



(51) Clasificación Internacional de Patentes:
C07C 307/06 (2006.01) *A61P 25/28* (2006.01)
A61K 31/18 (2006.01) *A61P 25/16* (2006.01)

(21) Número de la solicitud internacional:
PCT/ES2012/070219

(22) Fecha de presentación internacional:
30 de marzo de 2012 (30.03.2012)

(25) Idioma de presentación: español

(26) Idioma de publicación: español

(30) Datos relativos a la prioridad:
P 201130486 30 de marzo de 2011 (30.03.2011) ES

(71) Solicitantes (*para todos los Estados designados salvo US*):
FUNDACIÓN INSTITUTO MEDITERRÁNEO PARA EL AVANCE DE LA BIOTECNOLOGÍA Y LA INVESTIGACIÓN SANITARIA (IMABIS) [ES/ES]; Avda. Carlos Haya, 82, Pabellón A, 7ª Planta, E-29010 Málaga (ES). **UNIVERSIDAD DE SEVILLA** [ES/ES]; Pabellón de Brasil, Pº de las Delicias, E-41013 Sevilla (ES). **CONSEJO SUPERIOR DE INVESTIGACIONES CIENTÍFICAS (CSIC)** [ES/ES]; C/ Serrano, 117, E-28006 Madrid (ES).

(72) Inventores; e

(75) Inventores/Solicitantes (*para US solamente*):
RODRÍGUEZ DE FONSECA, Fernando [ES/ES]; Fundación Instituto Mediterráneo para el Avance de la Biotecnología y la Investigación Sanitaria (IMABIS), Avda. Carlos Haya, 82, Pabellón A, 7ª Planta, E-29010 Málaga (ES). **SUAREZ PEREZ, Juan** [ES/ES]; Fundación Instituto Mediterráneo para el Avance de la Biotecnología y la Investigación Sanitaria (IMABIS), Avda. Carlos Haya, 82, Pabellón A, 7ª Planta, E-29010 Málaga (ES). **ROMERO CUEVAS, Miguel** [ES/ES]; Fundación Instituto Mediterráneo para el Avance de la Biotecnología y la Investigación Sanitaria (IMABIS), Avda. Carlos Haya, 82, Pabellón A, 7ª Planta, E-29010 Málaga (ES). **FERNÁNDEZ ESPEJO, Emilio** [ES/ES]; Universidad de Sevilla, Pabellón de Brasil, Pº de las Delicias, E-41013 Sevilla (ES). **GOYA LAZA, María Pilar** [ES/ES]; Instituto de Química Médica (IQM), C/ Juan de la Cierva, 3, E-28006 Madrid (ES). **PÁEZ PROSPER, Juan Antonio** [ES/ES]; Instituto de Química Médica (IQM), C/ Juan de la Cierva, 3, E-28006 Madrid (ES).

(74) Mandatario: **PONS ARIÑO, Ángel**; Glorieta de Rubén Darío, 4, E-28010 Madrid (ES).

[Continúa en la página siguiente]

(54) Title: USE OF SULPHAMIDE DERIVATIVES AS NEUROPROTECTORS

(54) Título : USO DE DERIVADOS DE SULFAMIDAS COMO NEUROPROTECTORES

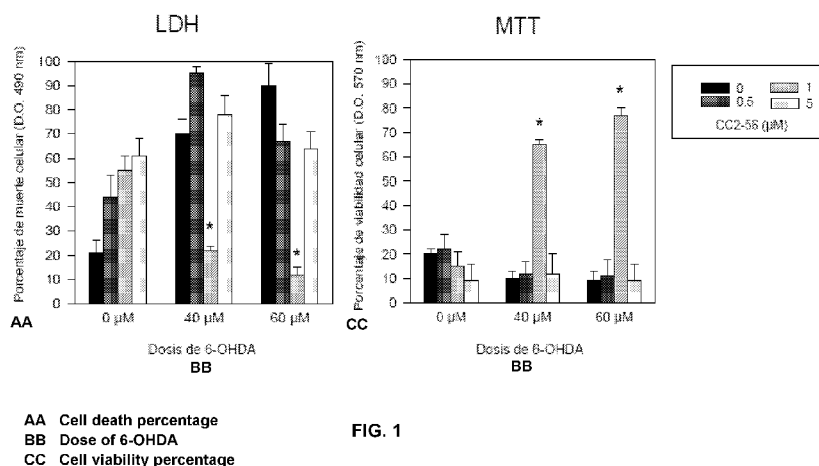


FIG. 1

(57) Abstract: The present invention relates to the use of a group of sulphamide derivatives with neuroprotective capacity that are of use in the treatment and/or prevention of diseases associated with cell death, such as Alzheimer's disease, Parkinson's disease (sporadic forms and hereditary forms), cerebral ischaemia, lateral amyotrophic sclerosis, post encephalitic parkinsonism, and also other rare diseases involving neurodegeneration, such as Huntington's disease and spino-cerebellar ataxias.

(57) Resumen: La presente invención se refiere al uso de un grupo de derivados de sulfamidas con capacidad neuroprotectora que son útiles en el tratamiento y/o prevención de enfermedades que tienen asociada muerte celular, tales como enfermedad de Alzheimer,

[Continúa en la página siguiente]





(81) Estados designados (*a menos que se indique otra cosa, para toda clase de protección nacional admisible*): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.

(84) Estados designados (*a menos que se indique otra cosa, para toda clase de protección regional admisible*): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), euroasiática (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), europea (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Publicada:

— con informe de búsqueda internacional (Art. 21(3))

Uso de derivados de sulfamidas como neuroprotectores

La presente invención se refiere al uso de un grupo de derivados de sulfamidas con capacidad neuroprotectora que son útiles en el tratamiento y/o prevención de enfermedades que tienen asociada muerte celular, tales como
5 enfermedades neurodegenerativas.

ESTADO DE LA TÉCNICA ANTERIOR

La gran incidencia de las enfermedades neurodegenerativas y de las
10 enfermedades asociadas al envejecimiento es un problema de primer orden en todo el mundo. Por ello es necesaria la búsqueda de compuestos neuroprotectores que eviten o palien dichas enfermedades. De todas ellas, la enfermedad de Alzheimer (EA) es la más prevalente, estimándose que en el año 2040, 81 millones de personas sufrirán esa enfermedad (Blennow et al.,
15 Lancet 2006; 368: 387-403). Sólo en España se estima que más de medio millón de personas sufren actualmente EA. Los costes asociados a esta enfermedad son proporcionalmente altos, y se calcula que el coste total derivado del cuidado de los enfermos de Alzheimer es de 81.000 y 22.000 millones de euros en Estados Unidos y en el Reino Unido, respectivamente.
20 Actualmente no existen fármacos eficientes que prevengan o impidan esta enfermedad, con lo que la búsqueda y validación de nuevos compuestos neuroprotectores que eviten el daño neuronal es una necesidad.

La enfermedad de Parkinson es la segunda entidad neurodegenerativa, tras la
25 enfermedad de Alzheimer, y afecta globalmente al 0,3% de la población. Esta prevalencia sube con la edad, alcanzando el 1% en las personas mayores de 60 años. Esta enfermedad causa también una profunda discapacidad y un enorme costo social. Aunque existen tratamientos sintomáticos para la misma, ninguno de los disponibles detiene el curso de la enfermedad y, además,
30 debido a la neurodegeneración progresiva, estos medicamentos pierden

eficacia con el paso del tiempo (de Lau LM, Breteler MM (2006). "Epidemiology of Parkinson's disease". *Lancet Neurol.* 5 (6): 525–35).

