



19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 311 697**

51 Int. Cl.:  
**C07C 49/733** (2006.01)  
**C07C 49/743** (2006.01)  
**C07C 69/013** (2006.01)  
**A61K 31/122** (2006.01)  
**A61K 31/215** (2006.01)  
**A61P 25/28** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **03718778 .8**  
96 Fecha de presentación : **18.04.2003**  
97 Número de publicación de la solicitud: **1497250**  
97 Fecha de publicación de la solicitud: **19.01.2005**

54 Título: **Derivados de hiperforina, su uso y formulaciones que los contienen.**

30 Prioridad: **23.04.2002 IT MI02A0872**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:  
**16.02.2009**

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:  
**16.02.2009**

73 Titular/es: **INDENA S.p.A.**  
**Viale Ortles, 12**  
**20139 Milano, IT**

72 Inventor/es: **Bombardelli, Ezio;**  
**Morazzoni, Paolo;**  
**Riva, Antonella y**  
**Fuzzati, Nicola**

74 Agente: **Carpintero López, Mario**

ES 2 311 697 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre concesión de Patentes Europeas).

## DESCRIPCIÓN

Derivados de hiperforina, su uso y formulaciones que los contienen.

5 **Campo de la invención**

La presente invención se refiere a derivados de hiperforina y adhiperforina y a su uso en el campo farmacéutico y/o nutricional, en particular en el tratamiento de depresión y enfermedad de Alzheimer.

10

**Antecedentes tecnológicos**

15 Las sumidades floridas de *Hypericum perforatum* contienen un número de clases de sustancias estructuralmente diferentes que actúan directa o indirectamente sobre el sistema nervioso central. Los mecanismos de acción de estos compuestos son diferentes y comprenden actividad contra MAO (Suzuki OR. y cols. Planta Med., 272-4, 1984), actividad sobre la liberación y recaptación de serotonina (Muller W. E. y cols Pharmacopsychiatry, 30, 102-107, 1997) y actividad benzodiazepinoide (Coot J.M. Pharmacopsychiatry 30,108-112, 1997).

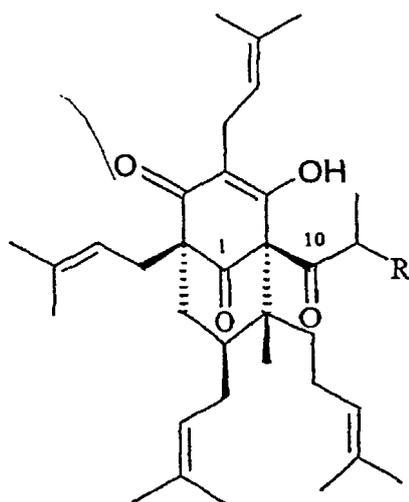
20 La hiperforina, un derivado de la floroglucina, es uno de los componentes principales de la fracción lipófila de las sumidades floridas de *Hypericum perforatum*; dicha fracción también contiene adhiperforina, un homólogo superior de la hiperforina, aun en una concentración menor (Erdelmeier C.A.J., Pharmacopsychiatry, 31, 2-6, 1998).

25

30

35

40



45

Hiperforina: R = CH<sub>3</sub>  
Adhiperforina: R = CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>

50 La hiperforina ha sido últimamente objeto de numerosos estudios que establecen su importante papel como antidepresivo (Pharmacopsychiatry, 31 Supl. 1, 1-60. 1998). Además, está reconocido que los extractos de *Hypericum perforatum* pueden usarse para la profilaxis y el tratamiento de enfermedades neurodegenerativas, entre otras la enfermedad de Alzheimer (documentos WO/9940905, WO0057707). En particular, se describieron las sales de hiperforina y adhiperforina con cationes inorgánicos o sales de amonio para este fin (documento WO9941220).

55

A partir de la bibliografía es sabido que la hiperforina es poco estable en las condiciones habituales de extracción y almacenamiento; según el documento WO 97/13489, el contenido en hiperforina de un extracto de hipérico con agua y alcohol desciende ya después de unas pocas semanas. El documento WO 97/13489 indica además que, para obtener extractos estables de hiperforina, debería haber presentes antioxidantes durante todo el proceso (extracción, purificación y almacenamiento). Por lo tanto es evidente que la elevada inestabilidad de la hiperforina hace bastante difícil la preparación de formulaciones farmacéuticas de hiperforina. Para obviar dicho inconveniente, recientemente se han preparado compuestos más estables que la hiperforina, tales como las sales que se describen en el documento WO 99/41220 y los derivados con funciones hidroxilo (documento WO 99/64388) que se citan anteriormente.

