

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 638 057**

21 Número de solicitud: 201730284

51 Int. Cl.:

A61K 31/407 (2006.01)

A61K 31/404 (2006.01)

A61K 31/40 (2006.01)

12

PATENTE DE INVENCION

B1

22 Fecha de presentación:

02.03.2017

43 Fecha de publicación de la solicitud:

18.10.2017

Fecha de modificación de las reivindicaciones:

21.08.2018

Fecha de concesión:

24.09.2018

45 Fecha de publicación de la concesión:

01.10.2018

73 Titular/es:

**UNIVERSIDAD DEL PAÍS VASCO / EUSKAL
HERRIKO UNIBERTSITATEA (100.0%)
Rectorado, Barrio Sarriena, s/n
48940 Leioa (Bizkaia) ES**

72 Inventor/es:

**RODRÍGUEZ PUERTAS, Rafael;
MANUEL VICENTE, Iván ;
LOMBARDERO ITURRIZAGA, Laura;
LLORENTE OVEJERO, Alberto;
MORENO RODRÍGUEZ, Marta ;
MARTÍNEZ GARDEAZABAL, Jonatan y
GONZÁLEZ DE SAN ROMÁN MARTÍN, Estibaliz**

74 Agente/Representante:

ARIAS SANZ, Juan

54 Título: **Tratamiento de la demencia con agonistas cannabinoides**

57 Resumen:

Tratamiento de la demencia con agonistas cannabinoides.

La invención se refiere al tratamiento médico de las demencias de tipo irreversible, y más particularmente al uso de una familia de agonistas cannabinoides para tratar las afectadas capacidades cognitivas que resultan de dichas demencias.

DESCRIPCIÓN

Tratamiento de la demencia con agonistas cannabinoides

CAMPO DE LA INVENCION

La presente invención se encuadra en el campo del tratamiento médico de las demencias de tipo irreversible, y más particularmente se refiere al uso de agonistas cannabinoides con tal fin.

ANTECEDENTES DE LA INVENCION

La demencia se caracteriza por déficits cognoscitivos múltiples que implican un deterioro del aprendizaje y/o la memoria y al menos una de las siguientes alteraciones cognoscitivas: afasia, apraxia, agnosia o una alteración de la capacidad de ejecución. Los sujetos con demencia tienen deteriorada la capacidad para aprender información nueva y olvidan el material aprendido previamente. La alteración es lo suficientemente grave como para interferir de forma significativa en las actividades laborales y sociales y puede representar un déficit respecto al mayor nivel previo de actividad del sujeto. Por ejemplo, los sujetos con demencia pueden perder objetos de valor como la cartera o las llaves, olvidan la comida que están cocinando y pueden perderse en barrios con los que no están familiarizados. En las formas avanzadas el deterioro de la memoria es tan intenso, que el sujeto olvida su ocupación, el grado de escolarización, los aniversarios, los familiares o, en ocasiones, incluso su propio nombre.

La demencia puede ser de tipo reversible o irreversible. Las demencias reversibles son aquellas debidas por ejemplo al abuso de sustancias como el alcohol, a déficits alimenticios tal como un déficit vitamínico, a traumatismos craneales, o a fiebre o depresión. En tales casos la demencia suele revertir con la eliminación del factor causante.

Las demencias de tipo irreversible sin embargo se relacionan con cuadros clínicos específicos (enfermedades) que conllevan un deterioro de la capacidad cognoscitiva del sujeto, como por ejemplo la demencia tipo Alzheimer. En tales casos, la causa del deterioro mental o el daño cerebral no pueden revertirse pero sí que puede potenciarse la afectada actividad cognoscitiva del sujeto, por ejemplo a través del empleo de fármacos. Sin embargo, es evidente la escasa efectividad de los tratamientos que son utilizados actualmente como son los inhibidores de la colinesterasa (AChE) como el donepezilo, rivastigmina y galantamina, así como los bloqueantes de receptores glutamatérgicos NMDA como la memantina.

Se estima que en poblaciones adultas la prevalencia de la demencia de tipo irreversible es de casi un 3%, y de hasta un 4% en poblaciones mayores de 65 años, alcanzando una prevalencia del 20% o más en poblaciones por encima de los 85 años.

5 La alta prevalencia de demencias de tipo irreversible así como el fuerte impacto que tienen sobre la calidad de vida de los sujetos que las sufren y de las personas de las cuales dichos sujetos dependen conllevan una continua e imperante necesidad de desarrollar nuevos tratamientos de las demencias de tipo irreversible.

Aunque a nivel molecular existe cierta controversia acerca del efecto producido por los compuestos cannabinoides en los procesos cognitivos, el efecto normalmente atribuido a los cannabinoides es de carácter negativo. En este sentido, Gessa *et al.* (Eur J Pharmacol 10 1998; 355(2-3):119-24) establecen que la administración de ciertos compuestos cannabinoides conlleva la disminución de la liberación de acetilcolina en el córtex prefrontal e hipocampo.

Los autores de la presente invención han descubierto ahora sorprendentemente un grupo de 15 agonistas cannabinoides que son útiles en el tratamiento de demencias de tipo irreversible, concretamente para potenciar las afectadas capacidades cognoscitivas que resultan de dichas demencias.

COMPENDIO DE LA INVENCION

20 La presente invención se dirige en su aspecto principal al uso de un agonista cannabinoide para la prevención o tratamiento de una demencia de tipo irreversible.

Es igualmente objeto de la presente invención un agonista cannabinoide para su uso en la prevención o tratamiento de una demencia de tipo irreversible.

Es igualmente objeto de la presente invención el uso de un agonista cannabinoide para 25 preparar un medicamento destinado a la prevención o tratamiento de una demencia de tipo irreversible.

Es igualmente objeto de la presente invención un método de prevención o tratamiento de una demencia de tipo irreversible que comprende: a) proporcionar un sujeto que requiere de prevención o tratamiento de una demencia de tipo irreversible; y b) administrar a dicho 30 sujeto un agonista cannabinoide.

BREVE DESCRIPCIÓN DE LAS FIGURAS

Figura 1. Tiempo que transcurre cada grupo experimental en el cuadrante diana, donde se encuentra el agujero de escape. SHAM (inyección de la aguja); CSF (administración de CSF); SAP (administración de toxina 192 IgG saporina); y CSF + WIN (administración de CSF + 5 administraciones de WIN55,212-2 0,5 mg/kg i.p.) y SAP + WIN (administración de toxina 192 IgG saporina + 5 administraciones de WIN55,212-2 0,5 mg/kg i.p.).

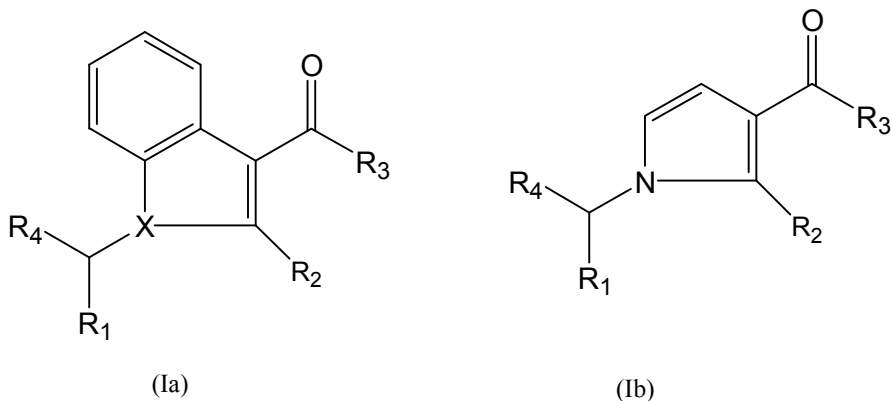
Figura 2. Tiempo que transcurre cada grupo experimental en el cuadrante diana, donde se encuentra el agujero de escape. SAP* (administración de la toxina 192 IgG saporina) y SAP* + WIN (administración de la toxina 192 IgG saporina + 5 administraciones de WIN55,212-2 0,5 mg/kg i.p.).

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION

El término “agonista cannabinoide” se refiere a un compuesto que se une a uno o más receptores cannabinoides para ejercer un efecto agonista o agonista parcial.

