

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 730 926**

51 Int. Cl.:

C07H 15/26 (2006.01)

C07D 311/30 (2006.01)

A61K 31/70 (2006.01)

A61P 9/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **11.10.2013 PCT/AU2013/001175**

87 Fecha y número de publicación internacional: **17.04.2014 WO14056038**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **11.10.2013 E 13846070 (4)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **08.05.2019 EP 2906578**

54 Título: **Nuevos compuestos flavonoides y usos de los mismos**

30 Prioridad:

11.10.2012 AU 2012904444

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

13.11.2019

73 Titular/es:

**ARMARON BIO PTY LTD (100.0%)
86 Denmark Street
Kew VIC 3101, AU**

72 Inventor/es:

MCLACHLAN, GRANT ANDREW

74 Agente/Representante:

FÚSTER OLAGUIBEL, Gustavo Nicolás

Observaciones:

Véase nota informativa (Remarks, Remarques o Bemerkungen) en el folleto original publicado por la Oficina Europea de Patentes

ES 2 730 926 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

Nuevos compuestos flavonoides y usos de los mismos

5 **Campo técnico**

La presente divulgación se refiere a nuevos compuestos, a composiciones que contienen estos compuestos, a métodos para su síntesis y a usos de estos compuestos. En particular, la presente divulgación se refiere a nuevos compuestos flavonoides, a métodos de síntesis de los compuestos flavonoides, a composiciones que contienen los compuestos flavonoides y a métodos para su uso.

Antecedentes

La cardiopatía isquémica (IHD) y los accidentes cerebrovasculares isquémicos son un problema principal de la sociedad envejecida y son las causas más comunes de muerte en la mayoría de los países occidentales, y una causa principal de ingresos hospitalarios.

Durante una insuficiencia cardiaca o ataque al corazón, el riego sanguíneo reducido al músculo cardiaco puede conducir a daño tisular grave y muerte. La reperfusión inmediata del tejido isquémico es crítica para restaurar la función normal. Sin embargo, este retorno del flujo sanguíneo puede producir de manera paradójica una destrucción progresiva de células dañadas de manera reversible, conduciendo de ese modo a disfunción tisular e infarto. Esta "lesión por reperfusión" tiene causas multifactoriales de enfermedad pero parece estar fuertemente asociada con una respuesta inflamatoria; con el retorno del flujo sanguíneo, pueden producirse varios procesos inflamatorios que potencian la lesión isquémica, incluyendo infiltración y adhesión de leucocitos y la liberación de especies oxidativas reactivas (ROS) tales como especies de radicales libres de oxígeno y peróxidos, por ejemplo H_2O_2 .

La miocardiopatía diabética (DCM) es una causa cada vez más reconocida de insuficiencia cardiaca congestiva entre pacientes diabéticos. El estrés oxidativo es uno de los cambios patológicos comunes asociados con el desarrollo de DCM que conducen a la inadaptación de los procesos de remodelación del ventrículo izquierdo, manifestada como función cardíaca anómala y puede conducir a isquemia del tejido cardíaco.

La isquemia puede producirse por una variedad de estados. Por ejemplo, episodios agudos tales como accidente cerebrovascular, infarto de miocardio o traumatismo mecánico, y estados crónicos tales como aterosclerosis, vasculopatía periférica y diabetes pueden producir isquemia. La hipertensión es otro tipo de trastorno que puede conducir a isquemia.

Tras un episodio agudo tal como un ataque al corazón producido por una arteria coronaria bloqueada, se administran diversos fármacos por vía intravenosa a la víctima del ataque al corazón para ayudar a eliminar cualquier obstrucción de los vasos sanguíneos reestableciendo así el flujo sanguíneo que conduce a la reperfusión de los tejidos. Sin embargo, este tipo de tratamiento no se dirige a prevenir o mejorar el daño tisular asociado con la reperfusión. La creación de un entorno para que se produzca la reperfusión y restablecer el suministro de oxígeno al tejido puede conducir a un aumento del daño tisular aumentando la producción de radicales libres.

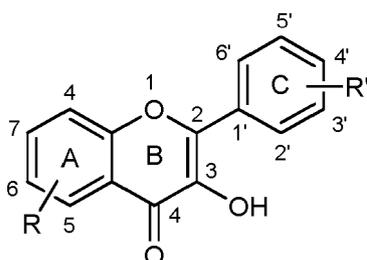
Los tratamientos convencionales para sujetos que presentan isquemia o en riesgo de isquemia no son adecuados y se requieren de manera urgente regímenes de tratamiento eficaces.

Un enfoque para prevenir y/o mitigar el daño provocado por lesiones de isquemia/reperfusión ha sido administrar compuestos que tienen propiedades antioxidantes. Por ejemplo, se ha demostrado que el flavonoide sintético, 3',4'-dihidroxi-flavonol (DiOHF) reduce el infarto y la lesión asociados con isquemia y reperfusión del miocardio durante estudios *in vitro* (Shen Wang, Gregory Dusing, Clive May y Owen Woodman, British Journal of Pharmacology (2004) 142, 443-452), pero tiene malas propiedades farmacocinéticas.

Los intentos anteriores de mejorar la farmacocinética de compuestos flavonoides se han centrado en la unión de grupos solubilizantes en el anillo del flavonoide. Véase por ejemplo, el documento WO 2006/094357 titulado "Flavonoid compounds and uses thereof" que describe la mejora de la solubilidad en agua de varios compuestos flavonoides.

La mala farmacocinética de muchos flavonoides ha limitado fuertemente su utilidad terapéutica. Estas características limitan su aplicabilidad en terapias en las que es deseable administración parenteral aguda, por ejemplo en terapias de vasodilatación. Además, el uso de otras vías de administración, por ejemplo, oral, se ha visto limitado por las propiedades de los compuestos flavonoides disponibles.

Los compuestos flavonoides tienen la siguiente estructura general:



Existe por tanto una necesidad de nuevos compuestos flavonoides que tengan buena actividad biológica y propiedades farmacocinéticas mejoradas.

5

Sumario

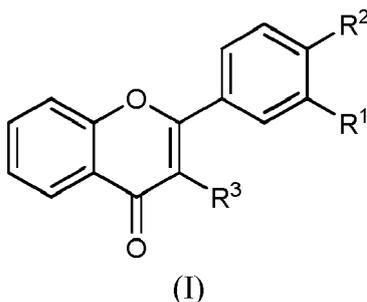
Ahora se ha descubierto de manera sorprendente que las propiedades farmacocinéticas de determinados derivados de flavonoides pueden mejorarse mediante la unión de al menos un grupo protector no solubilizante. Esto está en contraste con los enfoques tradicionales que se han centrado en la unión de grupos que aumentan la solubilidad en agua del compuesto flavonoide.

10

La presente invención se define mediante las reivindicaciones adjuntas. A continuación se divulgan determinadas realizaciones con propósito ilustrativo.

15

Según un primer aspecto, se divulga un compuesto de fórmula general I:



20 en la que

R¹, R², R³ se seleccionan independientemente de H u OR⁶;

R⁶ es R⁷ o R⁸;

25

R⁷ se selecciona del grupo que comprende H, un éster, un ácido carboxílico, ácido sulfónico, sulfato, ácido fosfónico, éster de fosfato, sulfamato, éster sulfónico, fosfamato, éster de fosfonato, sulfonato, especies zwitteriónicas, aminoácido, aminofosfonato, amina acíclica, amina cíclica, catión de amonio cuaternario, polietilenglicol, sacárido, oligosacárido, polisacárido y dendrímero;

30

R⁸ se selecciona del grupo que comprende H, sacárido, oligosacárido, polisacárido, sulfonato, un alquilo, alquenilo, alquinilo, arilo, cicloalquilo y acilo, opcionalmente interrumpido por uno o más heteroátomos; o

una sal, hidrato, solvato, profármaco e isómero del mismo farmacéuticamente aceptable;

35

con la condición de que el compuesto incluye al menos un R⁷ y al menos un R⁸ y que al menos uno de R⁷ o R⁸ es distinto de H;

con la condición adicional de que

40

cuando R² y R³ son ambos OH, R¹ no es -OCH₃;

cuando R¹ y R² son ambos OH, R³ no es -OC(O)(CH₂)₄CO₂H;

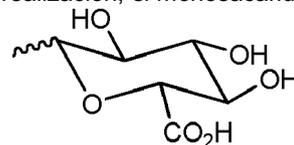
45

cuando R¹ es H y R² es OH, R³ no es -OC(O)(CH₂)₄CO₂H.

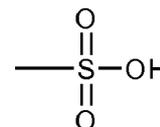
En una realización, R⁷ puede seleccionarse de un éster, ácido carboxílico, ácido sulfónico, ácido fosfónico, éster de fosfato, polietilenglicol, sacárido y dendrímero.

En determinadas realizaciones, R⁷ puede ser un sacárido. En determinadas realizaciones, el sacárido puede seleccionarse de un monosacárido, oligosacárido y polisacárido.

- 5 En una realización, el sacárido puede ser un monosacárido. El monosacárido puede seleccionarse del grupo que comprende glucosa, ácido glucurónico, galactosa, xilosa, apiosa y alosa. En una realización, el monosacárido puede



ser un derivado de ácido glucurónico. El derivado de ácido glucurónico puede ser



- 10 En otra realización, R⁷ puede ser un sulfonato. En una realización particular, R⁷ puede ser un

En otra realización, R⁷ puede seleccionarse de un éster, ácido carboxílico o éster de fosfato.

En otra realización, R⁷ puede ser un grupo según:



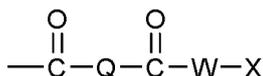
en el que

- 20 W es O, NH, S, O⁻, NH⁺ o S⁻; y

X es H, una sal catiónica mono o divalente o una sal catiónica de amonio.

En un ejemplo, W es O y/o X es H.

- 25 En otra realización, R⁷ puede ser un éster según:



en el que

- 30 Q puede ser un alquileo inferior, alquenileno inferior, alquinileno inferior, opcionalmente interrumpido por uno o más heteroátomos;

- 35 W es O, NH, S, O⁻, NH⁺ o S⁻; y

X es H, una sal catiónica mono o divalente o una sal catiónica de amonio.

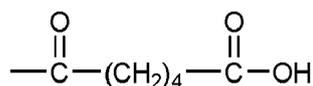
En otra realización, R⁷ puede ser un éster según:



en el que

- 45 n puede ser un número entero menor de 10. Un ejemplo incluye cuando n puede ser un número entero menor de 7. En una determinada realización, n es 4.

En una realización alternativa, R⁷ puede ser un éster según:



En una realización, R⁸ puede seleccionarse del grupo que comprende un alquilo, alquenoilo o alquinilo inferior, cicloalquilo, arilo, acilo, opcionalmente interrumpido por uno o más heteroátomos.

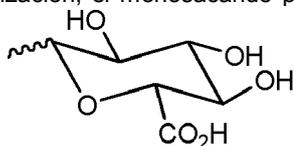
- 5 En otra realización, R⁸ puede ser un grupo alquilo, alquenoilo o alquinilo inferior, cicloalquilo, opcionalmente interrumpido por uno o más heteroátomos.

En una realización, R⁸ puede ser un alquilo inferior. Realizaciones particulares, el alquilo inferior puede ser un metilo, etilo, *n*-propilo, *iso*-propilo, 2, *n*-butilo, *sec*-butilo, *iso*-butilo, *terc*-butilo, octadecilo o 2-metilpentilo. En una realización particular, R⁸ puede ser metilo.

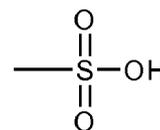
10

En determinadas realizaciones, R⁸ puede seleccionarse del grupo que comprende un sacárido, oligosacárido y polisacárido.

- 15 En una determina realización, R⁸ puede ser un sacárido. En una realización, el sacárido puede ser un monosacárido. El monosacárido puede seleccionarse del grupo que comprende glucosa, ácido glucurónico, galactosa, xilosa, apiosa y alosa. En una realización, el monosacárido puede ser un derivado de ácido glucurónico. El derivado de

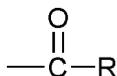


ácido glucurónico puede ser



- 20 En otra realización, R⁸ puede ser un sulfato. En una realización particular, R⁸ puede ser

En otra realización, R⁸ puede ser un grupo acilo según:

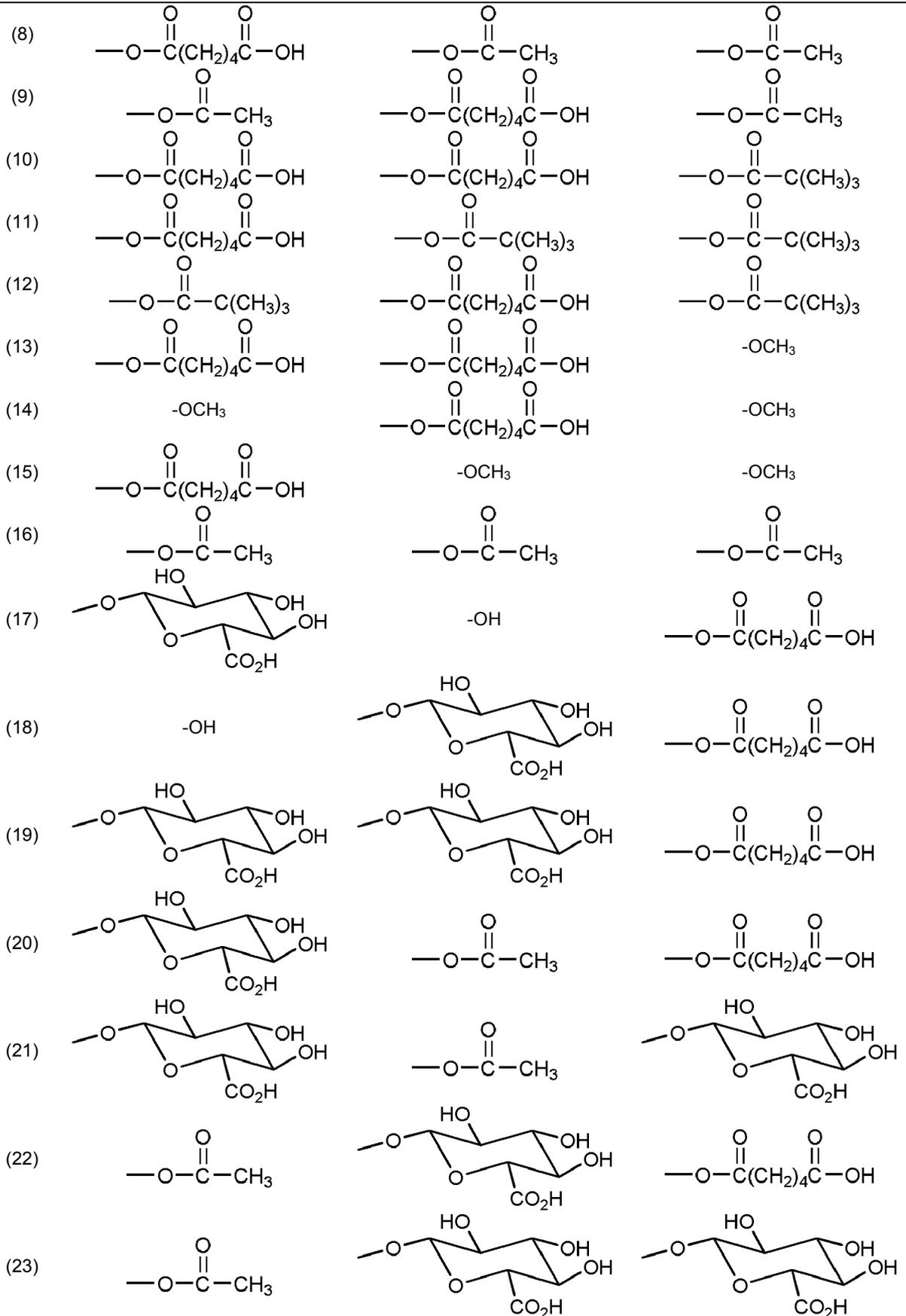


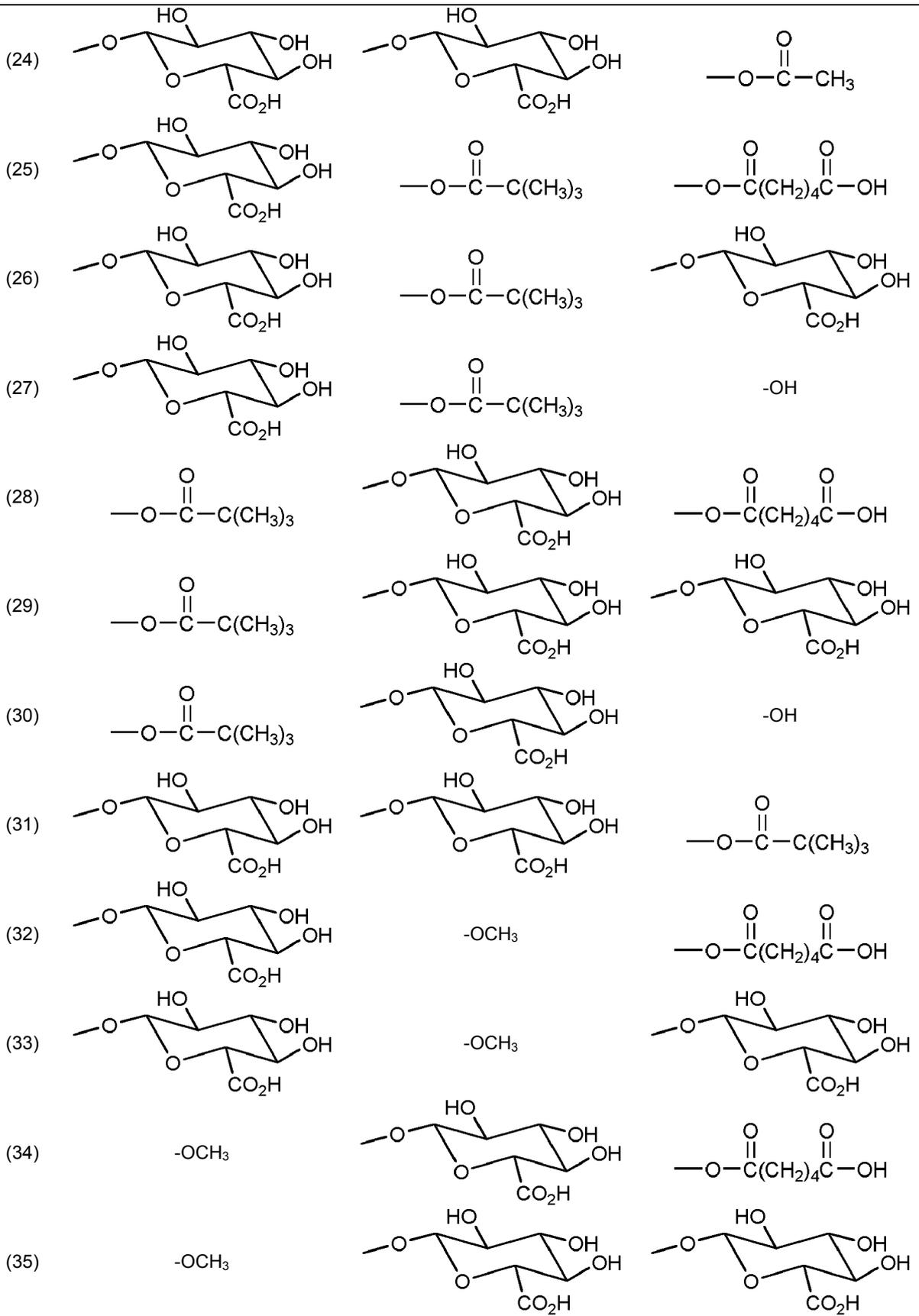
- 25 en el que R puede ser un grupo alquilo, alquenoilo o alquinilo inferior, cicloalquilo, opcionalmente interrumpido por uno o más heteroátomos.

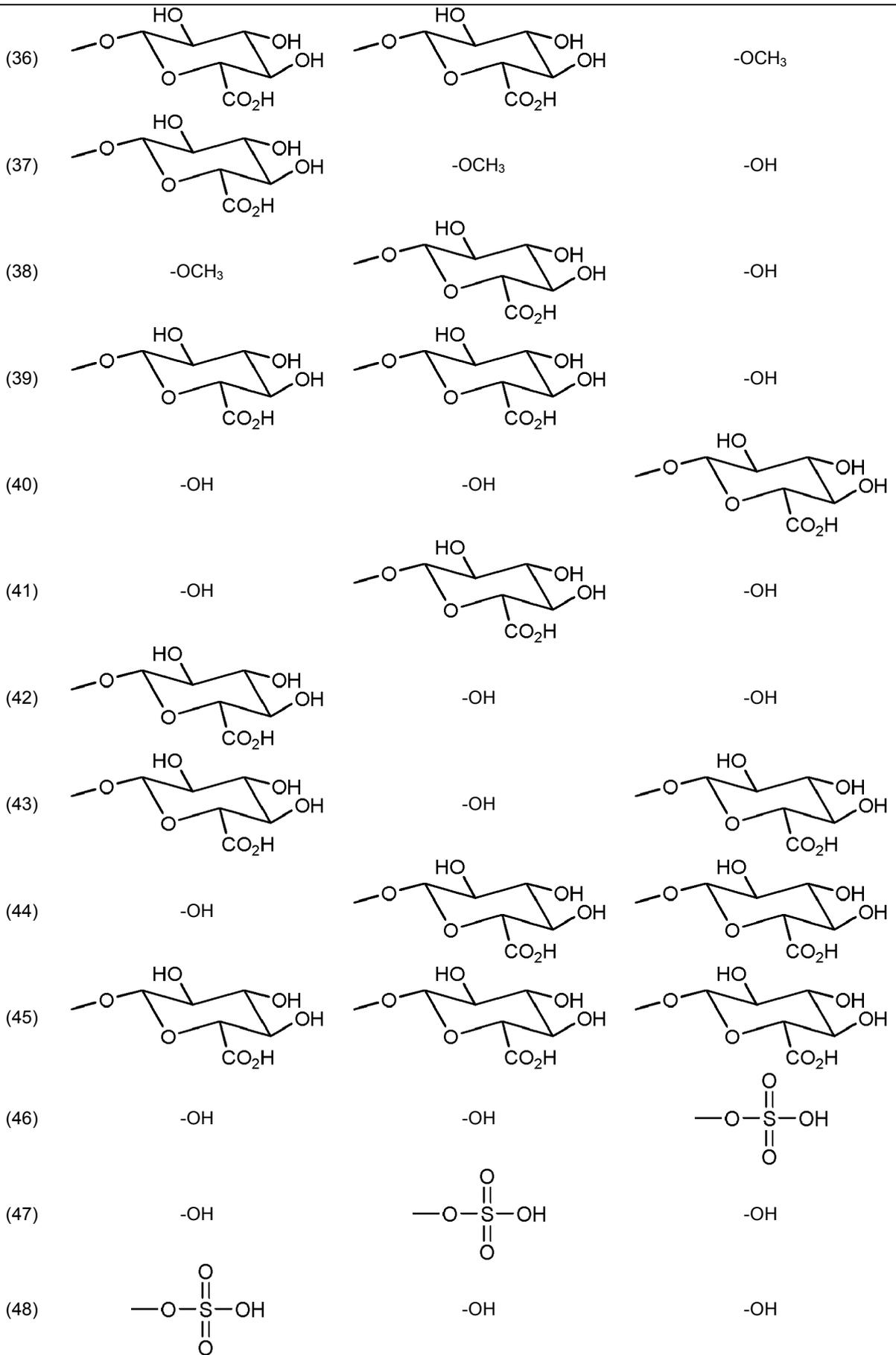
- 30 En una realización, R puede ser un alquilo inferior. En una realización particular, R puede ser un grupo metilo. En otra realización, R puede ser un grupo -C(CH₃)₃.

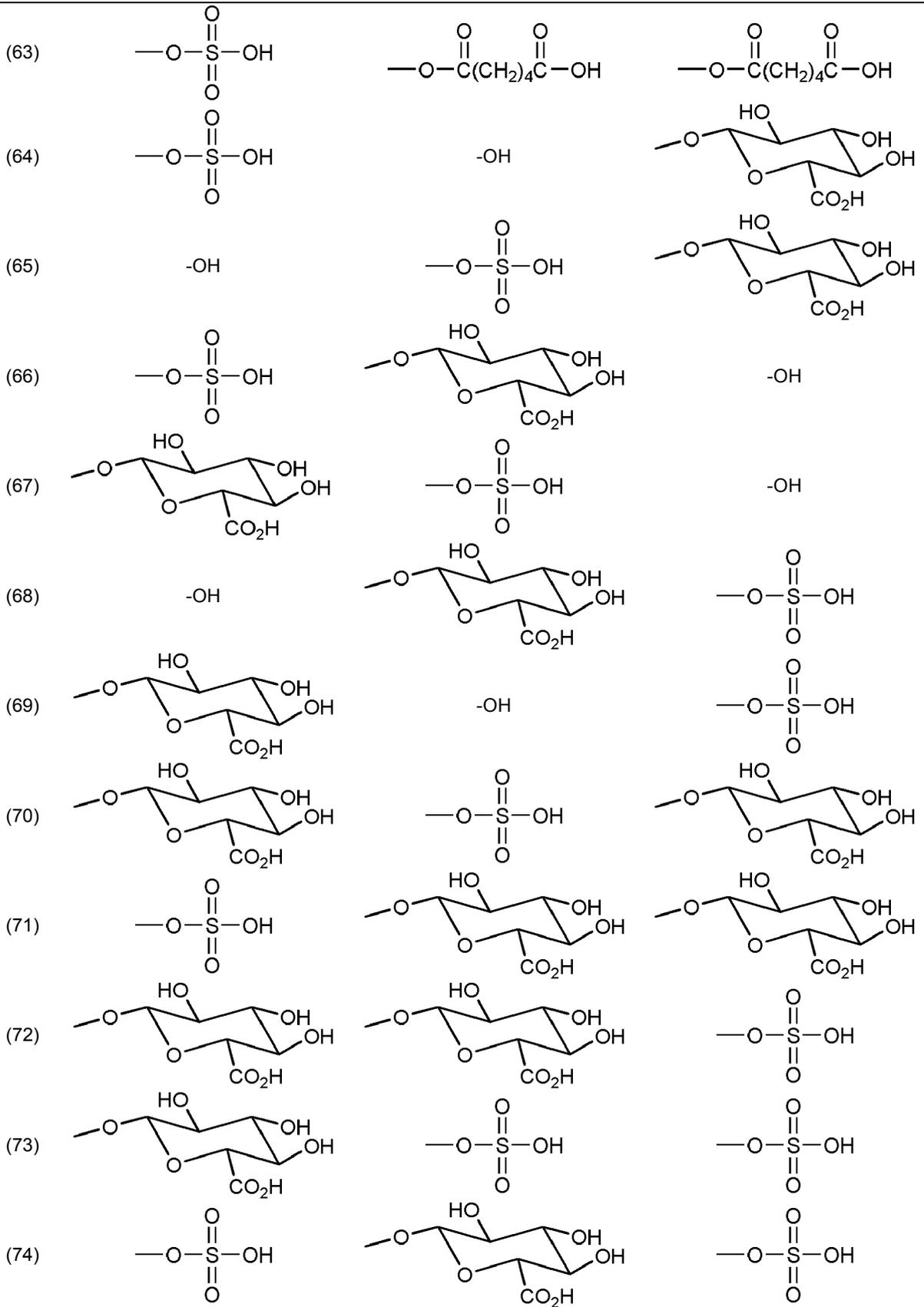
Tabla 1 - Ejemplos no limitativos de compuestos según la fórmula general (I).

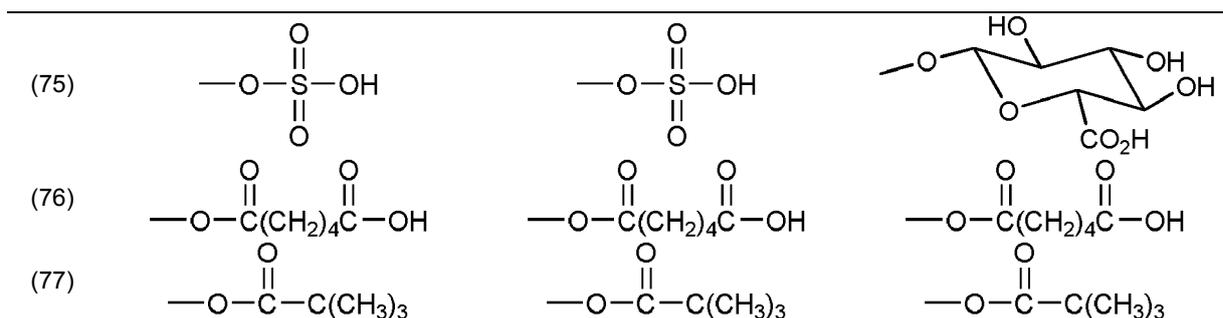
	R ¹	R ²	R ³
(1)			
(2)			
(3)			
(4)			
(5)			
(6)			
(7)			











Un aspecto se refiere a un método de prevención y/o tratamiento de una(s) enfermedad(es) en un sujeto asociada(s) con la presencia de especies oxidativas reactivas (ROS), comprendiendo el método:

5 administrar una cantidad eficaz de al menos un compuesto divulgado anteriormente.

