



19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11) Número de publicación: **2 290 975**

51) Int. Cl.:  
**A61K 31/35** (2006.01)  
**A61K 31/47** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86) Número de solicitud europea: **98102196 .7**  
86) Fecha de presentación : **09.02.1998**  
87) Número de publicación de la solicitud: **0860168**  
87) Fecha de publicación de la solicitud: **26.08.1998**

54) Título: **Uso de agonistas conocidos del receptor central de cannabinoides CB1.**

30) Prioridad: **21.02.1997 DE 197 06 903**

45) Fecha de publicación de la mención BOPI:  
**16.02.2008**

45) Fecha de la publicación del folleto de la patente:  
**16.02.2008**

73) Titular/es: **Bayer HealthCare AG.**  
**51368 Leverkusen, DE**

72) Inventor/es: **Mittendorf, Joachim;**  
**Dressel, Jürgen;**  
**Matzke, Michael;**  
**Franz, Jürgen;**  
**Spreyer, Peter;**  
**Vöhringer, Verena;**  
**Schuhmacher, Joachim;**  
**Friedl, Arno;**  
**Horvath, Ervin;**  
**Mauler, Frank;**  
**De Vry, Jean-Marie-Viktor y**  
**Jork, Reinhard**

74) Agente: **Carpintero López, Francisco**

ES 2 290 975 T3

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

## DESCRIPCIÓN

Uso de agonistas conocidos del receptor central de cannabinoides CB1.

5 La presente invención se refiere al uso de agonistas conocidos del receptor central de cannabinoides CB1 para la profilaxis y tratamiento de enfermedades neurodegenerativas, en especial para el tratamiento de la apoplejía cerebral y trauma craneoencefálico.

10 El  $\Delta^9$ -tetrahidrocanabinol ( $\Delta^9$ -THC) y en pequeña medida también el  $\Delta^8$ -THC son los componentes biológicamente activos en los extractos de la planta *Cannabis sativa* (marihuana, hachís) y son responsables de los efectos sobre el sistema nervioso central (SNC) humano. Aplicaciones terapéuticas potenciales históricas y contemporáneas de preparados de cannabis comprenden entre otras la analgesia, emesis, anorexia, glaucoma y trastornos del movimiento.

15 Hasta ahora se han identificado dos subtipos de receptores de cannabinoides y una variante de ajuste. El receptor CB1 (Nature 1990, 346, 561) y una variante de ajuste CB1a (J. Biol. Chem. 1995, 270, 3726) están localizados predominantemente en el sistema nervioso central. El receptor CB2 se ha encontrado predominantemente en tejidos periféricos, en especial en leucocitos, bazo y macrófagos (Eur. J. Biochem. 1995, 232, 54).

20 Los receptores CB1 y CB2 poseen siete regiones transmembrana y pertenecen a la familia de los receptores de la proteína G. Ambos receptores están acoplados negativamente vía la proteína G<sub>i</sub>/G<sub>o</sub> a la adenilato ciclasa y tal vez acoplados negativamente a la liberación presináptica de glutamato (cf. J. Neurosci. 1996, 16, 4322). Los receptores CB1 están además acoplados positivamente con los canales de potasio así como acoplados negativamente con los canales de calcio de tipo N y Q.

25 Además es conocido que los agonistas de receptor CB1 de cannabinoides se dividen en 4 clases, los cannabinoides clásicos y no clásicos, los aminoalquilindoles y los eicosanoides [cf. Pharmacol. Rev. 1986, 38, 75; Eur. Med. Chem. 1996, 3, 101; Cannabinoid Receptors, R. Pertwee (ed.), Academic Press, San Diego, 1995; J. Med. Chem. 1976, 19, 445; J. Med. Chem. 1976, 19, 454; J. Med. Chem. 1976, 19, 461; WO 95/33429, DE 2416491; J. Med. Chem. 1996, 36, 3875; US 4371720; Curr. Med. Chem. 1996, 3, 101; Curr. Pharm. Design 1995, 1, 343; Tetrahedr. Lett. 1994, 50, 2671; Life Sci. 1995, 56, 2007; Johnson. M.R., Melvin, L.S. en "Cannabinoids as Therapeutic Agents; Mechoulam R., ed.; CRC Press, Boca Raton Fl 1986, pp. 121-145; J. Med. Chem. 1984, 7, 67; Pharmacol. Rev. 1986, 38, 1; Exp. Opin. Invest. Drugs 1996, 5, 1245; Pharmacol. Rev. 1986, 38, 151; Drug Design and Discovery 1995, 13, 155; J. Pharm. Exp. Ther. 1993, 265, 218; US 4391827; J. Med. Chem. 1995, 38, 3094; Bioorg. Med. Chem. Lett. 6, 1996, 17; J. Med. Chem. 1992, 35, 124; J. Med. Chem. 1991, 34, 1099; Bioorg. Med. Chem. Lett. 4, 1994, 563; Bioorg. Med. Chem. Lett. 5, 1995, 381; US 5112820; Tetrahedr. Lett. 1995, 1401; J. Med. Chem. 1996, 39, 4515; Drugs of Today 32, 1996, 275; J. Med. Chem. 1996, 39, 471; J. Med. Chem. 1994, 37, 1889; Mol. Pharmacol. 46, 516, 1994; Biochem. Pharmacol. 1995, 50, 83; J. Med. Chem. 1993, 36, 3032; Biochem. Pharmacol. 1994, 48, 1537; J. Biol. Chem. 1994, 269, 22397; Proc. Natl. Acad. Sci 1993, 90, 7656; J. Prostagl. Leukotr. Essen. Fatty Acids 1995, 52, 83; Science 1992, 258, 1946; Life Sci 1995, 56, 2041; FEBS Lett. 1994, 350, 240; Showalter V.M.; J. Pharmacol. Exp. Therap. 1996, 989; Pharm. Res. 13, 1996, 62; J. Med. Chem. 1997, 40, 659].

45 Además es conocido que la apoplejía cerebral es una consecuencia de un súbito trastorno de la circulación de una zona cerebral humana con subsiguientes déficits funcionales con correspondientes síntomas neurológicos y/o psíquicos: Las causas de la apoplejía cerebral pueden encontrarse en hemorragias cerebrales (p.ej. tras un desgarro vascular por hipertensión, arteriosclerosis y aneurisma apoplético) e isquemias (p.ej. por una crisis de caída de presión sanguínea o embolia). Los déficits funcionales en el cerebro conducen a una degeneración o necrosis de las células cerebrales (cf. Journal of Cerebral Blood Flow and Metabolism 1981, 1, 155; Chem. Eng. News 1996 (Mayo 13), 41; Trends Pharmacol. Sci. 1996, 17, 227). Por trauma craneoencefálico se entiende lesiones craneales abiertas y cerradas con afectación cerebral [cf. Schweiz. med. Wschr. 1993, 123, 449].

50 Tras una oclusión vascular cerebral solo se destruye una parte del volumen hístico como consecuencia directa de la circulación reducida y del suministro de oxígeno reducido asociado con ello [cf. Neurology 1996, 47, 884]. Esta zona de tejido designada como núcleo del infarto solo puede preservarse de la necrosis por la inmediata recanalización de la oclusión vascular, p.ej. por trombólisis local, y una terapia es accesible por consiguiente solo limitadamente. 55 La zona marginal, al menos igualmente grande, exterior a ese volumen, que también se denomina penumbra, ajusta ciertamente de forma igualmente inmediata tras el comienzo de la oclusión vascular su función, se aprovisiona de oxígeno, al principio todavía suficientemente, por suministro colateral, y solo tras algunas horas o incluso solo tras días se daña irreversiblemente. Como la muerte celular no comienza en esta zona inmediatamente, se abre una oportunidad terapéutica para bloquear el desarrollo de la enfermedad tanto tras ataque apoplético como también la evolución 60 inapropiada tras trauma.

Los numerosos planteamientos terapéuticos para la reducción del volumen de infarto comprenden por ejemplo el bloqueo de receptores del glutamato o de la liberación de glutamato, aceptores de radicales, sustancias antiinflamatorias, sustancias para el bloqueo de canales del calcio o sodio dependientes de estrés, agonistas de GABA [cf. Trends Pharmacol. Sci. 17, 1996, 227].

La inhibición de la neurotransmisión glutamatérgica o inhibición de la liberación de glutamato puede conseguirse mediante múltiples sustancias de distinta acción farmacológica y mecanismos de acción consiguientemente distintos

## ES 2 290 975 T3

[ligandos de receptor de GABA (Neurosci. Lett. 1990, 118, 99, Br. J. Pharmacol. 1997, 120, 60), aluminio (Neurotoxicol. 1992, 13, 413), etanol (Eur. J. Pharmacol. 1992, 219, 469), barbituratos, por ejemplo tiopental (Br. J. Pharmacol. 1996, 119, 1498), receptores A1 de adenosina (Neurosci. Lett. 1996, 220, 163),  $\alpha_2$ -agonistas (Anesthesiol. 1996, 85, 551), agonistas de receptores de cannabinoides (J. Neurosci. 1996, 16, 4322).

5

Para el ácido kinurénico (Brain Res. 1992, 592, 333) y la teofilina (Brain Res 1991, 565, 353) se ha indicado que estas sustancias, aunque inhiben claramente la liberación del glutamato *in vitro*, no tienen ninguna actividad neuroprotectora *in vivo*.

10

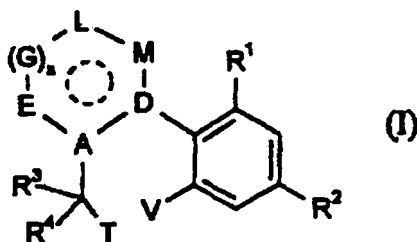
En contraposición a la especulación de Shen y col. (J. Neurosci. 1996, 16, 4322) el agonista de receptor de cannabinoides HU210, el enantiómero (-) del HU-211 inactivo en el receptor de cannabinoides, no es neuroprotector en un modelo de trauma craneoencefálico (J. Neurotrauma 1993, 10, 109).

15

Se ha encontrado ahora que los agonistas de receptor CB1 de cannabinoides conocidos anteriormente citados son sorprendentemente adecuados para la profilaxis y tratamiento de enfermedades neurodegenerativas, en especial de apoplejía cerebral y trauma craneoencefálico.