La búsqueda de tratamientos para las enfermedades neurodegenerativas se ha
5 de centrar, por tanto, en la identificación de productos neuroprotectores. En la
actualidad, se están siguiendo diferentes estrategias para la obtención de
nuevos compuestos, una vez que se ha visto que los actuales fármacos
ofrecen pocos beneficios a los pacientes, retrasando temporalmente (en el
mejor de los casos un año), algunos síntomas de la dolencia, pero no evitando
10 su evolución. Mientras que en la enfermedad de Alzheimer, las opciones
terapéuticas actuales se basan en la inhibición de la acetilcolinesterasa con
fármacos como el donepezilo, la galantamina o la rivastigmina, o en la
capacidad de la memantina en antagonizar un receptor de glutamato, el NMDA
(ácido N-metil-D-aspartico), en la enfermedad de Parkinson el tratamiento
15 sintomático sigue centrándose en la L-DOPA, agonistas dopaminérgicos,
inhibidores de la monoamino oxidasa B (selegilina), bloqueantes de canales de
calcio (isradipina) o factores neurotróficos (GDNF).

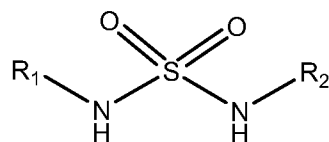
En todas estas enfermedades se evidencia la puesta en marcha de
20 mecanismos celulares que conducen a la neurodegeneración y que incluyen el
estrés oxidativo, el depósito intra y extracelular de ciertas proteínas con
capacidad neuroinflamatoria y neurotóxica, y la muerte celular programada vía
apoptosis o autofagia. No existe en el mercado ninguna terapia neuroprotectora
capaz de prevenir o detener la neurodegeneración.

25 En este sentido, se siguen desarrollando nuevas moléculas con capacidad
neuroprotectora y aplicación en las enfermedades de Alzheimer y Parkinson
utilizando como dianas biológicas los receptores de acetilcolinesterasa (Weill M
et al. WO2006097588 (A1)), de glutamato (Verleye M et al. EP1745786 (A1)) y
30 de adenosina (Mayer S; Schann S. WO2010084425 (A1)). Por otro lado,
también se han descrito compuestos fenólicos agonistas del receptor para
proliferador de peroxisomas PPAR-gamma (Simpkins J; Aoun P.

US2004224995 (A1)) y derivados aromáticos cannabinoides (Hampson AJ. et al. US6630507 (B1)) como agentes antioxidantes y neuroprotectores.

5 BREVE DESCRIPCIÓN DE LA INVENCION

Un primer aspecto de la invención se refiere al uso de un compuesto de fórmula (I), de ahora en adelante compuesto de la invención:



(I)

10 donde:

R₁ se selecciona de entre H o un alquilo C₁-C₅, y

R₂ es un alquilo C₁₂-C₂₀.

o bien una sal, derivado, solvato o estereoisómero farmacéuticamente aceptables del mismo, para la fabricación de un medicamento para la
15 prevención y/o tratamiento de daños en tejido neuronal.

En una realización preferida de este aspecto, R₁ es un grupo propil. En otra realización preferida de este aspecto, R₂ es un grupo alquilo C₁₆-C₂₀. En otra realización preferida de este aspecto, R₂ es un grupo octadecil. En otra
20 realización preferida de este aspecto, el compuesto de fórmula (I) es N-octadecil-N'-propilsulfamida. En otra realización preferida de este aspecto, el daño en tejido neuronal está relacionado con una enfermedad que se selecciona entre enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson, isquemia cerebral, esclerosis lateral amiotrófica, parkinsonismo post-
25 encefálico, enfermedad de Huntington y ataxias espinocerebelosa.

Otro aspecto se relaciona con el uso del compuesto de la invención en la elaboración de una composición farmacéutica, de ahora en adelante

composición farmacéutica de la invención, o un medicamento para el tratamiento y/o prevención del daño en tejido neuronal, o de una enfermedad que cursa con daño en el tejido neuronal.

- 5 Otro aspecto se relaciona con el uso del compuesto de la invención en la elaboración de una composición farmacéutica, de ahora en adelante composición farmacéutica de la invención, o un medicamento para el tratamiento y/o prevención del daño en tejido neuronal, donde el daño en tejido neuronal está relacionado con una enfermedad que se selecciona entre
- 10 enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson, isquemia cerebral, esclerosis lateral amiotrófica, parkinsonismo post-encefálico, enfermedad de Huntington y ataxias espinocerebelosas.

- Otro aspecto se relaciona con el uso de la composición farmacéutica de la invención, en la elaboración de un medicamento para el tratamiento y/o la
- 15 prevención de la enfermedad de Alzheimer.

- Otro aspecto se relaciona con el uso de la composición farmacéutica de la invención, en la elaboración de un medicamento para el tratamiento y/o la
- 20 prevención de la enfermedad de Parkinson.

- Otro aspecto se relaciona con el uso de la composición farmacéutica de la invención, en la elaboración de un medicamento para el tratamiento y/o la prevención de la isquemia cerebral.

25

Otro aspecto se relaciona con el uso de la composición farmacéutica de la invención, en la elaboración de un medicamento para el tratamiento y/o la prevención de la esclerosis lateral amiotrófica.

Otro aspecto se relaciona con el uso de la composición farmacéutica de la invención, en la elaboración de un medicamento para el tratamiento y/o la prevención del parkinsonismo post-encefálico.

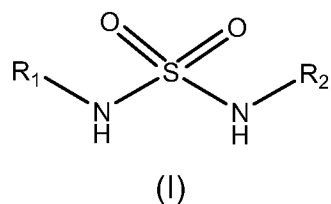
- 5 Otro aspecto se relaciona con el uso de la composición farmacéutica de la invención, en la elaboración de un medicamento para el tratamiento y/o la prevención de la enfermedad de Huntington.

- 10 Otro aspecto se relaciona con el uso de la composición farmacéutica de la invención, en la elaboración de un medicamento para el tratamiento y/o la prevención de las ataxias espinocerebelosas.

DESCRIPCIÓN DE LA INVENCION

- 15 La presente invención se refiere a una serie de compuestos de estructura diferente a las descritas anteriormente modelizados a partir de lípidos bioactivos derivados de las aciletanolamidas, estructuras capaces de interaccionar con los receptores para cannabinoides y los PPAR-alfa. Estos derivados de sulfamidas han demostrado poseer la capacidad de disminuir la
- 20 muerte celular en un cultivo neuronal que ha sido expuesto a un daño por neurotoxinas.

En un primer aspecto, la presente invención se refiere al uso de un compuesto de fórmula (I):



donde:

R₁ se selecciona de entre H o un alquilo C₁-C₅, y

R₂ es un grupo alquilo C₁₂-C₂₀.

o bien una sal, derivado, profármaco, solvato o estereoisómero farmacéuticamente aceptables del mismo, de ahora en adelante compuesto de la invención, para la fabricación de un medicamento para prevención y/o

5 tratamiento de daños en tejido neuronal. Alternativamente, se refiere al uso de un compuesto de la invención para la fabricación de un medicamento para prevención y/o tratamiento de enfermedades que cursan con neurodegeneración.