En una realización, el agonista cannabinoide se selecciona del grupo que consiste en:

- compuestos de fórmula (Ia) o (Ib)



en donde

X es N o CH;

R₁ se selecciona de

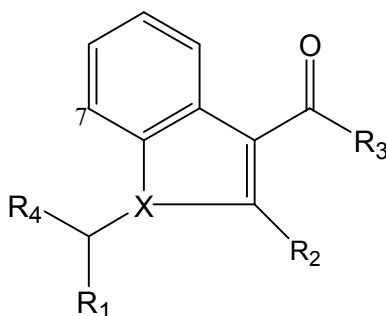
- alquilo C₂-C₆;
- un grupo piperidinilo, pirrolidinilo u oxazinanilo sin sustituir o sustituido en su átomo de nitrógeno con metilo; y

- un grupo -CH₂-morfolinilo, -CH₂-tiomorfolinilo o -CH₂-piperidinilo;

R₂ se selecciona de H, alquilo C₁-C₆, halógeno, -CN y -OH;

R₃ se selecciona de arilo sin sustituir y arilo sustituido en una o más de sus posiciones disponibles con alquilo C₁-C₆, -O-alquilo C₁-C₆, halógeno, -CN, -NO₂ o -OH. Se entiende que las sustituciones en cada posición disponible son independientes entre sí, pudiendo presentar así el arilo sustituyentes de diferente tipo;

R₄ es H, y en el compuesto de fórmula (Ia) también puede ser un grupo -CH₂-Y, en donde Y es O, S, o NR₅, en donde Y se une directamente a la posición-7 del anillo indol (X es N) o indeno (X es CH), y en donde R₅ es H o alquilo C₁-C₆;



(Ia)

y en donde en el compuesto de fórmula (Ia) la porción fenilo del anillo indol (X es N) o indeno (X es CH) está no sustituida o sustituida en una o más de sus posiciones disponibles con alquilo C₁-C₆, -O-alquilo C₁-C₆ o halógeno. Se entiende que las sustituciones en cada posición disponible son independientes entre sí, pudiendo presentar así la porción fenilo sustituyentes de diferente tipo;

o una sal o solvato del mismo;

- los siguientes otros agonistas sintéticos de CB₁:

Nombre	Nombre IUPAC	Divulgación en Ref.
Pravadolina (WIN 48,098)	(4-Metoxifenil){2-metil-1-[2-(4-morfolinil)etil]-1H-indol-3-il}metanona	[1], [2]
JWH-007	1-pentil-2-metil-3-(1-naftoil)indol	[1], [2]
JWH-015	(2-Metil-1-propil-1H-indol-3-il)-1-naftalenilmetanona	[1], [2], [8]

JWH-016	(1-butil-2-metil-1H-indol-3-il)-1-naftalenil-metanona	[1], [2]
JWH-018 (AM-678)	Naftalen-1-il-(1-pentilindol-3-il)metanona	[1], [2], [8]
JWH-019	1-hexil-3-(naftalen-1-oil)indol	[1], [2]
JWH-030	1-Pentil-3-(1-naftoil)pirrol	[1], [2]
JWH-047	(1-butil-2-metil-1H-indol-3-il)(7-metil-1-naftalenil)metanona	[1], [2]
JWH-048	(1-pentil-2-metil-1H-indol-3-il)(7-metil-1-naftalenil)metanona	[1], [2]
JWH-051	((6aR,10aR)-6,6-dimetil-3-(2-metiloctan-2-il)-6a,7,10,10a-tetrahidrobenzo[c]cromen-9-il)metanol	[1], [2]
JWH-073	Naftalen-1-il-(1-butilindol-3-il)metanona	[1], [2]
JWH-081	4-metoxinaftalen-1-il-(1-pentilindol-3-il)metanona	[1], [2]
JWH-098	4-metoxinaftalen-1-il-(1-pentil-2-metilindol-3-il)metanona	[1], [2]
JWH-120	(4-metil-1-naftalenil)(1-propil-1H-indol-3-il)metanona	[1], [2]
JWH-122	(4-metil-1-naftil)-(1-pentilindol-3-il)metanona	[1], [2]
JWH-147	(1-hexil-5-fenil-1H-pirrol-3-il)-1-naftalenil-metanona	[1], [2]
JWH-148	(4-metil-1-naftalenil)(2-metil-1-propil-1H-indol-3-il)metanona	[1], [2]
JWH-149	(4-metil-1-naftalenil)(2-metil-1-pentil-1H-indol-3-il)metanona	[1], [2]
JWH-164	7-metoxinaftalen-1-il-(1-pentilindol-3-il)metanona	[1], [2]
JWH-167	2-fenil-1-(1-pentilindol-3-il)etanona	[1], [2]
JWH-175	(1-pentilindol-3-il)naftalen-1-ilmetano	[1], [2]
JWH-176	1-([(1E)-3-pentilinden-1-ilidina]metil)naftaleno	[1], [2]
JWH-181	(2-Metil-1-pentil-1H-indol-3-il)(4-propil-1-naftalenil)metanona	[1], [2]
JWH-182	4-etilnaftalen-1-il-(1-pentilindol-3-il)metanona	[1], [2]
JWH-184	3-[(4-metil-1-naftalenil)metil]-1-pentil-1H-indol	[1], [2]
JWH-185	3-[(4-metoxi-1-naftalenil)metil]-1-pentil-1H-indol	[1], [2]
JWH-192	(1-(2-morfolin-4-ilet)indol-3-il)-4-metilnaftalen-1-ilmetano	[1], [2]
JWH-193	(1-(2-morfolin-4-ilet)indol-3-il)-4-metilnaftalen-1-ilmetanona	[1], [2]

JWH-194	2-metil-1-pentil-1H-indol-3-il-(4-metil-1-naftil)metano	[1], [2]
JWH-195	(1-(2-morfolin-4-iletil)indol-3-il)-naftalen-1-ilmetano	[1], [2]
JWH-196	2-metil-3-(1-naftalenilmetil)-1-pentil-1H-Indol	[1], [2]
JWH-197	2-metil-1-pentil-1H-indol-3-il-(4-metoksi-1-naftil)metano	[1], [2]
JWH-198	(1-(2-morfolin-4-iletil)indol-3-il)-4-metoxinaftalen-1-ilmetanona	[1], [2]
JWH-199	(1-(2-morfolin-4-iletil)indol-3-il)-4-metoxinaftalen-1-ilmetano	[1], [2]
JWH-200	(1-(2-Morfolin-4-iletil)indol-3-il)-naftalen-1-ilmetanona	[1], [2]
JWH-201	2-(4-metoxifenil)-1-(1-pentil-1H-indol-3-il)-etanona	[1], [2]
JWH-202	1-pentil-2-metil-3-(4-metoxifenilacetil)indol	[1], [2]
JWH-203	2-(2-clorofenil)-1-(1-pentilindol-3-il)etanona	[1], [2]
JWH-204	2-(2-Clorofenil)-1-(2-metil-1-pentil-1H-indol-3-il)etanona	[1], [2]
JWH-205	1-(2-Metil-1-pentil-1H-indol-3-il)-2-feniletanona	[1], [2]
JWH-206	2-(4-Clorofenil)-1-(1-pentil-1H-indol-3-il)etanona	[1], [2]
JWH-207	2-(4-Clorofenil)-1-(2-metil-1-pentil-1H-indol-3-il)etanona	[1], [2]
JWH-208	2-(4-Metilfenil)-1-(1-pentil-1H-indol-3-il)etanona	[1], [2]
JWH-209	1-(2-Metil-1-pentil-1H-indol-3-il)-2-(4-metilfenil)etanona	[1], [2]
JWH-210	4-etilnaftalen-1-il-(1-pentilindol-3-il)metanona	[1], [2]
JWH-211	(4-Etil-1-naftil)(2-metil-1-propil-1H-indol-3-il)metanona	[1], [2]
JWH-212	(4-Etil-1-naftil)(1-propil-1H-indol-3-il)metanona	[1], [2]
JWH-213	(4-Etil-1-naftil)(2-metil-1-pentil-1H-indol-3-il)metanona	[1], [2]
JWH-234	(7-Etil-1-naftil)(1-pentil-1H-indol-3-il)metanona	[1], [2]
JWH-235	(7-Etil-1-naftil)(1-propil-1H-indol-3-il)metanona	[1], [2]
JWH-236	(7-Etil-1-naftil)(2-metil-1-propil-1H-indol-3-il)metanona	[1], [2]
JWH-237	2-(3-Clorofenil)-1-(1-pentil-1H-indol-3-il)etanona	[1], [2]

JWH-239	(4-Butil-1-naftil)(1-propil-1H-indol-3-il)metanona	[1], [2]
JWH-240	(4-Butil-1-naftil)(1-pentil-1H-indol-3-il)metanona	[1], [2]
JWH-241	(4-Butil-1-naftil)(2-metil-1-propil-1H-indol-3-il)metanona	[1], [2]
JWH-242	(4-Butil-1-naftil)(2-metil-1-pentil-1H-indol-3-il)metanona	[1], [2]
JWH-243	[5-(4-Metoxifenil)-1-pentil-1H-pirrol-3-il](1-naftil)metanona	[1], [2]
JWH-244	[5-(4-Metilfenil)-1-pentil-1H-pirrol-3-il](1-naftil)metanona	[1], [2]
JWH-245	[5-(4-Clorofenil)-1-pentil-1H-pirrol-3-il](1-naftil)metanona	[1], [2]
JWH-246	[5-(3-Clorofenil)-1-pentil-1H-pirrol-3-il](1-naftil)metanona	[1], [2]
JWH-248	2-(4-Bromofenil)-1-(1-pentil-1H-indol-3-il)etanona	[1], [2]
JWH-249	(1-pentil-3-(2-bromofenilacetil)indol)	[1], [2]
JWH-250	2-(2-metoxifenil)-1-(1-pentilindol-3-il)etanona	[1], [2]
JWH-251	2-(2-Metilfenil)-1-(1-pentil-1H-indol-3-il)etanona	[1], [2]
JWH-252	1-(2-Metil-1-pentil-1H-indol-3-il)-2-(2-metilfenil)etanona	[1], [2]
JWH-253	2-(3-Metoxifenil)-1-(2-metil-1-pentil-1H-indol-3-il)etanona	[1], [2]
JWH-258	(4-Etoxi-1-naftil)(1-pentil-1H-indol-3-il)metanona	[1], [2]
JWH-259	(4-Etoxi-1-naftil)(1-propil-1H-indol-3-il)metanona	[1], [2]
JWH-260	(4-Etoxi-1-naftil)(2-metil-1-pentil-1H-indol-3-il)metanona	[1], [2]
JWH-261	(4-Etoxi-1-naftil)(2-metil-1-propil-1H-indol-3-il)metanona	[1], [2]
JWH-262	(7-Etil-1-naftil)(2-metil-1-pentil-1H-indol-3-il)metanona	[1], [2]
JWH-265	(2-Metoxi-1-naftil)(1-propil-1H-indol-3-il)metanona	[1], [2]
JWH-267	(2-Metoxi-1-naftil)(1-pentil-1H-indol-3-il)metanona	[1], [2]
JWH-268	(2-Metoxi-1-naftil)(2-metil-1-pentil-1H-indol-3-il)metanona	[1], [2]
JWH-292	[5-(2-Metoxifenil)-1-pentil-1H-pirrol-3-il](1-naftil)metanona	[1], [2]
JWH-293	1-Naftil[5-(3-nitrofenil)-1-pentil-1H-pirrol-3-il]metanona	[1], [2]
JWH-302	2-(3-Metoxifenil)-1-(1-pentil-1H-indol-3-il)etanona	[1], [2]

