

(12) SOLICITUD INTERNACIONAL PUBLICADA EN VIRTUD DEL TRATADO DE COOPERACIÓN EN MATERIA DE PATENTES (PCT)

(19) Organización Mundial de la
Propiedad Intelectual
Oficina internacional



(10) Número de Publicación Internacional
WO 2012/080555 A1

(43) Fecha de publicación internacional
21 de junio de 2012 (21.06.2012) **WIPO | PCT**

(51) Clasificación Internacional de Patentes:
C07C 43/164 (2006.01) A61P 3/00 (2006.01)
A61K 31/075 (2006.01)

(21) Número de la solicitud internacional:
PCT/ES2011/070880

(22) Fecha de presentación internacional:
19 de diciembre de 2011 (19.12.2011)

(25) Idioma de presentación: español

(26) Idioma de publicación: español

(30) Datos relativos a la prioridad:
P201031878
17 de diciembre de 2010 (17.12.2010) ES

(71) Solicitantes (para todos los Estados designados salvo US):
FUNDACIÓ IMIM [ES/ES]; C/ Doctor Aiguader, 88, E-08003 Barcelona (ES). **FUNDACIÓN INSTITUTO MEDITERRÁNEO PARA EL AVANCE DE LA BIOTECNOLOGÍA Y LA INVESTIGACIÓN SANITARIA (IMABIS)** [ES/ES]; Avenida Carlos Haya, 25, Local bajo, E-29010 Málaga (ES). **CONSEJO SUPERIOR DE INVESTIGACIONES CIENTÍFICAS** [ES/ES]; C/ Serrano, 117, E-28006 Madrid (ES).

(72) Inventores; e

(75) Inventores/Solicitantes (para US solamente): **DE LA TORRE FORNELL, Rafael** [ES/ES]; Fundació IMIM, C/ Doctor Aiguader, 88, E-08003 Barcelona (ES). **FARRÉ ALBALADEJO, Magín** [ES/ES]; Fundació IMIM, C/ Doctor Aiguader, 88, E-08003 Barcelona (ES). **COVAS PLANELLS, María Isabel** [ES/ES]; Fundació IMIM, C/ Doctor Aiguader, 88, E-08003 Barcelona (ES). **FITÓ COLOMER, Montserrat** [ES/ES]; Fundació IMIM, C/ Doctor Aiguader, 88, E-08003 Barcelona (ES). **ALMEIDA COTRIM, Bruno** [ES/ES]; Fundació IMIM, C/ Doctor Aiguader, 88, E-08003 Barcelona (ES). **RODRÍGUEZ DE FONSECA, Fernando** [ES/ES]; Fundación Instituto Mediterráneo Para El Avance De La Biotecnología Y La Investigación Sanitaria (IMABIS), Avenida Carlos Haya, 25, Local bajo, E-29010 Málaga (ES). **DECARA DEL OLMO, Juan Manuel** [ES/ES]; Fundación Instituto Mediterráneo Para El Avance De La Biotecnología Y La Investigación Sanitaria (IMABIS),

Avenida Carlos Haya, 25, Local bajo, E-29010 Málaga (ES). **ROMERO CUEVAS, Miguel** [ES/ES]; Fundación Instituto Mediterráneo Para El Avance De La Biotecnología Y La Investigación Sanitaria (IMABIS), Avenida Carlos Haya, 25, Local bajo, E-29010 Málaga (ES). **JOGLAR TAMARGO, Jesús** [ES/ES]; Instituto De Química Avanzada De Cataluña (IQAC), C/ Jorge Girona Salgado, 18-26, E-08034 Barcelona (ES). **CLAPÉS SABORIT, Pedro** [ES/ES]; Instituto De Química Avanzada De Cataluña (IQAC), C/ Jorge Girona Salgado, 18-26, E-08034 Barcelona (ES).

(74) Mandatario: **PONS ARIÑO, Ángel**; Glorieta de Rubén Darío, 4, E-28010 Madrid (ES).

(81) Estados designados (a menos que se indique otra cosa, para toda clase de protección nacional admisible): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.

(84) Estados designados (a menos que se indique otra cosa, para toda clase de protección regional admisible): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), euroasiática (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), europea (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Publicada:

- con informe de búsqueda internacional (Art. 21(3))
- antes de la expiración del plazo para modificar las reivindicaciones y para ser republicada si se reciben modificaciones (Regla 48.2(h))

(54) Title: HYDROXYTYROSOL ETHERS

(54) Título : ÉTERES DE HIDROXITIRO SOL

(57) Abstract: The invention relates to hydroxytyrosol ethers derived from fatty alcohols and phenolic compounds of olive oil and the salts, solvates and hydrates thereof, which have an affinity for type 1 cannabinoid receptors (CB₁) and which can: prevent the oxidation of low-density lipoprotein (LDL); and modulate the actions regulated by said receptor, such as inducing satiety, controlling intake and reducing body fat.

(57) Resumen: Éteres de hidroxitirosol derivados de alcoholes grasos y compuestos fenólicos del aceite de oliva y sus sales, solvatos e hidratos, que muestran afinidad por receptores cannabinoides tipo 1 (CB₁) y son capaces de prevenir la oxidación de la Lipoproteína de Baja Densidad (LDL) y de modular las acciones reguladas por el citado receptor, tales como la inducción de la saciedad, el control de ingesta y la disminución de la grasa corporal.



WO 2012/080555 A1

ÉTERES DE HIDROXITIRO SOL

La presente invención se refiere a una nueva serie de éteres derivados de alcoholes grasos y compuestos fenólicos del aceite de oliva y sus sales, solvatos e hidratos, que muestran afinidad por receptores cannabinoides tipo 1 (CB₁) y son capaces de prevenir la oxidación de la Lipoproteína de Baja Densidad (LDL). Estos compuestos pueden modular las acciones reguladas por el citado receptor, como la inducción de la saciedad y control de ingesta y la disminución de la grasa corporal.

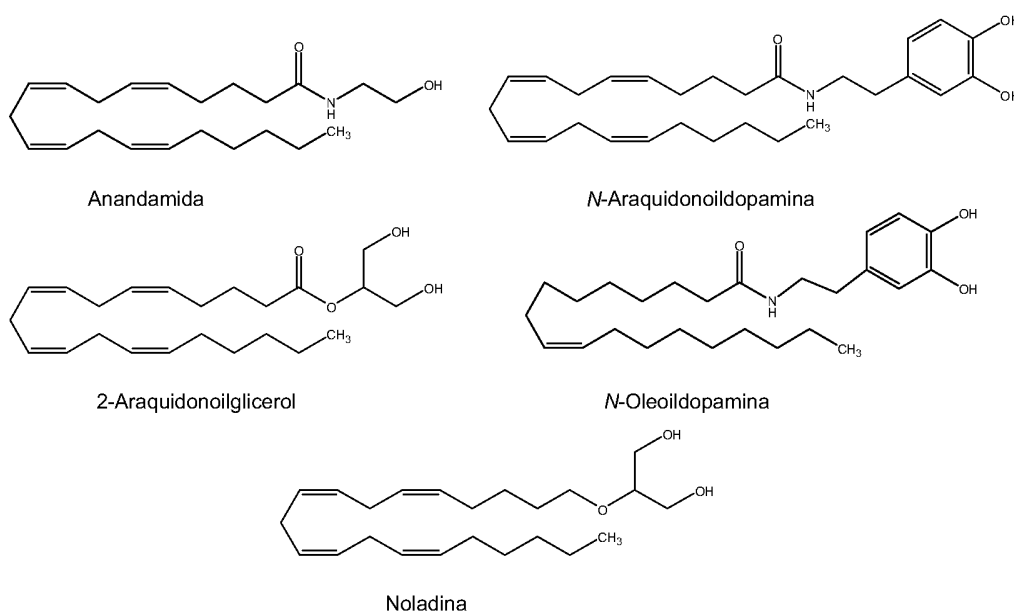
Estado de la técnica anterior

El sistema endocannabinoide está compuesto por los receptores cannabinoides, ligandos endógenos (endocannabinoides) y los sistemas enzimáticos necesarios para su biosíntesis y degradación (Annu. Rev. Pharmacol. **2006** 46:101). Hasta el momento han sido identificados dos tipos de receptores cannabinoides: CB₁ y CB₂. Los dos receptores cannabinoides se encuentran acoplados a la proteína G a través de la cual modulan la actividad de las adenilato ciclasas (AC) y proteínas quinasas activadas por mitógenos (MAPK), y eventos intracelulares que llevan a la regulación en la expresión de diversos genes. La activación de los receptores CB₁ también regula los canales de Ca²⁺ dependientes del voltaje y de potasio. Los receptores CB₁ se encuentran distribuidos en el sistema nervioso central y en otros órganos como tejido adiposo, páncreas endocrino, músculo, pulmones, hígado y riñones, mientras que los receptores CB₂ se expresan principalmente en el sistema inmunológico y células hematopoyéticas (Nat. Rev. Drug Discov. **2004** 3:771).

El sistema endocannabinoide parece estar relacionado con un gran número de condiciones fisiológicas y patológicas a nivel neurológico, psiquiátrico, cardiovascular, desarrollo del cáncer, trastornos reproductivos y alimentarios. Un mejor conocimiento de las vías de biosíntesis de los endocannabinoides y los mecanismos de regulación a nivel celular de dichas vías se consideran las

principales prioridades en la investigación de los cannabinoides (Nat. Rev. Drug Discov. **2004** 3:771).

Todos los compuestos endocannabinoides descritos hasta la fecha son derivados de ácidos grasos con cabezas polares. Esta cabeza polar puede estar unida al ácido graso a través de un enlace tipo amida (anandamida, *N*-araquidonil-dopamina (NADA), *N*-oleil-dopamina (OLDA)), éster (2-araquidonoilglicerol, 2-AG), o éter (noladina) (Nat. Rev. Drug Discov. **2004** 3:771).

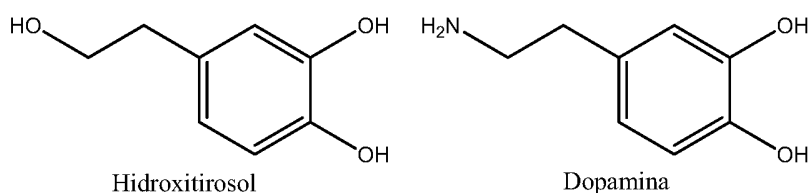


Estructura química de algunos endocannabinoides

El receptor CB₁ ha sido, dentro del sistema endocannabinoide, la diana terapéutica que inicialmente recibió mayor atención en las investigaciones para el tratamiento de la obesidad. Es bien conocido que sustancias agonistas cannabinoides aumentan el apetito y por tanto se postuló que bloqueando este receptor se podría disminuir la ingesta de comida llevando a una pérdida de peso. El Rimonabant, también conocido como SR141716 o Acomplia®, fue el primer antagonista CB₁ en ser descrito y uno de los primeros en ser estudiado clínicamente para el tratamiento de obesidad (Annu. Rev. Pharmacol. **2006** 46:101, Nat. Rev. Drug Discov. **2004** 3:771). Los ensayos clínicos llamados RIO

(Rimonabant In Obesity) (Lancet **2005** 365:1389; J. Am. Med. Assoc. **2006** 295:761; Lancet **2006** 368:1160) mostraron la eficacia del Rimonabant como agente anti-obesidad. Desafortunadamente algunos datos de los estudios clínicos han asociado el uso crónico del Rimonabant con un aumento de la depresión, ansiedad y un aumento de tendencias suicidas (Lancet **2007** 370:1706; Lancet **2008** 371:556; Lancet **2008** 371:555). Así, en octubre de 2008, la Agencia Europea del Medicamento decidió la suspensión temporal del mismo.

El hidroxitirosol es un compuesto fenólico que se encuentra de forma natural en el aceite de oliva virgen. Es un potente inhibidor *in vitro* de la oxidación de las lipoproteínas de baja densidad (LDL), siendo capaz de interrumpir reacciones peroxidativas en cadena (Atherosclerosis **1995** 117:25, 1995). El hidroxitirosol es también un metabolito natural de la dopamina y comparte con ésta una similitud estructural (J. Agr. Food Chem. **2001** 49:2480; J. Agr. Food Chem. **2003** 51:7170)



Estructuras de la dopamina y del hidroxitirosol

Algunos derivados ésteres y éteres del hidroxitirosol con ácidos grasos ya han sido sintetizados en un intento de aumentar su biodisponibilidad y, en los dos casos, los derivados del hidroxitirosol presentaron una actividad antioxidante en matrices lipídicas equivalentes o superiores al hidroxitirosol libre (J. Agr. Food Chem. **2006**, 54, 3779; Molecules **2009** 14:1762). En el caso de los éteres, solamente se describe la preparación de los derivados saturados, ya que la ruta presentada (Molecules **2009** 14:1762) no permite la síntesis de los derivados insaturados porque es necesaria una hidrogenación en la última etapa para desproteger el grupo catecol. En cualquier caso, ninguno de los derivados sintetizados (éteres o ésteres) fue evaluado como inhibidor de la ingesta de comida o como ligando del receptor CB₁.

Las dislipemias son alteraciones del metabolismo de los lípidos, con su consecuente alteración de las concentraciones de lípidos (p.ej. colesterol y triglicéridos) y lipoproteínas en la sangre: lipoproteínas de baja densidad (LDL), de muy baja densidad (VLDL) y de densidad intermediaria (IDL). Normalmente, las moléculas de colesterol son transportadas unidas a las lipoproteínas LDL. Un incremento en las concentraciones de LDL-colesterol está directamente relacionado con el riesgo de enfermedad coronaria. Un porcentaje más pequeño de las moléculas de colesterol es transportado a través de las lipoproteínas de alta densidad, las HDL, cuya función principal es extraer el colesterol depositado en las paredes arteriales y transportarlo hasta el hígado para su eliminación vía intestinal. Se ha descrito que un nivel elevado de HDL colesterol está asociado con la disminución del riesgo de enfermedad coronaria. Por tanto, en el tratamiento de las dislipemias es igualmente importante reducir las concentraciones de LDL-colesterol como aumentar las de HDL-colesterol (Am. J. Med. **1977** 62:707; N. Engl J. Med. **1991** 325:373; Ann. Intern. Med. **1979** 90:85) En la actualidad se están utilizando clínicamente los derivados del fibrato para el control de las dislipemias (Am J Med. **2009** 122:962), dando lugar a distintas terapias con derivados como el clofibrato y el fenofibrato (WO2007047880 **2007**; WO2007047724 **2007**), que se unen al receptor PPAR-alfa y regulan distintos factores de transcripción implicados en algunos de los procesos anteriormente descritos (Curr. Atheroscler. Rep. **2000** 2:327). Además del tratamiento de las dislipemias, se han descrito agentes agonistas duales de PPAR-alfa/gamma con potencial uso para el tratamiento de la diabetes tipo 2 (J. Med. Chem. **2004** 30 47:4118).

La enfermedad coronaria es la principal causa de mortalidad en los países industrializados. La oxidación de los lípidos presentes en las lipoproteínas de baja densidad (LDL) es un marcador del desarrollo de arteriosclerosis y enfermedad coronaria (Cell **2001** 104:503). Se postula que la producción excesiva de especies reactivas de oxígeno (ROS) está implicada en la patogénesis de la arteriosclerosis y la hipertensión (Physiol. Rev. **2002** 82:47). La oxidación de la LDL por las ROS es uno de los primeros eventos en el desarrollo de la enfermedad. La arteriosclerosis puede ser considerada como una forma de inflamación crónica

resultante de la interacción entre lipoproteínas modificadas, macrófagos, células T y elementos celulares naturales de la pared arterial. El proceso inflamatorio puede conducir al desarrollo de lesiones complejas o placas. La ruptura de las placas y la trombosis conduce al infarto de miocardio (Cell **2001** 104:503).

Proponemos una nueva ruta sintética para la síntesis de éteres derivados del hidroxitirosol con alcoholes grasos insaturados como los alcoholes oleico y linoleico. Teniendo en cuenta la estructura química de los endocannabinoides (p.ej. OLDA y NADA) y la similitud estructural del hidroxitirosol con la dopamina, proponemos una posible actividad de estos compuestos sobre la ingesta que pueda derivarse de la una interacción con el receptor CB₁. El hecho de que estos compuestos, además de regular la saciedad puedan tener un efecto protector sobre la oxidación de la LDL, ya que tanto los éteres como los esteres del hidroxitirosol fueron caracterizados como potentes antioxidantes en matrices lipídicas (J. Agr. Food Chem. **2006** 54:3779; Molecules **2009** 14:1762), puede ser interesante porque esta actividad se relaciona con una reducción del riesgo de problemas cardiovasculares que, muchas veces, están asociados a la obesidad.

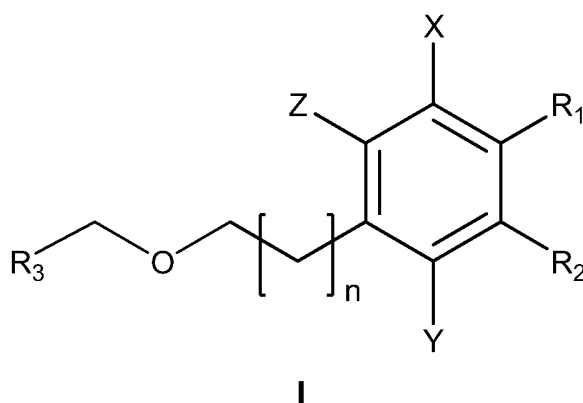
Descripción de la Invención

La invención se refiere a una nueva clase de moléculas, concretamente éteres derivados de alcoholes grasos insaturados conjugados con compuestos fenólicos del aceite de oliva como ligandos del receptor CB₁ e inhibidores de la oxidación de la LDL, así como su procedimiento de preparación y su utilización.

La presente invención describe derivados de alcoholes grasos con compuestos fenólicos del aceite de oliva para el tratamiento de trastornos alimentarios. Estos compuestos pueden ser utilizados para la preparación de un medicamento para la inducción de saciedad y control de ingesta, modulación de la grasa corporal y regulación del metabolismo lipídico así como la preparación de un medicamento para el tratamiento diabetes, obesidad, síndrome metabólico y enfermedades cardiovasculares.

Por lo tanto, la presente invención está referida a una nueva familia de compuestos derivados de ácidos grasos con compuestos fenólicos del aceite de oliva de fórmula I que tienen una clara actividad inhibitoria del apetito y que muestran afinidad por el receptor CB₁. Es conocido el papel fundamental que tienen los receptores anteriores en enfermedades y condiciones de muy diversa naturaleza, especialmente alimentaria.

Un aspecto de la presente invención se refiere a un compuesto de fórmula I:



o una sal del mismo, donde:

cada X, Y y Z independiente representan hidrógeno, halógeno, C₁-C₆alquilo o C₂-C₆alquenilo, donde los grupos C₁-C₆alquilo y C₂-C₆alquenilo están opcionalmente sustituidos por uno o más grupos R₄;

n representa de 1 a 4;

cada R₁ y R₂ independientemente representan hidrógeno o -OR₅;

R₃ representa C₈-C₃₀alquenilo o C₈-C₃₀alquinilo;

cada R₄ independientemente representa halógeno, -NO₂, -CN, -C₁-C₄alcoxilo, -NR₆R₆, -NR₆COR₆, -NR₆CONR₆R₆, -NR₆CO₂R₆, -NR₆SO₂R₆, -OR₆, -OCOR₆, -OCONR₆R₆, -OCO₂R₆, -SR₆, -SOR₆, -SO₂R₆, -SO₂NR₆R₆, -SO₂NR₆COR₆, -COR₆, -CO₂R₆ o -CONR₆R₆;

cada R₅ independientemente representa hidrógeno o C₁-C₆alquilo;

o bien, cuando R₁ y R₂ representan simultáneamente -OR₅, los dos grupos R₅ están opcionalmente unidos formando un grupo de fórmula -O-W-O-;

W representa C₁-C₄alquilenilo opcionalmente sustituido por uno o más C₁-C₄alquilo, =O, =NR₆ o =S; y

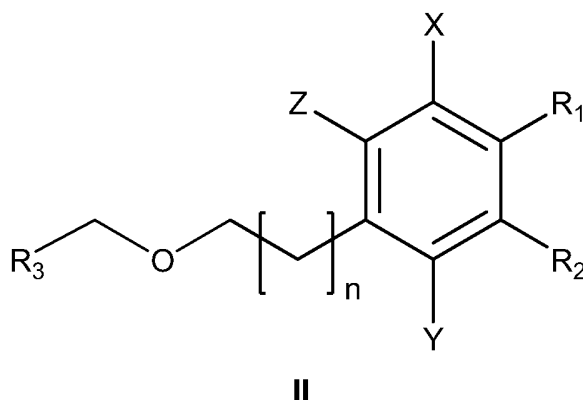
cada R₆ independientemente representa hidrógeno o C₁-C₄alquilo,

con la condición de que el compuesto (9Z,12Z)-1-(2-(3,4-metilendioxfenil)etoxi)-octadeca-9,12-dieno está excluido.