- 10 En la presente invención se entiende como daño neuronal o neurodegeneración la condición patológica que causa una disfunción en la actividad neuronal normal o la muerte por necrosis o apoptosis de éstas. Esta condición puede estar causada por diversos factores, entre otros, hipoxia, estrés oxidativo, neurotoxinas etc. que van asociados a varias patologías y
- 15 enfermedades del sistema nervioso.

Preferiblemente, el daño en tejido neuronal está relacionado con una enfermedad que se selecciona entre enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson (formas esporádicas y formas hereditarias), isquemia cerebral,

20 esclerosis lateral amiotrófica, parkinsonismo post-encefálico, así como otras enfermedades raras que cursan con neurodegeneración como la enfermedad de Huntington y las ataxias espinocerebelosas. Por tanto, otro aspecto de la invención se refiere al uso de un compuesto de fórmula (I) según se ha descrito antes, para la fabricación de un medicamento para prevención y/o tratamiento

25 de una enfermedad que se selecciona de entre enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson (formas esporádicas y formas hereditarias), isquemia cerebral, esclerosis lateral amiotrófica, parkinsonismo post-encefálico, así como otras enfermedades raras que cursan con neurodegeneración como la enfermedad de Huntington y las ataxias espinocerebelosas.

30

En una realización preferida, R₁ es un grupo propil.

En otra realización preferida, R_2 es un grupo alquilo C_{16} - C_{20} . En otra realización más preferida, R_2 es octadecil.

En otra realización preferida, el compuesto de fórmula (I) es N-octadecil-N'-propilsulfamida.

El término "alquilo" se refiere, en la presente invención, a radicales de cadenas hidrocarbonadas que tienen de 1 a 20 átomos de carbono, preferiblemente de 1 a 5 o de 12 a 20, y que se unen al resto de la molécula mediante un enlace sencillo, por ejemplo, propilo, etilo, metilo, isopropilo, tetradecanoico, hexadecanoico, octadecanoico, etc.

En otro aspecto, la presente invención se refiere al uso de un compuesto de fórmula (I) en la elaboración de una composición farmacéutica para la prevención y/o tratamiento de daños en tejido neuronal.

Los compuestos de la presente invención han sido modelizados en base a ligandos naturales de receptores para proliferadores de peroxisomas como las aciletanolamidas. Estos ligandos naturales tienen capacidad antioxidante, anti-inflamatoria y analgésica, inhibidora de la ingesta de alimentos e inductora de balance calórico negativo. Los compuestos de la presente invención se han identificado como activadores de receptores para proliferadores de peroxisomas tipo alfa, capaces por tanto de activar procesos anti-inflamatorios en los tejidos corporales, incluido el cerebro, aunque pudieran tener otros mecanismos de actuación.

Para su aplicación en terapia, los compuestos de fórmula (I), sus isómeros, solvatos, derivados o sales, se encontrarán, preferentemente, en una forma farmacéuticamente aceptable o sustancialmente pura, es decir, que tiene un nivel de pureza farmacéuticamente aceptable excluyendo los aditivos farmacéuticos normales tales como diluyentes y portadores, y no incluyendo

material considerado tóxico a niveles de dosificación normales. Los niveles de pureza para el principio activo son preferiblemente superiores al 50%, más preferiblemente superiores al 70%, más preferiblemente superior al 90%. En una realización preferida, son superiores al 95% del compuesto de fórmula (I),
5 o de sus sales o isómeros.

Los compuestos de fórmula (I) para uso terapéutico se preparan en forma sólida o suspensión acuosa, en un diluyente farmacéuticamente aceptable. Estos preparados pueden ser administrados por cualquier vía de administración
10 apropiada, para lo cual dicho preparado se formulará en la forma farmacéutica adecuada a la vía de administración elegida. En una realización particular, la administración del compuesto de fórmula (I) la proporcionado por esta invención se efectúa por vía oral, tópica, rectal o parenteral (incluyendo subcutánea, intraperitoneal, intradérmica, intramuscular, intravenosa, etc.). Una
15 revisión de las distintas formas farmacéuticas de administración de medicamentos y de los excipientes necesarios para la obtención de las mismas puede encontrarse, por ejemplo, en el "Tratado de Farmacia Galénica", C. Faulí i Trillo, 1993, Luzán 5, S.A. Ediciones, Madrid, u en otros habituales o similares de la Farmacopeas Española y en Estados Unidos.

20

Los compuestos descritos en la presente invención, sus sales o isómeros así como las composiciones farmacéuticas que los contienen pueden ser utilizados junto con otros fármacos adicionales para proporcionar una terapia de combinación. Dichos fármacos adicionales pueden formar parte de la misma
25 composición farmacéutica o, alternativamente, pueden ser proporcionados en forma de una composición separada para su administración simultánea o no a la de la composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula (I), o un profármaco, solvato, derivado o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

30

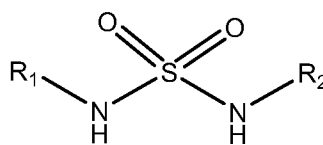
Asimismo, dentro del alcance de esta invención se encuentran los profármacos de los compuestos de fórmula (I). El término "profármaco" tal como aquí se

- utiliza incluye cualquier compuesto derivado de un compuesto de fórmula (I), por ejemplo, ésteres, incluyendo ésteres de ácidos carboxílicos, ésteres de aminoácidos, ésteres de fosfato, ésteres de sulfonato de sales metálicas, etc., carbamatos, amidas, etc., que, cuando se administra a un individuo es capaz
- 5 de proporcionar, directa o indirectamente, dicho compuesto de fórmula (I) en dicho individuo. Ventajosamente, dicho derivado es un compuesto que aumenta la biodisponibilidad del compuesto de fórmula (I) cuando se administra a un individuo o que potencia la liberación del compuesto de fórmula (I) en un compartimento biológico. La naturaleza de dicho derivado no es crítica siempre
- 10 y cuando pueda ser administrado a un individuo y proporcione el compuesto de fórmula (I) en un compartimento biológico de un individuo. La preparación de dicho profármaco puede llevarse a cabo mediante métodos convencionales conocidos por los expertos en la materia.
- 15 La composición farmacéutica proporcionada por esta invención comprende, al menos, un compuesto de fórmula (I), o una sal o esterereoisómero farmacéuticamente aceptables, en una cantidad terapéuticamente eficiente. En el sentido utilizado en esta descripción, la expresión "cantidad terapéuticamente efectiva" se refiere a la cantidad de compuesto calculada
- 20 para producir el efecto deseado. La dosis de compuesto de fórmula (I), o una sal, derivado, solvato o esterereoisómero farmacéuticamente aceptables del mismo, a administrar a un sujeto puede variar dentro de un amplio intervalo dependiendo de numerosos factores, entre los que se incluyen las características del compuesto utilizado, e.g., su actividad y vida media
- 25 biológica, la concentración del compuesto en la composición farmacéutica, la situación clínica del sujeto, la severidad de la patología, la forma farmacéutica de administración elegida, etc. La composición farmacéutica proporcionada por esta invención se puede administrar una o más veces al día con fines preventivos o terapéuticos o, alternativamente, se pueden seguir otras pautas
- 30 de administración, no necesariamente diaria sino también de forma puntual, semanal, etc.

En una realización preferida, la composición farmacéutica de la invención además comprende un vehículo farmacéuticamente aceptable. En otra realización preferida, la composición farmacéutica de la invención además comprende otro principio activo.

