

(12) SOLICITUD INTERNACIONAL PUBLICADA EN VIRTUD DEL TRATADO DE COOPERACIÓN EN MATERIA DE PATENTES (PCT)

(19) Organización Mundial de la
Propiedad Intelectual
Oficina internacional



(43) Fecha de publicación internacional
11 de abril de 2019 (11.04.2019)

WIPO | PCT

(10) Número de publicación internacional
WO 2019/068947 A1

(51) Clasificación internacional de patentes:

A61K 31/42 (2006.01) C07D 261/16 (2006.01)
A61P 25/32 (2006.01)

TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA,
ZM, ZW.

(21) Número de la solicitud internacional:

PCT/ES2018/070633

(22) Fecha de presentación internacional:

02 de octubre de 2018 (02.10.2018)

(25) Idioma de presentación:

español

(26) Idioma de publicación:

español

(30) Datos relativos a la prioridad:

P201731169 02 de octubre de 2017 (02.10.2017) ES

(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, ST, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), euroasiática (AM, AZ, BY, KG, KZ, 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, KM, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Publicada:

- con informe de búsqueda internacional (Art. 21(3))
- antes de la expiración del plazo para modificar las reivindicaciones y para ser republicada si se reciben modificaciones (Regla 48.2(h))

(71) Solicitantes: **UNIVERSIDAD DE MÁLAGA** [ES/ES]; Avenida Cervantes, Nº2, 29071 Málaga (ES). **SERVICIO ANDALUZ DE SALUD** [ES/ES]; Avenida de la Constitución, 18, 41071 Sevilla (ES).

(72) Inventores: **CASTILLA ORTEGA, María Estela**; Avda. Jorge Luis Borges nº15, B1.3 Pl.3, 29010 Málaga (ES). **PAVÓN MORÓN, Francisco Javier**; Avda. Jorge Luis Borges nº15, B1.3 Pl.3, 29010 Málaga (ES). **RODRÍGUEZ DE FONSECA, Fernando**; Avda. Jorge Luis Borges nº15, B1.3 Pl.3, 29010 Málaga (ES). **SÁNCHEZ MARÍN, Laura**; Avda. Jorge Luis Borges nº15, B1.3 Pl.3, 29010 Málaga (ES). **SERRANO CRIADO, Antonia**; Avda. Jorge Luis Borges nº15, B1.3 Pl.3, 29010 Málaga (ES). **LADRÓN DE GUEVARA MIRANDA, David**; Avda. Severo Ochoa nº 4, Edificio Institutos Universitarios de Investigación, P.T.A. Campanillas, 29590 Málaga (ES). **SANTÍN NÚÑEZ, Luis Javier**; Avda. Severo Ochoa nº 4, Edificio Institutos Universitarios de Investigación, P.T.A. Campanillas, 29590 Málaga (ES).

(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, BN, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DJ, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IR, IS, JO, JP, KE, KG, KH, KN, KP, KR, KW, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PA, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SA, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH,

(54) Title: USE OF THE COMPOUND Ki16425 FOR THE PREVENTION, RELIEF, IMPROVEMENT AND/OR TREATMENT OF ALCOHOL-RELATED MENTAL AND BEHAVIOURAL DISORDERS

(54) Título: USO DEL COMPUESTO Ki16425 EN LA PREVENCIÓN, ALIVIO, MEJORA Y/O TRATAMIENTO DE LOS TRASTORNOS MENTALES Y DEL COMPORTAMIENTO RELACIONADOS CON EL ALCOHOL

(57) Abstract: Use of the compound Ki16425 for preventing, relieving, improving and/or treating alcohol-related mental and behavioural disorders, including harmful or high-risk use, alcohol intoxication or pathological drunkenness, alcohol dependence syndrome or alcohol withdrawal syndrome, and alcohol addiction (alcoholism).

(57) Resumen: Uso del compuesto denominado Ki16425 en la prevención, alivio, mejora y/o tratamiento de los trastornos mentales y del comportamiento relacionados con el alcohol, incluyendo el consumo perjudicial o de riesgo, la intoxicación etílica o embriaguez patológica, el síndrome de dependencia o abstinencia al alcohol, la adicción al alcohol (alcoholismo).



WO 2019/068947 A1

Uso del compuesto Ki16425 en la prevención, alivio, mejora y/o tratamiento de los trastornos mentales y del comportamiento relacionados con el alcohol

5 CAMPO TÉCNICO DE LA INVENCION

La presente invención se encuentra dentro del campo de la medicina y la farmacia, y se refiere al uso de compuestos antagonistas de los receptores del ácido lisofosfatídico (LPA) en la elaboración de un medicamento para la prevención, alivio, mejora y/o tratamiento de las alteraciones mentales y del comportamiento relacionadas con el alcohol, como el consumo perjudicial o de riesgo, la intoxicación etílica, el síndrome de abstinencia/dependencia al alcohol y la adicción al alcohol.

ANTECEDENTES DE LA INVENCION

En terminología química, el alcohol, o los alcoholes, constituyen un amplio grupo de compuestos orgánicos derivados de los hidrocarburos que contienen uno o varios grupos hidroxilo (-OH). El etanol (C_2H_5OH , alcohol etílico) es uno de los compuestos de este grupo y es el principal componente psicoactivo de las bebidas alcohólicas (Organización Mundial de la Salud (OMS), Glosario de términos de alcohol y drogas, 1994). El consumo de alcohol está ampliamente extendido en nuestra sociedad. Según la última Encuesta Sobre Alcohol y Otras Drogas en España (Plan Nacional Sobre Drogas, EDADES 2015-2016) el 77 % de la población entre 15 y 64 años (82,9 % de hombres y 72,1 % de mujeres) ha consumido alcohol en el último año, y el alcohol es una de las drogas de inicio de consumo más temprano (16,6 años) junto con el tabaco (Plan Nacional Sobre Drogas, EDADES 2015-2016). En este sentido, más del 75 % de los jóvenes españoles estudiantes de secundaria de entre 14-18 años consumen alcohol, un ~32 % presenta un consumo de riesgo o de atracón (*binge drinking*) y un ~22 % se ha emborrachado en el último mes (Plan Nacional Sobre Drogas, ESTUDES 2014/2015). Por otra parte, en función del estudio epidemiológico ESEMeD-España (Haro et al. 2006. Med Clin (Barc.), 126(12):445-51), el trastorno por abuso o por dependencia de alcohol es uno de los de mayor prevalencia a lo largo de la vida en nuestro país, cifrándose en un 3,6% y siendo más frecuente en hombres (6,47%) que en mujeres (0,96%).

El alcohol es un sedante/hipnótico con efectos parecidos a los de los barbitúricos y propiedades psicoactivas causantes de dependencia. Además de los efectos sociales de su

- consumo, la intoxicación alcohólica puede causar envenenamiento o incluso la muerte; y el consumo intenso y prolongado se asocia a un gran número de trastornos mentales, físicos y orgánicos. Por tanto, el uso nocivo de alcohol provoca efectos sanitarios y sociales perjudiciales para el bebedor, para quienes lo rodean y para la sociedad en general, teniendo graves repercusiones en la salud pública (OMS, Estrategia mundial para reducir el uso nocivo del alcohol, 2010). De hecho, el alcohol se considera uno de los principales factores de riesgo de mala salud, muerte prematura y discapacidad, por lo que es una de las tres áreas de intervención en salud prioritarias a nivel mundial (OMS, Estrategia mundial para reducir el uso nocivo del alcohol, 2010). Así, el consumo nocivo de alcohol incrementa la probabilidad de padecer enfermedades no transmisibles (enfermedades cardiovasculares, cirrosis hepática, diversos cánceres, trastornos neurológicos, etc.) y enfermedades infecciosas (como el sida, la tuberculosis y la neumonía), además de incrementar la frecuencia de lesiones y traumatismos debidos a accidentes de tráfico, violencia y suicidios (OMS, Estrategia mundial para reducir el uso nocivo del alcohol, 2010).
- Según la Organización Mundial de la Salud (OMS), se pueden distinguir distintos patrones de consumo de alcohol, resultando algunos de ellos perjudiciales para el individuo. Por ejemplo, el consumo de riesgo (*hazardous use, hazardous drinking*) es el patrón de consumo de alcohol que eleva el riesgo de sufrir consecuencias nocivas para el consumidor. Algunos autores limitan estas consecuencias a las de tipo físico y mental mientras que otros incluyen también las consecuencias sociales. El consumo de riesgo también se refiere a modelos de consumo que tienen importancia para la salud pública, pese a que el consumidor individual no presente ningún trastorno actual (OMS, Glosario de términos de alcohol y drogas, 1994).

El consumo de riesgo de bebidas alcohólicas puede dar lugar a la intoxicación etílica ("borrachera" en lenguaje coloquial), que se manifiesta con signos como rubor facial, habla farfullante, marcha inestable, euforia, aumento de la actividad, locuacidad, alteración de la conducta, lentitud de las reacciones, alteración del juicio y descoordinación motriz, pérdida del conocimiento o estupefacción. La "resaca", es el estado posterior a la intoxicación etílica que se manifiesta con síntomas físicos (cansancio, dolor de cabeza, sed, vértigo, trastornos gástricos, náuseas, vómitos, insomnio, temblor fino en las manos y aumento o descenso de la presión arterial) y síntomas psicológicos (ansiedad aguda, sentimiento de culpa, depresión, irritabilidad y sensibilidad extrema). Algunos de los síntomas de la resaca son parecidos a los del síndrome de abstinencia del alcohol, pero el término "resaca" se reserva normalmente para designar los efectos secundarios de un episodio de consumo aislado y no implican necesariamente ningún otro trastorno debido al consumo de alcohol. La "resaca" no suele

durar más de 36 horas después de que desaparezcan todos los restos de alcohol del organismo (OMS, Glosario de términos de alcohol y drogas, 1994).

Sin embargo, el síndrome de abstinencia del alcohol aparece de 6 a 48 horas después de suspender el consumo de alcohol y, si no hay complicaciones, remite al cabo de 2 a 5 días.

- 5 Se caracteriza por la presencia de hiperactividad vegetativa (temblor, sudoración, taquicardia, hipertensión arterial, náuseas, vómitos), síntomas de ansiedad, depresión, irritabilidad, inquietud, insomnio, malestar general y deseo imperioso o “necesidad” de ingerir alcohol (*craving* de alcohol). Cuando la abstinencia es grave el paciente puede presentar crisis convulsivas generalizadas y alteraciones perceptivas (ilusiones, alucinaciones) en el contexto
- 10 de un estado confusional (*delirium*), que cursa con agitación psicomotora y que si no es correctamente tratado puede conducir incluso a la muerte, sobre todo cuando el paciente presenta otros trastornos orgánicos concomitantes. (Pascual et al. Alcoholismo, guías clínicas basadas en la evidencia científica, Socidrogalcohol, 2013; OMS, Glosario de términos de alcohol y drogas, 1994).

- 15 Por otra parte, la adicción al alcohol se entiende como el consumo repetido de esta sustancia, hasta el punto de que el consumidor (denominado adicto) se intoxica periódicamente o de forma continua, muestra un deseo compulsivo de consumir alcohol, tiene una enorme dificultad para interrumpir voluntariamente o modificar el consumo de esta sustancia y se muestra decidido a obtenerla por cualquier medio. Por lo general, hay una tolerancia acusada
- 20 y un síndrome de abstinencia que ocurre frecuentemente cuando se interrumpe el consumo. La vida del adicto está dominada por el consumo de la sustancia, hasta llegar a excluir prácticamente todas las demás actividades y responsabilidades. El término adicción conlleva también el sentido de que el consumo de la sustancia tiene un efecto perjudicial para la sociedad y para la persona; referido al consumo de alcohol, es equivalente a alcoholismo
- 25 (OMS, Glosario de términos de alcohol y drogas, 1994).

Finalmente, la OMS señala la presencia de neuroadaptaciones, que son alteraciones neuronales inducidas por la droga y normalmente asociadas a la tolerancia, a la aparición de un síndrome de abstinencia o a la adicción o dependencia a la sustancia (OMS, Glosario de términos de alcohol y drogas, 1994).

- 30 Atendiendo al sistema de la Clasificación Internacional de Enfermedades, décima versión (CIE-10), los trastornos mentales y del comportamiento debidos al uso de alcohol (F10) se clasifican dentro de los trastornos por consumo de sustancias psicoactivas (F10-F19) y a su vez comprenden los siguientes subapartados:

F10. Trastornos mentales y de comportamiento debidos al consumo de alcohol.