JWH-303	2-(3-Clorofenil)-1-(2-metil-1-pentil-1H-indol-3-il)etanona	[1], [2]
JWH-305	2-(2-Bromofenil)-1-(2-metil-1-pentil-1H-indol-3-il)etanona	[1], [2]
JWH-306	2-(2-Metoxifenil)-1-(2-metil-1-pentil-1H-indol-3-il)etanona	[1], [2]
JWH-307	[5-(2-Fluorofenil)-1-pentil-1H-pirrol-3-il](1-naftil)metanona	[1], [2], [9]
JWH-308	[5-(4-Fluorofenil)-1-pentil-1H-pirrol-3-il](1-naftil)metanona	[1], [2], [9]
JWH-311	2-(2-Fluorofenil)-1-(1-pentil-1H-indol-3-il)etanona	[1], [2]
JWH-312	2-(3-Fluorofenil)-1-(1-pentil-1H-indol-3-il)etanona	[1], [2]
JWH-313	2-(4-Fluorofenil)-1-(1-pentil-1H-indol-3-il)etanona	[1], [2]
JWH-314	2-(2-Fluorofenil)-1-(2-metil-1-pentil-1H-indol-3-il)etanona	[1], [2]
JWH-315	2-(3-Fluorofenil)-1-(2-metil-1-pentil-1H-indol-3-il)etanona	[1], [2]
JWH-346	[5-(3-Metilfenil)-1-pentil-1H-pirrol-3-il](1-naftil)metanona	[1], [2], [9]
JWH-348	1-Naftil{1-pentil-5-[4-(trifluorometil)fenil]-1H-pirrol-3-il}metanona	[1], [2]
JWH-359	(6aR,10aR)-3-[(3R)-2,3-Dimetil-2-pentani]-1-metoxi-6,6,9-trimetil-6a,7,10,10a-tetrahidro-6H-benzo[c]cromeno	[1], [2]
JWH-363	1-Naftil{1-pentil-5-[3-(trifluorometil)fenil]-1H-pirrol-3-il}metanona	[1], [2], [9]
JWH-364	[5-(4-Etilfenil)-1-pentil-1H-pirrol-3-il](1-naftil)metanona	[1], [2], [9]
JWH-365	[5-(2-Etilfenil)-1-pentil-1H-pirrol-3-il](1-naftil)metanona	[1], [2], [9]
JWH-367	[5-(3-Metoxifenil)-1-pentil-1H-pirrol-3-il](1-naftil)metanona	[1], [2], [9]
JWH-368	[5-(3-Fluorofenil)-1-pentil-1H-pirrol-3-il](1-naftil)metanona	[1], [2]
JWH-369	[5-(2-Clorofenil)-1-pentil-1H-pirrol-3-il](1-naftil)metanona	[1], [2]
JWH-370	[5-(2-Metilfenil)-1-pentil-1H-pirrol-3-il](1-naftil)metanona	[1], [2], [9]
JWH-371	[5-(4-Butilfenil)-1-pentil-1H-pirrol-3-il](1-naftil)metanona	[1], [2], [9]
JWH-373	[5-(2-Butilfenil)-1-pentil-1H-pirrol-3-il](1-naftil)metanona	[1], [2]
JWH-387	(4-Bromo-1-naftil)(1-pentil-1H-indol-3-il)metanona	[1], [2], [8]
JWH-392	(1R,3R,4R)-4-(3-Hidroxipropil)-3-[4-(2-metil-2-pentani)fenil]ciclohexanol	[1], [2]

JWH-394	2-Metil-N-pentil-3-(4-bromo-1-naftoil)	[1], [2], [8]
JWH-395	2-Metil-N-propil-3-(4-bromo-1-naftoil)indol	[1], [2], [8]
JWH-397	2-Metil-N-pentil-3-(4-cloro-1-naftoil)indol	[1], [2], [8]
JWH-398	(4-Cloro-1-naftil)(1-pentil-1H-indol-3-il)metanona	[1], [2], [8]
JWH-399	2-Metil-N-propil-3-(4-cloro-1-naftoil)indol	[1], [2], [8]
JWH-400	N-Propil-3-(4-cloro-1-naftoil)indol	[1], [2], [8]
JWH-412	(4-Fluoro-1-naftil)(1-pentil-1H-indol-3-il)metanona	[1], [2], [8]
JWH-413	2-Metil-N-pentil-3-(4-fluoro-1-naftoil)indol	[1], [2], [8]
JWH-414	N-propil-3-(4-fluoro-1-naftoil)indol	[1], [2], [8]
JWH-415	2-metil-N-propil-3-(4-fluoro-1-naftoil)indol	[1], [2], [8]
AM-087	(6aR,10aR)-3-(6-Bromo-2-metil-2-hexanil)-6,6,9-trimetil-6a,7,10,10a-tetrahidro-6H-benzo[c]cromen-1-ol	[2]
AM-411	(6aR,10aR)-3-(Adamantan-1-il)-6,6,9-trimetil-6a,7,10,10a-tetrahidro-6H-benzo[c]cromen-1-ol	[2]
AM-679	1-pentil-3-(2-iodobenzoil)indol	[2]
AM-694	[1-(5-Fluoropentil)-1H-indol-3-il](2-iodofenil)metanona	[2]
AM-905	(6aR,9R,10aR)-3-[(1E)-1-Hepten-1-il]-9-(hidroximetil)-6,6-dimetil-6a,7,8,9,10,10a-hexahidro-6H-benzo[c]cromen-1-ol	[45]
AM-906	(6aR,9R,10aR)-3-[(1Z)-1-Hepten-1-il]-9-(hidroximetil)-6,6-dimetil-6a,7,8,9,10,10a-hexahidro-6H-benzo[c]cromen-1-ol	[4]
AM-919	(6aR,9R,10aR)-9-(hidroximetil)-6-(3-hidroxipropil)-6-metil-3-(2-metiloctan-2-il)-6a,7,8,9,10,10a-hexahidro-6H-benzo[c]cromen-1-ol	[5]
AM-938	(6R,6aR,9R,10aR)-9-(Hidroximetil)-6-(3-hidroxi-1-propyn-1-il)-6-metil-3-(2-metil-2-octanil)-6a,7,8,9,10,10a-hexahidro-6H-benzo[c]cromen-1-ol	[5]
AM-1220	(1-[(2R)-1-Metil-2-piperidinil]metil)-1H-indol-3-il)(1-naftil)metanona	[6]
AM-2201	[1-(5-Fluoropentil)-1H-indol-3-il](1-naftil)metanona	[7]
AM-2232	5-[3-(1-Naftoil)-1H-indol-1-il]pentanenitrilo	[10]

AM-2233	(2-Iodofenil){1-[(1-metil-2-piperidinil)metil]-1H-indol-3-il}metanona	[11]
AM-2389	(6aR,9R,10aR)-3-(1-Hexilciclobutil)-6,6-dimetil-6a,7,8,9,10,10a-hexahidro-6H-benzo[c]cromeno-1,9-diol	[12]
AM-4030	(6S,6aR,9R,10aR)-9-(Hidroximetil)-6-[(1E)-3-hidroxi-1-propen-1-il]-6-metil-3-(2-metil-2-octanil)-6a,7,8,9,10,10a-hexahidro-6H-benzo[c]cromen-1-ol	[13]
APICA (SBD-001)	N-[(3s,5s,7s)-Adamantan-1-il]-1-pentil-1H-indol-3-carboxamida	[14]
CP55940	2-[(1R,2R,5R)-5-hidroxi-2-(3-hidroxipropil)ciclohexil]-5-(2-metiloctan-2-il)fenol	[1], [2]
Otenabant (CP-945,598)	1-[8-(2-clorofenil)-9-(4-clorofenil)purin-6-il]-4-etilaminopiperidine-4-carboxamida	[1]
Nabilone (Cesamet®)	1-hidroxi-6,6-dimetil-3-(2-metiloctan-2-il)-7,8,10,10a-tetrahidro-6aH-benzo[c]cromen-9-one	[1]
Δ^9 -tetrahidrocannabinol (Marinol®)	(6aR,10aR)-6,6,9-trimetil-3-pentil-6a,7,8,10a-tetrahidrobenzo[c]cromen-1-ol	[1], [2]
Δ^8 -tetrahidrocannabinol	6,6,9-trimetil-3-pentil-6a,7,10,10a-tetrahidrobenzo[c]cromen-1-ol	[1], [2]
Cannabinol	6,6,9-trimetil-3-pentilbenzo[c]cromen-1-ol	[1]
HU-210	(6aR,10aR)-9-(hidroximetil)-6,6-dimetil-3-(2-metiloctan-2-il)-6a,7,10,10a-tetrahidrobenzo[c]cromen-1-ol	[1], [2]

y

- los siguientes endocannabinoides:

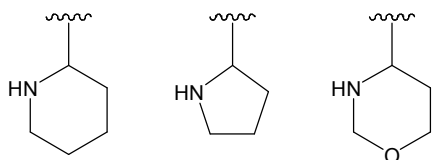
Nombre	Nombre IUPAC	Ref.
Anandamida (AEA)	(5Z,8Z,11Z,14Z)-N-(2-Hidroxietil)-5,8,11,14-icosatetraenamida	[1], [2]
2-Arachidonoilglicerol (2-AG)	1,3-Dihidroxi-2-propanil (5Z,8Z,11Z,14Z)-5,8,11,14-icosatetraenoato	[1], [2]
N-Docosatetraenoiletanolamina	(7Z,10Z,13Z,16Z)-N-(2-Hidroxietil)-7,10,13,16-docosatetraenamida	[1], [2]
N-dihomo- γ -linolenoilanolamina	(8Z,11Z,14Z)-N-(2-hidroxietil)icosa-8,11,14-trienamida	[1], [2]
2-Arachidonil gliceril eter (Noladin eter)	2-[(5Z,8Z,11Z,14Z)-5,8,11,14-icosatetraen-1-iloxi]-1,3-propandiol	[1], [2]
Virodhamina	2-Aminoetil (5Z,8Z,11Z,14Z)-5,8,11,14-	[2]

	icosatetraenoato	
<i>N</i> -Palmitoiletanolamina (PEA)	<i>N</i> -(2-Hidroxietil)hexadecanamida	[2]
Oleamida (ODA)	(9Z)-9-Octadecenamida	[2]
<i>N</i> -Arachidonoildopamina	(5Z,8Z,11Z,14Z)- <i>N</i> -[2-(3,4-Dihidroxifenil)etil]-5,8,11,14-icosatetraenamida	[2]
<i>N</i> -Stearoiletanolamina (SEA)	<i>N</i> -(2-Hidroxietil)octadecanamida	[2]
<i>N</i> -Oleoiletanolamina (OEA)	(9E)- <i>N</i> -(2-Hidroxietil)-9-octadecenamida	[2]
<i>N</i> -Docosahexaenoiletanolamina (DHEA)	(2E,4E,6E,8E,10E,12E)- <i>N</i> -(2-Hidroxietil)-2,4,6,8,10,12-docosahexaenamida	[2]
<i>N</i> -Arachidonoilciclopropilamina (ACPA)	(5Z,8Z,11Z,14Z)- <i>N</i> -ciclopropilicosa-5,8,11,14-tetraenamida	[2]
arachidonil-2-cloroetilamida (ACEA)	(5Z,8Z,11Z,14Z)- <i>N</i> -(2-cloroetil)icosa-5,8,11,14-tetraenamida	[2]
O-1812	(5Z,8Z,11Z,14Z)-20-cyano- <i>N</i> -[(2 <i>R</i>)-1-hidroxiopropan-2-il]-16,16-dimetilicosa-5,8,11,14-tetraenamida	[2]

En una realización preferida, el agonista cannabinoide es un compuesto de fórmula (Ia) o (Ib) tal y como se definió anteriormente, o una sal o solvato del mismo. En una realización particularmente preferida, es un compuesto de fórmula (Ia).

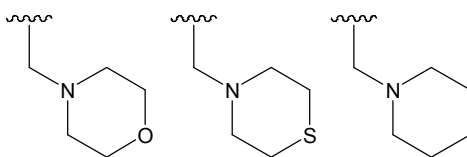
5 En una realización preferida, X es N.

En una realización, R₁ es un grupo piperidinilo, pirrolidinilo u oxazinanilo, y más preferiblemente es un grupo 2-piperidinilo, 2-pirrolidinilo o 4-oxazinanilo, tal y como se representa abajo:



10 En una realización más particular, el átomo de nitrógeno de los anillos piperidinilo, pirrolidinilo y oxazinanilo está sustituido con metilo.

En una realización preferida, R₁ es un grupo -CH₂-morfolinilo, -CH₂-tiomorfolinilo o -CH₂-piperidinilo, y más preferiblemente es un grupo -CH₂-(4-morfolinilo), -CH₂-(4-tiomorfolinilo) o -CH₂-(1-piperidinilo), tal y como se representa abajo:



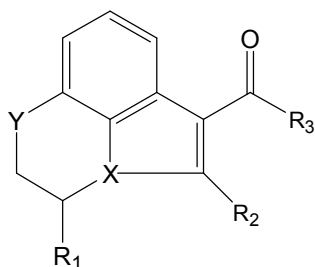
Aún más preferiblemente, R_1 es un grupo $-\text{CH}_2$ -morfolinilo, preferiblemente $-\text{CH}_2$ -(4-morfolinilo).

En una realización preferida, R_2 es H o alquilo C_1 - C_6 , preferiblemente H o metilo, aún más preferiblemente metilo.

En una realización preferida, R_3 es fenilo o naftilo. Preferiblemente es naftilo, aún más preferiblemente 1-naftilo.

En una realización preferida, R_3 es arilo sin sustituir. En una realización preferida, R_3 es fenilo sin sustituir o naftilo sin sustituir. Preferiblemente es naftilo sin sustituir, aún más preferiblemente 1-naftilo sin sustituir.

En una realización preferida, R_4 en el compuesto de fórmula (Ia) es un grupo $-\text{CH}_2$ -Y, en donde Y es O, S, o NR_5 , en donde Y se une directamente a la posición-7 del anillo indol (X es N) o indeno (X is CH), y en donde R_5 es H o alquilo C_1 - C_6 . Es decir, el compuesto (Ia) es un compuesto de fórmula:



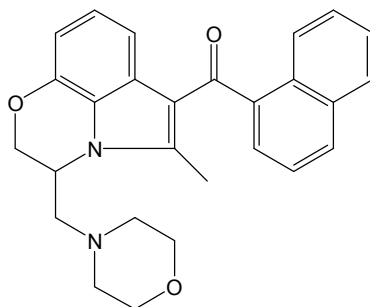
en donde R_1 , R_2 , R_3 , X e Y son tal y como se definen en cualquier realización descrita en este documento.

En una realización aún más preferida, R_4 en el compuesto de fórmula (Ia) es un grupo $-\text{CH}_2$ -Y, en donde Y es O y se une directamente a la posición-7 del anillo indol (X es N) o indeno (X is CH).

En una realización preferida, en el compuesto de fórmula (Ia) la porción fenilo del anillo indol (X es N) o indeno (X is CH) está no sustituida.

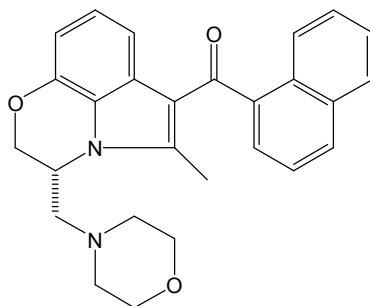
Los anteriores modos de realización estructurales pueden combinarse libremente entre sí para generar nuevas realizaciones más específicas.

En una realización particular preferida, el agonista cannabinoide es



también conocido como WIN 55212, o una sal o solvato del mismo. Preferiblemente, el agonista cannabinoide es WIN 55212.

5 En una realización particular particularmente preferida, el agonista cannabinoide es



también conocido como WIN 55212-2, o una sal o solvato del mismo. Preferiblemente, el agonista cannabinoide es WIN 55212-2.

Los agonistas cannabinoides anteriormente mencionados pueden obtenerse de fuentes
 10 comerciales o prepararse por procedimientos de síntesis química descritos en el estado de la técnica o variaciones de los mismos que entran dentro del conocimiento común del experto en la materia. El documento D'Ambra *et al.* (J. Med. Chem. 1992, 35, 124-135) describe la síntesis de los compuestos de fórmula (Ia) o (Ib). Por otro lado, por ejemplo el compuesto WIN 55212-2 lo comercializan, entre otros muchos, Sigma-Aldrich en forma de
 15 sal de mesilato (nº CAS: 131543-23-2), Tocris Bioscience (Ref. 1038), Adooq Bioscience (Ref. A11932), o MedChem Express (Ref. HY-13291).

“Alquilo” se refiere a un radical de cadena hidrocarbonada lineal o ramificada que consiste en el número de carbonos indicado en cada caso, que no contiene ninguna insaturación, y que está unido al resto de la molécula mediante un enlace sencillo, por ejemplo, metilo, etilo,
 20 n-propilo, i-propilo, n-butilo, t-butilo, n-pentilo, etc.

“Arilo” se refiere a radicales de anillos aromáticos individuales y múltiples, incluyendo radicales de anillos múltiples que contienen grupos arilo separados y/o condensados. Los grupos arilo típicos contienen desde 1 hasta 3 anillos separados o condensados y desde 6 hasta aproximadamente 18 átomos de anillo de carbono, tales como radical fenilo, naftilo, indenilo, fenantrilo o antracilo.

“Halógeno” se refiere a bromo, cloro, yodo o flúor.