Preferiblemente se utilizan [A] agonistas conocidos del receptor central de cannabinoides CB1 de fórmula general (I)

20



30

en la que

35

A y D son iguales o distintos y en función de la posición de un enlace sencillo o doble representan un átomo de C o el grupo CH,

E en función de la posición de un enlace sencillo o doble representa el grupo CH o CH<sub>2</sub> o un átomo de azufre,

40

G, L y M son iguales o distintos y en función de la posición de un enlace sencillo o doble representan un resto de fórmula -CR<sup>5</sup>, -CR<sup>6</sup>R<sup>7</sup> o NR<sup>8</sup>,

en las que

45

R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup>, R<sup>7</sup> y R<sup>8</sup> son iguales o distintos y

significan hidrógeno, hidroxilo, formilo, alqueno C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>, alquino C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>, o

significan alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, que dado el caso está sustituido con hidroxilo o alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>,

o

50

R<sup>6</sup> y R<sup>7</sup> representan conjuntamente un resto de fórmula =O,

a representa un número 0 ó 1,

55

R<sup>1</sup> representa hidrógeno o hidroxilo, o

representa alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>11</sub>, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alcoxicarbonilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> o aciloxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, que dado el caso están sustituidos con hidroxilo, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> o con un grupo de fórmula -NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>,

60

en la que

R<sup>9</sup> y R<sup>10</sup> son iguales o distintos y significan hidrógeno, fenilo, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>,

o

65

R<sup>9</sup> y R<sup>10</sup> junto con el átomo de nitrógeno forman un heterociclo saturado de 5 a 7 eslabones, que dado el caso puede contener aún otro heteroátomo de la serie de S y O o un resto de fórmula -NR<sup>11</sup>,

## ES 2 290 975 T3

en la que

$R^{11}$  significa hidrógeno, fenilo, alquilo  $C_1-C_6$  o acilo  $C_1-C_6$ ,

5  $R^2$  representa alquilo  $C_1-C_{10}$  o alcoxi  $C_1-C_{10}$ , que dado el caso están substituidos con fenilo, halógeno, hidroxilo, azido, nitro, trifluorometilo, trifluorometoxi, carboxilo, alcoxi  $C_1-C_4$  o alcóxicarbonilo  $C_1-C_4$  o con un grupo de fórmula  $-NR^{12}R^{13}$ ,

en la que

10  $R^{12}$  y  $R^{13}$  son iguales o distintos y tienen el significado anteriormente indicado de  $R^9$  y  $R^{10}$ ,

$R^3$  y  $R^4$  son iguales o distintos y

15 representan hidrógeno o representan alquilo  $C_1-C_6$ , que dado el caso está substituido con hidroxilo,

o

$R^3$  y  $R^4$  representan conjuntamente un resto de fórmula  $H_2C=$ ,

20 T representa alquilo  $C_1-C_6$  o alqueno  $C_2-C_6$ ,

y

25 V representa hidroxilo,

o

T y V conjuntamente, con cierre de anillo,

30 representan un átomo de oxígeno o un resto de fórmula  $-NR^{14}$ ,

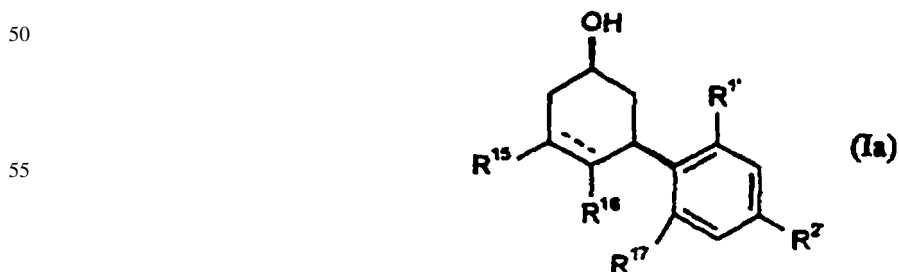
en la que

35  $R^{14}$  significa hidrógeno o metilo

a excepción de compuestos de la siguiente configuración



[B] cannabinoides no clásicos de fórmula general (Ia)



60 en la que

$R^{1'}$  y  $R^{2'}$  son iguales y distintos y tienen el significado anteriormente indicado de  $R^1$  y  $R^2$ ,

65  $R^{15}$  y  $R^{16}$  son iguales y distintos y

representan hidrógeno o alquilo  $C_1-C_8$  que dado el caso está substituido con hidroxilo,

## ES 2 290 975 T3

o

R<sup>15</sup> y R<sup>16</sup> conjuntamente con inclusión del enlace C-C forman un anillo de fenilo o un anillo carbocíclico de 3 a 7 eslabones, estando substituidos los sistemas cíclicos dado el caso con alcoxicarbonilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> o con alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>, que a su vez puede estar substituido con hidroxilo,

R<sup>17</sup> representa hidrógeno,

o

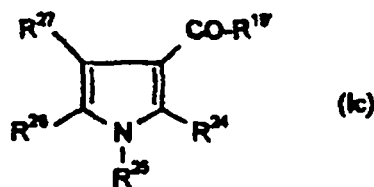
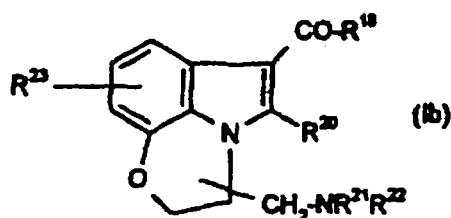
R<sup>16</sup> y R<sup>17</sup> forman conjuntamente un heterociclo de 6 eslabones, saturado, parcialmente saturado o insaturado que puede contener un heteroátomo de la serie de S y O o un resto de fórmula -NR<sup>18</sup>,

en la que

R<sup>18</sup> significa hidrógeno o alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>,

y estando los sistemas cíclicos dado el caso substituidos hasta 3 veces de forma igual o distinta, también geminalmente, con alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>, que a su vez puede estar substituido con hidroxilo,

[C] de los aminoalquilindoles de fórmulas generales (Ib) y (Ic)



en las que

R<sup>19</sup> y R<sup>19'</sup> son iguales o distintos y

representan arilo C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub> o un heterociclo de 5 a 7 eslabones saturado o insaturado con hasta 3 heteroátomos de la serie de S, N y/o O, que dado el caso están substituidos con uno o varios substituyentes iguales o distintos que están seleccionados del grupo constituido por: nitro, halógeno, trifluorometilo, hidroxilo, carboxilo o con acilo C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alquiltio C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alcoxicarbonilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> y alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, que a su vez puede estar substituido con hidroxilo,

R<sup>20</sup> representa hidrógeno o metilo,

R<sup>21</sup> y R<sup>22</sup> son iguales o distintos y

representan hidrógeno o alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, o

R<sup>21</sup> y R<sup>22</sup> junto con el átomo de nitrógeno forman un heterociclo de 5 a 7 eslabones saturado o parcialmente saturado, que dado el caso puede contener otro átomo de oxígeno o azufre o un resto de fórmula -NR<sup>28</sup>,

en la que

R<sup>28</sup> tiene el significado anteriormente indicado de R<sup>8</sup> y es igual o distinto a este,

R<sup>23</sup> representa hidrógeno, halógeno, hidroxilo, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub> o alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>,

R<sup>24</sup> representa hidrógeno o alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>,

R<sup>25</sup> representa hidrógeno, fenilo, cicloalquilo de 3 a 8 átomos de carbono o alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, que dado el caso está substituido con un grupo de fórmula -NR<sup>29</sup>R<sup>30</sup>,

en la que

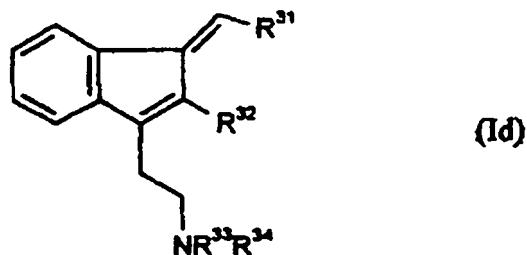
R<sup>29</sup> y R<sup>30</sup> son iguales o distintos y tienen el significado anteriormente indicado de R<sup>9</sup> y R<sup>10</sup>,

R<sup>26</sup> y R<sup>27</sup> representan hidrógeno, o

conjuntamente con inclusión del doble enlace forman un anillo de fenilo,

[D] compuestos de fórmula general (Id)

5



(Id)

10

15 en la que

R<sup>31</sup> tiene el significado anteriormente indicado de R<sup>19</sup> y es igual o distinto a este,

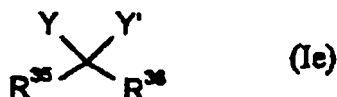
20

R<sup>32</sup> representa hidrógeno, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> o alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>,

R<sup>33</sup> y R<sup>34</sup> tienen el significado anteriormente indicado de R<sup>21</sup> y R<sup>22</sup> y son iguales o distintos a estos,

y [E] eicosanoides de fórmula general (Ie)

25



(Ie)

30

en la que

Y e Y' representan hidrógeno,

35

o

Y e Y' representan conjuntamente un resto de fórmula =O o =S,

40

R<sup>35</sup> representa alqueno C<sub>16</sub>-C<sub>30</sub> con al menos tres dobles enlaces,

R<sup>36</sup> representa trifluorometilo o un grupo de fórmula -OR<sup>37</sup> o -NR<sup>38</sup>R<sup>39</sup>,

en las que

45

R<sup>37</sup> significa hidrógeno o alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>, que dado el caso está sustituido con uno o varios sustituyentes iguales o distintos que están seleccionados del grupo constituido por: hidroxilo, halógeno, trifluorometilo, arilo C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub> y alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>,

50

R<sup>38</sup> y R<sup>39</sup> tienen el significado anteriormente indicado de R<sup>37</sup> y son iguales o distintos a este,

o

R<sup>38</sup> y R<sup>39</sup> junto con el átomo de nitrógeno forman un heterociclo saturado de 5 a 7 eslabones, que dado el caso puede contener otro heteroátomo de la serie de S y O o un grupo de fórmula -NR<sup>40</sup>,

55

en la que

R<sup>40</sup> tiene el significado anteriormente indicado de R<sup>8</sup> y es igual o distinto a este,

60

y sus sales y formas isómeras,

en el combate de enfermedades neurodegenerativas, en especial apoplejía cerebral y trauma craneoencefálico.

65 Los compuestos utilizados conforme a la invención pueden estar presentes también en forma de sus sales. En general son aquí de mencionar sales con bases o ácidos orgánicos o inorgánicos.