F10.0. Intoxicación aguda.

F10.1. Consumo perjudicial.

F10.2. Síndrome de dependencia.

5 F10.3. Síndrome de abstinencia.

F10.4. Síndrome de abstinencia con delirium.

F10.5. Trastorno psicótico.

F10.6. Síndrome amnésico.

F10.7. Trastorno psicótico residual y tardío.

10 F10.8. Otros trastornos mentales inducidos por el alcohol.

F10.9. Trastorno mental o del comportamiento sin especificar.

La *intoxicación aguda* (F10.0.) es el estado transitorio consecutivo a la ingesta de alcohol que produce alteraciones del nivel de conciencia, de la cognición, de la percepción, del estado afectivo, del comportamiento o de otras funciones y respuestas fisiológicas o psicológicas.

15 Por *consumo perjudicial* (F10.1) se entiende aquél que está afectando a la salud física o mental, sin cumplir los criterios ni de dependencia ni ningún otro de los señalados dentro de F10.

El *síndrome de dependencia* (F10.2.) es un conjunto de manifestaciones fisiológicas (síntomas somáticos, tolerancia), comportamentales y cognoscitivas en el que el consumo de
20 la sustancia adquiere la máxima prioridad para el individuo.

El *síndrome de abstinencia* (F10.3) es un conjunto de síntomas somáticos y psicológicos que se presentan cuando hay una abstinencia absoluta o relativa de la sustancia, tras un consumo reiterado, generalmente prolongado o a dosis elevadas. Es uno de los indicadores de la presencia del Síndrome de Dependencia.

25 Finalmente, en el Manual Diagnóstico y Estadístico de los Trastornos Mentales, quinta edición (DSM-V), los trastornos relacionados con el alcohol (259) se clasifican dentro de los trastornos relacionados con sustancias y trastornos adictivos (254). Dentro de los trastornos

relacionados con el alcohol, este manual también distingue distintos diagnósticos atendiendo al consumo, la intoxicación y la abstinencia:

259. Trastornos relacionados con el alcohol:

305.00 (leve); 303.90 (moderado, grave). Trastorno por consumo de alcohol: Referido a un modelo problemático de consumo de alcohol que provoca un malestar clínicamente significativo.

303.00. Intoxicación por alcohol: Definida por un conjunto de signos y síntomas (descoordinación, alteración de la memoria, habla pastosa, marcha insegura, nistagmo, estupor o coma), comportamiento problemático y/o cambios psicológicos clínicamente significativos (cambios de humor, agresividad, juicio alterado, ...) que aparecen durante o poco después de la ingesta de alcohol.

291.81. Abstinencia de alcohol: Definida por un conjunto de signos y síntomas (hiperactividad del sistema nervioso autónomo, temblor, insomnio, ansiedad, náuseas, agitación psicomotora, convulsiones, alucinaciones) que provocan un malestar clínicamente significativo, y aparecen a las pocas horas o días de cesar o reducir un consumo de alcohol que ha sido muy intenso y prolongado.

291.9. Trastorno relacionado con el alcohol no especificado.

Los criterios clínicos para cada diagnóstico se incluyen en el correspondiente apartado del manual.

Existen distintos tratamientos disponibles para abordar los trastornos mentales y de comportamiento asociados al uso de alcohol. El tratamiento de la intoxicación aguda contempla como objetivo esencial el de prevenir el desarrollo de un posible síndrome de abstinencia alcohólica grave y facilitar la posterior deshabitación. Es un tratamiento sintomático basado principalmente en controlar factores médicos como el reequilibrio hidro-electrolítico o enfermedades médicas intercurrentes (Pascual et al. Alcoholismo, guías clínicas basadas en la evidencia científica, Socidrogalcohol, 2013). En el caso del síndrome de abstinencia alcohólica, una de las principales causas de la aparición de los síntomas es la hiperactividad glutamatérgica y monoaminérgica, por lo que se utilizan fármacos hipno-sedativos (como benzodiacepinas o clormetiazol), anticomiciales, simpaticolíticos y antidopaminérgicos. Además, vitaminoterapia (especialmente tiamina) para prevenir el síndrome de Wernicke-Korsakoff (Pascual et al. Alcoholismo, guías clínicas basadas en la evidencia científica, Socidrogalcohol, 2013). Por otra parte, el tratamiento de deshabitación

es aquél orientado hacia el mantenimiento de la sobriedad y a la prevención de recaídas en casos de adicción (alcoholismo). Habitualmente se compone de una intervención psico-social (adquisición de conciencia de dependencia, extinción de la conducta condicionada de búsqueda y consumo de alcohol, mantenimiento de la motivación, reorganización de actividades, etc.) combinada con farmacoterapia específica. La farmacoterapia específica del alcoholismo está basada en fármacos antidipsotrópicos o interdictores del alcohol (que impiden su metabolización) o *anticraving* (que reducen el deseo de consumir), que pueden complementarse con fármacos dirigidos al tratamiento de las comorbilidades médicas y psiquiátricas asociadas al alcoholismo (Pascual et al. Alcoholismo, guías clínicas basadas en la evidencia científica, Socidrogalcohol, 2013).

En la actualidad, únicamente existen tres fármacos aprobados por la Administración de Alimentos y Medicamentos (Food and Drug Administration; FDA) para el tratamiento específico del alcoholismo (Swift and Aston Harv Rev Psychiatry. 2015, 23(2): 122–133):

- Disulfiram (Antabus): Es un fármaco antidipsotrópico, o interdictor del alcohol, que bloquea la enzima aldehído-deshidrogenasa que interviene en el paso del acetaldehído a acetato produciendo, por tanto, una acumulación de acetaldehído en el torrente sanguíneo. Esto provoca la aparición de un síndrome acetaldéhdico que se caracteriza por: vasodilatación, taquicardia, palpitaciones, mareo-vértigo, sudoración, dolor precordial, rubefacción facial, náuseas, vómitos, diplopia o visión borrosa, alteraciones de la presión arterial, cefalea, dificultad respiratoria y sudoración. Dichos síntomas pueden aparecer 10-20 minutos después del inicio del consumo de alcohol. Su intensidad es proporcional a la dosis de disulfiram y a la cantidad de alcohol ingerida. En los casos más graves se puede producir depresión respiratoria, arritmia, infarto de miocardio, colapso cardiovascular, pérdida de conciencia, convulsiones e incluso la muerte. Por tanto, aunque puede ser de ayuda para la persona motivada por permanecer en abstinencia, este fármaco resulta altamente aversivo y sólo puede administrarse bajo supervisión (revisado en Pascual et al. Alcoholismo, guías clínicas basadas en la evidencia científica, Socidrogalcohol, 2013).

-Naltrexona (Naltrexona Acord): Es un fármaco *antricraving* antagonista opioide, de semivida larga y buena absorción oral. Produce una disminución del efecto reforzante del alcohol y también de su consumo, tanto en estudios efectuados con animales adiestrados para beber alcohol en exceso, como en los pacientes que presentan dependencia del alcohol, teniendo una eficacia superior al placebo especialmente cuando su consumo es continuado. Asociada a la terapia cognitivo-conductual, la naltrexona puede fortalecer la capacidad de resistencia o autocontrol conductual. En el tratamiento del alcoholismo, los efectos adversos de la

naltrexona pueden afectar al 15% de los pacientes tratados, siendo las náuseas y la cefalea los más frecuentes. Otros posibles efectos adversos son mareo, astenia, inquietud, insomnio o ansiedad; que pueden aparecer los primeros días de tratamiento y tienden a desaparecer a los pocos días (revisado en Pascual et al. Alcoholismo, guías clínicas basadas en la evidencia científica, Socidrogalcohol, 2013). Por otra parte, la Agencia Europea del Medicamento (EMA) ha autorizado el uso del nalmefeno (Selincro), un fármaco opioide que presenta similitudes con la naltrexona (Swift and Aston, Harv Rev Psychiatry. 2015, 23(2): 122–133).

- Acamprosato (Campral): Es un fármaco *anticraving* al igual que la naltrexona. Interacciona con el receptor de glutamato NMDA, restaurando la actividad GABAérgica normal que se encuentra disminuida por el consumo crónico de alcohol, a la vez que reduciría el estado de hiperfunción de la neurotransmisión excitatoria glutamatérgica, con lo que aliviaría el estado de hiperexcitabilidad residual del sistema nervioso central en las personas dependientes que han abandonado el consumo de alcohol. Esta neuroregulación reduciría el deseo compulsivo de beber (revisado en Pascual et al. Alcoholismo, guías clínicas basadas en la evidencia científica, Socidrogalcohol, 2013). No obstante, la bibliografía sugiere que el acamprosato es menos eficaz que la naltrexona y, en algunos estudios, tampoco es superior a un placebo (estudio COMBINE, revisado en Pascual et al. Alcoholismo, guías clínicas basadas en la evidencia científica, Socidrogalcohol, 2013; Swift and Aston, Harv Rev Psychiatry. 2015, 23(2): 122–133).

Por tanto, estos fármacos pueden producir efectos secundarios y no resultan eficaces en todos los pacientes. De hecho, la literatura sólo sugiere una evidencia moderada de la eficacia de la naltrexona y el acamprosato, mientras que la evidencia de la eficacia del disulfiram resulta insuficiente (Bradford et al. Am Fam Physician. 2016, 15;93(6):457-465; Swift & Aston, Harv Rev Psychiatry. 2015, 23(2): 122–133). Resulta de interés buscar nuevos tratamientos farmacológicos que contribuyan a modular el consumo de alcohol, así como a prevenir y/o tratar los efectos en el comportamiento y psicofisiológicos de esta droga.

El ácido lisofosfatídico (LPA, 1- ó 2 acil-sn-glicerol-3-fosfato) es un lisofosfolípido endógeno biológicamente activo presente en múltiples fluidos biológicos, especialmente en el suero y en el plasma. El LPA ejerce funciones de señalización extracelular a través de seis receptores de membrana acoplados a proteína G (LPA1-6). El receptor LPA1 es el mejor caracterizado funcionalmente y el que posee mayor expresión en el cerebro, aunque también se expresa en numerosos tejidos periféricos como el pulmón, el corazón, el riñón, el músculo esquelético, el sistema digestivo y el sistema reproductor (Choi et al. Annu Rev Pharmacol Toxicol. 2010, 50:157-86). El sistema de señalización mediado por LPA se ha implicado en un gran número

de patologías (fibrosis, cáncer, esclerosis, inflamación, enfermedades cardiovasculares, etc.) para las cuales los fármacos antagonistas de los receptores de LPA se presentan como una terapia prometedora (Kihara et al. Exp Cell Res. 2015, 333(2):171-7); Lin et al. Prostaglandins Other Lipid Mediat. 2010, 91(3-4):130-8; Llona-Minguez et al. Prog Lipid Res. 2015, 58:51-75; Yung et al. J Lipid Res. 2014, 55(7):1192-214). De hecho, tres de estos antagonistas se encuentran ya en Fase 1 o Fase 2 de estudio clínico para el tratamiento de la fibrosis pulmonar ideopática y de la esclerosis sistémica (Stoddard & Chun, Biomol Ther (Seoul). 2015, 23(1): 1-11).

Otros estudios preclínicos, han descrito que la administración central de LPA (Castilla-Ortega et al. PLoS One. 2014, 7;9(1):e85348; Dash et al. Biochem Biophys Res Commun. 2004, 24;322(3):893-8; Yamada et al. J Neural Transm (Vienna). 2015, 122(3):487-94) o del fármaco antagonista de los receptores LPA1/3 ki16425 (Pedraza et al. Brain Struct Funct. 2014, 219(5):1659-72) modula la emoción y la memoria. Así mismo, la administración central de LPA incrementa la neurogénesis hipocampal adulta (Walker et al. 2016, Stem Cell Reports. 2016, 2;6(4):552-65). Sin embargo, estos trabajos describen efectos sobre el comportamiento o el cerebro de animales normales y no se relacionan con el alcohol ni con ninguna otra droga de abuso. Además, realizan la administración directamente en el cerebro, en lugar de una administración sistémica o periférica.

Adicionalmente, otros estudios han descrito alteraciones conductuales en los ratones *knockout* que carecen constitutivamente de uno o varios de los receptores de LPA, especialmente del LPA1, aunque es necesario puntualizar que los estudios empleando animales *knockout* no inducibles no son comparables a estudios de bloqueo farmacológico en animales jóvenes o adultos, ya que los *knockout* carecen del gen en todo su organismo y desde su generación, lo cual induce notables neuroadaptaciones que afectan a su desarrollo y a su comportamiento.