En una realización, el sujeto que necesita tal tratamiento está en riesgo de desarrollar isquemia. En una realización particular, el sujeto padece lesión por isquemia y/o reperfusión como resultado de un estado agudo o crónico.

10 Aunque no se desea restringirse a la teoría, se cree que los presentes compuestos también pueden ayudar a mantener y/o mejorar el flujo circulatorio. Por ejemplo, los presentes compuestos pueden administrarse a un paciente con diabetes para ayudar al manejo de la enfermedad.

15 El estado crónico puede seleccionarse de cáncer, enfermedad cerebrovascular, vasculopatía pulmonar, aterosclerosis, arteriopatía, cardiopatía congestiva, enfermedad coronaria, vasculopatía periférica, diabetes, hipertensión, migrañas, quemaduras, enfermedad pulmonar obstructiva crónica y enfermedad vascular retiniana.

20 El estado agudo puede seleccionarse de accidente cerebrovascular, infarto de miocardio, traumatismo mecánico que resulta de lesión por aplastamiento o cirugía. En una realización particular, la cirugía vascular es cirugía de derivación cardíaca y/o de trasplante.

Los compuestos divulgados pueden administrarse al sujeto antes y/o durante la cirugía.

25 Otro aspecto se refiere a un método para prevenir, retrasar la aparición de y/o ralentizar la progresión de aterosclerosis y/o cardiopatía coronaria en un sujeto que comprende

administrar una cantidad eficaz de al menos un compuesto divulgado anteriormente.

30 Otro aspecto se refiere a un método terapéutico y/o profiláctico de prevención y/o tratamiento de una(s) enfermedad(es) en un sujeto asociada(s) con la presencia de especies oxidativas reactivas (ROS), comprendiendo el método:

administrar una cantidad eficaz de al menos uno de los compuestos divulgados.

35 Otro aspecto se refiere a un método de prevención y/o al menos mejora del daño a un sujeto provocado por lesión por isquemia y/o reperfusión, comprendiendo el método

administrar una cantidad eficaz de al menos un compuesto divulgado anteriormente.

40 Otro aspecto se refiere a un método de prevención y/o al menos mejora del daño a un sujeto provocado por la administración de un agente terapéutico, comprendiendo el método coadministrar a un sujeto:

i) un agente terapéutico; y

45 ii) administrar una cantidad eficaz de al menos un compuesto divulgado anteriormente.

El agente terapéutico puede ser un agente terapéutico oxidativo. Un ejemplo particular de un agente terapéutico es un agente anticanceroso. En particular, el agente anticanceroso puede ser antraciclina y sus derivados.

50 En realizaciones particulares, el/los compuesto(s) divulgado(s) se administra(n) por vía oral, por vía tópica, subcutánea, por vía parenteral, intramuscular, intraarterial y/o por vía intravenosa. En una realización particular, el compuesto se administra por vía oral.

En otro aspecto, se divulga el uso de un compuesto tal como se especificó anteriormente para la preparación de un

medicamento.

En aún otro aspecto se divulga un método para sintetizar compuestos tal como se especificaron anteriormente.

- 5 Se pretende que las fórmulas proporcionadas en el presente documento se extiendan a todos los posibles isómeros geométricos y ópticos así como mezclas racémicas de los mismos.

10 En otro aspecto se divulga una composición farmacéutica y/o veterinaria que comprende un portador o diluyente farmacéutica y/o veterinariamente aceptable junto con al menos un compuesto tal como se especificó anteriormente o una sal o solvatos farmacéuticamente aceptables del mismo.

En otro aspecto se divulga un método de prevención y/o al menos mejora del daño a un sujeto provocado por la administración de un agente terapéutico, comprendiendo el método coadministrar a un sujeto:

15 i) un agente terapéutico; y

ii) una cantidad eficaz de al menos un compuesto según la fórmula (I) tal como se divulgó anteriormente, o una sal o solvatos farmacéuticamente aceptables del mismo.

20 En aún otro aspecto, se divulga un método de prevención y/o tratamiento de una(s) enfermedad(es) asociada(s) con la presencia de especies oxidativas reactivas (ROS), comprendiendo el método administrar una cantidad eficaz de al menos un compuesto según la fórmula (I) tal como se divulgó anteriormente, o una sal o solvatos farmacéuticamente aceptables del mismo.

25 En otro aspecto se divulga un método de prevención y/o tratamiento de una(s) enfermedad(es) asociada(s) con la presencia de especies oxidativas reactivas (ROS), comprendiendo el método administrar una cantidad eficaz de al menos un compuesto según la fórmula (I) tal como se especificó anteriormente, o una sal o solvatos farmacéuticamente aceptables del mismo.

30 Normalmente el sujeto que necesita tal tratamiento será una persona en riesgo de desarrollar isquemia. Alternativamente, el sujeto puede ser una persona la cual padece actualmente padece isquemia y/o reperfusión como resultado de un estado agudo o crónico.

35 En otro aspecto se divulga un método de prevención y/o al menos mejora del daño a un sujeto provocado por isquemia y/o reperfusión, comprendiendo el método administrar una cantidad eficaz de al menos un compuesto según la fórmula (I) tal como se especificó anteriormente, o una sal o solvatos farmacéuticamente aceptables del mismo, o una sal o solvatos farmacéuticamente aceptables del mismo.

40 Es deseable que la presencia de al menos un grupo solubilizante haga que el compuesto sea al menos parcialmente soluble, y más preferiblemente, totalmente soluble en disolución acuosa, preferiblemente agua.

Descripción de realizaciones

45 Según un primer aspecto, se divulgan derivados de flavonoides y composiciones que contienen derivados de flavonoides, y métodos de uso de los mismos.

50 La presencia de especies oxidativas reactivas (ROS) en tejido vivo se ha demostrado que está asociada con muchos trastornos en animales. Las especies oxidativas reactivas pueden contener tanto nitrógeno como oxígeno, o sólo átomos de oxígeno. Algunos ejemplos de moléculas de ROS incluyen O_2 singlete, H_2O_2 , radicales libres tales como OH^\cdot , O_2^\cdot , NO^\cdot y ROO^\cdot . Muchas de estas especies se forman durante la actividad metabólica normal, pero sus niveles de concentración pueden elevarse en condiciones de estrés oxidativo asociado con inflamación crónica, infecciones y otras enfermedades.

55 Muchas moléculas de ROS son el resultado de procesos que se producen de manera natural tales como metabolismo del oxígeno y procesos inflamatorios. Por ejemplo, cuando las células usan oxígeno para generar energía, se crean radicales libres como consecuencia de la producción de ATP por la mitocondria. El ejercicio puede aumentar los niveles de radicales libres así como estímulos ambientales tales como radiación ionizante (de la industria, la exposición al sol, rayos cósmicos y rayos X médicos), toxinas ambientales, condiciones atmosféricas alteradas (por ejemplo hipoxia e hiperoxia), ozono y óxido de nitrógeno (principalmente de gases de escape de automóviles, agentes terapéuticos). También se sabe que los factores de estrés del estilo de vida tales como

60 tabaquismo y consumo de alcohol excesivo afectan a los niveles de radicales libres. Las especies de radicales pueden combinarse para formar otras especies más dañinas o tóxicas tales como peroxinitrito $ONOO^\cdot$, un producto de la reacción de radicales de óxido nítrico y superóxido.

65 Otra fuente de especies de ROS son algunos agentes terapéuticos, tales como fármacos anticancerígenos. Los derivados de antraciclina son agentes anticancerígenos muy útiles en el tratamiento de enfermedades neoplásicas

tales como leucemia aguda, linfoma maligno, etc. Sin embargo, una característica no deseable de su administración puede ser el daño oxidativo al tejido, que puede conducir a miocardiopatía y posible insuficiencia cardiaca. La presencia del agente terapéutico puede provocar por tanto el desarrollo de insuficiencia cardiaca congestiva (CHF). Esta característica de algunos agentes terapéuticos puede limitar su eficacia y será útil para desarrollar un régimen de coadministración apropiado.

En otro aspecto, se divulga un método para tratar a un sujeto que tiene una enfermedad o un trastorno que implica daño oxidativo, que comprende administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de una composición tal como se divulga.

Preferiblemente, la enfermedad o el trastorno que implica daño oxidativo se selecciona del grupo que consiste en cáncer, cardiopatía, trastornos neurológicos, trastornos autoinmunitarios, lesión por isquemia-reperusión, complicaciones diabéticas, choque séptico, hepatitis, aterosclerosis, enfermedad de Alzheimer y complicaciones que derivan de VIH o hepatitis, incluyendo hepatitis B.

En una realización, el sujeto es un animal. El animal puede seleccionarse del grupo que consiste en humanos, primates no humanos, ganado vacuno, caballos, cerdos, ovejas, cabras, perros, gatos, pájaros, gallinas u otras aves de corral, patos, gansos, perdicés, pavos, codornices, cobayas, conejos, hámsteres, ratas y ratones.

En algunos aspectos, el uno o más derivados de flavonoides divulgados se administran simultáneamente, por separado o secuencialmente con el uno o más agentes terapéuticos.

Cuando se usan en una combinación de este tipo el uno o más agentes terapéuticos y el uno o más derivados de flavonoides divulgados pueden administrarse como agentes separados en el mismo o diferentes momentos o pueden formularse como una sola composición que comprende ambos compuestos.

Los radicales libres reaccionan con sustratos orgánicos clave en células tales como lípidos, proteínas y ADN. La oxidación de estas biomoléculas puede dañarlas, alterar las funciones normales y puede contribuir a una variedad de estados patológicos. Se ha observado que determinados sistemas orgánicos están predispuestos a mayores niveles de estrés oxidativo o estrés nitrosativo. Los sistemas orgánicos más susceptibles al daño son el sistema pulmonar (expuesto a altos niveles de oxígeno), el cerebro (presenta actividad metabólica intensa aunque tiene niveles inferiores de antioxidantes endógenos), el ojo (expuesto de manera constante al daño por luz UV light), sistema circulatorio (víctima de la fluctuación de los niveles de oxígeno y óxido nítrico) y aparatos reproductores (en riesgo por la intensa actividad metabólica de los espermatozoides).

Los ejemplos de trastornos agudos relevantes que provocan la producción de ROS incluyen isquemia, reperusión, accidente cerebrovascular, infarto de miocardio o traumatismo mecánico, tal como una lesión por aplastamiento o cirugía. Algunas formas de cirugía tales como cirugía de derivación cardiaca o cirugía de trasplante provocan necesariamente isquemia y reperusión de tejidos. Normalmente se administran uno o más derivados de flavonoides en concierto al sujeto antes y/o durante la cirugía.

Pueden elegirse trastornos crónicos del grupo que incluye cáncer, enfermedad cerebrovascular, aterosclerosis, arteriopatía incluyendo enfermedad coronaria, vasculopatía periférica (incluyendo daño provocado por enfermedades tales como diabetes), hipertensión, hipertensión pulmonar, enfermedad obstructiva crónica de las vías respiratorias, enfisema, trastornos neurológicos, trastornos autoinmunitarios, complicaciones diabéticas, choque séptico e hipovolémico, quemaduras, hepatitis y complicaciones que derivan de hepatitis y VIH. Otro trastorno crónico puede elegirse de las complicaciones que resultan de la administración de atmósferas hiperbáricas o de alta tensión de oxígeno, a menudo aplicadas para ayudar a respirar particularmente en un humano lactante prematuro, incluyendo daño retiniano u otro daño ocular. Los sujetos en riesgo de trastornos crónicos relevantes pueden diagnosticarse mediante el análisis de síntomas, pruebas diagnósticas, marcadores enzimáticos o mediante pruebas genéticas para identificar una predisposición genética. La predisposición para determinados trastornos agudos tales como ataque al corazón o accidente cerebrovascular también puede identificarse mediante pruebas genéticas y puede impulsar la aplicación profiláctica de uno o más derivados de flavonoides al sujeto en riesgo. Trastornos inducidos por fármacos debidos a ROS por ejemplo cardiopatía congestiva inducida por fármacos.

Si la enfermedad o el trastorno es accidente cerebrovascular o riesgo de accidente cerebrovascular, la composición descrita anteriormente se administra preferiblemente antes de que se produzca el accidente cerebrovascular como un profiláctico para reducir el riesgo de aparición del accidente cerebrovascular, o en el plazo de doce horas (preferiblemente en el plazo de cuatro horas) de la aparición del accidente cerebrovascular.

Un ejemplo de un ROS implicado en un estado patológico es la isquemia en la que una deficiencia de flujo sanguíneo a una parte del cuerpo da como resultado una perfusión inadecuada de los tejidos con oxígeno. La isquemia provoca daño tisular, dependiendo la gravedad del daño de la cantidad de tiempo que el tejido está privado de oxígeno y si se produce una reperusión adecuada de oxígeno tras el evento isquémico.

Al menos un compuesto descrito en el presente documento puede administrarse a través de varias vías diferentes,

por ejemplo, por vía tópica, por vía oral, subcutánea, intramuscular, por vía intraarterial y/o por vía intravenosa.

