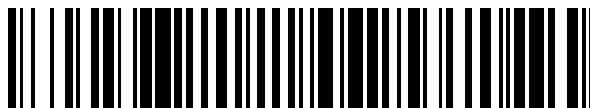


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 802 814**

21 Número de solicitud: 201930649

51 Int. Cl.:

C07D 211/78 (2006.01)

C07D 401/12 (2006.01)

A61K 31/44 (2006.01)

A61P 35/00 (2006.01)

12

PATENTE DE INVENCION CON EXAMEN

B2

22 Fecha de presentación:

12.07.2019

43 Fecha de publicación de la solicitud:

21.01.2021

Fecha de concesión:

20.10.2021

45 Fecha de publicación de la concesión:

27.10.2021

73 Titular/es:

UNIVERSIDAD DE MURCIA (100.0%)
Campus Universitario de Espinardo. Edificio de
Servicios Integrados (Facultad de Medicina), 3^apta.
30100 Espinardo (Murcia) ES

72 Inventor/es:

GARCÍA CARMONA, Francisco;
GANDÍA HERRERO, Fernando;
HENAREJOS ESCUDERO, Paula;
HERNÁNDEZ GARCÍA, Samanta y
GUERRERO RUBIO, María Alejandra

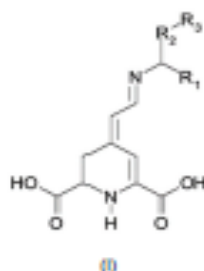
74 Agente/Representante:

ILLESCAS TABOADA, Manuel

54 Título: **BETAXANTINAS DERIVADAS DE TRIPTÓFANO Y FENILETILAMINA PARA USO EN EL TRATAMIENTO Y/O PREVENCIÓN DEL CÁNCER**

57 Resumen:

Betaxantinas derivadas de triptófano y feniletilamina para uso en el tratamiento y/o prevención del cáncer. Se describen compuestos de fórmula (I),



de la familia de las betaxantinas, o de composiciones farmacéuticas que los comprenden, para uso en el tratamiento y/o prevención del cáncer y/o tumores. Asimismo, se describe el uso de composiciones nutracéuticas para la prevención del cáncer o como composiciones quimiopreventivas, que comprenden dichos compuestos de fórmula (I).

Aviso: Se puede realizar consulta prevista por el art. 41 LP 24/2015. Dentro de los seis meses siguientes a la publicación de la concesión en el Boletín Oficial de la Propiedad Industrial cualquier persona podrá oponerse a la concesión. La oposición deberá dirigirse a la OEPM en escrito motivado y previo pago de la tasa correspondiente (art. 43 LP 24/2015).

ES 2 802 814 B2

DESCRIPCIÓN

BETAXANTINAS DERIVADAS DE TRIPTÓFANO Y FENILETILAMINA PARA USO EN EL TRATAMIENTO Y/O PREVENCIÓN DEL CÁNCER

CAMPO DE LA INVENCION

5 La presente invención describe compuestos de fórmula (I), de la familia de las betaxantinas, concretamente betaxantinas derivadas de triptófano y feniletilamina, o de composiciones farmacéuticas que los comprenden, para uso en el tratamiento y/o prevención del cáncer y/o de tumores. Asimismo, se describe el uso de composiciones nutracéuticas y alimentarias para la prevención del cáncer o como composiciones quimiopreventivas, que comprenden dichos
10 compuestos de fórmula (I).

ANTECEDENTES DE LA INVENCION

El cáncer es una enfermedad frecuente y en ocasiones letal. A medida que la población humana envejece, aumenta la incidencia de cáncer y, con ello, la urgencia de desarrollar
15 fármacos antineoplásicos más potentes y menos tóxicos. Las plantas son una fuente de fitoquímicos los cuales podrían ser moléculas más seguras y efectivas en la quimiopreención y tratamiento para mejorar la salud del paciente oncológico. Ciertos fitoquímicos son capaces de inducir respuestas biológicas en células animales, incluida la inhibición de enzimas, la actividad antioxidante y la regulación de las vías de señalización celular (Pratheeshkumar *et*
20 *al.*, *BioMed Research International*, 2015. DOI: 10.1155/2015/324021).

Las betalaínas son pigmentos vegetales nitrogenados solubles en agua que son característicos de las plantas del orden de las Caryophyllales. Este tipo de compuestos se producen al fusionarse el ácido betalámico - unidad estructural de todas las betalaínas- con aminas o aminoácidos (Gandía-Herrero & García-Carmona, *Trends in Plant Science*, 2013.
25 DOI: 10.1016/j.tplants.2013.01.003).

Generalmente, las betalaínas se clasifican en dos grupos dependiendo de su color: son betacianinas todas aquellas betalaínas que presentan una coloración violeta y son betaxantinas aquellas que son amarillas. Sin embargo, el color poco o nada informa de la estructura química de la molécula y de sus grupos funcionales, siendo éstos (estructura y
30 grupos) los auténticos responsables de su capacidad química y de su actividad biológica.

Desde el punto de vista estructural las betalaínas se clasifican en dos grandes grupos: (1) aquéllas que presentan una carga positiva neta por comprender en su estructura un grupo amonio cuaternario (iminio), como son las betacianinas o la indicaxantina (ver Figura 1); y (2) aquellas estructuras que tienen una imina sin carga neta positiva, entre las que se encuentran

las vulgaxantinas (I, II, III, IV), la triptófano-betaxantina, la feniletilamina-betaxantina, la fenilalanina-betaxantina y la dopaxantina (representadas en la Figura 2). Entre las betaxantinas se puede diferenciar a un pequeño grupo que están conformadas por una amina primaria ligada mediante una cadena alquílica a un anillo aromático, como son triptófano-betaxantina, feniletilamina-betaxantina, fenilalanina-betaxantina o dopaxantina, estructuralmente muy diferentes a aquellas betaxantinas conformadas por una amina lineal como por ejemplo las vulgaxantinas (I-IV) o la humilixantina (representadas en la Figura 2). Estas betaxantinas con anillo aromático suponen 7 moléculas del total de 31 identificadas en la naturaleza (cf. Tabla 1 de Gandía-Herrero & García-Carmona, *Trends in Plant Science*, 2013. DOI: 10.1016/j.tplants.2013.01.003). Por otro lado, las betacianinas representadas en la Figura 1 comprenden grupos R_a y R_b que pueden ser estructuras complejas de azúcar y/o grupos ácidos. Estas diferentes características estructurales pueden hacer que su comportamiento difiera mucho entre ellas, aunque se las clasifique en el mismo grupo de coloración.

El estado de la técnica describe diversos estudios *in vitro* que muestran la actividad de extractos que contienen betalainas como antioxidantes. Los antioxidantes actúan como donantes de electrones que neutralizan especies de oxígeno reactivas y de otros radicales libres que, de otra manera, podrían dañar el ADN y producir oncogénesis. Muchos estudios, tanto en células, como en ensayos preclínicos respaldan la idea de que las moléculas antioxidantes son capaces de proteger las células contra la carcinogénesis (Borek, *Integrative cancer therapies*, 2004. DOI: 10.1177/1534735404270578; ES2349522, 2011, García-Carmona *et al.*; Gandía-Herrero & García-Carmona, *Trends in plant science*, 2013. DOI: 10.1016/j.tplants.2013.01.003). Sin embargo, otros estudios ligan la proliferación de ciertos tipos de cáncer a los antioxidantes, ya que el factor p53 provoca un aumento de especies reactivas de oxígeno, que desencadena la apoptosis, por lo que, la desaparición de estas especies reactivas debido a los antioxidantes evita la apoptosis y provoca la proliferación celular (Valko *et al.*, *Chemico-biological interactions*, 2006. DOI 10.1016/j.cbi.2005.12.009; Sayin *et al.*, *Science translational medicine*, 2014. DOI: 10.1126/scitranslmed.3007653; Perera & Bardeesy, *Nature*, 2011. DOI: 10.1038/475043a). Estos resultados dispares indican que deben hacerse estudios singulares para cada molécula catalogada como antioxidante, ya que no se puede generalizar que una molécula, por tener efectos antioxidantes *in vitro* o incluso inferidos por ser estructuralmente parecida a otra, sea eficaz como antitumoral. La relación entre capacidad antioxidante y actividad antitumoral no es directa. La actividad antitumoral es más compleja y puede obedecer a factores bioquímicos y a factores estructurales diversos de cada molécula ensayada, no relacionados con su poder antioxidante.

Por otro lado, en el estado de la técnica se han descrito extractos de plantas que contienen betalaínas, sin purificar, de forma mayoritaria betacianinas, como la betanina o la betanidina, (ES2320380; US2003036565; US6312697B1) para el tratamiento del cáncer, ya que algunas betacianinas han demostrado tener propiedades antioxidantes, antiinflamatorias, hepatoprotectoras, anticancerosas, antidiabéticas, antilipídicas, antimicrobianas, radio protectoras, y anti-proliferativas (Gandía-Herrero, Escribano & García-Carmona, *Critical Reviews in Food Science*, 2016. DOI: 10.1080/10408398.2012.740103).

En particular, varias publicaciones muestran la actividad anticancerígena y quimiopreventiva de diversos extractos que contienen betalaínas (Kapadia *et al.*, *Cancer letters*, 1996. DOI: 10.1016/0304-3835(95)00487-0; Kapadia *et al.*, *Anti-Cancer Agents in Medicinal Chemistry*, 2011. DOI: 10.2174/187152011795347504; SreeKanth *et al.*, *International Journal of Phytochemistry*, 2007. DOI: 10.1016/j.phymed.2007.03.017; Kapadia *et al.*, *Pharmacological Research*, 2003. DOI: 10.1016/S1043-6618(02)00285-2, Lechner *et al.*, *Journal of Medical Food*, 2010. DOI: 10.1089/jmf.2008.0280 y Zou *et al.*, *Nutrition Journal*, 2005. DOI: 10.1186/1475-2891-4-25). Además, los extractos de frutos de *Opuntia* (cuyo pigmento mayoritario es indicaxantina) también han demostrado su potencial en la protección y recuperación del hígado después de que se haya inducido daño en dicho órgano (Galati *et al.*, *Phytotherapy Research*, 2005. DOI: 10.1002/ptr.1741). De manera general, dichos extractos vegetales contienen, de forma mayoritaria, betacianinas y, la naturaleza de la(s) molécula(s) bioactiva(s) presentes en dichos extractos, no ha sido aclarada fehacientemente.

Sin embargo, se han descrito algunos estudios en líneas celulares cancerosas que utilizan betalaínas parcialmente purificadas a partir de extractos vegetales. Por un lado, Farabegoli *et al.*, (Farabegoli *et al.*, *Food chemistry*, 2017. DOI: 10.1016/j.foodchem.2016.09.112) purifica parcialmente un extracto de remolacha dando lugar a dos fracciones ricas en betalaínas denominadas fracciones R1 y R2. En la fracción R1 Farabegoli *et al.* identificaron vulgaxantina I (glutamina-betaxantina) y en la fracción R2 betanina, isobetanina y betanidina. Ninguna otra betalaína es mencionada por los autores. Además, Farabegoli *et al.*, no muestran actividad antioxidante o anticancerígena con componentes individuales, sino con el conjunto de betalaínas y otras moléculas presentes, respectivamente, en las fracciones R1 y R2. Igualmente, en el artículo de Khan y coautores (Khan *et al.*, *LWT-Food Science and Technology*, 2012. DOI: 10.1016/j.lwt.2012.01.025) se obtienen, a partir de bayas de *Rivina humilis*, dos fracciones ricas en betalaínas entre las que se identificaron prolina-betaxantina (indicaxantina), 3,4-dihidroxifenilalanina-betaxantina (dopaxantina), ácido glutámico-betaxantina (vulgaxantina II), glutamina-betaxantina (vulgaxantina I), ácido aspártico-betaxantina, 5-hydroxinorvalina-betaxantina (humilixantina), betanina, betanidina, tirosina-

betaxantina y dopamina-betaxantina (c.f. Khan et al., Tabla 1, pág. 318). Dichos autores describen la acción citotóxica del extracto de bayas de *Rivina humilis* en líneas celulares cancerosas, pero no la de componentes individuales, pigmentos o no.

5 Triptófano-betaxantina (Figura 2) es una betaxantina sin carga neta positiva que tiene un anillo aromático, donde el ácido betalámico se encuentra condensado con el aminoácido triptófano (Gandía-Herrero & García-Carmona, *Trends in Plant Science*, 2013. DOI: 10.1016/j.tplants.2013.01.003). Dicho compuesto está presente a nivel de trazas en la planta *Celosia argentea* (Schliemann et al., *Phytochemistry*, 2001. DOI: 10.1016/S0031-9422(01)00141-8) y se encuentra en las plantas de la medicina tradicional china (MTC).

