



**DESCRIPCIÓN**

Extracto de maca y procedimiento de obtención de compuestos con actividad antiviral a partir de maca.

**5 Sector de la Técnica**

La presente invención se refiere a extractos de *Lepidium meyenii* Walp y/o *Lepidium peruvianum* Chacón (comúnmente conocida como Maca) que comprenden compuestos cíclicos asimétricos con marcada actividad antiviral y su proceso de obtención. De forma más concreta, se refiere a derivados  
 10 imidazo tiadiazólicos obtenidos por extracción y posterior aislamiento a partir de polvo de maca, así como a su actividad antiviral.

**Estado de la técnica**

La especie botánica *Lepidium meyenii* Walp y/o *Lepidium peruvianum* Chacón,  
 15 comúnmente conocida como maca, pertenece a la familia de las *Brassicaceae* (Crucíferas) y es una de las plantas que los Incas domesticaron y cultivaron desde hace más de 2000 años, creciendo exclusivamente en zonas andinas entre 3700, 4000 y 4500 metros de altitud; se distribuye en los Andes centrales de Perú, Bolivia y noroeste de Argentina. Las partes subterráneas (raíz y/o  
 20 hipocótilo) de esta planta han sido usadas tradicionalmente en estos países como alimento, para aumentar la resistencia a las duras condiciones de trabajo y como estimulante de la fertilidad en humanos y animales. Los primeros testimonios escritos del uso de la maca se remontan al siglo XVI. La maca cultivada es usada en la actualidad a nivel mundial como suplemento  
 25 alimentario y también por sus propiedades medicinales tradicionalmente descritas (Rea, J. *et al.* 1994, Neglected Crops: 1492 from a different perspective. Plant Production and Protection Series No.26. FAO, Rome, Italy 149-163; Hermann M. y Bernet, T. 2009. The transition of maca from neglect to market prominence: Lessons for improving use strategies and market chains of  
 30 minor crops. Agricultural Biodiversity and Livelihoods. Discussion papers 1, Rome. Biodiversity International.; Dostert N. *et al.* 2013. Siete plantas

vasculares de importancia económica en el Perú: Fichas botánicas. *Arnaldoa* 20(2): 359-432).

La maca se describe morfológicamente como una planta de porte arrosetado, que presenta una corona de hojas basales que surgen por encima de un eje  
 5 carnoso en el suelo. El cultivo es bianual y presenta una fase vegetativa en la que se produce el crecimiento y expansión del órgano de reserva y una fase reproductiva, caracterizada por la producción de flores y frutos. En condiciones climáticas favorables (ausencia de heladas y abundante humedad) las plantas  
 10 pueden completar su ciclo reproductivo en unos seis meses (Brako L., Zarucchi J.L., 1993. Catalogue of the flowering plants and gymnosperms of Peru. Monogra. Syst.Bot. Missouri Bot. Gar. 45: i-xi, 1-1286).

Actualmente, se proponen métodos de cultivo y de mejora de la especie vegetal  
 15 *Lepidium meyenii* y sus variedades, como el descrito en la patente CN103650886, con el fin de obtener un mayor rendimiento en el proceso.

Asimismo, se conocen métodos de secuenciación e identificación molecular de  
 20 las distintos ecotipos de *Lepidium meyenii* (CN102952878).

Desde los años 90 del siglo XX ha incrementado el interés por esta especie botánica por sus acciones energizantes y afrodisiacas, de modo que existen evidencias experimentales de su uso como suplemento alimenticio, energizante, adaptogénico, estimulante de la fertilidad (WO2008012628),  
 25 acciones en disfunción eréctil (WO2011026500), osteoporosis, tratamiento de la hiperlipidemia (JP2007314475), hiperplasia de próstata y dermatológicas (FR2885052, JP2005306768, Gonzales, G.F., 2012, Ethnobiology and Ethnopharmacology of *Lepidium meyenii* (Maca), a plant from the Peruvian Highlands. Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine. eCAM. 2012; 2012:193496; Gonzales, G.F. *et al.*, 2014, Maca (*Lepidium meyenii*  
 30 Walp.) a review of its biological properties. Rev. Peru. Med. Exp. Salud Publica, 31(1):100-110; Del Valle J. *et al.*, 2014, Antiviral activity of maca (*Lepidium*

*meyenii*) against human influenza virus. Asian Pacific Journal of Tropical Medicine 7(1): S415-S420).

5 El proceso de preparación de la maca es importante para obtener adecuados efectos biológicos. Tradicionalmente la maca se hierva en agua o se extrae en alcohol antes de su uso. En los estudios experimentales, los extractos acuosos de maca solo son efectivos tras hervir en agua las raíces de maca.

10 Se han obtenido extractos hidroalcohólicos a partir de raíces de *Lepidium meyenii* (US6,267,995) donde se valoran diferentes componentes como isotiocianatos, esteroides, ácidos grasos y macamidas (US6,428,824), procediéndose a la elucidación estructural de estos últimos componentes, los cuales presentan una estructura química de N-benzil-amidas, y reivindicando además su uso en la prevención del cáncer y disfunción sexual (US RE43,005).  
15 Las macamidas pueden ser aisladas y estudiadas mediante cromatografía líquida (KR20090117284). Sin embargo, estas moléculas no han sido aisladas utilizando disolventes orgánicos fuertemente apolares. Otro método de extracción comprende la utilización de fluidos supercríticos (CN103819570) como dióxido de carbono (CN104087489), aunque no se obtienen moléculas  
20 individuales, sino extractos de *Lepidium meyenii*.

En el estado de la técnica se encuentra la patente número US7,473,434 donde el material vegetal es sometido a una digestión enzimática para obtener extractos peptídicos acuosos sometidos a ultrafiltración y/o purificación. Se  
25 reivindica fundamentalmente el extracto peptídico que comprende diferentes aminoácidos, y al que se le adjudica una actividad estimulante de los fibroblastos, por lo que se propone su uso como cosmético. Del mismo modo, como se indica en la patente CN103892265, la papaína puede utilizarse como método enzimático obteniendo extractos con vitaminas, aminoácidos,  
30 macamidas y similares. Sin embargo, en estos extractos no se identifican moléculas heterocíclicas asimétricas reclamadas en la presente invención.

Con respecto a la presencia de metabolitos secundarios de la especie *Lepidium meyenii* Wallp se han identificado hasta la fecha nueve tipos de glucosinolatos, la mayoría de tipo aromáticos, de los cuales el más abundante es la glucotropaeolina (Dini Migliuolo, G. *et al.*, **1994**, Chemical composition of *Lepidium meyenii*. Food Chemistry 49: 347-349; Dini, I., *et al.*, **2002**, Glucosinolates from maca (*Lepidium meyenii*). Biochemical Systematic and Ecology 30: 1087-1090; Li, G., *et al.*, **2001**, Glucosinolate contents in maca (*Lepidium peruvianum* Chacon) seeds, sprouts, mature plants and several derived commercial products. Economic Botany 55: 255-262; Flores, H.E., *et al.*, **2003**, Andean root and tuber crops: Underground rainbows. Hortiscience 38: 161-167).

En la patente JP2008237117A se describen los usos de los glucosinolatos obtenidos de la maca como aditivos en suplementos nutricionales anti-fatiga, así como su posible uso en el tratamiento de la obesidad (JP2007230987).

La raíz de maca contiene entre un 60 a 75% de hidratos de carbono. Del extracto acuoso de maca se aíslan polisacáridos cuya estructura se elucida y se demuestra su actividad antioxidante (Zha S. *et al.*, **2014**, Extraction and purification and antioxidant activity of the polysaccharides from maca (*Lepidium meyenii*). Carbohydrate Polymers 111: 584-587).