En el marco de la presente invención se prefieren sales fisiológicamente inocuas. Sales fisiológicamente inocuas de los compuestos conforme a la invención pueden ser sales de las sustancias conforme a la invención con ácidos mi-

## ES 2 290 975 T3

nerales, ácidos carboxílicos o ácidos sulfónicos. Son especialmente preferidas p.ej. sales con ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico, ácido metanosulfónico, ácido etanosulfónico, ácido toluenosulfónico, ácido bencenosulfónico, ácido naftalenodisulfónico, ácido acético, ácido propiónico, ácido láctico, ácido tartárico, ácido cítrico, ácido fumárico, ácido maleico o ácido benzoico. Son muy especialmente preferidas las sales anteriormente mencionadas que se forman a través de la función amino.

Igualmente pueden ser sales fisiológicamente inocuas sales de metales o de amonio de los compuestos conforme a la invención. Son especialmente preferidas, p.ej., las sales de sodio, potasio, magnesio o calcio así como las sales de amonio, derivadas del amoniaco, o de aminas orgánicas como por ejemplo etilamina, di- o trietilamina, di- o trietanolamina, dicitclohexilamina, dimetilaminoetanol, arginina, lisina, etilendiamina o 2-feniletilamina.

En el marco de la presente invención los substituyentes tienen en general el siguiente significado:

*Alquilo*  $C_1-C_{11}$ ,  $C_1-C_{10}$ ,  $C_1-C_8$ ,  $C_1-C_6$ ,  $C_1-C_4$  y  $C_1-C_3$  representan en general en función de los substituyentes anteriormente citados un resto de hidrocarburo de cadena lineal o ramificado de 1 hasta 11 átomos de carbono. A modo de ejemplo son de mencionar metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, pentilo, isopentilo, hexilo, isohexilo, heptilo, isoheptilo, octilo e isooctilo.

*Alquenilo*  $C_{16}-C_{30}$  y  $C_2-C_6$  representan en general en función de los substituyentes anteriormente citados un resto de hidrocarburo de cadena lineal o ramificado de 2 hasta 30 átomos de carbono y con uno o varios, preferiblemente con uno, dos o tres enlaces dobles. A modo de ejemplo son de mencionar alilo, propenilo, isopropenilo, butenilo, isobutenilo, pentenilo, isopentenilo, hexenilo, isohexenilo, heptenilo, isoheptenilo, octenilo e isooctenilo.

*Alquinilo*  $C_2-C_6$  representa en general un resto de hidrocarburo de cadena lineal o ramificado de 2 a 6 átomos de carbono y con uno o varios, preferiblemente con uno o dos enlaces triples. Es preferido el resto alquilo inferior con 2 a aproximadamente 5 átomos de carbono y un enlace triple. Es especialmente preferido un resto alquenilo con 2 a 4 átomos de carbono y un enlace triple. A modo de ejemplo son de mencionar acetileno, 2-butino, 2-pentino y 2-hexino.

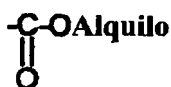
*Cicloalquilo* representa en general un resto de hidrocarburo cíclico de 3 a 8 átomos de carbono. Es preferido el anillo de ciclopropano, ciclopentano y ciclohexano. A modo de ejemplo son de mencionar ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo y ciclooctilo.

*Arilo* representa en general un resto aromático de 6 a 10 átomos de carbono. Son restos arilo preferidos fenilo y naftilo.

*Alcoxi*  $C_1-C_{10}$ ,  $C_1-C_6$  y  $C_1-C_4$  representan en general en función de los substituyentes anteriormente citados un resto de hidrocarburo de cadena lineal o ramificado de 1 hasta 10 átomos de carbono unido a través de un átomo de oxígeno. A modo de ejemplo son de mencionar metoxi, etoxi, propoxi, isopropoxi, butoxi, isobutoxi, pentoxi, isopentoxi, hexoxi, isohexoxi, heptoxi, isoheptoxi, octoxi o isooctoxi.

*Acilo*  $C_1-C_6$  y  $C_1-C_5$  representan en general alquilo inferior de cadena lineal o ramificado de 1 hasta 6 átomos de carbono unido a través de un grupo carbonilo. A modo de ejemplo son de mencionar acetilo, etilcarbonilo, propilcarbonilo, isopropilcarbonilo, butilcarbonilo e isobutilcarbonilo.

*Alcoxycarbonilo*  $C_1-C_6$  y  $C_1-C_4$  pueden representarse por ejemplo mediante la fórmula

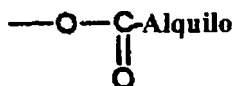


Alquilo representa aquí un resto de hidrocarburo de cadena lineal o ramificado de 1 a 6 y 1 a 4 átomos de carbono. A modo de ejemplo son de mencionar los siguientes restos alcoxycarbonilo: metoxycarbonilo, etoxycarbonilo, propoxycarbonilo, isopropoxycarbonilo, butoxycarbonilo o isobutoxycarbonilo.

*Halógeno* representa en el marco de la invención flúor, cloro, bromo y yodo.

*Alquiltio*  $C_1-C_6$  representa en general un resto de hidrocarburo de cadena lineal o ramificado de 1 a 6 átomos de carbono unido a través de un átomo de azufre. A modo de ejemplo son de mencionar metiltio, etiltio y propiltio.

*Aciloxi*  $C_1-C_4$  puede representarse por ejemplo mediante la fórmula



Alquilo representa aquí un resto de hidrocarburo de cadena lineal o ramificado de 1 a 4 átomos de carbono. A modo de ejemplo son de mencionar los siguientes restos aciloxi: metilcarboniloxi, etilcarboniloxi y propilcarboniloxi.

## ES 2 290 975 T3

*Heterociclo saturado, parcialmente saturado e insaturado* representa en general en el marco de la invención un heterociclo de 5 a 7 eslabones, preferiblemente de 5 a 6 eslabones, que puede contener hasta 3 heteroátomos de la serie de S, N y/o O. A modo de ejemplo son de mencionar: piridilo, tienilo, furilo, pirrolilo, pirrolidinilo, piperazinilo, pirimidilo, tiazolilo, oxazolilo, imidazolilo, morfolinilo o piperidinilo.

Los compuestos conforme a la invención pueden existir en formas estereoisómeras que se comportan como objeto y su imagen especular (enantiómeros), o que no se comportan como objeto y su imagen especular (diastereómeros). La invención se refiere tanto a los enantiómeros o diastereómeros como también a sus mezclas respectivas. Estas mezclas de los enantiómeros y diastereómeros pueden separarse de modo conocido en los componentes estereoisómeros unitarios.

Preferiblemente se utilizan compuestos conforme a la invención de fórmula general (I),

en los que en los compuestos de fórmula general (I)

A, D, E, G, a, L, M, T y V tienen el significado anteriormente indicado,

R<sup>1</sup> representa hidroxilo o el resto de fórmula -O-CO-CH<sub>3</sub>, o -O-CO-(CH<sub>3</sub>)-N(C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>)<sub>2</sub>,

R<sup>3</sup> y R<sup>4</sup> conjuntamente representan el resto =CH<sub>2</sub>

o

R<sup>3</sup> y R<sup>4</sup> representan hidrógeno, metilo o el resto (CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>-OH,

en los que en los compuestos de fórmula general (Ia)

R<sup>2'</sup> y R<sup>17</sup> tienen el significado anteriormente indicado,

R<sup>1'</sup> representa hidroxilo,

R<sup>15</sup> y R<sup>16</sup> representan hidrógeno, o

conjuntamente con inclusión del enlace C-C forman un anillo de fenilo substituido con piridilo o CH-OH,

en los que en los compuestos de fórmula general (Ib)

R<sup>19</sup> representa naftilo,

R<sup>20</sup> representa metilo,

R<sup>23</sup> representa hidrógeno,

y

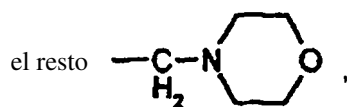
R<sup>21</sup> y R<sup>22</sup> junto con el átomo de nitrógeno forman un anillo de morfolina,

en los que en los compuestos de fórmula general (Ic)

R<sup>19'</sup> representa naftilo substituido con metoxi,

R<sup>24</sup> representa hidrógeno

R<sup>25</sup> representa fenilo, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> o



R<sup>26</sup> y R<sup>27</sup> representan hidrógeno o fenilo,

en los que en los compuestos de fórmula general (Id)

R<sup>31</sup> representa naftilo que dado el caso está substituido con metoxi,

R<sup>32</sup> representa hidrógeno o metilo,

R<sup>33</sup> y R<sup>34</sup> junto con el átomo de nitrógeno representan morfolina,

## ES 2 290 975 T3

en los que en los compuestos de fórmula general (Ie)