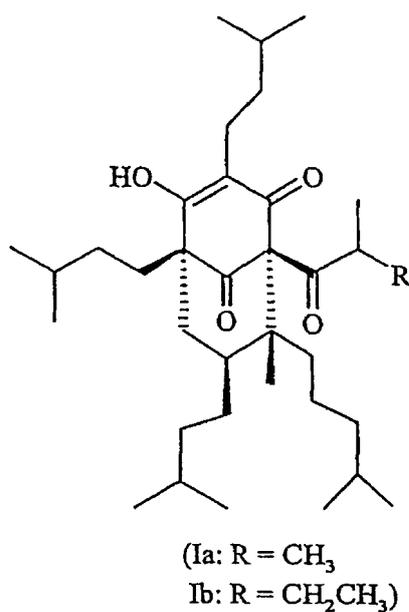
65 Es sabido además (Bystrov y cols., Bioorg. Khim, 1978) que la hiperforina y la adhiperforina pueden transformarse en los octahidroderivados correspondientes, octahidrohiperforina (Ia) y octahidroadhiperforina (Ib), mediante reducción catalítica de las cadenas laterales de isopreno

5

10

15

20



25

o en los tetrahydroderivados correspondientes, tetrahidrohiperforina (Ic) y tetrahidroadhyperforina (Id), mediante reducción de los grupos ceto de las posiciones 1 y 10 a los grupos hidroxilo con hidruros metálicos.

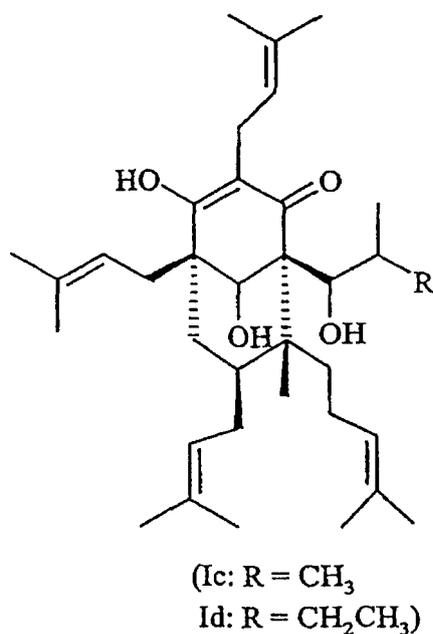
30

35

40

45

50



55

### Descripción detallada de la invención

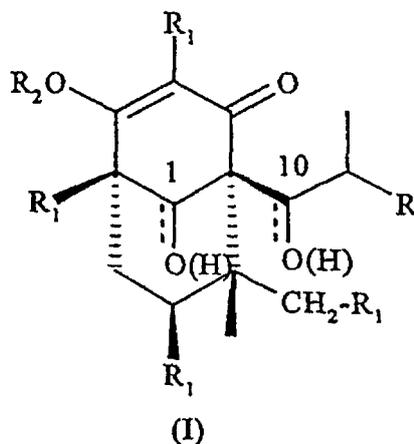
60

Ahora se ha encontrado que los derivados de hiperforina y adhyperforina que pueden obtenerse mediante reducción de todos los enlaces dobles de las cadenas de isopreno y/o mediante reducción de los grupos ceto de las posiciones 1 y 10 a grupos hidroxilo no sólo tienen buena estabilidad, sino que también poseen actividades antidepresivas, ansiolíticas y antineurodegenerativas sorprendentemente más elevadas que la hiperforina y la adhyperforina.

65

# ES 2 311 697 T3

Objeto de la presente invención, por lo tanto, es el uso de derivados de hiperforina y adhiperforina de la fórmula (I)

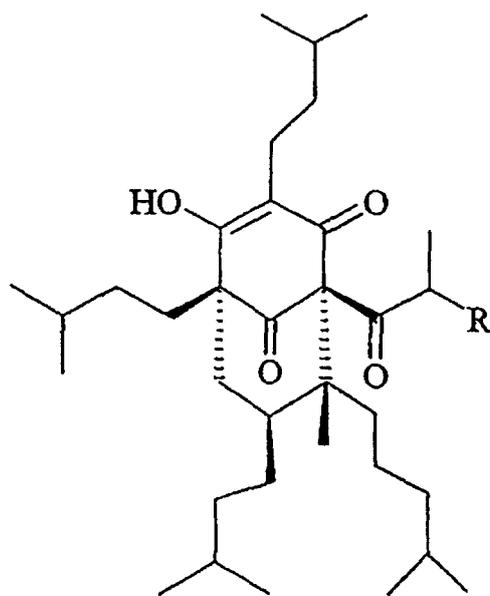


en la que R es metilo o etilo, R<sub>2</sub> es hidrógeno, un catión de base inorgánica u orgánica farmacéuticamente aceptable o un resto acilo C<sub>2</sub>-C<sub>5</sub> lineal o ramificado, y en la que, de forma alternativa:

- a) R<sub>1</sub> es 3-metil-but-1-ilo y hay grupos oxo presentes en las posiciones 1 y 10;
- b) R<sub>1</sub> es 3-metil-2-buten-1-ilo y hay grupos hidroxilo presentes en las posiciones 1 y 10;
- c) R<sub>1</sub> es 3-metil-but-1-ilo y hay grupos hidroxilo presentes en las posiciones 1 y 10.

para la preparación de medicamentos, en particular para la preparación de medicamentos para el tratamiento de depresión y enfermedad de Alzheimer.

Los compuestos preferidos de la fórmula (I) tal como se ha definido en a) son aquellos en los que R<sub>2</sub> es hidrógeno, en la siguiente definición de octahidrohiperforina (Ia) y octahidroadhiperforina (Ib):



(Ia: R = CH<sub>3</sub>  
Ib: R = CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)

# ES 2 311 697 T3

Los compuestos preferidos de la fórmula (I) tal como se ha definido en b) son aquellos en los que  $R_2$  es hidrógeno (en la siguiente definición de tetrahidrohiperforina Ic y tetrahidroadhiperforina Id), siendo la tetrahidrohiperforina (Ic) la más preferida:

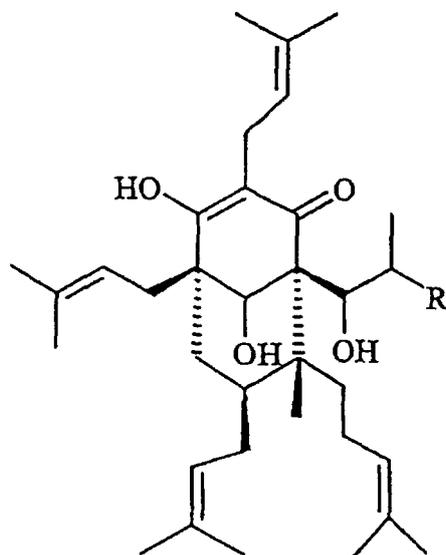
5

10

15

20

25



(Ic:  $R = CH_3$   
Id:  $R = CH_2CH_3$ )

30

Los compuestos preferidos de la fórmula (I) tal como se ha definido en c) son aquellos en los que  $R_2$  es hidrógeno (en la siguiente definición de dodecahidrohiperforina Ie y dodecahidroadhiperforina If), dodecahidrohiperforina (Ie):

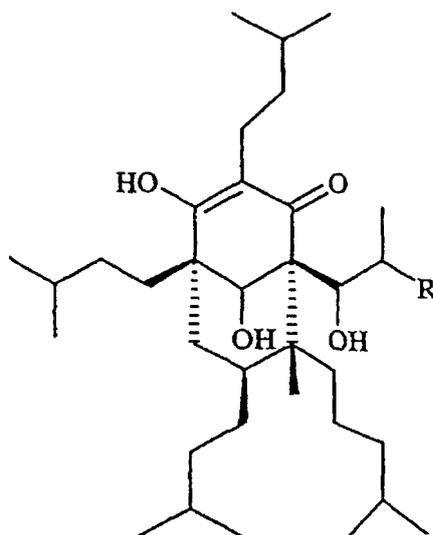
35

40

45

50

55



(Ie):  $R = CH_3$   
(If):  $R = CH_2CH_3$

60

65

## ES 2 311 697 T3

Compuestos preferidos adicionales de la fórmula (I) tal como se ha definido en a) son aquellos en los que R<sub>2</sub> es litio (sal de litio de octahidrohiperforina Ig y sal de litio de octahidroadhiperforina Ih), siendo la tetrahidrohiperforina (Ic) más preferida la sal de litio de octahidrohiperforina (Ig):

5

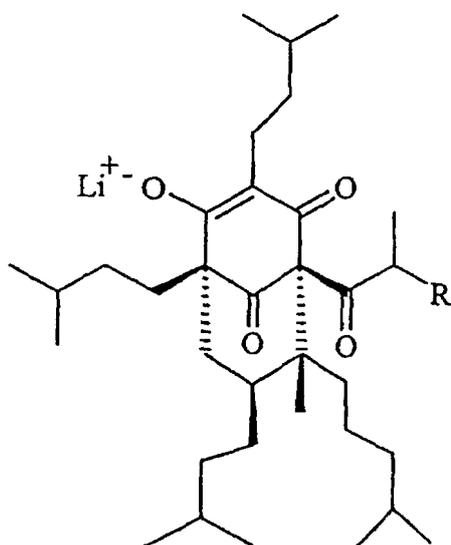
10

15

20

25

30



(Ig: R = CH<sub>3</sub>  
Ih: R = CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)