Otro aspecto de la invención se refiere a una composición farmacéutica que comprende al menos uno de los compuestos de fórmula I como se define en las reivindicaciones 1 a 16, o una sal del mismo, y al menos un transportador farmacéuticamente aceptable, adyuvante y/o vehículo.

En otra realización, la invención se refiere a una composición farmacéutica tal y como se ha definido anteriormente que además comprende otro principio activo.

Otro aspecto de la invención se refiere al uso de un compuesto de fórmula II:



o una sal del mismo, donde:

cada X, Y y Z independiente representan hidrógeno, halógeno, C₁-C₆alquilo o C₂-C₆alquenilo, donde los grupos C₁-C₆alquilo y C₂-C₆alquenilo están opcionalmente sustituidos por uno o más grupos R₄;

n representa de 1 a 4;

cada R₁ y R₂ independientemente representan hidrógeno o -OR₅;

R₃ representa C₈-C₃₀alquenilo o C₈-C₃₀alquinilo;

cada R₄ independientemente representa halógeno, -NO₂, -CN, -C₁-C₄alcoxilo, -NR₆R₆, -NR₆COR₆, -NR₆CONR₆R₆, -NR₆CO₂R₆, -NR₆SO₂R₆, -OR₆, -OCOR₆, -OCONR₆R₆, -OCO₂R₆, -SR₆, -SOR₆, -SO₂R₆, -SO₂NR₆R₆, -SO₂NR₆COR₆, -COR₆, -CO₂R₆ o -CONR₆R₆;

cada R₅ independientemente representa hidrógeno o C₁-C₆alquilo;

o bien, cuando R_1 y R_2 representan simultáneamente $-OR_5$, los dos grupos R_5 están opcionalmente unidos formando un grupo de fórmula $-O-W-O-$;
 W representa C_1 - C_4 alquilenilo opcionalmente sustituido por uno o más C_1 - C_4 alquilo, $=O$, $=NR_6$ o $=S$; y
cada R_6 independientemente representa hidrógeno o C_1 - C_4 alquilo,
para la fabricación de un medicamento.

Otro aspecto de la invención se refiere al uso de un compuesto de fórmula II como se ha definido anteriormente, para la fabricación de un medicamento para el tratamiento y/o prevención de una enfermedad mediada por el receptor cannabinoide CB_1 y/o por la inhibición de la oxidación de la LDL; preferiblemente para el tratamiento y/o prevención de una enfermedad seleccionada de un trastorno de la alimentación; más preferiblemente para el tratamiento y/o prevención de una enfermedad seleccionada de obesidad, disfunción lipídica, diabetes, enfermedades cardiovasculares y síndrome metabólico; y aún más preferiblemente para reducir la grasa subcutánea y/o para la inducción de saciedad y control de la ingesta.

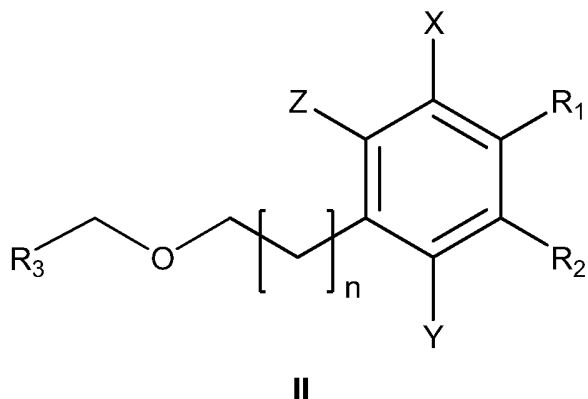
Otro aspecto de la invención se refiere al uso de un compuesto de fórmula II como se ha definido anteriormente, para la fabricación de un medicamento para el tratamiento y/o prevención de la oxidación de la LDL, preferiblemente para el tratamiento o prevención de la arteriosclerosis.

Otro aspecto de la invención se refiere al uso de un compuesto de fórmula II como se ha definido anteriormente, para la fabricación de un medicamento para el tratamiento y/o prevención de la oxidación de la LDL.

Otro aspecto de la invención se refiere al uso de un compuesto de fórmula II como se ha definido anteriormente, para la fabricación de un medicamento para el tratamiento y/o prevención de una enfermedad asociada a la oxidación de las LDL, y preferiblemente para la fabricación de un medicamento para el tratamiento y/o prevención de la arteriosclerosis.

Otro aspecto de la invención se refiere al uso de un compuesto de fórmula II como se ha definido anteriormente, para la fabricación de un medicamento para el tratamiento y/o prevención de la arteriosclerosis.

Otro aspecto de la invención se refiere a un compuesto de fórmula II:



o una sal del mismo, donde:

cada X, Y y Z independiente representan hidrógeno, halógeno, C₁-C₆alquilo o C₂-C₆alquenilo, donde los grupos C₁-C₆alquilo y C₂-C₆alquenilo están opcionalmente sustituidos por uno o más grupos R₄;

n representa de 1 a 4;

cada R₁ y R₂ independientemente representan hidrógeno o -OR₅;

R₃ representa C₈-C₃₀alquenilo o C₈-C₃₀alquinilo;

cada R₄ independientemente representa halógeno, -NO₂, -CN, -C₁-C₄alcoxilo, -NR₆R₆, -NR₆COR₆, -NR₆CONR₆R₆, -NR₆CO₂R₆, -NR₆SO₂R₆, -OR₆, -OCOR₆, -OCONR₆R₆, -OCO₂R₆, -SR₆, -SOR₆, -SO₂R₆, -SO₂NR₆R₆, -SO₂NR₆COR₆, -COR₆, -CO₂R₆ o -CONR₆R₆;

cada R₅ independientemente representa hidrógeno o C₁-C₆alquilo;

o bien, cuando R₁ y R₂ representan simultáneamente -OR₅, los dos grupos R₅ están opcionalmente unidos formando un grupo de fórmula -O-W-O-;

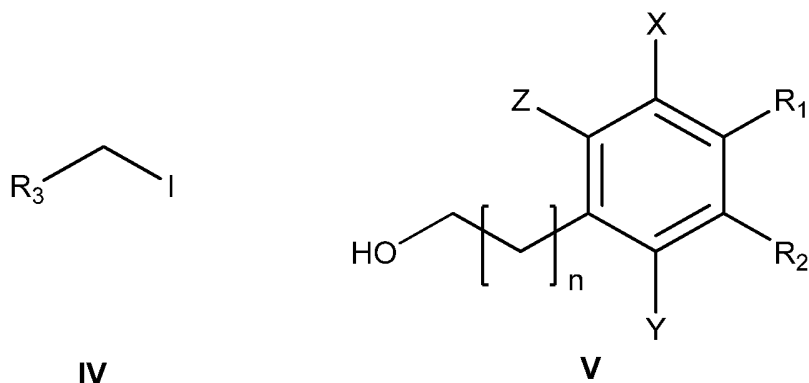
W representa C₁-C₄alquilenilo opcionalmente sustituido por uno o más C₁-C₄alquilo, =O, =NR₆ o =S; y

cada R₆ independientemente representa hidrógeno o C₁-C₄alquilo,

para su uso en terapia.

Otro aspecto de la invención se refiere a un procedimiento para la preparación de un compuesto de fórmula **I** como se ha definido anteriormente que comprende:

a) hacer reaccionar un compuesto de fórmula **IV** con un compuesto de fórmula **V**:



donde X, Y, Z, R₁, R₂, R₃ y n tienen el significado descrito anteriormente ; o

b) transformar en una o varias etapas un compuesto de fórmula **I** en otro compuesto de fórmula **I**.

En las definiciones anteriores, el término C₁-C₆ alquilo, como grupo o parte de un grupo, significa un grupo alquilo de cadena lineal o ramificada que contiene de 1 a 6 átomos de C. Ejemplos incluyen entre otros los grupos metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, *sec*-butilo y *tert*-butilo, pentilo y hexilo.

El término C₁-C₄alquilo, como grupo o parte de un grupo, significa un grupo alquilo de cadena lineal o ramificada que contiene de 1 a 4 átomos de C e incluye los grupos metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, *sec*-butilo y *tert*-butilo.

El término C₁-C₄alquilenilo, se refiere a un análogo divalente de un grupo C₁-C₄alquilo de cadena lineal o ramificada que contiene de 1 a 4 átomos de carbono e incluye los grupos metileno, etileno, propileno, isopropileno, butileno, isobutileno, *sec*-butileno y *tert*-butileno..

Un grupo C₂-C₆alqueno significa una cadena alquímica lineal o ramificada que contiene de 2 a 6 átomos de C, y que además contiene uno o dos dobles enlaces.

Ejemplos incluyen entre otros los grupos etenilo, 1-propenilo, 2-propenilo, isopropenilo, 1-butenilo, 2-butenilo, 3-butenilo, 1,3-butadienilo, 1-pentenilo, 2-pentenilo, 2,4-pentadienilo, 1-hexenilo, 2-hexenilo, 3-hexenilo y 2,4-hexadienilo.

Un grupo C₈-C₃₀alquenilo significa una cadena alquímica lineal o ramificada que contiene de 8 a 30 átomos de C, y que además contiene uno o más dobles enlaces, preferiblemente uno o dos. Ejemplos incluyen entre otros los grupos 9-octadecenilo y 9,12-octadecadienilo.

Un grupo C₈-C₃₀alquinilo significa una cadena alquímica lineal o ramificada que contiene de 8 a 30 átomos de C, y que además contiene uno o más triples enlaces, preferiblemente uno o dos.

Un grupo C₁-C₄alcoxi, como grupo o parte de un grupo, significa un grupo -OC₁-C₄alquilo, donde la parte C₁-C₄alquilo tiene el mismo significado descrito anteriormente. Ejemplos incluyen metoxi, etoxi, propoxi, isopropoxi, butoxi, isobutoxi, *sec*-butoxi y *tert*-butoxi.

Un radical halógeno o su abreviatura halo significa fluor, cloro, bromo o yodo.

La expresión "opcionalmente sustituido por uno o más" significa la posibilidad de un grupo de estar sustituido por uno o más, preferiblemente por 1, 2, 3 ó 4 sustituyentes, más preferiblemente por 1, 2 ó 3 sustituyentes y aún más preferiblemente por 1 ó 2 sustituyentes, siempre que dicho grupo disponga de suficientes posiciones disponibles susceptibles de ser sustituidas. Si están presentes, dichos sustituyentes pueden ser iguales o diferentes y pueden estar situados sobre cualquier posición disponible.

Cuando en una definición de un sustituyente aparecen dos o más grupos con la misma numeración (por ejemplo -NR₆R₆, etc.), esto no significa que tengan que ser idénticos. Cada uno de ellos se selecciona independientemente de la lista de posibles significados dada para dicho grupo, y por tanto pueden ser iguales o diferentes.

A lo largo de la presente descripción, el término “tratamiento” se refiere a eliminar, reducir o disminuir la causa o efectos de una enfermedad. Para los propósitos de esta invención, tratamiento incluye, aunque sin quedar limitados a los mismos, aliviar, disminuir o eliminar uno o más síntomas de la enfermedad; reducir del grado de enfermedad, estabilizar (es decir, no empeorar) el estado de la enfermedad, retrasar o ralentizar la progresión de la enfermedad, aliviar o mejorar el estado de la enfermedad y remitir (ya sea total o parcial).

Tal como se utiliza en la presente invención, el término “prevención” se refiere a prevenir la aparición de la enfermedad que se presente en un paciente que está predispuesto o tiene factores de riesgo, pero que todavía no presenta síntomas de la enfermedad. Prevención también incluye prevenir la reaparición de una enfermedad en un sujeto que previamente ha padecido dicha enfermedad.

La invención se refiere pues a los compuestos de fórmula I según se han definido anteriormente.

En otra realización, la invención se refiere a un compuesto de fórmula I como se ha definido anteriormente donde X, Y y Z independientemente representan hidrógeno, halógeno o C₁-C₆alquilo, donde el grupo C₁-C₆alquilo está opcionalmente sustituido por uno o más grupos R₄.

En otra realización, la invención se refiere a un compuesto de fórmula I como se ha definido anteriormente donde X e Y independientemente representan hidrógeno.

En otra realización, la invención se refiere a un compuesto de fórmula I como se ha definido anteriormente donde Z representa hidrógeno.

En otra realización, la invención se refiere a un compuesto de fórmula I como se ha definido anteriormente donde n representa 1.

En otra realización, la invención se refiere a un compuesto de fórmula I como se ha definido anteriormente donde cada R_1 y R_2 independientemente representan hidrógeno.

En otra realización, la invención se refiere a un compuesto de fórmula I como se ha definido anteriormente donde:

R_1 representa hidrógeno; y

R_2 representa $-OR_5$.

En otra realización, la invención se refiere a un compuesto de fórmula I como se ha definido anteriormente donde:

R_1 representa $-OR_5$; y

R_2 representa hidrógeno.

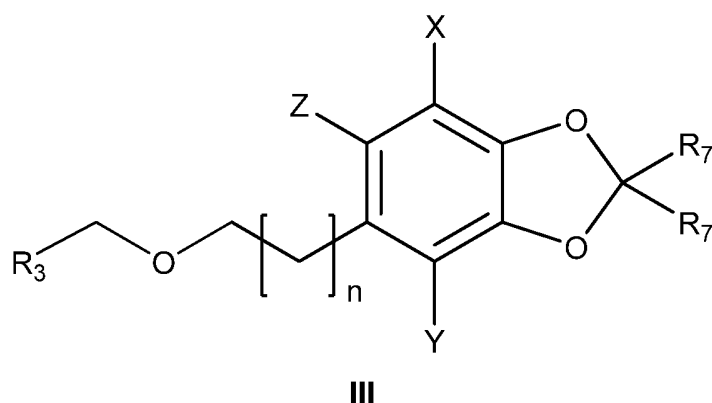
En otra realización, la invención se refiere a un compuesto de fórmula I como se ha definido anteriormente donde R_1 y R_2 independientemente representan $-OR_5$.

En otra realización, la invención se refiere a un compuesto de fórmula I como se ha definido anteriormente donde R_1 y R_2 simultáneamente representan $-OR_5$.

En otra realización, la invención se refiere a un compuesto de fórmula I como se ha definido anteriormente donde, cuando R_1 y R_2 representan simultáneamente $-OR_5$, los dos grupos R_5 están unidos formando un grupo de fórmula $-O-W-O-$.

En otra realización, la invención se refiere a un compuesto de fórmula I como se ha definido anteriormente donde W representa C_1 - C_4 alquilenilo opcionalmente sustituido por uno o más C_1 - C_4 alquilo.

En otra realización, la invención se refiere a un compuesto de fórmula III:



donde:

R_3 tiene el significado definido anteriormente para un compuesto de fórmula I; y

cada R_7 independientemente representa C_1 - C_4 alquilo, preferiblemente metilo.

En otra realización, la invención se refiere a un compuesto de fórmula I como se ha definido anteriormente donde:

R_1 representa $-OR_5$;

R_2 representa hidrógeno; y

R_3 representa C_8 - C_{30} alquenilo.

En otra realización, la invención se refiere a un compuesto de fórmula I como se ha definido anteriormente donde:

R_1 representa hidrógeno;

R_2 representa $-OR_5$; y

R_3 representa C_8 - C_{30} alquenilo.

En otra realización, la invención se refiere a un compuesto de fórmula I como se ha definido anteriormente donde cada R_4 independientemente representa halógeno, $-C_1$ - C_4 alcoxilo, $-NR_6R_6$, $-OR_6$, $-SR_6$, $-SOR_6$, $-SO_2R_6$, $-COR_6$, $-CO_2R_6$ o $-CONR_6R_6$; preferiblemente halógeno, $-C_1$ - C_4 alcoxilo, $-NR_6R_6$, $-OR_6$, $-SR_6$ o $-COR_6$.

En otra realización, la invención se refiere a un compuesto de fórmula I como se ha definido anteriormente donde cada R₅ independientemente representa hidrógeno.

Asimismo, la presente invención cubre todas las combinaciones posibles de las realizaciones particulares y preferidas descritas aquí arriba.

En otra realización, la invención se refiere a los compuestos de fórmula I que producen más de un 50% de inhibición de la actividad CB₁ a 10 μM y más preferiblemente a 1 μM en un ensayo ligando receptor para el receptor CB₁ como el que se describe en el ejemplo 13.

En otra realización, la invención se refiere a un compuesto de fórmula I seleccionado de la lista de compuestos descritos en los ejemplos 1 a 12.

En otra realización, la invención se refiere a un compuesto de fórmula I seleccionado de:

- (Z)-1-(2-feniletoksi)octadec-9-eno;
- (Z)-1-(2-(4-hidroxifenil)etoksi)octadec-9-eno;
- (Z)-1-(2-(3,4-metilendioxfenil)etoksi)octadec-9-eno;
- (Z)-1-(2-(3,4-dihidroxifenil)etoksi)octadec-9-eno;
- (9Z,12Z)-1-(2-feniletoksi)-octadeca-9,12-dieno;
- (9Z,12Z)-1-(2-(4-hidroxifenil)etoksi)-octadeca-9,12-dieno; y
- (9Z,12Z)-1-(2-(3,4-dihidroxifenil)etoksi)-octadeca-9,12-dieno.

Los compuestos de fórmula I pueden existir en diferentes formas físicas, es decir en forma amorfa y formas cristalinas. Asimismo, los compuestos de la presente invención pueden tener la capacidad de cristalizar de más de una forma, una característica que se conoce como polimorfismo. Los polimorfos se pueden diferenciar por varias propiedades físicas bien conocidas por los entendidos en la materia como por ejemplo sus difractogramas de rayos X, puntos de fusión o solubilidad. Todas las formas físicas de los compuestos de fórmula I, incluyendo

todas sus formas polimórficas (“polimorfos”), quedan incluidas dentro del ámbito de la presente invención.

Los compuestos de la presente invención representados por la fórmula I pueden incluir isómeros, dependiendo de la presencia de enlaces múltiples, 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, es decir, el término isómero también se refiere a cualquier mezcla de isómeros, como diastereómeros, racémicos, etc., incluso a sus isómeros ópticamente activos o las mezclas en distintas proporciones de los mismos. Los enantiómeros o diastereoisómeros individuales, así como sus mezclas, pueden separarse mediante técnicas convencionales.