Y e Y' representan hidrógeno o conjuntamente el resto =O,

5 R<sup>35</sup> representa alqueno C<sub>16</sub>-C<sub>21</sub>,

y

10 R<sup>36</sup> representa trifluorometilo o el resto de fórmula -NR<sup>38</sup>R<sup>39</sup>,

en la que

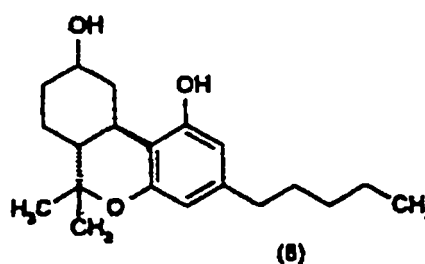
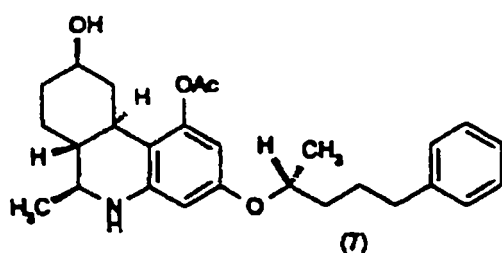
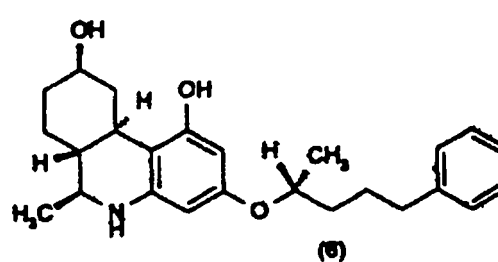
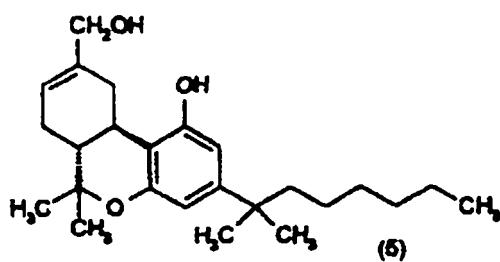
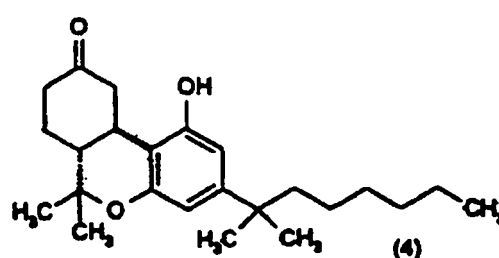
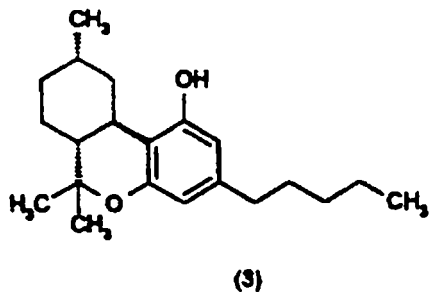
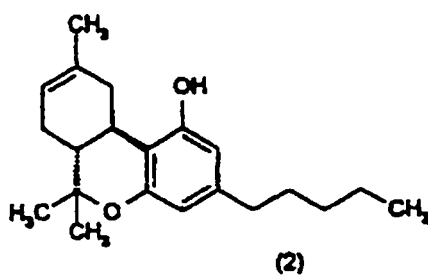
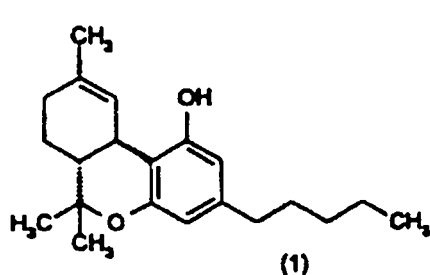
R<sup>38</sup> y R<sup>39</sup> son iguales o distintos y

15 significan hidrógeno o alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, que dado el caso está substituido con flúor o hidroxilo,

y sus sales y formas isómeras,

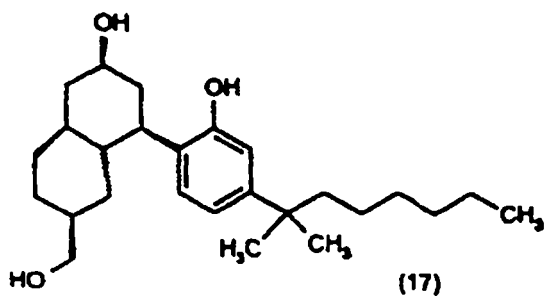
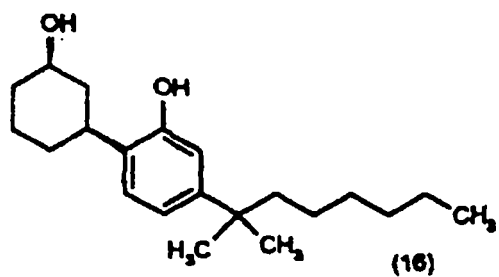
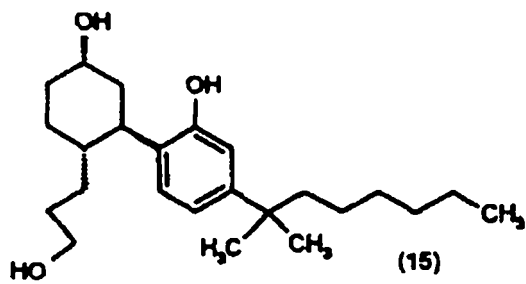
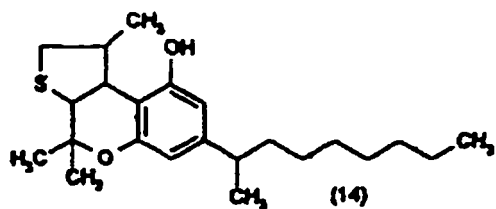
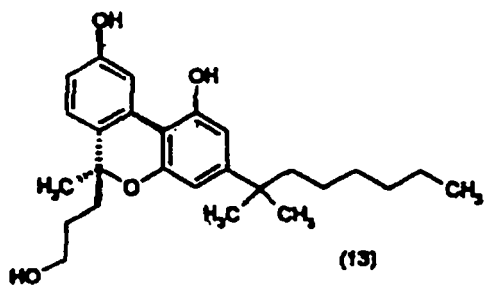
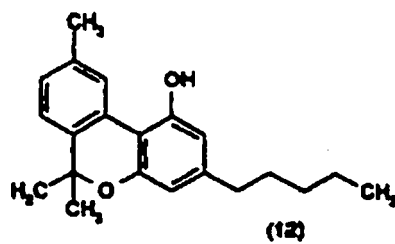
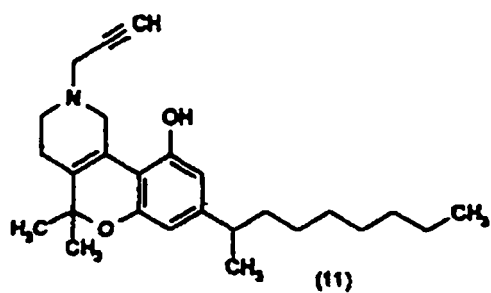
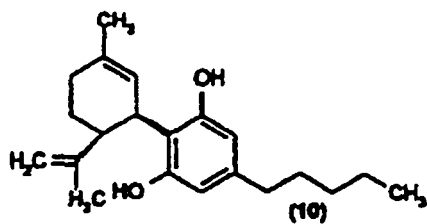
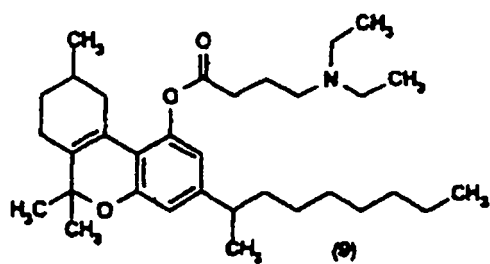
en el combate de enfermedades neurodegenerativas, en especial apoplejía cerebral y trauma craneoencefálico.

20 Con muy especial preferencia se utilizan los siguientes compuestos:

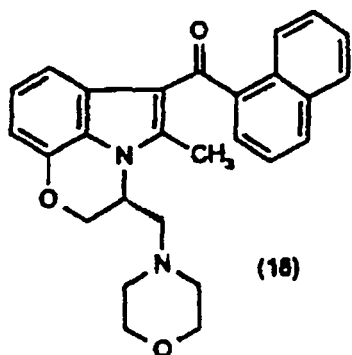


65

5  
10  
15  
20  
25  
30  
35  
40  
45  
50  
55  
60  
65

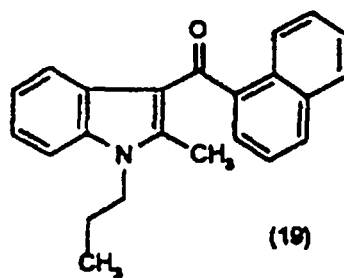


5

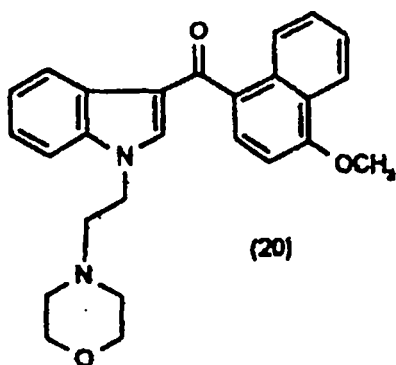


10

15

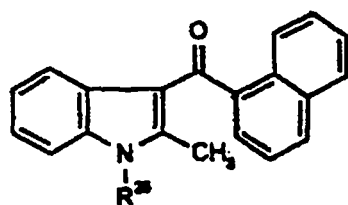


20



25

30

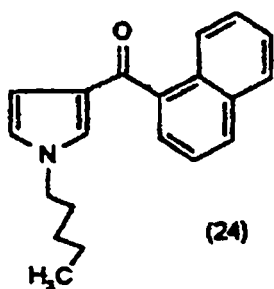


R<sup>22</sup> = nButilo (21)  
 R<sup>22</sup> = Fenilo (22)  
 R<sup>22</sup> = nHexilo (23)