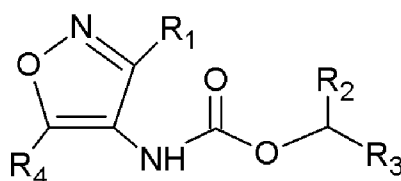
Un estudio preclínico (Kim et al. J Affect Disord. 2017, 215:23-29) en el que administran oralmente gintonina (un compuesto derivado del ginseng, que actúa como agonista del receptor LPA1) parece reducir conductas similares a la depresión durante la abstinencia al alcohol. Así mismo, existen estudios *in vitro* donde la administración de LPA protege a las células gliales (astrocitos) de los daños inducidos por exposición a etanol (Guasch et al. J Neurosci Res. 2003, 72(4):487-502; Tomas et al. J Neurochem. 2003, 87(1):220-9).

Otro estudio preclínico indica que el consumo de alcohol altera la expresión de especies de LPA en el suero y en varios tejidos del organismo (Zhao et al. Alcohol Clin Exp Res. 2011, 35(2):229-34).

Sin embargo, hasta la fecha no se ha demostrado la utilidad de los compuestos antagonistas de los receptores de LPA, o inhibidores de la señalización mediada por LPA, para prevenir o tratar los efectos psicofisiológicos o conductuales del alcohol, por lo que podrían ser una buena alternativa de tratamiento que tuviera menos efectos secundarios y que ejercieran su acción sobre el mayor número posible de los efectos nocivos del alcohol en los estados antes mencionados.

BREVE DESCRIPCIÓN DE LA INVENCION

Un **primer aspecto** de la presente invención se refiere a compuestos antagonistas de los receptores del ácido lisofosfatídico (LPA) de formula general (I) (también referido como el compuesto de la invención)



(I)

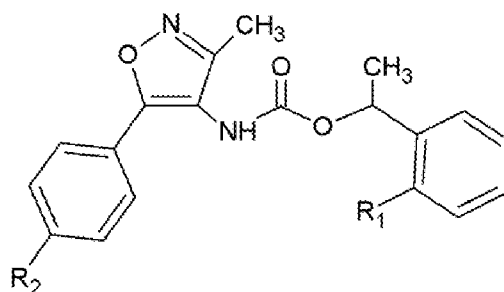
donde:

R₁ y R₂ son miembros del grupo formado por hidrogeno, halógeno, metilo, nitro o amino; y

R₃ y R₄ son miembros del grupo formado por propilo, butilo, pentilo, ciclohexilmetilo, fenetilo, naftilmetilo, heterocicloalquilo, amina primaria secundaria o terciaria, o fenilo opcionalmente sustituido;

o cualquiera de sus sales, ésteres, tautómeros, solvatos o hidratos farmacéuticamente aceptables, para su uso en la prevención, alivio, mejora y/o tratamiento de los trastornos mentales y del comportamiento relacionados con sustancias.

En una realización preferida de este aspecto, los compuestos presentan la fórmula (II)



(II)

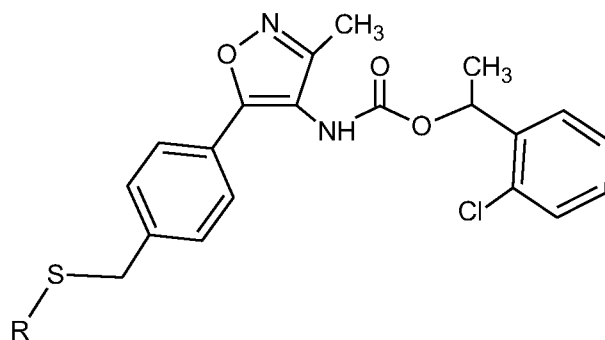
o cualquiera de sus sales, ésteres, tautómeros, solvatos o hidratos farmacéuticamente aceptables;

donde:

R₁ es un miembro del grupo formado por hidrogeno, halógeno, metilo, nitro o amino; y

R₂ es un miembro del grupo formado por un alquilo opcionalmente sustituido, sulfuro o tiol. En otra realización preferida, R₂ es un miembro del grupo formado por alquilo (más preferiblemente metilo) opcionalmente sustituido, sulfuro o tiol.

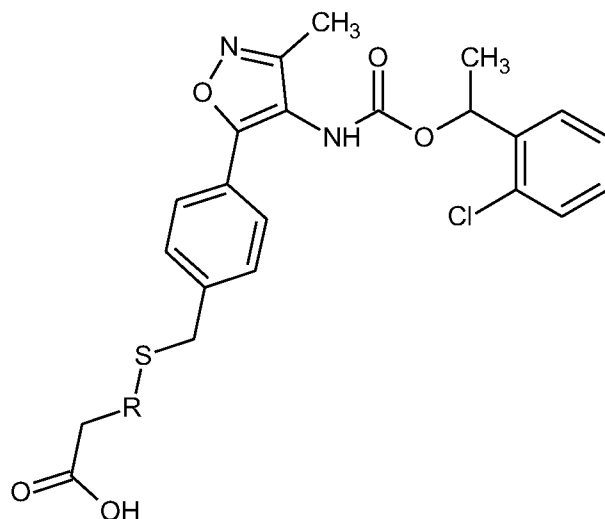
En una realización más preferida de este aspecto, los compuestos presentan la fórmula (III)



(III)

o cualquiera de sus sales, ésteres, tautómeros, solvatos o hidratos farmacéuticamente aceptables; donde R es un miembro del grupo formado por hidrogeno, alquilo, o carboxi. En una realización aún más preferida de este aspecto, R es el ácido propanoico.

En una realización particular de este aspecto de la invención el compuesto es el denominado Ki16425, de número CAS 355025-24-0 y fórmula (IV):



(IV)

o cualquiera de sus sales, ésteres, tautómeros, solvatos o hidratos farmacéuticamente
5 aceptables,

En otra realización preferida de este aspecto, los receptores de LPA se seleccionan de la lista que consiste en: receptor LPA1, LPA2, LPA3, LPA4, LPA5, LPA6 o cualquiera de sus combinaciones. En una realización más preferida, los receptores de LPA son el receptor LPA1 y/o LPA3.

10 En otra realización preferida de este aspecto de la invención, los trastornos mentales y del comportamiento relacionados con sustancias se seleccionan de la lista que consiste en: trastornos relacionados con el alcohol, opiáceos, cannabis, sedantes, hipnóticos, ansiolíticos, cocaína, estimulantes, alucinógenos, nicotina, e inhalantes.

En una realización más preferida, los trastornos mentales y del comportamiento relacionados
15 con sustancias son los trastornos relacionados con el alcohol.

En una realización aún más preferida los trastornos relacionados con el alcohol se seleccionan de la lista que consiste en: consumo perjudicial o de riesgo, intoxicación etílica o embriaguez patológica y, síndrome de dependencia o abstinencia al alcohol y otros trastornos mentales o del comportamiento inducidos por el alcohol.

20 Preferiblemente, el uso es preventivo y la administración de los compuestos de la invención se realiza con carácter previo a la ingesta de alcohol o cualquiera de sus derivados.

Preferiblemente, el uso es preventivo y la administración del compuesto de la invención se hace durante la ingesta de alcohol o cualquiera de sus derivados.

Preferiblemente, el uso es para el tratamiento y la administración del compuesto de la invención se hace durante la ingesta de alcohol o cualquiera de sus derivados.

- 5 Preferiblemente, el uso es para el tratamiento y la administración del compuesto de la invención se hace después de la ingesta de alcohol o cualquiera de sus derivados.

DESCRIPCIÓN DE LAS FIGURAS

Figura 1. Autoadministración de alcohol y de un reforzador dulce (sacarina). En ratas que han aprendido a autoadministrarse alcohol de manera crónica (a), una dosis aguda de ki16425 reduce en un 50 % la autoadministración oral de alcohol (b), indicando una menor motivación por esta droga. Sin embargo, el ki16425 no afectó a la autoadministración oral de sacarina (c). t de Student: *P < 0.05.

Figura 2. Latencia en perder el reflejo de enderezamiento. Protocolo para el estudio de la acción del ki16425 sobre el efecto hipnótico o sedante del alcohol (a). Los ratones ki16425-ETOH tardaron más en perder el reflejo de enderezamiento tras una administración aguda de alcohol, aunque la reducción del tiempo de sueño no resultó estadísticamente significativa (b). t de Student: *P < 0.05.

Figura 3. Efecto reforzante del alcohol (preferencia de lugar condicionada, CPP). Protocolo de la tarea de CPP inducida por alcohol (a). Los ratones ki16425-ETOH no adquirieron preferencia por el compartimento asociado al alcohol (b). Además, en el grupo ki16425-Sal, el tratamiento con ki16425 no produce aversión ni preferencia por el compartimento emparejado con éste. Post hoc LSD: *P < 0.05 vs los otros grupos; t de Student de una muestra: $\emptyset P < 0.05$ vs cero (ausencia de preferencia) +: En el día 11, los animales recibieron una administración farmacológica adicional (Veh-Sal, ki16425-Sal, Veh-ETOH, ó ki16425-ETOH; según su grupo experimental) después de la sesión de test, y fueron empleados para histología.

Figura 4. Síntomas psicofisiológicos y conductuales de abstinencia. Protocolo del estudio (a). Los ratones ki16425-ETOH normalizaron su conducta de construcción de nido – cuyo deterioro se relaciona con la desmotivación o anhedonia- a las 9 h tras la dosis de alcohol (b), presentaron menos signos físicos de abstinencia al alcohol (sobresaltos o temblores y

conductas de “masticación”) (c), y ejecutaron bien una tarea de memoria de trabajo espacial en la que los ratones tratados únicamente con alcohol presentaron un evidente deterioro (g). Sin embargo, el ki16425 no modificó el efecto del alcohol sobre el laberinto elevado en cruz (d) y el test de entierro de canicas (e). La exploración en el campo abierto no se modificó por ninguno de los tratamientos (f). Post hoc LSD: * $P < 0.05$; ** $P < 0.001$ vs los otros grupos; efecto del etanol en el ANOVA: $P < 0.05$; t de Student de una muestra: $P < 0.05$ vs rendimiento por azar.

Figura 5. Actividad neuronal basal y neurogénesis hipocampal adulta. A diferencia de los ratones tratados únicamente con alcohol, los ratones ki16425-ETOH mostraron una actividad neuronal normal en la corteza prefrontal (a), aunque no en el hipocampo (b). Por otra parte, el tratamiento con ki16425 previno la reducción de la neurogénesis hipocampal adulta inducida por alcohol, tanto en el número de neuronas jóvenes (c) como en el de células en proliferación (d). Post hoc LSD: * $P < 0.05$.

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION

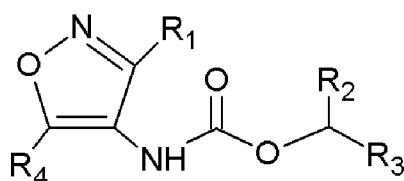
Los autores de la presente invención han realizado una serie de experimentos para caracterizar la prevención y/o el tratamiento de los efectos psicofisiológicos o conductuales del alcohol cuando se tratan ratones con un compuesto antagonista de los receptores del ácido lisofosfatídico (LPA).

Los autores de la presente invención han observado en un estudio pre-clínico con ratones que, administrando de manera sistémica ki16425, un compuesto antagonista de la señalización mediada por ácido lisofosfatídico (antagonista de los receptores LPA1/3), se reducían múltiples efectos del alcohol. Los resultados sugieren que los antagonistas de los receptores de LPA podrían prevenir o tratar síntomas psicofisiológicos producidos por la intoxicación con alcohol (efecto sedante, descoordinación motora); prevenir o tratar síntomas psicofisiológicos producidos por la abstinencia al alcohol (temblores, agitación); prevenir o tratar el deterioro cognitivo y/o emocional inducido por la abstinencia al alcohol (p.ej. anhedonia, confusión o problemas de memoria); reducir la motivación o el deseo de consumir alcohol (*craving*); reducir el efecto placentero que produce el alcohol, así como el establecimiento de asociaciones droga-contexto, y prevenir o tratar el efecto del alcohol sobre el cerebro (neuroadaptaciones, neurogénesis hipocampal adulta).