Asimismo, dentro del alcance de esta invención se encuentran los profármacos de los compuestos de fórmula I. El término “prodroga” o “profármaco” tal como aquí se utiliza incluye cualquier compuesto derivado de un compuesto de fórmula I -por ejemplo y no limitativamente: ésteres (incluyendo ésteres de ácidos carboxílicos, ésteres de aminoácidos, ésteres de fosfato, ésteres de sulfonato de sales metálicas, etc.), carbamatos, amidas, etc.- que al ser administrado a un individuo puede ser transformado directa o indirectamente en dicho compuesto de fórmula I en el mencionado individuo. Ventajosamente, dicho derivado es un compuesto que aumenta la biodisponibilidad del compuesto de fórmula I cuando se administra a un individuo o que potencia la liberación del compuesto de fórmula I en un compartimento biológico. La naturaleza de dicho derivado no es crítica siempre y cuando pueda ser administrado a un individuo y proporcione el compuesto de fórmula I en un compartimento biológico del individuo. La preparación de dicho profármaco puede llevarse a cabo mediante métodos convencionales conocidos por los expertos en la materia.

Los compuestos de la invención pueden estar en forma cristalina como compuestos libres o como solvatos. En este sentido, el término “solvato”, tal como aquí se utiliza, incluye tanto solvatos farmacéuticamente aceptables, es decir,

solvatos del compuesto de fórmula 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 hidrato. Los solvatos pueden obtenerse por métodos convencionales de solvatación conocidos por los expertos en la materia.

Para su aplicación en terapia, los compuestos de fórmula I, sus sales, profármacos o solvatos, se encontrarán, preferentemente, en una forma farmacéuticamente 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%, y todavía más preferiblemente superiores al 90%. En una realización preferida, son superiores al 95% de compuesto de fórmula I, o de sus sales, solvatos o profármacos.

Los adyuvantes y vehículos farmacéuticamente aceptables que pueden ser utilizados en dichas composiciones son los adyuvantes y vehículos conocidos por los técnicos en la materia y utilizados habitualmente en la elaboración de composiciones terapéuticas.

En el sentido utilizado en esta descripción, la expresión "cantidad terapéuticamente efectiva" se refiere a la cantidad del agente o compuesto capaz de desarrollar la acción terapéutica determinada por sus propiedades farmacológicas, calculada para producir el efecto deseado y, en general, vendrá determinada, entre otras causas, por las características propias de los compuestos, incluyendo la edad, estado del paciente, la severidad de la alteración o trastorno, y de la ruta y frecuencia de administración.

Los compuestos descritos en la presente invención, sus sales, profármacos y/o solvatos así como las composiciones farmacéuticas que los contienen pueden ser utilizados junto con otros fármacos, o principios activos, adicionales para proporcionar una terapia de combinación. Dichos fármacos adicionales pueden formar parte de la 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 una sal, profármaco o solvato del mismo.

En una realización preferida de la presente invención, las composiciones farmacéuticas son adecuadas para la administración oral, en forma sólida o líquida. Las posibles formas para la administración oral son tabletas, cápsulas, siropes o soluciones y pueden contener excipientes convencionales conocidos en el ámbito farmacéutico, como agentes agregantes (p.e. sirope, acacia, gelatina, sorbitol, tragacanto o polivinil pirrolidona), rellenos (p.e. lactosa, azúcar, almidón de maíz, fosfato de calcio, sorbitol o glicina), disgregantes (p.e. almidón, polivinil pirrolidona o celulosa microcristalina) o un surfactante farmacéuticamente aceptable como el lauril sulfato de sodio.

Las composiciones para administración oral pueden ser preparadas por métodos convencionales de Farmacia Galénica, como mezcla y dispersión. Las tabletas se pueden recubrir siguiendo métodos conocidos en la industria farmacéutica.

Las composiciones farmacéuticas se pueden adaptar para la administración parenteral, como soluciones estériles, suspensiones, o liofilizados de los productos de la invención, empleando la dosis adecuada. Se pueden emplear excipientes adecuados, como agentes tamponadores del pH o surfactantes.

Las formulaciones anteriormente mencionadas pueden ser preparadas usando métodos convencionales, como los descritos en las Farmacopeas de diferentes países y en otros textos de referencia.

La administración de los compuestos o composiciones de la presente invención puede ser realizada mediante cualquier método adecuado, como la infusión intravenosa y las vías oral, intraperitoneal o intravenosa. La administración oral es la preferida por la conveniencia de los pacientes y por el carácter crónico de las enfermedades a tratar.

La cantidad administrada de un compuesto de la presente invención dependerá de la relativa eficacia del compuesto elegido, la severidad de la enfermedad a tratar y el peso del paciente. Sin embargo, los compuestos de esta invención serán administrados una o más veces al día, por ejemplo 1, 2, 3 ó 4 veces diarias, con una dosis total entre 0,1 y 1000 mg/Kg/día. Es importante tener en cuenta que puede ser necesario introducir variaciones en la dosis, dependiendo de la edad y de la condición del paciente, así como modificaciones en la vía de administración.

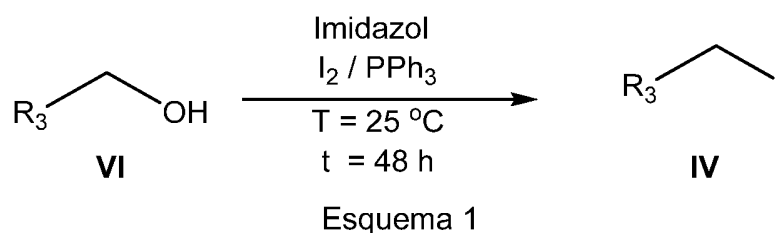
Los compuestos y composiciones de la presente invención pueden ser empleados junto con otros medicamentos en terapias combinadas. Los otros fármacos pueden formar parte de la misma composición o de otra composición diferente, para su administración al mismo tiempo o en tiempos diferentes.

Los compuestos de fórmula I pueden obtenerse siguiendo los procedimientos descritos a continuación. Como será evidente para un experto en la materia, el método preciso utilizado para la preparación de un compuesto dado puede variar en función de su estructura química. Asimismo, en alguno de los procedimientos que se detallan a continuación puede ser necesario o conveniente proteger los grupos reactivos o lábiles mediante grupos protectores convencionales. Tanto la naturaleza de dichos grupos protectores como los procedimientos para su introducción y eliminación son bien conocidos y forman parte del estado de la técnica (véase por ejemplo Wuts P.G.M y Greene T.W., "Greene's Protective Groups in Organic Synthesis", John Wiley & Sons, 4^a edición, 2006).

Excepto que se indique lo contrario, en los métodos que se describen a continuación los significados de los distintos sustituyentes son los significados descritos anteriormente en relación con un compuesto de fórmula I.

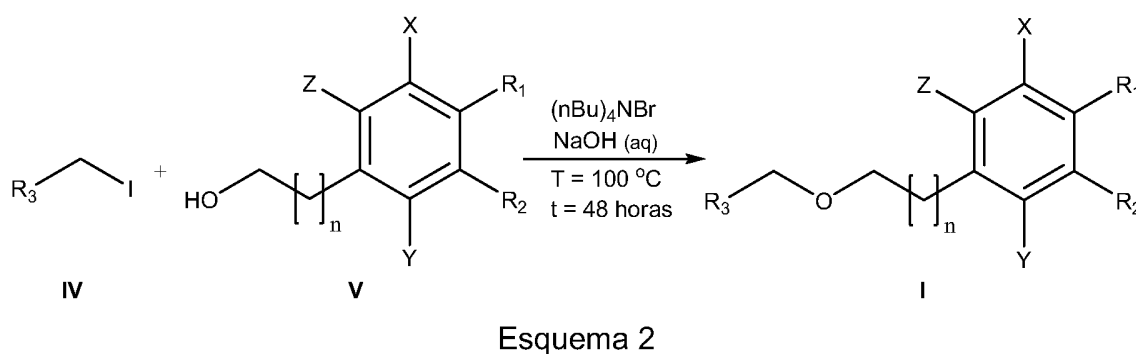
En general, los compuestos de fórmula **I** se pueden obtener siguiendo el siguiente procedimiento:

- Obtención del compuesto de fórmula **IV** a partir del compuesto de fórmula **VI** a través de su reacción con iodo, trifenilfosfina e imidazol (esquema 1).



donde R_3 tiene el significado descrito anteriormente.

- conjugación entre un compuesto de fórmula **IV** y un compuesto de fórmula **V**, para dar lugar al compuesto de fórmula **I** usando un sistema bifásico de agua / tolueno con un agente de transferencia de fase del tipo sal de amonio cuaternario, como por ejemplo, pero no exclusivamente bromuro de tetrabutilamonio $(\text{nBu})_4\text{NBr}$ (esquema 2).



donde X, Y, Z, R_1 , R_2 , R_3 y n tienen el significado descrito anteriormente para un compuesto de fórmula **I**.

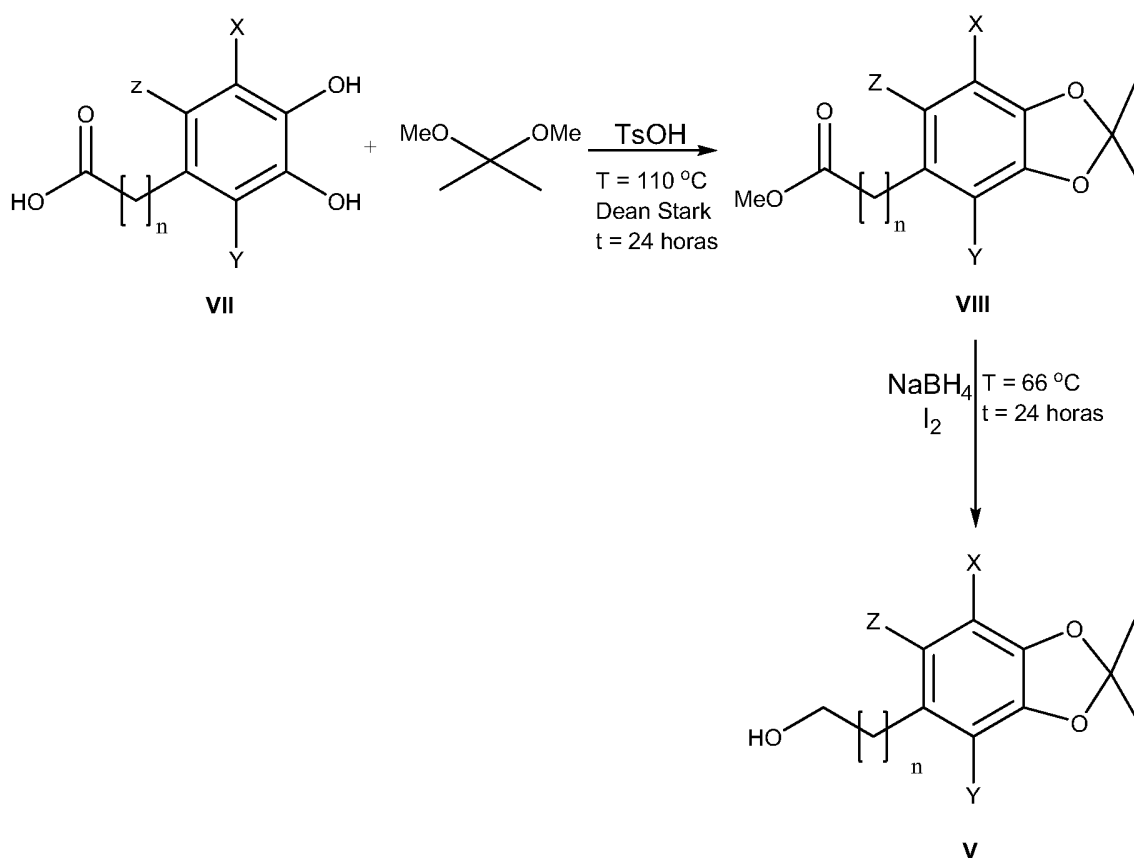
- separación de las fases;

- extracción de la fase orgánica dos veces con agua destilada y una vez con salmuera;

- tratamiento de la fase orgánica con sulfato de sodio anhidro y evaporación del disolvente;

- purificación del compuesto de fórmula I por cromatografía en columna de gel de sílice FLASH.

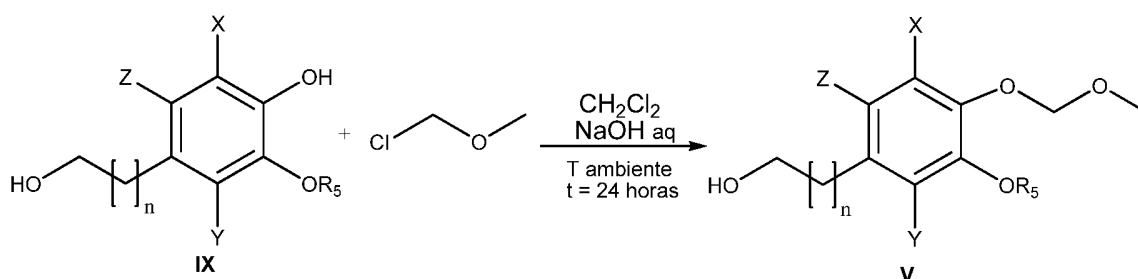
Alternativamente, un compuesto de fórmula V donde R₁ y R₂ representan -OC(CH₃)₂O- es sintetizado en dos etapas a partir de la protección del compuesto de fórmula VII originando el compuesto de fórmula VIII y posterior reducción de este con NaBH₄/I₂ de manera similar al descrito por Gambacorta *et al.* (J. Agr. Food Chem. **2007** 55:3386, incorporado aquí por referencia) (esquema 3).



Esquema 3

donde X, Y, Z y n tienen el significado descrito anteriormente para un compuesto de fórmula I.

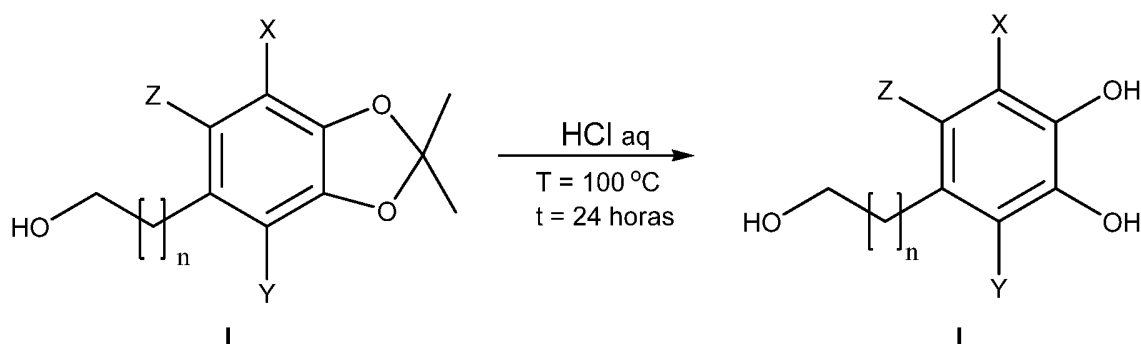
Alternativamente, un compuesto de fórmula V donde R₁ representa -O-CH₂-O-CH₃, R₂ representa hidrógeno o un grupo -OR₅ y R₅ representa un grupo C₁-C₆alquilo, es sintetizado a partir de la protección del compuesto de fórmula IX con, por ejemplo MOMCl (Tetrahedron Lett. **1978** 7:661) (esquema 4).



Esquema 4

donde X, Y, Z, n y R₅ tienen el significado descrito anteriormente para un compuesto de fórmula I.

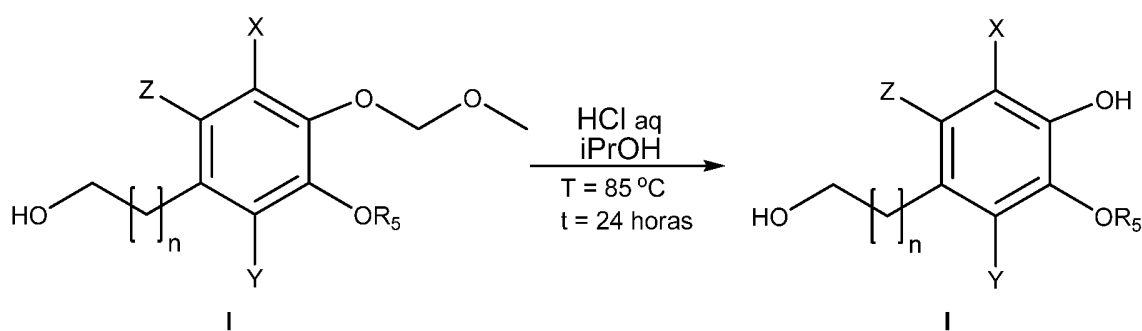
Alternativamente, sobre un compuesto de fórmula I donde R₁ y R₂ representan -OC(CH₃)₂O-, se puede realizar la desprotección del grupo catecol a través de hidrólisis ácida, como por ejemplo con ácido clorhídrico en medio acuoso para la obtención de un compuesto de fórmula I donde R₁ y R₂ representan un grupo hidroxilo (esquema 5).



Esquema 5

donde X, Y, Z y n tienen el significado descrito anteriormente para un compuesto de fórmula I.

Alternativamente, para un compuesto de fórmula I donde R₁ representa -O-CH₂-O-CH₃, R₂ representa hidrógeno o un grupo -OR₅ y R₅ representa un grupo C₁-C₆alquilo, se puede realizar la desprotección del grupo fenol a través de hidrólisis ácida, como por ejemplo con ácido clorhídrico en una mezcla de agua/isopropanol para la obtención del compuesto de fórmula I donde R₁ representa un grupo hidroxilo, R₂ representa hidrógeno o un grupo -OR₅ y R₅ representa un grupo C₁-C₆alquilo (esquema 6).



Esquema 6

donde X, Y, Z, n y R₅ tienen el significado descrito anteriormente para un compuesto de fórmula I.

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.

Descripción de las figuras

Figura 1 – Experimento de ingesta aguda con (Z)-1-(2-feniletoksi)octadec-9-eno (ejemplo 3).

Figura 2 – Experimento de ingesta aguda con (Z)-1-(2-(4-hidroxifenil)etoksi)octadec-9-eno (ejemplo 11).

Figura 3 – Experimento de ingesta aguda con (Z)-1-(2-(3,4-metilendioxifenil)etoksi)octadec-9-eno (ejemplo 2).

Figura 4 – Experimento de ingesta aguda con (Z)-1-(2-(3,4-dihidroxifenil)etoksi)octadec-9-eno (ejemplo 9).

Figura 5 – Experimento de ingesta aguda con (9Z,12Z)-1-(2-feniletoksi)-octadeca-9,12-dieno (ejemplo 6).

Figura 6 – Experimento de ingesta aguda con (9Z,12Z)-1-(2-(4-hidroxifenil)etoksi)-octadeca-9,12-dieno (ejemplo 12).

Figura 7 – Experimento de ingesta aguda con (9Z,12Z)-1-(2-(3,4-metilendioxifenil)etoksi)-octadeca-9,12-dieno (ejemplo 5).

Figura 8 – Experimento de ingesta aguda con (9Z,12Z)-1-(2-(3,4-dihidroxifenil)etoksi)-octadeca-9,12-dieno (ejemplo 10).

Figura 9 – Ensayo ligando receptor con (Z)-1-(2-feniletoksi)octadec-9-eno (ejemplo 3).

Figura 10 – Ensayo ligando receptor con (Z)-1-(2-(3,4-dihidroxifenil)etoksi)octadec-9-eno (ejemplo 9).

Figura 11 – Ensayo ligando receptor con (9Z,12Z)-1-(2-(3,4-metilendioxifenil)etoksi)-octadeca-9,12-dieno (ejemplo 5).

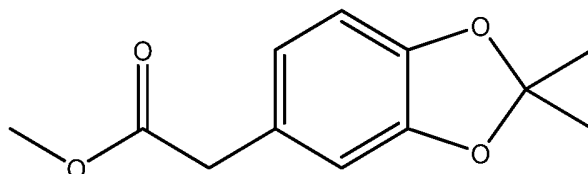
Figura 12 – Ensayo ligando receptor con (9Z,12Z)-1-(2-(3,4-dihidroxifenil)etoxi)-octadeca-9,12-dieno (ejemplo 10).