La fracción esterólica es importante en las raíces de maca, se han aislado fitoesteroles en la maca, especialmente beta-sitosterol (Zheng, B.L. *et al.*, **2000**, Effect of a lipidic extract of *Lepidium meyenii* on sexual behaviour in mice and rats. Urology 55(4): 598-602) y Dini (**1994**), atribuyendo a la fracción esterólica beneficio en la reducción del colesterol plasmático y en la prevención de los problemas menopáusicos, incrementar la fertilidad, así como dotar a la maca de propiedades antiinflamatorias y antioxidantes (Lagarda, M.J. *et al.*, 2006. Analysis of phytoosterols in foods. Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis 41: 1486-1496).

Se han aislado macaenos y macamidas, que son ácidos grasos poliinsaturados novedosos (Muhammad, I. *et al.*, 2002, Constituents of *Lepidium meyenii* "maca". *Phytochemistry* 59: 105-110; Piacente, S. *et al.*, 2002, Investigation of the tuber constituents of maca (*Lepidium meyenii* Walp) *Journal of Agricultural and Food Chemistry* 50: 5621-5625; Zhao, J. *et al.*, 2005, New alkamides from maca (*Lepidium meyenii*) *Journal of Agricultural and Food Chemistry* 5: 690-693; Chain, F.E. *et al.*, 2014, Macamides from wild "Maca", *Lepidium meyenii* Walpers (Brassicaceae). *Phytochemistry Letters* 8: 145-148). Además, Muhammad encontró el derivado 1,2-dihidro-N-hidroxipiridina llamado macaridina junto con las alcanidas benciladas (macamidas). Hasta el momento se han descrito 19 macamidas responsabilizándose a alguna en concreto de un efecto neuroprotector por un mecanismo indirecto cannabimimético (Hajdu, Z. *et al.*, 2014, Identification of endocannabinoid system-modulating N-Alkylamines from *Heliopsis helianthoides* var. *scabra* and *Lepidium meyenii*. *Journal of Natural Products* 77: 1663-1669). Once de estas macamidas han sido sintetizadas con el fin de evaluar la inhibición enzimática *in vitro* de la hidrolasa amida ácida (Wu, H. *et al.*, 2013, Macamides and their synthetic analogs: Evaluation of *in vitro* FAAH inhibition. *Bioorganic and Medicinal Chemistry* 21: 5188-5197). Las alcanidas de la maca son el resultado de los métodos de conservación realizados en el tratamiento post-cosecha (Esparza, E. *et al.*, 2015, Bioactive maca (*Lepidium meyenii*) alkamides are a result of traditional Andean postharvest drying practices. *Phytochemistry* 116: 138-148).

De la maca se aíslan además dos alcaloides imidazólicos (clorhidrato de 1,3-dibencil-4,5-dimetil imidazol y el clorhidrato de 1,3-dibencil-2,4,5-trimetil imidazol), conocidos como lepidina A y lepidina B (Boaling, C. *et al.*, 2003, Imidazole alkaloids from *Lepidium meyenii*. *Journal of Natural Products* 66: 1101-1103). Un nuevo alcaloide imidazólico fue aislado e identificado como 2-bencil-3-tioxohexahidro-1H pirrolo[1,2-c]imidazol-1-ona (Rocabado G. *et al.*, 2011, Aislamiento e identificación de un nuevo alcaloide en *Lepidium meyenii* Walpers. *Biofarbo* 19(1): 8-14). Se conocen alcaloides derivados del imidazol

obtenidos a partir de *Lepidium meyenii*, descritos en la patente US6,878,731, cuya estructura es totalmente simétrica y con las que se han realizado estudios con aplicación anticancerígena.

- 5 En el estado de la técnica existen estudios en los que, compuestos de síntesis, derivados 1,3,4 tiodiazólicos, similares o iguales a los obtenidos a partir de *Lepidium meyenii*, presentan actividades antimicrobianas, tripanocidas, antiinflamatorias y antiproliferativas (Matysiak, J. *et al.*, **2006**, Synthesis and antiproliferative activity of N-substitued 2-amino-5-(2,4-dihydroxyphenyl)-1,3,4-
- 10 thiadiazoles. Biorganic and Medicinal Chemistry, 14(13):4483-4489; Marganakop, S.B. *et al.*, **2015**, Electronic effect of substituents present on carbonyl compounds: analysis of product formation in one-pot synthesis of 1, 3, 4-thiazole ring. American Chemical Science Journal 8(1):1-7; De Monte, C. *et al.*, **2015**, Synthesis and pharmacological screening of a large library of 1,3,4-
- 15 thiadiazolines as innovative therapeutic tools for the treatment of prostate cancer and melanoma. Eur J Med Chem.105:245-62) demostrando una actividad inhibidora del enzima quinesin Eg5, enzima que juega un papel muy importante en la división celular (Nakai, R. *et al.*, **2009**, K858, a novel inhibitor of mitotic kinesin Eg5 and antitumor agent, induces cell death in cancer cells. Cancer Res. 69(9):3901-9; De Iulius, F. *et al.*, **2016**, The kinesin Eg5 inhibitor K858 induces apoptosis but also survivin-related chemoresistance in breast cancer cells. Investigational New Drugs 34(4):399-406). Los derivados 1,3,4
- 20 tiodiazólicos de síntesis se postulan como moléculas anticancerígenas en los documentos WO2015153967 y WO2005061707. Sin embargo, en el estado de la técnica no se ha encontrado actividad antiviral en extractos vegetales que
- 25 puedan contener este tipo de moléculas.

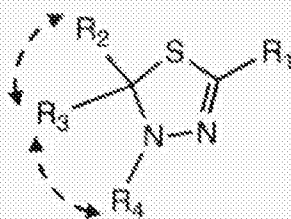
Respecto a los derivados imidazo tiodiazólicos se han llevado a cabo estudios con moléculas obtenidas por síntesis con compuestos similares o iguales al

30 compuesto obtenido de *Lepidium meyenii* presentando actividad antiapoptótica y modulación de la muerte celular por inhibición de la actividad Jun quinasa a través de la expresión de proteínas HSP70, y actividad antimicrobiana (Salehi,

A.H. *et al.*, 2005, AEG3482 is an antiapoptotic compound that inhibits Jun kinase activity and cell death through induced expression of heat shock protein 70. *Chemistry and Biology*. 13(2):213-23; Alagawadi, K.R. *et al.*, 2011, Synthesis, characterization and antimicrobial activity evaluación of new 2,4-thiazolidines bearing imidazo[2,1-b][1,3,4]thiadiazole moiety. *Arabian Journal of Chemistry* 4(4):465-472; Ebenezer, P.J. *et al.*, 2010, Neuron specific toxicity of oligomeric amyloid- $\beta$ : role for JUN-kinase and oxidative stress. *Journal Alzheimers Disease* 22(3):839-48; Gallo, K.A., 2006, Targeting HSP90 to halt neurodegeneration. *Chemistry and Biology* 13(2):115-6). Estos derivados imidazo-tiodiazólicos de síntesis se postulan como compuestos para tratar el dolor neuropático en las patentes CA 2584745 A1, WO 2007087716 y para tratar alteraciones neuronales y enfermedades proliferativas (WO 2004111061) y como compuestos neuroprotectores (WO 2003051890).

#### 15 Descripción de la invención

El objeto de la invención es un extracto de maca que comprende uno o varios compuestos derivados del 1,3,4-tiadiazol de fórmula A.