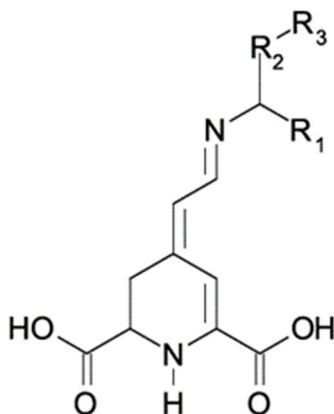
10 Otras betaxantinas, como feniletilamina-betaxantina y fenilalanina-betaxantina (Figura 2), están presentes en muy bajas cantidades en algunas variedades de los frutos de *Opuntia ficus-indica*, aunque la indicaxantina (Figura 1) es el pigmento mayoritario (Gandía-Herrero & García-Carmona, *Trends in Plant Science*, 2013, DOI: 10.1016/j.tplants.2013.01.003). Por otro lado, se ha descrito una medida antioxidante *in vitro* de triptófano-betaxantina como
 15 molécula pura, de la que no se infiere o deduce actividad bioactiva o antitumoral *in vivo* (Cai, Sun & Corke, *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 2003. DOI: 10.1021/jf030045u). Sin embargo, estos mismos autores describen la dificultad de obtener este pigmento puro (cf. Cai, Sun & Corke, Tabla 1).

Por otro lado, estudios *in silico* describen triptófano-betaxantina como un potencial inhibidor
 20 de la proteína Sirt1 (regulador de información silencioso 1) (Chen et al., *Journal of Biomolecular Structure and Dynamics*, 2012. DOI: 10.1080/07391102.2012.726191). El regulador de información silencioso 1 (Sirt1), es una histona deacetilasa dependiente de nicotinamida dinucleótido adenina de clase III. La información aportada se restringe a estudios de modelado molecular computacional, sin ninguna medida experimental o acceso a la
 25 molécula pura y sin dar evidencias biológicas de ninguna actividad potencialmente positiva.

Finalmente, un estudio realizado por simulación dinámica molecular "*in silico*", sugiere que triptófano-betaxantina pueda ser agonista de PPAR (Chen et al., *Journal of Biomolecular Structure and Dynamics*, 2012. DOI: 10.1080/07391102.2012.726191), dado que obtuvo la puntuación de acoplamiento, *in silico*, más alta con respecto a las demás moléculas
 30 ensayadas de manera computacional, pero, sin evidencia experimental, de efecto alguno mediado por PPAR.

BREVE DESCRIPCIÓN DE LA INVENCION

Un aspecto de la presente invención se refiere a un compuesto de formula (I), o un enantiómero, diasterómero o isómero E/Z del mismo:



(I)

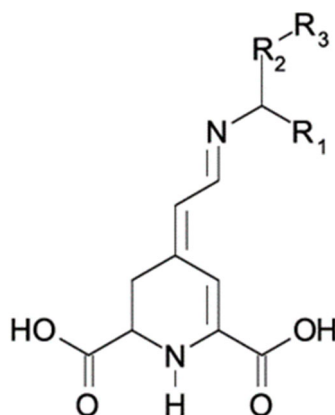
en el que,

- R₁ es H o -COOH, o -COOR₆, en el que R₆ es un grupo C₁-C₆ alquilo;
- R₂ es un grupo C₁-C₁₀ alquilo no sustituido o un grupo C₁-C₁₀ alquilo sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de entre: halógeno, C₁-C₆ alquilo, -R₄-COR₅ y -R₄-COOR₅, en el que R₄ es un grupo C₁-C₆ alquilo y R₅ es -H o un grupo C₁-C₆ alquilo;
- R₃ se selecciona entre:
 - un grupo fenilo no sustituido o un grupo fenilo sustituido con un solo grupo OH o con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de entre: halógeno, C₁-C₆ alquilo, -OR₆, -COOH y -COOR₆, en el que R₆ es un grupo C₁-C₆ alquilo;
 - o
 - un grupo 1H-indol-3-il no sustituido o un grupo 1H-indol-3-il sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de entre: OH, halógeno, C₁-C₆ alquilo, -OR₆, -COOH y -COOR₆, en el que R₆ es un grupo C₁-C₆ alquilo;

y cuando R₃ es un grupo fenilo no sustituido, R₁ es H;

para uso en el tratamiento y/o prevención de cáncer y tumores en humanos y en animales, como tratamiento único o acompañando a otros tratamientos terapéuticos y/o preventivos.

Otro aspecto de la invención se refiere a un compuesto de fórmula (I), o un enantiómero, diasterómero o isómero E/Z del mismo:



(I)

en el que,

- R_1 es H o $-COOH$;
- 5 - R_2 es un grupo C_1-C_{10} alquilo no sustituido;
- R_3 se selecciona entre:
un grupo fenilo no sustituido;
o
un grupo 1H-indol-3-il no sustituido;

10 y cuando R_3 es un grupo fenilo no sustituido, R_1 es H;

para uso en el tratamiento y/o prevención de cáncer y tumores en humanos y en animales, como tratamiento único o acompañando a otros tratamientos terapéuticos y/o preventivos.

Aún otro aspecto de la presente invención se refiere a una composición farmacéutica que comprende el compuesto de fórmula (I), o un enantiómero, diasterómero o isómero E/Z del mismo, descrito en la presente invención y, al menos un excipiente farmacéuticamente
15 aceptable, para uso en el tratamiento y/o prevención de cáncer y tumores en humanos y animales, como tratamiento único o acompañando a otros tratamientos terapéuticos y/o preventivos.

Finalmente, otro aspecto de la presente invención se refiere al uso de una composición
20 nutracéutica o alimentaria que comprende un compuesto de fórmula (I), o un enantiómero, diasterómero o isómero E/Z del mismo, descrito en la presente invención y, al menos un excipiente alimentariamente aceptable, para la prevención del cáncer o como agente quimiopreventivo.

BREVE DESCRIPCION DE LAS FIGURAS

Figura 1: Estructura química de betalainas con carga positiva neta.

Figura 2: Estructura química de betalainas sin carga positiva neta, conformadas por una amina ligada a un anillo aromático como son triptófano-betaxantina, feniletilamina-betaxantina, fenilalanina-betaxantina o dopaxantina y las que provienen de una amina lineal como por ejemplo vulgaxantina I o humilixantina.

Figura 3: Actividad antioxidante *in vitro* de los compuestos descritos en la presente descripción en comparación con el ácido betalámico.

Figura 4: Actividad antioxidante *in vivo* de los compuestos descritos en la presente descripción. La valoración se realizó midiendo la capacidad de reducir la fluorescencia de cada compuesto en la faringe de la estirpe TJ375 del nematodo *C. elegans*, como medida del estrés oxidativo, cuando ésta es expuesta a juglona. **(A)** Histograma de la actividad antioxidante *in vivo*, **(B)** Imagen representativa del control expuesto a juglona, **(C)** Imagen representativa de un animal tratado con 25 μ M de dopaxantina y expuesto a juglona.

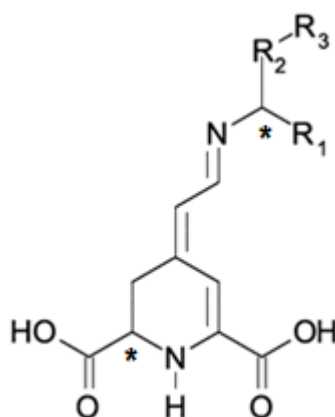
Figura 5: Método de medida del tamaño de tumores *in vivo*: **(A)** *C. elegans* fenotipo silvestre (wild-type, N2), con gónada normal. **(B)** *C. elegans* fenotipo mutante JK1466 con tumor en la gónada. Ambos especímenes tienen marcada la gónada desde la región de bucle hasta la región proximal. Barra de escala de 100 μ m. Esta medida se usa en la evaluación de la reducción de tumores por parte de compuestos bioactivos.

Figura 6: Histograma de las áreas de las gónadas en animales con el fenotipo silvestre (N2), fenotipo tumoral sin tratar (JK1466) y tratados con triptófano-betaxantina, feniletilamina-betaxantina, fenilalanina-betaxantina y dopaxantina. **Cambios estadísticamente significativos.

Figura 7: Histogramas y curvas de supervivencia de *C. elegans* JK1466 control (sin tratar) y tratados con triptófano-betaxantina **(A y B)** y feniletilamina-betaxantina **(C y D)**. **Cambios estadísticamente significativos.

DESCRIPCIÓN

La presente invención se refiere a un compuesto de fórmula (I), o un enantiómero, diasterómero o isómero E/Z del mismo:



(I)

en el que,

- R_1 es H o $-COOH$, o $-COOR_6$, en el que R_6 es un grupo C_1-C_6 alquilo;
- 5 - R_2 es un grupo C_1-C_{10} alquilo no sustituido o un grupo C_1-C_{10} alquilo sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de entre: halógeno, C_1-C_6 alquilo, $-R_4-COR_5$ y $-R_4-COOR_5$, en el que R_4 es un grupo C_1-C_6 alquilo y R_5 es $-H$ o un grupo C_1-C_6 alquilo;
- R_3 se selecciona entre:
- 10 un grupo fenilo no sustituido o un grupo fenilo sustituido con un solo grupo OH o con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de entre: halógeno, C_1-C_6 alquilo, $-OR_6$, $-COOH$ y $-COOR_6$, en el que R_6 es un grupo C_1-C_6 alquilo;
- o
- un grupo 1H-indol-3-il no sustituido o un grupo 1H-indol-3-il sustituido con uno o más
- 15 sustituyentes seleccionados independientemente de entre: OH , halógeno, C_1-C_6 alquilo, $-OR_6$, $-COOH$ y $-COOR_6$, en el que R_6 es un grupo C_1-C_6 alquilo;

y cuando R_3 es un grupo fenilo no sustituido, R_1 es H;

para uso en el tratamiento y/o prevención de cáncer y de tumores en humanos y en animales, como tratamiento único o acompañando a otros tratamientos terapéuticos y/o preventivos.

- 20 Preferentemente R_2 un grupo C_1-C_{10} alquilo no sustituido. Más preferentemente R_2 es $-CH_2-$.

También preferentemente R_3 se selecciona entre:

- un grupo fenilo no sustituido o un grupo fenilo sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de entre: halógeno, C_1-C_6 alquilo, $-OR_6$, $-COOH$ y $-COOR_6$, en el que R_6 es un grupo C_1-C_6 alquilo;
- 25 o
- un grupo 1H-indol-3-il no sustituido o un grupo 1H-indol-3-il sustituido con uno o más

sustituyentes seleccionados independientemente de entre: OH, halógeno, C₁-C₆ alquilo, -OR₆, -COOH y -COOR₆, en el que R₆ es un grupo C₁-C₆ alquilo.

También, preferentemente R₃ se selecciona entre:

un grupo fenilo no sustituido;

- 5 o
- un grupo 1H-indol-3-il no sustituido o un grupo 1H-indol-3-il sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de entre: OH, halógeno, C₁-C₆ alquilo, -OR₆, -COOH y -COOR₆, en el que R₆ es un grupo C₁-C₆ alquilo.

También, preferentemente R₃ se selecciona entre:

- 10 un grupo fenilo no sustituido;

o

un grupo 1H-indol-3-il no sustituido o un grupo 1H-indol-3-il sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de entre: halógeno, C₁-C₆ alquilo, -OR₆, -COOH y -COOR₆, en el que R₆ es un grupo C₁-C₆ alquilo.

- 15 También, preferentemente R₃ se selecciona entre:

un grupo fenilo no sustituido o un grupo fenilo sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de entre: halógeno, C₁-C₆ alquilo, -OR₆, -COOH y -COOR₆, en el que R₆ es un grupo C₁-C₆ alquilo;

o

- 20 un grupo 1H-indol-3-il no sustituido.

Más preferentemente el grupo C₁-C₆ alquilo es metilo o etilo.

También más preferentemente R₃ se selecciona entre:

un grupo fenilo no sustituido;

o

- 25 un grupo 1H-indol-3-il no sustituido.

Así, la presente invención se refiere también a dicho uso en el caso de los enantiómeros del compuesto de formula (I), que tienen la configuración estereoquímica opuesta en relación a los dos centros quirales marcados con un asterisco (*).

- 30 Asimismo, la presente invención se refiere también a dicho uso en el caso de los diastereómeros del compuesto de formula (I), que tienen la configuración estereoquímica opuesta en relación a solo uno de los dos centros quirales marcados con un asterisco (*).

Finalmente, la presente invención se refiere, también, a dicho uso de todos los isómeros E/Z del compuesto de formula (I) en relación a la configuración de los sustituyentes del enlace

doble carbono-carbono.

Debido a la actividad de los compuestos de fórmula (I), pueden ser usados para el tratamiento y/o prevención del cáncer en composiciones farmacéuticas, pero también como agentes quimiopreventivos y en la prevención del cáncer, en composiciones nutraceuticas y/o alimentarias.

Los compuestos de fórmula (I) presentan actividad antioxidante, así como actividad antitumoral.

En concreto, la presente invención muestra los efectos antitumorales de los compuestos de fórmula (I), ejemplificados por triptófano-betaxantina y feniletilamina-betaxantina *in vivo* en el modelo animal *Caenorhabditis elegans* (nematodo) (Figura 6). Cabe destacar que hasta ahora no se han podido hacer estudios en profundidad como los que presenta la invención ya que los niveles de triptófano-betaxantina en plantas son muy bajos e inviables para un estudio *in vivo*. Para su síntesis, se ha utilizado el método biotecnológico descrito por Guerrero-Rubio et al., (Guerrero-Rubio *et al.*, *Microbial Biotechnology*, 2019. DOI: 10.1111/1751-7915.13452).

Así, se han podido evaluar individualmente cada una de las betaxantinas de la invención, llevando a cabo un estudio en profundidad de sus efectos antitumorales en un modelo animal.