Ejemplos

A continuación se muestran una serie de ejemplos que en todo momento se exponen para ilustrar la síntesis de algunos compuestos particulares de la presente invención y para ejemplificar los procedimientos generales. De acuerdo con lo anterior, la siguiente sección de ejemplos no tiene, en ningún modo, la intención de limitar el alcance de la invención contemplada en la presente memoria descriptiva.

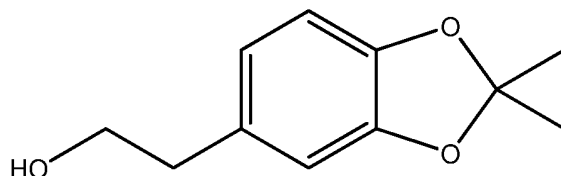
En esta memoria descriptiva los símbolos y convenciones usados en estos procedimientos, esquemas y ejemplos son consistentes con los usados en el Sistema Internacional y la bibliografía científica contemporánea, por ejemplo, el Journal of Medicinal Chemistry. Salvo que se indique otra cosa, todos los materiales de partida se obtuvieron de proveedores comerciales y se usaron sin purificación adicional. Específicamente, se pueden usar las siguientes abreviaturas en los ejemplos y a lo largo de toda la memoria descriptiva: g (gramos); mg (miligramos); kg (kilogramos); μg (microgramos); L (litros); mL (mililitros); μL (microlitros); mmol (milimoles); mol (moles); $^{\circ}\text{C}$ (grados Celsius); Hz (hertzio); MHz (megahertzio); δ (desplazamiento químico); s (singlete); d (doblete); t (triplete); q (cuartete); m (multiplete); RMN (resonancia magnética nuclear); M (molar); DMSO (dimetilsulfóxido); PBS (solución reguladora de pH fosfato salino), MOMCl (metil clorometileter).

Todos los reactivos y disolventes usados, salvo cuando se ha indicado, se obtuvieron de proveedores comerciales y fueron utilizados sin ninguna purificación previa. Todos los análisis de RMN de ^1H y ^{13}C fueron realizadas con espectrómetros Varian Anova 500 y Varian Mercury 400. El progreso de todas las reacciones fue monitorizado por CCF (cromatografía de capa fina) en hojas de aluminio con una capa de gel de sílice 60 (HF-254, Merck), con un grosor de 0,25 mm.

Ejemplo de referencia 1**3,4-(dimetilmetilendioxi)fenilacetato de metilo**

En un balón de reacción equipado con un aparato de Dean-Stark y agitador magnético se adicionó ácido dihidroxifenilacético (11,9 mmol), ácido *p*-toluensulfónico (1,2 mmol), 2,2-dimetoxipropano (69,2 mmol) y tolueno (30 mL). La mezcla fue agitada durante 24 horas a temperatura de reflujo. La fase orgánica fue lavada 2 veces con agua destilada y 1 vez con salmuera y evaporada hasta sequedad. El producto fue purificado por columna cromatográfica flash usando como eluyente acetato de etilo/hexano.

El producto fue obtenido como un aceite transparente con un rendimiento de 94%. ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 1,66 (s, 6H); 3,52 (s, 2H); 3,69 (s, 3H); 6,64-6,71 (m, 3H). ^{13}C RMN (101 MHz, CDCl_3) δ ppm 25,85; 40,80; 52,01; 108,04; 109,44; 117,94; 121,70; 146,61; 147,55; 172,25. IR (KBr): ν cm^{-1} = 2890, 2952, 1740, 1498, 1255, 981, 838.

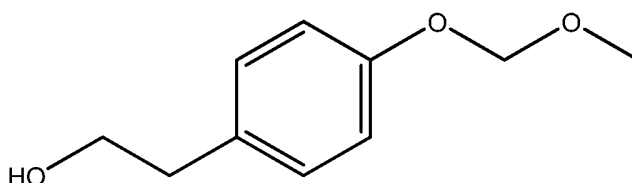
Ejemplo de referencia 2**2-(3,4-(dimetilmetilendioxi)fenil)etanol**

En un balón de reacción equipado con agitador magnético y con refrigeración a 4 °C se adicionó el éster metílico del ácido 3,4-(dimetilmetilendioxi)fenilacético (5,6 mmol), NaBH_4 (13,2 mmol) y THF (100 mL) y sobre esta mezcla se añadió lentamente iodo (5,6 mmol) disuelto en THF (20 mL). La mezcla fue agitada durante 24 horas a temperatura de reflujo. La reacción fue monitorizada por CCF.

El THF fue eliminado a presión reducida y el residuo disuelto en acetato de etilo. La fase orgánica fue lavada 2 veces con agua destilada y una vez con salmuera y evaporada a sequedad. El producto fue purificado por columna cromatográfica flash usando como eluyente acetato de etilo/hexano.

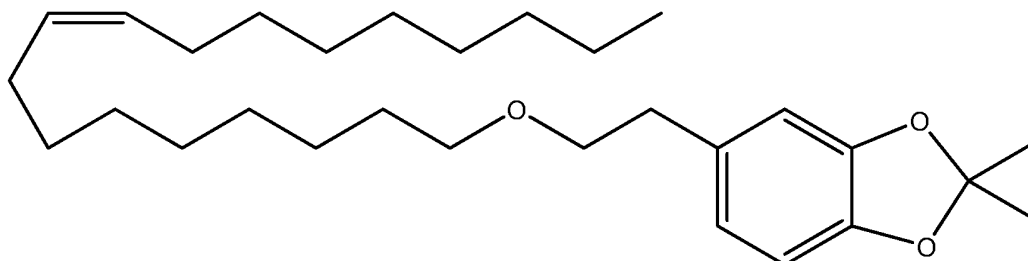
El producto fue obtenido como un aceite amarillo con un rendimiento del 72%. ^1H RMN (500 MHz, CDCl_3) δ ppm 1,69 (s, 6H); 2,80 (t, $J = 6,47$ Hz, 2H); 3,83 (t, $J = 6,07$ Hz, 2H); 6,74-6,62 (m, 3H). ^{13}C RMN (101 MHz, CDCl_3) δ ppm 25,83; 38,85; 63,75; 108,08; 109,06; 117,71; 121,23; 131,36; 145,99; 147,57. IR (KBr): ν cm^{-1} = 3370, 2989, 2937, 2872, 1739, 1498, 1445, 1255, 1046, 981, 839, 807.

Ejemplo de referencia 3
2-(4-(metoximetoxi)fenil)etanol



En un balón de reacción equipado con agitador magnético se adicionó tirosol (0,26 mmol), MOMCl (3,51 mmol), bromuro de tetrabutilamonio (0,15 mmol), diclorometano (6 mL) y NaOH 30% aq. (6 mL). La mezcla fue agitada durante 24 horas a temperatura ambiente. La reacción fue monitorizada por CCF. La fase orgánica fue separada y lavada 2 veces con agua destilada y una vez con salmuera y evaporada a sequedad. El producto fue purificado por columna cromatográfica flash usando como eluyente acetato de etilo/hexano.

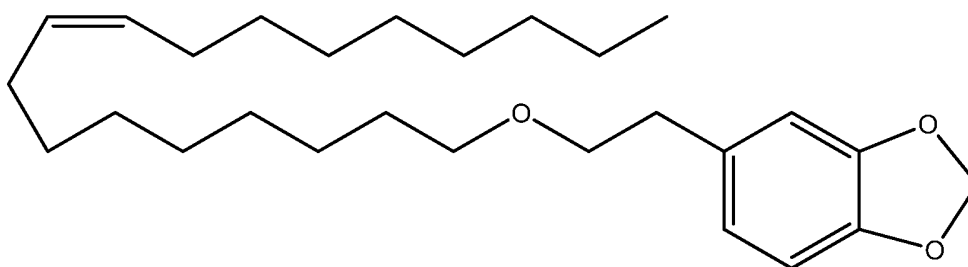
El producto fue obtenido como un sólido blanco con rendimiento del 65%. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 2,80 (t, $J = 6,57$ Hz, 2H); 3,47 (s, 3H); 3,80 (t, $J = 6,60$ Hz, 2H); 5,15 (s, 2H); 6,99 (d, $J = 8,48$ Hz, 2H); 7,14 (d, $J = 8,40$ Hz, 2H). ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ ppm 38,24; 55,85; 63,66; 94,39; 116,33; 129,92; 131,77; 155,75. IR (KBr): ν cm^{-1} = 3404, 2937, 2827, 1612, 1513, 1233, 1199, 1152, 1110, 1079, 1008, 922, 825.

A. Síntesis de los compuestos de la invención**Ejemplo 1****(Z)-1-(2-(3,4-(dimetilmetilendioxi)fenil)etoxi)octadec-9-eno**

En un balón de reacción equipado con agitador magnético se adicionó 2-(3,4-(dimetilmetilendioxi)fenil)etanol (0,6 mmol), yoduro de oleílo (1,32 mmol), bromuro de tetrabutilamonio (0,16 mmol), KOH 30% aq. (10 mL) y tolueno (10 mL) y la mezcla fue calentada a reflujo durante 48 horas. La reacción fue monitorizada por CCF. La fase orgánica fue separada y lavada 2 veces con agua destilada y una vez con salmuera y evaporada a sequedad. El producto fue purificado por columna cromatográfica flash usando como eluyente acetato de etilo/hexano.

El producto fue obtenido como un aceite transparente con un rendimiento del 30%. ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 0,88 (t, $J = 6,21$ Hz, 3H); 1,20-1,39 (m, 22H); 1,47-1,62 (m, 2H); 1,66 (s, 6H); 1,96-2,07 (m, 4H); 2,79 (t, $J = 7,28$ Hz, 2H); 3,42 (t, $J = 6,72$ Hz, 2H); 3,57 (t, $J = 7,32$ Hz, 2H); 5,30-5,40 (m, 2H); 6,57-6,68 (m, 3H). ^{13}C RMN (101 MHz, CDCl_3) δ ppm 14,12; 22,68; 25,83; 26,16; 27,20; 29,25; 29,32; 29,47; 29,49; 29,52; 29,72; 29,76; 31,90; 36,05; 71,07; 72,06; 107,90; 109,14; 117,52; 121,02; 129,84; 129,91; 132,09; 145,69; 147,30. IR (KBr): $\nu = 2924, 2835, 1499, 1252, 1234, 1112, 980, 842$.

Ejemplo 2**(Z)-1-(2-(3,4-metilendioxi)fenil)etoxi)octadec-9-eno**

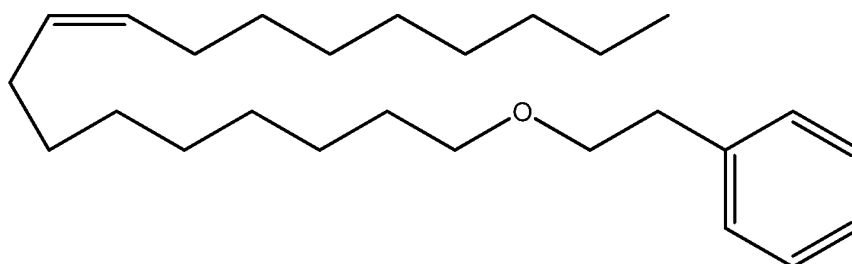


Este compuesto fue sintetizado como se ha descrito en el ejemplo 1 utilizando los mismos reactivos de partida y las mismas cantidades molares sustituyendo el 2-(3,4-(dimetilmetilendioxi)fenil)etanol por 2-(3,4-metilendioxi)fenil)etanol.

El producto fue obtenido como un aceite transparente con un rendimiento de 35%. ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 0,88 (t, $J = 5,79$ Hz, 3H); 1,19-1,40 (m, 22H); 1,49-1,65 (m, 2H); 1,95-2,07 (m, 4H); 2,80 (t, $J = 7,12$ Hz, 2H); 3,57 (t, $J = 7,16$ Hz, 2H); 3,42 (t, $J = 6,63$ Hz, 2H); 5,35 (m, 2H); 5,92 (s, 2H); 6,66 (d, $J = 7,99$ Hz, 1H); 6,73 (m, 2H). ^{13}C RMN (101 MHz, CDCl_3) δ ppm 14,12; 22,68; 26,16; 29,19; 29,25; 29,32; 29,45; 29,49; 29,52; 29,70; 29,76; 31,90; 36,04; 71,08; 71,93; 100,74; 108,10; 109,35; 121,66; 129,83; 129,91; 132,88; 145,81; 147,45. IR (KBr): $\nu \text{ cm}^{-1} = 2924, 2854, 1506, 1490, 1246, 1112, 1042, 940, 639$.

Ejemplo 3

(Z)-1-(2-feniletoksi)octadec-9-eno

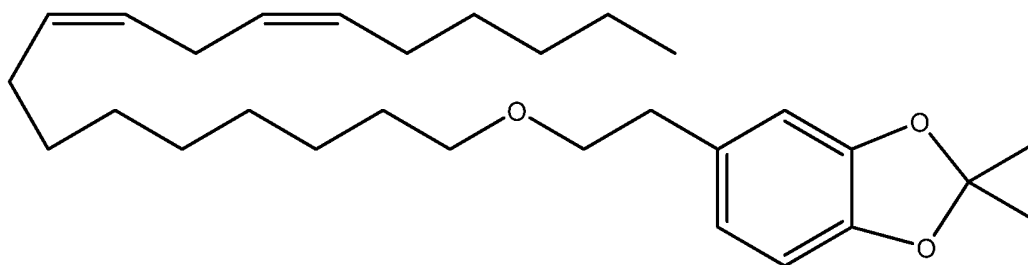


Este compuesto fue sintetizado como se ha descrito en el ejemplo 1 utilizando los mismos reactivos de partida y las mismas cantidades molares sustituyendo el 2-(3,4-(dimetilmetilendioxi)fenil)etanol por 2-feniletanol.

El producto fue obtenido como un aceite transparente con un rendimiento del 20%. ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 0,89 (t, $J = 6,09$ Hz, 3H); 1,21-1,40 (m, 22H); 1,64-1,51 (m, 2H); 2,02 (m, 4H); 2,89 (t, $J = 7,28$ Hz, 2H); 3,43 (t, $J = 6,68$ Hz, 2H); 3,63 (t, $J = 7,34$ Hz, 2H); 5,29-5,42 (m, 2H); 7,36-7,15 (m, 5H). ^{13}C RMN (101 MHz, CDCl_3) δ ppm 14,12; 22,68; 26,15; 27,19; 29,24; 29,32; 29,45; 29,49; 29,52; 29,71; 29,76; 31,90; 36,37; 71,07; 71,79; 126,09; 128,27; 128,87; 129,82; 129,90; 139,03. IR (KBr): ν cm^{-1} = 2924, 2854, 2358, 2699, 1113, 747, 639.

Ejemplo 4

(9Z,12Z)-1-(2-(3,4-(dimetilmetilendioxi)fenil)etoxi)octadeca-9,12-dieno

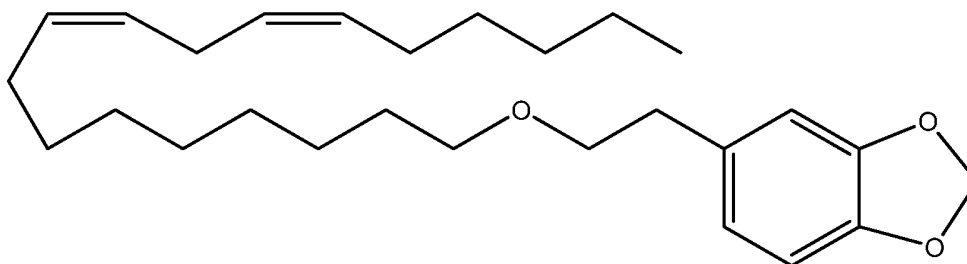


Este compuesto fue sintetizado como se ha descrito en el ejemplo 1 utilizando los mismos reactivos de partida y las mismas cantidades molares sustituyendo el yoduro de oleilo por yoduro de linoleilo.

El producto fue obtenido como un aceite transparente con rendimiento de 53%. ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 0,89 (t, $J = 6,51$ Hz, 3H); 1,22-1,42 (m, 20H); 1,50-1,62 (m, 2H); 1,66 (s, 6H); 2,04 (m, 4H); 2,85-2,72 (m, 4H); 3,42 (t, $J = 6,51$ Hz, 2H); 3,57 (t, $J = 7,31$ Hz, 2H); 5,48-5,26 (m, 4H); 6,58-6,67 (m, 3H). ^{13}C RMN (101 MHz, CDCl_3) δ ppm 14,07; 22,57; 25,61; 25,82; 26,16; 26,18; 27,18; 27,21; 29,25; 29,34; 29,45; 29,49; 29,65; 29,71; 29,77; 31,51; 36,04; 70,95; 71,04; 72,05; 107,89; 109,13; 117,49; 121,00; 127,93; 130,11; 130,16; 132,08; 145,69; 147,29. IR (KBr): ν cm^{-1} = 3009, 2927, 2855, 1499, 1253, 1234, 1113, 980.

Ejemplo 5

(9Z,12Z)-1-(2-(3,4-metilendioxi)fenil)etoxi)-octadeca-9,12-dieno

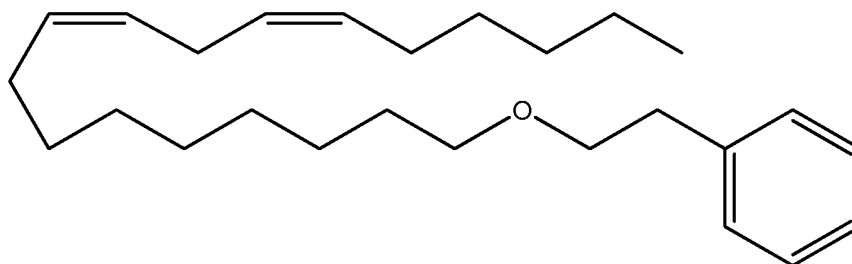


Este compuesto fue sintetizado como se ha descrito en el ejemplo 1 utilizando los mismos reactivos de partida y las mismas cantidades molares sustituyendo el 2-(3,4-(dimetilmetilendioxi)fenil)etanol por 2-(3,4-metilendioxi)fenil)etanol y el yoduro de oleílo por yoduro de linoleílo.

El producto fue obtenido como un aceite transparente con rendimiento del 23%. ^1H RMN (500 MHz, CDCl_3) δ ppm 0,89 (t, $J = 6,42$ Hz, 3H); 1,22-1,42 (m, 20H); 1,49-1,64 (m, 2H); 1,98-2,12 (m, 2H); 2,72-2,85 (m, 4H); 3,42 (t, $J = 6,65$ Hz, 2H); 3,57 (t, $J = 7,21$ Hz, 2H); 5,26-5,46 (m, 4H); 5,92 (s, 2H); 6,62-6,78 (m, 3H). ^{13}C RMN (101 MHz, CDCl_3) δ ppm 14,07; 22,61; 25,61; 26,15; 27,19; 29,23; 29,25; 29,34; 29,40; 29,44; 29,49; 29,66; 29,69; 31,52; 36,04; 64,64; 71,08; 71,93; 100,74; 108,11; 109,35; 121,67; 127,94; 130,18; 132,89; 145,81; 147,45. IR (KBr): $\nu \text{ cm}^{-1} = 2927, 2855, 1741, 1489, 1246, 1113, 1043$.