USO MÉDICO DEL COMPUESTO DE LA INVENCIÓN

Un **aspecto** de la invención se refiere a compuestos antagonistas de los receptores del ácido lisofosfatídico (LPA) y/o inhibidores de la señalización de LPA para su uso en la prevención, alivio, mejora y/o tratamiento de los trastornos mentales y del comportamiento relacionados con sustancias. En una realización preferida de este aspecto de la invención los receptores de LPA se seleccionan de la lista que consiste en: receptor LPA1, LPA2, LPA3, LPA4, LPA5, LPA6 o cualquiera de sus combinaciones. Más preferiblemente los receptores de LPA son el receptor LPA1 y/o LPA3. En otra realización preferida de este aspecto, los trastornos mentales y del comportamiento relacionados con sustancias son los trastornos relacionados con el alcohol.

Otro **aspecto** de la presente invención se refiere a compuestos antagonistas de los receptores del ácido lisofosfatídico (LPA) y/o inhibidores de la señalización de LPA de fórmula general (I) (también referido como el compuesto de la invención)



(I)

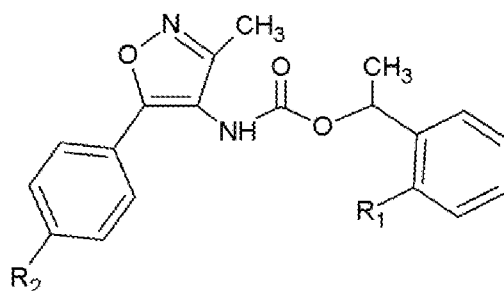
donde:

R₁ y R₂ son miembros del grupo formado por hidrógeno, halógeno, metilo, nitro o amino; y

R₃ y R₄ son miembros del grupo formado por propilo, butilo, pentilo, ciclohexilmetilo, fenilo, naftilmetilo, heterocicloalquilo, amina primaria secundaria o terciaria, o fenilo opcionalmente sustituido;

o cualquiera de sus sales, ésteres, tautómeros, solvatos o hidratos farmacéuticamente aceptables, para su uso en la prevención, alivio, mejora y/o tratamiento de los trastornos mentales y del comportamiento relacionados con sustancias.

En una realización preferida de este aspecto, los compuestos presentan la fórmula (II)



(II)

o cualquiera de sus sales, ésteres, tautómeros, solvatos o hidratos farmacéuticamente aceptables;

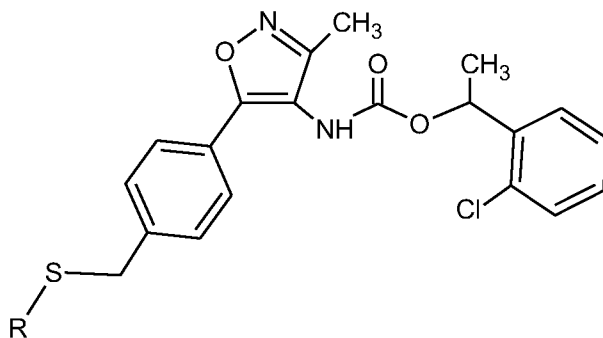
donde:

R₁ es un miembro del grupo formado por hidrogeno, halógeno, metilo, nitro o amino; y

R₂ es un miembro del grupo formado por fenilo opcionalmente sustituido, sulfuro o tiol. Preferiblemente R₂ es un fenilo unido a ácido etanoico. Preferiblemente R₂ es un tiol.

En otra realización preferida R₂ es un miembro del grupo formado por metilo (ó alquilo) opcionalmente sustituido. Preferiblemente R₂ es un metilo unido a sulfuro o tiol. Preferiblemente R₂ es un metilo unido a tiol.

En una realización más preferida de este aspecto, los compuestos presentan la fórmula (III)



(III)

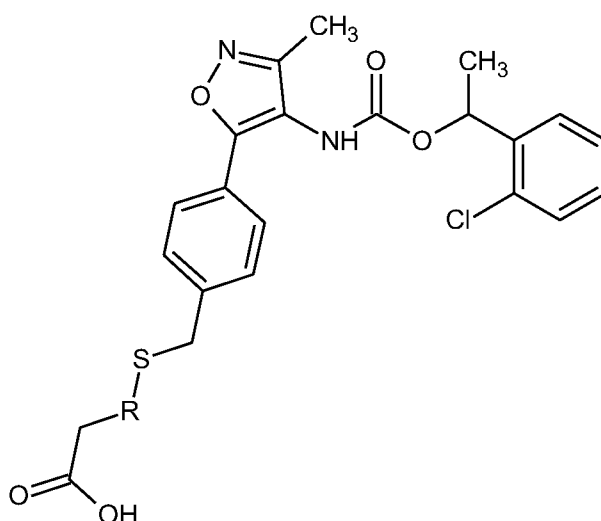
donde:

R es un miembro del grupo formado por hidrogeno, alquilo, carboxi, y más preferiblemente carboxietil

- 5 o cualquiera de sus sales, ésteres, tautómeros, solvatos o hidratos farmacéuticamente aceptables;

En una realización aún más preferida de este aspecto, R es el ácido propanoico.

En una realización particular de este aspecto, el compuesto es el Ki16425 de fórmula (IV):



10

(IV)

o cualquiera de sus sales, ésteres, tautómeros, solvatos o hidratos farmacéuticamente aceptables.

- 15 El término "antagonista de receptor" tal como se utiliza en la presente invención hace referencia a un tipo de ligando de receptor o fármaco que bloquea o detiene respuestas mediadas por agonistas en lugar de provocar una respuesta biológica en sí tras su unión a un receptor celular. En farmacología, los antagonistas tienen afinidad pero no eficacia para sus receptores afines, y unírseles interrumpiría la interacción e inhibiría la función de un agonista
- 20 o agonista inverso en los receptores.

Tal como se emplea en la presente invención, el término "ácido lisofosfatídico o LPA" (1- ó 2 acil-sn-glicerol-3-fosfato) hace referencia a un lisofosfolípido endógeno biológicamente activo presente en múltiples fluidos biológicos, especialmente en el suero y en el plasma. El LPA ejerce funciones de señalización extracelular a través de seis receptores de membrana acoplados a proteína G (LPA1-6). El receptor LPA1 es el mejor caracterizado funcionalmente y el que posee mayor expresión en el cerebro, aunque también se expresa en numerosos tejidos periféricos como el pulmón, el corazón, el riñón, el músculo esquelético, el sistema digestivo y el sistema reproductor. El sistema de señalización mediado por LPA se ha implicado en un gran número de patologías (fibrosis, cáncer, esclerosis, inflamación, enfermedades cardiovasculares, etc) para las cuales los fármacos antagonistas de los receptores de LPA se presentan como una terapia prometedora. De hecho, tres de estos antagonistas se encuentran ya en Fase 1 o Fase 2 de estudio clínico para el tratamiento de la fibrosis pulmonar ideopática y de la esclerosis sistémica.

Los compuestos de la presente invención representados por la fórmula (I), (II) o (III), pueden incluir isómeros, dependiendo de la presencia de enlaces múltiples, incluyendo isómeros ópticos o enantiómeros, dependiendo de la presencia de centros quirales. Los isómeros, enantiómeros o diastereoisómeros individuales y las mezclas de los mismos caen dentro del alcance de la presente invención, es decir, el término isómero también se refiere a cualquier mezcla de isómeros, como diastereómeros, racémicos, etc., incluso a sus isómeros ópticamente activos o las mezclas en distintas proporciones de los mismos. Los enantiómeros o diastereoisómeros individuales, así como sus mezclas, pueden separarse mediante técnicas convencionales.

Asimismo, dentro del alcance de esta invención se encuentran los profármacos de los compuestos de fórmula (I). El término "prodroga" o "profármaco" tal como aquí se utiliza incluye cualquier derivado de un compuesto de fórmula (I) -por ejemplo y no limitativamente: ésteres (incluyendo ésteres de ácidos carboxílicos, ésteres de aminoácidos, ésteres de fosfato, ésteres de sulfonato de sales metálicas, etc.), carbamatos, amidas, etc.- que al ser administrado a un individuo puede ser transformado directa o indirectamente en dicho compuesto de fórmula (I) en el mencionado 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 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.

Tal como aquí se utiliza, el término "derivado" incluye tanto a compuestos farmacéuticamente aceptables, es decir, derivados del compuesto de fórmula (I) que pueden ser utilizados en la elaboración de un medicamento o composiciones alimentarias, como derivados farmacéuticamente no aceptables, ya que éstos pueden ser útiles en la preparación de
5 derivados farmacéuticamente aceptables.

Los compuestos de la invención pueden estar en forma cristalina como compuestos libres o como solvatos. En este sentido, el término "solvato", tal como aquí se utiliza, incluye tanto solvatos farmacéuticamente aceptables, es decir, solvatos del compuesto de fórmula (I) que pueden ser utilizados en la elaboración de un medicamento, como solvatos
10 farmacéuticamente no aceptables, los cuales pueden ser útiles en la preparación de solvatos o sales farmacéuticamente aceptables. La naturaleza del solvato farmacéuticamente aceptable no es crítica siempre y cuando sea farmacéuticamente aceptable. En una realización particular, el solvato es un hidrato. Los solvatos pueden obtenerse por métodos convencionales de solvatación conocidos por los expertos en la materia.

Para su aplicación en terapia, los compuestos de fórmula (I), sus sales, profármacos o solvatos, 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
20 pureza para el principio activo son preferiblemente superiores al 50%, más preferiblemente superior al 70%, y todavía más preferiblemente superiores al 90%. En una realización preferida, son superiores al 95% de compuesto de fórmula (I), o de sus sales, solvatos o profármacos.

Derivados o profármacos especialmente preferidos son aquellos que incrementan la biodisponibilidad de los compuestos de la invención cuando éstos son administrados al sujeto
25 (por ejemplo, permitiendo que un compuesto administrado oralmente sea absorbido más rápidamente acelerando su paso a la sangre) o que mejoran el suministro del compuesto a un compartimento biológico (por ejemplo, el cerebro o el sistema linfático) respecto al compuesto inicial.

En otra realización preferida de este aspecto, los receptores de LPA se seleccionan de la lista que consiste en: receptor LPA1, LPA2, LPA3, LPA4, LPA5, LPA6 o cualquiera de sus combinaciones. En una realización más preferida, los receptores de LPA son el receptor LPA1 y/o LPA3.
30

En otra realización preferida de este aspecto de la invención, los trastornos mentales y del comportamiento relacionados con sustancias se seleccionan de la lista que consiste en: trastornos relacionados con el alcohol, opiáceos, cannabis, sedantes, hipnóticos, ansiolíticos, cocaína, estimulantes, alucinógenos, nicotina, e inhalantes. En una realización más preferida, los trastornos mentales y del comportamiento relacionados con sustancias son los trastornos relacionados con el alcohol. En una realización aún más preferida los trastornos relacionados con el alcohol se seleccionan de la lista que consiste en: consumo perjudicial o de riesgo, intoxicación etílica o embriaguez patológica y, síndrome de dependencia o abstinencia al alcohol y otros trastornos mentales o del comportamiento inducidos por el alcohol. Preferiblemente, el trastorno relacionado con el alcohol es la intoxicación etílica o la embriaguez patológica. Más preferiblemente, los trastornos o síntomas de la intoxicación etílica o la embriaguez patológica se seleccionan de la lista que consiste en efecto sedante, descoordinación motora, confusión, neurodegradación o cualquiera de sus combinaciones.

Preferiblemente, el trastorno relacionado con el alcohol es el síndrome de dependencia o abstinencia al alcohol o adicción al alcohol. Más preferiblemente, los trastornos o síntomas del síndrome de dependencia al alcohol se seleccionan de la lista que consiste en abstinencia comprendida por ansiedad, depresión, temblores, agitación y malestar; deterioro cognitivo y/o emocional comprendida por estado de ánimo negativo, anhedonia o problemas de memoria; tolerancia e incapacidad de controlar el consumo de alcohol; efecto placentero, neuroinflamación, neurotoxicidad, muerte neuronal o cualquiera de sus combinaciones.

Preferiblemente, el uso es preventivo y la administración de los compuestos de la invención se realiza con carácter previo a la ingesta de alcohol o cualquiera de sus derivados.

Preferiblemente, el uso es preventivo y la administración del compuesto de la invención se hace durante la ingesta de alcohol o cualquiera de sus derivados.

Preferiblemente, el uso es para el tratamiento y la administración del compuesto de la invención se hace durante la ingesta de alcohol o cualquiera de sus derivados.

Preferiblemente, el uso es para el tratamiento y la administración del compuesto de la invención se hace después de la ingesta de alcohol o cualquiera de sus derivados.