Más en concreto esta invención, describe el efecto antitumoral y antiproliferativo de los compuestos de fórmula (I) usando para ello el modelo animal *C. elegans*, concretamente la estirpe mutante JK1466 (Figuras 5 y 6). Esta estirpe de *C. elegans* muestra una mutación del gen supresor de tumores *gld-1*. En los mutantes *gld-1* (q485), las células germinales no pueden salir de la mitosis y continúan proliferando a lo largo de la gónada, formando un tumor de la línea germinal que es letal para el animal (Francis *et al.*, *Genetics*, 1995, 139(2): 579-606). Se ha desarrollado un método de evaluación objetivo del crecimiento tumoral en esta estirpe para evaluar la posible actividad antitumoral de las moléculas de la invención, de estructura imina, puras *in vivo*.

Además, para confirmar, la existencia o no de relación directa entre la capacidad antioxidante de los compuestos de fórmula (I) de la invención y sus efectos como antitumorales, se ha valorado tanto *in vitro* como *in vivo* su capacidad antioxidante (Figuras 3 y 4).

La valoración *in vitro* se hizo mediante el método del ABTS (Re *et al.*, *Free radical biology and medicine*, 1999. DOI: 10.1016/S0891-5849(98)00315-3). La valoración *in vivo* se realizó con la estirpe de *C. elegans* mutante TJ375, esta estirpe tiene fusionada la proteína GFP a las proteínas de shock térmico, que se expresa en la faringe del *C. elegans* (Guerrero-Rubio *et al.*, *Food Chemistry*, 2019. DOI: 10.1016/j.foodchem.2018.09.067). Los animales se tratan con el compuesto a valorar y tras ello se exponen a estrés oxidativo producido con juglona

(naftoquinona). Cuanto menor sea la activación de las proteínas de shock térmico, mayor será la capacidad antioxidante del compuesto. El estado de estrés oxidativo del animal se evalúa por el área y la intensidad de fluorescencia asociadas a la acumulación de la HSP fluorescente.

- 5 Se han empleado betalaínas con estructura imina sin carga que poseen en su estructura un anillo aromático, obtenidas desde la amina primaria correspondiente, como son: triptófano-betaxantina, feniletilamina-betaxantina, fenilalanina-betaxantina y dopaxantina, que fueron sintetizadas mediante un proceso biotecnológico. La producción biotecnológica se llevó a cabo en fábricas microbianas siguiendo un método descrito previamente por Guerrero-Rubio
10 et al., *Microbial Biotechnology*, 2019 (DOI: 10.1111/1751-7915.13452).

A pesar de que dichas moléculas presentan una estructura similar, pequeñas diferencias estructurales fueron determinantes para la obtención de actividad antioxidante y antitumoral.

- Así, esta invención evidencia de manera experimental que, los compuestos de fórmula (I), ejemplificados con triptófano-betaxantina y feniletilamina-betaxantina, tienen un efecto
15 promotor de la salud y más concretamente un efecto antitumoral, sin que tenga ninguna relación directa con su capacidad antioxidante.

- En concreto, la dopaxantina fue la molécula con mayor capacidad de reducir el estrés oxidativo *in vivo*, pero no mostró ninguna capacidad antitumoral. Sin embargo, la triptófano-betaxantina fue la molécula con menor capacidad de reducir el estrés oxidativo *in vivo*, pero fue la molécula
20 que mostró mayor eficacia en la reducción del tamaño del tumor en *C. elegans* y un posible candidato en nuevas estrategias de tratamiento y/o prevención de enfermedades como el cáncer.

- El estado de la técnica (ES2349522B2, o Khan *et al.*, FTW-*Food Science and Technology*, 2012. DOI: 10.1016/j.lwt.2012.01.025) sugiere que la capacidad antioxidante de las betalaínas
25 se encuentra ligada a la presencia de grupos donadores de H, tales como los grupos imino que todas ellas tienen, o un mayor número de grupos hidroxilo (*cf.* ES2349522B2 página 3 líneas 2-6 y Khan *et al.*, página 320 segunda columna, últimas líneas). Sin embargo, parece que el estado de la técnica es contradictorio, indicando la patente ES2349522 B2 que las betaxantinas exhiben una mayor capacidad antioxidante que las betacianinas (*cf.* ES2349522
30 B2, página 3 líneas 2-3), mientras que Farabegoli *et al.* describen lo contrario (*cf.* Farabegoli *et al.*, página 359, columna 2, último párrafo de la sección 3.1).

Además, tal como se ha indicado anteriormente, no se puede generalizar que una molécula por tener efectos antioxidantes *in vitro* o incluso inferidos por ser estructuralmente parecida a otra sea eficaz como antitumoral.

La presencia de hidroxilos, tal como sugieren tanto Khan *et al.*, como la patente ES2349522 B2, no parece ayudar a seleccionar aquellas betalaínas con actividad anticancerígena, dado que el compuesto feniletilamina-betaxantina, para uso en el tratamiento y/o la prevención del cáncer, de acuerdo con la presente invención, muestra actividad antitumoral, mientras que dopaxantina, que cuenta con un número mayor de hidroxilos, no muestra dicha actividad.

Una realización preferente de la invención se refiere al uso de un compuesto de fórmula (I), en el que:

- R_1 es $-\text{COOH}$;

- R_2 es $-\text{CH}_2-$; y

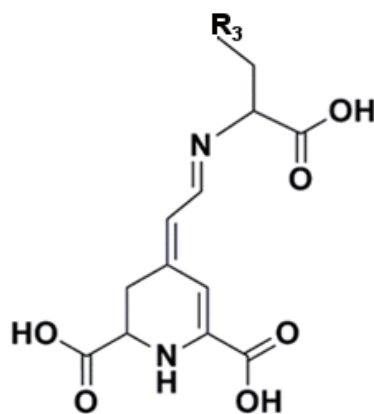
- R_3 se selecciona entre:

un grupo fenilo sustituido con un solo grupo OH o con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de entre: halógeno, $\text{C}_1\text{-C}_6$ alquilo, $-\text{OR}_6$, $-\text{COOH}$ y $-\text{COOR}_6$, en el que R_6 es un grupo $\text{C}_1\text{-C}_6$ alquilo;

o

un grupo 1H-indol-3-il no sustituido o un grupo 1H-indol-3-il sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de entre: OH, halógeno, $\text{C}_1\text{-C}_6$ alquilo, $-\text{OR}_6$, $-\text{COOH}$ y $-\text{COOR}_6$, en el que R_6 es un grupo $\text{C}_1\text{-C}_6$ alquilo;

y el compuesto tiene fórmula (II):



(II)

Preferentemente, R_3 se selecciona entre:

un grupo fenilo sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de entre: halógeno, $\text{C}_1\text{-C}_6$ alquilo, $-\text{OR}_6$, $-\text{COOH}$ y $-\text{COOR}_6$, en el que R_6 es un grupo $\text{C}_1\text{-C}_6$ alquilo;

o

un grupo 1H-indol-3-il no sustituido o un grupo 1H-indol-3-il sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de entre: OH, halógeno, $\text{C}_1\text{-C}_6$ alquilo,

-OR₆, -COOH y -COOR₆, en el que R₆ es un grupo C₁-C₆ alquilo.

También preferentemente, R₃ se selecciona entre:

un grupo fenilo sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de entre: halógeno, C₁-C₆ alquilo, -OR₆, -COOH y -COOR₆, en el que

5 R₆ es un grupo C₁-C₆ alquilo;

o

un grupo 1H-indol-3-il no sustituido o un grupo 1H-indol-3-il sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de entre: halógeno, C₁-C₆ alquilo, -OR₆, -COOH y -COOR₆, en el que R₆ es un grupo C₁-C₆ alquilo.

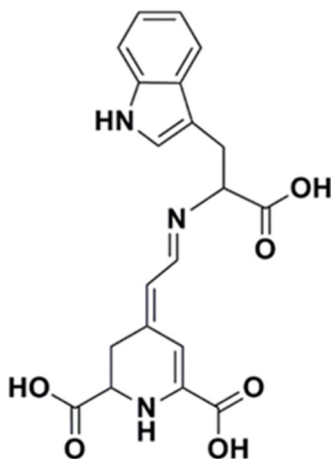
10 También preferentemente, R₃ se selecciona entre:

un grupo fenilo sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de entre: halógeno, C₁-C₆ alquilo, -OR₆, -COOH y -COOR₆, en el que R₆ es un grupo C₁-C₆ alquilo;

o

15 un grupo 1H-indol-3-il no sustituido.

Una realización más preferente se refiere a un compuesto de fórmula (II) para uso de acuerdo con la presente invención, en el que R₃ es un grupo 1H-indol-3-il no sustituido, y el compuesto es triptófano-betaxantina:



20 triptófano-betaxantina

Otra realización preferente se refiere a un compuesto de fórmula (I) para uso de acuerdo con la presente invención, en el que:

- R₁ es H;

- R₂ es -CH₂-; y

25 - R₃ se selecciona entre

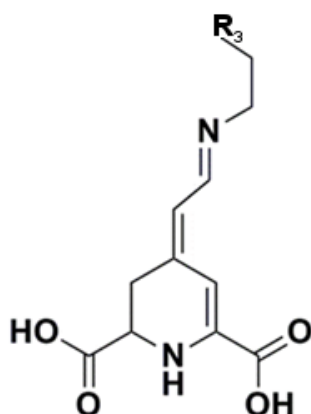
un grupo fenilo no sustituido o un grupo fenilo sustituido con un solo grupo OH o con uno

o más sustituyentes seleccionados independientemente de entre: halógeno, C₁-C₆ alquilo, -OR₆, -COOH y -COOR₆, en el que R₆ es un grupo C₁-C₆ alquilo;

o

5 un grupo 1H-indol-3-il no sustituido o un grupo 1H-indol-3-il sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de entre: OH, halógeno, C₁-C₆ alquilo, -OR₆, -COOH y -COOR₆, en el que R₆ es un grupo C₁-C₆ alquilo;

y el compuesto tiene fórmula (III):



(III)

10 Preferentemente R₃ se selecciona entre:

un grupo fenilo no sustituido;

o

un grupo 1H-indol-3-il no sustituido o un grupo 1H-indol-3-il sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de entre: OH, halógeno, C₁-C₆ alquilo, -OR₆, -COOH y -COOR₆, en el que R₆ es un grupo C₁-C₆ alquilo.

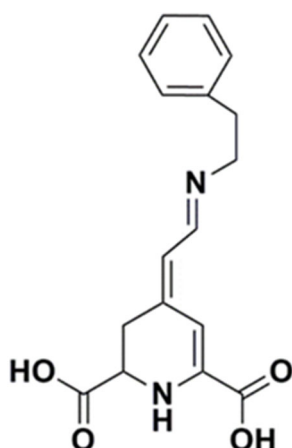
También preferentemente, R₃ se selecciona entre:

un grupo fenilo no sustituido;

o

20 un grupo 1H-indol-3-il no sustituido o un grupo 1H-indol-3-il sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de entre: halógeno, C₁-C₆ alquilo, -OR₆, -COOH y -COOR₆, en el que R₆ es un grupo C₁-C₆ alquilo.

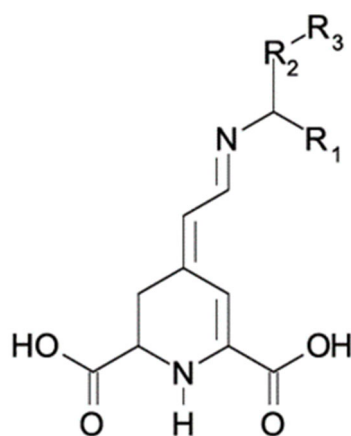
Otra realización más preferente se refiere a un compuesto de fórmula (III) para uso de acuerdo con la presente invención, en el que R₃ es un grupo fenilo no sustituido, y el compuesto es feniletilamina-betaxantina:



feniletilamina-beta-xantina

Así la presente solicitud se refiere al uso de un compuesto de fórmula (I) o de un enantiómero, diasterómero o isómero E/Z del mismo, más preferentemente al uso de un compuesto de
 5 fórmula (II) o de un compuesto de fórmula (III), aún más preferentemente al uso de triptófano-beta-xantina o de feniletilamina-beta-xantina, para el tratamiento y/o prevención de cáncer y de tumores en humanos y en animales, como tratamiento único o acompañando a otros tratamientos terapéuticos y/o preventivos.

Además, otro aspecto de la invención se refiere a una composición farmacéutica que
 10 comprende un compuesto de fórmula (I), o un enantiómero, diasterómero o isómero E/Z del mismo:



(I)

en el que,

- R_1 es H o $-COOH$, o $-COOR_6$, en el que R_6 es un grupo C_1-C_6 alquilo;
- R_2 es un grupo C_1-C_{10} alquilo no sustituido o un grupo C_1-C_{10} alquilo sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de entre: halógeno, C_1-C_6 alquilo, $-R_4-COR_5$ y $-R_4-COOR_5$, en el que R_4 es un grupo C_1-C_6 alquilo y R_5 es $-H$ o un grupo C_1-

C₆ alquilo;

- R₃ se selecciona entre:

un grupo fenilo no sustituido o un grupo fenilo sustituido con un solo grupo OH o con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de entre: halógeno, C₁-C₆ alquilo, -OR₆, -COOH y -COOR₆, en el que R₆ es un grupo C₁-C₆ alquilo;

o

un grupo 1H-indol-3-il no sustituido o un grupo 1H-indol-3-il sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de entre: OH, halógeno, C₁-C₆ alquilo, -OR₆, -COOH y -COOR₆, en el que R₆ es un grupo C₁-C₆ alquilo;

- 10 y cuando R₃ es un grupo fenilo no sustituido, R₁ es H;

y al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable, para uso en el tratamiento y/o prevención de cáncer y de tumores en humanos y en animales.