En el contexto de la presente invención, la sal del agonista cannabinoide es una sal farmacéuticamente aceptable. Se entiende por “sal farmacéuticamente aceptable” en el contexto de la presente invención cualquier sal que se tolera fisiológicamente (significando normalmente que no es tóxica, particularmente, como resultado del contraión) cuando se usa de manera apropiada para un tratamiento, aplicado o usado, particularmente, en seres humanos y/o mamíferos. El término “sal” debe entenderse como cualquier forma de un agonista cannabinoide según esta invención en la que dicho compuesto está en forma iónica, por ejemplo aniónica o catiónica, y acoplado a un contraión, por ejemplo y respectivamente a un catión o anión. Preferiblemente, en la sal el agonista cannabinoide según la invención se encuentra protonado, por ejemplo en el nitrógeno u oxígeno, y el contraión es un anión. Ejemplos de este tipo de sales son las formadas a partir de un agonista cannabinoid de la invención, y ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido metanosulfónico, ácido fórmico, ácido acético, ácido oxálico, ácido succínico, ácido málico, ácido tartárico, ácido mandélico, ácido fumárico, ácido láctico o ácido cítrico.

El término “solvato” según esta invención debe entenderse que significa cualquier forma del agonista cannabinoide según la invención en la que dicho compuesto está unido mediante un enlace no covalente a otra molécula (normalmente un disolvente polar), incluyendo especialmente hidratos y alcoholatos, como por ejemplo, metanolato. Un solvato preferido es el hidrato.

Los agonistas cannabinoides de la invención, o sus sales o solvatos tienen preferiblemente un nivel farmacéuticamente aceptable de pureza excluyendo aditivos farmacéuticos normales tales como diluyentes y portadores. Los niveles de pureza preferiblemente son superiores al 50%, más preferiblemente superiores al 70%, aún más preferiblemente superiores al 90%. En una realización preferida, son superiores al 95%.

Tal como se usan en el presente documento, los términos “tratar”, “tratamiento” y derivados incluyen la reversión, alivio, o control de la demencia de tipo irreversible, y más

particularmente de los efectos cognoscitivos asociados a la demencia, y aún más particularmente del deterioro del aprendizaje y/o la memoria asociado a la demencia.

Tal como se usan en el presente documento, los términos “prevención”, “prevenir” y derivados se refieren a la capacidad de los agonistas cannabinoides de la invención para evitar, minimizar o dificultar la aparición de la demencia en pacientes que sufren un cuadro clínico normalmente asociado a la aparición de dicha demencia.

La presente invención proporciona además medicamentos o composiciones farmacéuticas que comprenden un agonista cannabinoide de esta invención como principio activo, junto con un excipiente farmacéuticamente aceptable, para su uso en la prevención o tratamiento de una demencia de tipo irreversible.

El término “excipiente” se refiere a componentes de un compuesto farmacológico distintos del/de los principio/s activo/s (definición obtenida de la Agencia Europea del Medicamento, AEM). Incluyen preferiblemente un “portador, adyuvantes y/o vehículo”. Los portadores son formas en las que se incorporan sustancias para mejorar la administración y la eficacia de los fármacos. Se usan portadores farmacológicos en sistemas de administración de fármacos tales como la tecnología de liberación controlada para prolongar las acciones farmacológicas in vivo, disminuir el metabolismo del fármaco y reducir la toxicidad del fármaco. Se usan también portadores en diseños para aumentar la eficacia de la administración del fármaco a los sitios diana de acciones farmacológicas. El adyuvante es una sustancia añadida a un producto farmacológico que afecta a la acción del principio activo de una manera predecible. El vehículo es un excipiente o una sustancia, preferiblemente sin acción terapéutica, usado como medio para proporcionar volumen para la administración de medicamentos. Tales portadores, adyuvantes o vehículos farmacéuticos pueden ser líquidos estériles, tales como agua y aceites, incluyen los de origen del petróleo, animal, vegetal o sintético, tales como aceite de cacahuete, aceite de semilla de soja, aceite mineral, aceite de sésamo y similares, excipientes, disgregantes, agentes humectantes o diluyentes. Se describen portadores farmacéuticos adecuados en “Remington’s Pharmaceutical Sciences” por E.W. Martin. La selección de estos excipientes y las cantidades que van a usarse dependerán de la forma de aplicación de la composición farmacéutica.

La composición farmacéutica según la presente invención puede estar en cualquier forma adecuada para la aplicación a seres humanos y/o animales, preferiblemente seres humanos, incluyendo lactantes, niños y adultos, y puede producirse mediante procedimientos

convencionales conocidos para los expertos en la técnica, por ejemplo los descritos o mencionados en las farmacopeas española y estadounidense y textos de referencia similares. Ejemplos comunes de formas farmacéuticas son la sólida (comprimidos, píldoras, cápsulas, etc.) o líquida (soluciones, suspensiones o emulsiones).

- 5 La administración de los compuestos de la presente invención puede ser intraperitoneal, intramuscular, intra-articular, intravenosa, intra-arterial, intravesical, intraósea, intracavernosa, pulmonar, bucal, sublingual, ocular, intravítrea, intranasal, percutánea, rectal, vaginal, oral, epidural, intratecal, intraventricular, intracerebral, intracerebroventricular, intracisternal, intraespinal, periespinal, intracraneal, administración por medio de agujas o
- 10 catéteres con o sin dispositivos de bomba, administración tópica, particularmente dérmica, transdérmica o subcutánea, u otras vías de aplicación.

En una realización, la administración es oral, intravenosa, intraperitoneal, intracerebral, o intracerebroventricular. En otra realización, la administración es intravenosa, intraperitoneal, intracerebral, o intracerebroventricular. En una realización preferida, la administración es

15 intraperitoneal, intracerebral, o intracerebroventricular. Más preferiblemente, la administración es intraperitoneal.

En una realización, el agonista cannabinoide se administra junto con ingredientes que incrementan su solubilidad, por ejemplo disolventes orgánicos tales como el dimetilsulfóxido, propilenglicol, polietilenglicol, etanol, glicerol, el ricinoleato de polietilenglicol (Cremophor) o

20 polisorbatos, preferiblemente, el cremophor y/o el dimetilsulfóxido, aún más preferiblemente el cremophor y el dimetilsulfóxido a una proporción de entre 2:1 a 1:2, más preferiblemente de 1:1. En una realización el agonista cannabinoide se administra en una solución salina que comprende al menos un ingrediente que incrementa la solubilidad del agonista cannabinoide seleccionado de los anteriormente mencionados. Preferiblemente la relación

25 solución salina:ingredientes solubilizantes es de 2:2 a 2:30, preferiblemente 2:18.

En el contexto de la presente invención, se entiende que el uso del agonista cannabinoide es en cantidades terapéuticamente eficaces. El médico determinará la dosificación de los compuestos cannabinoides que sea la más adecuada y variará con la forma de administración y el compuesto particular elegido, y además, variará con el paciente en

30 tratamiento, la edad del paciente, el tipo de enfermedad o estado que se esté tratando. Cuando se administre la composición por vía oral, se requerirán cantidades más grandes del agente activo para producir el mismo efecto que una cantidad más pequeña administrada por vía parenteral. Los compuestos son útiles de la misma manera que agentes terapéuticos

comparables y el nivel de dosificación es del mismo orden de magnitud que se emplea generalmente con estos otros agentes terapéuticos.

En una realización, el agonista cannabinoide se administra una o más veces al día por ejemplo 1, 2, 3 ó 4 veces diarias. En una realización particular se administra una vez al día.

- 5 En una realización, la administración se lleva a cabo con anterioridad a un proceso de aprendizaje o memorización, por ejemplo entre 3 horas y 10 minutos antes del proceso de aprendizaje o memorización. En una realización concreta, la administración se lleva a cabo con anterioridad a un proceso de aprendizaje. En otra realización, la administración se lleva a cabo con anterioridad a un proceso de memorización.
- 10 En una realización, el agonista cannabinoide se administra en una dosis o en dosis diarias totales en el intervalo de entre 0,001 µg/kg y 30 mg/kg, preferiblemente de entre 0,001 mg/kg y 10 mg/kg, más preferiblemente de entre 0,01 mg/kg y 10 mg/kg, preferiblemente de entre 0,01 mg/kg y 5 mg/kg, preferiblemente de entre 0,01 mg/kg y 1 mg/kg, más preferiblemente de entre 0,1 mg/kg y 10 mg/kg, preferiblemente de entre 0,1 mg/kg y 5
- 15 mg/kg, preferiblemente de entre 0,1 mg/kg y 1 mg/kg, y especialmente preferiblemente de entre 0,45 y 0,55 mg/kg, y más preferiblemente de 0,49 y 0,51 mg/kg. En otra realización el agonista cannabinoide se administra en una dosis o en dosis diarias totales de 0,4 a 10 mg/kg, preferiblemente de 0,4 a 5 mg/kg, más preferiblemente de 0,4 a 1 mg/kg. En la realización más concreta el agonista cannabinoide se administra en una dosis o en dosis
- 20 diarias totales de 0,5 mg/kg. Es particularmente preferida la administración intraperitoneal a estas dosis.

- En una realización, el agonista cannabinoide se administra en una dosis o en dosis diarias totales de entre 0,001 mg/kg y menos de 5 mg/kg, preferiblemente de entre 0,01 mg/kg y menos de 5 mg/kg, preferiblemente de entre 0,1 mg/kg y menos de 5 mg/kg, y
- 25 especialmente preferiblemente de entre 0,45 y menos de 5 mg/kg. Es particularmente preferida la administración intraperitoneal a estas dosis.