En la presente memoria se entiende por “trastorno mental” un síndrome o un patrón comportamental o psicológico de significación clínica, que aparece asociado a un malestar (por ejemplo, dolor), a una discapacidad (por ejemplo deterioro en una o más áreas de funcionamiento) o a un riesgo significativamente aumentado de morir o de sufrir dolor, discapacidad, o pérdida de libertad. Además, este síndrome o patrón no debe ser meramente

una respuesta culturalmente aceptada a un acontecimiento particular (por ejemplo la muerte de un ser querido). Cualquiera que sea su causa debe considerarse como la manifestación individual de una disfunción comportamental, psicológica o biológica.

5 En la presente invención se entiende por “trastornos mentales y del comportamiento relacionados con sustancias” a cualquier trastorno derivado de drogas o sustancias consumidas en exceso, provocando una activación directa del sistema de recompensa del cerebro que participa en el refuerzo de los comportamientos y la producción de recuerdos. Estas drogas o sustancias provocan una activación tan intensa del sistema de recompensa que se ignoran las actividades normales.

10 En la presente invención “los trastornos por uso o consumo de alcohol” describen una amplia gama de condiciones que van desde los síntomas que provoca la intoxicación etílica o embriaguez patológica, hasta los que van asociados al síndrome de dependencia al alcohol.

15 En esta memoria se entiende por “alcohol” principalmente, pero sin limitarse a, las bebidas alcohólicas que contienen etanol. Otros alcoholes que causen los mismos síntomas tras su ingesta también son posibles.

En esta memoria se entiende por “uso de una droga o sustancia” al uso que hace una persona para buscar sus efectos positivos de forma esporádica y sin exponerse a riesgos físicos o psicológicos ya que toma una serie de medidas antes de consumir, durante, y después del consumo que hacen que se reduzcan los riesgos físicos, psíquicos y /o sociales.

20 En esta memoria se entiende por “abuso de una droga” o “abuso de alcohol” al uso que hace una persona de una droga o del alcohol, de manera que a pesar de que no presenta una dependencia ni física ni psicológica, el consumo le expone a riesgos físicos, psíquicos y/o sociales.

25 En esta memoria se entiende por “dependencia a una droga” o “dependencia al alcohol” a la situación en la que una persona tras haber desarrollado un consumo no adecuado de drogas o alcohol llega a no controlar el consumo de los mismos, con consecuencias de nerviosismo, ansiedad, depresión y cuando deja de consumirlas surge el fenómeno llamado síndrome de abstinencia. La dependencia de una droga puede ser: Dependencia psíquica o Dependencia física.

30 El compuesto o los compuestos de la invención, tal y como han sido descrito anteriormente, se pueden emplear, por tanto, en la elaboración de un medicamento para la prevención, alivio

y/o tratamiento del alcoholismo o de una enfermedad o condición patológica causada por la ingesta de alcohol en un mamífero.

COMPOSICIÓN FARMACÉUTICA DE LA INVENCION

- 5 Otro **aspecto** de la presente invención se refiere a una composición, de ahora en adelante composición de la invención, que comprende un compuesto de la invención o cualquiera de sus sales, ésteres, tautómeros, solvatos e hidratos farmacéuticamente aceptables, o cualquiera de sus combinaciones, para su uso en la prevención, alivio, mejora y/o tratamiento de los trastornos mentales y del comportamiento relacionados con sustancias.
- 10 Alternativamente el presente aspecto de la invención se refiere a una composición que consiste en un compuesto de la invención o cualquiera de sus sales, ésteres, tautómeros, solvatos e hidratos farmacéuticamente aceptables, o cualquiera de sus combinaciones, para su uso en la prevención, alivio, mejora y/o tratamiento de los trastornos mentales y del comportamiento relacionados con sustancias.
- 15 En una realización preferida de este aspecto de la invención, la composición además comprende uno o más excipientes o vehículos farmacéuticamente aceptables. Preferiblemente la composición de la invención es una composición farmacéutica que comprende como único principio activo un compuesto de la invención, aunque puede comprender uno o más excipientes y/o vehículos farmacéuticamente aceptables.
- 20 En otra realización preferida, la composición de la invención además comprende otro principio activo. En una realización más preferida el otro principio activo se selecciona de la lista que consiste en ibuprofeno, paracetamol, vitamina B12 y cafeína, o cualquiera de sus combinaciones.
- En otra realización preferida de este aspecto de la invención, los trastornos mentales y del
- 25 comportamiento relacionados con sustancias se seleccionan de la lista que consiste en: trastornos relacionados con el alcohol, opiáceos, cannabis, sedantes, hipnóticos, ansiolíticos, cocaína, estimulantes, alucinógenos, nicotina, e inhalantes. En una realización más preferida de este aspecto de la invención, los trastornos mentales y del comportamiento relacionados con sustancias son los trastornos relacionados con el alcohol. En una realización aún más
- 30 preferida, los trastornos relacionados con el alcohol se seleccionan de la lista que consiste en: consumo perjudicial o de riesgo, intoxicación etílica o embriaguez patológica y, síndrome de

dependencia o abstinencia al alcohol y otros trastornos mentales o del comportamiento inducidos por el alcohol.

Preferiblemente, el trastorno relacionado con el alcohol es la intoxicación etílica o la embriaguez patológica. Aún más preferiblemente, los trastornos o síntomas de la intoxicación etílica o la embriaguez patológica se seleccionan de la lista que consiste en efecto sedante, descoordinación motora, confusión, neurodegradación o cualquiera de sus combinaciones.

Preferiblemente, el trastorno relacionado con el alcohol es el síndrome de dependencia o abstinencia al alcohol o adicción al alcohol. Aún más preferiblemente, los trastornos o síntomas del síndrome de dependencia al alcohol se seleccionan de la lista que consiste en abstinencia comprendida por ansiedad, depresión, temblores, agitación y malestar; deterioro cognitivo y/o emocional comprendida por estado de ánimo negativo, anhedonia o problemas de memoria; tolerancia e incapacidad de controlar el consumo de alcohol; efecto placentero, neuroinflamación, neurotoxicidad, muerte neuronal o cualquiera de sus combinaciones.

Preferiblemente, el uso es preventivo y la administración de los compuestos de la invención se realiza con carácter previo a la ingesta de alcohol o cualquiera de sus derivados.

Preferiblemente, el uso es preventivo y la administración del compuesto de la invención se hace durante la ingesta de alcohol o cualquiera de sus derivados.

Preferiblemente, el uso es para el tratamiento y la administración del compuesto de la invención se hace durante la ingesta de alcohol o cualquiera de sus derivados.

Preferiblemente, el uso es para el tratamiento y la administración del compuesto de la invención se hace después de la ingesta de alcohol o cualquiera de sus derivados.

La composición se puede administrar junto con otro principio activo de manera combinada simultánea o secuencial. Preferiblemente el otro principio activo se selecciona de la lista que consiste en ibuprofeno, paracetamol, vitamina B12 y cafeína, o cualquiera de sus combinaciones.

En otra realización preferida de este aspecto, la composición de la invención además comprende un transportador o *carrier* farmacéuticamente aceptable, un excipiente y/o un vehículo farmacéuticamente aceptable. Los adyuvantes y vehículos farmacéuticamente aceptables que pueden ser utilizados en dichas composiciones son los adyuvantes y vehículos conocidos por los técnicos en la materia y utilizados habitualmente en la elaboración de composiciones terapéuticas.

En el sentido utilizado en esta descripción, la expresión “cantidad terapéuticamente efectiva” se refiere a la cantidad del agente o compuesto capaz de desarrollar la acción terapéutica determinada por sus propiedades farmacológicas, calculada para producir el efecto deseado y, en general, vendrá determinada, entre otras causas, por las características propias de los compuestos, incluyendo la edad, estado del paciente, la severidad de la alteración o trastorno, y de la ruta y frecuencia de administración.

Los compuestos descritos en la presente invención, sus sales, profármacos y/o solvatos así como las composiciones farmacéuticas que los contienen pueden ser utilizados junto con otros fármacos, o principios activos, adicionales para proporcionar una terapia de combinación. Dichos fármacos adicionales pueden formar parte de la misma 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 una sal, profármaco o solvato del mismo.

Como se emplea aquí, el término "principio activo", "sustancia o sustancia activa", "sustancia o sustancia farmacéuticamente activa", "ingrediente activo" ó "ingrediente farmacéuticamente activo" significa cualquier componente que potencialmente proporcione una actividad farmacológica u otro efecto diferente en el diagnóstico, cura, mitigación, tratamiento, o prevención de una enfermedad, o que afecta a la estructura o función del cuerpo del hombre u otros animales. El término incluye aquellos componentes que promueven un cambio químico en la elaboración del fármaco y están presentes en el mismo de una forma modificada prevista que proporciona la actividad específica o el efecto.

En esta memoria se entiende por “psicótropo o sustancia psicotrópica” (del griego *psyche*, “mente”, y *tropein*, “tornar”) como un agente químico que actúa sobre el sistema nervioso central, lo cual trae como consecuencia cambios temporales en la percepción, ánimo, estado de conciencia y comportamiento. En ocasiones, se llama a los psicotrópicos psicoactivos o psicoactivantes, a pesar de que no todos promueven la activación del sistema nervioso. Una acepción más restringida del término «psicotrópico» refiere, en particular, a aquellas sustancias medicinales incluidas en la Convención sobre sustancias psicotrópicas.

Otro aspecto de la invención se refiere a una composición de la invención, que contiene como único principio activo un compuesto de la invención, aunque puede contener otros excipientes y vehículos farmacéuticamente aceptables.

Otro aspecto de la invención se refiere a una forma farmacéutica, de ahora en adelante forma farmacéutica de la invención, que comprende el compuesto de la invención o la composición

de la invención. Una realización preferida se refiere a la forma farmacéutica de la invención para su uso en la prevención, alivio, mejora y/o tratamiento de los trastornos mentales y del comportamiento relacionados con sustancias.

5 En esta memoria se entiende por "forma farmacéutica" la mezcla de uno o más principios activos con o sin aditivos que presentan características físicas para su adecuada dosificación, conservación, administración y biodisponibilidad.

En otra realización preferida de la presente invención, las composiciones y formas farmacéuticas de la invención son adecuadas para la administración oral, en forma sólida o líquida. Las posibles formas para la administración oral son tabletas, cápsulas, siropes o
10 soluciones y pueden contener excipientes convencionales conocidos en el ámbito farmacéutico, como agentes agregantes (p.e. sirope, acacia, gelatina, sorbitol, tragacanto o polivinil pirrolidona), rellenos (p.e. lactosa, azúcar, almidón de maíz, fosfato de calcio, sorbitol o glicina), disgregantes (p.e. almidón, polivinil pirrolidona o celulosa microcristalina) o un surfactante farmacéuticamente aceptable como el lauril sulfato de sodio. Otras formas
15 farmacéuticas pueden ser los sistemas coloidales, dentro de los cuales se incluyen nanoemulsiones, nanocápsulas y nanopartículas poliméricas.

Las composiciones para administración oral pueden ser preparadas por métodos los convencionales de Farmacia Galénica, como mezcla y dispersión. Las tabletas se pueden recubrir siguiendo métodos conocidos en la industria farmacéutica.

20 Las composiciones y formas farmacéuticas se pueden adaptar para la administración parenteral, como soluciones estériles, suspensiones, o liofilizados de los productos de la invención, empleando la dosis adecuada. Se pueden emplear excipientes adecuados, como agentes tamponadores del pH o surfactantes.

Las formulaciones anteriormente mencionadas pueden ser preparadas usando métodos
25 convencionales, como los descritos en las Farmacopeas de diferentes países y en otros textos de referencia.

El término "medicamento", tal y como se usa en esta memoria, hace referencia a cualquier sustancia usada para prevención, diagnóstico, alivio, tratamiento o curación de enfermedades en el hombre y los animales.

30 La administración de los compuestos, composiciones o formas farmacéuticas de la presente invención puede ser realizada mediante cualquier método adecuado, como la infusión

intravenosa y las vías oral, tópica o parenteral. La administración oral es la preferida por la conveniencia de los pacientes y por el carácter crónico de las enfermedades a tratar.

La cantidad administrada de un compuesto de la presente invención dependerá de la relativa eficacia del compuesto elegido, la severidad de la enfermedad a tratar y el peso del paciente.

5 Sin embargo, los compuestos de esta invención podrán ser administrados una o más veces al día, por ejemplo 1, 2, 3 ó 4 veces diarias, con una dosis total entre 0.1 y 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.