Se entiende como cantidad efectiva, a efectos de la presente invención, como aquélla que proporciona un efecto terapéutico sin proporcionar efectos tóxicos inaceptables en el paciente.

- 15 La cantidad o dosis efectiva del medicamento depende del compuesto y de la condición o enfermedad tratada y de, por ejemplo, la edad, peso y estado clínico del paciente tratado, la forma de administración, el historial clínico del paciente, la gravedad de la enfermedad y la potencia del compuesto administrado.

- 20 Las composiciones para uso de acuerdo con la presente invención, puede comprender uno o más compuestos de fórmula (I), y también uno o más compuestos activos. A efectos de la presente invención se entiende por un compuesto activo una entidad química o una molécula que ejerce efectos terapéuticos cuando es administrado a un ser humano o a un animal.

Una realización preferente se refiere a una composición farmacéutica para uso de acuerdo con la presente invención, que comprende un compuesto de fórmula (I) en el que:

- 25 - R₁ es -COOH;

- R₂ es -CH₂-; y

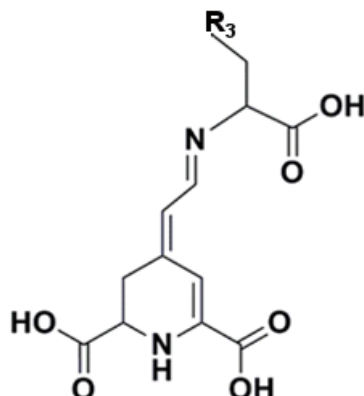
- R₃ se selecciona entre:

un grupo fenilo sustituido con un solo grupo OH o con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de entre: halógeno, C₁-C₆ alquilo, -OR₆, -COOH y -COOR₆, en el que R₆ es un grupo C₁-C₆ alquilo;

o

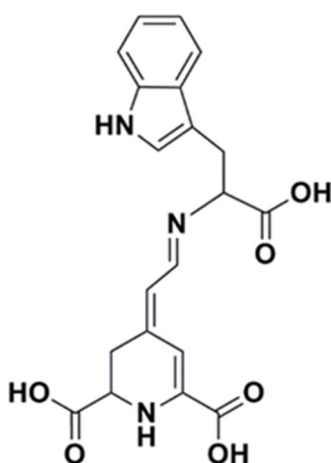
30 un grupo 1H-indol-3-il no sustituido o un grupo 1H-indol-3-il sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de entre: OH, halógeno, C₁-C₆ alquilo, -OR₆, -COOH y -COOR₆, en el que R₆ es un grupo C₁-C₆ alquilo;

y el compuesto tiene fórmula (II):



(II)

Una realización más preferente se refiere a una composición farmacéutica para uso de acuerdo con la presente invención, que comprende un compuesto de fórmula (II) en el que R₃ es un grupo 1H-indol-3-il no sustituido, y el compuesto es triptófano-betaxantina:



triptófano-betaxantina

Otra realización preferente se refiere a una composición farmacéutica para uso de acuerdo con la presente invención, que comprende un compuesto de fórmula (I) en el que:

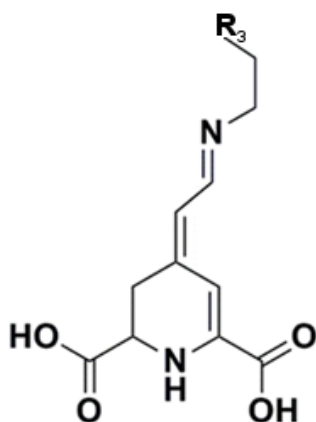
- R₁ es H;
- R₂ es -CH₂-; y
- R₃ se selecciona entre

un grupo fenilo no sustituido o un grupo fenilo sustituido con un solo grupo OH o con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de entre: halógeno, C₁-C₆ alquilo, -OR₆, -COOH y -COOR₆, en el que R₆ es un grupo C₁-C₆ alquilo;

o

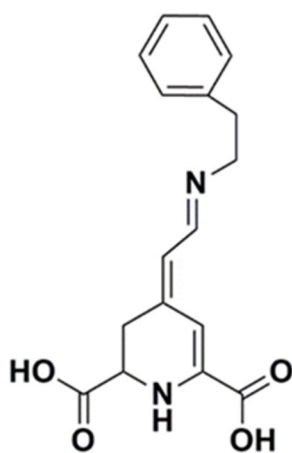
un grupo 1H-indol-3-il no sustituido o un grupo 1H-indol-3-il sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de entre: OH, halógeno, C₁-C₆ alquilo,

-OR₆, -COOH y -COOR₆, en el que R₆ es un grupo C₁-C₆ alquilo;
y el compuesto tiene fórmula (III):



(III)

- 5 Otra realización más preferente se refiere a una composición farmacéutica para uso de acuerdo con la presente invención, que comprende un compuesto de fórmula (III) en el que R₃ es un grupo fenilo no sustituido, y el compuesto es feniletilamina-betaxantina:



feniletilamina-betaxantina

- 10 Las composiciones para uso de acuerdo con la presente invención incluyen, junto con los compuestos descritos en la presente invención al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable, que puede ser, entre otros, un vehículo o diluyente.

Dichas composiciones pueden incluirse en cápsulas, comprimidos, saquitos o sobres o cualquier otro tipo de presentación.

- 15 Para elaborar dichas composiciones, se puede utilizar técnicas convencionales para la preparación de composiciones farmacéuticas. Por ejemplo, el compuesto de interés puede ser mezclado con un vehículo o diluido en un vehículo o contenido en un vehículo en forma de ampolla, cápsula, comprimido, sobre, saquito u otro recipiente. Cuando el vehículo sirve

como disolvente, puede ser sólido, semi-sólido o líquido y actuar como excipiente o medio para dicho compuesto activo. El compuesto de interés puede ser adsorbido en un medio granular sólido. Algunos ejemplos de vehículos adecuados son agua, soluciones salinas, alcoholes, polietilenglicoles, aceite de ricino polihidroxietoxilado, aceite de cacahuete, aceite de oliva, lactosa, terra alba, sacarosa, ciclodextrinas, amilosa, estearato de magnesio, talco, gelatina, agar, pectina, acacia, ácido esteárico, éteres de alquilo de celulosa, ácido silicio, ácidos grasos, aminas de ácidos grasos, monoglicéridos y diglicéridos de ácidos grasos, esteres grasos de pentaeritrol, polietileno, hidroximetilcelulosa y polivinilpirrolidona. Asimismo, el vehículo o soporte puede incluir materiales de liberación sostenida conocidos en el estado de la técnica, tales como gliceril monoestearato o diesterato solo o mezclado con una cera. Las formulaciones pueden también incluir agentes humectantes, emulsificadores, agentes de suspensión, preservantes, edulcorantes o saborizantes. Las composiciones pueden ser formuladas para proporcionar una liberación rápida, sostenida o retardada del agente activo después de que sea administrada al paciente empleando métodos conocidos en el estado de la técnica.

Las composiciones farmacéuticas pueden ser esterilizadas y mezcladas, si así se desea, con agentes adicionales, emulsificantes, sal para influenciar la presión osmótica, tampones y/o sustancias colorantes que no reaccionan de manera adversa con los compuestos activos.

Una realización se refiere al modo de administración, que puede ser cualquier modo que transporta de manera efectiva el compuesto de interés al lugar deseado de acción, tal como oral, rectal o parenteral, por ejemplo, subcutánea, intravenosa, intrauretral, intramuscular, intranasal o como solución oftálmica.

Preferentemente, la composición farmacéutica para uso de acuerdo con la presente invención es un comprimido, una solución inyectable o una solución oftálmica.

Para administración oral, se pueden preparar tanto formas de dosificación sólidas como líquidas. Para preparar composiciones sólidas como comprimidos, el compuesto de interés se mezcla en una formulación con otros ingredientes convencionales tales como talco, estearato de magnesio, fosfato bicálcico, silicato de aluminio y magnesio, almidón, lactosa, acacia, metilcelulosa y materiales similares funcionalmente tales como vehículos y diluyentes farmacéuticos.

Las cápsulas pueden ser preparadas mezclando el compuesto de interés con un disolvente inerte farmacéuticamente y rellenando la mezcla en una gelatina dura de tamaño apropiado. Cápsulas blandas se preparan con máquinas de encapsulación de suspensiones del compuesto de interés con un aceite vegetal, una parafina ligera o un aceite inerte aceptables.

Pueden ser preparadas también, formas de dosificación líquidas tales como jarabes, elixires y suspensiones. Las formas solubles en agua pueden ser disueltas en un vehículo acuoso junto con azúcar, aromas saborizantes y conservantes para formar un jarabe. Un elixir es preparado usando un vehículo hidroalcohólico (p.ej. etanol) con edulcorantes adecuados tales como azúcar o sacarina, junto con agentes aromáticos saborizantes. Las suspensiones pueden ser preparadas con un vehículo acuoso y la ayuda de un agente de suspensión tal como acacia, tragacanto, metilcelulosa y similares.

Para la administración nasal, la preparación puede contener el compuesto de interés disuelto o suspendido en un vehículo líquido, en particular un vehículo acuoso, para aplicación como aerosol. El vehículo puede contener aditivos tales como agentes solubilizantes, por ejemplo, propilenglicol, tensioactivos, potenciadores de absorción tales como la lecitina (fosfatidilcolina) o ciclodextrina, o conservadores como parabenos.

Para aplicaciones oftálmicas, el compuesto de interés es formulado en soluciones, suspensiones y ungüentos apropiados para ser usados en el ojo. Las concentraciones son habitualmente las mismas que en preparaciones para uso local.

Para aplicación parenteral son evidentes para el experto en la materia, el uso de soluciones o suspensiones inyectables, para uso intradermal, intramuscular, intravascular y subcutáneo.

Además del compuesto de interés las composiciones pueden incluir otros diluyentes y excipientes no tóxicos farmacéuticamente aceptables, incluyendo vehículos de utilización común en composiciones farmacéuticas de uso habitual en humanos o animales. El diluyente se selecciona de manera que no afecte a la actividad biológica de la composición.

Ejemplos de diluyentes usados especialmente en formulaciones inyectables son soluciones salinas orgánicas e inorgánicas, solución de Ringer, solución de dextrosa y solución de Hank. Además, las composiciones pueden incluir aditivos como otros excipientes, agentes adyuvantes, estabilizadores no terapéuticos y no inmunogénicos y similares.

Ejemplos de excipientes que pueden incluirse en la formulación incluyen, pero no se limitan a codisolventes, tensioactivos, aceites, humectantes, emolientes, conservantes, estabilizantes y antioxidantes. Se puede utilizar cualquier tampón fisiológicamente aceptable, tal como Tris o tampones de fosfato. Cantidades efectivas de diluyentes o aditivos o excipientes son aquellas que son efectivas para obtener una formulación farmacéuticamente aceptable en términos de solubilidad y actividad biológica.

Otra realización se refiere al régimen de dosificación. El término dosis unitaria se refiere a unidades físicamente discretas adecuadas como dosis unitarias para un individuo, por ejemplo, mamífero, humano, perro, gato, roedor, etc. en donde cada unidad contiene una

cantidad predeterminada de material activo calculada para producir el efecto terapéutico adecuado en asociación con el diluyente, soporte o vehículo adecuado.

Una realización preferente se refiere a una composición farmacéutica para uso de acuerdo con la presente invención, en el que dicha composición se administra mediante administración oral, intramuscular, intravenosa, subcutánea, inhalatoria, transdérmica, nasal, oftálmica, ótica, tópica, rectal o vaginal.

Otra realización se refiere a un método de tratamiento y/o prevención de cáncer y tumores en humanos y animales, que comprende la administración de una cantidad efectiva de un compuesto de fórmula (I), o enantiómero, diasterómero o isómero E/Z del mismo, o de una composición farmacéutica que lo comprende.

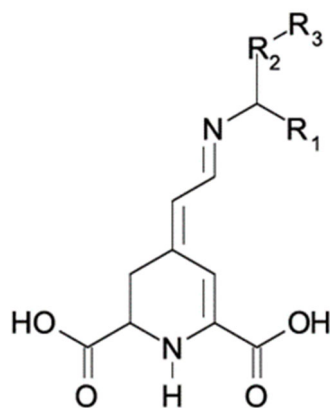
Dado que los compuestos de fórmula (I) pueden ejercer también efectos de prevención del cáncer y utilizarse como agentes quimiopreventivos, pueden formar también de composiciones nutracéuticas o alimentarias junto a otros compuestos, que puedan ser también utilizados en la prevención del cáncer.

En concreto, los compuestos de fórmula (I) pueden ser usados también como agentes quimiopreventivos, o para mejorar la salud del paciente oncológico.

El término “agente quimiopreventivo” se refiere a un compuesto o sustancia cuya administración retrasa o previene la aparición del cáncer.