Definiciones

- 5 Tal como se usa en el presente documento, el término “alquilo” incluye cadenas hidrocarbonadas ramificadas o no ramificadas, tales como, metilo, etilo, *n*-propilo, *iso*-propilo, *n*-butilo, *sec*-butilo, *iso*-butilo, *terc*-butilo, octadecilo y 2-metilpentilo.
- 10 El término “inferior” en el presente documento incluye una cadena lineal o ramificada de 1 a 6 átomos de carbono.
- 15 El término “alquileo” se refiere a un alquilo divalente tal como se definió anteriormente, tal como metileno (-CH₂-), propileno (-CH₂CH₂CH₂-), cloroetileno (-CHClCH₂-), 2-tiobuteno -CH₂CH(SH)CH₂CH₂, 1-bromo-3-hidroxil-4-metilpenteno (-CHBrCH₂CH(OH)CH(CH₃)CH₂-), metiletileno, trimetileno, 1-propileno, 2-propileno, tetrametileno, 1-metiltrimetileno, 2-metiltrimetileno, 3-metiltrimetileno, 1-etiletileno, 2-etiletileno, pentametileno, 1-metiltetrametileno, 2-metiltetrametileno, 3-metiltetrametileno, 4-metiltetrametileno y hexametileno y similares.
- El término “alqueno” incluye cadenas hidrocarbonadas ramificadas o no ramificadas que contienen uno o más dobles enlaces carbono-carbono.
- 20 El término “alquino” incluye cadenas hidrocarbonadas ramificadas o no ramificadas que contienen uno o más triples enlaces carbono-carbono.
- 25 Por “arilo” quiere decirse un grupo carbocíclico aromático que tiene un solo anillo (por ejemplo, fenilo), múltiples anillos (por ejemplo, bifenilo) o múltiples anillos condensados en los que al menos uno es aromático (por ejemplo, 1,2,3,4-tetrahidronaftilo, naftilo).
- 30 Tal como se usa en el presente documento, el término “cicloalquilo” se refiere a radicales carbocíclicos saturados que tienen de tres a doce átomos de carbono. El cicloalquilo puede ser monocíclico, o un sistema condensado policíclico. Los ejemplos de tales radicales incluyen ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo y cicloheptilo.
- El término “acilo” incluye un grupo -C(O)R, en el que R es alquilo o arilo tal como se definió anteriormente, tal como formilo, acetilo, propionilo o butirilo.
- 35 El término “alcoxilo” incluye -OR-, en el que R es alquilo. El término “radicales alcoxilo inferiores” puede mencionar grupos alcoxilo lineales y ramificados de 1 a 6 átomos de carbono, tales como grupos metoxilo, etoxilo, propoxilo, isopropoxilo, butoxilo, isobutoxilo, *sec*-butoxilo, *terc*-butoxilo, pentiloxilo, isopentiloxilo, hexiloxilo e isohexiloxilo.
- El término “amido” incluye un enlace amida: -C(O)NR- (en el que R es hidrógeno o alquilo).
- 40 El término “amino” indica un enlace amina: -NR-, en el que R es hidrógeno o alquilo.
- El término “carboxilo” indica -C(O)O-, y el término “carbonilo” indica -C(O)-.
- 45 El término “carbonato” indica -OC(O)O-.
- El término “sulfonato” indica -S(O)₂O-.
- El término “ácido carboxílico” indica -C(O)OH.
- 50 El término “ácido sulfónico” indica -S(O)₂OH.
- El término “ácido fosfónico” indica -P(O)(OH)₂.
- 55 El término “fosfamato” indica -Ar-NHPO₄ -.
- El término “éster de fosfato” indica -O-P(O)(OR)₂.
- El término “sulfamato” indica -Ar-NHSO₃-.
- 60 El término “ésteres sulfónicos” indica -S(O)₂OR.
- El término “sulfonato” indica -S(O)₂O-.
- 65 El término “éster de fosfonato” indica R-P(O)(OR)₂.
- El término “carbamato” indica -NHC(O)O-.

Los ejemplos de un monosacárido incluyen: hexosa tal como alosa, altrosa, glucosa, manosa, gulosa, idosa, galactosa o talosa; pentosa tal como ribosa, arabinosa, xilosa o lixosa; tetrosa tal como eritrosa o treosa; y triosa tal como gliceraldehído. Además, los azúcares usados en el presente documento incluyen derivados de los mismos.

5 Los ejemplos de derivados de azúcares incluyen: derivados reducidos tales como alcohol de azúcar, desoxiazúcar y glical; derivados oxidados tales como ácido aldónico, ácido urónico y ácido aldárico; derivados deshidratados tales como glucógeno y azúcar anhidro; productos esterificados con fosfato; productos esterificados con acetato; aminoazúcares; tioazúcares; glicoproteínas; ésteres de azúcar y éteres de azúcar. En realizaciones particulares, el monosacárido puede seleccionarse de glucosa, ácido glucurónico, galactosa, xilosa, apiosa, alosa, ramnosa, arabinofuranosa y manosa. En algunas realizaciones, el monosacárido puede seleccionarse de glucosa, ácido glucurónico, galactosa, xilosa, apiosa y alosa. Lo más preferiblemente, el monosacárido puede ser glucosa. Además, el monosacárido puede estar en forma D o L pero está preferiblemente en la forma D.

15 Las cadenas hidrocarbonadas pueden interrumpirse opcionalmente por uno o más heteroátomos.

I Síntesis de compuestos

En algunos aspectos, se divulgan compuestos flavonoides según la fórmula I y métodos de síntesis de tales compuestos.

II Composiciones y métodos

25 Los compuestos pueden formularse en una variedad de sistemas de administración y portadores. La cantidad del compuesto terapéutico que va a administrarse y la concentración del compuesto dependen del vehículo o dispositivo seleccionado, el estado clínico del paciente, los efectos secundarios y la estabilidad del compuesto en la formulación. Por tanto, el médico emplea la preparación apropiada que contiene la concentración apropiada del compuesto terapéutico y selecciona la cantidad de formulación administrada, dependiendo de su experiencia clínica con el paciente en cuestión o con pacientes similares.

30 Además, pueden incluirse excipientes en la formulación. Los ejemplos incluyen codisolventes, tensioactivos, aceites, humectantes, emolientes, conservantes, estabilizadores y antioxidantes. Puede usarse cualquier tampón farmacológicamente aceptable, por ejemplo, tampones Tris o fosfato. Las cantidades eficaces de diluyentes, aditivos y excipientes son las cantidades que son eficaces para obtener una formulación farmacéuticamente aceptable en cuanto a solubilidad, actividad biológica, etc.

35 Por tanto, una composición de la presente divulgación puede incluir un compuesto terapéutico que puede formularse con vehículos convencionales, farmacéuticamente aceptables, para administración tópica, oral o parenteral. Las formulaciones también pueden incluir pequeñas cantidades de adyuvantes tales como tampones y conservantes para mantener la isotonicidad, estabilidad fisiológica y al pH.

III Administración

Los compuestos de la presente divulgación pueden administrarse tanto a sujetos humanos como animales.

45 Los compuestos de la presente divulgación pueden administrarse en composiciones en las que el compuesto activo se mezcla íntimamente con uno o más componentes inertes e incluyendo opcionalmente uno o más principios activos adicionales. Los compuestos pueden usarse en cualquier composición conocida por los expertos en la técnica para su administración a humanos y animales.

50 Las composiciones de la presente divulgación pueden administrarse a través de una vía apropiada según la forma de dosificación. Por ejemplo, la inyección puede administrarse intravenosa, intraarterial, subcutánea, intramuscular y similares.

55 Para administración oral, pueden prepararse formas de dosificación unitarias o bien sólidas o bien fluidas. Las formas solubles en agua pueden disolverse en un vehículo acuoso junto con azúcar, agentes aromatizantes aromáticos y conservantes para formar un jarabe. Se prepara un elixir usando un vehículo hidroalcohólico (por ejemplo, etanol) con edulcorantes adecuados tales como azúcar y sacarina, junto con un agente aromatizante aromático. Pueden prepararse suspensiones con un vehículo acuoso con la ayuda de un agente de suspensión tal como goma arábiga, tragacanto, metilcelulosa y similares. Los compuestos flavonoides sintéticos también pueden formularse con agentes estabilizantes, por ejemplo agentes reductores quelantes de metales tales como ácido etilendiaminatetracético (EDTA) o un agente reductor tal como metabisulfito de sodio.

65 Las formulaciones apropiadas para uso parenteral son evidentes para el médico de experiencia habitual. Normalmente, el compuesto terapéutico se prepara en una disolución acuosa en una concentración de desde aproximadamente 1 hasta aproximadamente 100 mg/ml. Más normalmente, la concentración es de desde aproximadamente 10 hasta 60 mg/ml o de aproximadamente 20 mg/ml. Concentraciones por debajo de 1 mg/ml

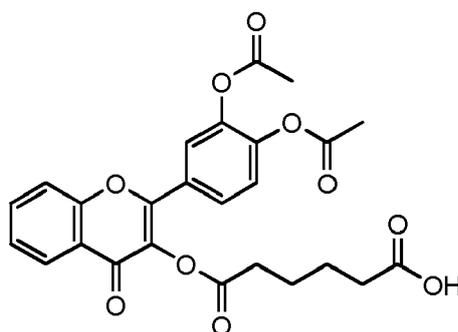
pueden ser necesarias en algunos casos dependiendo de la solubilidad y potencia del compuesto seleccionado para su uso. La formulación, que es estéril, es adecuada para diversas vías parenterales incluyendo intradérmica, intraarticular, intramuscular, intravascular, intravenosa, inhalación y subcutánea.

- 5 Las composiciones de la presente divulgación pueden formularse para dar protectores solares, composiciones para el cuidado de la piel, emoliente de cremas hidratantes.

10 El/los compuesto(s) flavonoide(s) sintético(s) también puede(n) formularse como un producto nutrifarmacéutico o nutricéutico. Por ejemplo, el/los compuesto(s) flavonoide(s) sintético(s) puede(n) formularse para dar un alimento, tal como un cereal, bebidas tales como zumo de frutas, bebidas alcohólicas, pan, etc., para consumo oral.

Pueden ilustrarse aspectos de la presente divulgación mediante los siguientes ejemplos no limitativos.

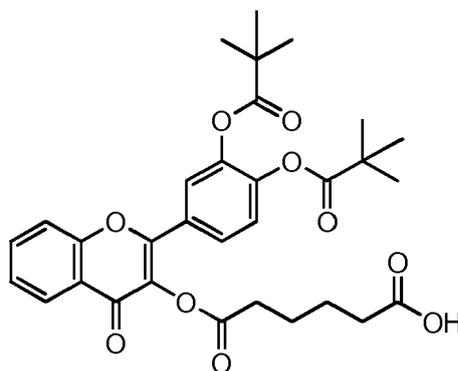
15 Ejemplo 1: Síntesis de 3-hemidipato de 3',4'-diacetoxiflavona (1)



(1)

20 Puede agitarse una disolución de 3-hemidipato de 3',4'-dihydroxiflavona (1 g, 2,51 mmol) y anhídrido acético (3 equivalentes) en piridina (5 ml) a temperatura ambiente durante 1 h. Puede diluirse la mezcla de reacción con HCl acuoso (1 M, 50 ml) y agitarse vigorosamente durante 15 min. Luego puede recogerse el precipitado mediante filtración y secarse. Puede purificarse el producto mediante cromatografía o recristalización para proporcionar 3-hemidipato de 3',4'-diacetoxiflavona.

25 Ejemplo 2: Síntesis de 3-hemidipato de 3',4'-dipivaloxiflavona (4)



(4)

30 Puede calentarse una disolución de 3-hemidipato de 3',4'-dihydroxiflavona (1 g, 2,51 mmol) y cloruro de pivaloilo (5 equivalentes) en piridina (5 ml) a 60°C durante 6 h. Puede diluirse la mezcla de reacción con HCl acuoso (1 M, 50 ml) y agitarse vigorosamente durante 15 min. Puede recogerse el precipitado mediante filtración, secarse y purificarse mediante cromatografía o recristalización para proporcionar 3-hemidipato de 3',4'-dipivaloxiflavona.

Ejemplo 3: Actividad biológica de nuevo flavonoide

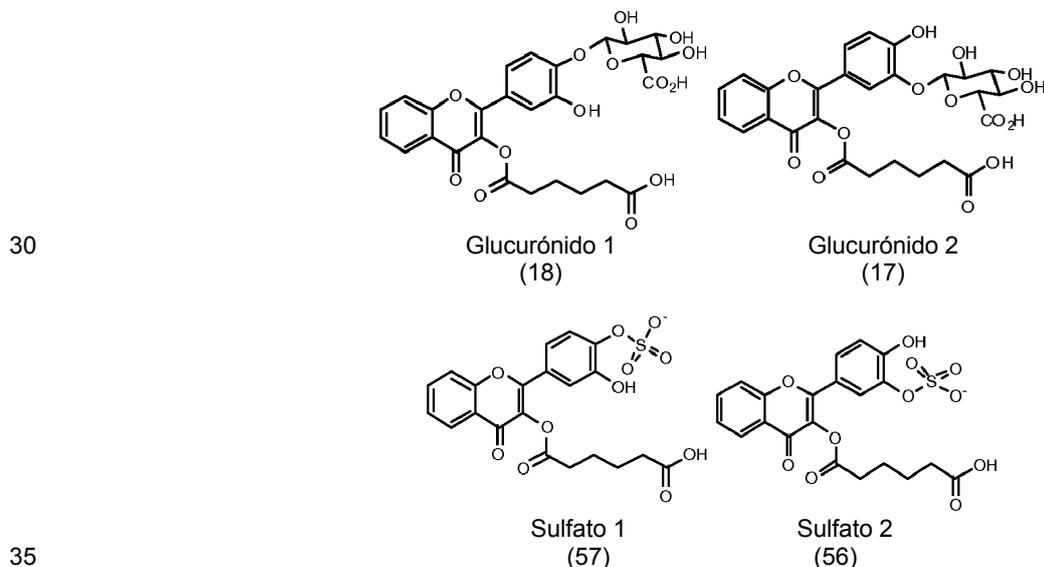
35 Para determinar la actividad antioxidante de los nuevos compuestos flavonoides, pueden someterse a prueba en sistemas de ratas.

Animales y procedimientos

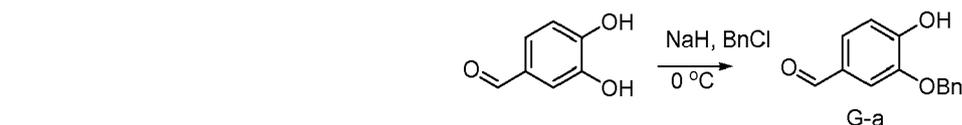
Pueden aleatorizarse 27 ratas transgénicas (mRen2) homocigotas macho de seis semana de edad (St. Vincent's Hospital Animal Resource Centre, Melbourne, Victoria, Australia) para recibir o bien 55 mg/kg de estreptozotocina (STZ; Sigma, St. Louis, MO, EE.UU.) diluida en tampón citrato 0,1 mol/l pH 4,5 (diabético) para inducir diabetes de tipo 1 experimental o bien tampón citrato sólo (control no diabético) mediante inyección en la vena de la cola tras ayuno durante la noche. Pueden aleatorizarse adicionalmente ratas de control y diabéticas (n=10) para recibir o bien un antioxidantes sintético activo por vía oral, 3-hemiadipato de 3',4'-diacetoxiflavona, a 1 mg/kg o vehículo (disolución de carboximetilcelulosa al 1%; CMC) mediante sonda diariamente durante seis semanas después de la STZ. Los animales pueden alojarse en un ambiente estable mantenido a $21 \pm 1^\circ\text{C}$ (ciclos de 12 horas de luz/oscuridad comenzando a las 6 am). Los animales tendrán libre acceso a pienso para ratas convencional (GR2 Clark-King y Co, Gladesville, NSW, Australia) y agua potable.

Cada semana, pueden pesarse las ratas y medirse sus niveles de glucemia (monitor de glucemia Accucheck Advantage II, Roche Diagnostics, EE.UU.). Sólo los animales tratados con STZ con glucemia mayor de 15 mmol/l pueden considerarse diabéticos. Antes de la inducción de diabetes y cada tres semanas tras la aleatorización, puede evaluarse la tensión arterial sistólica (TAS) en ratas conscientes precalentadas mediante pletismografía de manguito de cola usando un controlador de tensión arterial no invasivo (NIBP) y un sistema Powerlab (AD Instruments Pty Ltd, NSW, Australia) 23, 24. Los animales diabéticos recibieron 2-4 unidades de insulina isófana (Humulin NPH; Eli Lilly and Co., NSW, Australia) por vía intraperitoneal 3 veces por semana para mantener los niveles de glucemia, promover el aumento de peso y reducir la mortalidad.