Ejemplo 6

(9Z,12Z)-1-(2-feniletoksi)-octadeca-9,12-dieno

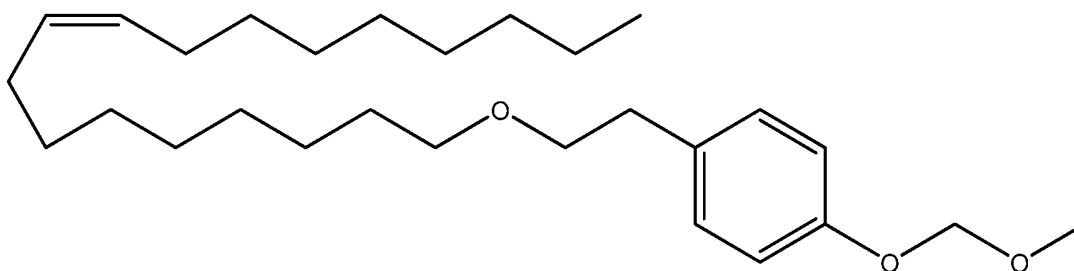


Este compuesto fue sintetizado como se ha descrito en el ejemplo 1 utilizando los mismos reactivos de partida y las mismas cantidades molares sustituyendo el 2-(3,4-(dimetilmetilendioxi)fenil)etanol por 2-feniletanol y el yoduro de oleílo por yoduro de linoleílo.

El producto fue obtenido como un aceite transparente con rendimiento del 27,0%. ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 0,88 (t, $J = 6,75$ Hz, 3H); 1,15-1,44 (m, 20H); 1,49-1,67 (m, 2H); 1,99-2,10 (m, 4H); 2,78 (t, $J = 6,08$ Hz, 2H); 2,89 (t, $J = 7,29$ Hz, 2H); 3,43 (t, $J = 6,68$ Hz, 2H); 3,62 (t, $J = 7,35$ Hz, 2H); 5,27-5,46 (m, 4H); 7,40-7,14 (m, 5H). ^{13}C RMN (101 MHz, CDCl_3) δ ppm 14,06; 22,56; 25,60; 26,14; 27,18; 29,24; 29,33; 29,43; 29,47; 29,65; 29,69; 31,51; 36,35; 71,06; 71,78; 126,09; 127,90; 127,93; 128,27; 128,87; 130,12; 130,17; 139,03. IR (KBr): ν cm^{-1} = 3009, 2927, 2855, 2361, 1738, 1738, 1455, 1115, 698.

Ejemplo 7

(Z)-1-(2-(4-(metoximetoxi)fenil)etoxi)octadec-9-eno

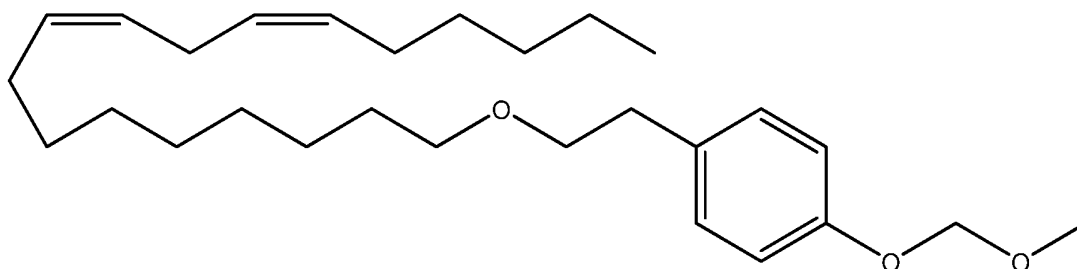


Este compuesto fue sintetizado como se ha descrito en el ejemplo 1 utilizando los mismos reactivos de partida y las mismas cantidades molares sustituyendo el 2-(3,4-(dimetilmetilendioxi)fenil)etanol por 2-(4-(metoximetoxi)fenil)etanol.

El producto fue obtenido como un aceite transparente con rendimiento de 30%. ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 0,88 (t, $J = 6,45$ Hz, 3H); 1,20-1,41 (m, 22H); 1,48-1,68 (m, 2H); 1,93-2,11 (m, 4H); 2,83 (t, $J = 7,27$ Hz, 2H); 3,42 (t, $J = 6,70$ Hz, 2H); 3,47 (s, 3H); 3,58 (t, $J = 7,34$ Hz, 2H); 5,15 (s, 2H); 5,35 (m, 2H); 6,96 (d, $J = 8,56$ Hz, 2H); 7,14 (d, $J = 8,46$ Hz, 2H). ^{13}C RMN (101 MHz, CDCl_3) δ ppm 14,11; 22,67; 26,15; 27,19; 29,24; 39,31; 29,45; 29,48; 29,51; 29,71; 29,74; 31,89; 35,49; 55,88; 71,06; 71,95; 94,50; 116,14; 129,82; 129,90; 132,44; 155,60. IR (KBr): ν cm^{-1} = 2925, 2853, 1613, 1511, 1465, 1233, 1156, 1114, 1080, 1010, 921.

Ejemplo 8

(9Z,12Z)-1-(2-(4-(metoximetoxi)fenil)etoxi)octadeca-9,12-dieno

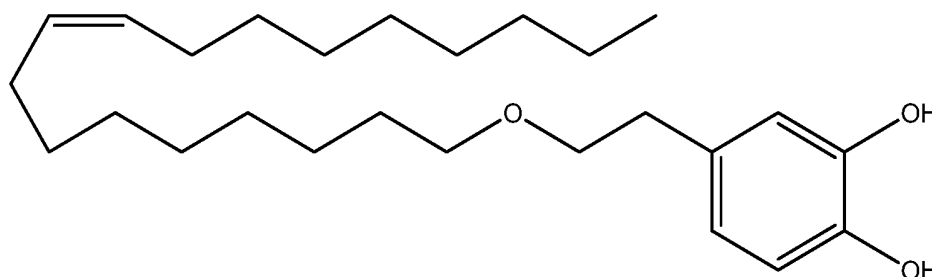


Este compuesto fue sintetizado como se ha descrito en el ejemplo 1 utilizando los mismos reactivos de partida y las mismas cantidades molares sustituyendo el 2-(3,4-(dimetilmetilendioxi)fenil)etanol por 2-(4-(metoximetoxi)fenil)etanol y el yoduro de oleílo por yoduro de linoleílo.

El producto fue obtenido como un aceite transparente con un 20,0% de rendimiento. ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 0,88 (t, $J = 6,53$ Hz, 3H); 1,18-1,44 (m, 20H); 1,50-1,62 (m, 2H); 1,98-2,11-1,98 (m, 4H); 2,77 (t, $J = 6,19$ Hz, 2H); 2,83 (t, $J = 7,26$ Hz, 2H); 3,42 (t, $J = 6,67$ Hz, 2H); 3,47 (s, 3H); 3,58 (t, $J = 7,32$ Hz, 1H); 5,15 (s, 1H); 5,27-5,46 (m, 8H); 7,14 (d, $J = 8,23$ Hz, 2H); 6,96 (d, $J = 8,48$ Hz, 2H). ^{13}C RMN (101 MHz, CDCl_3) δ ppm 14,08; 22,57; 25,61; 26,16; 27,19; 27,22; 29,25; 29,34; 29,45; 29,49; 29,65; 29,72; 31,52; 35,50; 55,91; 71,06; 71,96; 94,51; 116,15; 127,90; 127,93; 129,83; 130,13; 130,18; 132,44; 165,50. IR (KBr): $\nu \text{ cm}^{-1} = 3008, 2927, 2854, 1613, 1511, 1233, 1175, 1153, 1113, 1010, 828$.

Ejemplo 9

(Z)-1-(2-(3,4-dihidroxi)fenil)etoxi)octadec-9-eno



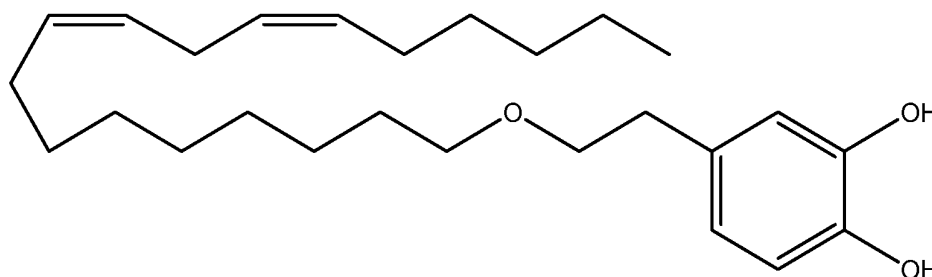
En un balón de reacción equipado con agitador magnético se adicionó (Z)-1-(2-(3,4-(dimetilmetilendioxi)fenil)etoxi)octadec-9-eno (0,26 mmol) y HCl 6N aq. (5 mL) y la mezcla fue calentada a reflujo durante 24 horas. La reacción fue monitorizada

por CCF. La fase orgánica fue separada y lavada 2 veces con agua destilada y una vez con salmuera y evaporada a sequedad. El producto fue purificado por columna cromatográfica flash usando como eluyente acetato de etilo/hexano.

El producto fue obtenido como un aceite transparente con rendimiento del 50,7%. ^1H RMN (500 MHz, CDCl_3) δ ppm 0,88 (t, $J = 6,91$ Hz, 3H); 1,18-1,38 (m, 20H); 1,51-1,62 (m, 2H); 1,97-2,04 (m, 4H); 2,76 (t, $J = 7,14$ Hz, 2H); 3,46 (t, $J = 6,83$ Hz, 1H); 3,62 (t, $J = 7,16$ Hz, 1H); 5,30-5,41 (m, 2H); 5,72 (s, 1H); 5,93 (s, 1H); 6,59-6,63 (m, 1H); 6,68 (d, $J = 1,66$ Hz, 1H); 6,74 (d, $J = 8,03$ Hz, 1H). ^{13}C RMN (101 MHz, CDCl_3) δ ppm 14,12; 22,68; 26,07; 27,19; 29,23; 29,31; 29,42; 29,48; 29,51; 29,74; 29,75; 31,89; 35,41; 71,18; 71,93; 115,20; 115,85; 121,00; 129,82; 129,93; 131,57; 142,03; 143,58. IR (KBr): ν cm^{-1} = 3394, 2922, 2854, 1606, 1520, 1465, 1446, 1279, 1193, 1113, 1092, 810, 723.

Ejemplo 10

(9Z,12Z)-1-(2-(3,4-dihidroxifenil)etoxi)-octadeca-9,12-dieno



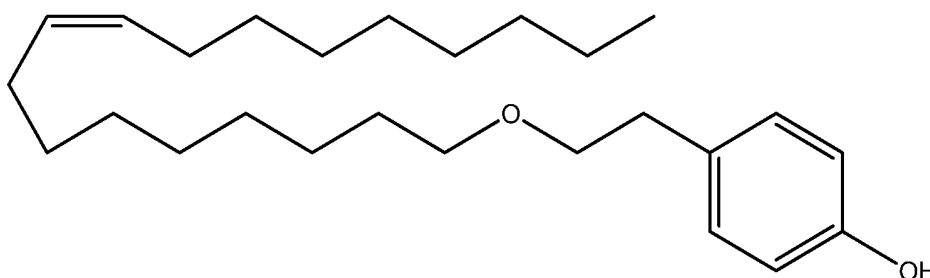
Este compuesto fue sintetizado como se ha descrito en el ejemplo 9 utilizando los mismos reactivos de partida y las mismas cantidades molares sustituyendo el (Z)-1-(2-(3,4-(dimetilmetilendioxi)fenil)etoxi)octadec-9-eno por (9Z,12Z)-1-(2-(3,4-(dimetilmetilendioxi)fenil)etoxi)octadec-9,12-dieno.

El producto fue obtenido como un aceite transparente con rendimiento del 27,0%. ^1H RMN (500 MHz, CDCl_3) δ ppm 0,89 (t, $J = 6,96$ Hz, 3H); 1,22-1,42 (m, 20H); 1,50-1,62 (m, 2H); 1,96-2,12 (m, 4H); 2,72-2,82 (m, 4H); 3,42 (t, $J = 6,71$ Hz, 2H); 3,58 (t, $J = 7,21$ Hz, 2H); 4,99 (s, 1H); 5,13 (s, 1H); 5,27-5,45 (m, 4H); 6,70-6,61 (m, 1H); 6,81-6,71 (m, 2H). ^{13}C RMN (101 MHz, CDCl_3) δ ppm 14,07; 22,56;

25,60; 26,04; 27,15; 27,20; 29,23; 29,33; 29,40; 29,47; 29,63; 31,50; 35,37; 71,17; 71,93; 115,19; 115,84; 120,94; 127,89; 127,95; 130,12; 130,19; 131,44; 142,04; 143,63. IR (KBr): ν cm^{-1} = 3386, 3009, 2935, 2856, 1606, 1520, 1446, 1375, 1279, 1113, 811, 723.

Ejemplo 11

(Z)-1-(2-(4-hidroxifenil)etoxi)octadec-9-eno

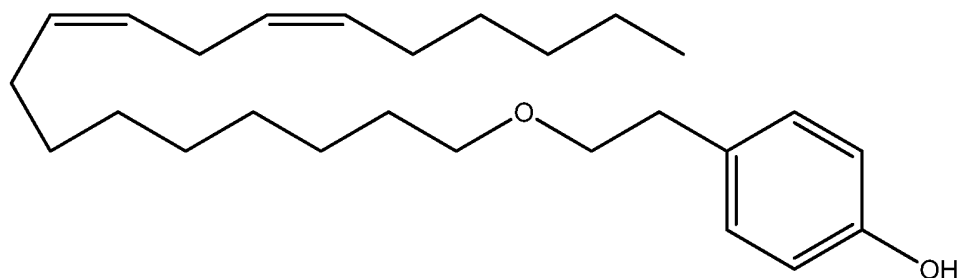


En un balón de reacción equipado con agitador magnético se adicionó (Z)-1-(2-(4-(metoximetoxi)fenil)etoxi)octadec-9-eno (0,17 mmol), isopropanol (5 mL) y HCl 6N aq. (2 mL). La mezcla fue calentada a reflujo durante 24 horas. La reacción fue monitorizada por CCF. La fase orgánica fue separada y lavada 2 veces con agua destilada y una vez con salmuera y evaporada a sequedad. El producto fue purificado por columna cromatográfica flash usando como eluyente acetato de etilo/hexano.

El producto fue obtenido como un aceite transparente con rendimiento del 97,8%. ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 0,88 (t, J = 6,13 Hz, 3H); 1,20-1,42 (m, 22H); 1,50-1,65 (m, 2H); 1,94-2,09 (m, 4H); 2,82 (t, J = 7,24 Hz, 2H); 3,45 (t, J = 6,75 Hz, 2H); 3,60 (t, J = 7,32 Hz, 2H); 5,29-5,38 (m, 2H); 5,40 (s, 1H); 6,73 (d, J = 8,45 Hz, 2H); 7,07 (d, J = 8,32 Hz, 2H). ^{13}C RMN (101 MHz, CDCl_3) δ ppm 14,12; 22,67; 26,10; 27,19; 29,23; 29,31; 29,42; 29,47; 29,51; 29,60; 29,74; 29,75; 31,89; 35,33; 71,12; 72,06; 115,16; 129,83; 129,93; 130,80; 154,05. IR (KBr): ν cm^{-1} = 3373, 2924, 2854, 1710, 1614, 1516, 1464, 1372, 1236, 1190, 829, 722.

Ejemplo 12

(9Z,12Z)-1-(2-(4-hidroxifenil)etoxi)-octadeca-9,12-dieno



Este compuesto fue sintetizado como se ha descrito en el ejemplo 11 utilizando los mismos reactivos de partida y las mismas cantidades molares sustituyendo el (Z)-1-(2-(4-(metoximetoxi)fenil)etoxi)octadec-9-eno por (9Z,12Z)-1-(2-(4-(metoximetoxi)fenil)etoxi)octadeca-9,12-dieno.

El producto fue obtenido como un aceite transparente con rendimiento del 89,0%. ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 0,89 (t, $J = 6,30$ Hz, 3H); 1,20-1,42 (m, 20H); 1,51-1,63 (m, 2H); 1,99-2,09 (m, 4H); 2,73-2,87 (m, 4H); 3,44 (t, $J = 6,75$ Hz, 2H); 3,59 (t, $J = 7,33$ Hz, 2H); 5,26-5,46 (m, Hz, 4H); 6,74 (d, $J = 8,46$ Hz, 2H); 7,07 (d, $J = 8,43$ Hz, 2H). ^{13}C RMN (101 MHz, CDCl_3) δ ppm 14,08; 22,56; 25,60; 26,10; 27,18; 27,21; 29,23; 29,33; 29,42; 29,47; 29,62; 29,64; 31,51; 35,35; 71,09; 72,06; 115,15; 127,89; 127,93; 129,93; 130,12; 130,18; 130,83; 154,05. IR (KBr): ν cm^{-1} = 3361, 2927, 2855, 1615, 1516, 1458, 1228, 1111, 829.

B. Actividad biológica

Ejemplo 13

Ensayo de ligando receptor

El ensayo ligando receptor para el receptor CB_1 , evalúa la capacidad de los compuestos sintetizados de desplazar al [^3H] SR141716 (conocido ligando con afinidad por receptor CB_1) en un homogenizado de cerebelo de rata.

La prueba de ensayo ligando receptor fue realizada usando el antagonista CB_1 marcado [^3H] SR141716. En cada tubo fueron adicionados 450 μL de solución reguladora de pH A (50 mM Tris pH=7,4 con 0,5 % de albúmina de suero bovino

(BSA)), 100-200 µg de membranas de cerebelo de ratas, el producto diluido y el antagonista CB₁ marcado [³H] SR141716. Después de 60 minutos de incubación a 37 °C, la reacción fue parada con 1 mL de solución reguladora de pH A. La mezcla fue centrifugada a 5000 rpm durante 5 minutos. El sobrenadante fue descartado y el pellet lavado con 1 mL más de solución reguladora de pH A, centrifugado y, una vez más, el sobrenadante fue descartado. Se adicionó líquido de centelleo y las muestras fueron leídas en un contador de partículas beta (Liquid Scintillation Analyzer, Tri-Carb 2100 TR, PACKARD, a Packard Bioscience Company). Todos los productos fueron diluidos en solución reguladora de pH B (50 mM Tris pH=7,4 con 0,5 % de 10 albúmina de suero bovino (BSA) y 0,3% de DMSO) en las concentraciones de 10⁻⁵, 10⁻⁶, 10⁻⁷, 10⁻⁸, 10⁻⁹, 10⁻¹⁰ y 10⁻¹¹ M. Todas las concentraciones de cada producto fueron leídas por triplicado (Figuras 9 a 12). Los valores calculados de Ki y pKi de los compuestos probados se encuentran en la Tabla 1.

Ejemplo	CB1 Ki (M)	CB1 pKi
SR141716	1,15E-09	8,94
Anandamida	1,7E-07 ^a	6,55 ^a
Win55212-2	1,11E-08 ^a	7,95 ^a
3	no hubo afinidad	no hubo afinidad
2	no hubo afinidad	no hubo afinidad
5	2,25E-05	4,65
10	7,49E-06	5,12

Tabla 1

^a valores recogidos en la literatura (*Brit. J. Pharmacol.* **1999** 128:684)

Ejemplo 14

Experimentos *in vivo*.

Todos los experimentos *in vivo* fueron realizados usando ratas Wistar macho de 200-500 g de peso. Los animales fueron alojados en jaulas individuales en una

habitación con temperatura (23 °C) y humedad (50 %) controladas con ciclo de luz y oscuridad de 12/12. Los animales disponían de agua y comida *ad libitum* excepto en procedimientos experimentales específicos. Los animales fueron manipulados una vez al día durante los dos días anteriores a las sesiones experimentales. Todos los productos fueron disueltos en una mezcla de DMSO (5%), Tween 60 (5%) / salina (90%). Los experimentos *in vivo* incluyeron análisis de ingesta y efectos sobre comportamiento general. Todos los compuestos ensayados no alteraron el comportamiento general del animal pero algunos redujeron el apetito (Figuras 1 a 8).

Ejemplo 15

Experimento de ingesta

El efecto agudo sobre la ingesta de todos los productos fue ensayado en animales en ayuno de 24 horas.

