto al Control; *P<0.05, **P<0.01 respecto al Control + PTZ.

35

EJEMPLOS

A continuación se ilustrará la invención mediante unos ensayos realizados por los inventores, que pone de manifiesto la efectividad del producto de la invención.

5

Ejemplo 1: síntesis de los derivados sililados de resveratrol.

R = Terbutildimetilsilil (TBDMS)

1: R₁ = R₂ = R₃ = TBDMS2: R₁ = R₃ = TBDMS; R₂=H3: R₁ = R₂=TBDMS; R₃ = H

R= Triisopropilsilil (TIPS)

4: R₁ = R₂ = R₃ = TIPS5: R₁ = R₃ = TIPS; R₂=H6: R₁ = R₂ =TIPS; R₃ = H

R = Trietilsilil (TES)

7: R₁ = R₂ = R₃ = TES8: R₁ = R₃ = TES; R₂=H9: R₁ = R₂ =TES; R₃ = H10 **Método general de sililación.**

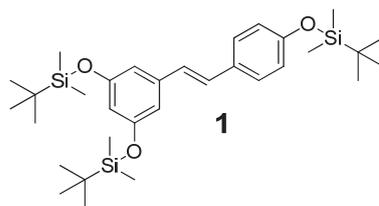
Se añadió resveratrol (1 eq.) e imidazol (2,5 eq.) a un matraz de fondo redondo con DMF (3 ml/mmol de resveratrol) en agitación y se enfrió a 0 °C. A continuación se adicionó gota a gota el correspondiente cloruro de sililo (1,4-1,55 eq.) en dos tandas, la primera mitad a t = 0 h y la segunda mitad a t = 3 h. La reacción se agitó durante un total de 6 h a temperatura ambiente. Entonces la mezcla de reacción se filtró, se diluyó en agua y se extrajo con acetato de etilo (3 x 20 mL). Las fases orgánicas combinadas se secaron con MgSO₄, se filtraron, se concentraron a sequedad y se purificaron por cromatografía en columna de sílica gel eluyendo con mezclas hexano/acetato de etilo.

20

Serie de derivados de tertbutildimetilsililo resveratrol.

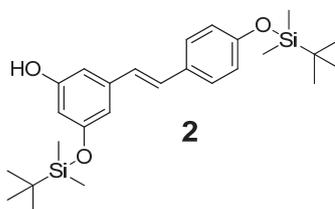
Siguiendo el método general, se utilizó resveratrol (830 mg, 3,64 mmol) y cloruro de tertbutildimetilsililo (849,55 mg, 5,64 mmol) para obtenerse los compuestos **1**, **2** y **3** además de los derivados monosililados tras purificar la mezcla de reacción por cromatografía en columna utilizando un gradiente de hexano/acetato de etilo (8:1 a 2:1).

25

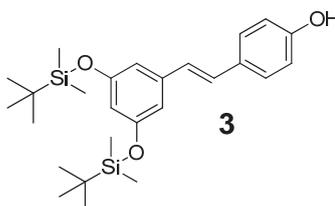


3,4',5-O-tri-tertbutildimetilsilil resveratrol, compuesto **1**. Rendimiento = 5.8 %; $R_f = 0.9$
(Hexano : acetato de etilo – 7:3).

5



3,4'-O-di-tertbutildimetilsilil resveratrol, compuesto **2**. Rendimiento = 22.1 %; $R_f = 0.65$
(Hexano : acetato de etilo – 7:3).



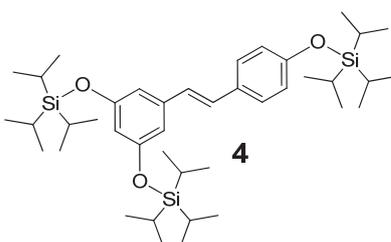
10

3,5-O-di-tertbutildimetilsilil resveratrol, compuesto **3**. Rendimiento = 6.4 %; $R_f = 0.55$
(Hexano : acetato de etilo – 7:3).

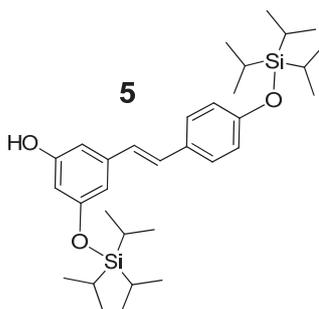
15 **Serie de derivados de triisopropilsilil resveratrol.**

Siguiendo el método general, se utilizó resveratrol (816 mg, 3,57 mmol) y cloruro de triisopropilsililo (1,19 mL, 5,54 mmol) para obtener los compuestos **4**, **5** y **6**, además de los derivados monosililados tras purificar la mezcla de reacción por cromatografía en columna utilizando un gradiente de hexano/acetato de etilo (10:1 a 1:1).

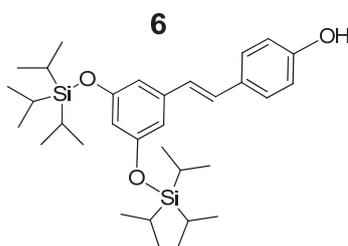
20



3,4',5-O-tri-triisopropilsilil resveratrol, compuesto **4**. Rendimiento = 19.4 %; R_f = 0.9 (Hexano : acetato de etilo – 3:1). RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ = 7.47 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.05 (d, J = 16.2 Hz, 1H, CH), 6.95 (dd, J = 12.4, 6.4 Hz, 3H, CH and H), 6.74 (s, 2H, H^2 and H^6), 6.44 (s, 1H, H^4), 1.41 – 1.33 (m, 9H, CH-Si), 1.29 – 1.16 (m, 54H, CH₃). RMN de ^{13}C (101 MHz, CDCl_3): δ = 157.10, 155.96, 139.44, 130.45, 128.39, 127.73, 126.83, 120.17, 111.26, 110.94, 18.02, 12.78.



10 3,4'-O-di-triisopropilsilil resveratrol, compuesto **5**. Rendimiento = 26.1 %; R_f = 0.65 (Hexano : acetato de etilo – 3:1). RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ = 7.34 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 6.96 (d, J = 16.2 Hz, 1H), 6.83 (t, J = 12.0 Hz, 3H), 6.64 (s, 1H), 6.55 (s, 1H), 6.33 (s, 1H), 1.30-1.22 (m, 6H), 1.11 (dd, J = 16.0, 7.4 Hz, 36H). RMN de ^{13}C (101 MHz, CDCl_3): δ = 158.14, 157.12, 155.68, 139.63, 130.56, 127.98, 127.47, 126.57, 119.77, 109.57, 106.15, 106.06, 17.40, 17.37, 17.10, 12.62, 12.59, 12.32. TOF MS-ES, masa calculada: $\text{C}_{32}\text{H}_{51}\text{O}_3\text{Si}_2$ [M - H] = 539.3377, masa encontrada: [M - H] = 539.3390.



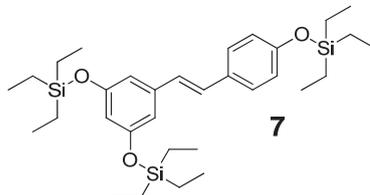
20

3,5-O-di-triisopropilsilil resveratrol, compuesto **6**. Rendimiento = 8.7 %; R_f = 0.5 (Hexano : acetato de etilo – 3:1).

Serie de derivados de trietilsilil resveratrol.

25 Siguiendo el método general, se utilizó resveratrol (809 mg, 3,54 mmol) y cloruro de etilsililo (0,92 mL, 5,49 mmol) para obtener los compuestos **7**, **8** y **9**, además de los

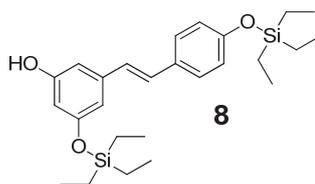
derivados monosililados tras purificar la mezcla de reacción por cromatografía en columna utilizando un gradiente de hexano/acetato de etilo (10:1 a 1:1).



5

3,4',5-O-tri-triethylsilyl resveratrol, compuesto **7**. Rendimiento = 3.8 %; R_f = 0.95 (Hexano : acetato de etilo – 3:1). RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ = 7.40 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 6.98 (d, J = 16.2 Hz, 1H), 6.90 – 6.82 (m, 3H), 6.64 (d, J = 2.0 Hz, 2H), 6.31 (t, J = 2.0 Hz, 1H), 1.04 (td, J = 7.8, 2.8 Hz, 26H), 0.78 (q, J = 7.9 Hz, 18H). RMN de ^{13}C (101 MHz, CDCl_3): δ = 156.61, 155.45, 139.48, 130.60, 128.44, 127.73, 126.76, 120.17, 111.41, 110.93, 6.66, 5.03. masa calculada: $\text{C}_{32}\text{H}_{55}\text{O}_3\text{Si}_3$ [M + H] = 571.3459, masa encontrada: [M + H] = 571.3460.

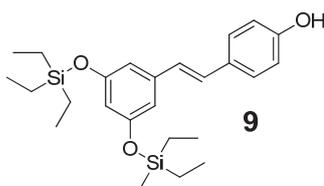
10



15

3,4'-O-di-triethylsilyl resveratrol, compuesto **8**. Rendimiento = 14.9 %; R_f = 0.6 (Hexano : acetato de etilo – 3:1). RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ = 7.40 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 6.98 (d, J = 16.2 Hz, 1H), 6.91 – 6.82 (m, 3H), 6.62 (s, 1H), 6.61 (s, 1H), 6.32 (s, 1H), 1.09 – 1.02 (m, 18H), 0.80 (q, J = 7.9 Hz, 12H). RMN de ^{13}C (101 MHz, CDCl_3): δ = 156.92, 156.69, 155.45, 139.94, 130.58, 128.82, 127.83, 126.47, 120.25, 110.96, 106.52, 106.40, 6.67, 6.64, 5.03. TOF MS-ES⁺, masa calculada: $\text{C}_{26}\text{H}_{41}\text{O}_3\text{Si}_2$ [M + H] = 457.2594, masa encontrada: [M + H] = 457.2593.

20



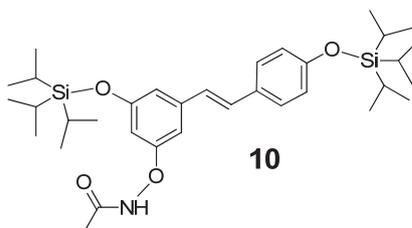
25

3,5-O-di-triethylsilyl resveratrol, compuesto **9**. Rendimiento = 6.8 %; R_f = 0.5 (Hexano : acetato de etilo – 3:1). RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3): 7.37 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 6.96 (d,

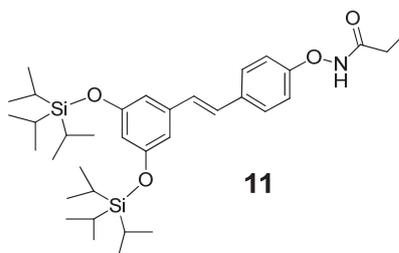
$J = 16.2$ Hz, 1H), 6.82 (t, $J = 12.6$ Hz, 3H), 6.63 (s, 2H), 6.25 (s, 1H), 1.02 (t, $J = 7.9$ Hz, 18H), 0.76 (q, $J = 7.9$ Hz, 12H). RMN de ^{13}C (101 MHz, CDCl_3): $\delta = 157.11$, 156.55, 140.04, 128.84, 128.66, 127.64, 127.55, 125.16, 115.19, 110.99, 110.08, 48.34, 48.13, 47.92, 47.70, 47.49, 47.28, 47.06, 5.77, 4.66. TOF MS-ES⁺, masa calculada: $\text{C}_{26}\text{H}_{41}\text{O}_3\text{Si}_2$ [M + H] = 457.2594, masa encontrada: [M + H] = 457.2586.