Así, la presente invención también se refiere a un compuesto de fórmula (I) o a un enantiómero, diasterómero o isómero E/Z del mismo, más preferentemente al uso de un compuesto de fórmula (II) o de un compuesto de fórmula (III), aún más preferentemente al uso de triptófano-betaxantina o de feniletilamina-betaxantina, para uso como agente quimiopreventivo, o para mejorar la salud del paciente oncológico

Así, otro aspecto de la invención se refiere al uso de una composición nutracéutica o alimentaria que comprende un compuesto de fórmula (I), o un enantiómero, diasterómero o isómero E/Z del mismo:



(I)

en el que,

- R₁ es H o -COOH, o -COOR₆, en el que R₆ es un grupo C₁-C₆ alquilo;
- 5 - R₂ es un grupo C₁-C₁₀ alquilo no sustituido o un grupo C₁-C₁₀ alquilo sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de entre: halógeno, C₁-C₆ alquilo, -R₄-COR₅ y -R₄-COOR₅, en el que R₄ es un grupo C₁-C₆ alquilo y R₅ es -H o un grupo C₁-C₆ alquilo;
- R₃ se selecciona entre:
- 10 un grupo fenilo no sustituido o un grupo fenilo sustituido con un solo grupo OH o con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de entre: halógeno, C₁-C₆ alquilo, -OR₆, -COOH y -COOR₆, en el que R₆ es un grupo C₁-C₆ alquilo;
- o
- un grupo 1H-indol-3-il no sustituido o un grupo 1H-indol-3-il sustituido con uno o más
- 15 sustituyentes seleccionados independientemente de entre: OH, halógeno, C₁-C₆ alquilo, -OR₆, -COOH y -COOR₆, en el que R₆ es un grupo C₁-C₆ alquilo;

y cuando R₃ es un grupo fenilo no sustituido, R₁ es H;

y al menos un excipiente alimentariamente aceptable, para la prevención del cáncer o como agente quimiopreventivo.

- 20 El término "excipiente alimentariamente aceptable" se refiere, a efectos de la presente invención, a un vehículo o diluyente.

A efectos de la presente invención se entiende como composición nutracéutica una composición alimenticia, para ser ingerida de manera separada o con la alimentación, que tiene un efecto medicinal sobre la salud humana

- 25 En una realización preferente la composición nutracéutica para uso según la invención comprende un compuesto de fórmula (I) en el que:

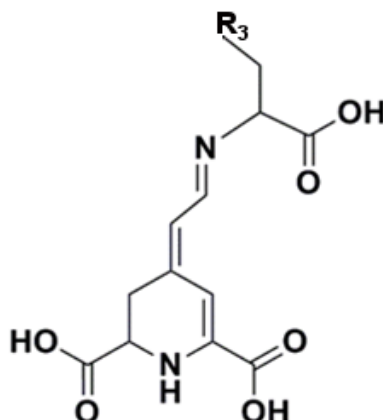
- R_1 es $-\text{COOH}$;
- R_2 es $-\text{CH}_2-$; y
- R_3 se selecciona entre:

un grupo fenilo sustituido con un solo grupo OH o con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de entre: halógeno, $\text{C}_1\text{-C}_6$ alquilo, $-\text{OR}_6$, $-\text{COOH}$ y $-\text{COOR}_6$, en el que R_6 es un grupo $\text{C}_1\text{-C}_6$ alquilo;

o

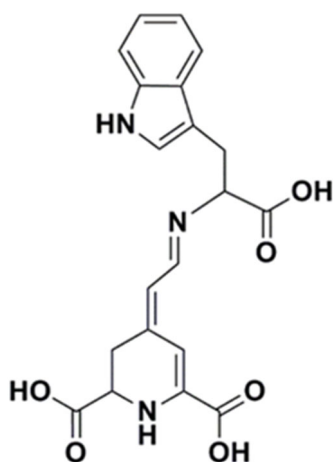
un grupo 1H-indol-3-il no sustituido o un grupo 1H-indol-3-il sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de entre: OH, halógeno, $\text{C}_1\text{-C}_6$ alquilo, $-\text{OR}_6$, $-\text{COOH}$ y $-\text{COOR}_6$, en el que R_6 es un grupo $\text{C}_1\text{-C}_6$ alquilo;

y el compuesto tiene fórmula (II):



(II)

En una realización más preferente la composición nutracéutica para uso según la invención comprende un compuesto de fórmula (II) en el que R_3 es un grupo 1H-indol-3-il no sustituido, y el compuesto es triptófano-betaxantina:



triptófano-betaxantina

En otra realización preferente la composición nutracéutica para uso según la invención

comprende un compuesto de fórmula (I) en el que:

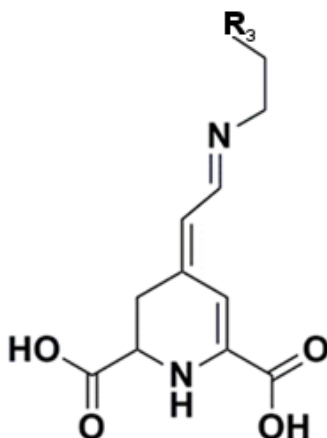
- R_1 es H;
- R_2 es $-\text{CH}_2-$; y
- R_3 se selecciona entre

5 un grupo fenilo no sustituido o un grupo fenilo sustituido con un solo grupo OH o con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de entre: halógeno, C_1 - C_6 alquilo, $-\text{OR}_6$, $-\text{COOH}$ y $-\text{COOR}_6$, en el que R_6 es un grupo C_1 - C_6 alquilo;

o

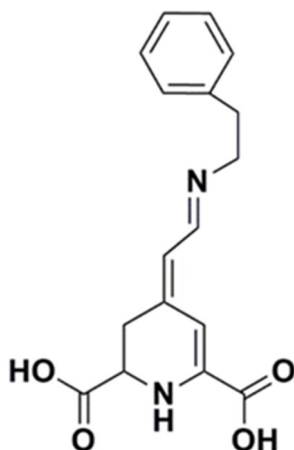
10 un grupo 1H-indol-3-il no sustituido o un grupo 1H-indol-3-il sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de entre: OH, halógeno, C_1 - C_6 alquilo, $-\text{OR}_6$, $-\text{COOH}$ y $-\text{COOR}_6$, en el que R_6 es un grupo C_1 - C_6 alquilo;

y el compuesto tiene fórmula (III):



(III)

15 En otra realización más preferente la composición nutracéutica para uso según la invención comprende un compuesto de fórmula (III) en el que R_3 es un grupo fenilo no sustituido, y el compuesto es feniletilamina-betaxantina:



feniletilamina-betaxantina

En otra realización preferente de la composición nutracéutica para uso según la invención, la composición nutracéutica está incorporada en un preparado alimentario.

La composición nutracéutica para uso según la invención puede también incluirse en una variedad de preparados alimentarios, por ejemplo, productos derivados de la leche, yogur, cuajada, queso (por ejemplo, queso fresco, crema, procesados, blandos y duros), leche fermentada, leche en polvo, un producto fermentado a base de leche, un helado, un producto basado en cereal fermentado, polvo a base de leche, bebidas, y un alimento para mascotas.

El término "preparados alimentarios" se utiliza aquí en su sentido más amplio, incluyendo cualquier tipo de producto, en cualquier forma de presentación, que puede ser ingerido por un animal, pero exceptuando productos farmacéuticos y de veterinaria. Ejemplos de otros preparados alimentarios son los productos cárnicos (por ejemplo, patés, salchichas de frankfurt y de salami o carne para untar), chocolate para untar, rellenos (por ejemplo, trufa, crema) y glaseados, chocolate, confitería (por ejemplo, caramelo, fondant o toffee), productos de panadería (pasteles, pastas), salsas y sopas, zumos de frutas y blanqueadores de café. Preparados alimentarios particularmente interesantes incluyen suplementos alimenticios y fórmulas infantiles.

La composición nutracéutica para uso según la invención también podría ser utilizada como ingrediente en otros productos de alimentación. Por consiguiente, en otro aspecto de la invención, se proporcionan preparados alimentarios que contienen la composición de la invención junto con cantidades apropiadas de ingredientes comestibles. Preferiblemente, la composición nutracéutica para uso según la invención es un suplemento alimenticio. A efectos de la presente invención el término "suplemento alimenticio" se refiere a aquella fracción de alimento que se utiliza para completar la alimentación humana o animal. Si la composición nutracéutica para uso según la invención se utiliza como un suplemento alimenticio, puede administrarse como tal, o puede mezclarse con un líquido potable adecuado, tales como agua, yogur, leche o zumo de frutas, o puede mezclarse con sólidos o alimentos líquidos. En este contexto, el suplemento alimenticio puede estar en forma de comprimidos, píldoras, cápsulas, gránulos, polvos, suspensiones, bolsitas, pastillas, dulces, barras, jarabes y formas correspondientes de la administración, por lo general en forma de dosis unitaria.

EJEMPLOS

Los ejemplos descritos a continuación tienen carácter ilustrativo y no pretenden limitar el ámbito de la presente invención.

Ejemplo 1: Obtención biotecnológica de compuestos de fórmula (I).

Para la obtención de los compuestos de fórmula (I) se utilizó el método publicado de Guerrero-Rubio *et al.*, 2019 (*Microbial Biotechnology*. DOI: 10.1111/1751-7915.13452).

El ácido betalámico fue producido por una enzima DODA (4,5-DOPA-extradiol-dioxigenasa) de *Gluconacetobacter* novedosa y eficiente y luego se condensó con un exceso de aminas o aminoácidos individuales en factorías celulares para obtener las betaxantinas. Se produjeron cuatro betalaínas de estructura sin carga neta positiva. Para ello se añadieron a un matraz los cultivos celulares que contenían la enzima DODA, agua destilada, 7,6 mM L-Dopa (L-3,4-dihydroxifenilalanina), 15 mM ascorbato sódico y adicionalmente los aminoácidos o aminas 38 mM L-triptófano, L-feniletilamina y L-fenilalanina para formar los compuestos de fórmula (I), L-triptófano-betaxantina y L-feniletilamina-betaxantina, así como los compuestos L-fenilalanina-betaxantina, y dopaxantina. Todo ello en agitación y a 20 °C durante 48 h.

Estas betalaínas de estructura imina se purificaron hasta homogeneidad mediante cromatografía de intercambio aniónico y extracción en fase sólida siguiendo un método descrito previamente (García-Herrero, Escribano & García-Carmona, Planta, 2010. DOI: 10.1007/s00425-010-1191-0; Guerrero-Rubio *et al.*, *Microbial Biotechnology*, 2019. DOI: 10.1111/1751-7915.13452 2019).

Ejemplo 2: Evaluación *in vitro* de la capacidad antioxidante.

La capacidad antioxidante de cada una de las moléculas se evaluó mediante el método del ABTS, esta técnica pone de manifiesto si un compuesto antioxidante es capaz de reducir el radical ABTS^{•+} a ABTS expresada en TEAC (Trolox equivalent antioxidant capacity). Como se observa en la Figura 3, la dopaxantina es la más antioxidante *in vitro* (6,8 TEAC), tal y como es de esperar debido a la presencia de la subestructura catecólica (Gandía-Herrero *et al.*, *Journal of Natural Products*, 2009. DOI: 10.1021/np900131r; Gandía-Herrero *et al.*, *Planta*, 2010. DOI: 10.1007/s00425-010-1191-0). También se determinaron los valores para triptófano-betaxantina (5,8 TEAC) y de fenilalanina-betaxantina (2,6 TEAC) y feniletilamina-betaxantina (2,5 TEAC) que tienen una capacidad antioxidante muy similar al ácido betalámico (2,7 TEAC). Por tanto, los resultados muestran que la molécula con mayor capacidad antioxidante es la dopaxantina.

Ejemplo 3. Evaluación *in vivo* de la capacidad antioxidante.

La capacidad de eliminar radicales libres *in vivo* se realizó mediante la estirpe del nematodo *C. elegans* TJ375, esta estirpe tiene fusionado a la proteína de shock térmico HSP-16,2 la proteína verde fluorescente GFP, la cual cuando se somete al animal a estrés oxidativo se agrega en la faringe de los animales (Figura 4 B-C) y se puede valorar su acumulación

mediante microscopía de fluorescencia. En la Figura 4 A y C se puede ver como la dopaxantina es también el mayor antioxidante *in vivo* ya que reduce el estrés oxidativo del animal en un 84 %. Fenilalanina-betaxantina y feniletilamina-betaxantina también son capaces de reducir en gran medida el estrés oxidativo de los animales ya que la acumulación de fluorescencia se reduce en un 68,9 % y 64,9 % respectivamente. La molécula triptófano-betaxantina es la menos eficaz reduciendo estrés oxidativo (23,2 %). Es decir, la molécula triptófano-betaxantina no es un buen antioxidante *in vivo*.

Ejemplo 4. Evaluación *in vivo* de la capacidad antitumoral.

Se ensayó individualmente cada betaxantina pura. La estirpe mutante de *C. elegans* JK1466 (fenotipo tumoral) se trató con 25 μ M de cada una de las moléculas obtenidas en un medio de cultivo estandarizado de *C. elegans* (Medio S). El tratamiento se llevó a cabo durante cuatro días de adulto y en el cuarto día el tamaño de los tumores fue analizado. Teniendo en cuenta los resultados de la bibliografía y si se dan por buenos los trabajos que sugieren una relación directa entre capacidad antioxidante y actividad antitumoral o anticancerígena, es de esperar que siendo la dopaxantina la molécula con mayor capacidad antioxidante de todas las probadas esta sea la más eficaz en el tratamiento de los tumores.