5

Otro aspecto de la invención se refiere a un método de tratamiento y/o prevención de daños en tejido neuronal que comprende la administración de una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de fórmula (I):



10

(I)

donde:

R₁ se selecciona de entre H o un alquilo C₁-C₅, y

R₂ es un alquilo C₁₂-C₂₀, o bien una sal, derivado, solvato o estereoisómero farmacéuticamente aceptables del mismo.

15

Generalmente, la cantidad efectiva de administración de los compuestos de la presente invención dependerá de la eficacia relativa del compuesto escogido, de la gravedad de la enfermedad a tratar y del peso del paciente. Sin embargo, los compuestos activos se administrarán típicamente una o más veces al día (por ejemplo 1, 2, 3 ó 4 veces diarias) con una dosis diaria en un rango de 0,1 a 1000 mg/kg/día. Es importante tener en cuenta que puede ser necesario introducir variaciones en la dosis, dependiendo de la edad y de la condición del paciente, así como modificaciones en la vía de administración.

20

Un último aspecto de la invención se refiere al compuesto de fórmula (I) para su uso en el tratamiento y/o prevención de daños en el tejido neuronal.

25

A lo largo de la descripción y las reivindicaciones la palabra "comprende" y sus variantes no pretenden excluir otras características técnicas, aditivos,

componentes o pasos. Para los expertos en la materia, otros objetos, ventajas y características de la invención se desprenderán en parte de la descripción y en parte de la práctica de la invención. Los siguientes ejemplos y dibujos se proporcionan a modo de ilustración, y no se pretende que sean limitativos de la presente invención.

DESCRIPCIÓN DE LAS FIGURAS

Figura 1. Medida del porcentaje de muerte celular y viabilidad celular en cultivos de neuronas de sustancia negra de ratones C57BL6, que han sido expuestas a 6-OHDA. Se obtuvieron resultados neuroprotectores evidentes con el fármaco **N-octadecil-N'-propilsulfamida o CC2-56**, donde como se ve en la figura se detectó una reducción de la muerte celular a la dosis de 1 microM del fármaco (test de LDH), y los valores de viabilidad celular a esta dosis (test MTT) eran altos (>50%). Media $\pm$ EEM. * $p < 0.05$ versus grupo tratado con dosis 0 de CC2-56 (test de Student).

EJEMPLOS

A continuación se ilustrará la invención mediante unos ensayos realizados por los inventores, que pone de manifiesto la especificidad y efectividad de los compuestos de la invención.

Compuestos y dosis

El compuesto CC2-56 o N-octadecil-N'-propilsulfamida se obtuvo del Instituto de Química de Madrid, sintetizado según se describe en la patente *Derivados acíclicos saturados e insaturados de cadena larga de sulfamidas como activadores específicos de receptores PPAR-alfa* (WO2007085469). Se disolvió en etanol hasta su uso, y se empleó en los cultivos tras su dilución al 10% en Neurobasal, a dosis de 0, 0,5, 1 y 5 μ M. La toxina dopaminérgica 6-hidroxidopamina o 6-OHDA (PM=205.64) se obtuvo de Sigma-Aldrich, y se

empleó a dosis de 0, 40 y 60 μ M disuelta en salina con 0,15% de ácido ascórbico. Las concentraciones de 6-OHDA eran por tanto 0, 8,22 y 12,34 μ g/ml (volumen por pocillo de 100 μ l).

5 Cultivo neuronal

Los cultivos primarios de neuronas de la sustancia negra se realizaron de acuerdo a Cardozo (Cardozo, 1993) con modificaciones sugeridas por otros (Mena MA, 1997; Burke RE, 1998; Smeyne M, 2002). Crías postnatales a día 1
10 (P1) de ratones C57BL6 se sacrificaron por medio de decapitación bajo condiciones asépticas, y los cerebros se extrajeron y se colocaron en solución HBSS fría (Hank's balanced Salt Solution, GIBCO, Invitrogen Corp., Carlsbad, USA). Bajo un microscopio de disección se obtuvieron secciones de 0,8 a 1 mm de espesor del mesencéfalo, y la región incluyendo a la sustancia negra se
15 extrajo según las coordenadas del atlas de Paxinos y Franklin (The Mouse Brain in Stereotaxic Coordinates. Academic Press: San Diego, 2001). La región adyacente del área tegmental ventral se excluyó con cuidado. El tejido se digirió en una solución con papaína (20 unidades/ml; Worthington, USA) con 0,2 mg/ml de L-cisteína en medio Dulbecco modificado (DMEM, Sigma-Aldrich),
20 y 100 mM de CaCl₂ y 50 mM de EDTA, durante 40 min a 37 °C en un baño de incubación. Después se disoció el tejido mecánicamente y se centrifugó (1000 rpm) durante 5 min. El pellet se recogió y se colocó en la parte superior de medio de inactivación conteniendo 10% de suero fetal de ternera (FCS), 1% de inhibidor de tripsina y 1% de albúmina de suero bovino en DMEM, y se
25 centrifugó durante 5 min. El pellet se re-suspendió con medio alimenticio consistente en Neurobasal-A suplementado con 2% B27 y 1% Glutamax (Invitrogen Corp.) con antibióticos adecuados, y se contaron las células. La suspensión celular se ajustó a 30.000 células por pocillo en una placa de 96 pocillos. Cada animal produjo bastantes células para 3-4 pocillos. Los cultivos
30 se mantuvieron a 37°C en atmósfera de 5% CO₂.

Protocolo de Inmunocitofluorescencia

Para confirmar la presencia de neuronas de dopamina der sustancia negra en los cultivos así como su integridad celular, algunos cultivos se tiñeron contra la

5 tirosina-hidroxilasa (TH, enzima limitante de la síntesis de dopamina) y V-GAT (transportador vesicular de GABA, localizado en la membrana de las vesículas sinápticas) para visualizar las terminales GABAérgicas. Las células se colocaron en portaobjetos limpios recubiertos de una solución conteniendo poli-

10 d-lisina, colágeno y ácido acético a 1:1:3. Los cultivos se fijaron usando paraformaldehído frío al 4% en PB, a pH 7,4 durante 10 min. Tras varios lavados en PBS, los cultivos se incubaron en 0,1% Tritón X-100 en solución PBS durante 20 min a temperatura ambiente. Los cultivos se bloquearon durante 45 min con solución 5% FBS y 0,1% Tritón X-100 en 0.1 mM PBS (pH 7.4). Las neuronas se incubaron toda la noche a 4°C en solución de bloqueo

15 conteniendo anti-TH monoclonal de conejo (1:1000, Sigma-Aldrich, USA) y anti-V-GAT monoclonal de ratón (1:1000, Synaptic Systems, Alemania) como anticuerpos primarios. Tras varios lavados en 0,1% Tritón-X-100-PBS, los cultivos se incubaron con anticuerpos secundarios con FITC y rodamina durante 3 horas a temperatura ambiente, seguido de tinción nuclear con DPAI

20 (1:1000 en PBS, Molecular Probes, USA), Los portas se bañaron con solución SlowFade antifade sin DAPI (Molecular Probes) y se visualizaron con microscopio de fluorescencia. Los controles se basaron en el no empleo anticuerpos primarios.

25 Cultivo celular y ensayos de LDH y MTT

El tratamiento con 6-OHDA se inició a los 4 días de cultivo. El medio se quitó y se cambió a Neurobasal sin B27 por 2 horas. El compuesto CC2-56 (0, 0,5, 1 y 5 μ M en etanol al 10% en Neurobasal) se añadió a las neuronas en cultivo.