(A)

25 También es objeto de la invención un procedimiento para la obtención del extracto alcohólico de *Lepidium meyenii* Walp y/o *Lepidium peruvianum* Chacón a partir del polvo de maca, así como la separación y aislamiento de las diferentes fracciones mediante métodos cromatográficos. Dicho proceso incluye novedosas fases en la extracción y aislamiento de compuestos  
30 procedentes de maca ya que habitualmente se utilizan extractos hidroalcohólicos o fluidos supercríticos para este objetivo. El método de extracción utilizado comprende:

- a) Primera extracción utilizando de disolvente tipo alcano fuertemente apolar como primer disolvente.
- b) Concentración del extracto apolar.
- c) Suspensión en alcohol primario no mayor de 6 carbonos y obtención del extracto alcohólico.

Así mismo, la presente invención se refiere también a la obtención de los compuestos de estructura A mediante aislamiento en una etapa posterior a la obtención del extracto:

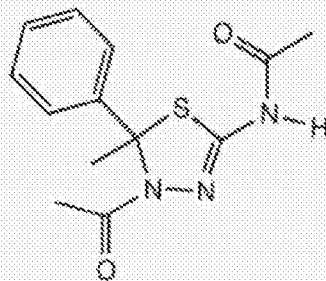
- d) Separación y fraccionamiento por cromatografía de columna.

Los compuestos de estructura A no habían sido obtenidos hasta el momento a partir de especies vegetales. Estos compuestos contienen heterociclos aromáticos asimétricos donde se incluyen moléculas de nitrógeno y azufre, cuya composición y estructura química ha sido determinada mediante métodos espectroscópicos. La estructura A se utiliza en la presente invención como molécula cabeza de serie o "core" de los compuestos reivindicados.

Se suponen diferentes compuestos a partir de la estructura A mencionada, donde R<sub>1</sub> comprende sustituyentes tales como acetamido, sulfonamido; donde R<sub>2</sub> y R<sub>3</sub> comprenden sustituyentes tales como protón, metil, etil, propil, isopropil, fenil, oxo; y donde R<sub>4</sub> comprende sustituyentes tales como acetilo, 2-aminoetil, 2-aminopropil, 2-amino butil, 2-aminopentanil, 2-amino 3-metilbutil, 2-aminofenetil, 2-aminoetenil, 2-amino 1-propenil, 2-amino 1-butenil, 2-amino 1-pentenil, 2-amino 3-metil 1-butenil, 2-amino 2-fenil 1-etenil. Los grupos R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub> y R<sub>4</sub> presentan capacidad de ciclación en las condiciones de obtención de los mismos.

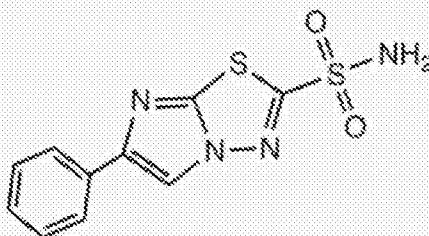
Se han aislado y caracterizado compuestos heterociclicos asimétricos a partir de *Lepidium meyenii* como:

Compuesto I: N-(4-acetil-4,5-dihidro-5-metil-5-fenil-1,3,4-tiadiazol-2-il) acetamida.



(I)

5 Compuesto II: 6-fenilimidazo[2,1-b]-1,3,4-tiadiazol-2-sulfonamida.



(II)

10

La presente invención también tiene por objeto el uso del extracto y los compuestos aislados de estructura A (y/o combinaciones de ellos y/o sus sales y/o sus derivados quirales levógiro, dextrógiro y la mezcla racémica) como agentes antivirales.

15

Finalmente, la invención se refiere también a una composición farmacéutica que comprende el extracto o los compuestos de estructura A aislados a partir del extracto.

20

#### Descripción de las figuras

Figura 1. Evaluación de la actividad anti-VIH y la citotoxicidad del compuesto I en la línea celular MT-2 infectada con el virus VIH recombinante NL4.3-RENilla.

25

Figura 2. Evaluación de la actividad anti-VIH y la citotoxicidad del compuesto II en la línea celular MT-2 infectada con el virus VIH recombinante NL4.3-Renilla.

**Modo de realización de la invención**

La presente invención se ilustra mediante los siguientes ejemplos, los cuales no son limitativos de su alcance.

- 5 Se utiliza como material vegetal, las raíces de *Lepidium meyenii* Walp y/o *Lepidium peruvianum* Chacón.

**Ejemplo 1: Obtención del extracto de maca.**

- A partir de dicho material vegetal, se realiza la extracción hasta agotamiento y el aislamiento de los compuestos del mismo. En el proceso concreto de extracción se utilizan de 10 g a 7000 g de polvo de maca, extraídos mediante soxhlet, utilizando como disolvente n-disolvente tipo alcano fuertemente apolar. Posteriormente el extracto apolar se concentra a presión y temperatura controlada desde 20 a 50°C y es suspendido en alcohol primario no mayor de 15 6 carbonos a baja temperatura (entre 0 y 10°C) durante un tiempo entre 12 a 24 horas.

**Ejemplo 2: Separación del extracto obtenido en diferentes fracciones**

- El extracto alcohólico se concentra hasta obtener el residuo seco y, 20 posteriormente, se somete a la separación de sus componentes mediante una cromatografía de columna (columna 1), utilizando gel de sílice, como fase estacionaria y como fase móvil éter etílico, tolueno y mezclas de ambos en todas sus posibles proporciones, acidificando a saturación con diferentes ácidos como, por ejemplo, ácido acético glacial. Las fracciones obtenidas (1- 25 12) de la columna 1 se reúnen de acuerdo a los resultados de los análisis de las cromatografías de capa fina.

**Ejemplo 3: Aislamiento del compuesto I.**

- Se procede a una segunda separación de las fracciones 6-9 por cromatografía 30 en columna (columna 2), utilizando *Sephadex* como fase estacionaria y como fase móvil un alcohol primario no mayor de 6 carbonos: diclorometano, en una

relación hidrofílica. Las fracciones obtenidas (A-J) de la columna 2 se reúnen de acuerdo a los resultados de los análisis de las cromatografías de capa fina. Se procede a una tercera separación de las fracciones D-J por cromatografía de columna (columna 3), utilizando sílica gel como fase estacionaria y como fase móvil éter etílico, tolueno y mezclas de ambos en todas sus posibles proporciones, acidificando a saturación con diferentes ácidos como, por ejemplo, ácido acético glacial. Las fracciones obtenidas (a-h) de la columna 3 fueron reunidas de acuerdo a los resultados de los análisis de las cromatografías de capa fina.

10

A su vez, las fracciones a-b se reúnen de acuerdo a los resultados de los análisis de las cromatografías de capa fina y se procede a realizar una extracción de sus componentes nitrogenados.

15

La solución extraída es posteriormente concentrada a presión reducida. Finalmente se procede a realizar una separación del extracto orgánico de los componentes nitrogenados por cromatografía de columna (columna 4), en fase reversa, utilizando como fase móvil una mezcla de alcohol primario no mayor de 6 carbonos, cloroformo e hidróxido amónico, en diferente gradiente de polaridad. Las fracciones obtenidas (q-v) de la columna 4 se reúnen de acuerdo a los resultados de los análisis de las cromatografías de capa fina. Se aísla de la fracción  $\lambda$  un sólido de color blanco, re-cristalizado en alcohol primario no mayor de 6 carbonos, que corresponde al compuesto I

20

25

**Ejemplo 4: Aislamiento del compuesto II.**

Las fracciones 2-4 se reúnen de acuerdo a los resultados de los análisis de las cromatografías de capa fina y se procede a realizar una extracción de sus componentes nitrogenados.