- En una realización, el agonista cannabinoide se administra en una dosis o en dosis diarias totales de entre 0,001 mg/kg y menos de 1 mg/kg, preferiblemente de entre 0,01 mg/kg y menos de 1 mg/kg, preferiblemente de entre 0,1 mg/kg y menos de 1 mg/kg, y
- 30 especialmente preferiblemente de entre 0,45 y menos de 1 mg/kg. Es particularmente preferida la administración intraperitoneal a estas dosis.

Los inventores han descubierto que los efectos beneficiosos del agonista cannabinoide sobre los déficits cognoscitivos son mediados específicamente por el receptor CB₁.

Pueden usarse más de uno de los agonistas cannabinoides mencionados en esta solicitud, o junto con el/los agonista/s cannabinoide/s mencionados en esta solicitud puede usarse al menos otro ingrediente activo contra la demencia de tipo irreversible para proporcionar una terapia de combinación. El agente cannabinoide adicional o el al menos otro ingrediente activo puede formar parte de la misma composición, o proporcionarse como una composición separada para su administración al mismo tiempo o en un momento diferente. En una realización, el al menos otro ingrediente activo contra la demencia de tipo irreversible se selecciona de entre: inhibidores de la colinesterasa (AChE), por ejemplo donepezilo, rivastigmina y galantamina; y bloqueantes de receptores glutamatérgicos NMDA, por ejemplo la memantina.

En el contexto de la presente invención, se entiende por demencia un estado que presenta deterioro del aprendizaje y/o la memoria acompañado de al menos otro déficit cognoscitivo, tal y como se define en la cuarta edición del Manual diagnóstico y estadístico de los trastornos mentales (DSM-IV) de la Asociación Estadounidense de Psiquiatría, cuyos contenidos se incorporan por referencia a la presente solicitud.

En una realización preferida, la demencia es un estado que presenta deterioro del aprendizaje y/o la memoria acompañado de al menos otro déficit cognoscitivo que se selecciona de afasia, apraxia, agnosia y una alteración de la capacidad de ejecución. En el contexto de la presente invención, se entiende por afasia, apraxia, agnosia y una alteración de la capacidad de ejecución el significado dado en la cuarta edición del Manual diagnóstico y estadístico de los trastornos mentales (DSM-IV) de la Asociación Estadounidense de Psiquiatría.

Las demencias tratadas según la presente invención son demencias de tipo irreversible, es decir que se excluyen las demencias producidas por causas que pueden ser eliminadas, como son las demencias debidas por ejemplo al abuso de sustancias como el alcohol, a déficits alimenticios tal como un déficit vitamínico, a traumatismos craneales, o a fiebre o depresión. En una realización preferida, las demencias de tipo irreversible son demencias debidas a una enfermedad médica. Preferiblemente, son demencias de tipo irreversible debidas a una enfermedad neurodegenerativa.

En una realización, la demencia de tipo irreversible se selecciona de entre: demencia tipo Alzheimer, demencia vascular, demencia debida a enfermedad de Parkinson, demencia debida a enfermedad de Huntington, demencia debida a enfermedad de Pick, demencia

debida a enfermedad de Creutzfeldt-Jakob, demencia debida a enfermedad por VIH, y de una combinación de estas.

En una realización, la demencia de tipo irreversible no es demencia vascular, y en una realización más particular no es demencia vascular debida a apoplexia cerebral o trauma
5 craneocerebral.

En una realización la demencia de tipo irreversible se selecciona de entre: demencia tipo Alzheimer, demencia debida a enfermedad de Parkinson, demencia debida a enfermedad de Huntington, demencia debida a enfermedad de Pick, demencia debida a enfermedad de Creutzfeldt-Jakob, demencia debida a enfermedad por VIH, o de una combinación de estas.

10 En una realización preferida, la demencia de tipo irreversible es demencia tipo Alzheimer o demencia debida a enfermedad de Parkinson. En una realización más preferida, la demencia de tipo irreversible es demencia tipo Alzheimer.

En una realización, la demencia tipo Alzheimer es de inicio temprano, más particularmente de inicio temprano no complicada, con ideas delirantes o con estado de ánimo depresivo; o
15 de inicio tardío, más particularmente de inicio tardío no complicada, con ideas delirantes o con estado de ánimo depresivo.

En una realización, la demencia vascular es demencia vascular no complicada, con ideas delirantes o con estado de ánimo depresivo.

En el contexto de la presente invención, se entiende por cada una de las anteriores
20 demencias el significado dado en la cuarta edición del Manual diagnóstico y estadístico de los trastornos mentales (DSM-IV) de la Asociación Estadounidense de Psiquiatría.

En una realización, el uso del agonista cannabinoide es para la prevención o tratamiento de un déficit cognoscitivo asociado a la demencia de tipo irreversible, en donde el déficit cognoscitivo se elige de entre: deterioro del aprendizaje y/o la memoria, afasia, apraxia,
25 agnosia y una alteración de la capacidad de ejecución. En una realización preferida, el déficit cognoscitivo es deterioro del aprendizaje y/o la memoria. En una realización, es deterioro de la memoria, preferiblemente de la memoria espacial. En una realización aún más preferida, es deterioro del aprendizaje.

En una realización, el uso del agonista cannabinoide es para la prevención o tratamiento de
30 una demencia debida a una lesión del prosencéfalo basal, preferiblemente de una lesión colinérgica del prosencéfalo basal. Se entiende por lesión colinérgica una lesión que impide una innervación colinérgica a las áreas responsables de procesos cognitivos.

En la realización más preferida, en cualquiera de las realizaciones arriba descritas, el agente cannabinoide es un compuesto de fórmula (Ia) o (Ib) o una sal o solvato del mismo.

Ejemplos

Ejemplo 1A: *Uso de agonista cannabinoide en modelo animal de demencia de tipo Alzheimer (1 tanda de entrenamientos)*

El modelo animal empleado es la lesión de células colinérgicas de núcleo basal magnocelular en ratas para producir una pérdida de memoria mantenida en el tiempo. Se trata de un reconocido modelo de demencia de tipo irreversible, concretamente de demencia tipo Alzheimer.

- 10 Más concretamente, se realizó una lesión bilateral en el núcleo basal magnocelular en el cerebro de ratas macho Sprague Dawley (macho 150-200 gr) mediante coordenadas estereotáticas (bregma -1,5 mm anteroposterior, \pm 3 mm laterodorsal y -8 mm ventral desde la superficie del cráneo) inyectando la toxina 192 IgG saporina (Merck-Millipore. Ref:MAB390) (SAP, n=30) (135 ng/ μ l/hemisferio; 0,25 μ l/min) disuelta en líquido
- 15 cefalorraquídeo artificial (CSF, n=28) (148 mM NaCl, 2.7 mM KCl, 0.85 MgCl₂·6H₂O, 1.2 mM CaCl₂·2H₂O; pH 7.4 ajustado con 1 mM K₂HPO₄) y para el grupo control de la lesión se realizó el mismo procedimiento pero en este caso se inyectó solamente CSF (1 μ l/hemisferio). Por último como control de este último se utilizó otro grupo de animales donde solo recibieron la inyección de la aguja sin ninguna administración (SHAM, n=7). Para
- 20 estabilizar el proceso de lesión los animales permanecieron una semana sin manipular. Se operaron los animales el día cero, se les dejó una semana de descanso y posteriormente el día ocho se comenzó con los entrenamientos y el tratamiento, recibieron una dosis de 0,5 mg/kg de WIN55,212-2 (Tocris. Ref. 1038) una hora antes de cada entrenamiento y otra dosis el día de la prueba. El compuesto es disuelto en DMSO:Cremophor:salino siguiendo la
- 25 proporción [1:1:18]. Cada animal recibe una única administración intraperitoneal diaria del compuesto WIN55,212-2 disuelto en vehículo en un volumen de 5 ml/kg, haciendo un total de 0,5 mg/kg de WIN55,212-2 por día.

- El test utilizado para evaluar el déficit cognoscitivo de estos modelos fue el laberinto de Barnes, que mide la memoria espacial. Es un laberinto circular que posee en la periferia 20
- 30 agujeros y solo uno de ellos posee un cajón de escape. Cuando el animal encuentra este cajón es devuelto a su jaula. Este procedimiento se realiza cuatro veces al día durante cuatro días (16 entrenamientos). El quinto día el agujero que conduce al cajón de escape queda cubierto y el animal explora durante tres minutos el laberinto con el fin de encontrar

este agujero (Prueba). En la prueba se evaluará el tiempo en el cuadrante diana. Éste parámetro nos indica si el animal recuerda con exactitud dónde se encuentra su agujero de escape ya que pasará más tiempo en el cuadrante que contiene dicho agujero (cuadrante diana). Este parámetro se analizó mediante el software de seguimiento por video SMART

5 3.0. Dicho test presenta la ventaja, frente a otros tipos de test de comportamiento que evalúan memoria en roedores, que no existe un estímulo aversivo en el que puedan interferir efectos sobre miedo y ansiedad, evitando confundir efectos ansiolíticos con efectos potenciadores cognitivos.

10 Los resultados mostraron clara y sorprendentemente que el grupo lesionado tratado con el agonista cannabinoide (SAP+WIN, n=12) no tenía déficits de memoria y además que el mismo compuesto no producía ningún efecto en el grupo CSF (CSF+ WIN, n=12) (ver Figura 1).