Serie de derivados de triisopropilsilil y etil carbamida resveratrol.

A una solución de 3,4'-ditriisopropilsilil resveratrol o 3,5-ditriisopropilsilil resveratrol (1 eq.) en diclorometano se añadió isocianato de etilo (1,5 eq.) y trietilamina (2 eq.). Tras 1 h de reacción a temperatura ambiente, la reacción se concentró y se purificó en una columna de cromatografía eluyendo con hexano: acetato de etilo (de 2:1 a 0:1).



3,4'-O-ditriisopropilsilil-5-ethylcarbamato resveratrol, compuesto **10**. Rendimiento = 80.2 %. $R_f = 0.9$ (Hexano : acetato de etilo – 5:1). RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3): $\delta = 7.39$ (d, $J = 8.5$ Hz, 2H), 7.02 (d, $J = 16.2$ Hz, 1H), 6.89 (dd, $J = 14.6, 5.9$ Hz, 5H), 6.60 (s, 1H), 3.40 – 3.26 (m, 2H), 1.30 (ddd, $J = 10.6, 7.4, 3.7$ Hz, 9H), 1.15 (dd, $J = 7.0, 3.1$ Hz, 36H). RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3): $\delta = 157.04, 156.29, 152.30, 139.75, 130.38, 129.38, 128.01, 126.25, 120.39, 115.12, 112.30, 36.38, 18.21, 18.18, 17.97, 15.40, 12.95, 12.93, 12.57$. TOF MS-ES⁺, masa calculada: $\text{C}_{35}\text{H}_{57}\text{NO}_4\text{Si}_2$ [M + H] = 612.3904, masa encontrada: [M + H] = 612.3907.



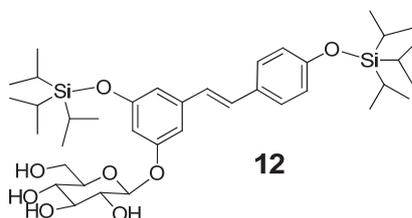
25

3,5-O-ditriisopropilsilil-4-ethylcarbamato resveratrol, compuesto **11**. Rendimiento = 85.6 %. $R_f = 0.9$ (Hexano : acetato de etilo – 5:1). RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3): $\delta = 7.51$

(d, $J = 8.0$ Hz, 2H), 7.15 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H), 7.01 (d, $J = 16.4$ Hz, 1H), 6.93 (d, $J = 16.1$ Hz, 1H), 6.67 (s, 2H), 6.38 (s, 1H), 3.41 – 3.28 (m, 2H), 1.32 – 1.22 (m, 9H), 1.15 (d, $J = 7.2$ Hz, 36H). RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3): $\delta = 157.31, 157.25, 139.15, 128.14, 128.00, 127.59, 121.99, 116.20, 116.04, 112.17, 111.61, 111.38, 45.95, 36.41, 18.20, 12.95$. TOF MS-ES⁺, masa calculada: $\text{C}_{35}\text{H}_{57}\text{NO}_4\text{Si}_2$ [M + H] = 612.3904, masa encontrada: [M + H] = 612.3900.

Serie de derivados de triisopropilsilil glucosil resveratrol.

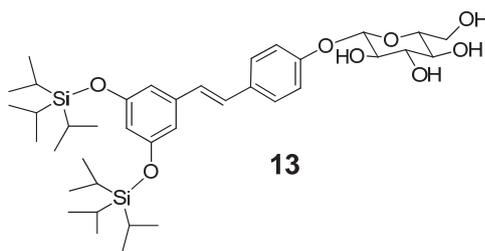
Bajo agitación y atmosfera inerte de argón, se disolvió 3,4'-ditriisopropilsilil resveratrol o 3,5-ditriisopropilsilil resveratrol (1 eq.) en 15 mL de diclorometano anhidro y se añadió tricloroacetimidato de peracetilglucosa (1,5 eq.) y trifluoro de boro eterato (0,1 eq.). Tras 30 min de reacción, se añadió 5 mL de trietilamina, se concentró y se añadió a una columna de purificación de gel de sílica eluyendo con una mezcla de hexano y acetato de etilo (5:1). El producto obtenido se disolvió en una mezcla de diclorometano, agua y metanol (5 mL, 2:1:2) y se añadió bicarbonato de sodio (3 eq.). Tras la desprotección de los grupos acetato de la unidad de glucosa (24-48 h), la reacción se concentró y purificó por cromatografía en columna eluyendo con hexano: acetato de etilo (de 1:1 a 1:3).



20

3,4'-O-ditriisopropilsilil-5-glucosil resveratrol, compuesto **12**. Rendimiento = 70.6 %. $R_f = 0.05$ (Hexano: acetato de etilo – 1:3). RMN de ^1H (500 MHz, CD_3OD): $\delta = 7.43$ (d, $J = 8.6$ Hz, 2H), 7.05 (d, $J = 16.3$ Hz, 1H), 6.98 – 6.89 (m, 2H), 6.87 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H), 6.70 (s, 1H), 6.55 (t, $J = 2.0$ Hz, 1H), 4.92 – 4.88 (m, 1H), 3.94 – 3.88 (m, 1H), 3.75 (dd, $J = 11.9, 4.8$ Hz, 1H), 3.52 – 3.38 (m, 4H), 1.36 – 1.23 (m, 6H), 1.18 – 1.10 (m, 36H). RMN de ^{13}C (126 MHz, CD_3OD): $\delta = 158.94, 156.93, 155.80, 139.83, 130.51, 128.55, 127.51, 126.04, 119.69, 111.96, 107.30, 107.07, 101.13, 76.86, 76.59, 73.48, 69.90, 61.01, 17.05, 16.99, 12.53, 12.51$. TOF MS-ES⁺, masa calculada: $\text{C}_{38}\text{H}_{62}\text{O}_8\text{Si}_2$ [M + Na] = 725.3881, masa encontrada: [M + Na] = 725.3682.

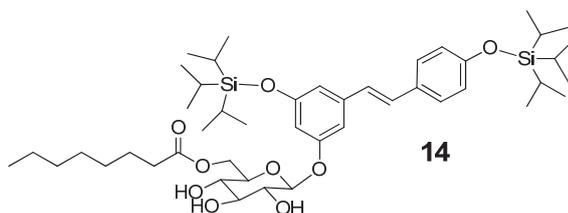
30



3,5-O-di(triisopropilsilil)-4'-glucosil resveratrol, compuesto **13**. Rendimiento = 75.3 %. R_f = 0.05 (Hexano: acetato de etilo – 1:3). RMN de ^1H (500 MHz, CD_3OD): δ = 7.48 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.09 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 6.95 (q, J = 16.3 Hz, 3H), 6.66 (d, J = 2.0 Hz, 2H), 6.32 (t, J = 2.1 Hz, 1H), 4.96 – 4.90 (m, 1H), 3.91 (dd, J = 12.1, 1.9 Hz, 1H), 3.73 (dd, J = 12.1, 5.3 Hz, 1H), 3.51 – 3.47 (m, 2H), 3.45 (dd, J = 5.0, 1.7 Hz, 1H), 3.44 – 3.38 (m, 1H), 1.31 – 1.23 (m, 6H), 1.14 (d, J = 7.3 Hz, 36H). RMN de ^{13}C (126 MHz, CD_3OD): δ = 157.41, 156.96, 139.63, 131.54, 128.05, 127.37, 126.65, 116.54, 110.93, 110.28, 100.83, 76.75, 76.57, 73.49, 69.94, 61.10, 17.05, 12.55. TOF MS-ES⁺, masa calculada: $\text{C}_{38}\text{H}_{62}\text{O}_8\text{Si}_2$ [M + Na] = 725.3881, masa encontrada: [M + Na] = 725.3907.

Serie de derivados de triisopropilsilil octanoil-glucosil resveratrol.

Se disolvió 3,4'-O-di(triisopropilsilil)-5-glucosil resveratrol o 3,5-O-di(triisopropilsilil)-4'-glucosil resveratrol (1 eq.) en metil tert-butil éter y se añadió octanoato de vinilo (3 eq.) y la enzima Lypozyme TL IM ® (misma cantidad en gramos que el derivado de resveratrol). Tras 3 días de reacción, se filtró la enzima y se lavó con acetato de etilo y metanol. Tras la concentración del disolvente, se purificó por cromatografía en columna de sílica eluyendo con hexano: acetato de etilo (de 2:1 a 1:3).



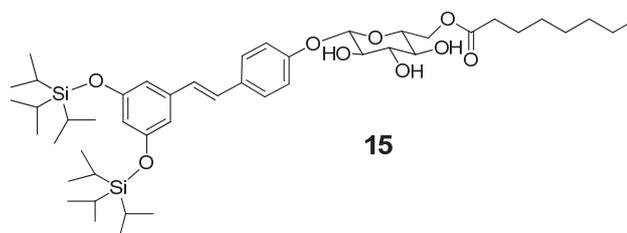
20

3,4'-O-di(triisopropilsilil)-5-(6-octanoil)glucosil resveratrol, compuesto **14**. Rendimiento = 75.3 %. R_f = 0.05 (Hexano: acetato de etilo – 1:3). RMN de ^1H (500 MHz, CDCl_3): δ = ^1H NMR (500 MHz, cdcl_3) δ = 7.37 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.12 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 6.98 (d, J = 16.1 Hz, 2H), 6.87 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 6.75 (s, 1H), 6.73 (s, 1H), 4.94 – 4.87 (m, 1H), 4.75 – 4.70 (m, 1H), 4.59 – 4.48 (m, 2H), 3.69 – 3.60 (m, 3H), 1.28 – 1.25 (m, 18H), 1.15 – 1.07 (m, 36H), 0.91 – 0.89 (m, 3H). RMN de ^{13}C (126 MHz, CDCl_3): δ = 171.07, 139.75, 130.16, 127.72, 126.19, 120.16, 119.68, 115.09, 112.90, 109.58,

25

107.50, 106.00, 104.78, 102.13, 100.89, 66.80, 60.38, 45.71, 38.73, 34.00, 31.91, 30.40, 29.69, 29.35, 28.91, 24.47, 23.78, 22.68, 21.03, 20.82, 17.94, 17.89, 17.86, 14.18, 14.10, 12.67, 12.62, 12.54, 10.96, 8.76. TOF MS-ES-, masa calculada: $C_{46}H_{76}O_9Si_2$ [M - H] = 827.4950, masa encontrada: [M - H] = 827.4922.