35

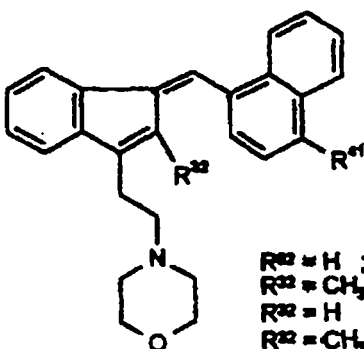
40

45



50

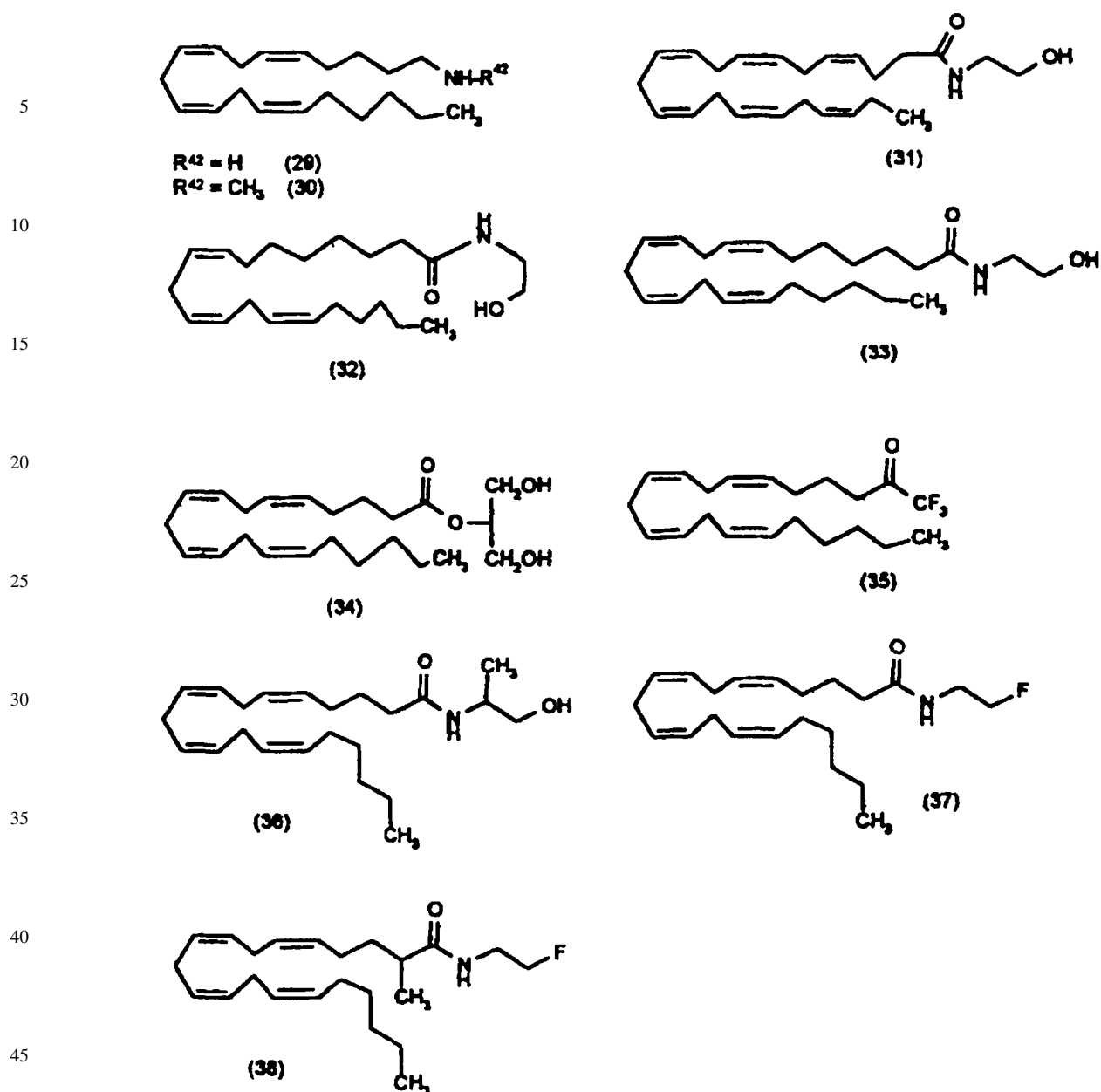
55



R<sup>22</sup> = H ; R<sup>41</sup> = H (25)  
 R<sup>22</sup> = CH<sub>3</sub> ; R<sup>41</sup> = H (26)  
 R<sup>22</sup> = H ; R<sup>41</sup> = OCH<sub>3</sub> (27)  
 R<sup>22</sup> = CH<sub>3</sub> ; R<sup>41</sup> = OCH<sub>3</sub> (28)

60

65



50 para la profilaxis y el tratamiento de enfermedades neurodegenerativas, en especial para el tratamiento de la apoplejía cerebral y trauma craneoencefálico.

Los compuestos conocidos anteriormente mencionados pueden prepararse por métodos habituales [cf. las citas bibliográficas anteriormente mencionadas].

55 Son agonistas del receptor de cannabinoides CB1 en el sentido de la invención compuestos que en el siguiente ensayo de gen reportero de CB1-luciferasa descrito a continuación presentan un valor de  $CI_{50}$  inferior a  $10^{-5}$  M.

#### Ensayo de gen reportero de CB1-luciferasa

##### 60 1. Clonación del receptor de cannabinoides CB1 de ratas

Se aisló ARN completo de cerebro de ratas (el tejido se retiró de animales recién sacrificados y se congeló súbitamente en nitrógeno líquido) por extracción ácida con tiocianato de guanidinio/fenol/cloroformo (J. Biol. Chem. 1979, 18, 5294) y se transformó mediante transcriptasa inversa y cebadores aleatorios (respectivamente de Invitrogen) en ADNc. La reacción en cadena con polimerasa (PCR, condiciones: 4 min 94°C, 1x; 1 min 94°C, 2 min 53°C; 1 min 72°C, 50 ciclos; 1 min 94°C, 2 min 53°C; 4 min 72°C, 1x) se llevó a cabo en un termociclador Perkin Elmer con la enzima Taq polimerasa (Perkin Elmer); los cebadores oligonucleotídicos utilizados (bases 99 a 122: 5'→3', "down"; 1556-1575: 3'←5', "up") se derivaron de la secuencia publicada del receptor de cannabinoides de ratas (Nature 1990,

## ES 2 290 975 T3

346, 561) y se sintetizaron en un sintetizador de ADN, modelo 1380 de la fa. Applied Biosystems. Una parte de la reacción PCR se separó en un gel de agarosa al 1% en tampón TBE 1x y a continuación se tiñó con bromuro de etidio, siendo visible solo una banda con la longitud esperada (aproximadamente 1,5 kb). Este producto de PCR se subclonó en el vector de clonación TA (Invitrogen) y se determinó la secuencia de nucleótidos del inserto con T7ADN polimerasa (Sequenase, USA/Amersham) mediante la reacción de terminación de cadena del didesoxinucleótido. El inserto posee una longitud de 1477 pares de bases y contiene una fase de lectura abierta de 1419 pares de bases que corresponde a una proteína de 473 aminoácidos. El número de pares de bases, la posición de la fase de lectura abierta y el número de aminoácidos coinciden con la secuencia publicada. Se llevaron a cabo análisis por ordenador con ayuda del soporte lógico GCG Software Suite (Genetic Computer Group). El inserto de ADNc se subclonó tras digestión parcial con HindIII y NotI (Biolabs) en el vector de expresión pRc/CMV (Invitrogen). Esta construcción (plásmido CMV-RH) se utilizó para experimentos de transfección.

### 2. Transfección estable de las células reporteras CHOLuc9

Se cultivaron células CHOLuc9 en 50% de medio Eagle modificado por Dulbecco/50% de F-12 (DMEM/F12) que contenía 10% de suero bovino fetal (FCS). Las transfecciones se aplicaron en placas de 6 pocillos. Se añadieron 7,5  $\mu$ g de ADN de plásmido CMV-RH purificado con Qiagen por  $10^5$  células con el sistema de transfección DOTAP conforme al protocolo de ensayo del fabricante (Boehringer Mannheim). Las células transfectadas se seleccionaron con 1 mg/ml de G418 y se obtuvieron clones individuales por dilución limitante en placas de 96 pocillos. Las líneas celulares que expresaban el receptor de cannabinoides se identificaron tras incubación con el agonista de receptor de cannabinoides WIN-55,212-2 en presencia de forskolina en la inhibición de la expresión del gen reportero. Se caracterizaron adicionalmente varias líneas transfectadas de modo estable y subclonadas mediante RT-PCR como se ha descrito en 1.

### 3. Optimización del ensayo y caracterización farmacológica de la línea celular reportera CHOcB1

El ensayo de luciferasa se optimizó con el objetivo de mayor sensibilidad y reproducibilidad, menor varianza y buena adecuación para la realización en el sistema robotizado por variación de varios parámetros de ensayo, como p.ej. densidad celular, duración de la fase de cultivo y de la incubación de ensayo, concentración de forskolina, composición del medio. Para la caracterización farmacológica de las células y para el rastreo de sustancias asistido robóticamente se utilizó el siguiente protocolo de ensayo: Los cultivos madre se cultivaron en 50% de medio Eagle modificado por Dulbecco/50% de F-12 (DMEM/F12) con 10% de suero bovino fetal (FCS) a 37°C bajo 10% de CO<sub>2</sub> y se dividieron respectivamente tras 2 a 3 días a 1:10. Se sembraron cultivos de ensayo con 5000 células por pocillo en placas de 96 pocillos y se cultivaron durante 70 horas a 37°C. Entonces se lavaron los cultivos cuidadosamente con solución salina tamponada con fosfato y se reconstituyeron con medio Ultra-CHO exento de suero (Bio-Whittaker). Las sustancias disueltas en DMSO se diluyeron 1 x en medio y se pipetearon a los cultivos de ensayo (máxima concentración final de DMSO en la mezcla de ensayo: 0,5%). Después de 20 minutos se añadió forskolina y a continuación se incubaron los cultivos durante 3 horas en el incubador a 37°C. Después de esto se retiraron los sobrenadantes y se lisaron las células adicionando 25  $\mu$ l de agente de lisis (trifosfato 25 mM, pH 7,8 con DTT 2 mM, 10% de glicerina, 3% de TritonX100). Inmediatamente después se añadió solución sustrato de luciferasa (ATP 2,5 mM, luciferina 0,5 mM, coenzima A 0,1 mM, tricina 10 mM, MgSO<sub>4</sub> 1,35 mM, DTT 15 mM, pH 7,8), se agitó brevemente y se midió la actividad de luciferasa con un sistema de cámara Hamamatsu.

Para la inactivación de proteínas G<sub>i</sub> se trataron los cultivos de ensayo antes del ensayo durante 16 horas con 5 ng/ml (conc. final) de toxina de pertussis.

Los valores de CI<sub>50</sub> se calcularon con el programa GraphPadPrism (ecuación de Hill, en particular: one-site competition).

	<b>Ensayo de gen reportero de CB1-luciferasa</b>	
<b>Ejemplo</b>	<b>CI<sub>50</sub> [nM]</b>	
<b>1</b>	<b>13,32</b>	
<b>5</b>	<b>0,48</b>	
<b>15</b>	<b>0,23</b>	
<b>18</b>	<b>1,55</b>	

## ES 2 290 975 T3

### *Estudios de unión en membranas de córtex de ratas*

Se preparó proteína de membrana conforme a métodos estándar a partir de distintos tejidos o de células. Se pipeteó poniendo juntos tampón, ligando marcado y DMSO o sustancia de ensayo, a continuación se añadieron 100  $\mu\text{g}$  de proteína, se mezcló bien la mezcla y se incubó durante 60 min a 30°C en baño de agua. Tras el transcurso del tiempo de incubación la reacción se detuvo por adición de tampón de incubación enfriado con hielo en cada tubito. Tras filtrar se lavó después con 3/4 ml de tampón de incubación. El filtró se transfirió a miniviales, la radiactividad se determinó en un contador de centelleo de líquido.

	<b>Unión en membranas de córtex de ratas</b>
<b>Ejemplo</b>	<b><math>K_i</math> [nM]</b>
1	1,69
5	1,00
15	n.t.
18	0,06

### *Inhibición de la liberación de glutamato*

Tras decapitar una rata se abrió el cráneo, se extrajo el cerebro y se cortó a lo largo del surco central. El hipocampo se dejó exento, se separó del tejido residual, se cortó en secciones de 350  $\mu\text{m}$  de grosor y se incubó durante 60 min en recipientes-tamiz a 37°C. Después de valor basal y una 1ª estimulación con KCl 75 mM (S1) las secciones se incubaron con sustancia de ensayo y entonces se repitió la estimulación con KCl y sustancia de ensayo (S2). Se determinó entonces la concentración de glutamato de las muestras a estudiar mediante una reacción enzimática (GLDH) y medición fluorométrica de NADH. Con ayuda de una curva patrón se determinó el contenido de glutamato de la muestra, y conociendo el contenido de proteína pudo calcularse el contenido de glutamato/mg de proteína. Se comparó la relación S2/S1, los inhibidores de la liberación de glutamato reducen esta relación en función de la concentración.