Para examinar el efecto de las betaxantinas puras en el crecimiento del tumor, se midieron los tamaños de las gónadas desde la región del bucle (loop) hasta la región proximal (Figura 5), incluida la zona del útero cuando estaba llena de células tumorales. Ninguno de los pigmentos mostró una respuesta de crecimiento en el tamaño del tumor.

Inesperadamente el mayor efecto sobre la reducción del tumor fue causado por la triptófano-betaxantina, que redujo el tumor en un 56,4 % tomando como punto de partida el tamaño de la gónada del fenotipo silvestre (N2) (Figura 6), seguido de feniletilamina-betaxantina que redujo el tumor en un 27,7 % (Figura 6).

Sin embargo, la fenilalanina-betaxantina y la dopaxantina no tuvieron un efecto significativo sobre el tamaño del tumor de *C. elegans* (Figura 6) aunque son potentes antioxidantes *in vivo* como se muestra en la Figura 3. Estos datos demuestran que los nematodos que se alimentaban individualmente con feniletilamina-betaxantina y sobre todo con triptófano-betaxantina, redujeron significativamente el crecimiento del tumor. Así pues, el hecho de ser moléculas antioxidantes y antirradicales, como son todas las betalainas (incluida la dopaxantina y fenilalanina-betaxantina), no conlleva que sean antitumorales. Por tanto, no era predecible que las moléculas más activas en la reducción de tumores fueran triptófano-betaxantina y feniletilamina-betaxantina.

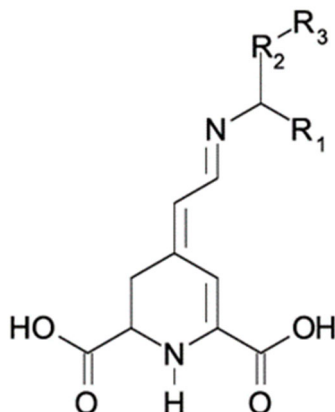
Ejemplo 5. Efecto sobre la longevidad del modelo de *C. elegans* tumoral.

Entre las cuatro betalainas de estructura imina, dos de ellas fueron seleccionadas debido a su efecto en la inhibición del crecimiento tumoral, y se realizaron ensayos de supervivencia con feniletilamina-betaxantina y triptófano-betaxantina, en la estirpe de *C. elegans* JK1466. El análisis de la vida media se realizó en la plataforma automática basada en la Máquina del tiempo de vida (*Lifespan machine*) (Stroustrup *et al.*, *Nature Methods*, 2013. DOI: 10.1038/nmeth.2475). Los resultados muestran un aumento significativo en la vida media de *C. elegans* tratados con feniletilamina-betaxantina, donde el tiempo de supervivencia promedio aumentó de 8,2 a 9,1 días (Figura 7 C y D). Por lo tanto, el tiempo medio de supervivencia aumentó en un 11,4 %. La triptófano-betaxantina también aumentó significativamente la supervivencia media en un 9,3 %, de 8,2 a 8,9 días (Figura 7 A y B). Todos los aumentos medios de supervivencia determinados son estadísticamente significativos (valor de $p < 0,05$). Por lo tanto, la feniletilamina-betaxantina y la triptófano-betaxantina no solo redujeron el crecimiento del tumor, sino que también aumentaron el tiempo de vida de *C. elegans* de manera significativa.

Los resultados recogidos para la presente invención muestran la eficacia de la triptófano-betaxantina como tratamiento antitumoral, resultado que no era esperable ya que los datos obtenidos de actividad antioxidante tanto *in vitro* como *in vivo* postulaban a la dopaxantina como el tratamiento antitumoral más eficaz por ser la más antioxidante. Estos resultados indican que, aunque la capacidad antioxidante que tendría un efecto genérico sobre los radicales libres puede ser en algunos casos favorable como viene recogido en la bibliografía, para el tratamiento efectivo de tumores es necesario que el compuesto tenga efectos relacionados con la estructura singular de cada molécula sobre el tumor como ocurre con triptófano-betaxantina y feniletilamina-betaxantina.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de formula (I), o un enantiómero, diastereómero o isómero E/Z del mismo:



(I)

en el que,

- R₁ es H o -COOH, o -COOR₆, en el que R₆ es un grupo C₁-C₆ alquilo;
- R₂ es un grupo C₁-C₁₀ alquilo no sustituido o un grupo C₁-C₁₀ alquilo sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de entre: halógeno, C₁-C₆ alquilo, -R₄-COR₅ y -R₄-COOR₅, en el que R₄ es un grupo C₁-C₆ alquilo y R₅ es -H o un grupo C₁-C₆ alquilo;
- R₃ se selecciona entre:
 - un grupo fenilo no sustituido o un grupo fenilo sustituido con un solo grupo OH o con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de entre: halógeno, C₁-C₆ alquilo, -OR₆, -COOH y -COOR₆, en el que R₆ es un grupo C₁-C₆ alquilo;
 - o
 - un grupo 1H-indol-3-il no sustituido o un grupo 1H-indol-3-il sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de entre: OH, halógeno, C₁-C₆ alquilo, -OR₆, -COOH y -COOR₆, en el que R₆ es un grupo C₁-C₆ alquilo;

y cuando R₃ es un grupo fenilo no sustituido, R₁ es H;

para uso en el tratamiento y/o prevención de cáncer y de tumores en humanos y en animales, como tratamiento único o acompañando a otros tratamientos terapéuticos y/o preventivos.

2. Un compuesto para uso de acuerdo con la reivindicación 1, en el que:

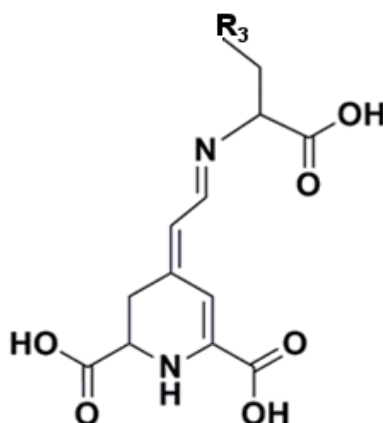
- R₁ es -COOH;
- R₂ es -CH₂-; y
- R₃ se selecciona entre:

un grupo fenilo sustituido con un solo grupo OH o con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de entre: halógeno, C₁-C₆ alquilo, -OR₆, -COOH y -COOR₆, en el que R₆ es un grupo C₁-C₆ alquilo;

o

- 5 un grupo 1H-indol-3-il no sustituido o un grupo 1H-indol-3-il sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de entre: OH, halógeno, C₁-C₆ alquilo, -OR₆, -COOH y -COOR₆, en el que R₆ es un grupo C₁-C₆ alquilo;

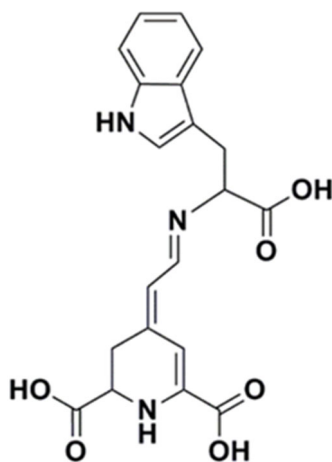
y el compuesto tiene fórmula (II):



10

(II)

3. Un compuesto para uso de acuerdo con la reivindicación 2, en el que R₃ es un grupo 1H-indol-3-il no sustituido, y el compuesto es triptófano-betaxantina:



triptófano-betaxantina

- 15 4. Un compuesto para uso de acuerdo con la reivindicación 1, en el que:

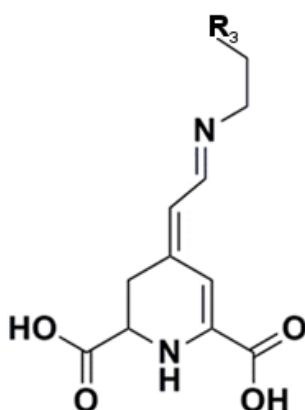
- R₁ es H;
- R₂ es -CH₂-; y
- R₃ se selecciona entre

un grupo fenilo no sustituido o un grupo fenilo sustituido con un solo grupo OH o con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de entre: halógeno, C₁-C₆ alquilo, -OR₆, -COOH y -COOR₆, en el que R₆ es un grupo C₁-C₆ alquilo;

o

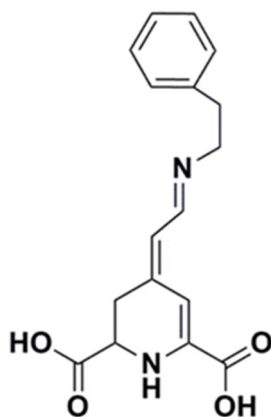
- 5 un grupo 1H-indol-3-il no sustituido o un grupo 1H-indol-3-il sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de entre: OH, halógeno, C₁-C₆ alquilo, -OR₆, -COOH y -COOR₆, en el que R₆ es un grupo C₁-C₆ alquilo;

y el compuesto tiene fórmula (III):



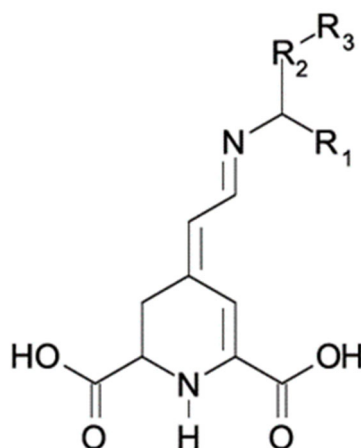
(III)

5. Un compuesto para uso de acuerdo con la reivindicación 4, en el que, R₃ es un grupo fenilo no sustituido, y el compuesto es feniletilamina-betaxantina:



feniletilamina-betaxantina

- 15 6. Una composición farmacéutica que comprende una cantidad efectiva del compuesto de fórmula (I), o un enantiómero, diasterómero o isómero E/Z del mismo:



(I)

en el que,

- R₁ es H o -COOH, o -COOR₆, en el que R₆ es un grupo C₁-C₆ alquilo;
- R₂ es un grupo C₁-C₁₀ alquilo no sustituido o un grupo C₁-C₁₀ alquilo sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de entre: halógeno, C₁-C₆ alquilo, -R₄-COR₅ y -R₄-COOR₅, en el que R₄ es un grupo C₁-C₆ alquilo y R₅ es -H o un grupo C₁-C₆ alquilo;
- R₃ se selecciona entre:
 - un grupo fenilo no sustituido o un grupo fenilo sustituido con un solo grupo OH o con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de entre: halógeno, C₁-C₆ alquilo, -OR₆, -COOH y -COOR₆, en el que R₆ es un grupo C₁-C₆ alquilo;
 - o
 - un grupo 1H-indol-3-il no sustituido o un grupo 1H-indol-3-il sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de entre: OH, halógeno, C₁-C₆ alquilo, -OR₆, -COOH y -COOR₆, en el que R₆ es un grupo C₁-C₆ alquilo;

y cuando R₃ es un grupo fenilo no sustituido, R₁ es H;

y al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable, para uso en el tratamiento y/o prevención de cáncer y de tumores en humanos y en animales, como tratamiento único o acompañando a otros tratamientos terapéuticos y/o preventivos.

7. Una composición farmacéutica para uso, de acuerdo con la reivindicación 6, para administración oral, intramuscular, intravenosa, subcutánea, inhalatoria, transdérmica, nasal, oftálmica, ótica, tópica, rectal o vaginal.
8. Una composición farmacéutica para uso, de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 6 o 7, en el que:

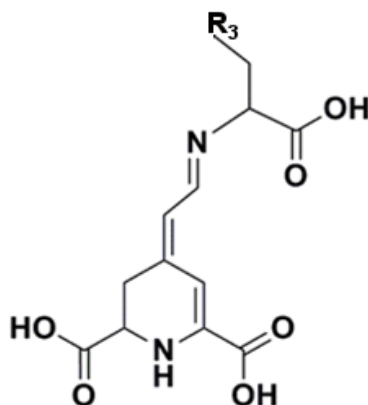
- R_1 es $-\text{COOH}$;
- R_2 es $-\text{CH}_2-$; y
- R_3 se selecciona entre:

un grupo fenilo sustituido con un solo grupo OH o con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de entre: halógeno, $\text{C}_1\text{-C}_6$ alquilo, $-\text{OR}_6$, $-\text{COOH}$ y $-\text{COOR}_6$, en el que R_6 es un grupo $\text{C}_1\text{-C}_6$ alquilo;

o

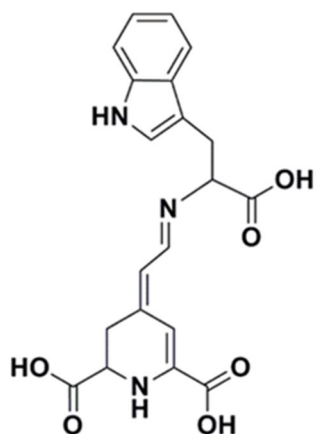
un grupo 1H-indol-3-il no sustituido o un grupo 1H-indol-3-il sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de entre: OH, halógeno, $\text{C}_1\text{-C}_6$ alquilo, $-\text{OR}_6$, $-\text{COOH}$ y $-\text{COOR}_6$, en el que R_6 es un grupo $\text{C}_1\text{-C}_6$ alquilo;

y el compuesto tiene fórmula (II):