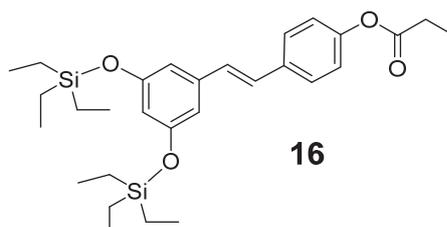
5



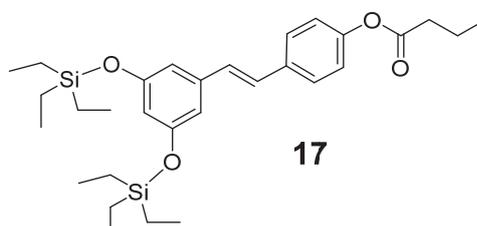
3,5-O-diisopropilsilil-4'-(6-octanoil) glucosil resveratrol, compuesto **15**. Rendimiento = 15.5 %. R_f = 0.07 (Hexano: acetato de etilo – 1:2). RMN de 1H (300 MHz, $CDCl_3$): δ 7.45 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.07 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 6.93 (q, J = 16.2 Hz, 2H), 6.66 (s, 2H), 6.37 (s, 1H), 4.96 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 4.43 (m, 2H), 3.77 – 3.55 (m, 4H), 2.36 (t, J = 7.5 Hz, 2H), 1.63 (d, J = 6.8 Hz, 2H), 1.29 – 1.24 (m, 8H), 1.14 (d, J = 7.0 Hz, 36H), 0.92 – 0.84 (m, 3H). RMN de ^{13}C (75 MHz, $CDCl_3$): δ = 174.78, 157.28, 139.28, 132.63, 127.93, 117.30, 111.52, 74.32, 73.59, 34.47, 31.88, 29.97, 29.36, 29.17, 25.12, 22.84, 18.18, 14.29, 12.94. TOF MS-ES⁺, masa calculada: $C_{46}H_{76}O_9Si_2$ [M + Na] = 851.4926, masa encontrada: [M + Na] = 851.4966.

Serie de derivados de trietilsilil resveratrol con grupos acilo.

Se disolvió 3,5-O-trietilsilil resveratrol (**9**) (1 eq) en tert-butanol y se añadió el éster vinílico del ácido graso correspondiente (6 eq) y Novozyme 435® (100mg aprox.). Se dejó la reacción evolucionar a 50°C bajo agitación orbital durante 60 h. Pasado este tiempo se filtró la reacción para eliminar la enzima y se arrastró con un poco de metanol. El crudo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílica en gradiente usando como fase móvil una mezcla de hexano y acetato de etilo (100:0 - 1:1).



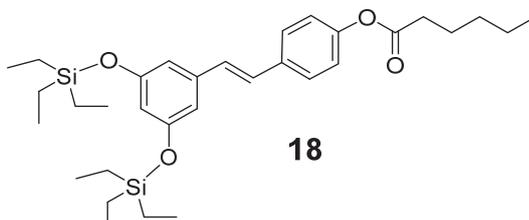
3,5-O-trietilsilil-4'-propanoil resveratrol, compuesto **16**. Rendimiento = 34.0 %. R_f = 0.35 (Hexano: acetato de etilo – 8:1). RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ = 7.37 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 6.94 (d, J = 16.2 Hz, 1H), 6.87 – 6.73 (m, 3H), 6.60 (d, J = 2.3 Hz, 2H), 6.28 (t, J = 2.1 Hz, 1H), 2.33 (q, 2H), 1.66 (t, 3H), 1.01 (t, J = 7.9 Hz, 18H), 0.75 (q, J = 7.9 Hz, 12H). RMN de ^{13}C (101 MHz, CDCl_3): δ = 180.10 (CO), 156.55 (2x Cq), 155.26 (Cq), 139.39 (Cq), 130.20 (Cq), 128.24 (CH arom), 127.91 (2x CH arom), 126.60 (CH arom), 115.56 (2x CH arom), 111.38 (2x CH arom), 110.93 (CH arom), 29.67 (CH_2CO), 14.06 ($\text{CH}_3 \text{CH}_2\text{CO}$), 6.60 (6x CH_2Si), 5.00 (6x $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{Si}$).



10

3,5-O-trietilsilil-4'-butanoil resveratrol, compuesto **17**. Rendimiento = 39.0 %. R_f = 0.29 (Hexano: acetato de etilo – 8:1). RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ = 7.37 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 6.93 (d, J = 16.2 Hz, 1H), 6.87 – 6.76 (m, 3H), 6.60 (d, J = 2.2 Hz, 2H), 6.27 (t, J = 2.1 Hz, 1H), 2.34 (t, 2H), 1.66 (m, 2H), 1.00 (t, J = 7.9 Hz, 18H), 0.94 (t, 3H), 0.74 (q, J = 7.9 Hz, 12H). RMN de ^{13}C (101MHz, CDCl_3): δ = 179.26 (CO), 156.55 (2x Cq), 155.32 (Cq), 139.40 (Cq), 130.14 (Cq), 128.25 (CH arom), 127.91 (2x CH arom), 126.56 (CH arom), 115.57 (2x CH arom), 111.38 (2x CH arom), 110.91 (CH arom), 29.65 (CH_2CO), 22.66 (CH_2CH_3), 14.06 (CH_3), 6.60 (6x CH_2Si), 4.99 (6x $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{Si}$).

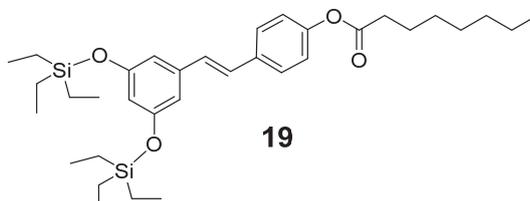
20



3,5-O-trietilsilil-4'-hexanoil resveratrol, compuesto **18**. Rendimiento = 66.0 %. R_f = 0.29 (Hexano: acetato de etilo – 8:1). RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ = 7.36 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 6.93 (d, J = 16.2 Hz, 1H), 6.85 – 6.76 (m, 3H), 6.59 (d, J = 2.2 Hz, 2H), 6.26 (t, J = 2.2 Hz, 1H), 2.33 (t, J = 7.5 Hz, 2H), 1.70 – 1.56 (m, 2H), 1.32 (m, 2H), 1.00 (t, J = 7.9 Hz, 18H), 0.92 – 0.84 (m, 3H), 0.79 – 0.69 (m, 12H). RMN de ^{13}C (101 MHz, CDCl_3): δ = 180.26 (CO), 156.54 (2x Cq), 155.39 (Cq), 139.41 (Cq), 130.07 (Cq), 128.28 (CH arom), 127.88 (2x CH arom), 126.49 (CH arom), 115.57 (2x CH arom), 111.36 (2x CH

25

arom), 110.88 (CH arom), 34.02 (CH₂CO) , 31.16 (CH₂ CH₂), 24.33 (CH₂ CH₂), 22.24 (CH₂ CH₃), 13.80 (CH₃), 6.58 (6xCH₂Si), 4.98 (6x CH₃CH₂Si).

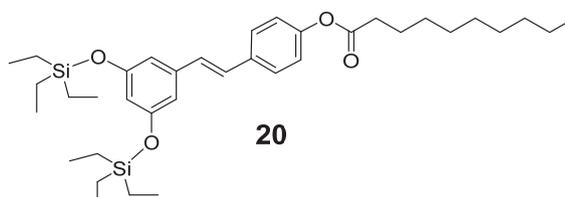


5

3,5-O-triethylsilyl-4'-octanoil resveratrol, compuesto **19**. Rendimiento = 63.0 %. R_f = 0.25 (Hexano: acetato de etilo – 8:1). RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ = 7.36 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 6.93 (d, J = 16.3 Hz, 1H), 6.87 – 6.72 (m, 3H), 6.59 (d, J = 2.2 Hz, 2H), 6.26 (t, J = 2.2 Hz, 1H), 2.33 (t, J = 7.5 Hz, 2H), 1.62 (q, J = 7.4 Hz, 2H), 1.29 (m, 8H), 1.00 (t, J = 7.9 Hz, 18H), 0.86 (t, J = 6.6 Hz, 3H), 0.74 (q, J = 7.9 Hz, 12H). RMN de ¹³C (101 MHz, CDCl₃): δ = 180.38 (CO), 156.54 (2x Cq), 155.43 (Cq), 139.40 (Cq), 130.04 (Cq), 128.27 (CH arom), 127.87 (2x CH arom), 126.48 (CH arom), 115.56 (2x CH arom), 111.34 (2x CH arom), 110.87 (CH arom), 34.07 (CH₂CO), 31.58 (CH₂ CH₂), 28.97 (CH₂ CH₂), 28.85 (CH₂ CH₂), 24.64 (CH₂ CH₂), 22.54 (CH₂ CH₃), 13.98 (CH₃), 6.58 (6xCH₂Si), 4.98 (6x CH₃CH₂Si).

10

15



3,5-O-triethylsilyl-4'-decanoato resveratrol, compuesto **20**. Rendimiento = 89.0 %. R_f = 0.25 (Hexano: acetato de etilo – 8:1). RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ = 7.36 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 6.93 (d, J = 16.2 Hz, 1H), 6.88 – 6.74 (m, 3H), 6.59 (d, J = 2.2 Hz, 2H), 6.26 (t, J = 2.2 Hz, 1H), 2.33 (t, J = 7.5 Hz, 2H), 1.62 (q, J = 7.4 Hz, 2H), 1.41 – 1.18 (m, 12H), 1.00 (t, J = 7.9 Hz, 18H), 0.86 (t, J = 6.8 Hz, 3H), 0.74 (q, J = 7.8 Hz, 12H). RMN de ¹³C (101 MHz, CDCl₃): δ = 180.43 (CO), 156.54 (2x Cq), 155.48 (Cq), 139.42 (Cq), 130.00 (Cq), 128.30 (CH arom), 127.86 (2x CH arom), 126.44 (CH arom), 115.57 (2x CH arom), 111.34 (2x CH arom), 110.86 (CH arom), 34.08 (CH₂CO), 31.82 (CH₂ CH₂), 29.35 (CH₂ CH₂), 29.21 (CH₂ CH₂), 29.20 (CH₂ CH₂), 29.02 (CH₂ CH₂), 24.64 (CH₂ CH₂), 22.62 (CH₂ CH₃), 14.02 (CH₃), 6.57 (6xCH₂Si), 4.98 (6x CH₃CH₂Si).

20

25

Ejemplo 2: Ensayos de viabilidad y neuroprotección.

Se cultivó la línea de neuroblastoma SH-SY5Y en placas petri pre-tratadas con colágeno (100µg/ml) con medio F12 suplementado con penicilina/estreptomicina y un
5 10% de suero bovino fetal inactivado.

Los ensayos de viabilidad celular con neuronas se hicieron en placas de 96 pocillos pre-tratadas con colágeno sembrando 20.000 células/pocillo en un volumen de 100 µL e incubando las células 24h antes de la adición de los compuestos. Los compuestos a
10 ensayar se disolvieron en DMSO y se añadieron a tres concentraciones distintas (1, 10 y 100 µM) para determinar la toxicidad de los mismos. El porcentaje final de DMSO en cada pocillo se ajustó al 1%. La viabilidad celular se evaluó 24h después de la adición de los compuestos mediante el ensayo de MTT, de acuerdo con el procedimiento del fabricante. Los valores medios y las desviaciones estándares se
15 calcularon a partir de al menos ocho medidas distintas de varios experimentos independientes.

Para el ensayo de neuroprotección, las neuronas se cultivaron y sembraron de igual manera que para el ensayo de viabilidad celular. Los compuestos a ensayar se
20 disolvieron en DMSO y se añadieron a tres concentraciones distintas (1, 10 y 100 µM) y tras una incubación de 10 minutos se añadió peróxido de hidrógeno (100 µM) al medio. El porcentaje final de DMSO en cada pocillo se ajustó al 1%. La viabilidad celular se evaluó 24h después de la adición de los compuestos mediante el ensayo de MTT, de acuerdo con el procedimiento del fabricante. Los valores medios y las
25 desviaciones estándares se calcularon a partir de al menos ocho medidas distintas de varios experimentos independientes. La recuperación neuronal se calculó normalizando los resultados de los experimentos de viabilidad neuronal tras la adición de los compuestos de la invención y de H₂O₂ a la del control positivo de cada experimento (neuronas + H₂O₂).