10 Los compuestos y composiciones de la presente invención pueden ser empleados junto con otros medicamentos en terapias combinadas. Los otros fármacos pueden formar parte de la misma composición o de otra composición diferente, para su administración al mismo tiempo o en tiempos diferentes.

15 El compuesto o los compuestos, y las composiciones de la invención, tal y como han sido descrito anteriormente, se pueden emplear, por tanto, en la elaboración de un medicamento para la prevención, alivio y/o tratamiento del alcoholismo o de una enfermedad o condición patológica causada por la ingesta de alcohol en un mamífero.

20 El término "tratamiento" tal como se entiende en la presente invención se refiere a combatir los efectos causados como consecuencia de una enfermedad o condición patológica de interés en un sujeto (preferiblemente mamífero, y más preferiblemente un humano) que incluye:

(i) inhibir la enfermedad o condición patológica, es decir, detener su desarrollo;

(ii) aliviar la enfermedad o la condición patológica, es decir, causar la regresión de la enfermedad o la condición patológica o su sintomatología;

25 (iii) estabilizar la enfermedad o la condición patológica.

El término "prevención" tal como se entiende en la presente invención consiste en evitar la aparición de la enfermedad, es decir, evitar que se produzca la enfermedad o la condición patológica en un sujeto (preferiblemente mamífero, y más preferiblemente un humano), en particular, cuando dicho sujeto tiene predisposición por la condición patológica.

30

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 figuras se proporcionan a modo de ilustración, y no se pretende que sean limitativos de la presente invención.

EJEMPLOS DE LA INVENCION

El ácido lisofosfatídico (LPA, 1-acil-2-hidroxi-sn-glicero-3-fosfato) es un lisofosfolípido endógeno con múltiples acciones biológicas. La sangre es la fuente más abundante de LPA en los mamíferos (suero: ~ 4-15.5 μ M, plasma: ~ 0.17-0.63 μ M), pero el LPA está presente en otros fluidos corporales incluyendo el líquido cefalorraquídeo, la saliva y el semen. LPA se sintetiza a partir de fosfolípidos de la membrana celular (tales como los derivados de plaquetas activadas en el suero) por dos vías metabólicas diferentes mediada por enzimas fosfolipasa. Una de estas rutas metabólicas implica la acción de la autotaxina (ATX), la principal enzima responsable de la producción de LPA mediante la conversión de lisofosfolípidos en LPA. Los procesos de síntesis producen diferentes variaciones de la molécula LPA (especies LPA) que pueden diferir en sus acciones biológicas; y las formas de LPA 16:0, 18:0, 18:1, 18:2 y 20:4 son las más abundantes en la sangre (Choi et al. Annu Rev Pharmacol Toxicol. 2010, 50:157-86).

El LPA actúa a través de seis receptores de membrana acoplados a proteína G (LPA1-6) distribuidos ubicuamente por el organismo, entre los cuales el receptor LPA1 es el mejor investigado. En humanos y roedores, el receptor LPA1 es abundante tanto en el cerebro como periféricamente, mostrando expresión en células gliales, neuronas, progenitores neurales, pulmón, corazón, riñón, músculo esquelético, aparato digestivo y sistema reproductor. En estos tejidos, el receptor LPA1 activa las rutas de señalización Rho, fosfolipasa C, MAPK y Akt para desencadenar respuestas celulares como la proliferación celular, la migración, el crecimiento, la adhesión y la supervivencia/apoptosis. La señalización mediada por LPA1 es fundamental para el neurodesarrollo y para la neurogénesis hipocampal en la edad adulta. Sin embargo, también participa en la promoción de muchos estados de enfermedad como la fibrosis, la inflamación, el cáncer, la esclerosis sistémica, enfermedades hepáticas o enfermedades cardiovasculares que por lo general cursan con el aumento de la concentración circulante de ATX y/o LPA. La otra cara de la moneda es que los compuestos que bloquean el receptor LPA1 emergen como una valiosa herramienta farmacológica para tratar las

patologías sistémicas antes mencionadas. En este sentido, al menos tres antagonistas disponibles oralmente para los receptores LPA1 o LPA1/3 se encuentran en estadios avanzados (fase I o fase II) de desarrollo clínico contra la esclerosis sistémica y la fibrosis pulmonar idiopática (Stoddard and Chun, *Biomol Ther* (Seoul). 2015, 23(1): 1–11).

5 A pesar de las potenciales aplicaciones clínicas de la administración periférica de los compuestos antagonistas de los receptores LPA1 o LPA1/3 para diversas enfermedades, existen escasas pruebas de su efecto sobre el comportamiento normal o patológico. La mayoría de las investigaciones preclínicas se han centrado en la administración farmacológica central (intracerebroventricular) para modular la memoria del miedo, o en ratones mutantes
10 que carecen del receptor LPA1 (ratones LPA1-null) que muestran amplias deficiencias emocionales, exploratorias y de memoria, pero teniendo en cuenta que este modelo de ratón sufre un neurodesarrollo anormal, su comportamiento puede atribuirse a sus vastas neuroadaptaciones en las regiones límbicas del cerebro en lugar de a la alteración de la señalización mediada por LPA en la edad adulta. Recientemente, los autores de la presente
15 invención han aportado una importante evidencia sobre el papel potencial de la señalización periférica mediada por LPA en los trastornos neuropsiquiátricos (abuso de sustancias) (Castilla-Ortega et al. *Neuropharmacology* 2016, 103: 92-103). La administración intraperitoneal aguda de ki16425, el primer antagonista competitivo dual no lipídico LPA1/3 sintetizado, ampliamente utilizado en la investigación preclínica (Llona-Minguez et al. *Prog*
20 *Lipid Res.* 2015, 58: 51-75; Ohta et al. *Mol Pharmacol.* 2003, 64: 994-1005), aumentó el consumo voluntario de etanol en roedores, mientras que los ratones LPA1-null también bebieron más etanol (Castilla-Ortega et al. *Neuropharmacology.* 2016, 103: 92-103). Curiosamente, el vínculo entre la señalización periférica del LPA y el alcoholismo también es apoyado por las concentraciones desreguladas de las especies LPA en el suero y los tejidos
25 corporales de ratones crónicamente expuestos a una dieta con etanol (Zhao et al. *Alcohol Clin Exp Res.* 2011, 35: 229-234). El etanol puede entonces interferir con el sistema de señalización LPA periférico para ejercer sus acciones.

Un estudio pre-clínico realizado por los autores de la presente invención investiga si el bloqueo sistémico del receptor LPA1/3 con ki16425 modularía los efectos neurocomportamentales del
30 etanol. La motivación por el etanol se estudió en ratas sometidas a un paradigma de condicionamiento operante de autoadministración oral de etanol; mientras que los experimentos con ratones estudiaron los efectos sedantes, la recompensa y los síntomas de abstinencia del etanol. También se investigaron las neuroadaptaciones inducidas por el etanol (actividad neuronal basal, neurogénesis en el hipocampo adulto) en regiones límbicas del
35 cerebro (la corteza prefrontal medial (CPFm) y el hipocampo).

Ejemplo 1. Materiales y métodos

Ética

Todos los experimentos siguieron las directrices de las regulaciones europeas (Directiva 2010/63/UE) y españolas (Real Decreto 53/2013, Ley 32/2007 y 9/2003) de investigación animal y fueron aprobados por los comités de ética competentes (CEUMA: 80-2015-A, Junta de Andalucía: 22/04/2016/056).

Animales

Se emplearon ratas Wistar macho adquiridas en Harlan (Barcelona, España) y ratones machos Swiss o c57BL6/J adquiridos en Janvier (Le Genest-Saint-Isle, Francia). Los animales se alojaron en un ciclo de luz/oscuridad de 12 h (el ciclo se invirtió para experimentos de autoadministración en ratas) en jaulas estándar con agua y alimento *ad libitum* e iniciaron los experimentos a los 3-4 meses de edad.

Administración de Ki16425

El Ki16425 (ApexBio, Houston, EE.UU.) se disolvió en una solución vehículo de albúmina de suero bovino libre de ácidos grasos al 3% (Sigma, St. Louis, EE.UU.) o DMSO al 2% en solución salina (Sal, NaCl al 0,9%) y se administró intraperitonealmente (i.p.) a una dosis de 20 mg/kg, en base a estudios previos (Castilla-Ortega et al. Neuropharmacology. 2016, 103: 92-103).

Ejemplo 2. Diseño experimental

Experimento I

Autoadministración oral crónica de etanol y sacarina

Las ratas Wistar fueron entrenadas para la autoadministración oral operante de etanol (ETOH, 10%) o sacarina (0,1%) hasta que alcanzaron un desempeño basal estable (Alen et al. Int J Neuropsychopharmacol. 2013, 16: 1809-1818). Luego, se mantuvieron durante seis semanas bajo un programa de autoadministración (una sesión de auto-administración diaria de 30 minutos, 5 días a la semana (lunes-viernes)). El día del experimento, se administró una dosis aguda de vehículo o ki16425 y cuarenta y cinco minutos después se colocaron en la cámara operante durante una sesión de auto administración de 30 minutos (Figura 1A). El número de animales por grupo se representa en Figura 1B y C.

Experimento II

Pérdida del reflejo de enderezamiento

A los ratones Swiss se les administró de forma aguda vehículo o Ki16425 (n=10 por grupo) y 20 min después recibieron una dosis alta de etanol de 3.4 g/kg (34% p/v en solución salina; i.p.), que induce efectos sedantes y de descoordinación motora similares a los de una intoxicación etílica (Figura 2A). Inmediatamente se colocó a los ratones sobre su espalda y se evaluó la latencia de pérdida de reflejo de enderezamiento (*loss of righting reflex*, LORR) (Figura 2B). LORR se definió como la incapacidad del ratón para enderezarse tres veces durante un período de 30 s. El tiempo de sueño se definió como el tiempo que el ratón tardó en recuperar su reflejo de enderezamiento.

Experimento III

Condicionamiento preferencial de lugar (CPP) inducido por etanol

Se utilizaron ratones Swiss, ya que esta cepa de ratón expresa de manera fiable una respuesta de CPP inducida por etanol. El protocolo CPP se detalla en la Figura 3A. Brevemente, los ratones realizaron por primera vez una sesión de habituación para explorar libremente todo el aparato. Cada día de condicionamiento subsiguiente consistió en dos sesiones diarias de 5 minutos (separadas durante 5 horas; el orden diario se contrabalanceó) en las que los ratones estaban confinados en el compartimento 'condicionado' o en el compartimento 'no condicionado'. El confinamiento en el compartimento 'condicionado' fue precedido por dos administraciones i.p. (separadas durante 20 minutos) de vehículo y solución salina (grupo Veh-Sal, n=6); Ki16425 y solución salina (grupo ki16425-Sal, n=6); vehículo y etanol (grupo Veh-ETOH, n=9) o ki16425 y etanol (grupo ki16425-ETOH, n=9). El etanol se administró a una dosis sub-umbral de 0,5 gr/kg (5% p/v en solución salina; i.p.) en los días de condicionamiento 2-5; y en una dosis moderadamente alta de 1,5 gr/kg (15% p/v en solución salina, i.p.) en los días de condicionamiento 7-10. El confinamiento en el compartimento "no condicionado" siempre fue precedido por dos administraciones i.p. de vehículo y solución salina, para todos los grupos de animales. Se realizó una sesión de prueba el día 6 (Test 1) y el día 11 (Test 2) para evaluar el condicionamiento. Una preferencia significativa para el compartimento "condicionado" sobre el "no condicionado" sería indicada por una puntuación positiva en el índice de CPP [(tiempo en el compartimento condicionado – tiempo en el compartimento no condicionado) / tiempo en ambos compartimentos]x100, significativamente diferente de cero.

Inmunohistoquímica y cuantificación celular

Después de que los ratones hubieran completado la sesión de Test 2 de CPP, recibieron una administración adicional de 1,5 g/kg de etanol o de solución salina, precedida por ki16425 o vehículo (según su grupo de tratamiento, Figura 3A) en su jaula y se sacrificaron por perfusión intracardíaca 24 h más tarde.