(II)

9. Una composición farmacéutica para uso, de acuerdo con la reivindicación 8, en el que R_3 es un grupo 1H-indol-3-il no sustituido, y el compuesto es triptófano-betaxantina:



triptófano-betaxantina

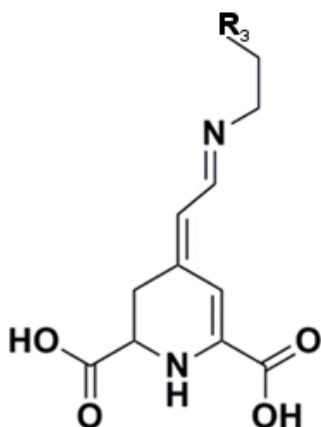
10. Una composición farmacéutica para uso, de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 6 o 7, en el que:

- R_1 es H;
- R_2 es $-\text{CH}_2-$; y

5 - R_3 se selecciona entre
un grupo fenilo no sustituido o un grupo fenilo sustituido con un solo grupo OH o con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de entre: halógeno, C_1 - C_6 alquilo, $-\text{OR}_6$, $-\text{COOH}$ y $-\text{COOR}_6$, en el que R_6 es un grupo C_1 - C_6 alquilo;
o

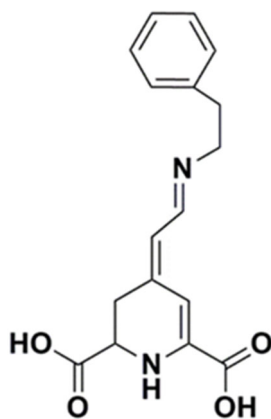
10 un grupo 1H-indol-3-il no sustituido o un grupo 1H-indol-3-il sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de entre: OH, halógeno, C_1 - C_6 alquilo, $-\text{OR}_6$, $-\text{COOH}$ y $-\text{COOR}_6$, en el que R_6 es un grupo C_1 - C_6 alquilo;

y el compuesto tiene fórmula (III):



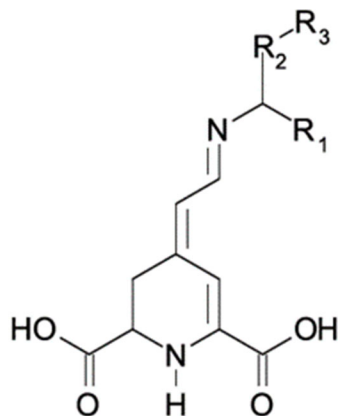
(III)

11. Una composición farmacéutica para uso, de acuerdo con la reivindicación 10, en el que R_3 es un grupo fenilo no sustituido, y el compuesto es feniletilamina-betaxantina:



feniletilamina-betaxantina

12. Uso de una composición nutracéutica que comprende un compuesto de fórmula (I), o un enantiómero, diastereómero o isómero E/Z del mismo:



(I)

en el que,

- R₁ es H o -COOH, o -COOR₆, en el que R₆ es un grupo C₁-C₆ alquilo;
- R₂ es un grupo C₁-C₁₀ alquilo no sustituido o un grupo C₁-C₁₀ alquilo sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de entre: halógeno, C₁-C₆ alquilo, -R₄-COR₅ y -R₄-COOR₅, en el que R₄ es un grupo C₁-C₆ alquilo y R₅ es -H o un grupo C₁-C₆ alquilo;
- R₃ se selecciona entre:
un grupo fenilo no sustituido o un grupo fenilo sustituido con un solo grupo OH o con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de entre: halógeno, C₁-C₆ alquilo, -OR₆, -COOH y -COOR₆, en el que R₆ es un grupo C₁-C₆ alquilo;

o

un grupo 1H-indol-3-il no sustituido o un grupo 1H-indol-3-il sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de entre: OH, halógeno, C₁-C₆ alquilo, -OR₆, -COOH y -COOR₆, en el que R₆ es un grupo C₁-C₆ alquilo;

y cuando R₃ es un grupo fenilo no sustituido, R₁ es H;

y al menos un excipiente alimentariamente aceptable, para la prevención del cáncer, o como agente quimiopreventivo.

13. Uso de acuerdo con la reivindicación 12, en el que:

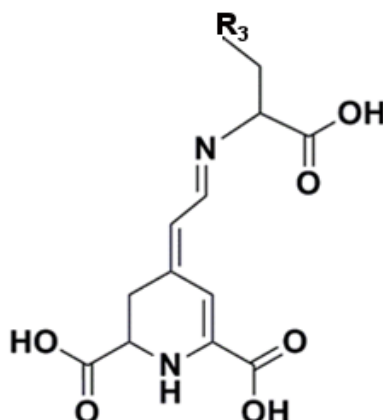
- R₁ es -COOH;
- R₂ es -CH₂-; y
- R₃ se selecciona entre:
un grupo fenilo sustituido con un solo grupo OH o con uno o más sustituyentes

seleccionados independientemente de entre: halógeno, C₁-C₆ alquilo, -OR₆, -COOH y -COOR₆, en el que R₆ es un grupo C₁-C₆ alquilo;

o

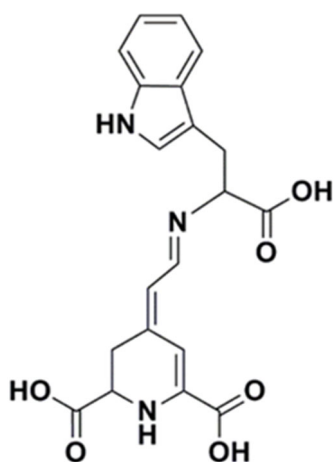
un grupo 1H-indol-3-il no sustituido o un grupo 1H-indol-3-il sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de entre: OH, halógeno, C₁-C₆ alquilo, -OR₆, -COOH y -COOR₆, en el que R₆ es un grupo C₁-C₆ alquilo;

y el compuesto tiene fórmula (II):



(II)

14. Uso de acuerdo con la reivindicación 13, en el que R₃ es un grupo 1H-indol-3-il no sustituido, y el compuesto es triptófano-betaxantina:



triptófano-betaxantina

15. Uso de acuerdo con la reivindicación 12, en el que:

- R₁ es H;
- R₂ es -CH₂-; y
- R₃ se selecciona entre:

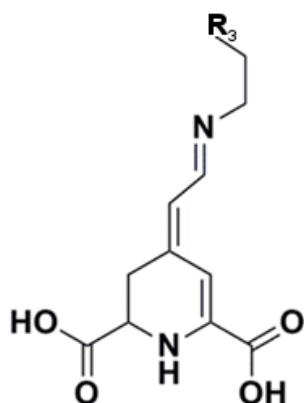
un grupo fenilo no sustituido o un grupo fenilo sustituido con un solo grupo OH o con

uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de entre: halógeno, C₁-C₆ alquilo, -OR₆, -COOH y -COOR₆, en el que R₆ es un grupo C₁-C₆ alquilo;

o

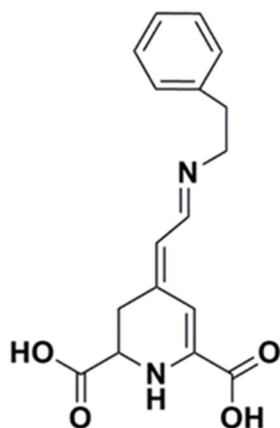
un grupo 1H-indol-3-il no sustituido o un grupo 1H-indol-3-il sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de entre: OH, halógeno, C₁-C₆ alquilo, -OR₆, -COOH y -COOR₆, en el que R₆ es un grupo C₁-C₆ alquilo;

y el compuesto tiene fórmula (III):



(III)

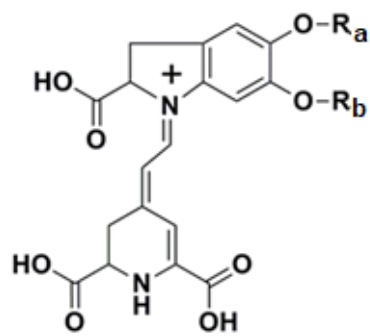
16. Uso de acuerdo con la reivindicación 15, en el que, R₃ es un grupo fenilo no sustituido, y el compuesto es feniletilamina-betaxantina:



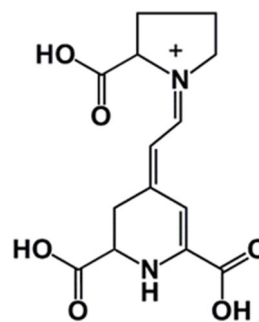
feniletilamina-betaxantina

17. Uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 12 a 16, en el que la composición nutracéutica está incorporada en un preparado alimentario o en suplemento alimenticio.