30

La solución extraída posteriormente se concentra a presión reducida. Se procede a realizar una separación del extracto orgánico de los componentes nitrogenados por cromatografía de columna (columna 5), utilizando *sephadex*

como fase estacionaria y como fase móvil un alcohol primario no mayor de 6 carbonos: diclorometano en relación hidrofílica. Las fracciones obtenidas (A'–D') se reúnen de acuerdo a los resultados de los análisis de las cromatografías de capa fina.

5

Finalmente se procede a realizar una separación de la fracción C' por cromatografía de columna (columna 6), en fase reversa, utilizando como fase móvil una mezcla de alcohol primario no mayor de 6 carbonos, cloroformo e hidróxido amónico, en diferente gradiente de polaridad. Las fracciones  
10 obtenidas (a'–m') se reúnen de acuerdo a los resultados de los análisis de las cromatografías de capa fina. Se aísla de la fracción c' un sólido de color blanco re–cristalizado en alcohol primario no mayor de 6 carbonos, que corresponde al compuesto II.

#### 15 **Ejemplo 5: Métodos espectroscópicos utilizados.**

Alcaloides tiopirazólicos se aíslan del extracto alcohólico de *Lepidium meyenii* Walp. y/o *L. peruvianum* Chacón, usando las técnicas cromatográficas descritas anteriormente. Estos compuestos son caracterizados por métodos  
20 espectroscópicos de IR, RMN–<sup>1</sup>H, RMN–<sup>13</sup>C, DEPT, HMBC, HMQC, COSY y EM.

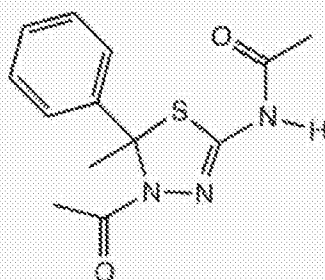
Los espectros de IR se realizan en un espectrofotómetro Perkin–Elmer modelo FT–1725X. Para la obtención de los espectros de RMN–<sup>1</sup>H y RMN–<sup>13</sup>C se utiliza un espectrómetro Bruker Advance DRX–700 de 700 MHz, usando como  
25 disolvente alcohol primario no mayor de 6 carbonos. Para el análisis químico elemental se emplea un microanalizador de combustión CHNS, modelo Leco 932. Finalmente, para análisis de la Espectrometría de Masas (EM), se emplea un espectrómetro Hewlett Packard modelo 5930.

30 Mediante estos métodos, se han aislado y caracterizado compuestos heterocíclicos asimétricos a partir de *Lepidium meyenii* como:

Compuesto I: N-(4-acetil-4,5-dihidro-5-metil-5-fenil-1,3,4-tiadiazol-2-il) acetamida.

Compuesto II: 6-Fenilimidazo[2,1-b]-1,3,4-tiadiazol-2-sulfonamida.

- 5 **Ejemplo 6: Elucidación estructural del Compuesto I: N-(4-acetil-4,5-dihidro-5-metil-5-fenil-1,3,4-tiadiazol-2-il)acetamida.**



(I)

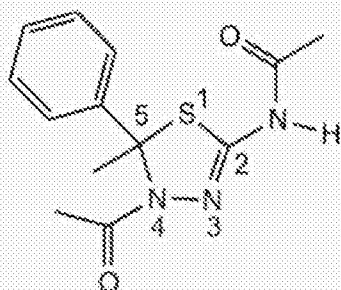
10

En el espectro IR se muestra una banda a  $3302,9\text{ cm}^{-1}$  atribuida a la presencia de un protón asociado una amida secundaria, una banda a  $1630,8\text{ cm}^{-1}$  debida a la existencia de una amida disustituida y otra banda a  $1407,2\text{ cm}^{-1}$  que sugiere un metileno terminal de la molécula. En espectro RMN- $^1\text{H}$  se observa un

15 singulete a 7,93 que integra protón de un grupo amino secundario, un doblete a 7,44 *dd*  $J = 8,4\text{ Hz}$  que corresponden a dos pares de protones aromáticos y un triplete a 7,38 *ttt*  $J = 8,4\text{ Hz}$  corresponden a dos pares de protones aromáticos. La señal de un triplete a 7,28  $J = 8,4\text{ Hz}$  indica la presencia de un protón aromático. Se evidencian tres singuletes a 2,360; 2,270 y 2,100 que

20 indican la presencia de tres grupos metilos. Su espectro DEPT  $135^\circ$  muestra 3 señales a 128,74; 129,53 y 125,92 correspondientes a 5 carbonos terciarios aromáticos. El espectro de masa presenta un ion molecular  $[M^+]$  a 278  $m/z$  con fragmentos significativos debido a la presencia de dos picos a  $m/z$  236,08 y 229,21 lo cual nos lleva a identificar el compuesto I como N-(4-acetil-4,5-

25 dihidro-5-metil-5-fenil-1,3,4-tiadiazol-2-il) acetamida.

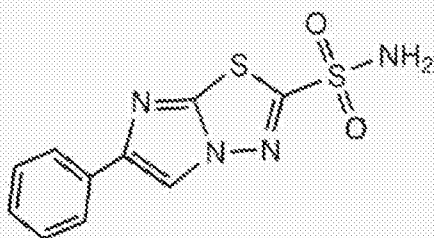


(I)

Tabla 1. Asignación de las señales de  $^{13}\text{C}$ ,  $^1\text{H}$  del compuesto I

Átomo #	$^{13}\text{C}$ (ppm)	$^1\text{H}$ (ppm)
2	145,10	-----
5	79,49	-----
1'	144,70	-----
2'	129,53	7,44 <i>d</i>
6'	129,53	7,44 <i>d</i>
3'	128,75	7,38 <i>d</i>
5'	128,75	7,38 <i>d</i>
4'	125,93	7,28 <i>t</i>
CO	171,52	-----
CO	171,16	-----
-CH <sub>3</sub>	49,12	2,36 <i>s</i>
-CH <sub>3</sub>	49,00	2,27 <i>s</i>
-CH <sub>3</sub>	48,88	2,10 <i>s</i>
-NH-R	-----	7,93 <i>s</i>

**Ejemplo 7: Elucidación estructural del Compuesto II: 6-Fenilimidazo[2,1-b]-1,3,4-tiadiazol-2-sulfonamida.**

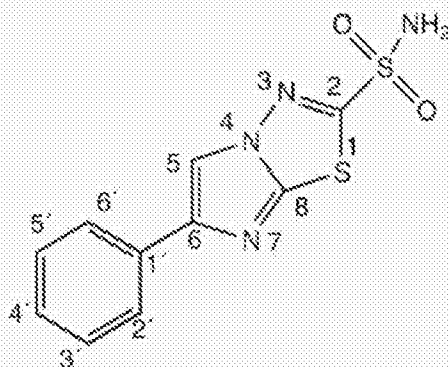


(II)

10

En el espectro IR se muestran dos bandas a  $1375,7\text{ cm}^{-1}$  y  $1291,5\text{ cm}^{-1}$  debido a la presencia del grupo sulfonamida. En espectro RMN- $^1\text{H}$  se observa un singulete a 8,49 que integra para un protón de un carbono terciario cíclico, un doblete a 7,88 *dd*  $J = 8,4\text{ Hz}$  que corresponde a dos pares de protones aromáticos, un doblete a 7,44 *dd*  $J = 8,4\text{ Hz}$  correspondiente a dos pares de protones aromáticos y adicionalmente un triplete a 7,35  $J = 8,4\text{ Hz}$  que indica la presencia de un protón aromático. Su espectro DEPT  $135^\circ$  muestra 3 señales a 129,76; 129,14 y 126,33 correspondientes a 5 carbonos terciarios aromáticos. El espectro de masa presenta un ion molecular  $[\text{M}^+]$  a  $281\text{ m/z}$  lo que nos lleva a identificar el compuesto II como 6-Fenilimidazo[2,1-b]-1,3,4-tiadiazol-2-sulfonamida.