30 Después de 2 h, se preparó 6-OHDA fresca (0, 40 y 60 μ M) en solución salina con ácido ascórbico al 0,15%, y se añadió durante 15 min para inducir muerte neuronal selectiva de neuronas dopaminérgicas. Tras los 15 min, se quitó el

medio, y los cultivos se bañaron dos veces en Neurobasal y se mantuvieron en incubación durante 24 h, antes de los ensayos de LDH y MTT. La citotoxicidad y muerte neuronal se valoró con el ensayo de LDH (enzima lactato deshidrogenasa), que se libera al medio por las células muertas o moribundas (Cytotoxicity detectio kit, Roche, USA). La cantidad máxima de LDH en relación a las condiciones de cultivo llevadas a cabo se calcula incubando un pocillo sin tratar con Tritón X-100 al 0,5% durante una hora para inducir la máxima lisis celular. Por el contrario, la muerte basal del cultivo se obtiene de pocillos sin tratar y con medio suplementado con B27 hasta justo antes de empezar el ensayo (entonces hay que quitar el B27, ya que produce falsos resultados en el ensayo colorimétrico). La liberación de LDH de fondo, es decir, del medio solo, se les resta a los valores obtenidos en todos los pocillos. Los valores de muerte se calculan como:

$$\% \text{ muerte celular} = (\text{valor LDH} - \text{BK}) / (\text{FK} - \text{BK}) \times 100;$$
 donde BK es la muerte basal del cultivo en un pocillo sin tratamiento y FK es la muerte total generada con Tritón X-100 durante una hora. Los valores de muerte celular obtenidos por este procedimiento son una medida indirecta de la muerte celular que ocurre en el pocillo, teniendo en cuenta las condiciones del cultivo.

20

Debido a que valores de LDH de 10-15% pueden indicar daño reversible o irreversible de células “moribundas” según diversos autores, la viabilidad celular se midió con el ensayo de MTT, para confirmar si el daño era reversible (viabilidad > 50%) o irreversible (viabilidad < 50%). Este ensayo se basa en una sal de tetrazolio soluble, 3-(4,5-dimetiltiazol-2-il)-2,5-difeniltetrazolio bromuro (MTT, Sigma-Aldrich), que da lugar a formazanos. El ensayo depende de la reducción intracelular de MTT por la enzima mitocondrial deshidrogenasa, a un producto azul, que se puede medir con espectrofotometría. Diez µl de MTT en PBS (2 mg/ml, Sigma) se añaden a cada pocillo, y se incuban a 37°C durante 4 horas en un incubador humidificado de CO₂. Luego el medio se aspira, y se añaden 200 µl de DMSO para disolver los cristales de formazano, pipeteando

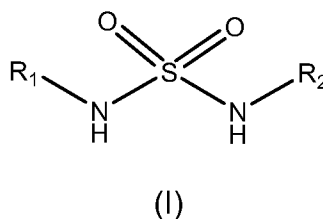
30

varias veces arriba y abajo. Los valores de absorbancia se miden a 570 nm en un lector de placas, y los valores son la media de 6 mediciones independientes.

Cláusulas

5

1. Uso de un compuesto de fórmula (I):



donde:

10

R_1 se selecciona de entre H o un alquilo C_1 - C_5 , y

R_2 es un alquilo C_{12} - C_{20} .

o bien una sal, derivado, solvato o estereoisómero farmacéuticamente aceptables del mismo,

para la fabricación de un medicamento para la prevención y/o tratamiento de daños en tejido neuronal.

15

2. Uso según la reivindicación 1, caracterizado porque el daño en tejido neuronal está relacionado con una enfermedad que se selecciona entre enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson, isquemia cerebral, esclerosis lateral amiotrófica, parkinsonismo post-encefálico, enfermedad de Huntington y ataxias espinocerebelosas.

20

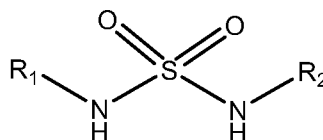
3. Uso según cualquiera de las reivindicaciones 1 ó 2, donde R_1 es un grupo propil.

4. Uso según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, donde R_2 es un grupo alquilo C_{16} - C_{20} .

25

5. Uso según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, donde R_2 es un grupo octadecil.

6. Uso según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, donde el compuesto de fórmula (I) es N-octadecil-N'-propilsulfamida.
7. Uso de un compuesto de fórmula (I) para la elaboración de una composición farmacéutica para el tratamiento y/o prevención del daño en tejido neuronal.
8. Uso según la reivindicación 7 donde el daño en tejido neuronal está relacionado con una enfermedad que se selecciona entre enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson, isquemia cerebral, esclerosis lateral amiotrófica, parkinsonismo post-encefálico, enfermedad de Huntington y ataxias espinocerebelosas.
9. Método de tratamiento y/o prevención de daños en tejido neuronal que comprende la administración de una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de fórmula (I):



(I)

donde:

R₁ se selecciona de entre H o un alquilo C₁-C₅, y R₂ es un alquilo C₁₂-C₂₀, o bien una sal, derivado, solvato o estereoisómero farmacéuticamente aceptables del mismo.

10. Método según la reivindicación 9 donde el daño en tejido neuronal está relacionado con una enfermedad que se selecciona entre enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson, isquemia cerebral, esclerosis lateral amiotrófica, parkinsonismo post-encefálico, enfermedad de Huntington y ataxias espinocerebelosas.

Referencias

- Burke RE, Antonelli M, Sulzer D (1998) Glial cell line-derived neurotrophic growth factor inhibits apoptotic death of postnatal substantia nigra dopamine neurons in primary culture. J Neurochem 71: 517-525
- Cardozo DL (1993) Midbrain dopaminergic neurons from postnatal rat in long-term primary culture. Neuroscience 56(2): 409-421.
- Danpure CJ (1984) Lactate dehydrogenase and cell injury. Cell Biochem Funct 2(3): 144-148.
- Ding YM, Jaumotte JD, Signore AP, Zigmond MJ (2004) Effects of 6-hydroxydopamine on primary cultures of substantia nigra: specific damage to dopamine neurons and the impact of glial cell line-derived neurotrophic factor. J Neurochem 89(3): 776-787.
- Hampson AJ; Axelrod J; Grimaldi M. Cannabinoids as antioxidants and neuroprotectants. US6630507 (B1)
- Mayer S; Schann S. New adenosine receptor ligands and uses thereof. WO2010084425 (A1)
- Mena MA, Davila V, Sulzer D (1997). Neurotrophic effects of L-DOPA in postnatal midbrain dopamine neuron/cortical astrocyte cocultures. J Neurochem 69: 1398-1408.
- Molina-Holgado F, Pinteaux E, Heenan L, Moore JD, Rothwell NJ et al (2005) Neuroprotective effects of the synthetic cannabinoid HU-210 in primary cortical neurons are mediated by phosphatidylinositol 3-kinase/AKT signaling. Mol Cell Neurosci 28(1): 189-194.

Simpkins J; Aoun P. Neuroprotective effects of PPAR γ agonists against cellular oxidative insults US2004224995 (A1)

5 Smeyne M, Smeyne RJ (2002) Method for culturing postnatal substantia nigra as an in vitro model of experimental Parkinson's disease. Brain Res Brain Res Prot 2002; 9: 105-111.