30 Se observa que el control de RES 10 µM recupera hasta un 50% de viabilidad celular (Fig.1 a 5, indicado por la línea a trazos). En cambio muchos de los derivados sililados de la invención recuperan entre un 80 y 120% de viabilidad a concentraciones entre 1 y 100 µM. Algunos a 100 µM parecen mostrar toxicidad.

35

Ejemplo 3: Ensayo de inflamación.

Los macrófagos RAW 264.7 fueron cultivados en P75 con DMEM alta glucosa suplementado con penicilina/estreptomicina y un 10% de suero bovino fetal inactivado.

5

Los ensayos de viabilidad celular con macrófagos RAW se hicieron en placas de 96 pocillos sembrando 25.000 células/pocillo en un volumen de 100 μ L e incubando las células durante 4h antes de añadir los compuestos. Los compuestos a ensayar se disolvieron en DMSO y se añadieron a tres concentraciones distintas (1, 10 y 100 μ M) para determinar la toxicidad de los mismos. El porcentaje final de DMSO en cada pocillo se ajustó al 1%. La viabilidad celular se evaluó 24h después de la adición de los compuestos mediante el ensayo de MTT, de acuerdo con el procedimiento del fabricante. Los valores medios y las desviaciones estándares se calcularon a partir de al menos ocho medidas distintas de varios experimentos independientes.

10

15

Para el ensayo de mitigación del daño ocasionado por adición de LPS, los macrófagos RAW 264.7 se cultivaron de acuerdo al procedimiento arriba descrito. Los compuestos a ensayar se disolvieron en DMSO y se añadieron a tres concentraciones distintas (1, 10 y 100 μ M) y tras una incubación de 10 minutos se añadió LPS (100 ng/mL) al medio. El porcentaje final de DMSO en cada pocillo se ajustó al 1%. La viabilidad celular se evaluó 24h después de la adición de los compuestos mediante el ensayo de MTT, de acuerdo con el procedimiento del fabricante. Los valores medios y las desviaciones estándares se calcularon a partir de al menos ocho medidas distintas de varios experimentos independientes.

20

25

En este ensayo se observa que el control de resveratrol 10 μ M recupera hasta un 62% de viabilidad celular (Fig. 6 a 10, indicado por la línea a trazos). En cambio varios de los derivados siliados de la invención recuperan mayor viabilidad celular a concentraciones entre 1 y 100 μ M. Algunos a 100 μ M parecen mostrar toxicidad.

30

Ejemplo 4: Medidas de parámetros de inflamación en ensayo con LPS.

Para determinar la producción de citoquinas se sembraron 5×10^5 macrófagos RAW 264.7 en placas de 24 pocillos (0,5 ml por pocillo). Se añadieron entonces los compuestos a ensayar (10 μ M) y se estimuló o no a los macrófagos mediante adición de LPS (1 μ g/ml) al medio de cultivo. Pasadas 24 horas se midieron los niveles de IL-6

35

y TNF- α en los sobrenadantes mediante ELISA usando los anticuerpos de captura y biotinilados de BD PharMingen y PrepoTech siguiendo protocolos conocidos. Los niveles de NO en los sobrenadantes a 24 horas se midieron de manera indirecta mediante la determinación de la concentración de nitrito en el medio usando el reactivo de Griess según protocolo establecido. Se realizaron un mínimo de dos experimentos independientes y tres réplicas por experimento para cada valor medido. Los valores se expresan como la media \pm desviación estándar.

En el ensayo anterior se miden los niveles de varios parámetros de inflamación (TNF- α , NO e IL-6) mediante ELISA después del tratamiento con RES o con algunos de los compuestos de la invención (2, 3, 5, 6, 8 y 9).

Se observa que el control de RES 10 μ M disminuye considerablemente los parámetros inflamatorios (TNF- α , NO e IL-6) (Fig. 11, 12 y 13 respectivamente, indicado por la barra en negrita). En cambio varios de los derivados sililados de la invención mejoran a RES y disminuyen aún más estos parámetros.

Ejemplo 4: Evaluación de la capacidad neuroprotectora de varios compuestos sililados en un modelo de neurodegeneración en larva de pez cebra inducido por pentilentetrazol (PTZ).

El objetivo de este ensayo fue analizar el efecto protector de varios derivados de resveratrol en un modelo de neurotoxicidad inducida por la neurotoxina pentilentetrazol (PTZ). Como modelo experimental se utilizó la larva de pez cebra (*Danio rerio*) estudiando el efecto de los compuestos sobre la actividad acetilcolinesterasa (AChE) en larvas de 5 días post-fertilización (dpf).

Los estudios del sistema nervioso central (SNC) en el pez cebra, muestran que a las 24 horas de desarrollo el embrión ya tiene el cerebro segmentado y algunas estructuras como el tubo neural, la notocorda y las somitas (músculo y precursores de los huesos). A los 5 días post-fertilización (5 dpf), el animal tiene los órganos sensoriales formados como los ojos y los otolitos. Además, el corazón, el hígado, los riñones y el páncreas así como los sistemas circulatorio, digestivo y nervioso son completamente funcionales. A este tiempo, el animal es capaz de responder a estímulos visuales, olfatorios y mecánicos y comienza la búsqueda de alimento.

Los embriones de pez cebra fueron sembrados en 50 mL de agua de dilución (AD) en una placa Petri y crecidos hasta 5 dpf (estado larvario). Para la realización del ensayo, fueron utilizadas únicamente aquellas larvas que no presentaron ningún tipo de anomalía externa. Seguidamente, mediante el uso de una pipeta Pasteur, se transfirieron las larvas a una microplaca de 24 pocillos, de modo que cada pocillo contuviera cinco larvas realizándose diez réplicas por condición. En primer lugar, se realizó el pretratamiento de las larvas de 5 dpf. Para ello, las larvas fueron incubadas en un volumen de 2 mL de AD para los dos grupos Control (Control y Control + PTZ), de fisostigmina 20 μM (Phys, del término en inglés Physostigmine) que es un inhibidor comercial de la enzima AChE para el grupo Phys, y de los compuestos de ensayo a concentración 10 μM a 26 ± 1 °C durante 1 hora. Posteriormente, se realizó un recambio del medio y se incubaron las larvas con los compuestos en combinación con con PTZ 5 mM durante 6 horas a 26 ± 1 °C. Transcurrido este tiempo de incubación, se examinaron todas las larvas y se determinó que el estado general de las larvas era totalmente normal, sin ningún tipo de anomalía visible o comportamiento anómalo. Finalmente, las larvas fueron procesadas para el análisis de la actividad AChE.

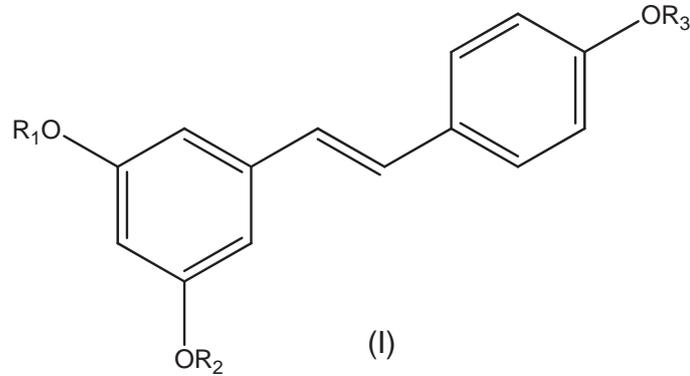
Para la determinación de los niveles de AChE, una vez finalizado el periodo experimental, se llevó a cabo el procesamiento de las larvas para la determinación de AChE según el protocolo técnico de estudio establecido. Las larvas fueron homogenizadas mecánicamente y las muestras se centrifugaron para la obtención del sobrenadante, los cuales fueron utilizados para la determinación de los niveles de la enzima AChE en función de los tratamientos administrados. Adicionalmente, se llevó a cabo la determinación de proteína total de cada grupo experimental según el protocolo técnico de estudio establecido. Finalmente, se tomaron como medida de referencia los niveles de AChE determinados en el grupo control, considerándolos como el 100%.

Los resultados de este ensayo mostraron que los derivados sililados **9** (3,5-ditriethylsilyl-resveratrol) y **15** (3,5-O-ditriisopropylsilyl-4'-(6-octanoil) glucosil resveratrol) previenen de manera significativa la disminución de la actividad AChE inducida por el PTZ en las larvas 5dpf, mostrando un claro efecto neuroprotector (ver Fig.14 y 15). Los derivados sililados **8**, **14** y **17** muestran un menor efecto neuroprotector similar al observado para resveratrol (**RES**).

35

REIVINDICACIONES

1. Uso de un compuesto de fórmula (I):



5 donde R_1 , R_2 y R_3 se seleccionan independientemente de entre un H, un grupo - $\text{SiR}_4\text{R}_5\text{R}_6$, un grupo $-\text{NH}(\text{CO})\text{R}_7$ o un glúcido, donde R_4 , R_5 y R_6 se seleccionan independientemente de alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$ lineal o ramificado o un grupo fenilo y R_7 es un alquilo $\text{C}_1\text{-C}_{12}$ lineal o ramificado, con la condición de que al menos uno de R_1 , R_2 y R_3 es un grupo $\text{SiR}_4\text{R}_5\text{R}_6$;

10 para la fabricación de un medicamento para el tratamiento o la prevención de enfermedades inflamatorias, neurológicas o neurodegenerativas.

2. Uso del compuesto según la reivindicación 1, donde R_1 y R_2 son un grupo $\text{SiR}_4\text{R}_5\text{R}_6$.

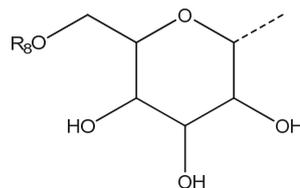
15

3. Uso de un compuesto según la reivindicación 2 donde R_3 es H.

4. Uso de un compuesto según la reivindicación 2 donde R_3 es $-\text{NH}(\text{CO})\text{R}_7$.

20

5. Uso de un compuesto según la reivindicación 2 donde R_3 es el siguiente glúcido:



R_8 se selecciona de entre H o $-\text{C}(\text{O})\text{-R}_9$ siendo R_9 un alquilo $\text{C}_1\text{-C}_{22}$ o un alquenoilo $\text{C}_1\text{-C}_{22}$.

25

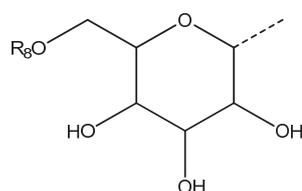
6. Uso del compuesto según la reivindicación 1, donde R_1 y R_3 son un grupo $SiR_4R_5R_6$.

7. Uso de un compuesto según la reivindicación 6 donde R_2 es H.

5

8. Uso de un compuesto según la reivindicación 6 donde R_2 es $-NH(CO)R_7$.

9. Uso de un compuesto según la reivindicación 6 donde R_2 es el siguiente glúcido:



10

R_8 se selecciona de entre H o $-C(O)-R_9$ siendo R_9 un alquilo C_1-C_{22} o un alqueno C_1-C_{22} .

10. Uso del compuesto según la reivindicación 1, donde R_1 , R_2 y R_3 son un grupo $SiR_4R_5R_6$.

15

11. Uso de un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones anteriores donde R_4 y R_5 son metilo y R_6 es tert-butilo.