Al final del periodo experimental, los animales pueden anestesiarse (Letobarb 30 mg/kg de peso corporal i.p.; Virbac, Peakhurst, NSW, Australia). Luego pueden afeitarse el abdomen, cuello y pecho, y realizarse ecocardiografía seguida por adquisición *in vivo* del bucle de presión-volumen del ventrículo izquierdo (PV).

Ejemplo 4: Síntesis de isómeros de glucurónido de catecol (contraiones no mostrados)

Síntesis de G-a

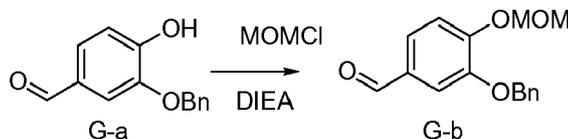


A una disolución de 3,4-dihidroxibenzaldehído (5,0 g, 36,2 mmol) en DMF (100 ml) a 0°C bajo N_2 se le añadió NaH (dispersión al 60% en aceite mineral, 2,90 g, 72,4 mmol) y se agitó la mezcla a 0°C durante 0,5 h. Luego se añadió gota a gota cloruro de bencilo (4,12 g, 32,6 mmol) y se continuó la agitación a 0°C durante 12 h. Se diluyó la mezcla con agua (200 ml), se extrajo con EtOAc y se secaron los extractos orgánicos sobre Na_2SO_4 , se filtraron y se concentraron a vacío. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna (EtOAc/éter de pet., 0-25%, v/v) seguido por enjuagado con una disolución de EtOAc/éter de pet. al 25% para dar el producto, que contenía una pequeña cantidad del isómero de 4-benciloxilo no deseado (G2-a). La purificación adicional mediante cromatografía en columna (DCM/éter de pet., 0-100%, v/v) permitió entonces la separación y dio el producto deseado G-a (4,5 g, 60%) y el isómero secundario G2-a (0,3 g, 4%) como sólidos blancos. CCF: $R_f = 0,70$ (gel de sílice, éter de

pet./EtOAc=4/1, v/v); CL-EM: m/z 229,1 $[M+H]^+$, 251,0 $[M+Na]^+$; 1H -RMN: (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 9,77 (s, 1H), 7,50 (d, $J = 1,6$ Hz, 1H), 7,41 (m, 6H), 7,06 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 6,54 (s, 1H), 5,15 (s, 2H).

Síntesis de G-b

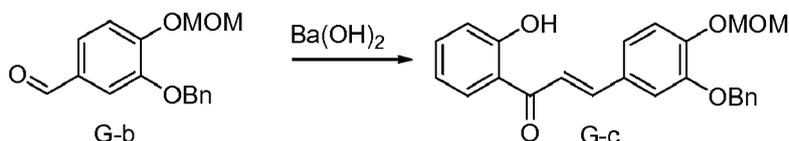
5



A una disolución de producto intermedio G-a (4,40 g, 19,3 mmol) en DCM (100 ml) se le añadió DIPEA (4,98 g, 38,4 mmol) seguida por MOMCl (2,32 g, 28,9 mmol) y se agitó la mezcla a TA durante 5 h. Se eliminó el disolvente a vacío y se diluyó el residuo con agua y se extrajo con EtOAc (200 ml). Se lavaron los extractos orgánicos con una disolución acuosa de HCl 1 M (x 2), salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4 , se filtraron y se concentraron a vacío para dar el producto (5,0 g, 95%) como un aceite amarillo, que se usó directamente en la siguiente etapa sin purificación adicional. CCF: $R_f = 0,75$ (gel de sílice, éter de pet./EtOAc=4/1, v/v); 1H -RMN: (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 9,85 (s, 1H), 7,51-7,27 (m, 8H), 5,34 (s, 2H), 5,22 (s, 2H), 3,54 (s, 3H).

15

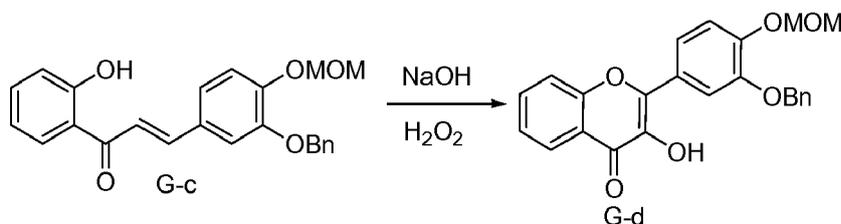
Síntesis de G-c



Se calentó una mezcla de producto intermedio G-b (5,0 g, 18,4 mmol), 1-(2-hidroxifenil)etanon (2,50 g, 18,36 mmol) y $Ba(OH)_2$ (6,29 g, 36,7 mmol) en MeOH (120 ml) a 40°C durante la noche. Se diluyó la mezcla con EtOAc y se recogió el sólido mediante filtración. Se llevó la torta de filtro a una disolución acuosa de HCl diluida y se extrajo con EtOAc. Se lavaron los extractos orgánicos combinados con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4 , se filtraron y se concentraron a vacío para dar el producto (6,80 g, 95%) como un aceite amarillo, que se usó directamente en la siguiente etapa sin purificación adicional. CCF: $R_f = 0,70$ (gel de sílice, éter de pet./EtOAc=5/1, v/v).

25

Síntesis de G-d



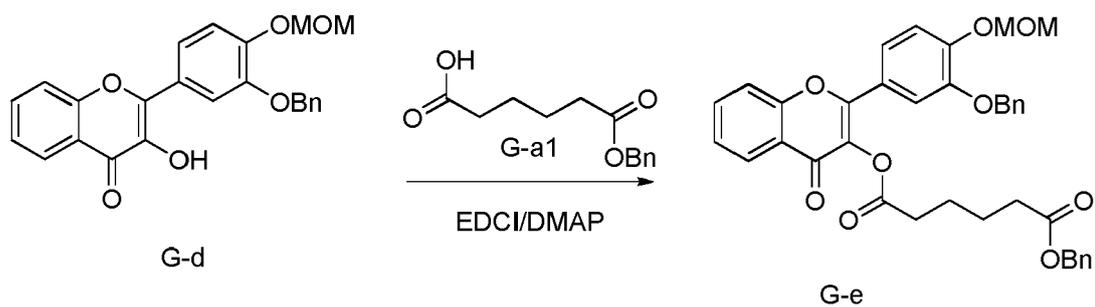
30

A una disolución de producto intermedio G-c (6,80 g, 17,4 mmol) en MeOH (100 ml) a 0°C se le añadió una disolución acuosa de NaOH al 5,6% (56 ml) seguida por H_2O_2 (30%, 6,46 ml) gota a gota y se agitó la mezcla a 0°C durante 2 h, luego se dejó calentar lentamente hasta TA y se agitó durante la noche. Se vertió la mezcla en una disolución acuosa de HCl diluida y se extrajo con EtOAc. Se secó el extracto orgánico sobre Na_2SO_4 , se filtró y se concentró a vacío. Se lavó el residuo con EtOH y se secó a vacío para dar el producto (4,93 g, 70%) como un sólido amarillo. CCF: $R_f = 0,45$ (gel de sílice, éter de pet./EtOAc=4/1, v/v); CL-EM: m/z 405,1 $[M+H]^+$, 427,1 $[M+Na]^+$; 1H -RMN: (400 MHz, $DMSO-d_6$) δ ppm 9,53 (s a, 1H), 8,08 (dd, $J = 8,0, 1,2$ Hz, 1H), 7,92 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H), 7,83-7,71 (m, 3H), 7,51-7,38 (m, 5H), 7,34 (m, 1H), 7,24 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 5,26 (s, 2H), 5,19 (s, 2H), 3,40 (s, 3H).

35

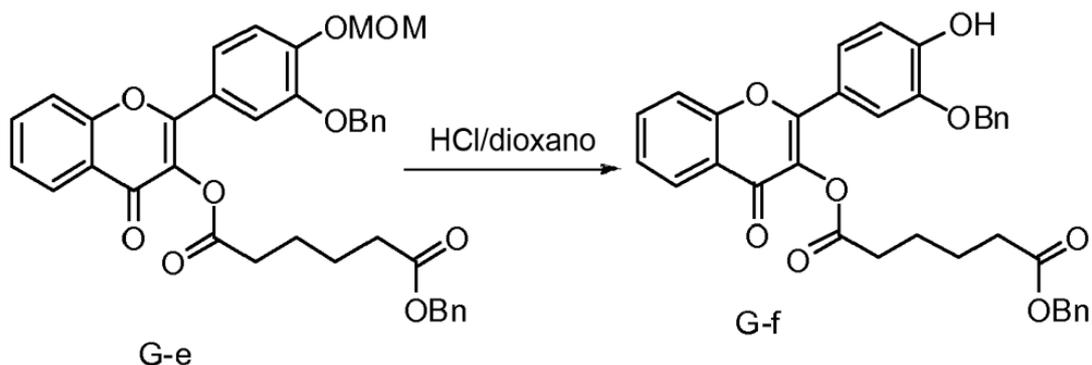
Síntesis de G-e

40



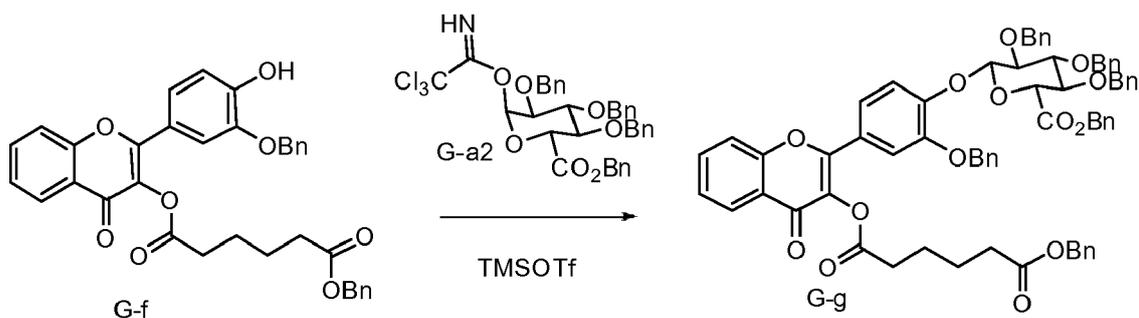
A una disolución de producto intermedio G-d (1,50 g, 3,71 mmol) y producto intermedio G-a1 (1,67 g, 7,05 mmol) en DCM (60 ml) se le añadió EDCI (1,06 g, 5,56 mmol) seguido por DMAP (0,45 g, 3,71 mmol) y se agitó la mezcla a TA durante 48 h. Se eliminó el disolvente a vacío y se diluyó el residuo con agua y se extrajo con EtOAc (100 ml). Se lavó el extracto orgánico con una disolución acuosa saturada de K_2CO_3 , una disolución acuosa de HCl diluida, salmuera y se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y se concentró a vacío. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna (DCM/éter de pet., 0-100%, v/v) para dar el producto (1,70 g, 73%) como un aceite amarillo. CCF: $R_f = 0,30$ (gel de sílice, éter de pet./EtOAc=4/1, v/v); CL-EM: m/z 623,2 $[M+H]^+$, 645,2 $[M+Na]^+$; 1H -RMN: (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 8,07 (dd, $J = 8,0, 1,4$ Hz, 1H), 7,88 (m, 1H), 7,77 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 7,60 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H), 7,51 (m, 4H), 7,41 (m, 2H), 7,34-7,26 (m, 7H), 5,29 (s, 2H), 5,20 (s, 2H), 5,07 (s, 2H), 3,39 (s, 3H), 2,58 (m, 2H), 2,37 (m, 2H), 1,61 (m, 4H).

Síntesis de G-f



A una disolución de producto intermedio G-e (11,7 g, 2,73 mmol) en dioxano (10 ml) se le añadió una disolución de HCl/dioxano (5,75 M, 15 ml) y se agitó la mezcla a TA durante 10 min. Se extinguió la reacción mediante adición lenta de una disolución acuosa saturada de $NaHCO_3$ y se extrajo con EtOAc (100 ml x 2). Se lavaron los extractos orgánicos combinados con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4 , se filtraron y se concentraron a vacío. Se enjuagó el residuo con una disolución de EtOAc/éter de pet. al 25% para dar el producto (1,30 g, 82%) como un sólido amarillo. CCF: $R_f = 0,45$ (gel de sílice, éter de pet./EtOAc=2/1, v/v); CL-EM: m/z 579,2 $[M+H]^+$, 601,2 $[M+Na]^+$; 1H -RMN: (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 10,1 (s a, 1H), 8,07 (dd, $J = 7,8, 1,2$ Hz, 1H), 7,89 (t, $J = 7,2$ Hz, 1H), 7,79 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 7,57-7,52 (m, 4H), 7,47-7,32 (m, 9H), 7,03 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 5,21 (s, 2H), 5,10 (s, 2H), 2,60 (m, 2H), 2,42 (m, 2H), 1,65 (m, 4H).

Síntesis de G-g

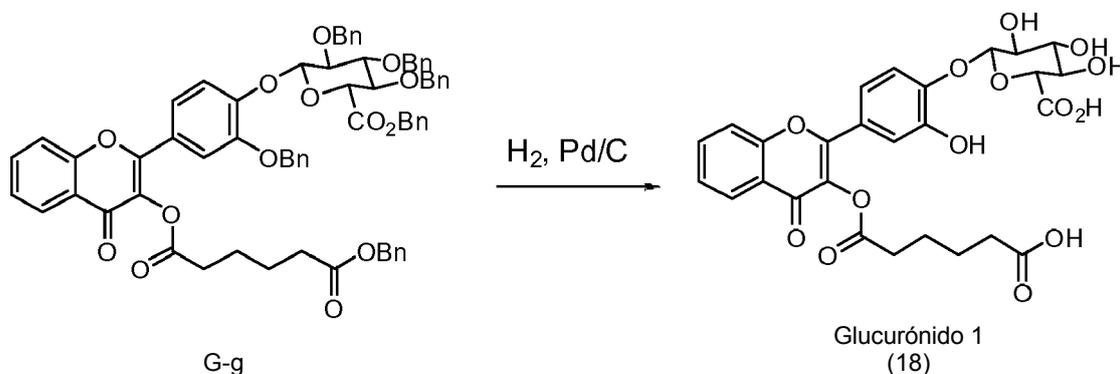


A una disolución de producto intermedio G-f (240 mg, 0,41 mmol) en DCM seco (3 ml) bajo N_2 se le añadieron tamices moleculares de 4 Å (100 mg) y una disolución de compuesto G-a2 (380 mg, 0,54 mmol) en DCM (1 ml). Se agitó la mezcla a TA durante 5 min, luego se enfrió hasta $-40^\circ C$ y se añadió gota a gota una disolución de TMSOTf

(7 mg, 32,8 μ mol) en DCM (0,2 ml). Luego se dejó calentar la mezcla hasta TA y se agitó durante la noche. Se extinguió la reacción mediante adición de TEA y se filtró la mezcla. Se concentró el filtrado a vacío y se purificó el residuo mediante HPLC preparativa para dar el producto (100 mg, 22%) como un sólido amarillo. CCF: R_f = 0,60 (gel de sílice, éter de pet./EtOAc=2/1, v/v).