20



25

30

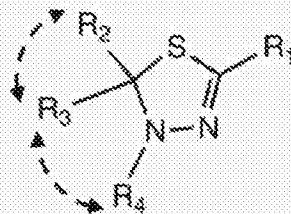
(II)

**Tabla 2.** Asignación de las señales de  $^{13}\text{C}$ ,  $^1\text{H}$  del compuesto II

Átomo #	$^{13}\text{C}$ (ppm)	$^1\text{H}$ (ppm)
6	165.68	-----
8	149.04	-----
2	147.52	-----
5	111.55	8.49 <i>s</i>
1'	134.45	-----
3'	129.83	7.44 <i>d</i>
5'	129.83	7.44 <i>d</i>
4'	129.21	7.35 <i>t</i>
2'	126.41	7.88 <i>d</i>
6'	126.41	7.88 <i>d</i>

**Ejemplo 8: Derivados de la estructura A.**

- 5 Así pues, la estructura principal reivindicada en la presente invención corresponde a la estructura A, un tiopirazol sustituido donde, en ciertos casos, los propios sustituyentes presentan capacidad de ciclación. De este modo, se supone la obtención de los compuestos I y II a partir de extractos vegetales, así como de otros posibles derivados (tabla 3) que se reivindican a
- 10 continuación. Algunos de estos compuestos han sido obtenidos mediante síntesis química, como se ha indicado en los antecedentes, pero nunca hasta ahora a partir de extractos vegetales.



(A)









La estructura A presenta 4 radicales o sustituyentes R, donde R<sub>1</sub> comprende sustituyentes tales como acetamido, sulfonamido; R<sub>2</sub> comprende sustituyentes tales como protón, metil, etil, propil, isopropil, fenil, oxo; R<sub>3</sub> comprende sustituyentes tales como protón, metil, etil, propil, isopropil, fenil, oxo; y R<sub>4</sub> comprende sustituyentes tales como acetilo, 2-amino etil, 2-amino propil, 2-amino butil, 2-amino pentanil, 2-amino 3-metil butil, 2-amino fenetil, 2-amino etenil, 2-amino 1-propenil, 2-amino 1-butenil, 2-amino 1-pentenil, 2-amino 3-metil 1-butenil, 2-amino 2-fenil 1-etenil.



















10

Para el compuesto I, la estructura A presenta R<sub>1</sub> acetamido, R<sub>2</sub> fenilo, R<sub>3</sub> metilo y R<sub>4</sub> acetilo (compuesto 15 de la tabla 3).

Tabla 3

Posibles sustituyentes de la estructura A.

1	R <sub>1</sub> -NHCOCH <sub>3</sub>	R <sub>2</sub> -H	R <sub>3</sub> -H	R <sub>4</sub> -COCH <sub>3</sub>
2	R <sub>1</sub> -NHCOCH <sub>3</sub>	R <sub>2</sub> -CH <sub>3</sub>	R <sub>3</sub> -CH <sub>3</sub>	R <sub>4</sub> -COCH <sub>3</sub>
3	R <sub>1</sub> -NHCOCH <sub>3</sub>	R <sub>2</sub> -CH <sub>3</sub>	R <sub>3</sub> -H	R <sub>4</sub> -COCH <sub>3</sub>
4	R <sub>1</sub> -NHCOCH <sub>3</sub>	R <sub>2</sub> -C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	R <sub>3</sub> -C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	R <sub>4</sub> -COCH <sub>3</sub>
5	R <sub>1</sub> -NHCOCH <sub>3</sub>	R <sub>2</sub> -C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	R <sub>3</sub> -H	R <sub>4</sub> -COCH <sub>3</sub>
6	R <sub>1</sub> -NHCOCH <sub>3</sub>	R <sub>2</sub> -C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	R <sub>3</sub> -C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	R <sub>4</sub> -COCH <sub>3</sub>
7	R <sub>1</sub> -NHCOCH <sub>3</sub>	R <sub>2</sub> -C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	R <sub>3</sub> -H	R <sub>4</sub> -COCH <sub>3</sub>
8	R <sub>1</sub> -NHCOCH <sub>3</sub>	R <sub>2</sub> - 	R <sub>3</sub> - 	R <sub>4</sub> -COCH <sub>3</sub>
9	R <sub>1</sub> -NHCOCH <sub>3</sub>	R <sub>2</sub> - 	R <sub>3</sub> -H	R <sub>4</sub> -COCH <sub>3</sub>
10	R <sub>1</sub> -NHCOCH <sub>3</sub>	R <sub>2</sub> - 	R <sub>3</sub> - 	R <sub>4</sub> -COCH <sub>3</sub>
11	R <sub>1</sub> -NHCOCH <sub>3</sub>	R <sub>2</sub> - 	R <sub>3</sub> -H	R <sub>4</sub> -COCH <sub>3</sub>
12	R <sub>1</sub> -NHCOCH <sub>3</sub>	R <sub>2</sub> -C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	R <sub>3</sub> -CH <sub>3</sub>	R <sub>4</sub> -COCH <sub>3</sub>
13	R <sub>1</sub> -NHCOCH <sub>3</sub>	R <sub>2</sub> -C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	R <sub>3</sub> -CH <sub>3</sub>	R <sub>4</sub> -COCH <sub>3</sub>
14	R <sub>1</sub> -NHCOCH <sub>3</sub>	R <sub>2</sub> - 	R <sub>3</sub> -CH <sub>3</sub>	R <sub>4</sub> -COCH <sub>3</sub>
15	R <sub>1</sub> -NHCOCH <sub>3</sub>	R <sub>2</sub> - 	R <sub>3</sub> -CH <sub>3</sub>	R <sub>4</sub> -COCH <sub>3</sub>