Treinta minutos después de la inyección la comida previamente pesada fue puesta en la jaula. La comida fue pesada a los 30, 60, 120 y 240 minutos después del inicio de la prueba. Todos los experimentos de ingesta fueron realizados con grupos de 8 animales (n=8) (Figuras 1 a 8). Algunos de los productos de esta invención suprimieron la ingesta de alimentos en animales sometidos a ayuno durante 24 horas. El compuesto (9Z,12Z)-1-(2-(3,4-dihidroxifenil)etoxi)-octadeca-9,12-dieno (ejemplo 10) fue el más potente (Figura 8) y su administración redujo la ingesta un 50% con respecto al grupo control. Los compuestos (Z)-1-(2-feniletoksi)octadec-9-eno (ejemplo 3, Figura 1) y ((Z)-1-(2-(3,4- metilendioxfenil) etoxi)octadec-9-eno (ejemplo 2, Figura 3) redujeron la ingesta en torno a un 25%. Todos presentaron efectos de larga duración, siendo la reducción de ingesta significativa 4 horas después de su administración.

Ejemplo 16

Experimento de dienos conjugados

Aislamiento de la LDL

Se recoge sangre de voluntarios sanos en ayunas en tubos conteniendo 1g/L EDTA. Se separa el plasma por centrifugación a 1,000 g y 4 °C durante 15 minutos. El aislamiento de la LDL se realiza por ultracentrifugación secuencial. La LDL nativa es dializada por cromatografía de exclusión molecular en columnas G25 Sephadex (Pharmacia, Uppsala, Suecia), con 2.7 mL de tampón fosfato (TF) 0.01 mol pH 7.4, a 4 °C. El contenido en apolipoproteína B100 se determina por inmunturbidimetría (ABX Diagnostics – Montpellier, Francia).

Monitorización de la formación de dienos conjugados

En una placa de ELISA de 96 pocillos (fondo plano, transparente al UV, Corning®), la LDL dializada (concentración final 0.06 g de Apo-B/L) en TF en un volumen final de 150 µL fue incubada con 10 µL de metanol en presencia o ausencia (control) de los compuestos objeto de estudio. Posteriormente, se añaden 10 µL de una solución 100 µM de sulfato de cobre (concentración final 0.67 µmol). Para minimizar la evaporación en períodos de incubación prolongados se añaden, 10 µL de aceite mineral (Sigma-Aldrich) sobre la superficie de la mezcla de reacción. La placa se recubre con un film autoadhesivo transparente. La absorbancia a 234 nm es monitorizada en continuo a intervalos de 15 minutos durante 24h en un lector de placas Infinite M200 lector (TECAN IBERICA, Männedorf, Suiza). Los controles y las muestras (conteniendo concentraciones de los compuestos a ensayar de 0.5, 1 y 3 µM) fueron evaluadas en el mismo ensayo por duplicado y cada experimento fue repetido tres veces.

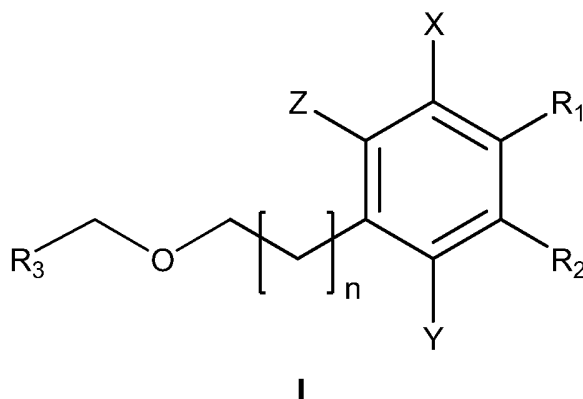
Actividad Antioxidante LDL

En la evaluación de la actividad antioxidante de los compuestos objeto de ensayo sobre la oxidación de la LDL inducida por el cobre se utilizó el hidroxitirosol (potente antioxidante de origen natural), el tirosol y el homovanil alcohol como compuestos de referencia. Se evaluó el Lag-time (período de latencia hasta que se inicia la formación de dienos conjugados) y las razones entre las observadas con los compuestos objeto de ensayo y la de la LDL nativa (sin compuesto añadido). El compuesto (9Z,12Z)-1-(2-(3,4-dihidroxifenil)etoxi)-octadeca-9,12-dieno del ejemplo 10 mostró una actividad similar a la del

hidroxitirosol en las tres concentraciones ensayadas. El resto de compuestos solo fueron activos a la concentración de 3 μ M.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula I:



o una sal del mismo, donde:

cada X, Y y Z independiente representan hidrógeno, halógeno, C₁-C₆alquilo o C₂-C₆alquenilo, donde los grupos C₁-C₆alquilo y C₂-C₆alquenilo están opcionalmente sustituidos por uno o más grupos R₄;

n representa de 1 a 4;

cada R₁ y R₂ independientemente representan hidrógeno o -OR₅;

R₃ representa C₈-C₃₀alquenilo o C₈-C₃₀alquinilo;

cada R₄ independientemente representa halógeno, -NO₂, -CN, -C₁-C₄alcoxilo, -NR₆R₆, -NR₆COR₆, -NR₆CONR₆R₆, -NR₆CO₂R₆, -NR₆SO₂R₆, -OR₆, -OCOR₆, -OCONR₆R₆, -OCO₂R₆, -SR₆, -SOR₆, -SO₂R₆, -SO₂NR₆R₆, -SO₂NR₆COR₆, -COR₆, -CO₂R₆ o -CONR₆R₆;

cada R₅ independientemente representa hidrógeno o C₁-C₆alquilo;

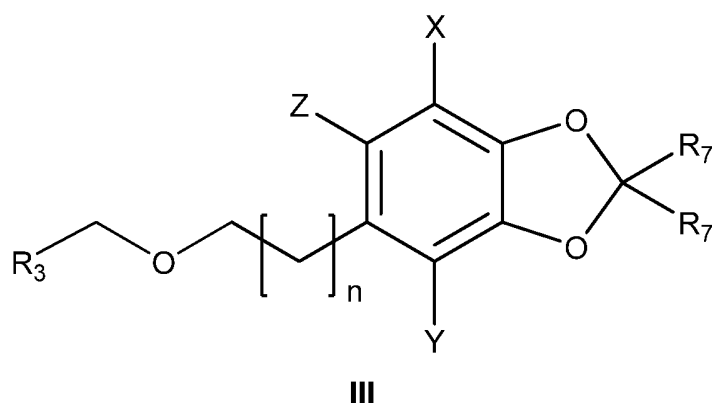
o bien, cuando R₁ y R₂ representan simultáneamente -OR₅, los dos grupos R₅ están opcionalmente unidos formando un grupo de fórmula -O-W-O-;

W representa C₁-C₄alquilenilo opcionalmente sustituido por uno o más C₁-C₄alquilo, =O, =NR₆ o =S; y

cada R₆ independientemente representa hidrógeno o C₁-C₄alquilo,

con la condición de que el compuesto (9Z,12Z)-1-(2-(3,4-metilendioxfenil)etoxi)-octadeca-9,12-dieno está excluido.

- 2.- El compuesto según la reivindicación 1 donde X, Y y Z independientemente representan hidrógeno, halógeno o C₁-C₆alquilo, donde el grupo C₁-C₆alquilo está opcionalmente sustituido por uno o más grupos R₄.
- 3.- El compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 ó 2 donde X e Y independientemente representan hidrógeno.
- 4.- El compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3 donde Z representa hidrógeno.
- 5.- El compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4 donde n representa 1.
- 6.- El compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5 donde cada R₁ y R₂ independientemente representan hidrógeno.
- 7.- El compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5 donde cada R₁ y R₂ independientemente representan -OR₅.
- 8.- El compuesto según la reivindicación 7 donde R₁ y R₂ simultáneamente representan -OR₅.
- 9.- El compuesto según la reivindicación 8 donde, cuando R₁ y R₂ representan simultáneamente -OR₅, los dos grupos R₅ están unidos formando un grupo de fórmula -O-W-O-.
- 10.- El compuesto según la reivindicación 9 donde W representa C₁-C₄alquilenilo opcionalmente sustituido por uno o más C₁-C₄alquilo.
- 11.- El compuesto según la reivindicación 10 de fórmula III:



donde cada R_7 independientemente representa C_1 - C_4 alquilo, preferiblemente metilo.

12.- El compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5 donde:

R_1 representa hidrógeno; y

R_2 representa $-OR_5$.

13.- El compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5 donde:

R_1 representa $-OR_5$; y

R_2 representa hidrógeno.

14.- El compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13 donde R_3 representa C_8 - C_{30} alqueno.

15.- El compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 14 donde cada R_4 independientemente representa halógeno, $-C_1$ - C_4 alcoxilo, $-NR_6R_6$, $-OR_6$, $-SR_6$, $-SOR_6$, $-SO_2R_6$, $-COR_6$, $-CO_2R_6$ o $-CONR_6R_6$; preferiblemente halógeno, $-C_1$ - C_4 alcoxilo, $-NR_6R_6$, $-OR_6$, $-SR_6$ o $-COR_6$.

16.- El compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5 y 7 a 15 donde cada R_5 independientemente representa hidrógeno.

17.- El compuesto según la reivindicación 1 seleccionado de:

(Z)-1-(2-feniletoksi)octadec-9-eno;

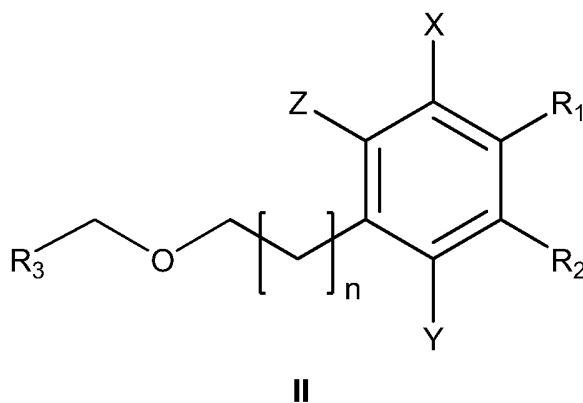
(Z)-1-(2-(4-hidroxifenil)etoksi)octadec-9-eno;

- (Z)-1-(2-(3,4-metilendioxifenil)etoxi)octadec-9-eno;
 (Z)-1-(2-(3,4-dihidroxifenil)etoxi)octadec-9-eno;
 (9Z,12Z)-1-(2-feniletoksi)-octadeca-9,12-dieno;
 (9Z,12Z)-1-(2-(4-hidroxifenil)etoxi)-octadeca-9,12-dieno; y
 (9Z,12Z)-1-(2-(3,4-dihidroxifenil)etoxi)-octadeca-9,12-dieno.

18. Composición farmacéutica que comprende al menos uno de los compuestos de fórmula I como se define en las reivindicaciones 1 a 17, o una sal del mismo, y al menos un transportador farmacéuticamente aceptable, adyuvante y/o vehículo.

19. La composición farmacéutica según la reivindicación 18, que además comprende otro principio activo.

20. Uso de un compuesto de fórmula II:



o una sal del mismo, donde:

cada X, Y y Z independiente representan hidrógeno, halógeno, C₁-C₆alquilo o C₂-C₆alquenilo, donde los grupos C₁-C₆alquilo y C₂-C₆alquenilo están opcionalmente sustituidos por uno o más grupos R₄;

n representa de 1 a 4;

cada R₁ y R₂ independientemente representan hidrógeno o -OR₅;

R₃ representa C₈-C₃₀alquenilo o C₈-C₃₀alquinilo;

cada R₄ independientemente representa halógeno, -NO₂, -CN, -C₁-C₄alcoxilo, -NR₆R₆, -NR₆COR₆, -NR₆CONR₆R₆, -NR₆CO₂R₆, -NR₆SO₂R₆, -OR₆, -OCOR₆,

$-\text{OCONR}_6\text{R}_6$, $-\text{OCO}_2\text{R}_6$, $-\text{SR}_6$, $-\text{SOR}_6$, $-\text{SO}_2\text{R}_6$, $-\text{SO}_2\text{NR}_6\text{R}_6$, $-\text{SO}_2\text{NR}_6\text{COR}_6$, $-\text{COR}_6$, $-\text{CO}_2\text{R}_6$ o $-\text{CONR}_6\text{R}_6$;

cada R_5 independientemente representa hidrógeno o $\text{C}_1\text{-C}_6$ alquilo;

o bien, cuando R_1 y R_2 representan simultáneamente $-\text{OR}_5$, los dos grupos R_5 están opcionalmente unidos formando un grupo de fórmula $-\text{O-W-O-}$;

W representa $\text{C}_1\text{-C}_4$ alquilenilo opcionalmente sustituido por uno o más $\text{C}_1\text{-C}_4$ alquilo, $=\text{O}$, $=\text{NR}_6$ o $=\text{S}$; y

cada R_6 independientemente representa hidrógeno o $\text{C}_1\text{-C}_4$ alquilo, para la fabricación de un medicamento.

21.- Uso de un compuesto de fórmula II como se define en la reivindicación 20, para la fabricación de un medicamento para el tratamiento y/o prevención de una enfermedad de un trastorno de la alimentación.

22. Uso según la reivindicación 21 para el tratamiento y/o prevención de una enfermedad seleccionada de obesidad, disfunción lipídica, diabetes, enfermedades cardiovasculares y síndrome metabólico.

23. Uso según cualquiera de las reivindicaciones 21 ó 22 para reducir la grasa subcutánea y/o para la inducción de saciedad y control de la ingesta.

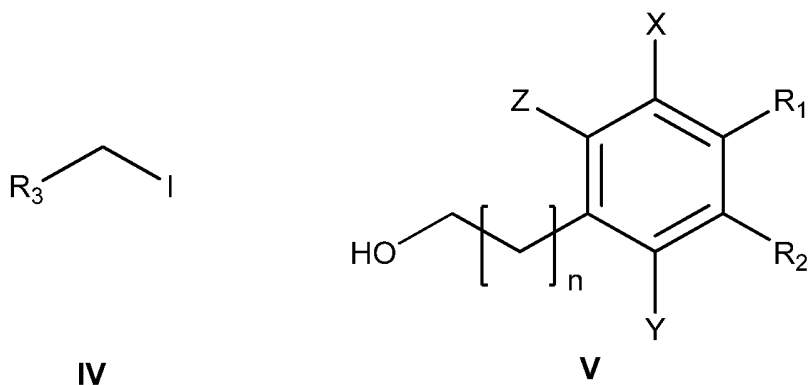
24. Uso de un compuesto de fórmula II como se define en la reivindicación 20, para la fabricación de un medicamento para el tratamiento y/o prevención de la oxidación de la LDL.

25. Uso de un compuesto de fórmula II como se define en la reivindicación 20, para la fabricación de un medicamento para el tratamiento y/o prevención de una enfermedad asociada a la oxidación de las LDL

26. Uso de un compuesto de fórmula II como se define en la reivindicación 20, para la fabricación de un medicamento para el tratamiento y/o prevención de la arteriosclerosis.

27. Procedimiento para la preparación de un compuesto de fórmula **I** como se define en las reivindicaciones 1 a 17 que comprende:

a) hacer reaccionar un compuesto de fórmula **IV** con un compuesto de fórmula **V**:



donde X, Y, Z, R₁, R₂, R₃ y n tienen el significado descrito anteriormente ; o

b) transformar en una o varias etapas un compuesto de fórmula **I** en otro compuesto de fórmula **I**.