5

Síntesis de glucurónido 1 (18)



10

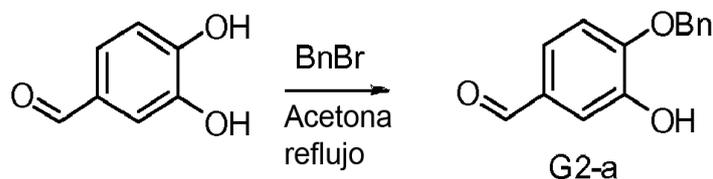
Se agitó una mezcla de producto intermedio G-g (100 mg, 89,7 μ mol) y Pd al 10%/C (100 mg) a TA bajo una atmósfera de H_2 (1 atm) durante la noche, el análisis de CCF (DCM/MeOH, 5/1, v/v) mostró que la reacción fue incompleta. Se retiró el catalizador mediante filtración, se añadió catalizador de Pearlman (100 mg) y se agitó la mezcla a TA bajo una atmósfera de H_2 (1 atm) durante 2 h, el análisis de CCF (DCM/MeOH, 5/1, v/v) mostró que la reacción fue completa. Se retiró el catalizador mediante filtración y se concentró el filtrado a vacío. Se purificó el residuo mediante HPLC preparativa para dar el producto (10,8 mg, 21%) como un sólido amarillo. El análisis de RMN reveló una mezcla ~1:1,5 de anómeros α y β . CCF: R_f = 0,05 (gel de sílice, DCM/MeOH=5/1, v/v); CL-EM: m/z 575,2 [M+H]⁺, 597,2 [M+Na]⁺; ¹H-RMN: (400 MHz, MeOD/DMSO-*d*₆) δ ppm 8,19 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,88 (m, 1H), 7,77 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,56 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 7,49-7,32 (m, 3H), 5,66 (d, J = 3,2 Hz, 0,4H), 5,10 (d, J = 7,2 Hz, 0,6H), 4,16 (d, J = 10,0 Hz, 0,6H), 4,07 (d, J = 9,6 Hz, 0,6 H), 3,96 (t, J = 9,2 Hz, 0,6H), 3,73-3,56 (m, 3,2H), 2,72 (t, J = 9,2 Hz, 2H), 2,36 (t, J = 9,2 Hz, 2H), 1,82-1,67 (m, 4H).

15

20

Síntesis de G2-a

25

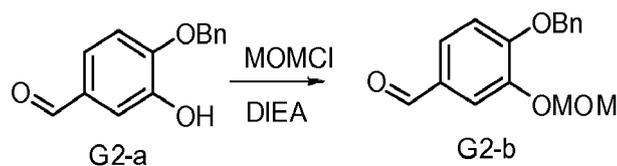


A una disolución de 3,4-dihidroxibenzaldehído (10,0 g, 72,4 mmol) y bromuro de bencilo (12,4 mmol, 72,4 mmol, 1,0 eq.) en acetona (400 ml) se le añadió K_2CO_3 (15,0 g, 109 mmol) y KI (1,2 g, 7,14 mmol) y se calentó la mezcla a reflujo durante 5 h. Se retiró el sólido mediante filtración y se lavó con EtOAc. Se concentró el filtrado a vacío y se purificó el residuo mediante cromatografía en columna (DCM/éter de pet., 0-100%, v/v) para dar el producto (9,2 g, 62%) como un sólido blanco. CCF: R_f = 0,65 (gel de sílice, éter de pet./EtOAc=4/1, v/v); ¹H-RMN: (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 9,83 (s, 1H), 7,42 (m, 7H), 7,03 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 6,00 (s, 1H), 5,20 (s, 2H).

30

Síntesis de G2-b

35

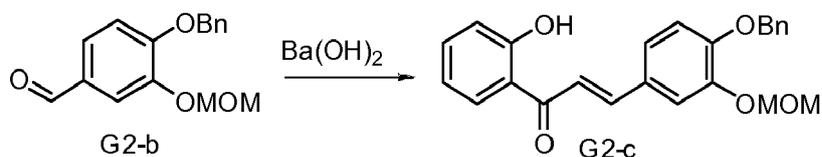


A una disolución de producto intermedio G2-a (9,20 g, 40,3 mmol) en DCM (200 ml) se le añadió DIPEA (10,4 g, 80,6 mmol) seguido por MOMCl (4,87 g, 60,5 mmol) y se agitó la mezcla a TA durante la noche. Se eliminó el disolvente a vacío y se diluyó el residuo con agua y se extrajo con EtOAc (200 ml). Se lavó el extracto orgánico con una disolución acuosa de HCl 1 M (x 2), salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y se concentró a vacío para dar el producto (10,0 g, 91%) como un aceite amarillo, que se usó directamente en la siguiente etapa sin purificación adicional. CCF: R_f = 0,60 (gel de sílice, éter de pet./EtOAc=4/1, v/v); ¹H-RMN: (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 9,85 (s, 1H), 7,69 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 7,51-7,35 (m, 6H), 7,04 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 5,30 (s, 2H), 5,26 (s, 2H), 3,54 (s, 3H).

40

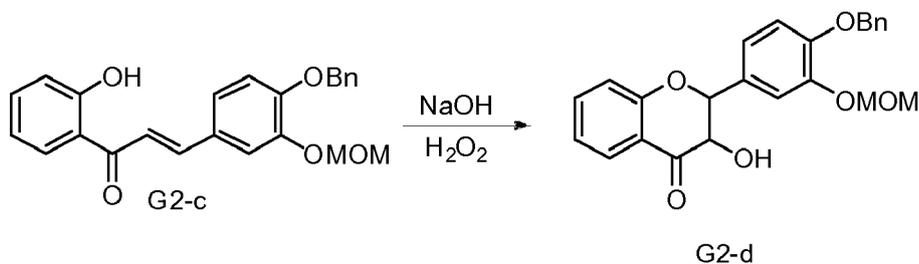
45

Síntesis de G2-c



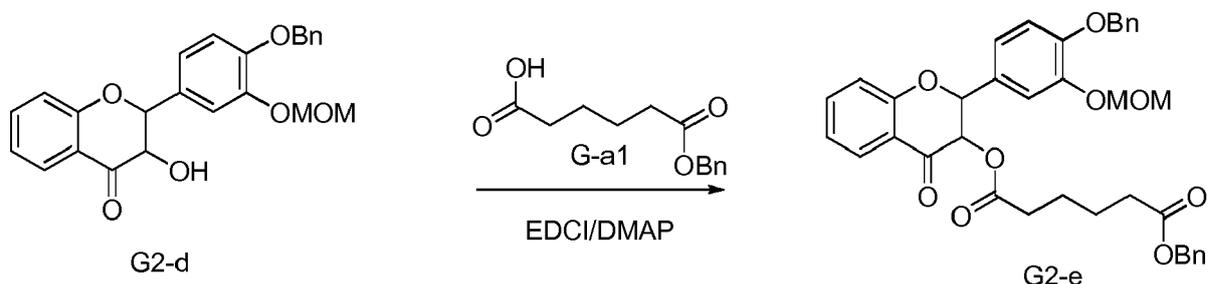
5 Se calentó una mezcla de producto intermedio G2-b (10,0 g, 36,7 mmol), 1-(2-hidroxifenil)etanona (5,00 g, 36,7 mmol) y Ba(OH)₂ (12,6 g, 73,4 mmol) en MeOH (200 ml) a 40°C durante la noche. Se diluyó la mezcla con EtOAc y se recogió el sólido mediante filtración. Se llevó la torta de filtro a una disolución acuosa de HCl diluida y se extrajo con EtOAc. Se lavaron los extractos orgánicos combinados con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron a vacío para dar el producto (12,4 g, 86%) como un sólido amarillo. CCF: R_f= 0,70 (gel de sílice, éter de pet./EtOAc=4/1, v/v); ¹H-RMN: (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 12,7 (s a, 1H), 8,22 (dd, *J* = 8,0, 1,2 Hz, 1H), 7,86 (AB, *J* = 15,2 Hz, 1H), 7,77 (AB, *J* = 15,6 Hz, 1H), 7,66 (d, *J* = 1,9 Hz, 1H), 7,58-7,32 (m, 7H), 7,16 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 7,00 (m, 2H), 5,27 (s, 2H), 5,19 (s, 2H), 3,41 (s, 3H).

15 Síntesis de G2-d



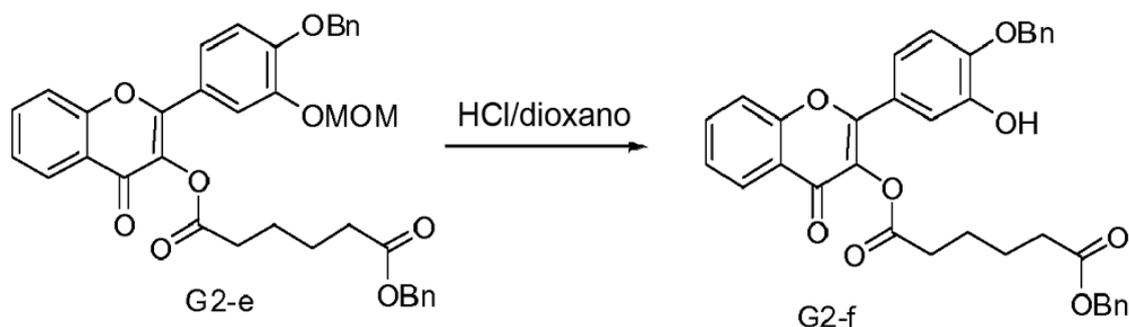
20 A una disolución de producto intermedio G2-c (6,00 g, 15,4 mmol) en MeOH (100 ml) a 0°C se le añadió una disolución acuosa de NaOH al 5,6% (49 ml) seguida por H₂O₂ (30%, 5,7 ml) gota a gota y se agitó la mezcla a 0°C durante 2 h, luego se dejó calentar lentamente hasta TA y se agitó durante la noche. Se vertió la mezcla en una disolución acuosa de HCl diluida y se recogió el sólido mediante filtración y se lavó con agua, EtOH luego se secó a vacío para dar el producto (4,90 g, 79%) como un sólido amarillo. CCF: R_f= 0,43 (gel de sílice, éter de pet./EtOAc=4/1, v/v); CL-EM: m/z 405,1 [M+H]⁺, 427,1 [M+Na]⁺. ¹H-RMN: (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 9,50 (s a, 1H), 8,09 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,98 (s, 1H), 7,90 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 7,76 (m, 2H), 7,49-7,26 (m, 7H), 5,23 (s, 2H), 5,21 (s, 2H), 3,42 (s, 3H).

Síntesis de G2-e



30 A una disolución de producto intermedio G2-d (1,50 g, 3,71 mmol) y producto intermedio G-a1 (1,67 g, 7,05 mmol) en DCM (60 ml) se le añadió EDCI (1,06 g, 5,56 mmol) seguido por DMAP (0,45 g, 3,71 mmol) y se agitó la mezcla a TA durante la noche, el análisis de CCF (éter de pet./EtOAc, 3/1, v/v) mostró que quedaba algo del material de partida. Se añadieron más EDCI (0,5 g, 2,61 mmol) y DMAP (0,2 g, 1,64 mmol) y se continuó la agitación durante 35 1 h adicional, el análisis de CCF (éter de pet./EtOAc, 3/1, v/v) mostró que se consumió el material de partida. Se eliminó el disolvente a vacío y se diluyó el residuo con agua y se extrajo con EtOAc (100 ml). Se lavó el extracto orgánico con una disolución acuosa de HCl 1 M, una disolución acuosa saturada de Na₂CO₃, salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró a vacío. La purificación mediante cromatografía en columna (DCM/éter de pet., 0-100%, v/v) dio el producto (1,70 g, 73%) como un aceite amarillo. CCF: R_f= 0,40 (gel de sílice, éter de pet./EtOAc=3/1, v/v) CL-EM: m/z 623,3 [M+H]⁺, 645,2 [M+Na]⁺; ¹H-RMN: (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 8,09 (dd, *J* = 8,0, 1,5 Hz, 1H), 7,86 (m, 1H), 7,78 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 7,70 (d, *J* = 2,2 Hz, 1H), 7,62 (dd, *J* = 8,6, 2,2 Hz, 1H), 7,52 (m, 3H), 7,42 (m, 2H), 7,33 (m, 7H), 5,26 (s, 2H), 5,23 (s, 2H), 5,10 (s, 2H), 3,43 (s, 3H), 2,67 (m, 2H), 2,42 (m, 2H), 1,67 (m, 4H).

Síntesis de G2-f



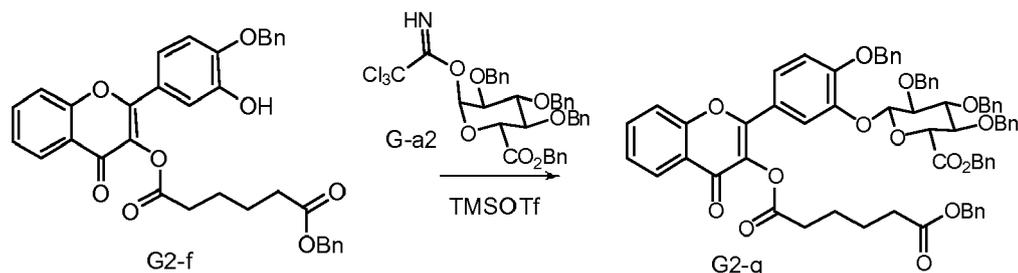
5

A una disolución de producto intermedio G2-e (1,70 g, 2,73 mmol) en dioxano (10 ml) se le añadió una disolución de HCl/dioxano (5,75 M, 20 ml) y se agitó la mezcla a TA durante 10 min. Se extinguió la reacción mediante adición lenta de una disolución acuosa saturada de NaHCO_3 y se extrajo con EtOAc (100 mL \times 2). Se lavaron los extractos orgánicos combinados con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4 , se filtraron y se concentraron a vacío. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna (EtOAc/éter de pet., 0-30%, v/v), luego se enjuagó con una disolución de EtOAc/éter de pet. al 25% para dar el producto (1,3 g, 82%) como un sólido blanco. CCF: $R_f = 0,30$ (gel de sílice, éter de pet./EtOAc=4/1, v/v); CL-EM: m/z 579,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$, 601,2 $[\text{M}+\text{Na}]^+$; $^1\text{H-RMN}$: (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ ppm 9,67 (s a, 1H), 8,08 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,87 (m, 1H), 7,78 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 7,56-7,32 (m, 13H), 7,20 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 5,22 (s, 2H), 5,11 (s, 2H), 2,67 (m, 2H), 2,42 (m, 2H), 1,67 (m, 4H).