La actividad neuronal basal se estudió mediante inmunohistoquímica para la expresión del gen de respuesta inmediata c-fos en la corteza prefrontal medial (CPFm) (incluyendo la corteza cingulada anterior, corteza prelimbica y corteza infralimbica) y en el hipocampo (giro dentado (DG), capa celular granulada y la capa celular piramidal de cornu Ammonis). Además, se estudió la neurogénesis del hipocampo adulto por inmunohistoquímica para células en proliferación (que expresan el antígeno nuclear de proliferación celular (PCNA)) y neuronas inmaduras (que expresan la doblecortina (DCX)) en la capa granular del DG. Las células positivas se cuantificaron y expresaron como su número promedio por unidad de área (mm²) en la región de interés. Los protocolos de inmunohistoquímica y de cuantificación celular están descritos en estudios previos (Ladrón de Guevara-Miranda et al. Dis Model Mech. 2017, 1;10(3):323-336; Castilla-Ortega et al. Addict Biol. 2016, 21(3):575-88).

Experimento IV

Síntomas conductuales de abstinencia al etanol

Se utilizaron ratones macho c57BL6/J para evaluar síntomas conductuales de abstinencia al etanol. Durante un total de 15 días, los ratones recibieron una dosis diaria de solución ki16425 o de vehículo, y 20 minutos más tarde se les administró intraperitonealmente solución salina o ETOH a 2 gr/kg (20% p/v en solución salina). Tanto las soluciones de ETOH como las de Sal contenían 9 mg/kg del inhibidor de la enzima alcohol deshidrogenasa 4-metilpirazol (4MP, Sigma) para elevar los niveles de etanol en sangre durante más tiempo y potenciar sus efectos neurocomportamentales. Los grupos experimentales fueron los siguientes: Veh-Sal, ki16425-Sal, Veh-ETOH o ki16425-ETOH (n=9 ratones/grupo) (Figura 4A).

En el día 8 de tratamiento, la gravedad de la abstinencia al etanol se evaluó por el método de construcción del nido, pues la alteración de esta conducta indica un estado de desmotivación o “anhedonia” durante la abstinencia (Greenberg et al. Physiol Behav. 2016, 165: 257-266). Se colocó un nuevo Nestlet (un cuadrado de 5 cm de material de algodón comprimido, Ancare, Nueva York, EE.UU.) 5 horas después de la administración de ETOH/Sal y se evaluó la calidad del nido construido en intervalos de tiempo de 1h, 4h y 24h (Deacon RM. Nature protocols. 2006, 1: 1117-1119). El comportamiento se analizó desde el día 9 hasta el día 12

durante la abstinencia al etanol, aproximadamente a las 24h después de la administración de ETOH/Sal utilizando las siguientes tareas: observación de síntomas de abstinencia físico-somáticos (día 9), laberinto elevado en cruz (día 10), entierro de canicas (día 11), exploración en un campo abierto (día 12) y alternancia espontánea en el laberinto-Y (día 12) (Figura 4A) (protocolos publicados en Ladrón de Guevara-Miranda et al. Dis Model Mech. 2017, 10(3):323-336; Pérez et al. Alcohol. 2015, 49(3):237-43). Una hora después de la evaluación de comportamiento diaria, los ratones recibieron su tratamiento farmacológico correspondiente para continuar las pruebas durante los días siguientes. El peso corporal y el consumo de alimento se midieron diariamente durante los días 1-9.

10 Ejemplo 3. Análisis estadístico

Las comparaciones de grupos se realizaron con las pruebas t de Student o ANOVA factorial según corresponda, seguido del análisis post-hoc de diferencia mínima significativa (LSD) de Fisher. Se empleó una t de Student de una muestra para comparar los índices de CPP y de alternancia espontánea con la ausencia de preferencia (cero) o con el azar (0,5) respectivamente. Sólo se consideraron diferencias estadísticamente significativas ($P \leq 0,05$).

15 Ejemplo 4. Resultados

ki16425 agudo reduce la autoadministración oral de etanol, pero no de sacarina

Las ratas que recibieron ki16425 redujeron las pulsaciones de palanca activa para la autoadministración de etanol (efecto ANOVA: 'ki16425': $F(1,24)=7,986$, $P=0,009$; 'palanca': $F(1,24)=61,856$, $P=0,000$; 'ki16425 x palanca': $F(1,24)=6,873$, $P=0,015$, Figura 1B), pero no para la sacarina ('palanca': $F(1,14)=46,813$, $P = 0,000$; Figura 1C).

El pretratamiento con ki16425 atenúa los efectos sedantes del etanol

Los ratones pretratados con ki16425 aumentaron la latencia de LORR ($t(18) = 2.115$, $P=0,049$), mientras que el tiempo de sueño no se alteró de manera significativa, pero mostró una tendencia a la reducción en el grupo tratado con ki16425 (Figura 2B).

El pretratamiento con Ki16425 bloquea el efecto reforzante del etanol en un paradigma CPP

En un paradigma CPP inducido por etanol, el etanol fue precedido por una administración de ki16425 o vehículo (Figura 3A). Cuatro sesiones de condicionamiento con la dosis baja/subumbral de 0,5 g/kg de etanol no fueron efectivas para inducir condicionamiento (Test 1, Figura 3B); pero los ratones Veh-ETOH sí mostraron una preferencia significativa por el

compartimento 'condicionado' (emparejado con etanol) después de cuatro sesiones de condicionamiento con una dosis de etanol de 1,5 g/kg. Curiosamente, el pretratamiento con ki16425 (ratones ki16425-ETOH) impidió esa preferencia (Test 2: 'ETOH': $F(1,26)=4,936$, $P=0,035$, 'ETOH x ki16425': $F(1,26)=4,219$, $P=0,050$; Figura 3B). El ki16425 no produjo condicionamiento en los ratones naïve para el etanol, indicando que el fármaco en sí mismo carece de efectos aversivos o reforzantes (grupo ki16425-Sal, Figura 3B).

El pretratamiento con Ki16425 reduce síntomas de abstinencia al etanol

La administración sistémica y repetida del ki16425 no afectó la ganancia de peso corporal o al consumo de comida (datos no incluidos), lo cual sugiere un perfil farmacológico seguro.

El tratamiento únicamente con ki16425, en los ratones naïve para el etanol (ki16425-Sal), no produjo ningún cambio evidente en el comportamiento (Figura 4). Sin embargo, el ki16425 protegió de algunos de los síntomas de abstinencia de etanol. Los ratones ki16425-ETOH mostraron un comportamiento normal de construcción de nido en el intervalo 4h (1h: 'ETOH': $F(1,32)=6,717$, $P=0,014$; 4h 'ETOH': $F(1,32)=25,174$, $P=0,000$; 'ki16425': $F(1,32)=13,829$, $P=0,001$; 'ETOH x ki16425': $F(1,32)=9,063$, $P=0,005$, Figura 4B). Además, los ratones ki16425-ETOH, a diferencia de los ratones Veh-ETOH, no presentaron síntomas físicos de abstinencia de etanol (masticación: $F(1,32)=4,363$, $P=0,045$; temblor: 'ETOH': $F(1,32)=5,985$, $P=0,020$; 'ki16425': $F(1,32)=17,632$, $P=0,000$; 'ETOH x ki16425': $F(1,32)=8,640$, $P=0,006$; actividad: 'ETOH x ki16425': $F(1,32)=5,731$, $P=0,022$; no se encontraron efectos significativos para el aseo o rascado, Figura 4C) y no se vieron afectados en la memoria de trabajo espacial del laberinto Y al contrario que el grupo Veh-ETOH (índice de alternancia espontánea: 'ki16425': $F(1,32)=4,158$, $P=0,04976$; 'ETOH x ki16425': $F(1,32)=4,907$, $P=0,034$; no se encontraron diferencias en las entradas a los brazos totales; Figura 4G).

Sin embargo, otros comportamientos inducidos por el etanol no se modificaron por el tratamiento con ki16425. De esta manera, ambos grupos tratados con ETOH mostraron un comportamiento desinhibido en el laberinto elevado [indicado por una mayor locomoción (ETOH: $F(1,32)=10,282$, $P=0,003$) combinada con una reducción de la evitación de los brazos abiertos (tiempo en los brazos abiertos: 'ETOH': $F(1,32)=4,761$, $P=0,037$; latencia del brazo abierto: 'ETOH': $F(1,32)=5,397$, $P=0,027$; Figura 4D] y ambos demostraron ansiedad en la prueba de entierro de canicas (canicas enterradas: 'ETOH': $F(1,32)=6,100$, $P=0,019$; latencia para cavar: 'ETOH': $F(1,32)=8,830$, $P=0,006$, Figura 4E). La exploración en campo abierto no se afectó por el etanol (Figura 4F).

La administración repetida de etanol y ki16425 induce neuroadaptaciones únicas en la CPFm y el hipocampo

La actividad neuronal basal (expresión c-Fos) en ratones del Experimento III reveló neuroadaptaciones únicas después de cada tratamiento. En la CPFm, tanto el ki16425 como el ETOH redujeron la actividad basal c-Fos, pero esta medida fue normal en el grupo ki16425-ETOH ('ETOH x ki16425': $F(1,26)=12,747$, $P=0,001$; Figura 5A). En el hipocampo, sin embargo, todos los tratamientos redujeron la expresión de c-Fos basal en comparación con los ratones control (Veh-Sal) ('ki16425': $F(1,26)=7,847$, $P=0,009$; 'ETOH x ki16425': $F(1,26)=4,447$, $P=0,045$, Figura 5B). En cuanto a la neurogénesis del hipocampo adulto, el pretratamiento con ki16425 protegió frente a la reducción en el número de células en proliferación en el GD (PCNA: 'ETOH x ki16425': $F(1,26)=4,930$, $P=0,035$) y neuronas jóvenes (DCX: 'Ki16425': $F(1,26)=5,561$, $P=0,026$; 'ETOH x ki16425': $F(1,26)=5,406$, $P=0,028$) (Figura 5C, D) inducida por etanol.

Ejemplo 5. Discusión

El alcohol se consume en grandes cantidades en los países del primer mundo, pero su uso nocivo provoca casi el 6% de todas las muertes mundiales además de numerosas enfermedades y condiciones patológicas, especialmente la dependencia al alcohol, cirrosis hepática y cáncer. Dado que la farmacoterapia actual para los trastornos por consumo de alcohol no es exitosa para todos los pacientes, hay una clara necesidad de desarrollar tratamientos más eficaces. Este estudio describe que la administración sistémica del antagonista de LPA1/3 ki16425 reduce la motivación por el etanol, atenúa los comportamientos inducidos por etanol (sedación, recompensa, síntomas de abstinencia) y modula las neuroadaptaciones inducidas por etanol en regiones límbicas del cerebro.

Un resultado principal es que el ki16425 agudo redujo la autoadministración oral de etanol en ratas que se lo auto-administraban crónicamente. Esto indica que, en animales habituados a beber alcohol, el ki16424 reduce el deseo y la motivación por consumir esta droga. Este hecho contradice aparentemente el aumento del consumo voluntario de etanol obtenido previamente tanto en ratones como en ratas a los que se les administró ki16425 durante una prueba de consumo libre en jaula (elección entre dos botellas) (Castilla-Ortega et al. Neuropharmacology. 2016, 103: 92-103). Sin embargo, hay diferencias notables entre estos dos paradigmas conductuales. Dado que el etanol está libremente disponible en el paradigma de consumo voluntario, este modelo evalúa la cantidad de etanol consumida que puede tolerar el animal. Sin embargo, en el paradigma de autoadministración operante, se requiere que el animal efectúe una respuesta para obtener la droga, lo que permite un análisis separado del

comportamiento consumatorio (beber) y el comportamiento apetitivo (respuestas de búsqueda de etanol, como las pulsaciones de palanca). El comportamiento apetitivo es el que indica la motivación por el etanol o, dicho de otro modo, cuánto el sujeto está dispuesto a trabajar para obtener esta sustancia, impulsado por el deseo de la droga o el *craving*. Así, los animales muestran frecuentemente diferencias en sus comportamientos apetitivos y consumatorios de etanol, que dependen de vías neuronales distintas.

Por tanto, en el animal que ya está habituado a beber alcohol, la administración aguda de ki16425 puede incrementar la ingesta de esta sustancia porque el sujeto tolera mejor su efecto sedante y porque percibe en menor medida su efecto eufórico o reforzante, de tal modo que necesita una mayor cantidad para sentir la recompensa. Sin embargo, si debe realizar una tarea o esfuerzo para conseguir esta sustancia, se demuestra que realmente está menos motivado (tiene menos deseo o *craving*) por la misma. Por tanto, el ki16425 podría contribuir a disminuir el *craving* y reducir el consumo de alcohol en individuos que deseen dejar de consumir esta sustancia.