	<b>Inhibición de la liberación de glutamato</b>
<b>Ejemplo nº</b>	<b>% de inhibición a 1 <math>\mu\text{M}</math></b>
1	sin efecto
5	20
15	
18	50

### *Hipotermia*

#### *1. Ensayo de agonismo*

Cinco minutos después de la determinación de la temperatura corporal basal mediante sonda de temperatura esofágica se administró la sustancia de ensayo (i.v.). Un grupo de control recibió, igualmente i.v., solo el disolvente de las sustancias de ensayo. La temperatura corporal se midió 7,5, 15, 30 y 60 minutos después de la administración i.v. El tamaño de los grupos por dosis ascendió a 5-7 animales (ratas).

	<b>Hipotermia</b>	
<b>Ejemplo nº</b>	<b>DE<sub>-1°C</sub><sup>a)</sup></b> <b>[mg/kg i.v.]</b>	
1	0,8	
5	0,01	
15	0,03	
18	0,2	

<sup>a)</sup> Dosis necesaria para conseguir un descenso de temperatura máximo de 1°C

## 2. Ensayo de antagonismo

Sesenta minutos antes de la administración de la sustancia de ensayo se administró intraperitonealmente el antagonista específico de CB1 *SR 141716A*, al grupo de control solo el disolvente (solutol/0,9% de NaCl). La temperatura corporal basal se midió cinco minutos antes de la administración del *SR 141716A* mediante sonda de temperatura esofágica. El resto del procedimiento correspondió al método del “ensayo de agonismo”. El tamaño de los grupos por dosis ascendió a 5-7 animales (ratas).

### Isquemia focal cerebral permanente en rata (MCA-O)

Bajo anestesia de isoflurano se dejó exenta unilateralmente la arteria cerebral media y se ocluyó irreversiblemente esta y sus ramas secundarias mediante electrocoagulación. Como consecuencia de la intervención se produjo un infarto cerebral. Durante la operación se mantuvo la temperatura corporal del animal a 37°C. Tras el cierre de la herida y la atenuación de la narcosis se llevaron nuevamente los animales a su jaula. La administración de sustancia se realizó según distintos esquemas temporales y a través de distintas vías de administración (i.v., i.p.) tras la oclusión. Después de 7 días se determinó la magnitud del infarto. Para ello se extrajo el cerebro, se procesó histológicamente y con ayuda de un sistema de evaluación asistido por ordenador se determinó el volumen del infarto.

<b>Ejemplo nº</b>	<b>% Reducción del volumen de infarto</b>	<b>Dosis <sup>a)</sup></b>
1	31	1,0 mg/kg
5	48	0,01 mg/kg
18	20	0,03 mg/kg

<sup>a)</sup> La toma de sustancia como respectiva inyección intravenosa en embolada directa 2 y 4 h después de la oclusión.

### Hematoma subdural en rata (SDH)

Bajo anestesia se inyectó a los animales unilateral y subduralmente sangre propia. Debajo del hematoma se formó un infarto. La administración de sustancia se realizó según distintos esquemas temporales y a través de distintas vías de administración (i.v., i.p.). La determinación de la magnitud del infarto se realizó como en el modelo de la isquemia focal permanente en rata (MCA-O).

Ejemplo nº	% Reducción del volumen de infarto	Dosis <sup>a)</sup>
1	50%	0,3 mg/kg
5	58%	0,001 mg/kg

<sup>a)</sup> La toma de sustancia como respectiva inyección i.v. en embolada directa 2 y 4 h después del trauma.

A la presente invención pertenecen también preparados farmacéuticos que además de coadyuvantes y vehículos inertes, no tóxicos, farmacéuticamente adecuados contienen uno o más compuestos de fórmulas generales (I)-(Ie), o que están compuestos por uno o más principios activos de fórmulas (I)-(Ie), así como procedimientos para la elaboración de estos preparados.

Los principios activos de fórmulas (I)-(Ie) deben estar presentes en estos preparados en una concentración de 0,1 a 99,5% en peso, preferiblemente de 0,5 a 95% en peso.

Además de los principios activos de fórmulas (I)-(Ie) los preparados farmacéuticos pueden contener también otros principios activos farmacéuticos.

Los preparados farmacéuticos anteriormente mencionados pueden elaborarse de modo habitual por procedimientos conocidos, por ejemplo con el o los coadyuvantes o vehículos.

En general ha mostrado ser ventajoso administrar los principios activos de fórmulas (I)-(Ie) en cantidades totales de aproximadamente 0,01 a aproximadamente 100 mg/kg, preferiblemente en cantidades totales de aproximadamente 1 mg/kg a 50 mg/kg de peso corporal cada 24 horas, dado el caso en forma de varias monodosis, para la consecución de los resultados deseados.

Sin embargo, dado el caso puede ser ventajoso desviarse de las cantidades indicadas, y por supuesto en función del tipo y del peso corporal del objeto a tratar, del comportamiento individual frente al medicamento, del tipo y gravedad de la enfermedad, del tipo de preparado y de la administración, así como del momento o intervalo a los que se realice la administración.

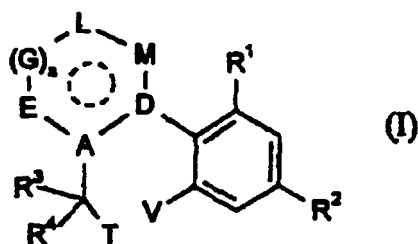
REIVINDICACIONES

1. Uso de agonistas conocidos del receptor de cannabinoides CB1 para la preparación de un medicamento para la profilaxis y tratamiento de enfermedades neurodegenerativas, en especial de la apoplejía cerebral y trauma craneoencefálico.

2. Uso conforme a la reivindicación 1, en el que el agonista conocido del receptor de cannabinoides CB1 se utiliza para la profilaxis y tratamiento de la apoplejía cerebral.

3. Uso conforme a la reivindicación 1, en el que el agonista conocido del receptor de cannabinoides CB1 se utiliza para la profilaxis y tratamiento del trauma craneoencefálico.

4. Uso conforme a alguna de las reivindicaciones 1 a 3, en el que el agonista del receptor de cannabinoides CB1 presenta la fórmula general (I)



en la que

A y D son iguales o distintos y en función de la posición de un enlace sencillo o doble representan un átomo de C o el grupo CH,

E en función de la posición de un enlace sencillo o doble representa el grupo CH o CH<sub>2</sub> o un átomo de azufre,

G, L y M son iguales o distintos y en función de la posición de un enlace sencillo o doble representan un resto de fórmula -CR<sup>5</sup>, -CR<sup>6</sup>R<sup>7</sup> o NR<sup>8</sup>,

en la que

R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup>, R<sup>7</sup> y R<sup>8</sup> son iguales o distintos y

significan hidrógeno, hidroxilo, formilo, alqueno C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>, alquino C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>, o

significan alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, que dado el caso está sustituido con hidroxilo o alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>,

o

R<sup>6</sup> y R<sup>7</sup> representan conjuntamente un resto de fórmula =O,

a representa un número 0 ó 1,

R<sup>1</sup> representa hidrógeno o hidroxilo, o representa alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>11</sub>, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alcoxycarbonilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> o aciloxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, que dado el caso están sustituidos con hidroxilo, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> o con un grupo de fórmula -NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>,

en la que

R<sup>9</sup> y R<sup>10</sup> son iguales o distintos y significan hidrógeno, fenilo, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>,

o

R<sup>9</sup> y R<sup>10</sup> junto con el átomo de nitrógeno forman un heterociclo saturado de 5 a 7 eslabones, que dado el caso puede contener aún otro heteroátomo de la serie de S y O o un resto de fórmula -NR<sup>11</sup>,

en la que

R<sup>11</sup> significa hidrógeno, fenilo, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> o acilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>,

R<sup>2</sup> representa alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> o alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>, que dado el caso están sustituidos con fenilo, halógeno, hidroxilo, azido, nitro, trifluorometilo, trifluorometoxi, carboxilo, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> o alcoxycarbonilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> o con un grupo de fórmula -NR<sup>12</sup>R<sup>13</sup>,

## ES 2 290 975 T3

en la que

$R^{12}$  y  $R^{13}$  son iguales o distintos y tienen el significado anteriormente indicado de  $R^9$  y  $R^{10}$ ,

5  $R^3$  y  $R^4$  son iguales o distintos y representan hidrógeno o representan alquilo  $C_1-C_6$ , que dado el caso está sustituido con hidroxilo,

o

10  $R^3$  y  $R^4$  representan conjuntamente un resto de fórmula  $H_2C=$ ,

T representa alquilo  $C_1-C_6$  o alqueno  $C_2-C_6$ ,

y

15 V representa hidroxilo,

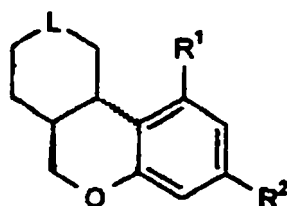
o

20 T y V conjuntamente, con cierre de anillo, representan un átomo de oxígeno o un resto de fórmula  $-NR^{14}$ ,

en la que

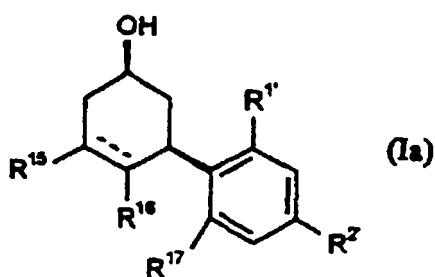
$R^{14}$  significa hidrógeno o metilo

25 a excepción de compuestos de la siguiente configuración



y sus sales y formas isómeras.