10

15

Síntesis de G2-g



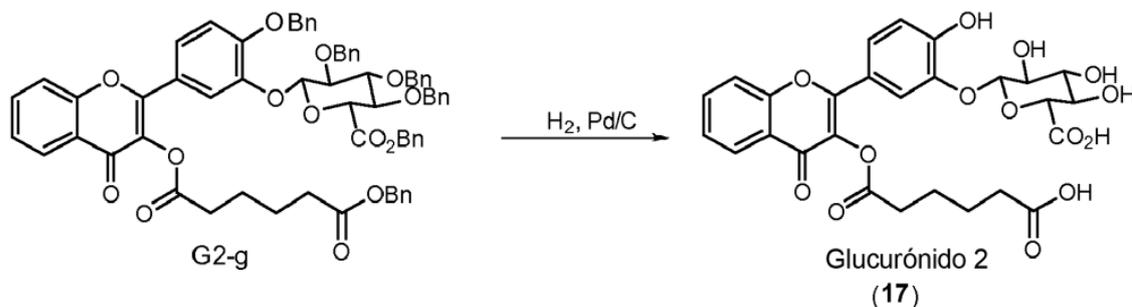
A una disolución de producto intermedio G2-f (200 mg, 0,35 mmol) en DCM seco (5 ml) bajo N_2 se le añadieron tamices moleculares de 4 Å (40 mg) y compuesto G-a2 (200 mg, 0,27 mmol). Se agitó la mezcla a TA durante 5 min, luego se enfrió hasta -40°C y se añadió gota a gota una disolución de TMSOTf (3 mg, 32,8 μmol) en DCM (0,2 ml). Luego se dejó calentar la mezcla hasta TA y se agitó durante la noche. Se extinguió la reacción mediante adición de TEA y se filtró la mezcla. Se concentró el filtrado a vacío y se purificó el residuo mediante cromatografía en columna (EtOAc/éter de pet., 0-25%, v/v) seguida por CCF preparativa (EtOAc/éter de pet., 50% v/v) para dar el producto (60 mg, 20%) como un aceite incoloro. El análisis de RMN reveló una mezcla $\sim 1:1,5$ de anómeros α y β . CCF: $R_f = 0,60$ (gel de sílice, éter de pet./EtOAc=2/1, v/v); $^1\text{H-RMN}$: (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ ppm 8,08 (m, 1H), 7,90-7,65 (m, 4H), 7,54 (m, 1H), 7,48-7,41 (m, 2H), 7,36-7,07 (m, 29H), 6,03 (d, $J = 3,2$ Hz, 0,4H), 5,55 (d, $J = 7,6$ Hz, 0,6H), 5,33-4,97 (m, 7H), 4,87-4,66 (m, 4H), 4,60-4,42 (m, 2H), 4,09-3,68 (m, 3H), 2,68-2,56 (m, 2H), 2,38 (m, 2H), 1,61 (m, 4H).

20

25

30

Síntesis de glucurónido 2 (17)



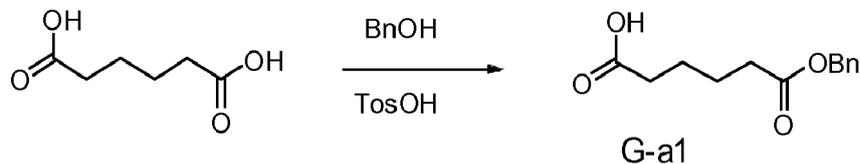
Se agitó una mezcla de producto intermedio G2-g (17 mg, 15,2 μmol) y Pd al 10%/C (30 mg) a TA bajo una atmósfera de H_2 (1 atm) durante la noche. Se retiró el catalizador mediante filtración y se concentró el filtrado a

35

vacío. Se purificó el residuo mediante HPLC preparativa para dar el producto (1,0 mg, 11%) como un sólido amarillo. CCF: $R_f = 0,05$ (gel de sílice, MeOH/DCM=1/5, v/v); CL-EM: m/z 575,2 $[M+H]^+$, 597,2 $[M+Na]^+$.

Síntesis de cadena lateral G-a1

5



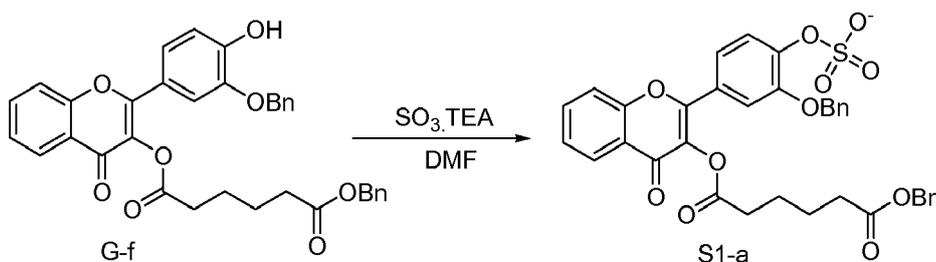
10

15

Se calentó una mezcla de ácido adípico (10,0 g, 68,4 mmol), BnOH (11,1 g, 100 mmol) y p-TsOH (129 mg, 0,68 mmol) en tolueno (60 ml) a reflujo en un matraz equipado con una trampa de Dean-Stark durante la noche. Se enfrió la mezcla hasta TA, se diluyó con agua y se basificó hasta $pH > 10$ con una disolución acuosa de NaOH 6 M. Se lavó la mezcla acuosa con EtOAc (100 ml x 2), se acidificó hasta $pH < 4$ con una disolución acuosa de HCl diluida y se extrajo con EtOAc (100 ml). Se lavó el extracto orgánico con salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y se concentró a vacío para dar el producto (5,4 g, 33%) como un aceite incoloro. CCF: $R_f = 0,2$ (gel de sílice, éter de pet./EtOAc=4/1, v/v); CL-EM (modo negativo): m/z 235,1 $[M-H]^-$; 1H -RMN: (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 7,31 (m, 5H), 5,07 (s, 2H), 2,34 (m, 2H), 2,20 (m, 2H), 1,52 (m, 4H).

Síntesis de cadena lateral S1-a

20

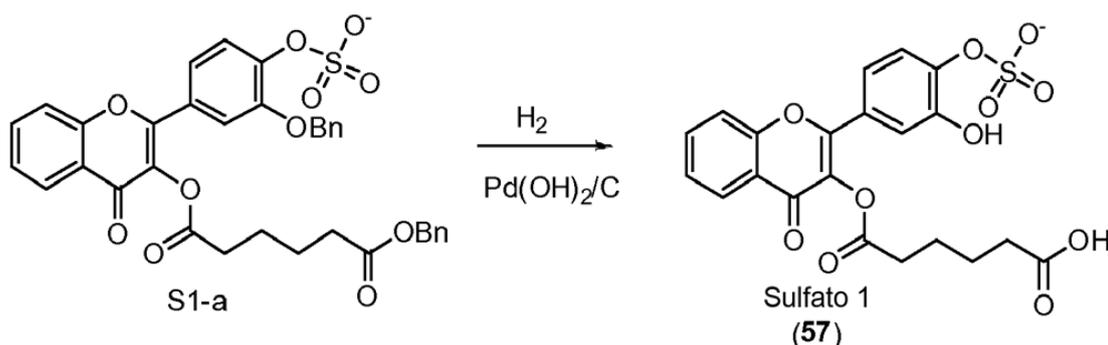


25

Se calentó una mezcla de producto intermedio G-f (115 mg, 0,20 mmol) y $SO_3 \cdot TEA$ (181 mg, 1,00 mmol) en DMF (2 ml) a $70^\circ C$ durante 2 h, luego se enfrió hasta TA y se vertió en una disolución de TEA (1 ml) en agua (20 ml). Se extrajo la mezcla con EtOAc (20 ml x 2) y se lavaron los extractos orgánicos combinados con agua (x 3), se secaron sobre Na_2SO_4 , se filtraron y se concentraron a vacío hasta un volumen final de ~ 1 ml. Se usó la mezcla directamente en la siguiente etapa. CCF: $R_f = 0,2$ (gel de sílice, DCM/MeOH=10/1, v/v); CL-EM (modo negativo): m/z 657,5 $[M-H]^-$.

Síntesis de sulfato 1 de cadena lateral (57)

30

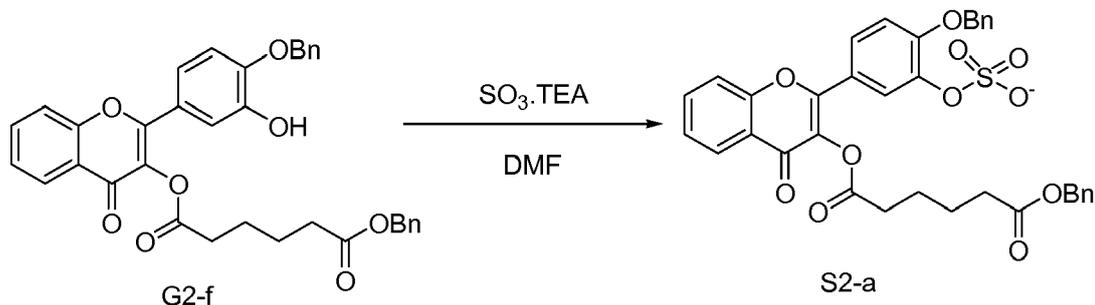


35

40

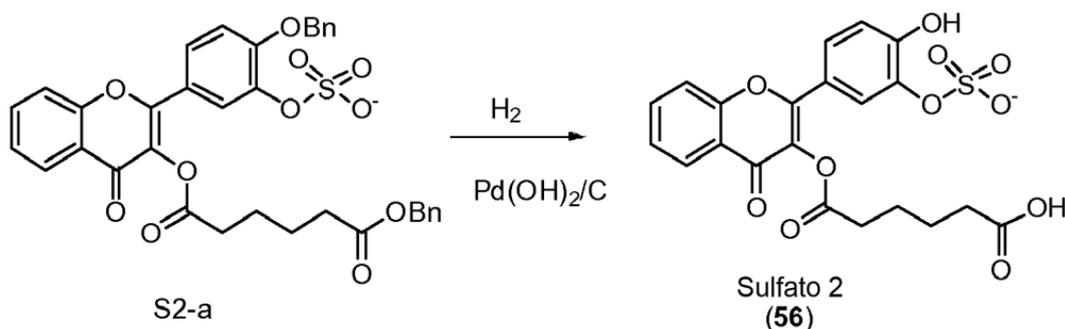
Se diluyó la disolución en EtOAc de producto intermedio S1-a (supuestamente 0,2 mmol) con EtOH (3 ml), se añadió catalizador de Pearlman (30 mg) y se agitó la mezcla a TA bajo una atmósfera de H_2 (1 atm) durante 2 h. Se retiró el catalizador mediante filtración y se eliminó el disolvente a vacío. Se llevó el residuo a una disolución acuosa saturada de $NaHCO_3$ (1 ml), se liofilizó y volvió a disolverse en agua (1 ml). Se cargó la mezcla acuosa en una columna de SPE (C18, 8 g) y se eluyó con agua, monitorizando las fracciones mediante HPLC. Se obtuvo el producto (17 mg, 27%) como un sólido amarillo tras la liofilización, la RMN reveló la presencia de $\sim 0,6$ equiv. de TEA (contraiones no mostrados). CCF: $R_f = 0,2$ (gel de sílice, DCM/MeOH=5/1, v/v); CL-EM (modo negativo): m/z 477,4 $[M-H]^-$; 1H -RMN: (400 MHz, MeOD) δ ppm 8,18 (dd, $J = 8,0, 1,2$ Hz, 1H), 7,84 (m, 1H), 7,74 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 7,61-7,49 (m, 3H), 7,44 (dd, $J = 8,4, 2,0$ Hz, 1H), 3,16 (q, $J = 7,2$ Hz, 4H), 2,72 (t, $J = 6,8$ Hz, 2H), 2,29 (t, $J = 6,4$ Hz, 2H), 1,77 (m, 4H), 1,29 (t, $J = 7,2$ Hz, 6H).

Síntesis de cadena lateral S2-a



- 5 Se calentó una mezcla de producto intermedio G2-f (115 mg, 0,20 mmol) y $\text{SO}_3 \cdot \text{TEA}$ (181 mg, 1,00 mmol) en DMF (2 ml) a 70°C durante 3 h, se enfrió hasta TA y se vertió en una disolución de TEA (1 ml) en agua (20 ml). Se extrajo la mezcla con EtOAc (30 ml x 2) y se lavaron los extractos orgánicos combinados con agua (50 ml x 4), salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4 , se filtraron y se concentraron a vacío hasta un volumen final de ~2 ml. Se usó la mezcla
 10 directamente en la siguiente etapa. CCF: $R_f = 0,2$ (gel de sílice, DCM/MeOH=10/1, v/v); CL-EM (modo negativo): m/z 657,5 [M-H]⁻.

Síntesis de sulfato 2 de cadena lateral (56)



- 15 Se diluyó la disolución en EtOAc de producto intermedio S2-a (presuntamente 0,20 mmol) con EtOH (20 ml), catalizador de Pearlman (50 mg) y se agitó la mezcla a TA bajo una atmósfera de H_2 (1 atm) durante 3 h. Se retiró el catalizador mediante filtración y se eliminó el disolvente a vacío. Se llevó el residuo a una disolución acuosa saturada de NaHCO_3 (1 ml), se liofilizó y volvió a disolverse en agua (1 ml). Se cargó la mezcla acuosa en una
 20 columna de SPE (C18, 8 g) y se eluyó con agua seguido por agua/MeCN al 50%, monitorizando las fracciones mediante HPLC. Se obtuvo el producto (50 mg, 52%) como un sólido amarillo tras la liofilización (contraiones no mostrados). CCF: $R_f = 0,2$ (gel de sílice, DCM/MeOH=5/1, v/v); CL-EM (modo negativo): m/z 477,5 [M-H]⁻; ¹H-RMN: (400 MHz, MeOD) δ 8,20-8,09 (m, 2H), 7,82 (m, 1H), 7,77-7,65 (m, 2H), 7,49 (t, $J = 7,2$ Hz, 1H), 6,91 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 2,80 (t, $J = 7,2$ Hz, 2H), 2,25 (t, $J = 7,2$ Hz, 2H), 1,78 (m, 4H).

25 A lo largo de toda esta memoria descriptiva la palabra “comprender”, o variaciones tales como “comprende” o “que comprende”, se entenderá que implica la inclusión de un elemento, número entero o etapa establecida, o grupo de elementos, número enteros o etapas, pero no la exclusión de cualquier otro elemento, número entero o etapa, o grupo de elementos, número enteros o etapas.