Smith AF (1979) Enzymes and routine diagnosis. In: Hearse DJ, De Leiris J, eds. Enzymes in Cardiology. New York: John Wiley. pp. 115-131.

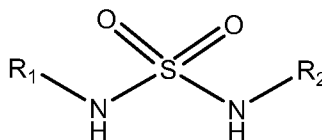
10

Verleye M; Le Guern ME; Girard P; Gillardin JM; Berthon-Cedille L; Hublot. Neuroprotective compounds and pharmaceutical compositions comprising them. EP1745786 (A1)

15 Weill M; Fort P; Leonetti JP Use of compounds derived from pyrimidinetrione as acetylcholinesterase inhibitors, compositions containing said derivatives, and the uses thereof. WO2006097588 (A1)

REIVINDICACIONES

1. Uso de un compuesto de fórmula (I):



(I)

donde:

R₁ se selecciona de entre H o un alquilo C₁-C₅, y

R₂ es un alquilo C₁₂-C₂₀.

o bien una sal, derivado, solvato o estereoisómero farmacéuticamente aceptables del mismo,

para la fabricación de un medicamento para la prevención y/o tratamiento de daños en tejido neuronal.

2. Uso de un compuesto según la reivindicación anterior, donde R₁ es un grupo propil.

3. Uso de un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 ó 2, donde R₂ es un grupo alquilo C₁₆-C₂₀.

4. Uso de un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, donde R₂ es un grupo octadecil.

5. Uso según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, donde el compuesto de fórmula (I) es N-octadecil-N'-propilsulfamida.

- 5 6. Uso de un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, caracterizado porque el daño en tejido neuronal está relacionado con una enfermedad que se selecciona entre enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson, isquemia cerebral, esclerosis lateral amiotrófica, parkinsonismo post-encefálico, enfermedad de Huntington y ataxias espinocerebelosas.
- 10 7. Uso de un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, para la elaboración de una composición farmacéutica o un medicamento para el tratamiento y/o prevención del daño en tejido neuronal.
- 15 8. Uso de una composición farmacéutica o un medicamento según la reivindicación 7, donde el daño en tejido neuronal está relacionado con una enfermedad que se selecciona entre enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson, isquemia cerebral, esclerosis lateral amiotrófica, parkinsonismo post-encefálico, enfermedad de Huntington y ataxias espinocerebelosas.
- 20 9. Uso de una composición farmacéutica según la reivindicación 7, en la elaboración de un medicamento para el tratamiento y/o la prevención de la enfermedad de Alzheimer.
- 25 10. Uso de una composición farmacéutica según la reivindicación 7 en la elaboración de un medicamento para el tratamiento y/o la prevención de la enfermedad de Parkinson.
11. Uso de una composición farmacéutica según la reivindicación 7 en la elaboración de un medicamento para el tratamiento y/o la prevención de la isquemia cerebral.

12. Uso de una composición farmacéutica según la reivindicación 7 en la elaboración de un medicamento para el tratamiento y/o la prevención de la esclerosis lateral amiotrófica.

5

13. Uso de una composición farmacéutica según la reivindicación 7 en la elaboración de un medicamento para el tratamiento y/o la prevención del parkinsonismo post-encefálico.

10

14. Uso de una composición farmacéutica según la reivindicación 7 en la elaboración de un medicamento para el tratamiento y/o la prevención de la enfermedad de Huntington.

15

15. Uso de una composición farmacéutica según la reivindicación 7 en la elaboración de un medicamento para el tratamiento y/o la prevención las ataxias espinocerebelosas.

20

25

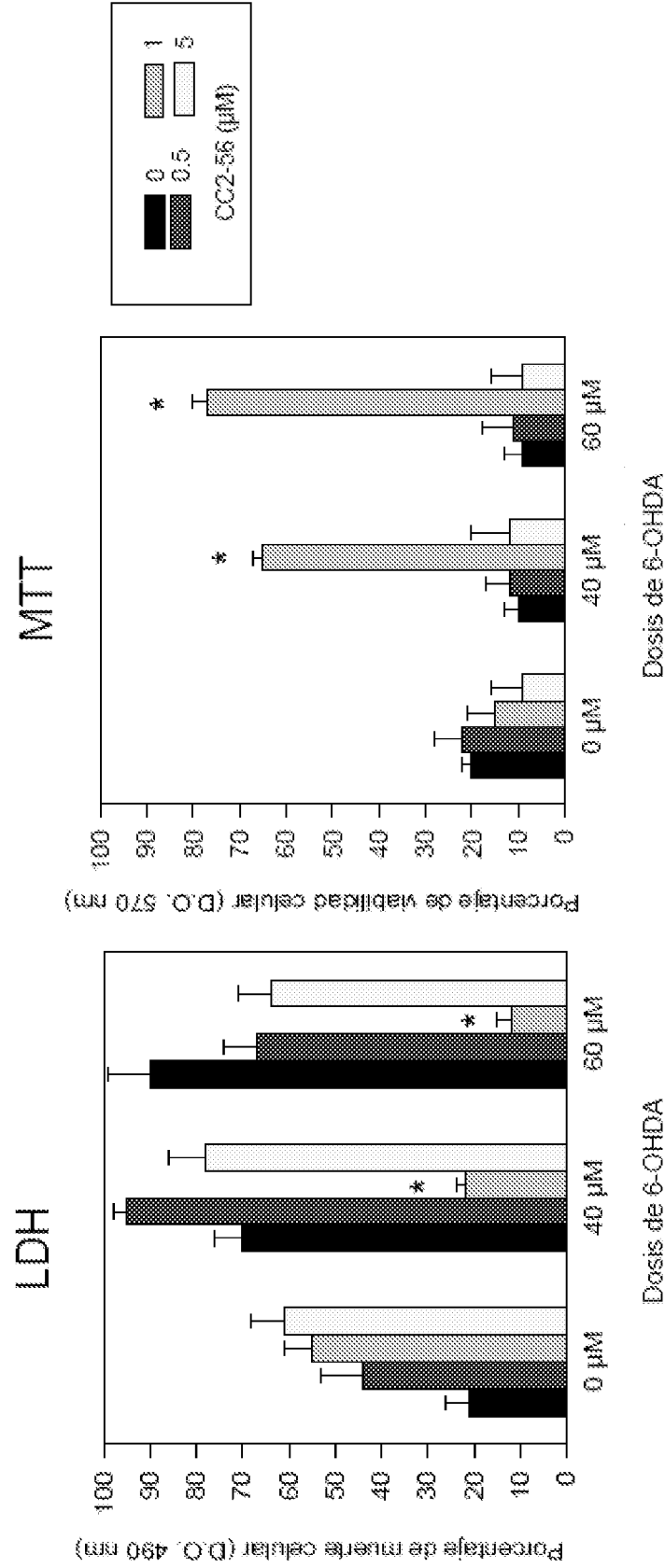


FIG. 1

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/ES2012/070219

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

See extra sheet

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

C07C, A61K, A61P

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

EPODOC,WPI,REGISTRY,CAPLUS,MEDLINE,BIOSIS,XPESP,EMBASE,NPL,PUBCHEM,CHEMSPIDER

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	CANO, C. et al. "Novel Sulfamide Analogs of Oleoylethanolamide Showing In Vivo Satiety Inducing Actions and PPAR α Activation". Journal of Medicinal Chemistry 2007, Volume 50, page 389-393. [Available online 12.02.2006]. See page 389, abstract; scheme 1, formula 7.	1-15
A	US 6376506 B1 (BROKA, C.A. et al.) 23.04.2002, column 3, formula (I); column 1, lines 20-25; column 2, lines 36-65.	1-15
A	US 2004/0049038 A1 (COLLINS, I.J. et al.) 11.03.2004, paragraph [0008], formula I; paragraph [0001].	1-15
A	WO 2007/095613 A2 (JANSSEN PHARMACEUTICA N.V.) 23.08.2007, page 3, formula I; page 1, lines 5-19.	1-15

☒ Further documents are listed in the continuation of Box C.