35

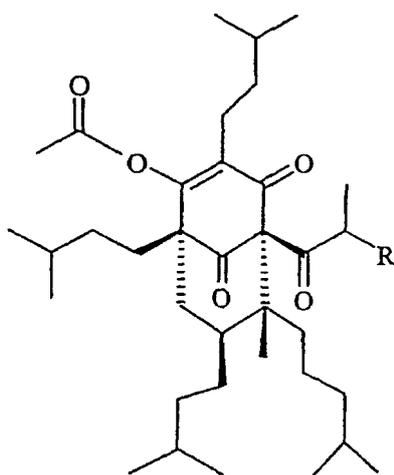
Compuestos preferidos adicionales de la fórmula (I) tal como se ha definido en a) son aquellos en los que R<sub>2</sub> es acetilo (acetiloctahidrohiperforina Ii y acetiloctahidroadhiperforina II), siendo la tetrahidrohiperforina (Ic) más preferida la acetiloctahidrohiperforina (Ii):

40

45

50

55



(Ii: R = CH<sub>3</sub>  
II: R = CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)

60

La dodecahidrohiperforina (Ie), dodecahidroadhiperforina (If), acetiloctahidrohiperforina (Ii) y acetiloctahidroadhiperforina (II) son compuestos novedosos y también son parte de la presente invención.

65

Los compuestos de las fórmulas (Ia) y (Ib) se obtienen mediante reducción de las cadenas laterales de isopreno mediante hidrogenación catalítica, usando por ejemplo paladio sobre carbono o níquel Raney.

## ES 2 311 697 T3

Los compuestos de la fórmula (Ic) y (Id) se obtienen mediante reducción de los grupos ceto de las posiciones 1 y 10 con hidruros, que se seleccionan por ejemplo a partir de NaBH<sub>4</sub>, Redal<sup>®</sup>, Vitride<sup>®</sup>, LiAlH<sub>4</sub>.

Los compuestos de la fórmula (Ie) y (If) se obtienen reduciendo primero las cadenas laterales de isopreno y después los grupos ceto de las posiciones 1 y 10 de acuerdo con lo que se describe anteriormente.

Los compuestos de la fórmula (I) en los que R<sub>2</sub> es un catión de base inorgánica u orgánica o un resto acilo, puede prepararse a partir de compuestos de la fórmula (I) en los que R<sub>2</sub> es hidrógeno mediante salificación o esterificación con procedimientos convencionales.

El procedimiento para la preparación de los compuestos de la invención a partir de las sumidades floridas de *Hypericum perforatum* puede resumirse de la forma siguiente:

Las sumidades floridas de *Hypericum perforatum* pueden extraerse con alcoholes o cetonas alifáticas, ya sean puros o en una mezcla de los mismos con agua o con gas en condiciones supercríticas; el extracto resultante se fracciona entre n-hexano y soluciones acuosas de alcoholes alifáticos. La solución en hexano se extrae con metanol alcalino para extraer hiperforina y adhiperforina. La solución metanólica se acidifica, después se trata con una resina de intercambio iónico ligeramente básica que, de forma selectiva, retiene hiperforina y adhiperforina. La resina se eluye con metanol ácido y el eluido se concentra a bajo volumen, después se diluye con agua y se vuelve a extraer con n-hexano. La solución en hexano se concentra a bajo volumen y el concentrado resultante está listo para su derivatización. El residuo se toma en disolventes clorados y a ello se añade el reactivo adecuado, de acuerdo con los procedimientos que se indican en los ejemplos.

Los compuestos de la invención han demostrado un efecto antidepresivo, que se evaluó en ratas con la prueba de natación forzada, evaluando los parámetros: forcejeo, flotación y natación de acuerdo con lo que describen Cervo y cols. en *Neuropharmacology*, 26, 14969-72, 1987. Los compuestos se administraron en 3 dosis: 30 minutos después de la prueba previa, 5 horas y 30 minutos antes de la prueba. Los resultados que se recogen en la Tabla siguiente prueban que los compuestos de la invención son más activos que la hiperforina progenitora.