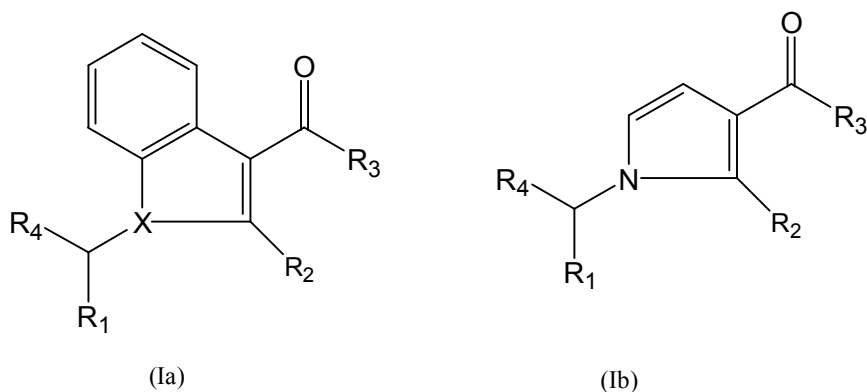
15 Se demuestra así que, inesperadamente, a los niveles de dosificación empleados, que son niveles a los cuales el agonista cannabinoide no produce ningún tipo de efecto en animales en los cuales no se ha inducido una demencia tipo Alzheimer, el agonista cannabinoide sí que es capaz de contrarrestar los déficits cognoscitivos de los animales en los cuales sí se ha inducido la demencia tipo Alzheimer.

Ejemplo 1A: *Uso de agonista cannabinoide en modelo animal de demencia de tipo Alzheimer (2 tandas de entrenamientos)*

20 En este caso se realizó el procedimiento igual que en el anterior ejemplo excepto que en el día 8 se comenzó con los entrenamientos en este caso sin tratamiento. Los resultados muestran que al grupo de saporina (SAP*, n=20), como ya había ocurrido en experimentos anteriores, muestra un déficit cognitivo en el test de Barnes, pero se les deja una semana de descanso y el día 18 se comienza con nuevos entrenamientos cambiando el agujero de escape y se les administra los cuatro días de entrenamiento y el día de la prueba una dosis comprendida de 0,5 mg/kg de WIN55,212-2 una hora antes de exponer al animal al test (SAP* + WIN). Los resultados muestran que los mismos animales que anteriormente no eran capaces de recordar el agujero de escape, en este caso con la ayuda del tratamiento son capaces de recordarlo (ver Figura 2).

REIVINDICACIONES

1- Uso de un compuesto de fórmula (Ia) o (Ib)



en donde

X es N o CH;

R₁ se selecciona de

- alquilo C₂-C₆;
- un grupo piperidinilo, pirrolidinilo u oxazinanilo sin sustituir o sustituido en su átomo de nitrógeno con metilo; y
- un grupo -CH₂-morfolinilo, -CH₂-tiomorfolinilo o -CH₂-piperidinilo;

R₂ se selecciona de H, alquilo C₁-C₆, halógeno, -CN y -OH;

R₃ se selecciona de arilo sin sustituir y arilo sustituido en una o más de sus posiciones disponibles con alquilo C₁-C₆, -O-alquilo C₁-C₆, halógeno, -CN, -NO₂ o -OH;

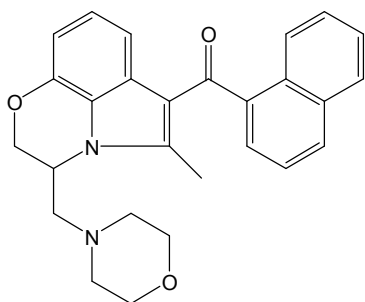
R₄ es H, y en el compuesto de fórmula (Ia) también puede ser un grupo -CH₂-Y, en donde Y es O, S, o NR₅, en donde Y se une directamente a la posición-7 del anillo indol o indeno, y en donde R₅ es H o alquilo C₁-C₆;

y en donde en el compuesto de fórmula (Ia) la porción fenilo del anillo indol (X es N) o indeno (X is CH) está no sustituida o sustituida en una o más de sus posiciones disponibles con alquilo C₁-C₆, -O-alquilo C₁-C₆o halógeno;

o una sal o solvato del mismo;

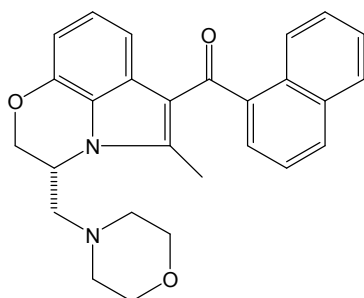
para preparar un medicamento destinado a la prevención o tratamiento de una demencia de tipo irreversible, en donde la demencia se debe a una lesión colinérgica del prosencéfalo basal.

- 2- Uso según la reivindicación 2, en donde el compuesto es un compuesto de fórmula (Ia).
- 3- Uso según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde X es N.
- 4- Uso según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde R₁ es un grupo -CH₂-morfolinilo, -CH₂-tiomorfolinilo o -CH₂-piperidinilo.
- 5- Uso según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde R₂ es H o alquilo C₁-C₆.
- 6- Uso según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde R₃ es naftilo.
- 7- Uso según cualquiera de las reivindicaciones 2-6, en donde R₄ es un grupo -CH₂-Y, en donde Y es O y se une directamente a la posición-7 del anillo indol o indeno.
- 8- Uso según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde el compuesto es



o una sal o solvato del mismo.

- 9- Uso según la reivindicación 8, en donde el compuesto es



o una sal o solvato del mismo.

10- Uso según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde el compuesto de fórmula (Ia) o (Ib) o su sal o solvato se administra en una dosis de menos de 5 mg/kg.

11- Uso según la reivindicación 10, en donde la dosis es de menos de 1 mg/kg.

12- Uso según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde el compuesto de fórmula (Ia) o (Ib) o su sal o solvato se administra por vía intraperitoneal.

13- Uso según cualquiera de las reivindicaciones anteriores en donde la demencia de tipo irreversible se selecciona de entre: demencia tipo Alzheimer, demencia vascular, demencia debida a enfermedad de Parkinson, demencia debida a enfermedad de Huntington, demencia debida a enfermedad de Pick, demencia debida a enfermedad de Creutzfeldt-Jakob, demencia debida a enfermedad por VIH, y de una combinación de estas.

14- Uso según cualquiera de las reivindicaciones anteriores en donde la demencia de tipo irreversible es demencia tipo Alzheimer.

15- Uso según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde el compuesto de fórmula (Ia) o (Ib) se emplea junto con al menos un ingrediente activo seleccionado de entre un inhibidor de la colinesterasa y un bloqueante de receptores glutamatérgicos NMDA.