Figura 1

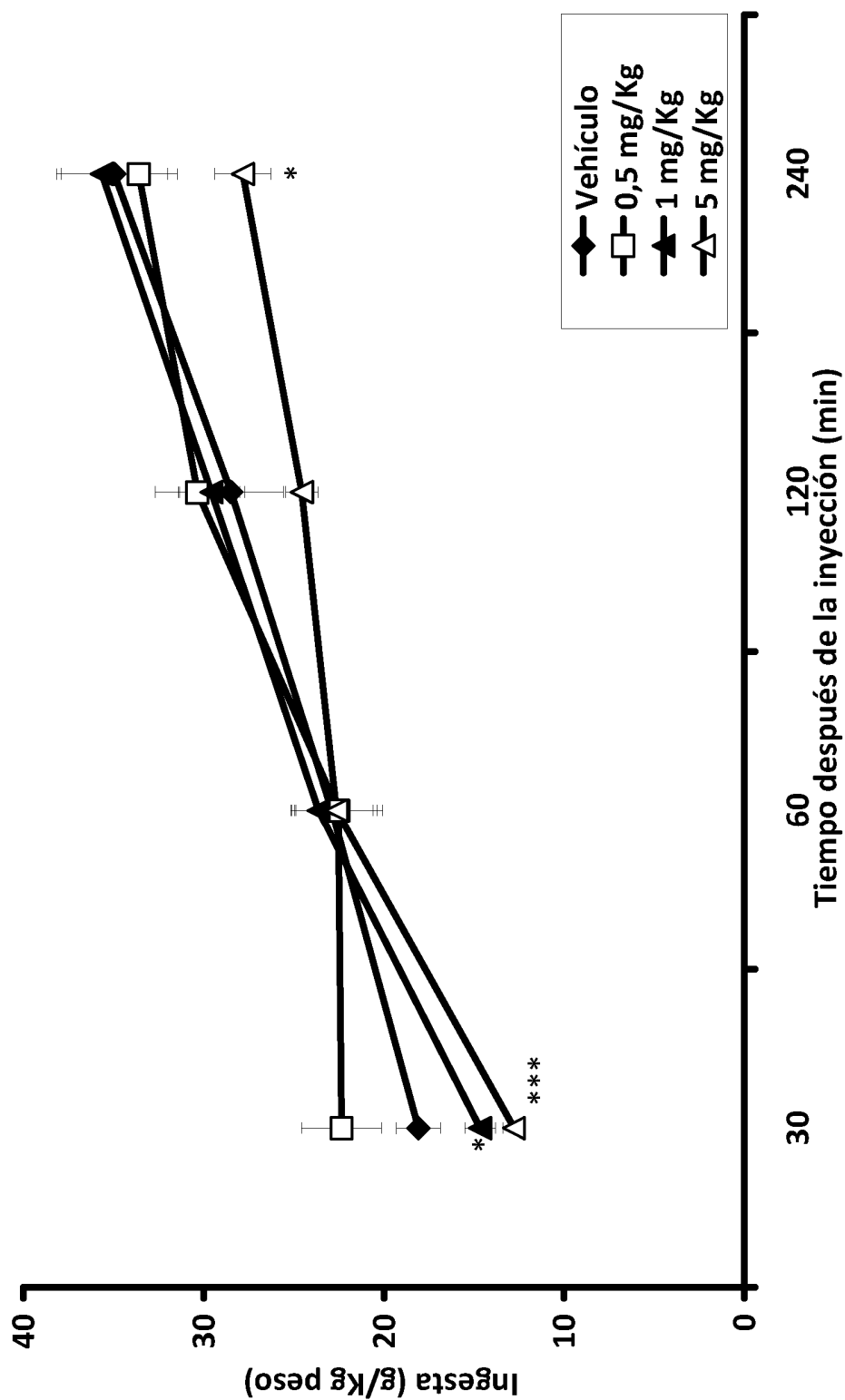


Figura 2

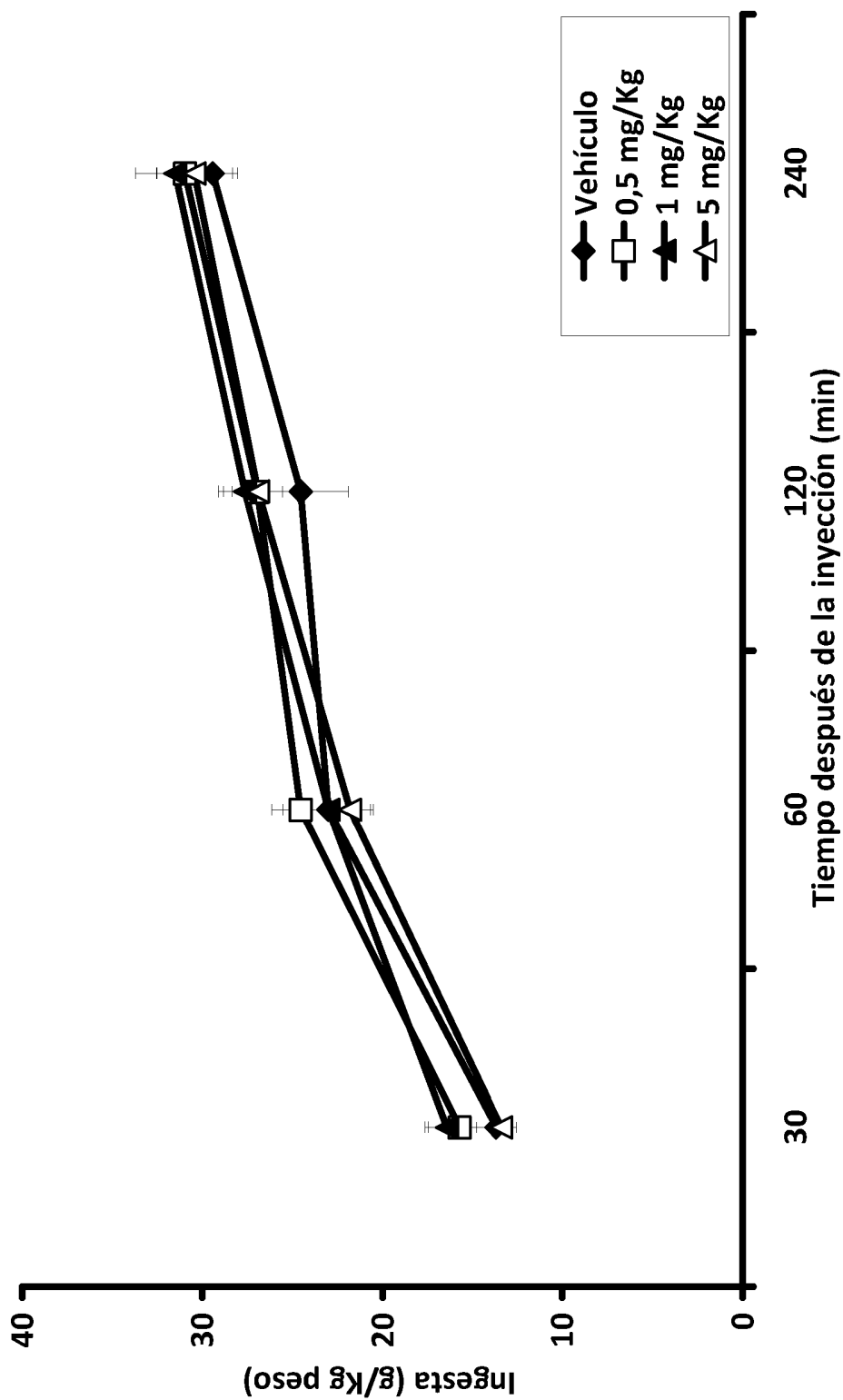


Figura 3

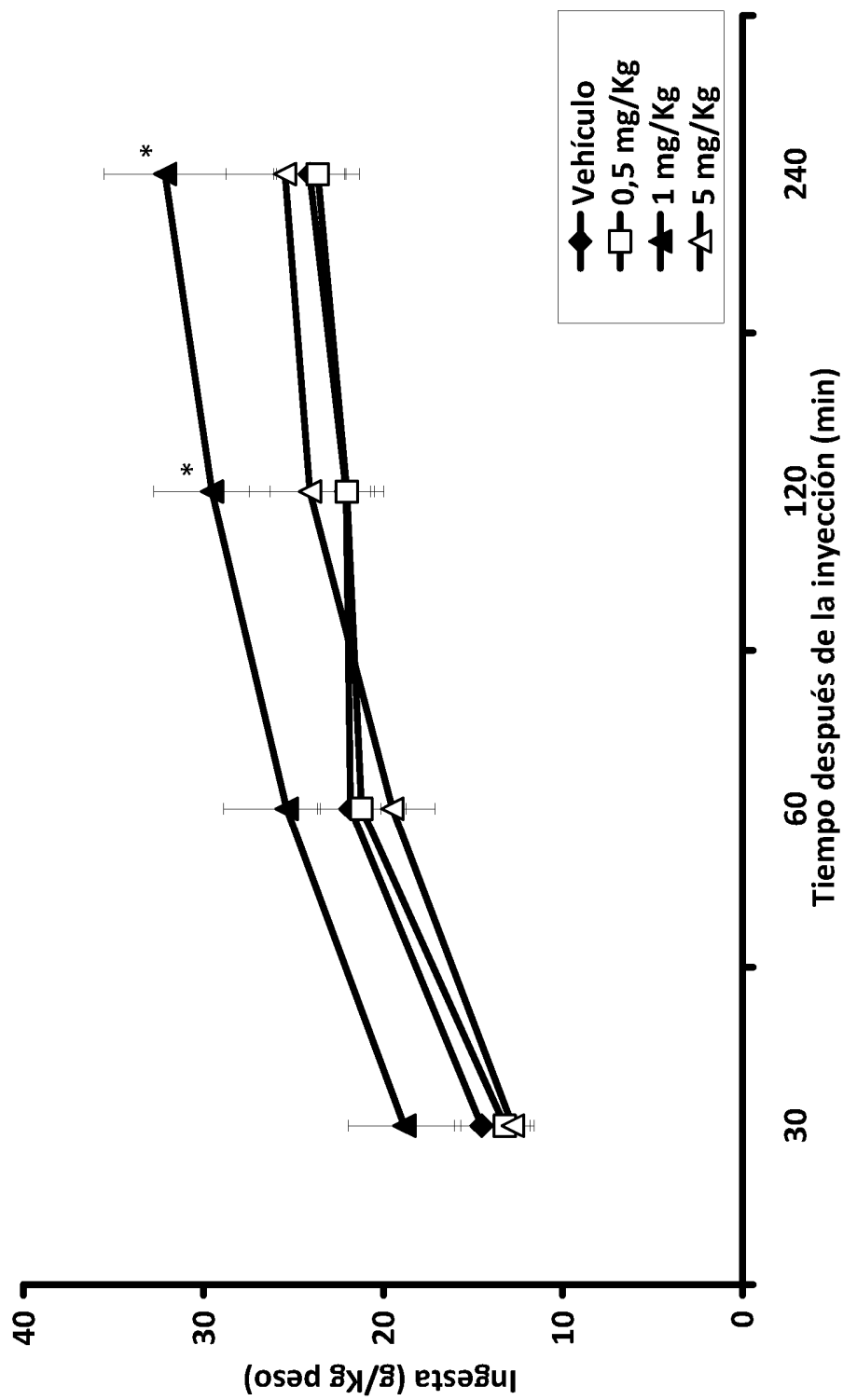


Figura 4

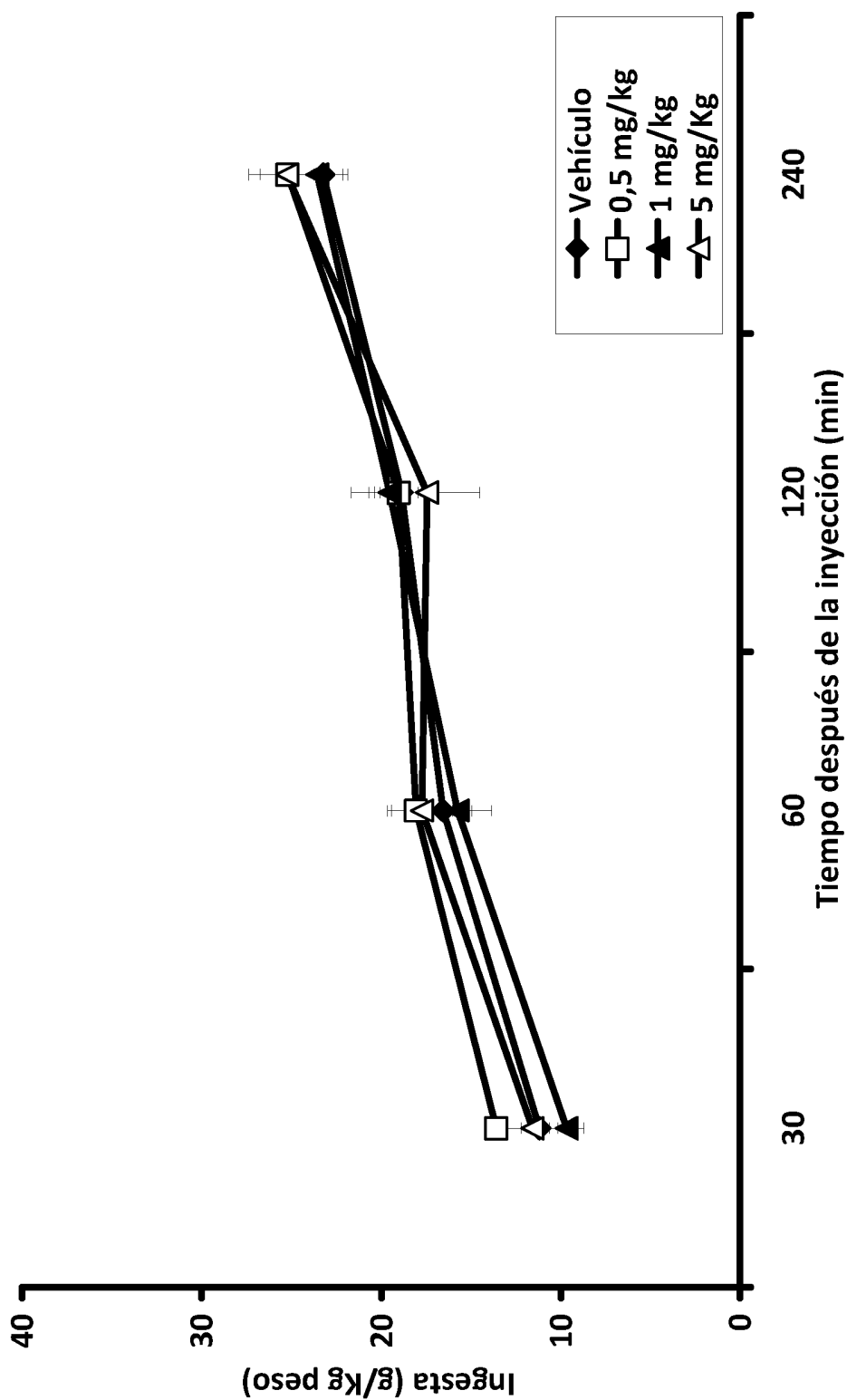


Figura 5

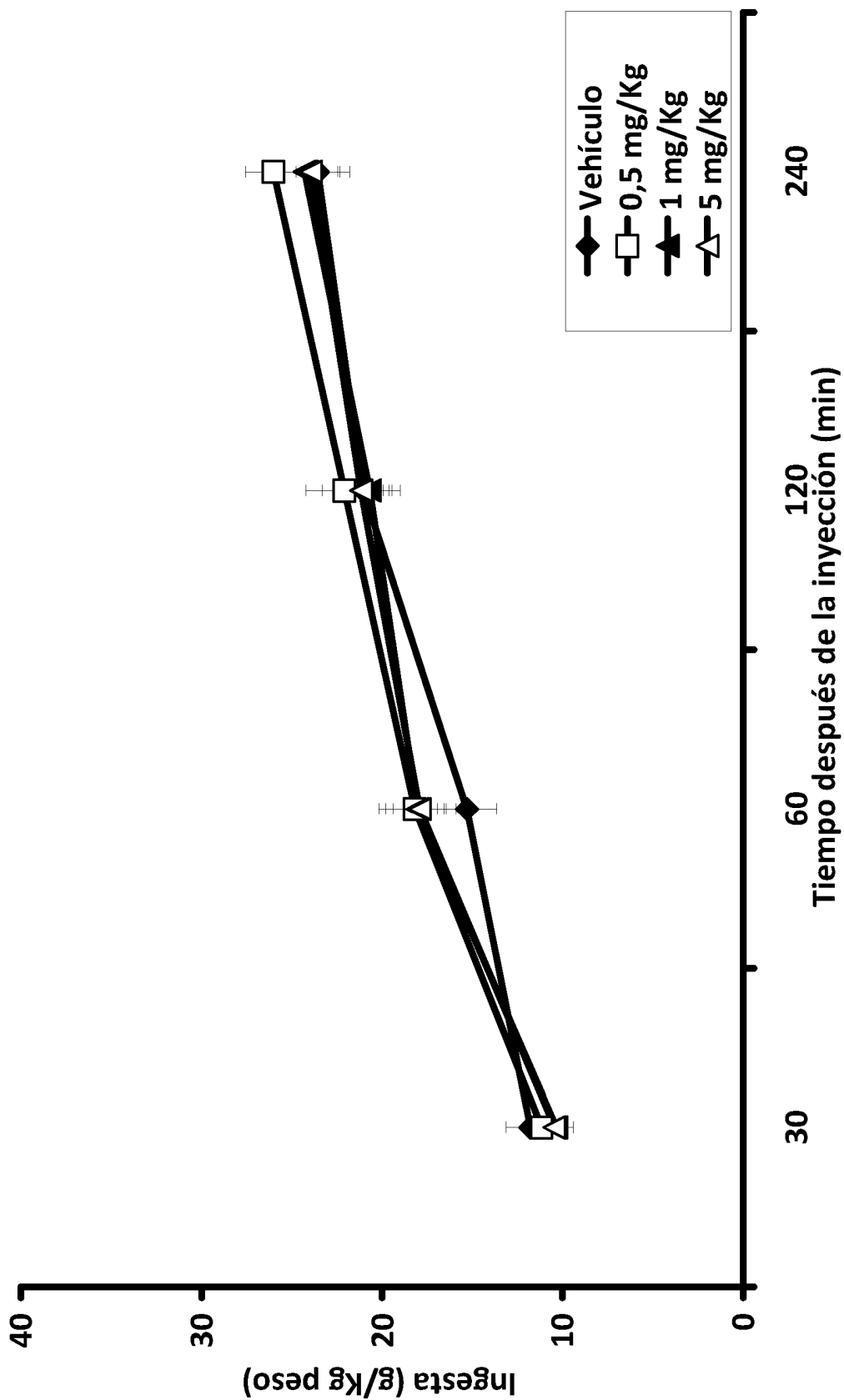


Figura 6

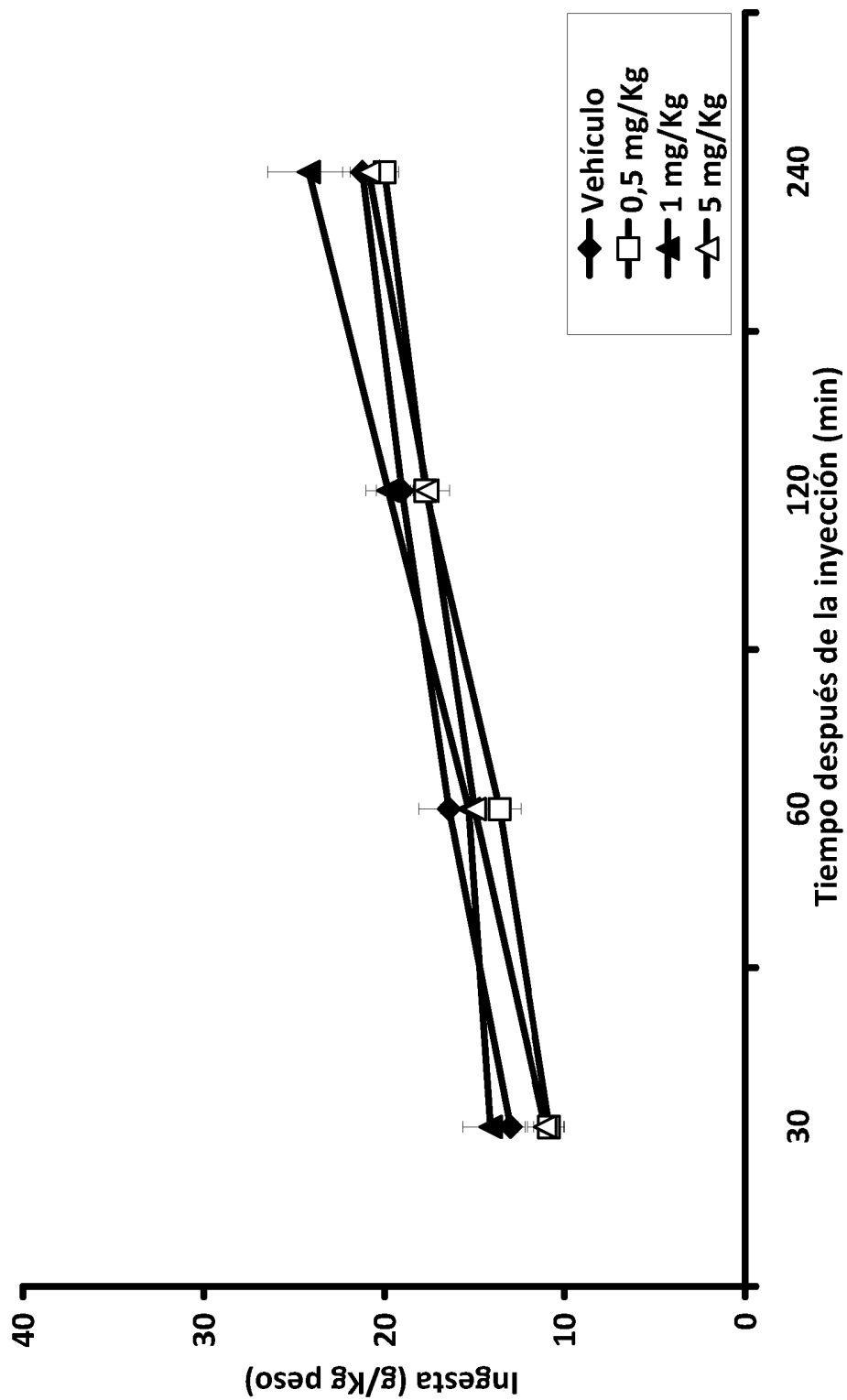


Figura 7

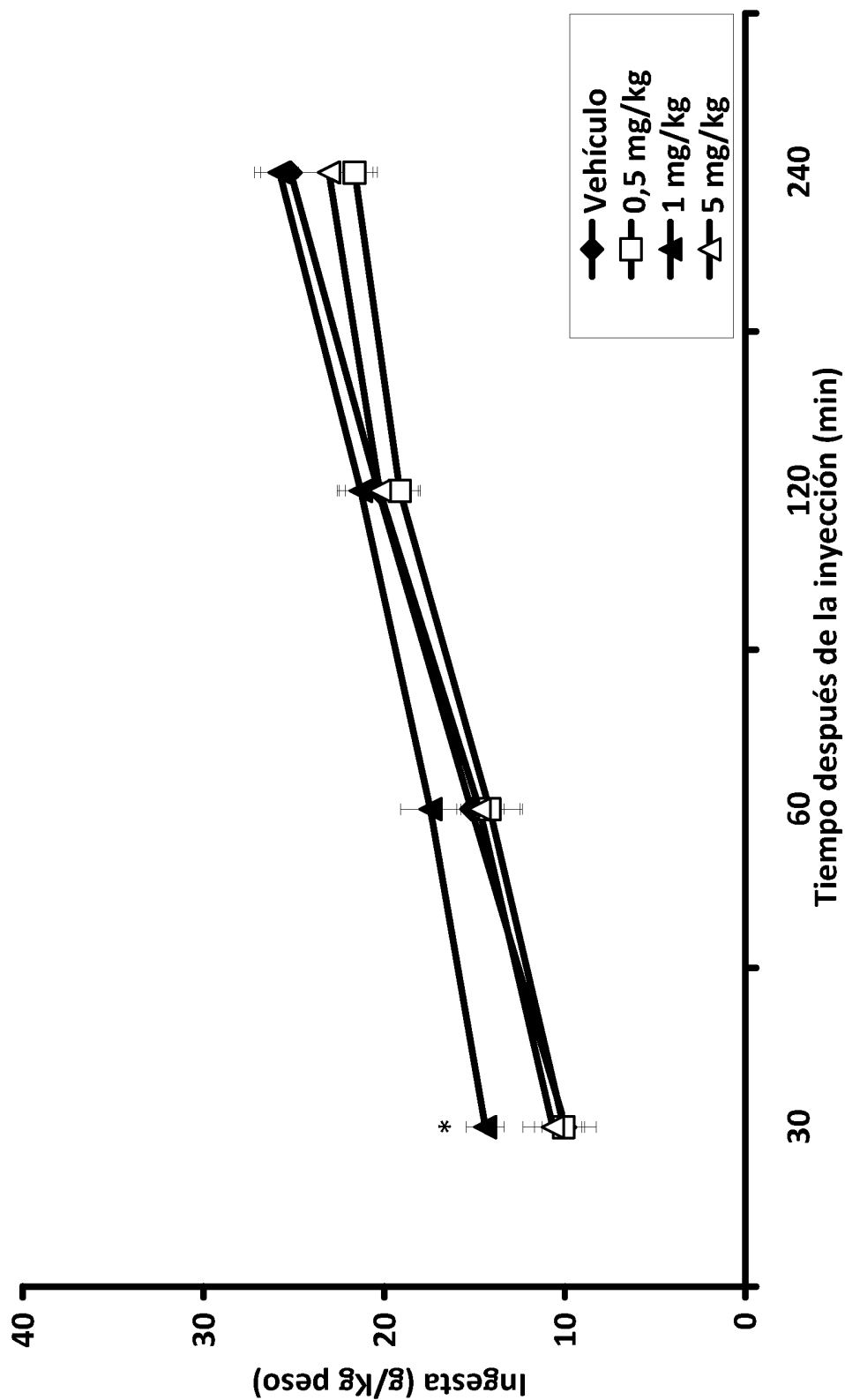


Figura 8

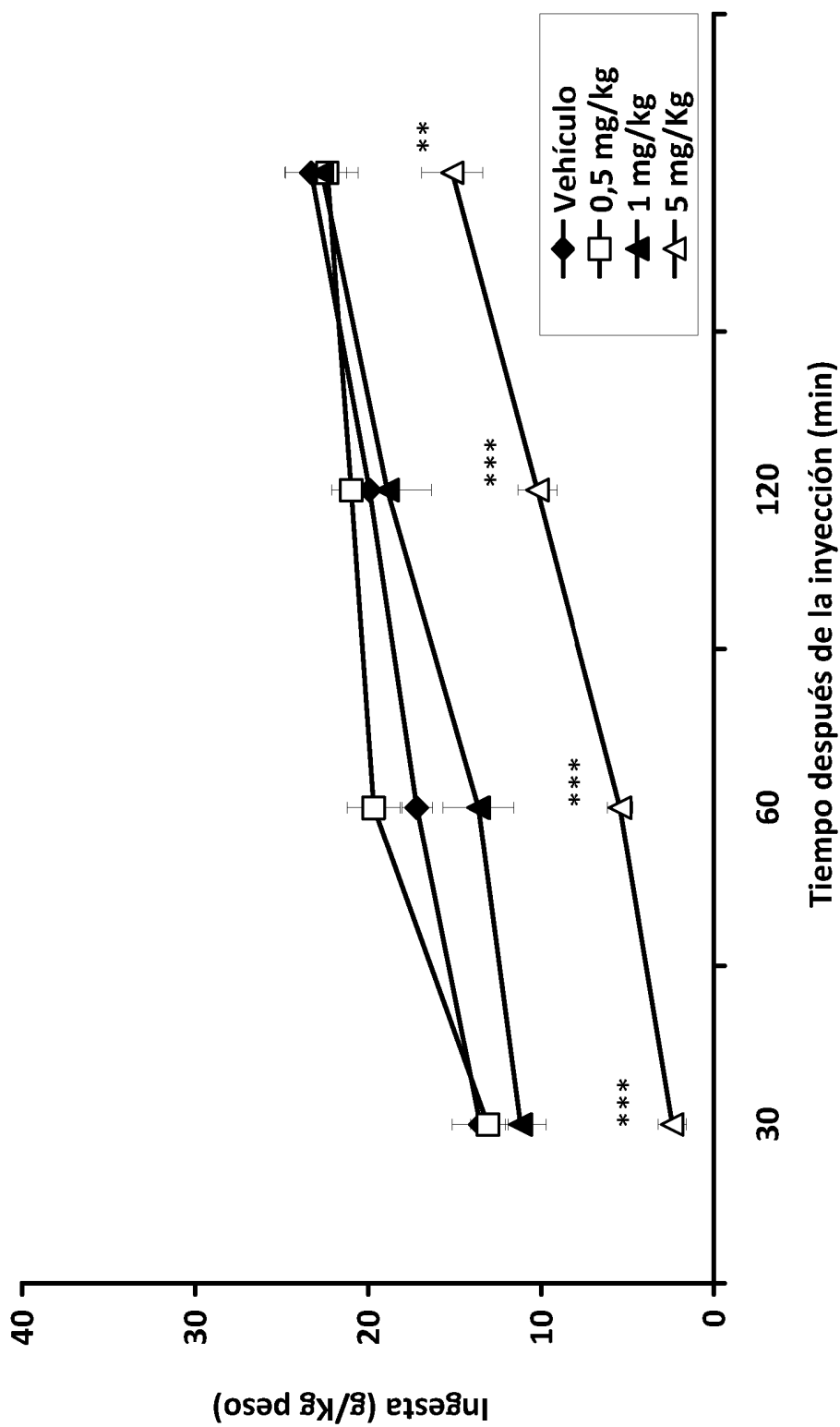


Figura 9

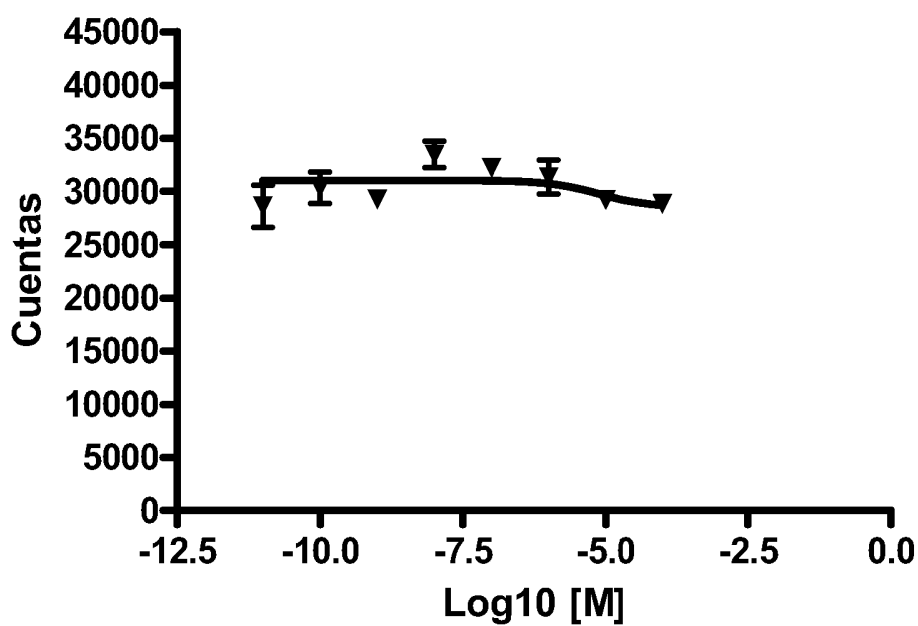


Figura 10

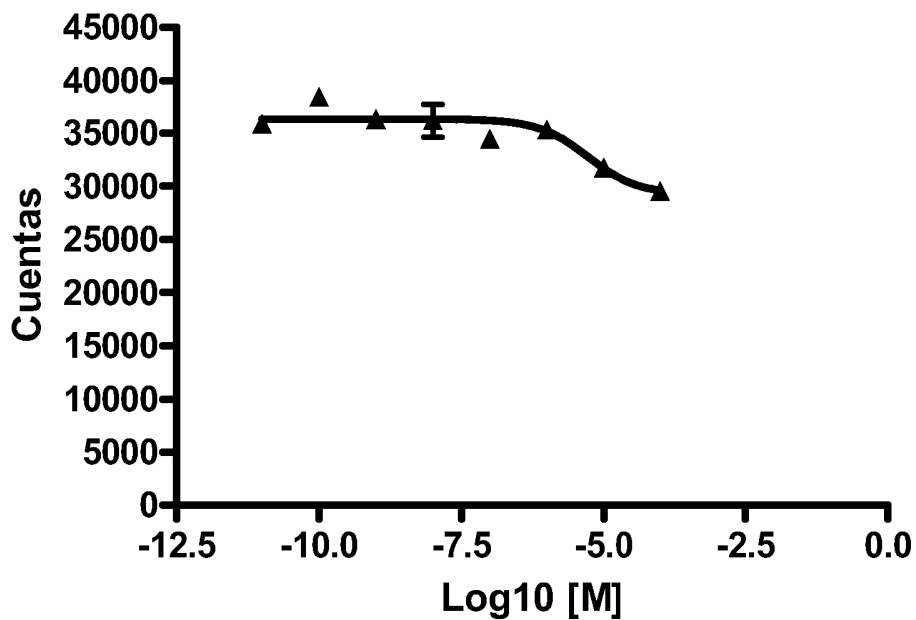


Figura 11

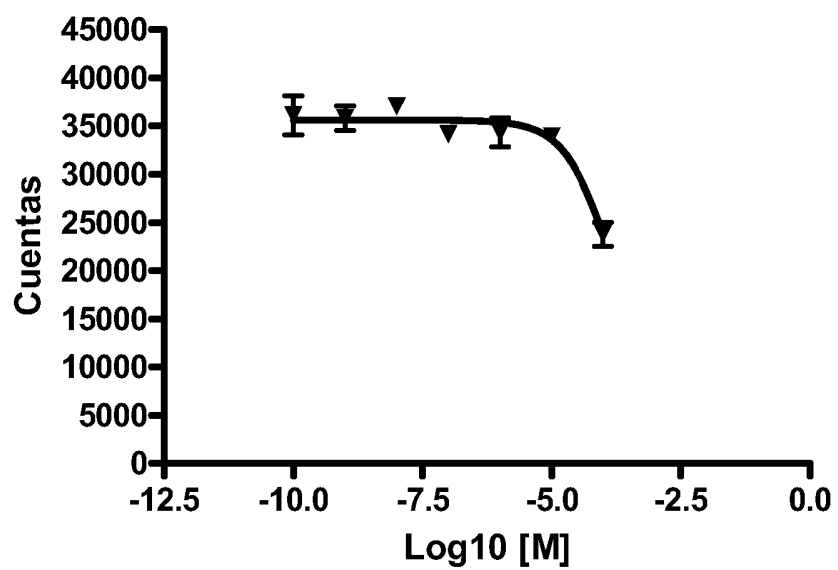
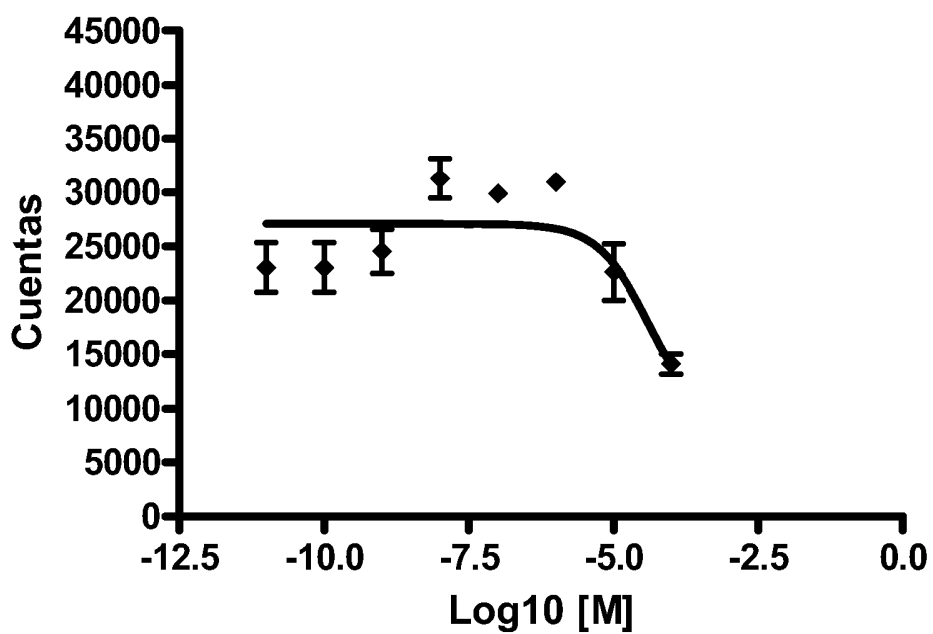


Figura 12



INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/ES2011/070880

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

See extra sheet

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

C07C, A61K, A61P

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

EPODOC, INVENES, WPI, NPL, EMBASE, BIOSIS, MEDLINE, XPESP, REGISTRY, HCAPLUS

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	PEREIRA-CARO, G. ET AL.: "Antioxidant activity evaluation of alkyl hydroxytyrosyl ethers, a new class of hydroxytyrosol derivatives" Food chemistry, 2009, vol. 115, pages 86-91, page 87, figure 1, fórmulas 2-9.	1-27
A	FR 2919800 A1 (BIOCHIMIE APPLIQUEE SOLABIA SA) 06.08.2007, claims	1-27
A	TRUJILLO, M. ET AL.: "Lipophilic hydroxytyrosyl esters. Antioxidant activity in lipid matrices and biological systems". Journal of agricultural and food chemistry, 2006, vol. 54, pages 3779-3785, page 3782, figura 1	1-27
A	US 20030225160 A1 (GEERLINGS ET AL) 04.12.2003, fórmulas 3 and 4	1-27

Further documents are listed in the continuation of Box C.

See patent family annex.

<p>* Special categories of cited documents:</p> <p>"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance.</p> <p>"E" earlier document but published on or after the international filing date</p> <p>"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)</p> <p>"O" document referring to an oral disclosure use, exhibition, or other means.</p> <p>"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed</p>	<p>"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention</p> <p>"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone</p> <p>"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other documents, such combination being obvious to a person skilled in the art</p> <p>"&" document member of the same patent family</p>
--	--

Date of the actual completion of the international search
26/04/2012

Date of mailing of the international search report
(09/05/2012)

Name and mailing address of the ISA/

Authorized officer
H. Aylagas Cancio

OFICINA ESPAÑOLA DE PATENTES Y MARCAS
Paseo de la Castellana, 75 - 28071 Madrid (España)
Facsimile No.: 91 349 53 04

Telephone No. 91 3498563

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/ES2011/070880

Information on patent family members

Patent document cited in the search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
FR2919800 AB	13.02.2009	NONE	
----- US2003225160 A	----- 04.12.2003	----- WO03082798 A CA2525867 AC AU2003216929 A AU2003216929 B ES2193874 AB US7098246 B EP1516866 AB EP20030712147 JP2005521720 A JP4455065B2 B AT332887 T ES2266791 T DE60306781 T	----- 09.10.2003 09.10.2003 13.10.2003 26.10.2006 01.11.2003 29.08.2006 23.03.2005 03.04.2003 21.07.2005 21.04.2010 15.08.2006 01.03.2007 09.08.2007 -----
-----	-----	-----	-----

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/ES2011/070880

CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

C07C43/164 (2006.01)

A61K31/075 (2006.01)

A61P3/00 (2006.01)

INFORME DE BÚSQUEDA INTERNACIONAL

Solicitud internacional nº

PCT/ES2011/070880