30

35

40

45

50

55

Tratamiento mg/kg	Forcejeo (seg.)	Flotación (seg.)	Natación (seg.)
Vehículo	7,0 ± 2,4	174,5 ± 15,9	118,5 ± 15,8
Sal de litio de octahidrohiperforina 6,25	63,1 ± 5,8	59,5 ± 11,3	177,4 ± 14,9
Tetrahidrohiperforina 6,25	51,4 ± 4,1	68,4 ± 7,6	193,4 ± 13,2
Dodecahidrohiperforina 6,25	62,13 ± 5,1	55,1 ± 6,2	169,5 ± 10,1
Acetiloctahidrohiperforina 6,25	73,9 ± 5,9	68,4 ± 5,7	171,9 ± 11,4
Hiperforina 6,25	30,4 ± 4,6	60,4 ± 7,3	99,3 ± 10,6
Desipramina 10	148,3 ± 12,6	53,0 ± 9,2	98,8 ± 7,9

Los compuestos de la invención también demostraron ser particularmente activos contra la enfermedad de Alzheimer, debido a su capacidad de aumentar las APP, la proteína precursora del Alzheimer (APP) soluble e inactiva. De hecho, también es sabido que la escisión proteolítica de la proteína precursora del Alzheimer (APP) está mediada tanto por  $\beta$ -secretasa como por  $\gamma$ -secretasa, que inducen una producción aumentada del péptido amiloide Ab1-42 (que también desempeña un papel central en la aparición de la enfermedad de Alzheimer), y  $\alpha$ -secretasa, que da lugar a APP solubles que no presentan actividad patógena (Eslr W.P., Wolfe M.S., *Science*, 293, 1449-54, 2001).

El efecto de los compuestos de la invención sobre la liberación de las APP producidas por  $\alpha$ -secretasa se evaluó en el medio de cultivo de una línea celular de neuroblastoma (SH-SY5Y) de acuerdo con el procedimiento que describen Galbete J.L. y cols. en *Biochem J.* 348, 307-313, 2000.

## ES 2 311 697 T3

Los resultados que se recogen en la Tabla siguiente muestran que los compuestos analizados activan el metabolismo de APP mediado por  $\alpha$ -secretasa, que induce un aumento de las APP segregadas al medio de cultivo:

	APP%
Controles	100
Hiperforina 10 $\mu$ M	296
Sal litio de octahidrohiperforina 10 $\mu$ M	1383
Tetrahidrohiperforina 10 $\mu$ M	926
Dodecahidrohiperforina 10 $\mu$ M	879
Acetiloctahidrohiperforina 10 $\mu$ M	954

Los compuestos de la invención pueden formularse de acuerdo con técnicas convencionales, por ejemplo de acuerdo con lo que se describe en Remington's Pharmaceutical Sciences Handbook, XVII Ed. Mack Pub., N.Y., EE. UU., en forma de cápsulas de gelatina blandas, de cápsulas de gelatina duras, comprimidos, supositorios; preferiblemente el extracto de la invención se formula en cápsulas de gelatina blanda o en formulaciones de liberación controlada. Las dosis varían en el intervalo de 10 a 100 mg por monodosis en las formulaciones habituales y hasta 200 mg en las formulaciones de liberación controlada, siendo en este caso la dosis sugerida de 200 mg por dosis/día. Además, los compuestos pueden administrarse mediante liberación controlada por vía transdérmica aplicando la formulación en el área proximal de las derivaciones de la arteria carótida cerebral. Las dosis de compuesto en estas formulaciones varía en el intervalo desde de 10 hasta 100 mg por dosis/día.

Los ejemplos que se reseñan a continuación en el presente documento ilustran la invención en mayor detalle.

### Ejemplos

#### Ejemplo 1

##### *Preparación de hiperforina*

Se extraen 10 kg de sumidades floridas de *Hypericum perforatum* y 30 l de metanol en una planta de extracción de 50 l y la masa se deja reposar a temperatura ambiente durante 3 horas; la extracción se repite 3 veces más, después, los extractos combinados se concentran a vacío a 5 kg y el concentrado se extrae con 3 x 5 l de hexano. La solución de agua y metanol se desecha, mientras la de hexano se vuelve a extraer con metanol alcalino (KOH) hasta el agotamiento de la hiperforina y adhiperforina.

Esta solución se neutraliza y se filtra a través de una resina de Amberlita ligeramente básica, que retiene selectivamente hiperforina y adhiperforina; el producto retenido se vuelve a eluir con metanol acidificado con ácido fosfórico; el eluido metanólico se concentra a vacío a 25°C, se diluye con agua y se vuelve a extraer con n-hexano hasta el agotamiento de la hiperforina.