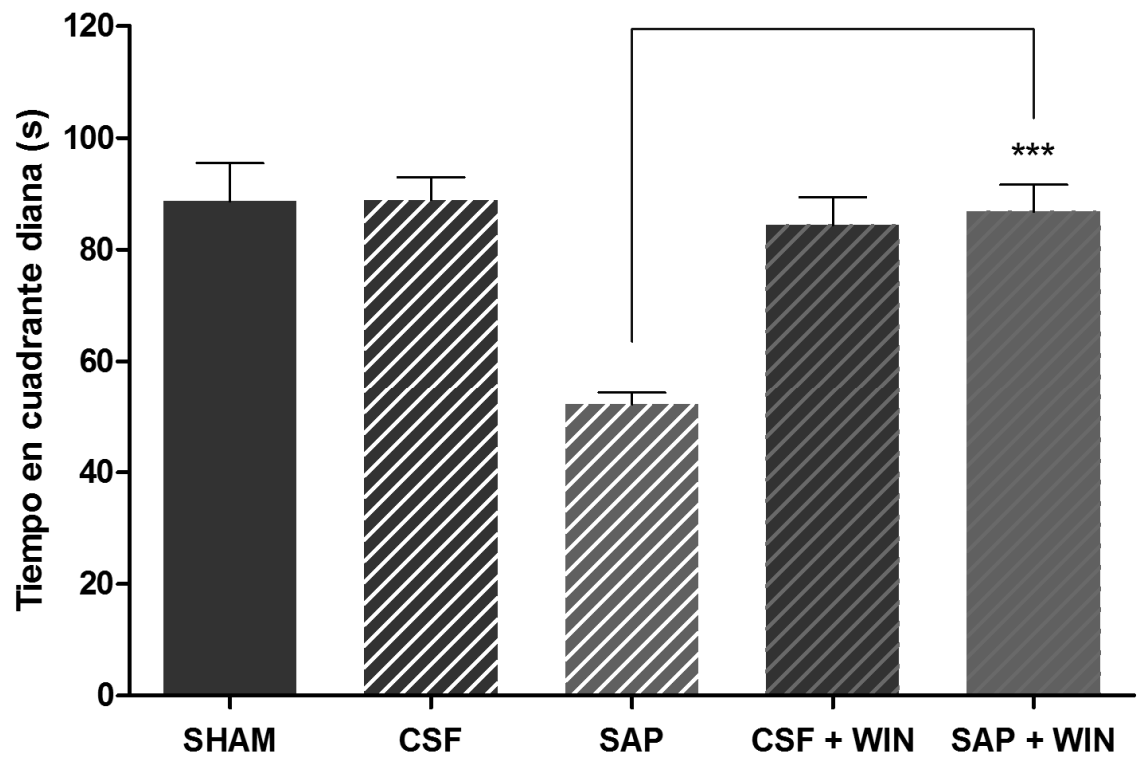


Figura 1

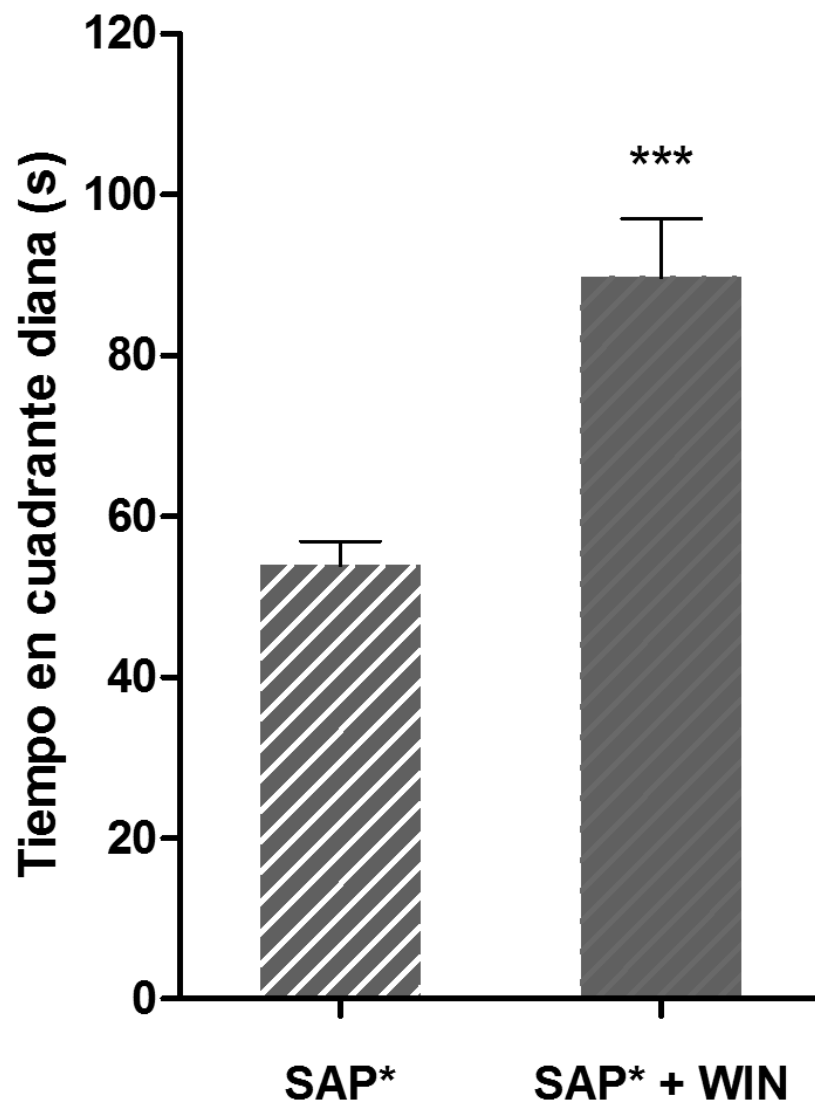


Figura 2



- ②① N.º solicitud: 201730284
②② Fecha de presentación de la solicitud: 02.03.2017
③② Fecha de prioridad:

INFORME SOBRE EL ESTADO DE LA TÉCNICA

⑤① Int. Cl.: Ver Hoja Adicional

DOCUMENTOS RELEVANTES

Categoría	⑤⑥ Documentos citados	Reivindicaciones afectadas
X	Marchalant et al. Anti-inflammatory property of the cannabinoid agonist win-55212-2 in a rodent model of chronic brain inflammation. Neuroscience 24/01/2007, Vol. 144, Páginas 1516 - 1522, ISSN 0306-4522, <DOI: doi:10.1016/j. Resumen, página 1520, discusión, página 1521, columna 2.	1-15
X	Marchalant Y et al. Cannabinoid receptor stimulation is anti-inflammatory and improves memory in old rats. neurobiolaging. 01/12/2008, Vol. 29, Páginas 1894 - 1901, ISSN 0197-4580, <DOI: doi: 10.1016/j. introducción y discusion	1-15
X	Ramirez B G et al. Prevention of alzheimer's disease pathology by cannabinoids: neuroprotection mediated by blockade of microglial activation. Jneurosci.23/02/2005, Vol. 25, Páginas 1904 - 1913, ISSN 0270-6474, <DOI: doi:10.1523/ >. resumen, página 1910, último párrafo	1-15

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
28.09.2017

Examinador
H. Aylagas Cancio

Página
1/5



- ②① N.º solicitud: 201730284
②② Fecha de presentación de la solicitud: 02.03.2017
③② Fecha de prioridad:

INFORME SOBRE EL ESTADO DE LA TÉCNICA

⑤① Int. Cl.: Ver Hoja Adicional

DOCUMENTOS RELEVANTES

Categoría	⑤⑥ Documentos citados	Reivindicaciones afectadas
X	Gonzalez-Naranjo Pedro et al. Multitarget cannabinoids as novel strategy for alzheimer disease. Current Alzheimer Research, 28/02/2013, Vol. 10, Páginas 229-239, ISSN 1567-2050(print) ISSN 1875-5828(electronic). tablas 1 y 2.	1-15
<p>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</p> <p>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</p>		
<p>El presente informe ha sido realizado <input checked="" type="checkbox"/> para todas las reivindicaciones <input type="checkbox"/> para las reivindicaciones nº:</p>		
Fecha de realización del informe 28.09.2017	Examinador H. Aylagas Cancio	Página 2/5

CLASIFICACIÓN OBJETO DE LA SOLICITUD

A61K31/407 (2006.01)

A61K31/404 (2006.01)

A61K31/40 (2006.01)

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

C07D, A61K

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, MEDLINE, BIOSIS, NPL, EMBASE, XPESP, REGISTRY, CAPLUS

Fecha de Realización de la Opinión Escrita: 28.09.2017

Declaración**Novedad (Art. 6.1 LP 11/1986)**

Reivindicaciones
Reivindicaciones 1-15

SI
NO

Actividad inventiva (Art. 8.1 LP11/1986)

Reivindicaciones
Reivindicaciones 1-15

SI
NO

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	Marchalant et al. NEUROSCI, 20070124 NEW YORK, NY, US. Churchland Anne, Vol. 144, Nº 4, Páginas 1516 - 1522, ISSN 0306-4522, <DOI: doi:10.1016/j>	24.01.2007
D02	Marchalant Y et al.. NEUROBIOLOGY OF AGING, 20081201 TARRYTOWN,NY, US. Wien Michelle, Vol. 29, Nº 12, Páginas 1894 - 1901, ISSN 0197-4580, <DOI: doi:10.1016/j. >	01.12.2008
D03	Ramirez B G et al.. JOURNALOF NEUROSCIENCE, 20050223 Society for Neuroscience, US. Vol. 25, Nº 8, Páginas 1904 - 1913, ISSN 0270-6474, <DOI: doi:10.1523/	23.02.2005
D04	Gonzalez-Naranjo Pedro et al.. Current Alzheimer Research MAR 2013. Vol. 10, Nº 3, Páginas 229-239, ISSN 1567-2050(print) ISSN 1875-5828(electronic)	28.02.2013

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 presente solicitud se refiere al uso de una familia de agonistas cannabinoides de fórmulas Ia o Ib derivados de indol y específicamente el compuesto WIN 55212-2 en la prevención o tratamiento de una demencia de tipo irreversible, siendo esta demencia tipo Alzheimer.

Los documentos D1-D3 se refieren a la administración intracerebroventricular del cannabinoide WIN 55212-2 para prevenir la activación del péptido beta-amiloide que se deposita en microglia en la enfermedad de Alzheimer. Así mismo se previene el daño cognitivo y la pérdida de los marcadores neuronales. Las dosis de administración a ratas están entre 0.5 y 2 mg/kg/día. Se demuestra el papel de los cannabinoides en una modelo animal en la neuroinflamación crónica en la enfermedad de Alzheimer y otras enfermedades relacionadas con la inflamación.

El documento D4 se refiere a compuestos cannabinoides que actúan como agonistas cannabinoides y como inhibidores de acetilcolinesterasa y se utilizan para tratar el Alzheimer ya que evitan el déficit de acetilcolina responsable de la mayoría de los daños que se sufren en la enfermedad de Alzheimer. Se utilizan para su estudio distintos cannabinoides (ver página 231, figura 1) entre los que se encuentran los compuesto 7 y 8 derivados del indol que entran dentro del ámbito del compuesto Ia de la reivindicación 1 y el compuesto 6 (WIN55212-2) compuesto que se reivindica específicamente en las reivindicaciones 8 y 9. Se considera a estos compuestos con efectividad en el tratamiento de desórdenes neurológicos.

En consecuencia, a la vista de los documentos citados, se conoce la utilización de estos compuestos derivados del indol, entre ellos el compuesto WIN 55212-2 en el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer. Las dosis de administración usadas 0.5-2 mg/kg/día también son las mismas que las descritas en la presente solicitud.

Por lo tanto, la materia correspondiente a las reivindicaciones 1-15 de la presente solicitud carecen de novedad y de actividad inventiva según los artículos 6.1 y 8.1 LP.