16	$R_1$ : -NHCOCH <sub>3</sub>	$R_2$ : -C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	$R_3$ : -C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	$R_4$ : -COCH <sub>3</sub>
17	$R_1$ : -NHCOCH <sub>3</sub>	$R_2$ : 	$R_3$ : -C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	$R_4$ : -COCH <sub>3</sub>
18	$R_1$ : -NHCOCH <sub>3</sub>	$R_2$ : 	$R_3$ : -C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	$R_4$ : -COCH <sub>3</sub>
19	$R_1$ : -NHCOCH <sub>3</sub>	$R_2$ : 	$R_3$ : -C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	$R_4$ : -COCH <sub>3</sub>
20	$R_1$ : -NHCOCH <sub>3</sub>	$R_2$ : 	$R_3$ : -C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	$R_4$ : -COCH <sub>3</sub>
21	$R_1$ : -NHCOCH <sub>3</sub>	$R_2$ : 	$R_3$ : 	$R_4$ : -COCH <sub>3</sub>
22	$R_1$ : -SO <sub>2</sub> NH <sub>2</sub>	$R_2$ y $R_3$ : =O	$R_4$ : 	
23	$R_1$ : -SO <sub>2</sub> NH <sub>2</sub>	$R_2$ y $R_3$ : =O	$R_4$ : 	
24	$R_1$ : -SO <sub>2</sub> NH <sub>2</sub>	$R_2$ y $R_3$ : =O	$R_4$ : 	
25	$R_1$ : -SO <sub>2</sub> NH <sub>2</sub>	$R_2$ y $R_3$ : =O	$R_4$ : 	
26	$R_1$ : -SO <sub>2</sub> NH <sub>2</sub>	$R_2$ y $R_3$ : =O	$R_4$ : 	
27	$R_1$ : -SO <sub>2</sub> NH <sub>2</sub>	$R_2$ y $R_3$ : =O	$R_4$ : 	
28	$R_1$ : -SO <sub>2</sub> NH <sub>2</sub>	$R_2$ y $R_3$ : =O	$R_4$ : 	
29	$R_1$ : -SO <sub>2</sub> NH <sub>2</sub>	$R_2$ y $R_3$ : =O	$R_4$ : 	
30	$R_1$ : -SO <sub>2</sub> NH <sub>2</sub>	$R_2$ y $R_3$ : =O	$R_4$ : 	
31	$R_1$ : -SO <sub>2</sub> NH <sub>2</sub>	$R_2$ y $R_3$ : =O	$R_4$ : 	
32	$R_1$ : -SO <sub>2</sub> NH <sub>2</sub>	$R_2$ y $R_3$ : =O	$R_4$ : 	
33	$R_1$ : -SO <sub>2</sub> NH <sub>2</sub>	$R_2$ y $R_3$ : =O	$R_4$ : 	

En el caso del compuesto II los sustituyentes, el grupo R<sub>1</sub> es sulfonamido R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub> y R<sub>4</sub> se encuentran formando un ciclo.

**Ejemplo 8: Actividad farmacológica.**

- 5 Se ensaya la actividad anti-VIH-1 y la citotoxicidad de los extractos y compuestos aislados obtenidos. La evaluación de la actividad antiviral se realiza mediante la infección de células MT-2 con virus VIH recombinantes portadores de genes indicadores renilla-luciferasa NL4.3-Renilla EP1752541.

10 **Tabla 4.** Actividad anti-VIH y citotoxicidad del extracto apolar y compuestos aislados de *L. meyenii*

		Concentración µg/ml	% infección	% viabilidad
<b>Extractos</b>	Extracto apolar (LMO)	50 µg/ml	36%	94%
		25 µg/ml	54%	95%
		<b>CI<sub>50</sub> µM</b>	<b>CC<sub>50</sub> µM</b>	<b>IS</b>
<b>Compuestos aislados</b>	Compuesto I	1,4	>100	>72,0
	Compuesto II	55,7	>100	>1,8

IS: Índice de especificidad. CI<sub>50</sub> y CC<sub>50</sub>: Concentración Inhibitoria 50%,  
Concentración citotóxica 50%

- El extracto apolar inhibe en elevado porcentaje la replicación viral sin mostrar  
15 toxicidad a las concentraciones ensayadas. Las fracciones obtenidas son todas activas. Los compuestos denominados compuesto I y compuesto II, son capaces de inhibir la replicación viral con concentraciones inhibitorias 50 (CI<sub>50</sub>) de 1,4 µM y 55,7 µM y sin mostrar toxicidad (CC<sub>50</sub> > 100 µM).

- 20 Se comprueba la evaluación de la actividad anti-VIH y la citotoxicidad del compuesto I en la línea celular MT-2 infectada con el virus VIH recombinante NL4.3-Renilla. (Figura 1). El compuesto denominado compuesto I presenta una capacidad de inhibición de la replicación viral a concentraciones inhibitorias 50 (CI<sub>50</sub>) igual a 1,4 µM y no muestra toxicidad ya que su concentración citotóxica  
25 50 es mayor a 100 (CC<sub>50</sub> > 100 µM). Su índice de especificidad IS es mayor de 72. (Figura 1).

Se evalúa la actividad anti-VIH y la citotoxicidad del compuesto II en la línea celular MT-2 infectada con el virus VIH recombinante NL4.3-Renilla. [FIG.7].

5 El compuesto denominado compuesto II presenta una capacidad de inhibición de la replicación viral a concentraciones inhibitorias 50 (CI<sub>50</sub>) igual a 55,7  $\mu$ M y no muestra toxicidad ya que su concentración citotóxica 50 es mayor a 100 (CC<sub>50</sub> > 100  $\mu$ M). Su índice de especificidad IS es mayor de 1,8. (Figura 2).

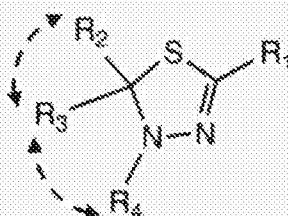
Así pues, las ventajas y el valor innovador de esta invención radican en:

- 10 • La identificación de nuevas actividades farmacológicas antivirales con grandes posibilidades terapéuticas, muy alejadas de los usos medicinales tradicionales, a partir de *Lepidium meyenii*, planta cultivada y utilizada en alimentación por los pueblos andinos.
- La actividad radica en extractos altamente apolares, que no habían sido  
15 obtenidos hasta el momento de la presente invención.
- Los compuestos químicos aislados, derivados de un núcleo tiopirazol  
Figura1, contienen el átomo de azufre dentro del anillo y la disposición de los nitrógenos es totalmente novedosa respecto a otras moléculas  
previamente aisladas de *L. meyenii*.
- 20 • El método de extracción utilizado, se basa en solubilización de los principios activos en un disolvente altamente apolar.

La purificación del extracto apolar implica fases de concentración, suspensión y separaciones por cromatografía en columna.

## REIVINDICACIONES

1. Extracto de maca que comprende, al menos, un compuesto, y/o combinaciones de ellos y/o sus sales y/o sus derivados quirales levógiro, dextrógiro y la mezcla racémica, de estructura A



(A)

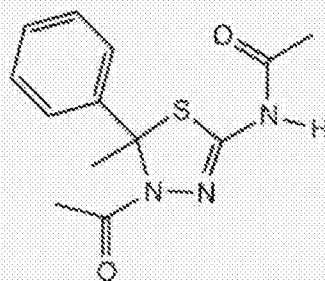
10

donde R1 comprende sustituyentes tales como acetamido, sulfonamido; donde R2 y R3 comprenden sustituyentes tales como protón, metil, etil, propil, isopropil, fenil, oxo; y donde R4 comprende sustituyentes tales como acetilo, 2-aminoetil, 2-aminopropil, 2-aminobutil, 2-aminopentanil, 2-amino 3-metil butil, 2-aminofenetil, 2-aminoetenil, 2-amino 1-propenil, 2-amino 1-butenil, 2-amino 1-pentenil, 2-amino 3-metil 1-butenil, 2-amino 2-fenil 1-etenil.

15

20

2. Extracto de maca, según reivindicación 1, que comprende el compuesto N-(4-acetil-4,5-dihidro-5-metil-5-fenil-1,3,4-tiadiazol-2-yl) acetamida, de fórmula I.

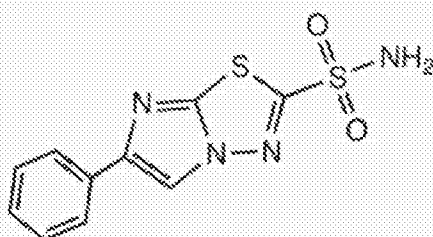


(I)

25

3. Extracto de maca, según reivindicación 1, que comprende el compuesto 6-fenilimidazo[2,1-b]-1,3,4-tiadiazol-2-sulfonamida.