A. CLASIFICACIÓN DEL OBJETO DE LA SOLICITUD

Ver Hoja Adicional

De acuerdo con la Clasificación Internacional de Patentes (CIP) o según la clasificación nacional y CIP.

B. SECTORES COMPRENDIDOS POR LA BÚSQUEDA

Documentación mínima buscada (sistema de clasificación seguido de los símbolos de clasificación)

C07C, A61K, A61P

Otra documentación consultada, además de la documentación mínima, en la medida en que tales documentos formen parte de los sectores comprendidos por la búsqueda

Bases de datos electrónicas consultadas durante la búsqueda internacional (nombre de la base de datos y, si es posible, términos de búsqueda utilizados)

EPODOC, INVENES, WPI, NPL, EMBASE, BIOSIS, MEDLINE, XPESP, REGISTRY, HCAPLUS

C. DOCUMENTOS CONSIDERADOS RELEVANTES

Categoría*	Documentos citados, con indicación, si procede, de las partes relevantes	Relevante para las reivindicaciones nº
A	PEREIRA-CARO, G. ET AL.: "Antioxidant activity evaluation of alkyl hydroxytyrosyl ethers, a new class of hydroxytyrosol derivatives" Food chemistry, 2009, vol. 115, páginas 86-91, página 87, figura 1, fórmulas 2-9.	1-27
A	FR 2919800 A1 (BIOCHIMIE APPLIQUEE SOLABIA SA) 06.08.2007, reivindicaciones	1-27
A	TRUJILLO, M. ET AL.: "Lipophilic hydroxytyrosyl esters. Antioxidant activity in lipid matrices and biological systems". Journal of agricultural and food chemistry, 2006, vol. 54, páginas 3779-3785, página 3782, figura 1	1-27
A	US 20030225160 A1 (GEERLINGS ET AL) 04.12.2003, fórmulas 3 y 4	1-27

En la continuación del recuadro C se relacionan otros documentos Los documentos de familias de patentes se indican en el anexo

<p>* Categorías especiales de documentos citados:</p> <p>"A" documento que define el estado general de la técnica no considerado como particularmente relevante.</p> <p>"E" solicitud de patente o patente anterior pero publicada en la fecha de presentación internacional o en fecha posterior.</p> <p>"L" documento que puede plantear dudas sobre una reivindicación de prioridad o que se cita para determinar la fecha de publicación de otra cita o por una razón especial (como la indicada).</p> <p>"O" documento que se refiere a una divulgación oral, a una utilización, a una exposición o a cualquier otro medio.</p> <p>"P" documento publicado antes de la fecha de presentación internacional pero con posterioridad a la fecha de prioridad reivindicada.</p>	<p>"T" documento ulterior publicado con posterioridad a la fecha de presentación internacional o de prioridad que no pertenece al estado de la técnica pertinente pero que se cita por permitir la comprensión del principio o teoría que constituye la base de la invención.</p> <p>"X" documento particularmente relevante; la invención reivindicada no puede considerarse nueva o que implique una actividad inventiva por referencia al documento aisladamente considerado.</p> <p>"Y" documento particularmente relevante; la invención reivindicada no puede considerarse que implique una actividad inventiva cuando el documento se asocia a otro u otros documentos de la misma naturaleza, cuya combinación resulta evidente para un experto en la materia.</p> <p>"&" documento que forma parte de la misma familia de patentes.</p>
--	--

Fecha en que se ha concluido efectivamente la búsqueda internacional.
26/04/2012

Fecha de expedición del informe de búsqueda internacional.
09 de mayo de 2012 (09/05/2012)

Nombre y dirección postal de la Administración encargada de la búsqueda internacional
OFICINA ESPAÑOLA DE PATENTES Y MARCAS
Paseo de la Castellana, 75 - 28071 Madrid (España)
Nº de fax: 91 349 53 04

Funcionario autorizado
H. Aylagas Cancio
Nº de teléfono 91 3498563

CLASIFICACIONES DE INVENCION

C07C43/164 (2006.01)

A61K31/075 (2006.01)

A61P3/00 (2006.01)