FIGURA 1

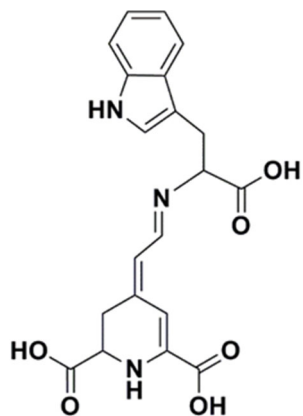


Betanina

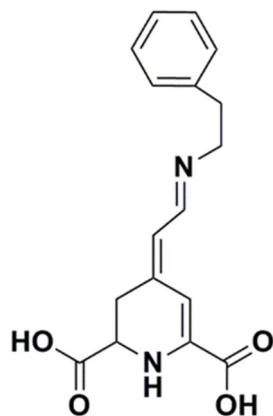


Indicaxantina

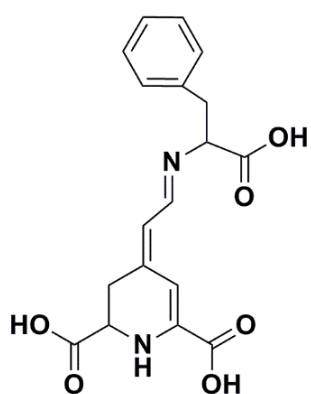
FIGURA 2



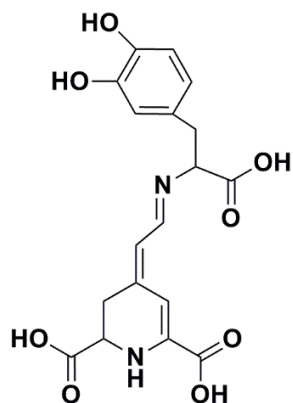
Triptófano-betaxantina



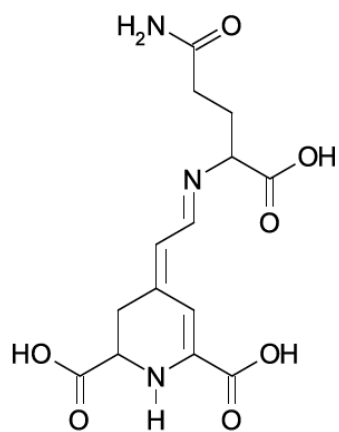
Feniletilamina-betaxantina



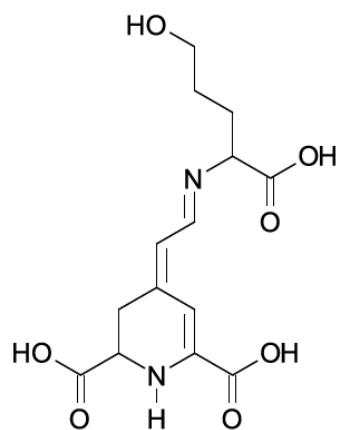
Fenilalanina-betaxantina



Dopaxantina



Vulgaxantina I



Humilixantina

FIGURA 3

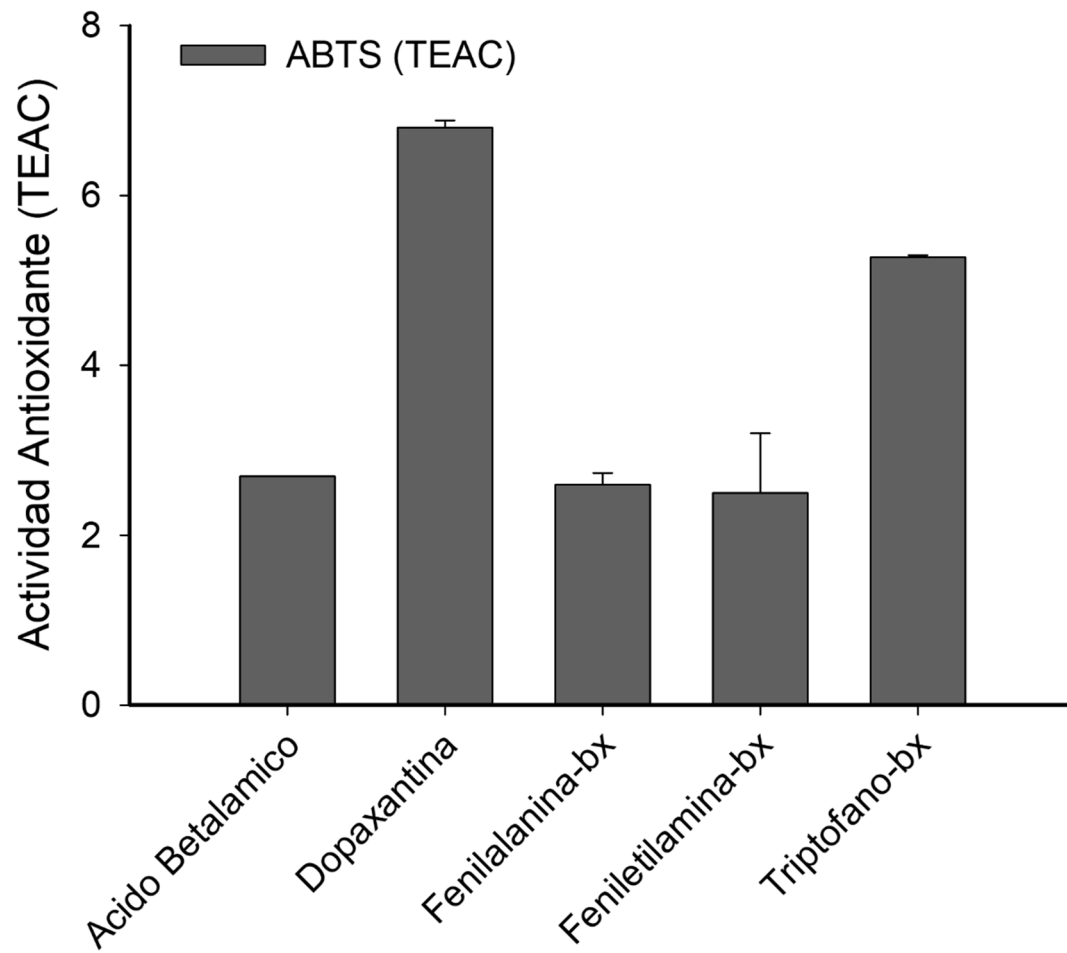


FIGURA 4

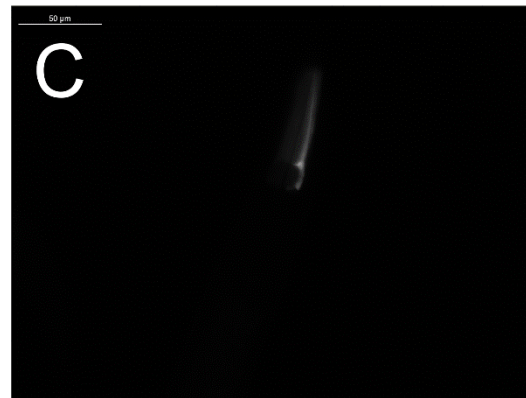
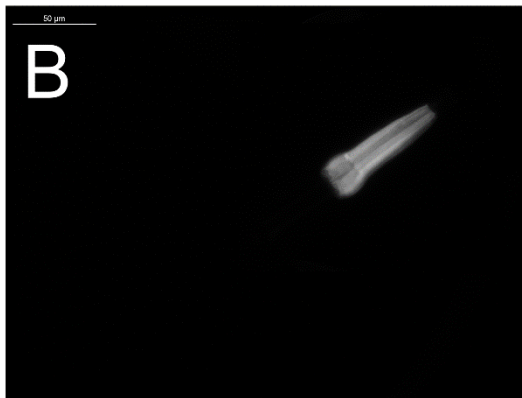
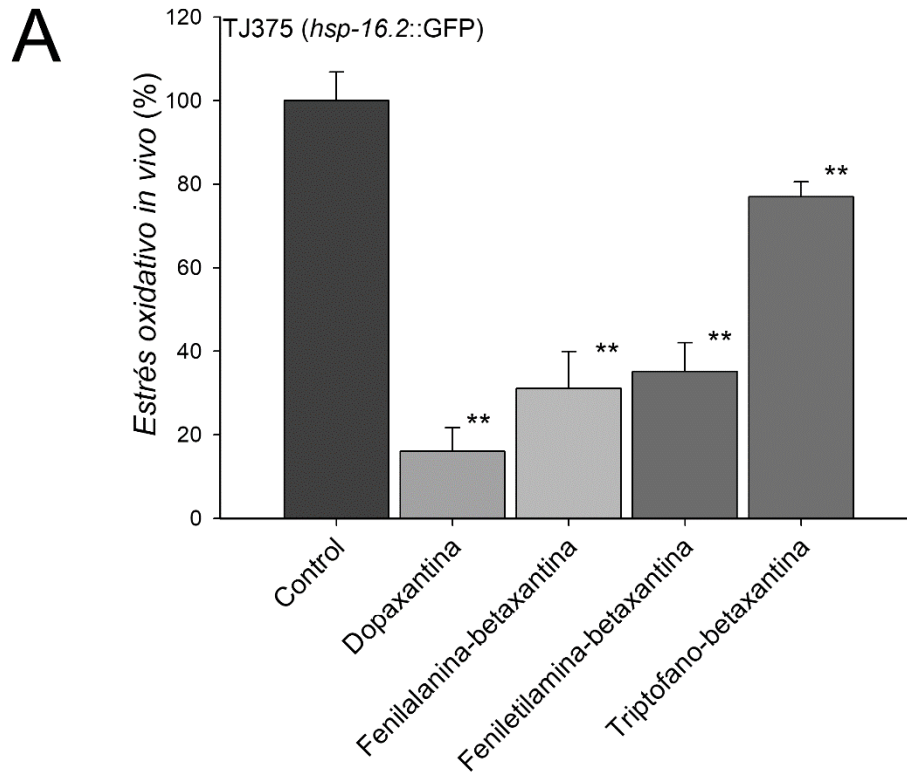


FIGURA 5

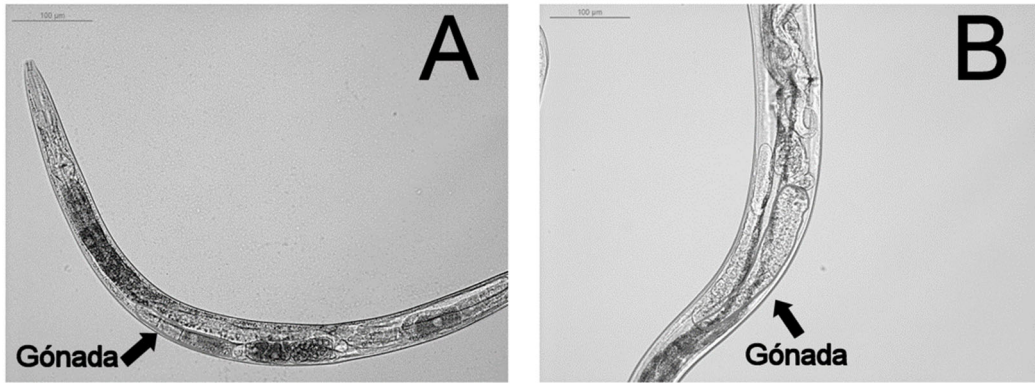


FIGURA 6

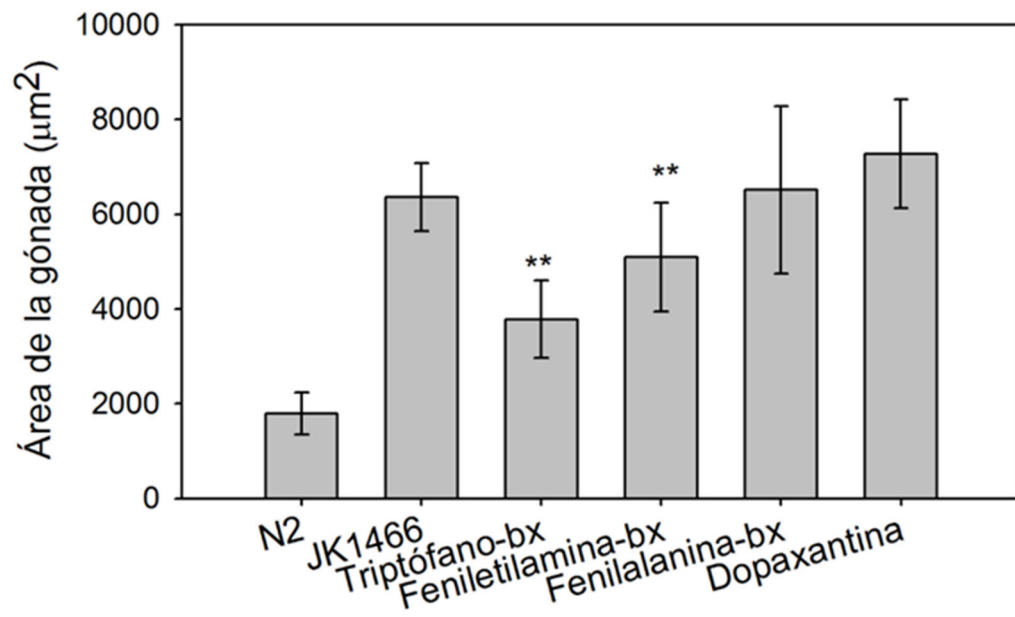
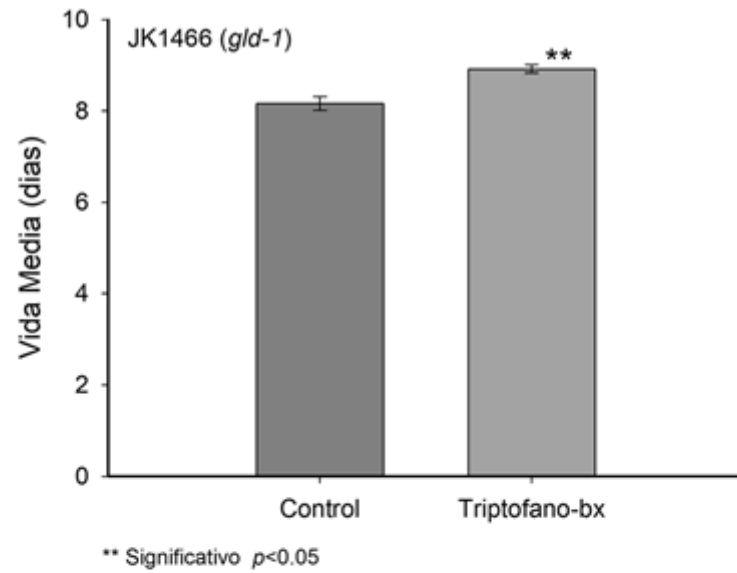


FIGURA 7

A



B

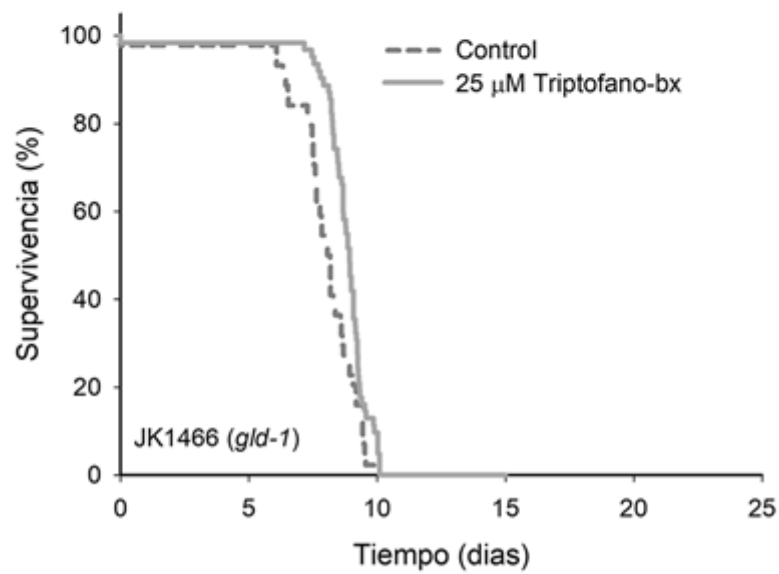
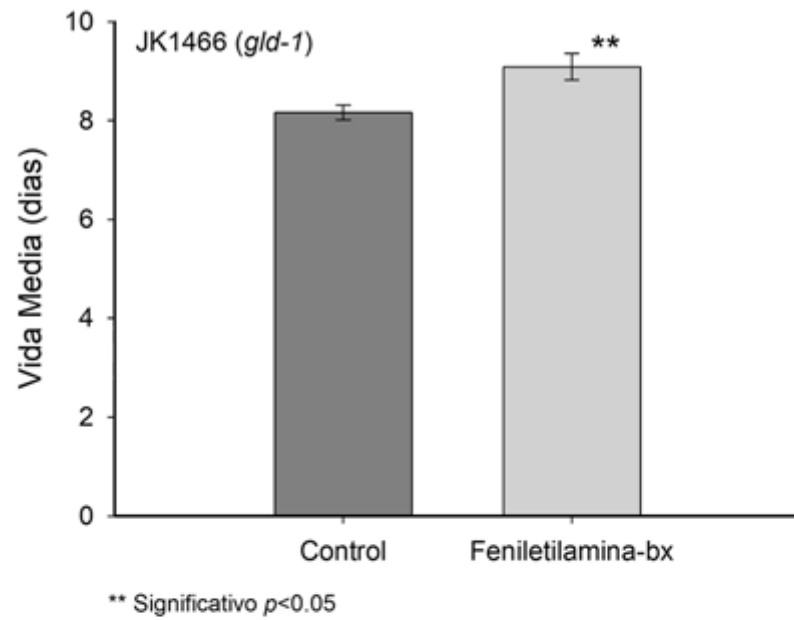


FIGURA 7 (cont.)

C



D