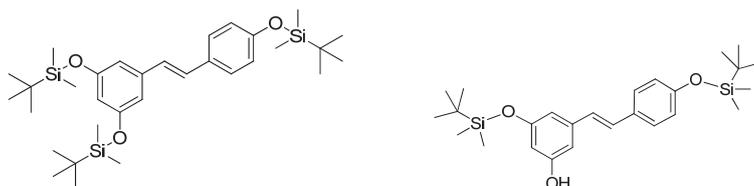
20

12. Uso de un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10 donde R_4 , R_5 y R_6 son etilo.

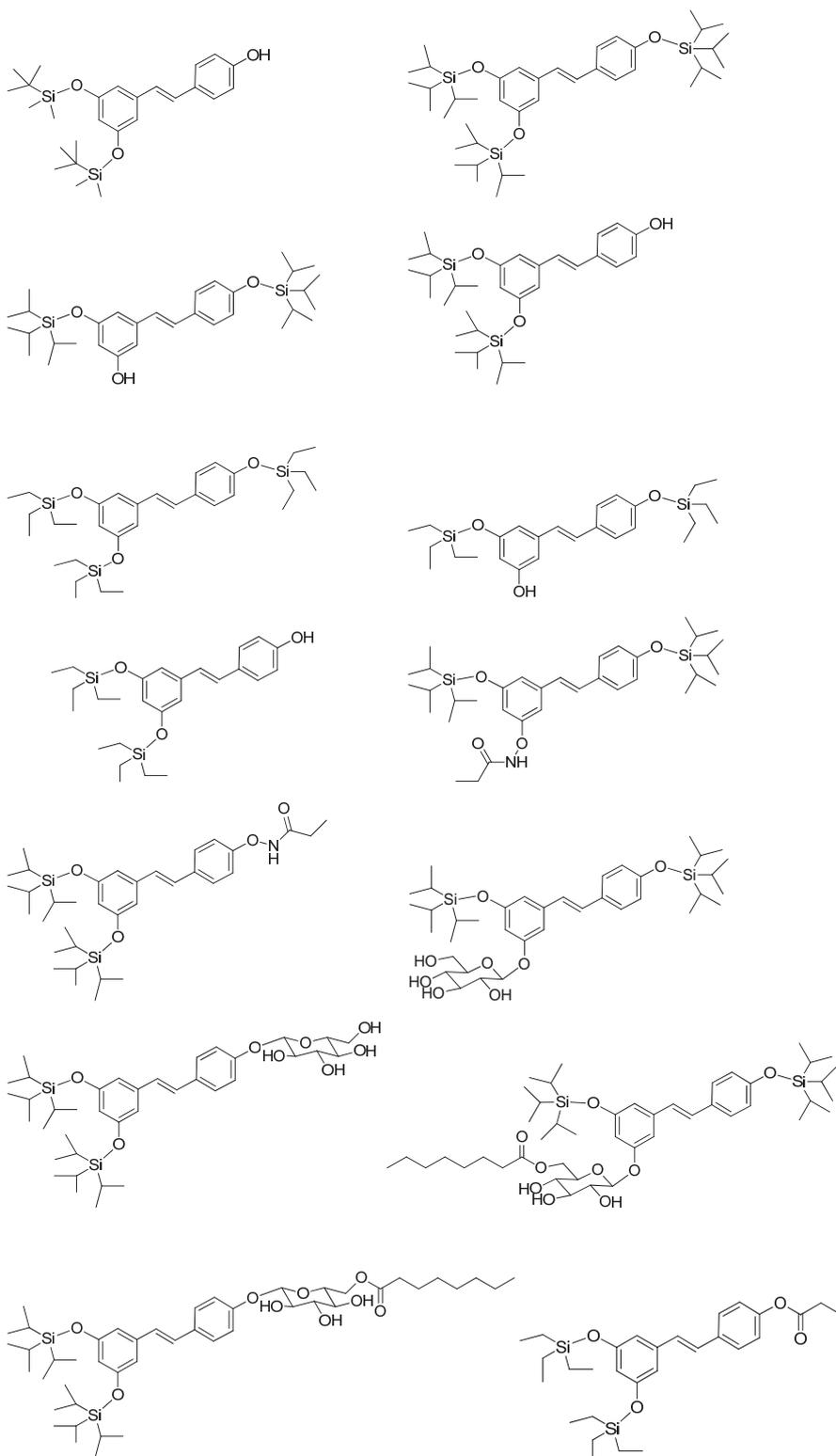
13. Uso de un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10 donde R_4 , R_5 y R_6 son isopropilo.

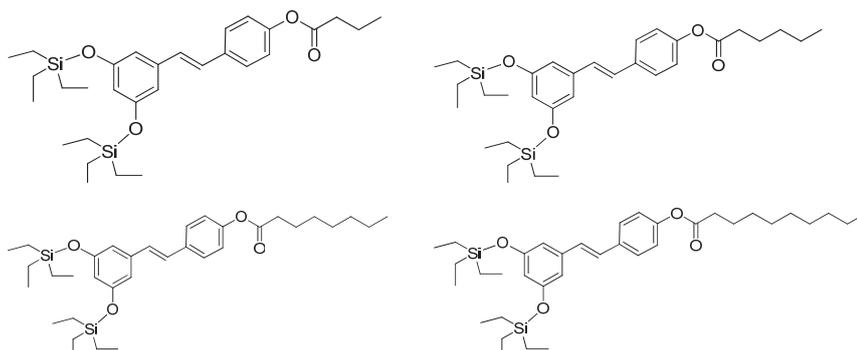
25

14. Uso de un compuesto según la reivindicación 1 que se selecciona del siguiente grupo:



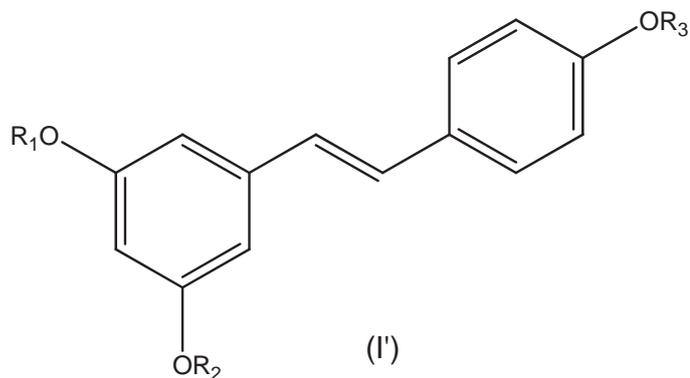
5





15. 5. Uso de un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones anteriores donde la enfermedad neurológica o neurodegenerativa se selecciona de entre enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson, enfermedad de Huntington, esclerosis múltiple, esclerosis lateral amiotrófica, demencia fronto-temporal, isquemia y epilepsia.

10 16. Compuesto de fórmula (I'):



15 donde R_1 , R_2 y R_3 se seleccionan independientemente de entre un H, un grupo - $\text{SiR}_4\text{R}_5\text{R}_6$, un grupo $-\text{NH}(\text{CO})\text{R}_7$ o un glúcido, donde R_4 , R_5 y R_6 se seleccionan independientemente de alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$ lineal o ramificado o un grupo fenilo y R_7 es un alquilo $\text{C}_1\text{-C}_{12}$ lineal o ramificado, con la condición de que al menos uno de R_1 , R_2 y R_3 es un grupo $\text{SiR}_4\text{R}_5\text{R}_6$ y

20 de que no es alguno de los siguientes compuestos:

- (E)-(5-(4-(trimetilsililoxi)estiril)-1,3-fenilen)bis(oxi)bis(trimetilsilano),
- (E)-4-(3,5-bis(triisopropilsililoxi)estiril)fenol,
- (E)-3-(*tert*-butildimetilsililoxi)-5-(4-(*tert*-butildimetilsililoxi)estiril)fenol,
- (E)-4-(3,5-bis(*tert*-butildimetilsililoxi)estiril)fenol,

- (E)-3-(*tert*-butildimetilsililoxi)-5-(4-hidroxiestiril)fenol,
- (E)-5-(4-(*tert*-butildimetilsililoxi)estiril)benceno-1,3-diol,
- (E)-(5-(4-(*tert*-butildimetilsililoxi)estiril)-1,3-fenilen)bis(oxi)bis(*tert*-butildimetilsilano).

5

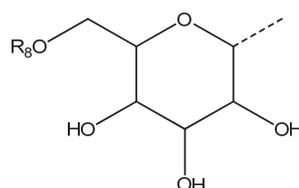
17. Compuesto según la reivindicación 16, donde R_1 y R_2 son un grupo $SiR_4R_5R_6$.

18. Compuesto según la reivindicación 17 donde R_3 es H.

10

19. Compuesto según la reivindicación 17 donde R_3 es $-NH(CO)R_7$.

20. Compuesto según la reivindicación 17 donde R_3 es el siguiente glúcido:



15

R_8 se selecciona de entre H o $-C(O)-R_9$ siendo R_9 es un alquilo C_1-C_{22} o un alquenilo C_1-C_{22} .

21. Compuesto según la reivindicación 16, donde R_1 y R_3 son un grupo $SiR_4R_5R_6$.

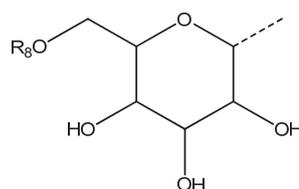
20

22. Compuesto según la reivindicación 21 donde R_2 es H.

23. Compuesto según la reivindicación 21 donde R_2 es $-NH(CO)R_7$.

24. Compuesto según la reivindicación 21 donde R_2 es el siguiente glúcido:

25



R_8 se selecciona de entre H o $-C(O)-R_9$ siendo R_9 es un alquilo C_1-C_{22} o un alquenilo C_1-C_{22} .

25. Compuesto según la reivindicación 16, donde R₁, R₂ y R₃ son un grupo SiR₄R₅R₆.

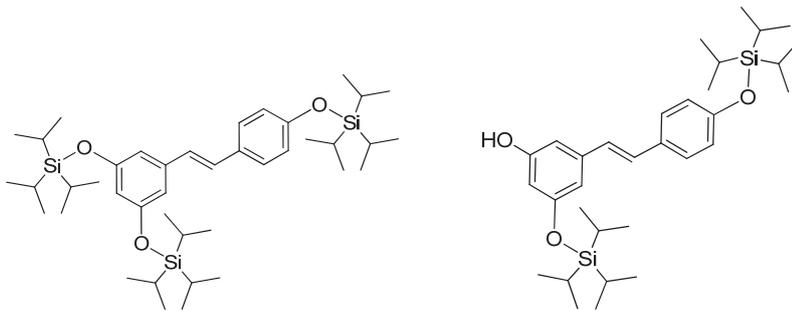
26. Compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 16 a 25 donde R₄ y R₅ son metilo y R₆ es tert-butilo.

5

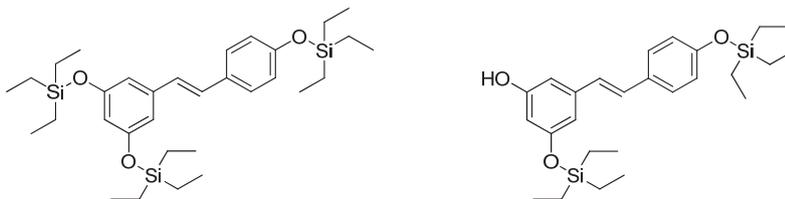
27. Compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 16 a 25 donde R₄, R₅ y R₆ son etilo.

28. Compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 16 a 25 donde R₄, R₅ y R₆ son isopropilo.

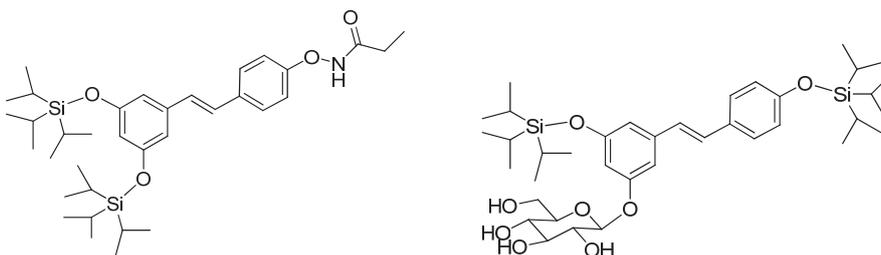
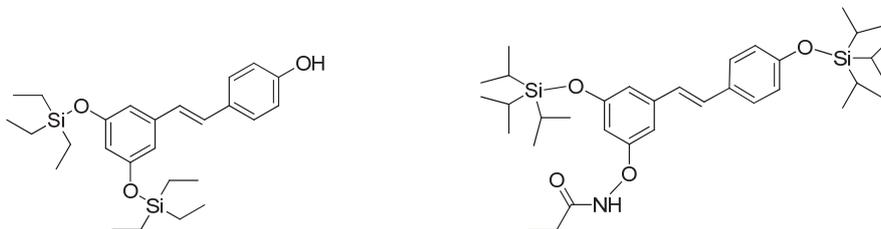
29. Compuesto de fórmula (I') según la reivindicación 16 que se selecciona del siguiente grupo:

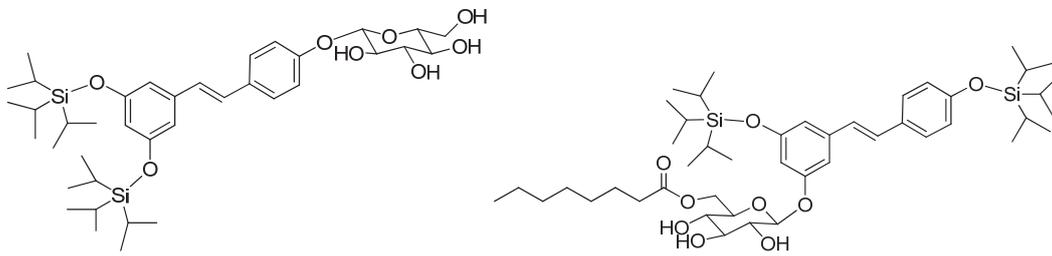


15

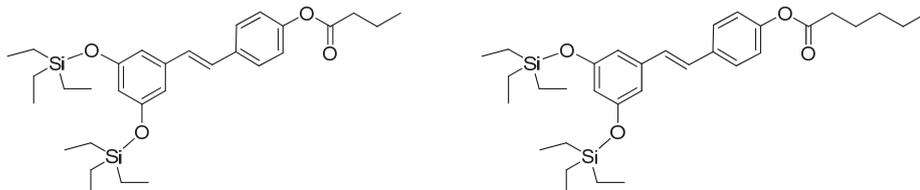
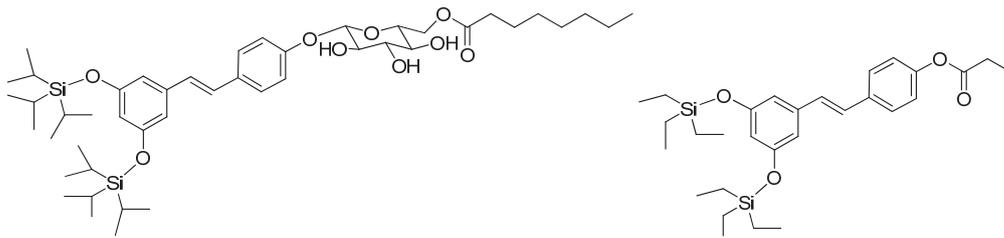


20

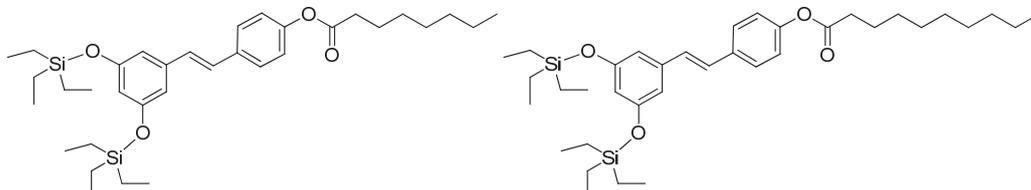




5



10



30. Uso del compuesto de fórmula (I') según las reivindicaciones 16 a 29 para la fabricación de un medicamento.

15

31. Composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula (I') según cualquiera de las reivindicaciones 16 a 29.