5



(II)

4. Procedimiento de obtención del extracto de maca, según reivindicación 1,  
10 que comprende:
- a) Primera extracción utilizando de disolvente tipo alcano fuertemente apolar como primer disolvente.
  - b) Concentración del extracto apolar.
  - c) Suspensión en alcohol primario no mayor de 6 carbonos y obtención  
15 del extracto alcohólico.
5. Procedimiento de obtención de extracto de maca, según reivindicación 4,  
donde la primera extracción con disolvente fuertemente apolar tipo alcano  
se realiza a partir del material vegetal hasta agotamiento.
- 20 6. Procedimiento de obtención de extracto de maca, según reivindicación 5,  
donde el material vegetal está formado por raíces de *Lepidium meyenii*  
Walp o *Lepidium peruvianum* Chacón.
- 25 7. Procedimiento de obtención de extracto de maca, según reivindicaciones 4  
a 6, donde la concentración del extracto apolar se realiza a presión y  
temperatura controlada desde 20 a 50°C.
- 30 8. Procedimiento de obtención de extracto de maca, según reivindicaciones 4  
a 7, donde el residuo seco del primer extracto se suspende en disolvente  
alcohólico manteniendo la suspensión a baja temperatura, entre 0 y 10°C,  
durante 12 a 24 horas.

9. Procedimiento de obtención de extracto de maca, según reivindicaciones 4 a 8, donde la fracción solubilizada en alcohol primario no mayor de 6 carbonos se concentra hasta obtener el residuo seco.
- 5 10. Procedimiento de obtención de compuestos de estructura A a partir de maca que comprende obtener el extracto de maca según reivindicaciones 4 a 9 y, posteriormente, separar y fraccionar el extracto obtenido.
- 10 11. Procedimiento de obtención de compuestos de estructura A a partir de maca, según reivindicación 10, donde el fraccionamiento, separación, aislamiento y purificación del extracto se realiza por cromatografía en columna de sílica gel y *sephadex*.
12. Uso del extracto de maca reivindicado como agente antiviral.
- 15 13. Uso del extracto reivindicado para la preparación de un medicamento.
14. Composición farmacéutica que comprende el extracto reivindicado.
- 20 15. Uso de compuestos y/o combinaciones de ellos y/o sus sales y/o sus derivados quirales levógiro, dextrógiro y la mezcla racémica, de estructura (A) como agentes antivirales.

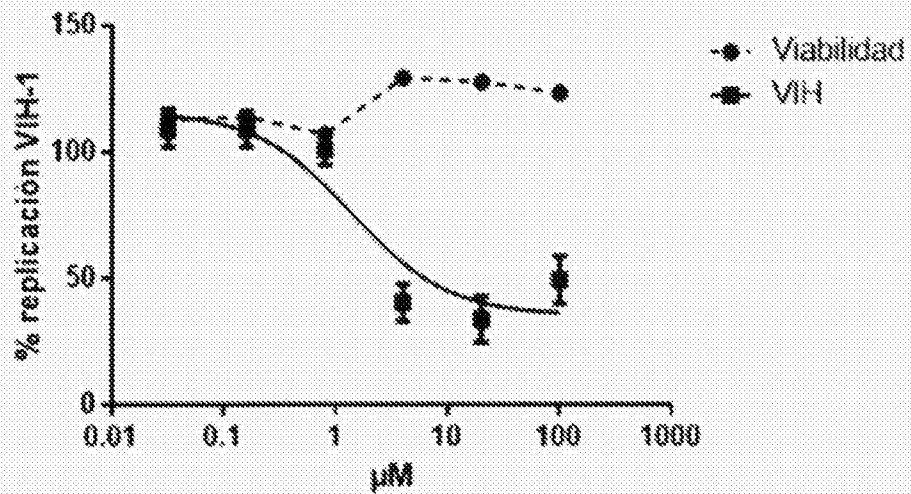


Figura 1

Compuesto II

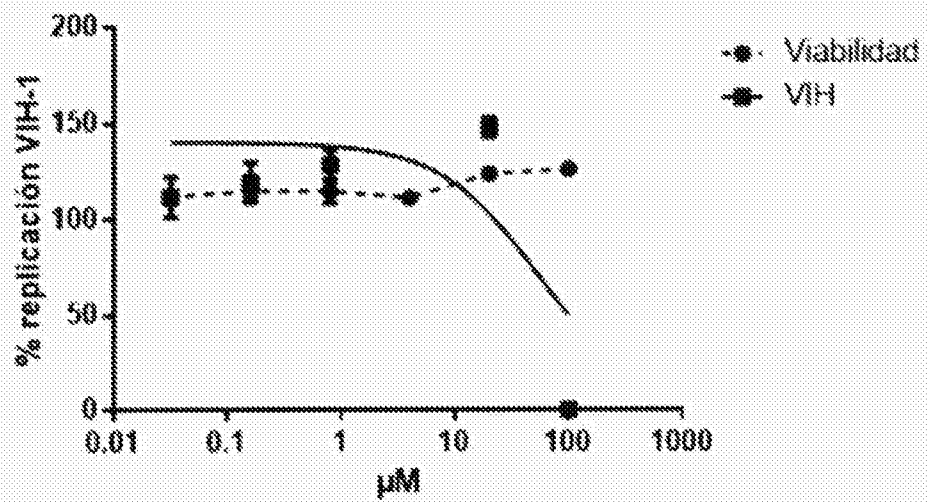


Figura 2



21 N.º solicitud: 201601013

22 Fecha de presentación de la solicitud: 29.11.2016

32 Fecha de prioridad:

INFORME SOBRE EL ESTADO DE LA TECNICA

5 Int. Cl.: Ver Hoja Adicional

DOCUMENTOS RELEVANTES

Categoría	56 Documentos citados	Reivindicaciones afectadas
X	WO 2010/053573 A2 (KAWAOKA, Y. et al.) 14.05.2010, página 5, líneas 1-4; página 38, líneas 13-33; reivindicación 30.	15
Y		1-3,12-14
X	YANG, Q. et al. "Effects of macamides on endurance capacity and anti-fatigue property in prolonged swimming mice". Pharmaceutical Biology 2016, Volumen 54, Número 5, páginas 827-834. [Disponible en línea el 08.10.2015]. ISSN en línea: 1744-5116. <DOI: 10.3109/13880209.2015.1087036>.	4-11
Y	Ver página 828, Materiales y métodos.	1-3,12-14
A	AI, Z. et al. "Antidepressant-Like Behavioral, Anatomical, and Biochemical Effects of Petroleum Ether Extract from Maca ( <i>Lepidium meyenii</i> ) in Mice Exposed to Chronic Unpredictable Mild Stress". Journal of Medicinal Food 2014, Volumen 17, Número 5, páginas 535-542. ISSN en línea: 1557-7600. <DOI: 10.1089/jmf.2013.2950>.	1-14
	Ver página 535, resumen; página 536, Materiales y Métodos.	
A	DEL VALLE MENDOZA, J. at al. "Antiviral activity of maca ( <i>Lepidium meyenii</i> ) against human influenza virus". Asian Pacific Journal of Tropical Medicine 2014, Volumen 7 (Suppl 1), páginas S415-S420. [Disponible en línea el 20.09.2014]. ISSN 1995-7645. <DOI: 10.1016/S1995-7645(14)60268-6>.	1-14
	Ver página S415, resumen; página S418, tabla 1; página S419, columna 2.	
A	WANG, Y. et al. "Maca: An Andean crop with multi-pharmacological functions". Food Research International 2007, Volumen 40, páginas 783-792. ISSN: 0963-9969. <DOI: 10.1016/j.foodres.2007.02.005>.	1-14
	Ver página 783, resumen; páginas 784-787, apartado 2.	
A	MELNIKOVOVA, I. et al. "Macamides and fatty acids content comparison in maca cultivated plant under field conditions and greenhouse". Boletín Latinoamericano y del Caribe de Plantas Medicinales y Aromáticas 2012, Volumen 11, Número 5, páginas 420-427. [Disponible en línea el 30.09.2012]. ISSN: 0717-7917.	1-14
	Ver página 420, resumen; páginas 423-425, Resultados y Discusión.	