Las fases orgánicas combinadas se decoloran con 0,3% de carbono, después se secan sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  y se concentran a un aceite por debajo de 40°C a vacío. Después de la solidificación, el aceite proporciona una cera (0,52 kg) que contiene aprox. 90% de hiperforina.

#### Ejemplo 2

##### *Preparación de sal de dicitlohexilamonio de octahidrohiperforina*

Se disuelven 50 g de hiperforina obtenidos como se describe en el Ejemplo 1 en 500 ml de acetato de etilo en presencia de 2 g de paladio al 5% sobre carbono y se hidrogena hasta la completa absorción del hidrógeno. El catalizador se elimina por filtración, la solución se concentra a sequedad a vacío y el residuo se disuelve en n-hexano. A la solución se añade una cantidad estequiométrica de dicitlohexilamina, obteniendo una cristalización lo suficientemente selectiva de la sal correspondiente.

Se obtienen 62 g de sal de dicitlohexilamonio de octahidrohiperforina, que tiene las siguientes características espectroscópicas:

## ES 2 311 697 T3

RMN de  $^1\text{H}$  (300 MHz  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  3,03 (2H, m, CH-DCHA), 2,55-2,30, 2,10-1,76 (20H, m,  $\text{CH}_2$ -DCHA), 1,70-1,10 (22H, m, H-4, H-11,  $\text{CH}_2$ -5,  $\text{CH}_2$ -15,  $\text{CH}_2$ -16,  $\text{CH}_2$ -17,  $\text{CH}_2$ -21,  $\text{CH}_2$ -22,  $\text{CH}_2$ -26,  $\text{CH}_2$ -27,  $\text{CH}_2$ -31,  $\text{CH}_2$ -32), 0,97-0,83 (24H, d,  $\text{CH}_3$ -19,  $\text{CH}_3$ -20,  $\text{CH}_3$ -24,  $\text{CH}_3$ -25,  $\text{CH}_3$ -29,  $\text{CH}_3$ -30,  $\text{CH}_3$ -34,  $\text{CH}_3$ -35), 1,19, 1,12 (6H, d,  $J = 6,5$  Hz,  $\text{CH}_3$ -12,  $\text{CH}_3$ -13), 0,91 (3H, s,  $\text{CH}_3$ -14).

5

RMN de  $^{13}\text{C}$  (75 MHz  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  213,1, 211,1, 186,3, 183,6 119,0, 82,5, 60,8, 53,5, 47,5, 44,2, 41,3, 41,0, 40,9, 38,2, 38,1, 37,8, 33,8, 31,0, 30,7, 30,0, 29,4, 28,8, 28,3, 27,9, 27,1, 25,4, 25,1, 24,9, 23,5, 23,2, 23,1, 22,9, 22,8, 22,7, 22,5, 13,7. EM IES  $m/z$  567 [ $\text{M}+\text{Na}^+$ ] (100), 1111 [ $2\text{M}+\text{Na}^+$ ] (91).

10

### Ejemplo 3

#### *Preparación de tetrahidrohiperforina*

15 Se disuelven 2 g de hiperforina (PM = 536,01) en 20 ml de THF con agitación magnética; a la solución se añade  $\text{LiAlH}_4$  en gran exceso (1 g, 0,026 mol, PM = 38). El progreso de la reacción se controla mediante TLC (eluyente éter de petróleo/EtOAc 9:1). Después de diez minutos la reacción se ha completado.

20 Se añade  $\text{Na}_2\text{SO}_4 \cdot 10\text{H}_2\text{O}$  sobre Celite (3:1 en peso) para destruir el exceso de reactivo: la reacción es muy exotérmica, por lo tanto debería enfriarse sobre hielo. Parte del disolvente se evapora debido al calor que se genera. La mezcla se filtra a través de Celite y el filtrado se lava tres veces con 20 ml de AcOEt. La solución se introduce en un matraz de base redonda de 150 ml con cuello y el disolvente se evapora completamente.