☒ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:	"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance.	
"E" earlier document but published on or after the international filing date	
"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)	"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
"O" document referring to an oral disclosure use, exhibition, or other means.	"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed	"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search
27/06/2012

Date of mailing of the international search report
(17/07/2012)

Name and mailing address of the ISA/

Authorized officer
G. Esteban García

OFICINA ESPAÑOLA DE PATENTES Y MARCAS
Paseo de la Castellana, 75 - 28071 Madrid (España)
Facsimile No.: 91 349 53 04

Telephone No. 91 3495425

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/ES2012/070219

C (continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of documents, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 2007085469 A1 (FUNDACIÓN IMABIS, INSTITUTO MEDITERRÁNEO PARA EL AVANCE DE LA BIOTECNOLOGÍA Y LA INVESTIGACION SANITARIA; CONSEJO SUPERIOR DE INVESTIGACIONES CIENTÍFICAS) 02.08.2007, page 5, lines 26-31; page 6, formula (I).	1-15
A	CANO, C. et al. "Synthesis and pharmacological evaluation of sulfamide-based analogues of anandamide". European Journal of Medicinal Chemistry 2009, Volume 44, páginas 4889-4895. [Available online 12.08.2009]. See page 4489, abstract; page 4490, tabla 1.	1-15

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/ES2012/070219

Information on patent family members

Patent document cited in the search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
US 6376506 B1	23.04.2002	ITMI980091 A IT1298163 B ZA9800376 A FR2758559 A DE19802350 A WO9832748 A CA2278694 A,C GB2321641 A,B AU6614098 A HR980036 A SV1998000008 A IS5125 A NO993587 A NO313635 B TR9901765 T ES2136037 A,B EP0958287 A,B US5998412 A ID22849 A BR9807508 A PL334846 A BG103586 A CN1250445 A CN1093125 C AR011425 A US6130220 A US6143744 A UY24854 A AU730127 B NZ336625 A HU0000941 A PA8445301 A JP2001523222 A JP3563411B2 B AT223909 T EA002810 B PT958287 E DK958287 T ES2183331 T OA11078 A DE69807845 T MA26467 A	23.07.1998 20.12.1999 23.07.1998 24.07.1998 30.07.1998 30.07.1998 30.07.1998 05.08.1998 18.08.1998 31.12.1998 18.01.1999 22.07.1999 22.09.1999 04.11.2002 21.10.1999 01.11.1999 24.11.1999 07.12.1999 09.12.1999 21.03.2000 27.03.2000 31.03.2000 12.04.2000 23.10.2002 16.08.2000 10.10.2000 07.11.2000 29.12.2000 22.02.2001 27.04.2001 28.04.2001 31.07.2001 20.11.2001 08.09.2004 15.09.2002 31.10.2002 31.12.2002 20.01.2003 16.03.2003 17.03.2003 05.06.2003 20.12.2004
US 2004/0049038 A1	11.03.2004	WO0170677 A CA2404125 A,C AU4086101 A CA2427206 A,C WO0236555 A AU1074702 A EP1268412 A,B EP1334085 A,B JP2003528076 A US2004029862 A	27.09.2001 27.09.2001 03.10.2001 10.05.2002 10.05.2002 15.05.2002 02.01.2003 13.08.2003 24.09.2003 12.02.2004

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/ES2012/070219

Information on patent family members

Patent document cited in the search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
		US7365196 B	29.04.2008
		US7138400 B	21.11.2006
		JP2004513108 A	30.04.2004
		JP3880051B2 B	14.02.2007
		AT302753 T	15.09.2005
		ES2248397 T	16.03.2006
		AU2001240861 B	30.03.2006
		DE60112957 T	18.05.2006
		AU2002210747 B	01.06.2006
		JP2006241163 A	14.09.2006
		JP4495686B2 B	07.07.2010
		AT346039 T	15.12.2006
		ES2275657 T	16.06.2007
		DE60124684 T	13.09.2007
-----	-----	-----	-----
WO 2007/095613 A2	23.08.2007	UY30157 A	31.07.2007
		US2007191451 A	16.08.2007
		PE09802007 A	24.09.2007
		TW200808298 A	16.02.2008
		AR059500 A	09.04.2008
-----	-----	-----	-----
WO 2007/085469 A1	02.08.2007	CA2640141 A	02.08.2007
		AU2007209465 A	02.08.2007
		ES2288107 A,B	16.12.2007
		NO20083636 A	25.08.2008
		EP1984326 A	29.10.2008
		MX2008009590 A	28.11.2008
		KR20080109738 A	17.12.2008
		CN101395130 A	25.03.2009
		JP2009524614 A	02.07.2009
		US2009221710 A	03.09.2009
		US2010048712 A	25.02.2010
		US2010179224 A	15.07.2010
		US8188312 B	29.05.2012
		RU2008134883 A	10.03.2010
		NZ570701 A	29.10.2010
-----	-----	-----	-----

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/ES2012/070219

CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

C07C307/06 (2006.01)

A61K31/18 (2006.01)

A61P25/28 (2006.01)

A61P25/16 (2006.01)

INFORME DE BÚSQUEDA INTERNACIONAL

Solicitud internacional n°

PCT/ES2012/070219

A. CLASIFICACIÓN DEL OBJETO DE LA SOLICITUD

Ver Hoja Adicional

De acuerdo con la Clasificación Internacional de Patentes (CIP) o según la clasificación nacional y CIP.

B. SECTORES COMPRENDIDOS POR LA BÚSQUEDA

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

C07C, A61K, A61P

Otra documentación consultada, además de la documentación mínima, en la medida en que tales documentos formen parte de los sectores comprendidos por la búsqueda

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

EPODOC,WPL,REGISTRY,CAPLUS,MEDLINE,BIOSIS,XPESP,EMBASE,NPL,PUBCHEM,CHEMSPIDER

C. DOCUMENTOS CONSIDERADOS RELEVANTES

Categoría*	Documentos citados, con indicación, si procede, de las partes relevantes	Relevante para las reivindicaciones n°
A	CANO, C. et al. "Novel Sulfamide Analogs of Oleoylethanolamide Showing In Vivo Satiety Inducing Actions and PPAR α Activation". Journal of Medicinal Chemistry 2007, Volumen 50, páginas 389-393. [Disponible en línea el 12.02.2006]. Ver página 389, resumen; esquema 1, compuesto 7.	1-15
A	US 6376506 B1 (BROKA, C.A. et al.) 23.04.2002, columna 3, compuesto (I); columna 1, líneas20-25; columna 2, líneas 36-65.	1-15
A	US 2004/0049038 A1 (COLLINS, I.J. et al.) 11.03.2004, párrafo [0008], compuesto I; párrafo [0001].	1-15
A	WO 2007/095613 A2 (JANSSEN PHARMACEUTICA N.V.) 23.08.2007, página 3, compuesto I; página 1, líneas 5-19.	1-15