40 5. Uso conforme a alguna de las reivindicaciones 1 a 3, en el que el agonista del receptor de cannabinoides CB1 presenta la fórmula general (Ia)



55 en la que

$R^{17}$  y  $R^{18}$  son iguales y distintos y tienen el significado indicado en la reivindicación 4 de  $R^1$  y  $R^2$ ,

60  $R^{15}$  y  $R^{16}$  son iguales y distintos y representan hidrógeno o alquilo  $C_1-C_8$  que dado el caso está sustituido con hidroxilo,

o

65  $R^{15}$  y  $R^{16}$  conjuntamente con inclusión del enlace C-C forman un anillo de fenilo o un anillo carbocíclico de 3 a 7 eslabones, estando sustituidos los sistemas cíclicos dado el caso con alcóxycarbonilo  $C_1-C_6$  o con alquilo  $C_1-C_8$ , que a su vez puede estar sustituido con hidroxilo,

## ES 2 290 975 T3

R<sup>17</sup> representa hidrógeno,

o

5 R<sup>16</sup> y R<sup>17</sup> forman conjuntamente un heterociclo de 6 eslabones, saturado, parcialmente saturado o insaturado que puede contener un heteroátomo de la serie de S y O o un resto de fórmula -NR<sup>18</sup>,

en la que

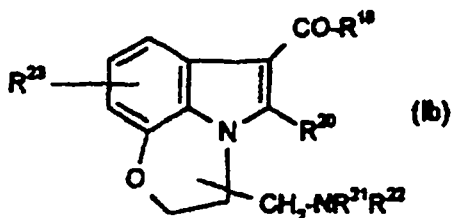
10 R<sup>18</sup> significa hidrógeno o alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>,

y estando los sistemas cíclicos dado el caso substituidos hasta 3 veces de forma igual o distinta, también geminalmente, con alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>, que a su vez puede estar substituido con hidroxilo,

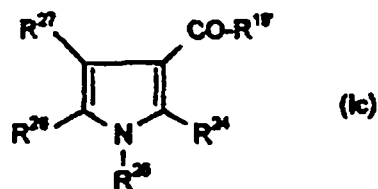
15 y sus sales y formas isómeras.

6. Uso conforme a alguna de las reivindicaciones 1 a 3, en el que el agonista del receptor de cannabinoides CB1 es un aminoalquilindol de fórmula general (Ib) o (Ic)

20



25



30

en las que

35 R<sup>19</sup> y R<sup>19'</sup> son iguales o distintos y representan arilo C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub> o un heterociclo de 5 a 7 eslabones saturado o insaturado con hasta 3 heteroátomos de la serie de S, N y/o O, que dado el caso están substituidos con uno o varios substituyentes iguales o distintos que están seleccionados del grupo constituido por: nitro, halógeno, trifluorometilo, hidroxilo, carboxilo o con acilo C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alquiltio C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alcocarbonilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> y alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, que a su vez puede estar substituido con hidroxilo,

40

R<sup>20</sup> representa hidrógeno o metilo,

R<sup>21</sup> y R<sup>22</sup> son iguales o distintos y representan hidrógeno o alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, o

45 R<sup>21</sup> y R<sup>22</sup> junto con el átomo de nitrógeno forman un heterociclo de 5 a 7 eslabones saturado o parcialmente saturado, que dado el caso puede contener otro átomo de oxígeno o azufre o un resto de fórmula -NR<sup>28</sup>,

en la que

50 R<sup>28</sup> tiene el significado anteriormente indicado de R<sup>8</sup> y es igual o distinto a este,

R<sup>23</sup> representa hidrógeno, halógeno, hidroxilo, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub> o alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>,

R<sup>24</sup> representa hidrógeno o alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>,

55

R<sup>25</sup> representa hidrógeno, fenilo, cicloalquilo de 3 a 8 átomos de carbono o alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, que dado el caso está substituido con un grupo de fórmula -NR<sup>29</sup>R<sup>30</sup>,

en la que

60

R<sup>29</sup> y R<sup>30</sup> son iguales o distintos y tienen el significado anteriormente indicado de R<sup>9</sup> y R<sup>10</sup>,

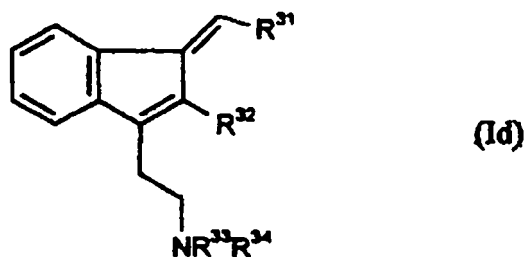
R<sup>26</sup> y R<sup>27</sup> representan hidrógeno, o conjuntamente con inclusión del doble enlace forman un anillo de fenilo,

65

y sus sales y formas isómeras.

## ES 2 290 975 T3

7. Uso conforme a alguna de las reivindicaciones 1 a 3, en el que el agonista del receptor de cannabinoides CB1 presenta la fórmula general (Id):



en la que

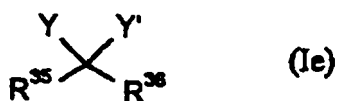
20  $R^{31}$  tiene el significado anteriormente indicado de  $R^{19}$  y es igual o distinto a este,

$R^{32}$  representa hidrógeno, alquilo  $C_1-C_3$  o alcoxi  $C_1-C_3$ ,

$R^{33}$  y  $R^{34}$  tienen el significado anteriormente indicado de  $R^{21}$  y  $R^{22}$  y son iguales o distintos a estos,

25 y sus sales y formas isómeras.

8. Uso conforme a alguna de las reivindicaciones 1 a 3, en el que el agonista del receptor de cannabinoides CB1 es un eicosanoide de fórmula general (Ie):



en la que

40 Y e Y' representan hidrógeno,

o

45 Y e Y' representan conjuntamente un resto de fórmula =O o =S,

$R^{35}$  representa alqueno  $C_{16}-C_{30}$  con al menos tres dobles enlaces,

$R^{36}$  representa trifluorometilo o un grupo de fórmula  $-OR^{37}$  o  $-NR^{38}R^{39}$ ,

50 en las que

55  $R^{37}$  significa hidrógeno o alquilo  $C_1-C_{10}$ , que dado el caso está sustituido con uno o varios sustituyentes iguales o distintos que están seleccionados del grupo constituido por: hidroxilo, halógeno, trifluorometilo, arilo  $C_6-C_{10}$  y alcoxi  $C_1-C_6$ ,

$R^{38}$  y  $R^{39}$  tienen el significado anteriormente indicado de  $R^{37}$  y son iguales o distintos a este,

o

60  $R^{38}$  y  $R^{39}$  junto con el átomo de nitrógeno forman un heterociclo saturado de 5 a 7 eslabones, que dado el caso puede contener otro heteroátomo de la serie de S y O o un grupo de fórmula  $-NR^{40}$ ,

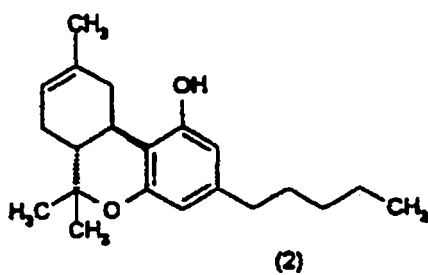
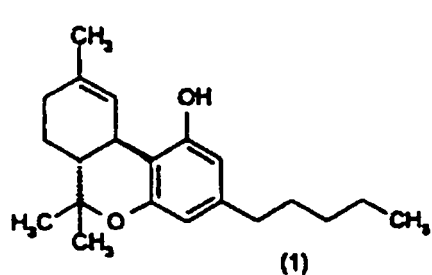
en la que

65  $R^{40}$  tiene el significado anteriormente indicado de  $R^8$  y es igual o distinto a este,

y sus sales y formas isómeras.

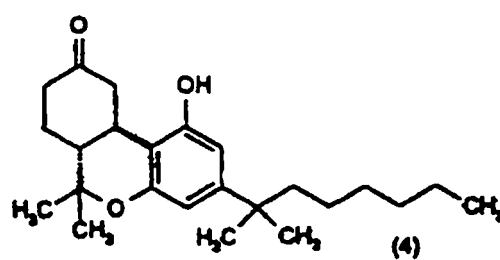
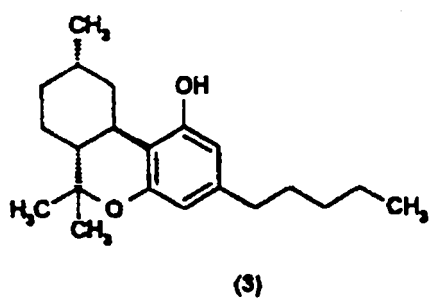
9. Uso conforme a alguna de las reivindicaciones 1 a 3, en el que el agonista del receptor de cannabinoides CB1 se selecciona de compuestos de las fórmulas siguientes:

5



10

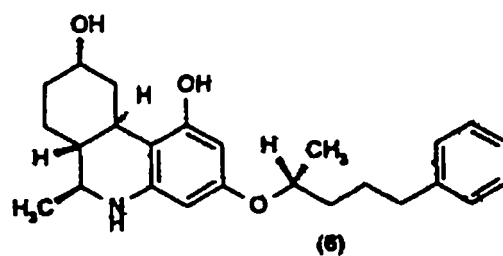
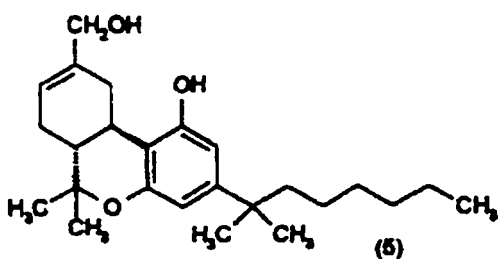
15



25

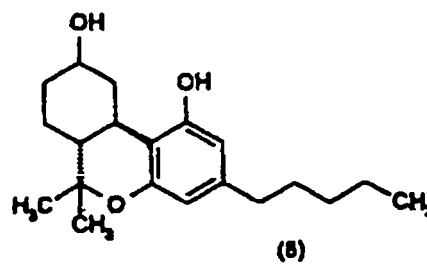
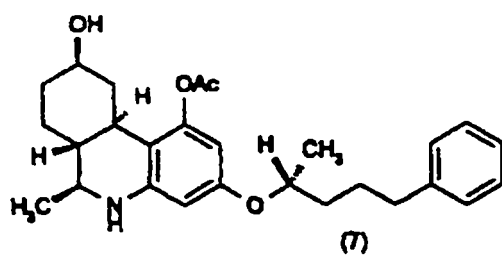
30