Categoría de los documentos citados

X: de particular relevancia

Y: de particular relevancia combinado con otro/s de la misma categoría

A: refleja el estado de la técnica

O: referido a divulgación no escrita

P: publicado entre la fecha de prioridad y la de presentación de la solicitud

E: documento anterior, pero publicado después de la fecha de presentación de la solicitud

**El presente informe ha sido realizado**

para todas las reivindicaciones

para las reivindicaciones nº:

Fecha de realización del informe  
07.12.2017

Examinador  
G. Esteban García

Página  
1/5

## CLASIFICACIÓN OBJETO DE LA SOLICITUD

**C07D285/125** (2006.01)

**C07D285/135** (2006.01)

**C07D513/04** (2006.01)

**A61K36/31** (2006.01)

**A61K31/433** (2006.01)

**A61P31/12** (2006.01)

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

C07D, A61K, A61P

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

INVENES, EPODOC, WPI, TXTE, REGISTRY, CAPLUS, BIOSIS, MEDLINE, EMBASE, XPESP, NPL, PUBCHEM, PUBCHEM, GOOGLE SCHOLAR

Fecha de Realización de la Opinión Escrita: 07.12.2017

**Declaración**

<b>Novedad (Art. 6.1 LP 11/1986)</b>	Reivindicaciones 1-3,12-14	<b>SI</b>
	Reivindicaciones 4-11,15	<b>NO</b>
<b>Actividad inventiva (Art. 8.1 LP11/1986)</b>	Reivindicaciones	<b>SI</b>
	Reivindicaciones 1-15	<b>NO</b>

Se considera que la solicitud cumple con el requisito de aplicación industrial. Este requisito fue evaluado durante la fase de examen formal y técnico de la solicitud (Artículo 31.2 Ley 11/1986).

**Base de la Opinión.-**

La presente opinión se ha realizado sobre la base de la solicitud de patente tal y como se publica.

**1. Documentos considerados.-**

A continuación se relacionan los documentos pertenecientes al estado de la técnica tomados en consideración para la realización de esta opinión.

Documento	Número Publicación o Identificación	Fecha Publicación
D01	WO 2010/053573 A2 (KAWAOKA, Y. et al.)	14.05.2010
D02	YANG, Q. et al. Pharmaceutical Biology 2016, Vol. 54, Nº 5, pp. 827-834	08.10.2015

**2. Declaración motivada según los artículos 29.6 y 29.7 del Reglamento de ejecución de la Ley 11/1986, de 20 de marzo, de Patentes sobre la novedad y la actividad inventiva; citas y explicaciones en apoyo de esta declaración**

La solicitud se refiere a un **extracto de maca** que comprende al menos un compuesto de fórmula A con estructura de **tiadiazol**, un procedimiento de obtención del extracto de maca, el uso del extracto de maca como **agente antiviral** y para la preparación de un medicamento, una composición farmacéutica que comprende el extracto y el uso de compuestos de fórmula A como agentes antivirales.

**Novedad** (Artículo 6.1 de la Ley de Patentes 11/1986):

El documento D01 divulga compuestos de fórmula (XIII) que presentan un núcleo bicíclico de imidazo[2,1-*b*]-1,3,4-tiadiazol que se engloba dentro de la fórmula general A de la solicitud, y su uso como agentes antivirales (ver página 5, líneas 1-4). En concreto se divulga el compuesto AEG 3482 (6-fenilimidazo[2,1-*b*]-1,3,4-thiadiazol-2-sulfonamida), que coincide exactamente con el compuesto II de la solicitud (ver página 38, líneas 13-29). El documento divulga también las composiciones farmacéuticas que comprenden estos compuestos (ver página 38, líneas 30-33) y el uso de los mismos para preparar un medicamento para prevenir, inhibir y tratar una infección causada por un filovirus en un mamífero (ver reivindicación 30).

Por consiguiente, el objeto de la reivindicación 15 no es nuevo a la luz de lo divulgado en el documento D01.

El documento D02 divulga un extracto de maca (*Lepidium meyenii* Walp.) y un procedimiento para la preparación del mismo a partir de la raíz de la planta, que después de reducirse a polvo se extrae a reflujo con éter de petróleo a 50°C durante 30 minutos, y se somete a una extracción ultrasónica durante 15 minutos, recogándose el filtrado por succión a vacío, y repitiendo la operación para obtener un filtrado conjunto que se concentra a presión reducida y a una temperatura de 48-52°C, dando lugar a un extracto de éter de petróleo que posteriormente se disuelve en metanol, se filtra y se estandariza mediante una columna de HPLC (ver página 828, Materiales y métodos). El ensayo de las macamidas presentes en el extracto de maca obtenido indica que la *N*-benciloleoamida posee propiedades farmacéuticas contra la fatiga inducida por el ejercicio físico (ver página 827, resumen).

El procedimiento de obtención del extracto de maca divulgado en el documento D02 comprende las mismas etapas que el procedimiento de la solicitud, según se define en las reivindicaciones, por lo que se considera que el objeto de las reivindicaciones 4-11 no es nuevo según lo divulgado en dicho documento D02.

**Actividad inventiva** (Artículo 8.1 de la Ley de Patentes 11/1986):

El documento D02 no menciona explícitamente la presencia de compuestos de fórmula A en el extracto de maca. Sin embargo, teniendo en cuenta que el procedimiento de obtención del extracto de maca de la invención es idéntico al procedimiento de obtención de maca divulgado en el documento D02, se considera que los compuestos de fórmula A deben encontrarse de forma implícita en dicho extracto.

Aunque se pueda reconocer novedad al extracto de la reivindicación 1 de la solicitud no es posible reconocer actividad inventiva por los siguientes motivos:

La aportación de la solicitud al estado de la técnica parece residir en la identificación de los compuestos contenidos en el extracto de maca, algunos de los cuales tienen actividad como antivirales.

En el documento D01 se encuentran divulgados compuestos antivirales con la estructura de tiadiazol y, en particular, la 6-fenilimidazo[2,1-*b*]-1,3,4-thiadiazol-2-sulfonamida, como se ha mencionado anteriormente.

La mera identificación de compuestos en un extracto no puede conferir a éste actividad inventiva, teniendo en cuenta que el aislamiento y elucidación estructural de los componentes de una muestra forman parte de la actividad rutinaria del experto en la materia del campo al que pertenece la invención, sin que ello requiera el ejercicio de actividad inventiva por su parte.

En consecuencia, se considera que el objeto de las reivindicaciones **1-3**, relativas a un extracto de maca que comprende al menos un compuesto de fórmula A con estructura de **tiadiazol**, y de las reivindicaciones **12-14**, que se refieren al uso del extracto de maca como **agente antiviral** y para la preparación de un medicamento y a una composición farmacéutica que comprende el extracto, carecen de actividad inventiva a la luz de la combinación de las enseñanzas técnicas divulgadas en los documentos D01 y D02.

En conclusión, se considera que el objeto de las reivindicaciones **1-15** no reúne los requisitos de patentabilidad (novedad y actividad inventiva) recogidos en el Artículo 4.1 de la Ley de Patentes 11/1986.