FIG. 1

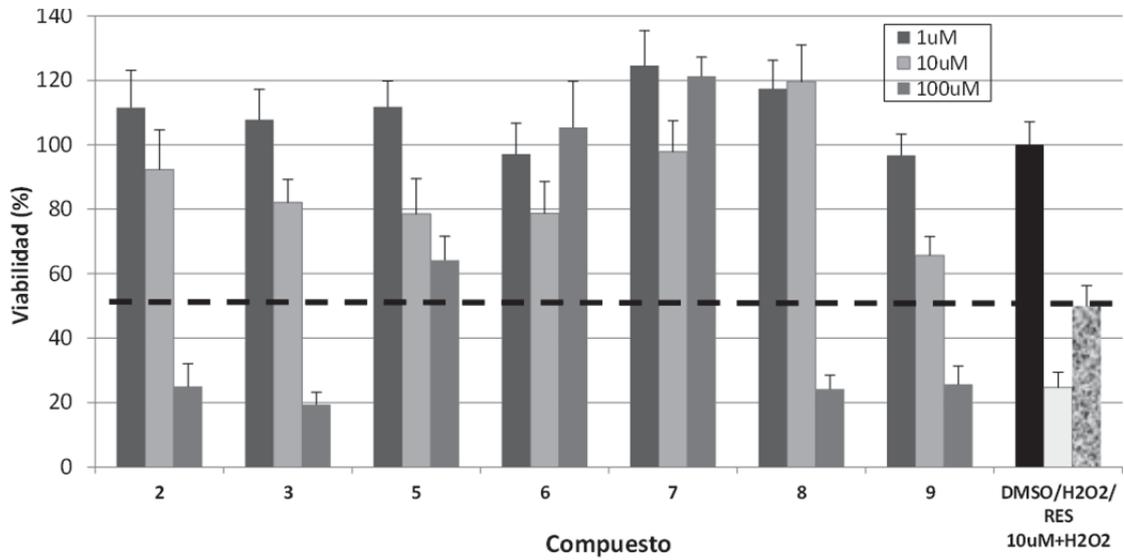


FIG. 2

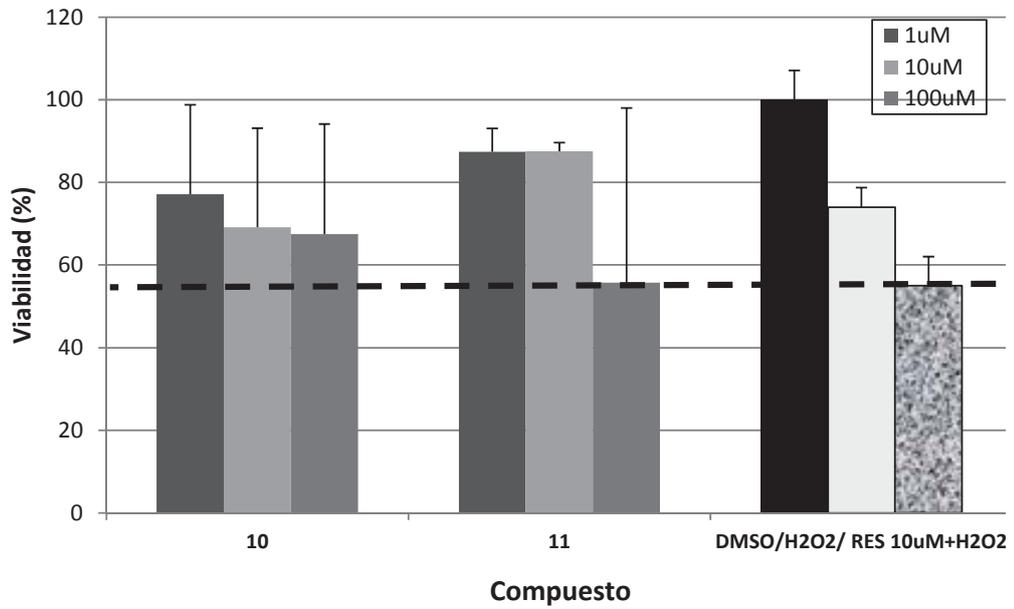


FIG. 3

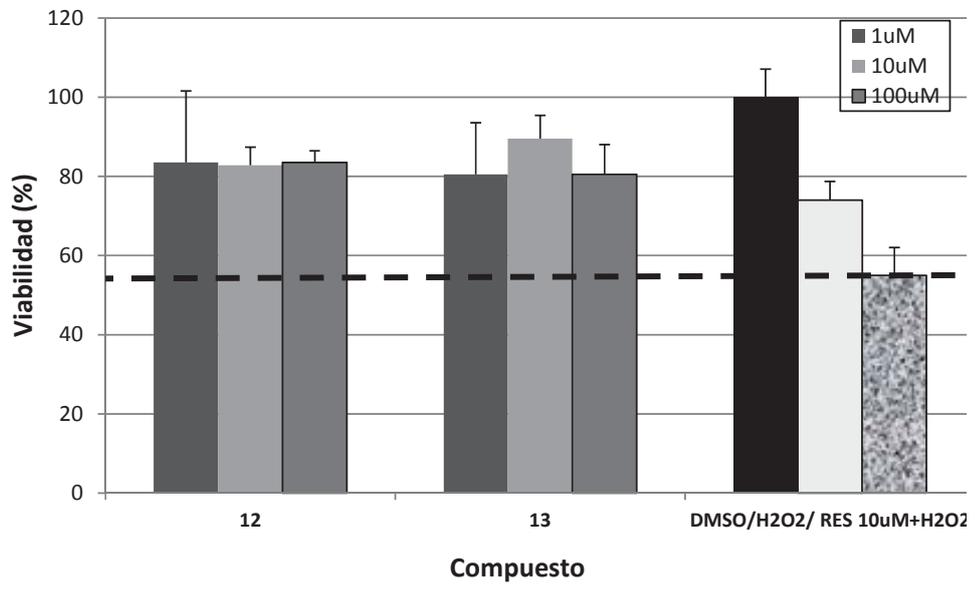


FIG. 4

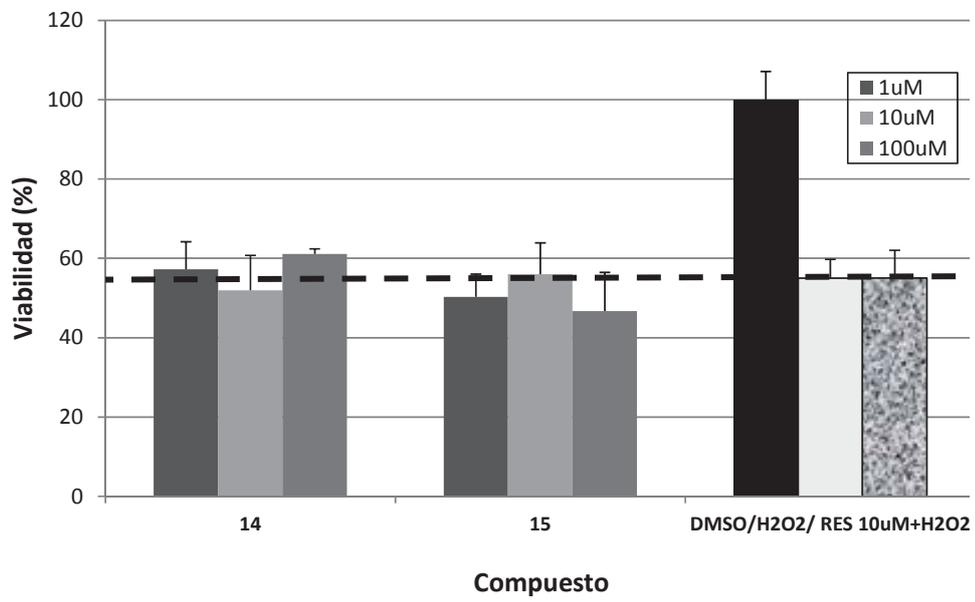


FIG. 5

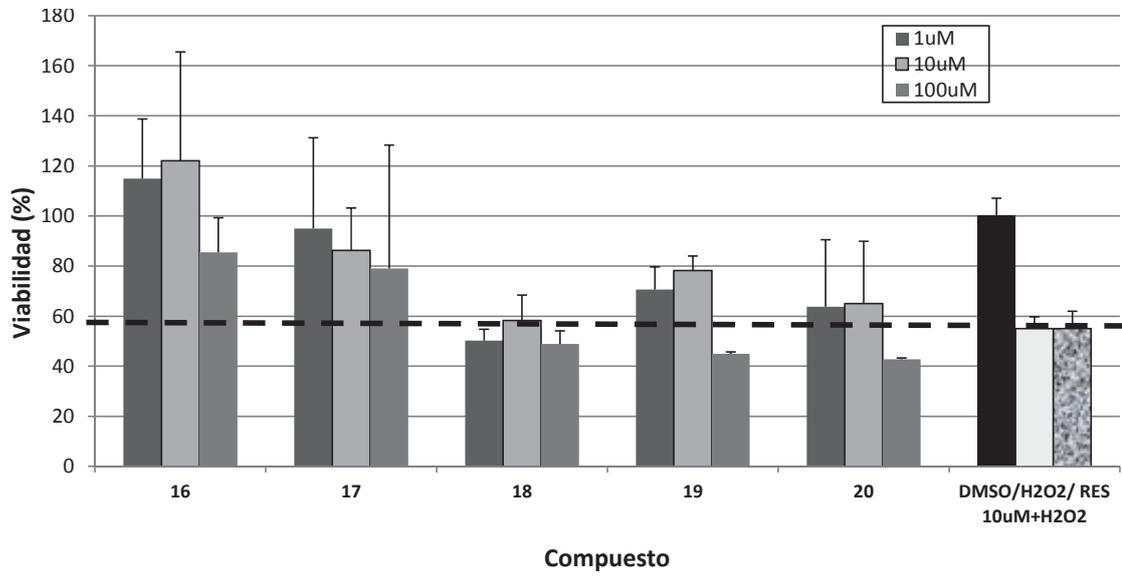


FIG. 6

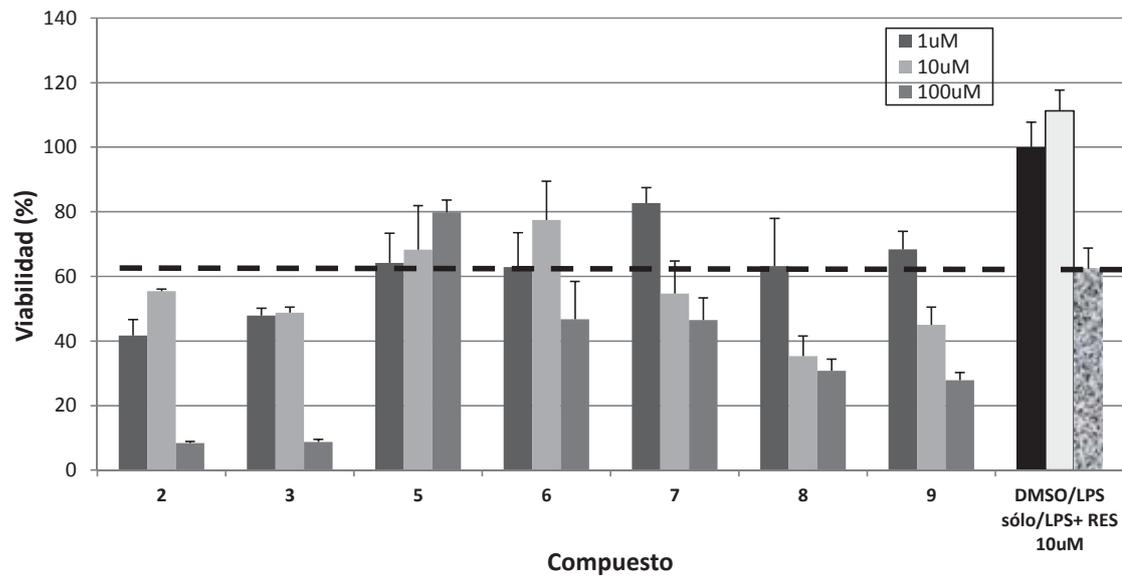


FIG. 7

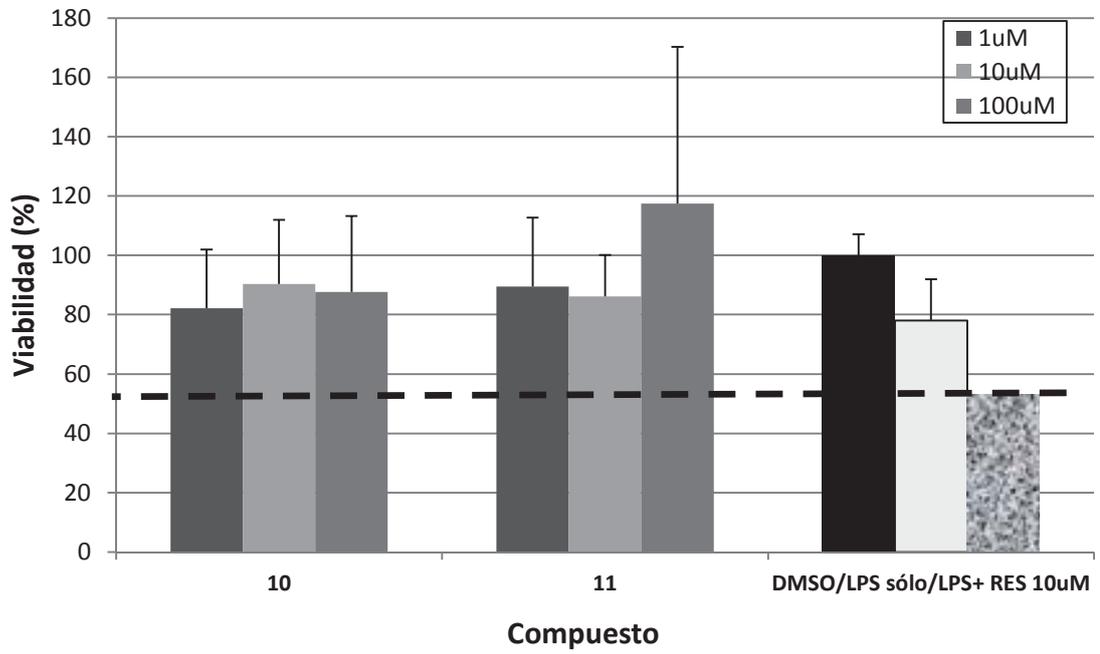


FIG. 8