25 La mezcla resultante se purifica mediante cromatografía en columna, usando una columna de 200 ml con 100 ml de gel de sílice y éter de petróleo/EtOAc 95:5 como mezcla eluyente. Se recogen fracciones de eluido de aprox. 20 ml y el contenido se evalúa por TLC (éter de petróleo/EtOAc 9:1). El producto más abundante (1,5 g), cristalizado de metanol tiene las siguientes propiedades espectroscópicas:

30 RMN de  $^1\text{H}$  (300 MHz  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  5,11 (1H, m, H-22), 5,00 (3H, m, H-17, H-27, H-32), 3,11 (1H, dd,  $J = 14,0$ , 7,4 Hz,  $\text{CH}_2$ -26), 2,92 (1H, dd,  $J = 14,0$ , 7,0 Hz,  $\text{CH}_2$ -26), 2,50-1,35 (12H, m, H-4, H-11,  $\text{CH}_2$ -5,  $\text{CH}_2$ -15,  $\text{CH}_2$ -16,  $\text{CH}_2$ -21,  $\text{CH}_2$ -31), 1,80-1,52 (24H, s,  $\text{CH}_3$ -19,  $\text{CH}_3$ -20,  $\text{CH}_3$ -24,  $\text{CH}_3$ -25,  $\text{CH}_3$ -29,  $\text{CH}_3$ -30,  $\text{CH}_3$ -34,  $\text{CH}_3$ -35), 1,19-0,95 (9H, d,  $\text{CH}_3$ -12,  $\text{CH}_3$ -13,  $\text{CH}_3$ -14).

35 RMN de  $^{13}\text{C}$  (75 MHz  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  200,5, 174,3, 134,1, 132,6, 131,2 130,6, 125,8, 123,9, 122,6, 120,5; 119,4, 79,2, 73,1, 39,6, 37,2, 30,5, 32,8, 31,3, 30,2, 26,1, 26,0, 25,8, 23,5, 23,1, 21,9, 20,0, 18,3, 18,1, 17,8, 15,6. EM IES  $m/z$  1103 [ $2\text{M}+\text{Na}^+$ ] (100), 541 [ $\text{M}+\text{H}^+$ ] (25), 563 [ $\text{M}+\text{Na}^+$ ] (12).

### Ejemplo 4

40

#### *Preparación de sal de litio de octahidrohiperforina*

45 Se eluyen 15 g de sal de dicitclohexilamonio de octahidrohiperforina en una resina ácida (Dowex 50X8, 300 g) con 600 ml de metanol. Se obtienen 11,01 g de octahidrohiperforina, a los que se añade 0,8745 g de LiOH monohidratado disuelto en agua. La mezcla se evapora a sequedad obteniendo 11,41 g de sal de litio que tiene las siguientes características espectroscópicas:

50 RMN de  $^1\text{H}$  (300 MHz  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  1,93-1,00 (22H, m, H-4, H-11,  $\text{CH}_2$ -5,  $\text{CH}_2$ -15,  $\text{CH}_2$ -16,  $\text{CH}_2$ -17,  $\text{CH}_2$ -21,  $\text{CH}_2$ -22,  $\text{CH}_2$ -26,  $\text{CH}_2$ -27,  $\text{CH}_2$ -31,  $\text{CH}_2$ -32), 1,00-0,80 (24H, d,  $\text{CH}_3$ -19,  $\text{CH}_3$ -20,  $\text{CH}_3$ -24,  $\text{CH}_3$ -25,  $\text{CH}_3$ -29,  $\text{CH}_3$ -30,  $\text{CH}_3$ -34,  $\text{CH}_3$ -35), 1,20, 1,06 (6H, d,  $J = 6,3$  Hz,  $\text{CH}_3$ -12,  $\text{CH}_3$ -13), 0,91 (3H, s,  $\text{CH}_3$ -14).

55 RMN de  $^{13}\text{C}$  (75 MHz  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  211,4, 191,3, 184,6, 82,7, 61,5, 51,3, 47,7, 41,5, 40,5, 38,2, 37,9, 37,7, 33,9, 30,5, 29,6, 28,7, 28,3, 28,1, 27,1, 23,3, 23,1, 23,0, 22,8, 22,7, 22,4, 22,0, 14,0. EM IES  $m/z$  551 [ $\text{M}+\text{H}^+$ ] (100), 557 [ $\text{M}+\text{Li}^+$ ] (40), 1102 [ $2\text{M}+\text{H}^+$ ] (71), 1108 [ $\text{M}+\text{Li}^+$ ] (75).

### Ejemplo 5

60

#### *Preparación de dodecahidrohiperforina*

65 Se disuelven 1,72 g de octahidrohiperforinato de dicitclohexilamonio (PM = 716; 2,41 mmol) en 20 ml de THF, con agitación magnética; a la solución se añade un gran exceso (3,5 g) de  $\text{LiAlH}_4$  (PM = 38; 0,092 mol). El progreso de la reacción se controla mediante TLC (eluyente éter de petróleo/EtOAc 9:1). Después de diez minutos la reacción se ha completado.