☒ En la continuación del recuadro C se relacionan otros documentos

☒ Los documentos de familias de patentes se indican en el anexo

* Categorías especiales de documentos citados:	"T" documento ulterior publicado con posterioridad a la fecha de presentación internacional o de prioridad que no pertenece al estado de la técnica pertinente pero que se cita por permitir la comprensión del principio o teoría que constituye la base de la invención.
"A" documento que define el estado general de la técnica no considerado como particularmente relevante.	"X" documento particularmente relevante; la invención reivindicada no puede considerarse nueva o que implique una actividad inventiva por referencia al documento aisladamente considerado.
"E" solicitud de patente o patente anterior pero publicada en la fecha de presentación internacional o en fecha posterior.	"Y" documento particularmente relevante; la invención reivindicada no puede considerarse que implique una actividad inventiva cuando el documento se asocia a otro u otros documentos de la misma naturaleza, cuya combinación resulta evidente para un experto en la materia.
"L" documento que puede plantear dudas sobre una reivindicación de prioridad o que se cita para determinar la fecha de publicación de otra cita o por una razón especial (como la indicada).	"&" documento que forma parte de la misma familia de patentes.
"O" documento que se refiere a una divulgación oral, a una utilización, a una exposición o a cualquier otro medio.	
"P" documento publicado antes de la fecha de presentación internacional pero con posterioridad a la fecha de prioridad reivindicada.	

Fecha en que se ha concluido efectivamente la búsqueda internacional.
27/06/2012

Fecha de expedición del informe de búsqueda internacional.
17 de julio de 2012 (17/07/2012)

Nombre y dirección postal de la Administración encargada de la búsqueda internacional
OFICINA ESPAÑOLA DE PATENTES Y MARCAS
Paseo de la Castellana, 75 - 28071 Madrid (España)
N° de fax: 91 349 53 04

Funcionario autorizado
G. Esteban García

N° de teléfono 91 3495425

INFORME DE BÚSQUEDA INTERNACIONAL

Solicitud internacional nº

PCT/ES2012/070219

C (Continuación). DOCUMENTOS CONSIDERADOS RELEVANTES		
Categoría *	Documentos citados, con indicación, si procede, de las partes relevantes	Relevante para las reivindicaciones nº
A	WO 2007/085469 A1 (FUNDACIÓN IMABIS, INSTITUTO MEDITERRÁNEO PARA EL AVANCE DE LA BIOTECNOLOGÍA Y LA INVESTIGACION SANITARIA; CONSEJO SUPERIOR DE INVESTIGACIONES CIENTÍFICAS) 02.08.2007, página 5, líneas 26-31; página 6, compuesto (I).	1-15
A	CANO, C. et al. "Synthesis and pharmacological evaluation of sulfamide-based analogues of anandamide". European Journal of Medicinal Chemistry 2009, Volumen 44, páginas 4889-4895. [Disponible en línea el 12.08.2009]. Ver página 4489, resumen; página 4490, tabla 1.	1-15

INFORME DE BÚSQUEDA INTERNACIONAL

Informaciones relativas a los miembros de familias de patentes

Solicitud internacional n°

PCT/ES2012/070219

Documento de patente citado en el informe de búsqueda	Fecha de Publicación	Miembro(s) de la familia de patentes	Fecha de Publicación
US 6376506 B1	23.04.2002	ITMI980091 A	23.07.1998
		IT1298163 B	20.12.1999
		ZA9800376 A	23.07.1998
		FR2758559 A	24.07.1998
		DE19802350 A	30.07.1998
		WO9832748 A	30.07.1998
		CA2278694 A,C	30.07.1998
		GB2321641 A,B	05.08.1998
		AU6614098 A	18.08.1998
		HR980036 A	31.12.1998
		SV1998000008 A	18.01.1999
		IS5125 A	22.07.1999
		NO993587 A	22.09.1999
		NO313635 B	04.11.2002
		TR9901765 T	21.10.1999
		ES2136037 A,B	01.11.1999
		EP0958287 A,B	24.11.1999
		US5998412 A	07.12.1999
		ID22849 A	09.12.1999
		BR9807508 A	21.03.2000
		PL334846 A	27.03.2000
		BG103586 A	31.03.2000
		CN1250445 A	12.04.2000
		CN1093125 C	23.10.2002
		AR011425 A	16.08.2000
		US6130220 A	10.10.2000
		US6143744 A	07.11.2000
		UY24854 A	29.12.2000
		AU730127 B	22.02.2001
		NZ336625 A	27.04.2001
		HU0000941 A	28.04.2001
		PA8445301 A	31.07.2001
		JP2001523222 A	20.11.2001
		JP3563411B2 B	08.09.2004
		AT223909 T	15.09.2002
		EA002810 B	31.10.2002
		PT958287 E	31.12.2002
		DK958287 T	20.01.2003
		ES2183331 T	16.03.2003
		OA11078 A	17.03.2003
		DE69807845 T	05.06.2003
		MA26467 A	20.12.2004
----- US 2004/0049038 A1	----- 11.03.2004	WO0170677 A	27.09.2001
		CA2404125 A,C	27.09.2001
		AU4086101 A	03.10.2001
		CA2427206 AC	10.05.2002
		WO0236555 A	10.05.2002
		AU1074702 A	15.05.2002
		EP1268412 A,B	02.01.2003
		EP1334085 A,B	13.08.2003
		JP2003528076 A	24.09.2003
		US2004029862 A	12.02.2004

INFORME DE BÚSQUEDA INTERNACIONAL

Informaciones relativas a los miembros de familias de patentes

Solicitud internacional n°

PCT/ES2012/070219

Documento de patente citado en el informe de búsqueda	Fecha de Publicación	Miembro(s) de la familia de patentes	Fecha de Publicación
		US7365196 B	29.04.2008
		US7138400 B	21.11.2006
		JP2004513108 A	30.04.2004
		JP3880051B2 B	14.02.2007
		AT302753 T	15.09.2005
		ES2248397 T	16.03.2006
		AU2001240861 B	30.03.2006
		DE60112957 T	18.05.2006
		AU2002210747 B	01.06.2006
		JP2006241163 A	14.09.2006
		JP4495686B2 B	07.07.2010
		AT346039 T	15.12.2006
		ES2275657 T	16.06.2007
		DE60124684 T	13.09.2007
-----	-----	-----	-----
WO 2007/095613 A2	23.08.2007	UY30157 A	31.07.2007
		US2007191451 A	16.08.2007
		PE09802007 A	24.09.2007
		TW200808298 A	16.02.2008
		AR059500 A	09.04.2008
-----	-----	-----	-----
WO 2007/085469 A1	02.08.2007	CA2640141 A	02.08.2007
		AU2007209465 A	02.08.2007
		ES2288107 AB	16.12.2007
		NO20083636 A	25.08.2008
		EP1984326 A	29.10.2008
		MX2008009590 A	28.11.2008
		KR20080109738 A	17.12.2008
		CN101395130 A	25.03.2009
		JP2009524614 A	02.07.2009
		US2009221710 A	03.09.2009
		US2010048712 A	25.02.2010
		US2010179224 A	15.07.2010
		US8188312 B	29.05.2012
		RU2008134883 A	10.03.2010
		NZ570701 A	29.10.2010
-----	-----	-----	-----

CLASIFICACIONES DE INVENCION

C07C307/06 (2006.01)

A61K31/18 (2006.01)

A61P25/28 (2006.01)

A61P25/16 (2006.01)