35



45

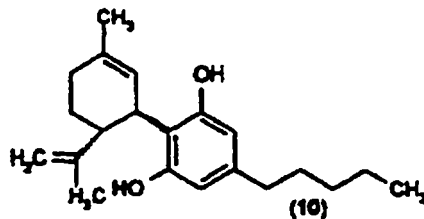
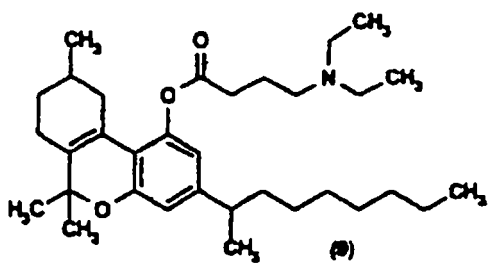
50



60

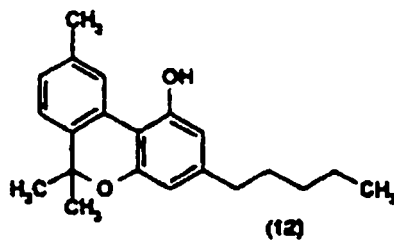
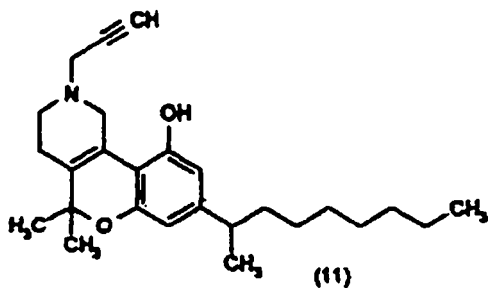
65

5



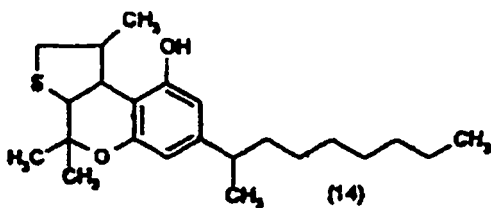
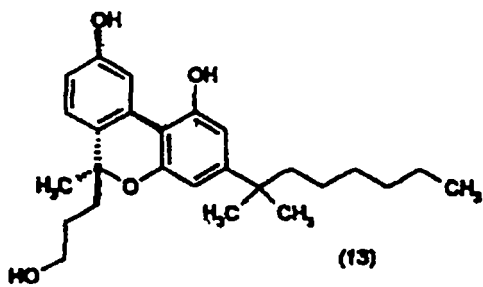
10

15



20

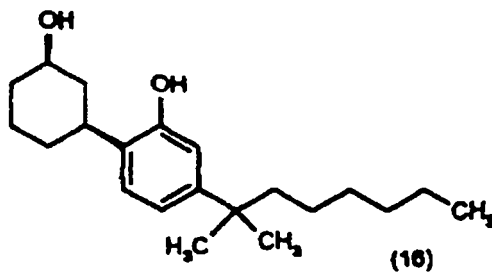
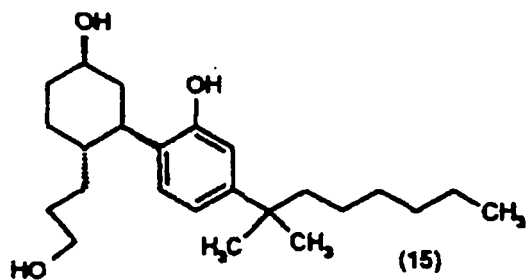
25



30

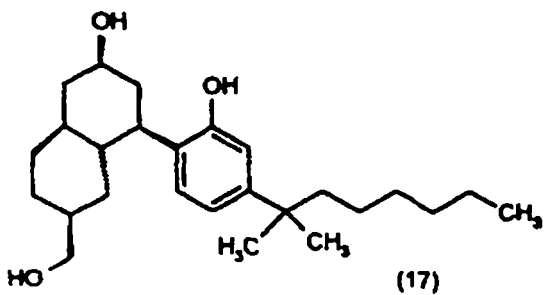
35

40



45

50

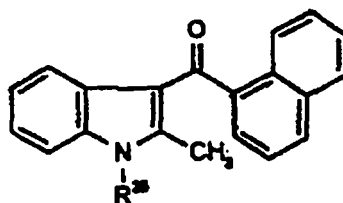
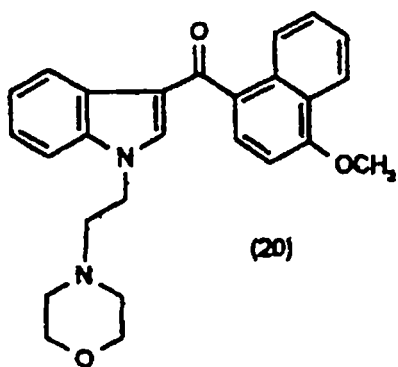
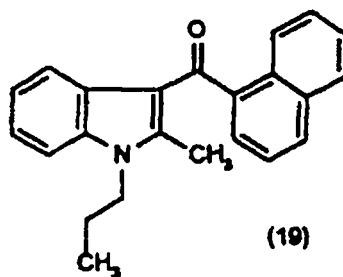
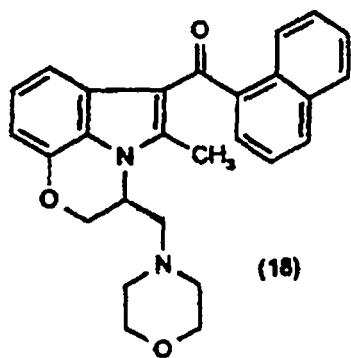


55

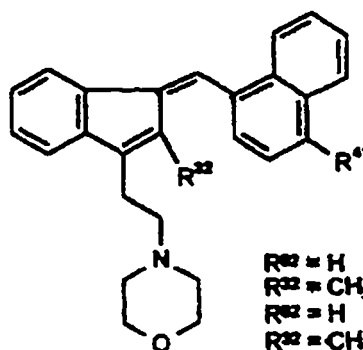
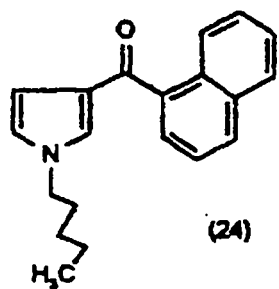
60

65

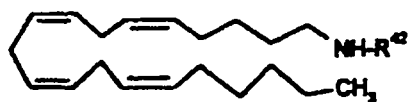
5  
10  
15  
20  
25  
30  
35  
40  
45  
50  
55  
60  
65



R<sup>29</sup> = nButilo (21)  
R<sup>29</sup> = Fenilo (22)  
R<sup>29</sup> = nHexilo (23)

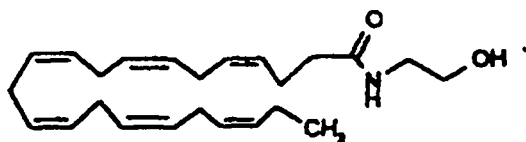


R<sup>30</sup> = H ; R<sup>31</sup> = H (25)  
R<sup>30</sup> = CH<sub>3</sub> ; R<sup>31</sup> = H (26)  
R<sup>30</sup> = H ; R<sup>31</sup> = OCH<sub>3</sub> (27)  
R<sup>30</sup> = CH<sub>3</sub> ; R<sup>31</sup> = OCH<sub>3</sub> (28)

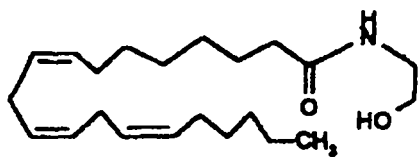


R<sup>42</sup> = H (29)

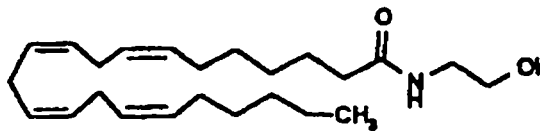
R<sup>42</sup> = CH<sub>3</sub> (30)



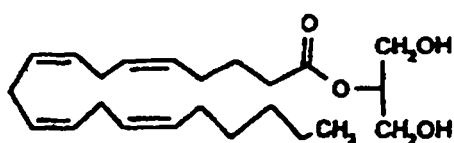
(31)



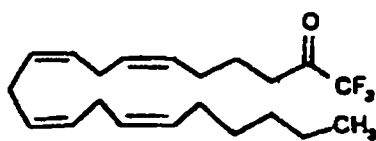
(32)



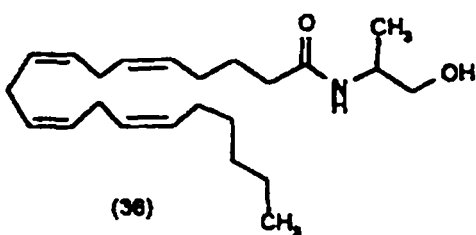
(33)



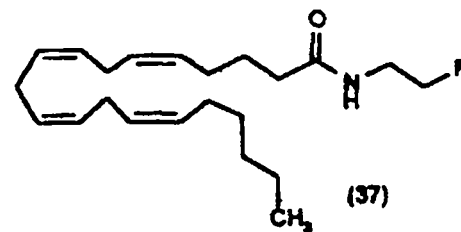
(34)



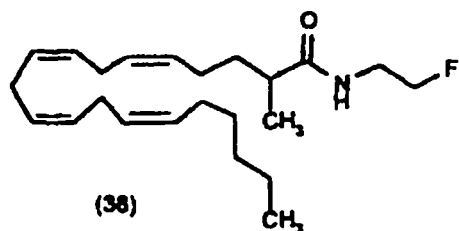
(35)



(36)

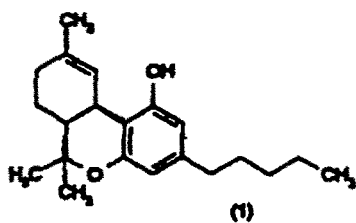


(37)

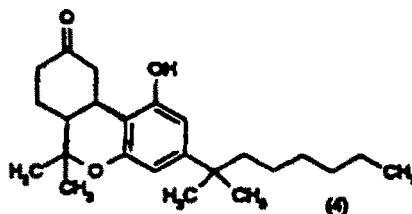


(38)

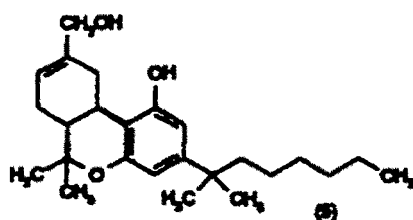
10. Uso conforme a la reivindicación 9, en el que el agonista del receptor de cannabinoides CB1 se selecciona de compuestos de las fórmulas siguientes:



(1)



(4)



(5)

5  
10  
15  
20  
25  
30  
35  
40  
45  
50  
55  
60  
65