El exceso de reactivo se destruye tal como se describe en el ejemplo 5. La mezcla se filtra y el residuo se lava cuidadosamente con acetato de etilo. La solución se evapora a sequedad, la reacción en bruto se disuelve en 15 ml de éter de petróleo/éter etílico 3:1 y la solución se introduce en un embudo separador de 150 ml. La fase orgánica se

## ES 2 311 697 T3

lava tres veces con ácido sulfúrico 2 N y posteriormente con salmuera. La fase acuosa se desecha, la orgánica se seca sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  y se concentra a sequedad. El producto resultante se purifica mediante cromatografía en columna sobre 75 g de gel de sílice, eluyendo el compuesto deseado con éter de petróleo/acetato de etilo 99: 1. Se obtienen 0,9 g de dodecahidrohiperforina, que tiene las siguientes características espectroscópicas: EIMS m/z 548  $[\text{M}]^+$ .

5

### Ejemplo 6

#### *Preparación de acetiloctahidrohiperforina*

10 Se disuelven 300 mg de acetilhiperforina (PM =578; 0,52 mmol) en 3 ml de MeOH en un matraz de fondo redondo de dos bocas, después se añade el catalizador (Pd al 5% sobre carbono). La reacción se controla mediante TLC (éter de petróleo/EtOAc 95:5 R<sub>f</sub>p = 0,43; R<sub>f</sub>a = 0,52). Después de cuatro horas, se ha completado la reacción. El catalizador se elimina por filtración a través de una capa de Celite, después el metanol se elimina por evaporación.

15 El producto de reacción se purifica mediante cromatografía en columna en 30 g de gel de sílice, eluyendo con una mezcla de éter de petróleo y acetato de etilo 9:1. La cristalización a partir de metanol proporciona 150 mg del compuesto deseado que tiene las siguientes características espectroscópicas: EIMS m/z 586  $[\text{M}]^+$ .

20

25

30

35

40

45

50

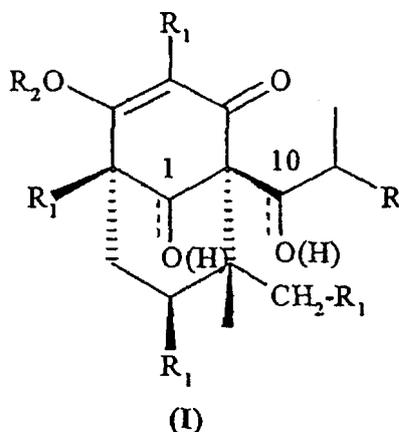
55

60

65

## REIVINDICACIONES

1. Derivados de hiperforina y adhiperforina de la fórmula (I)



en la que R es metilo o etilo, R<sub>2</sub> es hidrógeno, un catión de base inorgánica u orgánica farmacéuticamente aceptable o un resto acilo C<sub>2</sub>-C<sub>5</sub> lineal o ramificado, y en la que, de forma alternativa:

- 25
- a) R<sub>1</sub> es 3-metil-but-1-ilo y hay grupos oxo presentes en las posiciones 1 y 10;
- b) R<sub>1</sub> es 3-metil-2-buten-1-ilo y hay grupos hidroxilo presentes en las posiciones 1 y 10;
- 30 c) R<sub>1</sub> es 3-metil-but-1-ilo y hay grupos hidroxilo presentes en las posiciones 1 y 10; para usar como medicamentos.

2. Derivados tal como se reivindican en la reivindicación 1 para la preparación de medicamentos para usar en el tratamiento de depresión y enfermedad de Alzheimer.

35 3. Derivados tal como se reivindican en las reivindicaciones 1 ó 2 en los que R<sub>2</sub> es hidrógeno.

4. Derivados tal como se reivindican en las reivindicaciones 1 ó 2 en los que R<sub>2</sub> es litio, R<sub>1</sub> es 3-metil-but-1-ilo y hay grupos oxo presentes en las posiciones 1 y 10.

40 5. Derivado tal como se reivindica en la reivindicación 4 en el que R es metilo.

6. Derivados tal como se reivindican en las reivindicaciones 1 ó 2 en los que R<sub>2</sub> es acetilo, R<sub>1</sub> es 3-metil-but-1-ilo y hay grupos oxo presentes en las posiciones 1 y 10.

45 7. Derivado tal como se reivindica en la reivindicación 6 en el que R es metilo.

8. Un compuesto que se selecciona a partir de:

50 dodecahidrohiperforina (Ie), dodecahidroadhiperforina (If), acetilooctahidrohiperforina (Ih) y acetilooctahidroadhiperforina (Ii).

9. Composiciones farmacéuticas que contienen los compuestos de la reivindicación 4.

55

60

65