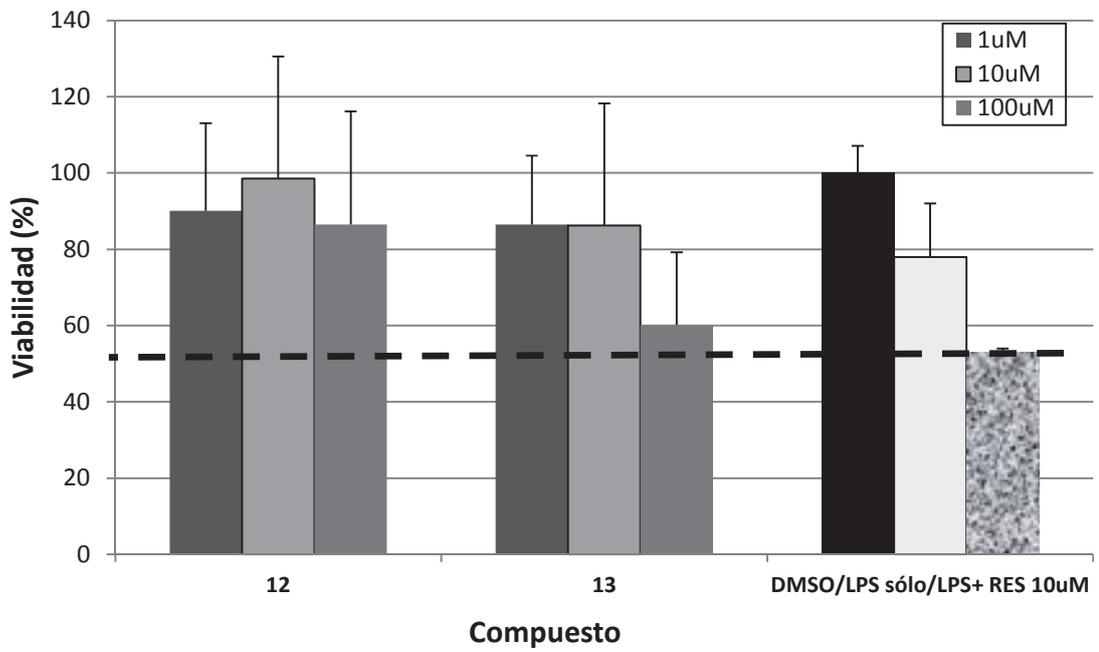


FIG. 9

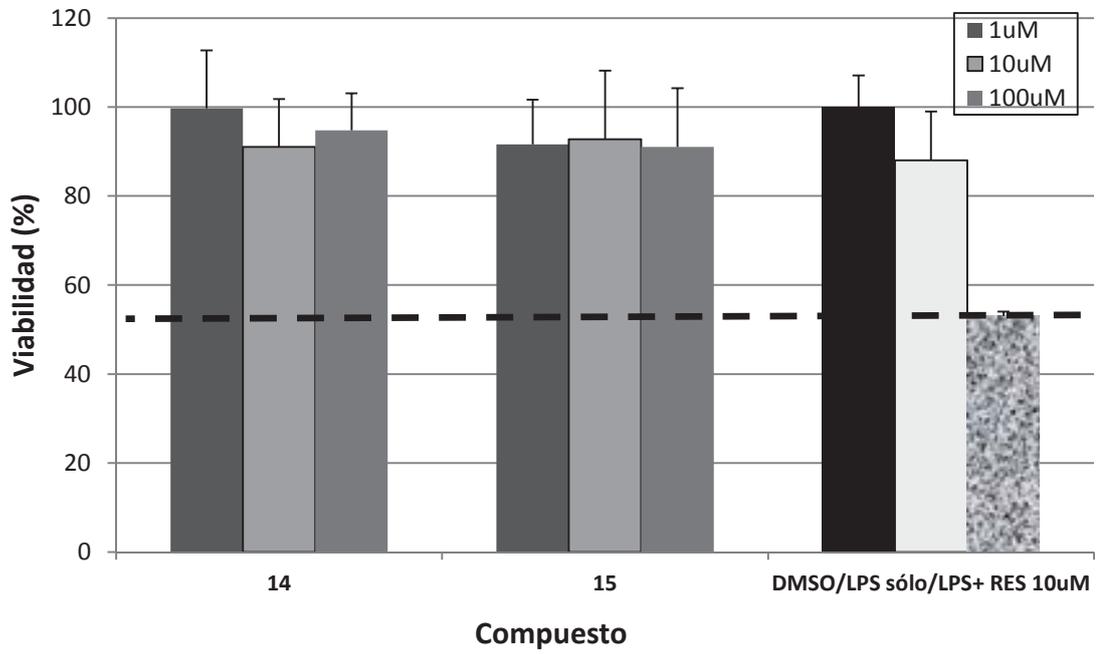


FIG. 10

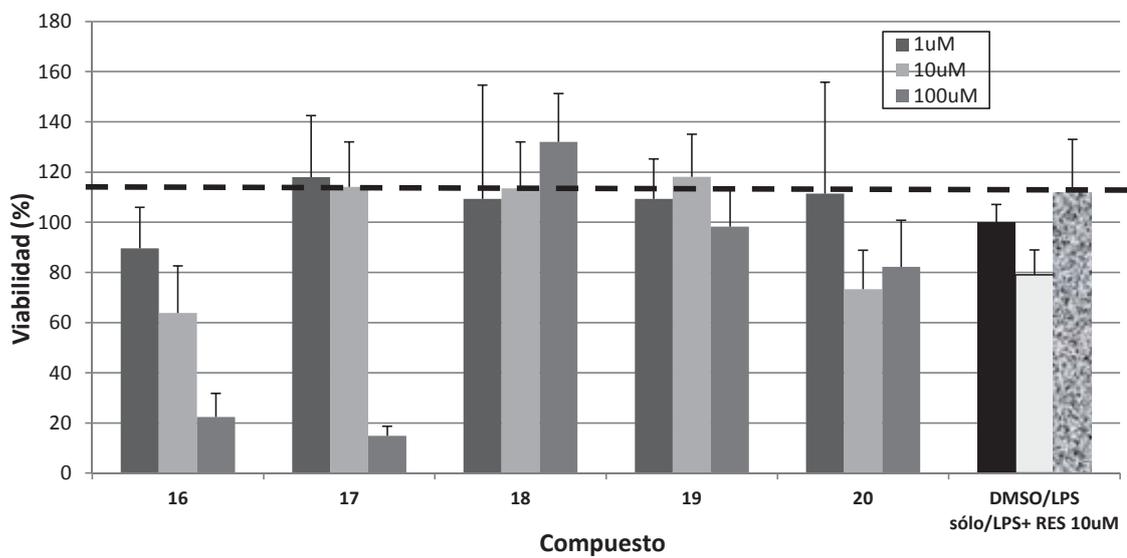


FIG. 11

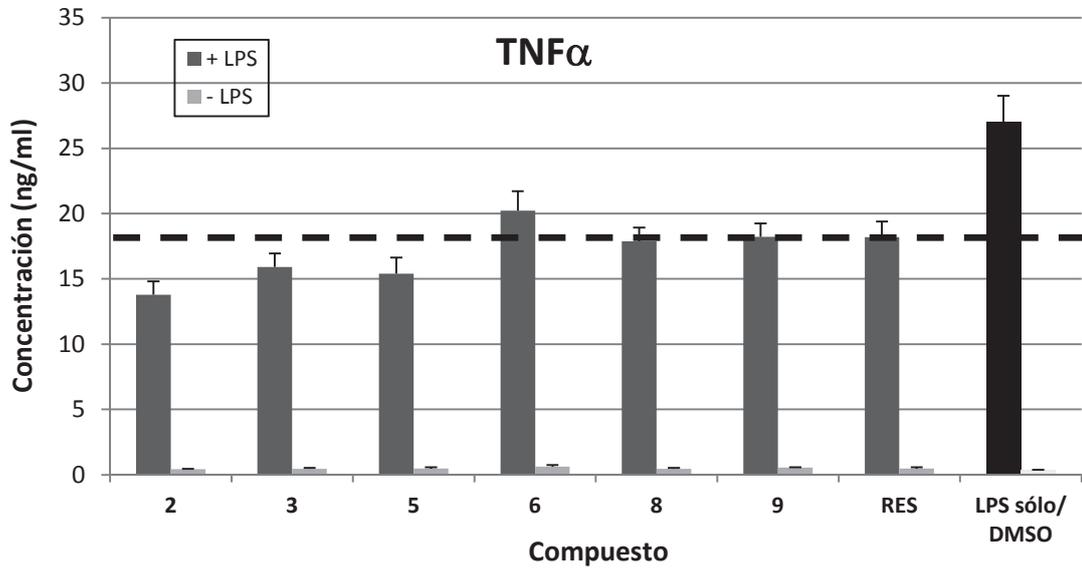


FIG. 12

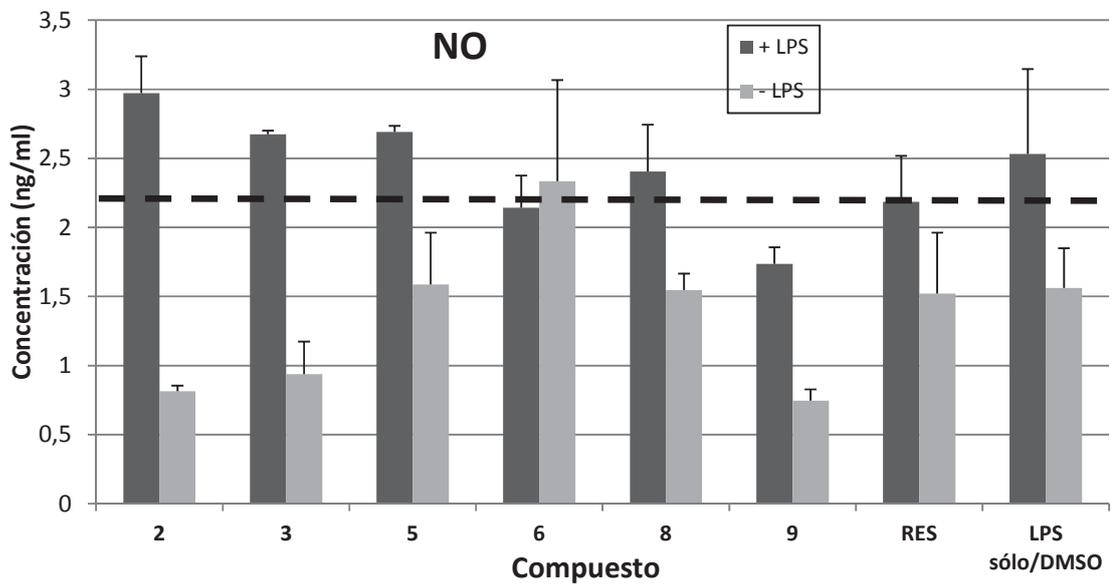


FIG. 13

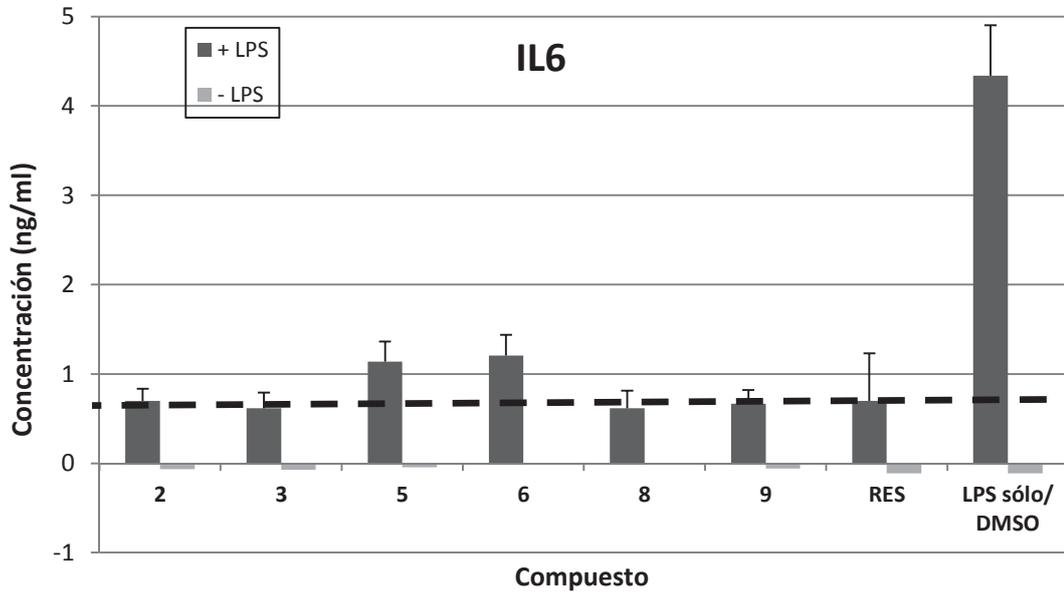


FIG. 14

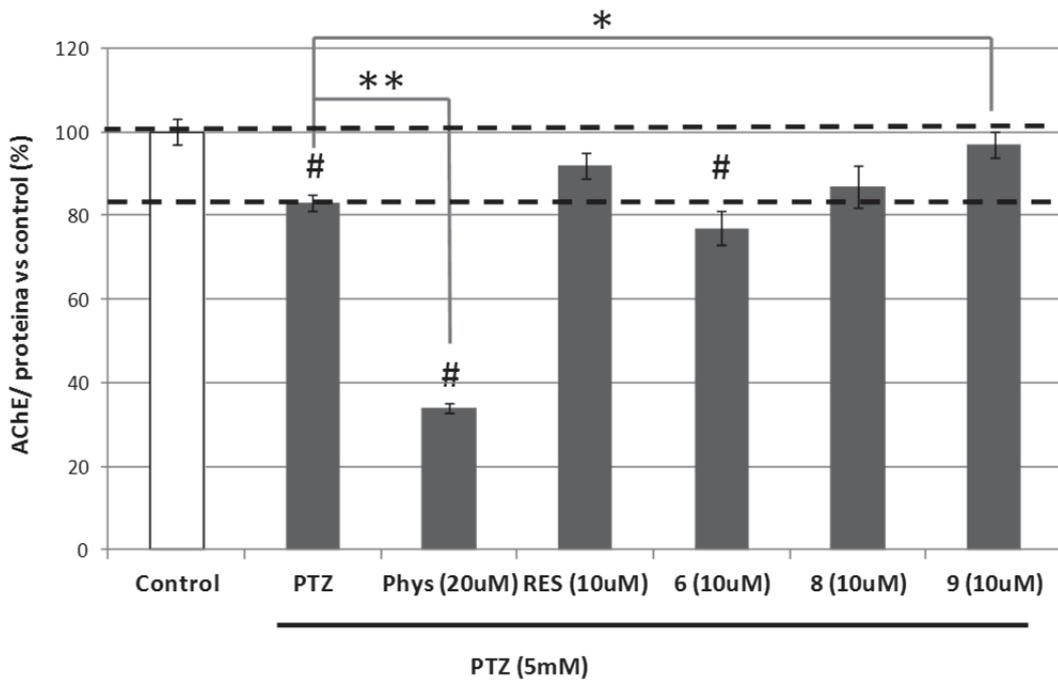


FIG. 15