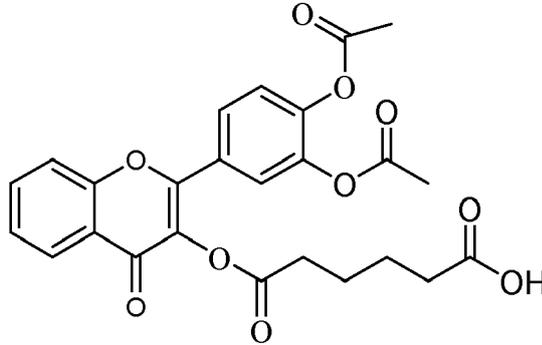
30 Cualquier discusión de documentos, actos, materiales, dispositivos, artículos o similares que se ha incluido en la presente memoria descriptiva no se tomará como una admisión de que cualquiera o todas de estas materias forman parte de la base de la técnica anterior o eran de conocimiento general común en el campo relevante para la presente divulgación tal como existía antes de la fecha de prioridad de cada reivindicación de esta solicitud.

35 A lo largo de esta memoria descriptiva la palabra “comprender”, o variaciones tales como “comprende” o “que comprende”, se entenderá que implica la inclusión de un elemento, número entero o etapa establecido, o grupo de elementos, número enteros o etapas, pero no la exclusión de cualquier otro elemento, número entero o etapa, o grupo de elementos, número enteros o etapas.

40

REIVINDICACIONES

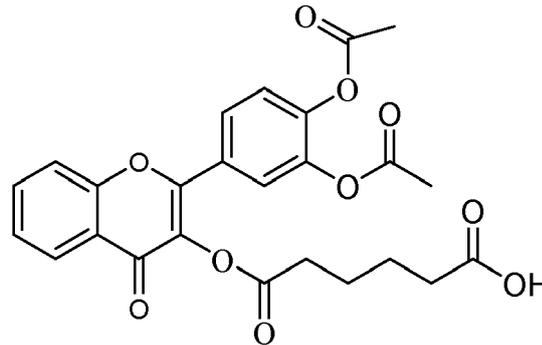
1. Compuesto 1 o sal, hidrato y/o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo:



1

2. Composición farmacéutica y/o veterinaria que comprende un portador o diluyente farmacéutica y/o veterinariamente aceptable junto con el compuesto según la reivindicación 1.

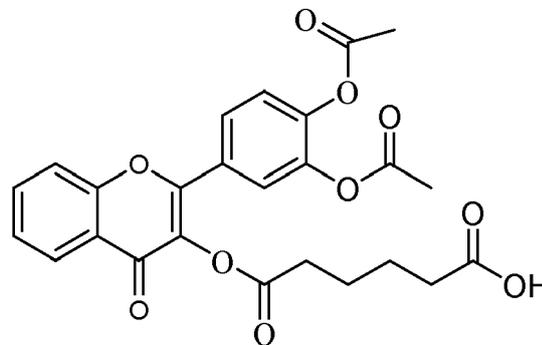
3. Compuesto 1 o sal, hidrato y/o solvato farmacéuticamente aceptable:



1

para su uso en la prevención y/o mitigación de una enfermedad provocada por apoptosis celular y/o necrosis celular en un sujeto.

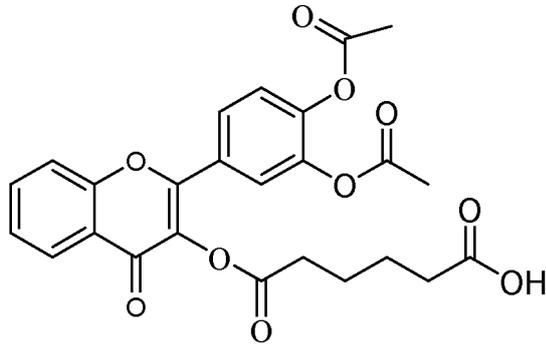
4. Compuesto 1 o sal, hidrato y/o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo:



1

para su uso en la prevención y/o tratamiento de una(s) enfermedad(es) en un sujeto asociada(s) con la presencia de especies oxidativas reactivas (ROS).

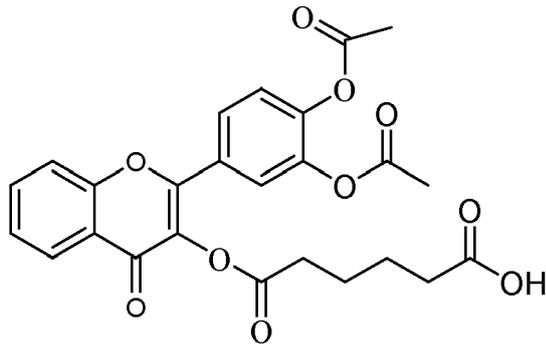
5. Compuesto 1 o sal, hidrato y/o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo:



1

5 para su uso en la prevención y/o mitigación de isquemia, lesión por reperfusión, enfermedad cerebrovascular, vasculopatía pulmonar, aterosclerosis, accidente cerebrovascular, infarto de miocardio, cirugía de derivación cardiaca y/o de trasplante, arteriopatía, cardiopatía congestiva, enfermedad coronaria, vasculopatía periférica, diabetes, hipertensión, migrañas, enfermedad pulmonar obstructiva crónica o enfermedad vascular retiniana.

10 6. Compuesto 1 o sal, hidrato y/o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo:



1

15 para su uso en la mejora del daño a un sujeto provocado por la administración de un agente terapéutico.

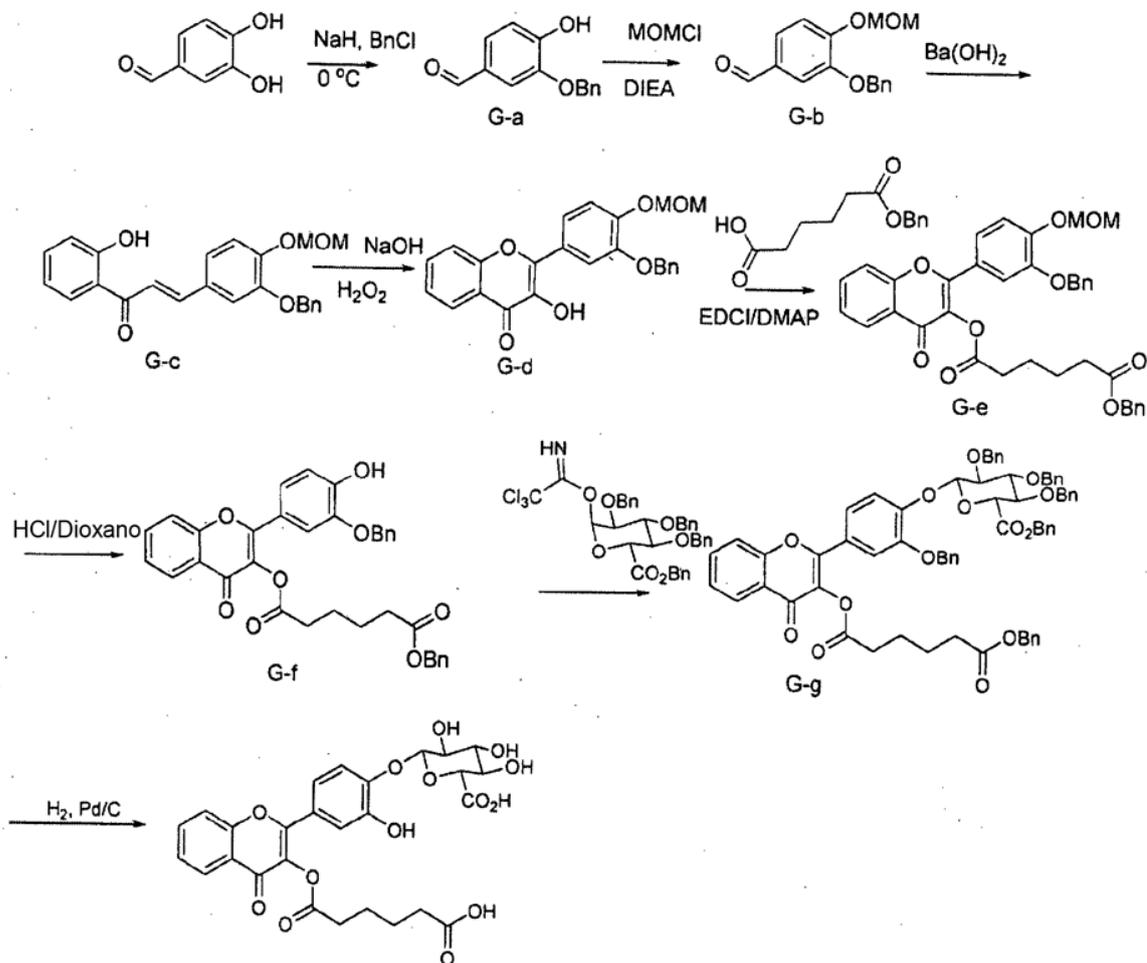


Figura 1: Síntesis de glucurónido 1 (18)

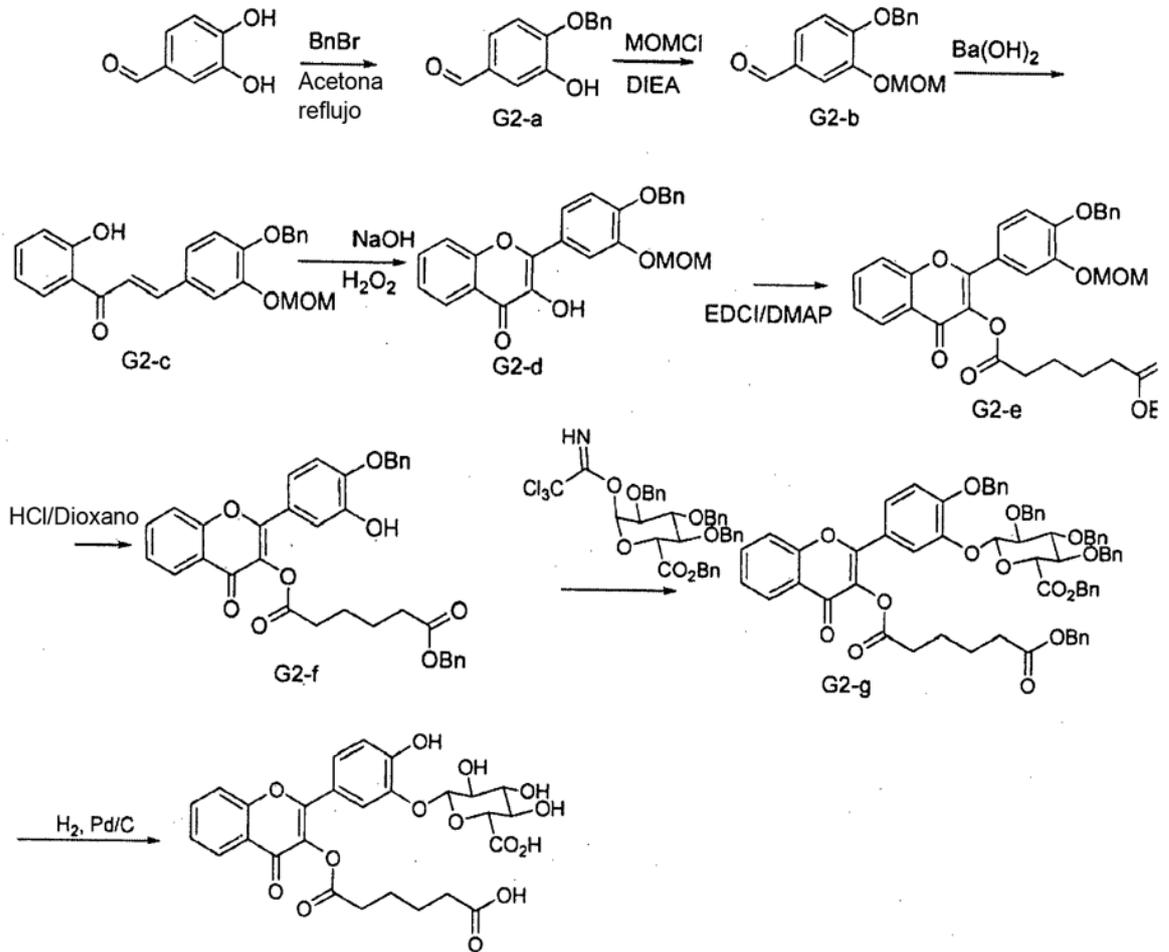


Figura 2: Síntesis de glucurónido 2 (17)

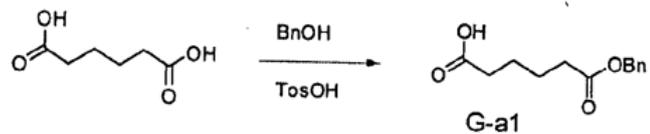


Figura 3: Síntesis de la cadena lateral

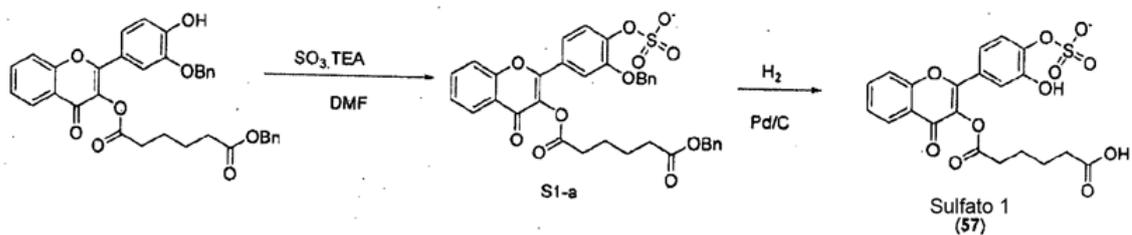


Figura 4: Síntesis de sulfato 1 (57)

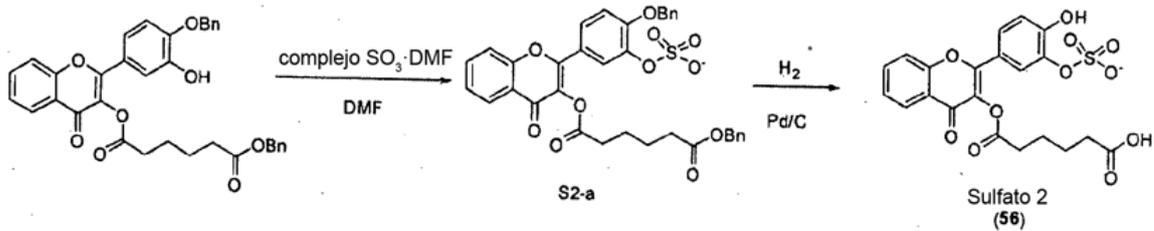


Figura 5: Síntesis de sulfato 2 (56)