En este estudio, hemos corroborado que el ki16425 retrasa el efecto sedante y de descoordinación motora inducido por el alcohol, pues los ratones tratados 20 minutos antes con ki16425, tardan más en perder el reflejo de enderezamiento. Además, en una tarea de CPP, un paradigma ampliamente utilizado para medir el efecto reforzante de las drogas, el animal pretratado con ki16425 no muestra condicionamiento inducido por alcohol. Esto significa que el compartimento del laberinto donde se le administró alcohol le resulta indiferente en comparación con el compartimento en el que se le administró salino, y por tanto la dosis de alcohol administrada no le produjo efectos placenteros, a diferencia del efecto encontrado en el animal control que sí presenta condicionamiento con esa misma dosis.

Otra prueba adicional que apoya que el ki16425 atenúa el efecto comportamental del etanol es que los ratones tratados repetidamente con ki16425 mostraron menos síntomas de abstinencia al etanol. A este respecto, su conducta de construcción de nido fue normal poco después de una dosis de etanol. La construcción del nido es un comportamiento intrínsecamente motivado para los ratones que es altamente sensible a la alteración por etanol, indicando probablemente un estado de ánimo negativo de desmotivación o anhedonia durante la abstinencia. Los ratones ki16425-ETOH mostraron también menos dependencia física al etanol (ausencia de signos de abstinencia somática) y realizaron correctamente la tarea de alternancia espontánea continua en el laberinto Y. Este comportamiento se basa en la memoria de trabajo espacial, así como en procesos sensoriales y motivacionales, y su deterioro se asocia con el daño prefrontal o de hipocampo en ratones bajo abstinencia de

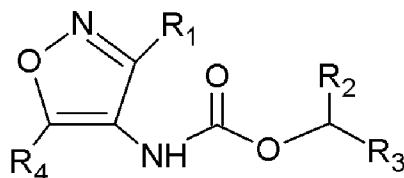
drogas causantes de dependencia. Sin embargo, la administración de ki16425 no impidió otros síntomas de la abstinencia al etanol, como el comportamiento desinhibido en el laberinto en cruz o un estado de ansiedad mayor (enterramiento de canicas).

Por otra parte, el tratamiento con ki16425 moduló las neuroadaptaciones inducidas por el alcohol. El etanol ejerce profundos cambios neuroplásticos en la CPFm y el hipocampo, que son responsables de los síntomas cognitivos y emocionales, así como de la búsqueda de etanol y la recaída. A las 24 horas de la retirada de etanol, tanto el tratamiento repetido con etanol o ki16425 redujo la actividad neuronal basal (c-Fos) en la CPFm y en el hipocampo. Sin embargo, los ratones a los que se les administró repetidamente tanto ki16425 como etanol mostraron una actividad c-Fos basal en la CPFm. El pretratamiento con ki16425 también protegió de la reducción de la neurogénesis del hipocampo adulto inducida por etanol, cuya regulación a la baja se asocia a deterioro cognitivo y la vulnerabilidad a la adicción.

Los ligandos antagonistas de los receptores del ácido lisofosfatídico LPA1/3 son una herramienta prometedora para el tratamiento clínico de una amplia gama de patologías corporales tales como fibrosis, esclerosis y cáncer y pueden tener un papel en el comportamiento. Mientras que los ratones LPA1-null pueden ser un modelo de ratón de vulnerabilidad genética tanto para la psicopatología emocional como para el alcoholismo, este estudio revela que el antagonismo sistémico de los receptores LPA1/3 es un potencial tratamiento farmacológico para los trastornos por consumo de alcohol. Además, es relevante que el bloqueo sistemático repetido de los receptores LPA1/3 en los ratones naïve para el etanol resultó inocuo para el comportamiento (comportamiento exploratorio y emocional, memoria de trabajo, motivación por una recompensa dulce como sacarina, etc) y tampoco afectó la salud general del animal (peso, consumo de comida, comportamiento exploratorio y emocional); lo cual sugiere un perfil farmacológico seguro del fármaco, sin efectos secundarios adversos. Este último resultado debe ser confirmado por estudios que utilicen tareas de comportamiento adicionales para la función CPFm y del hipocampo, teniendo en cuenta que el tratamiento con ki16425 indujo neuroadaptaciones en estas regiones del cerebro.

REIVINDICACIONES

1.- Un compuesto de formula general (I)



(I)

donde:

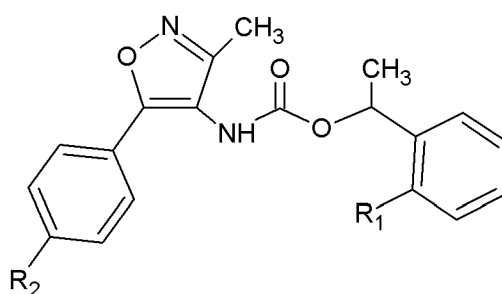
R₁ y R₂ son miembros del grupo formado por hidrogeno, halógeno, metilo, nitro o amino; y

R₃ y R₄ son miembros del grupo formado por propilo, butilo, pentilo, ciclohexilmetilo, fenetilo, naftilmetilo, heterocicloalquilo, amina primaria secundaria o terciaria, o fenilo opcionalmente sustituido;

o cualquiera de sus sales, ésteres, tautómeros, solvatos o hidratos farmacéuticamente aceptables;

para su uso en la prevención, alivio, mejora y/o tratamiento de los trastornos mentales y del comportamiento relacionados con sustancias.

2.- El compuesto para su uso según la reivindicación anterior, que presenta la fórmula (II)



(II)

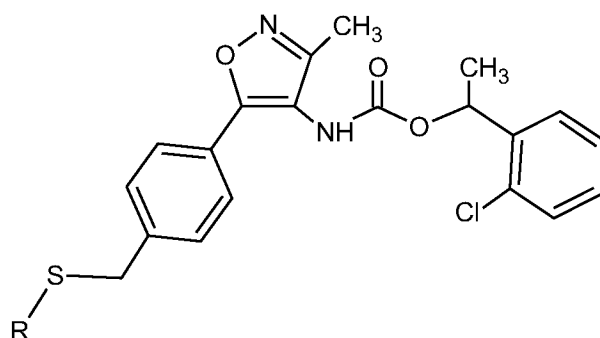
donde:

R₁ es un miembro del grupo formado por hidrogeno, halógeno, metilo, nitro o amino; y

R₂ es un miembro del grupo formado por un alquilo, preferiblemente metilo, opcionalmente sustituido, más preferiblemente un alquilo (preferiblemente metilo) unido a sulfuro o tiol y aún más preferiblemente un metilo unido a tiol,

- 5 o cualquiera de sus sales, ésteres, tautómeros, solvatos o hidratos farmacéuticamente aceptables.

3.- El compuesto para su uso según cualquiera de las reivindicaciones 1-2, que tiene de fórmula (III)



10

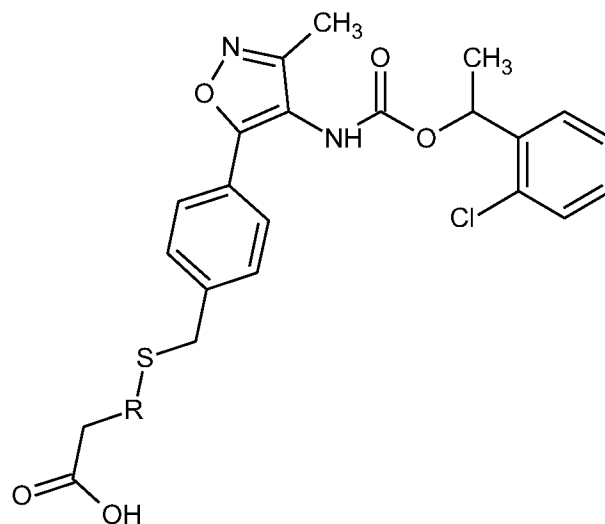
(III)

donde:

R es un miembro del grupo formado por hidrogeno, alquilo, o carboxi.

- 15 o cualquiera de sus sales, ésteres, tautómeros, solvatos o hidratos farmacéuticamente aceptables,

4.- El compuesto para su uso según cualquiera de las reivindicaciones 1-3, que tiene de fórmula (IV):



(IV)

o cualquiera de sus sales, ésteres, tautómeros, solvatos o hidratos farmacéuticamente
5 aceptables.

5.- El compuesto para su uso según la cualquiera de las reivindicaciones 1-3, donde R es el
ácido propanoico.

6.- El compuesto para su uso según cualquiera de las reivindicaciones 1-5, donde los
trastornos mentales y del comportamiento relacionados con sustancias se seleccionan de la
10 lista que consiste en: trastornos relacionados con el alcohol, opiáceos, cannabis, sedantes,
hipnóticos, ansiolíticos, cocaína, estimulantes, alucinógenos, nicotina, e inhalantes.

7.- El compuesto para su uso según la reivindicación anterior, donde los trastornos mentales
y del comportamiento relacionados con sustancias son los trastornos relacionados con el
alcohol.

15 8.- El compuesto para su uso según la reivindicación anterior, donde los trastornos
relacionados con el alcohol se seleccionan de la lista que consiste en: consumo perjudicial o
de riesgo, intoxicación etílica o embriaguez patológica y, síndrome de dependencia o
abstinencia al alcohol y otros trastornos mentales o del comportamiento inducidos por el
alcohol.

20 9.- El compuesto para su uso según cualquiera de las reivindicaciones 1-8, donde el uso es
preventivo y la administración de los compuestos de la invención se realiza con carácter previo
a la ingesta de alcohol o cualquiera de sus derivados.

10.- El compuesto para su uso según cualquiera de las reivindicaciones 1-8, donde la administración del compuesto de la invención se hace durante la ingesta de alcohol o cualquiera de sus derivados.

5 11.- El compuesto para su uso según cualquiera de las reivindicaciones 9-10, donde el uso es para el tratamiento y la administración del compuesto de la invención se hace después de la ingesta de alcohol o cualquiera de sus derivados.

FIGURA 1

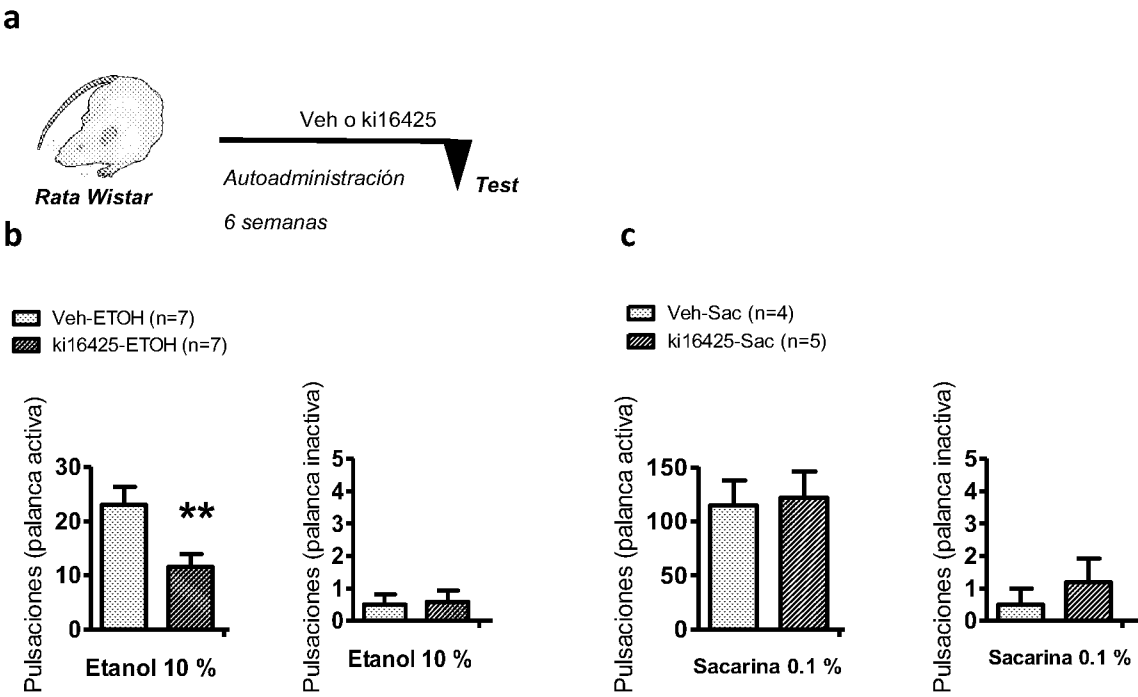


FIGURA 2

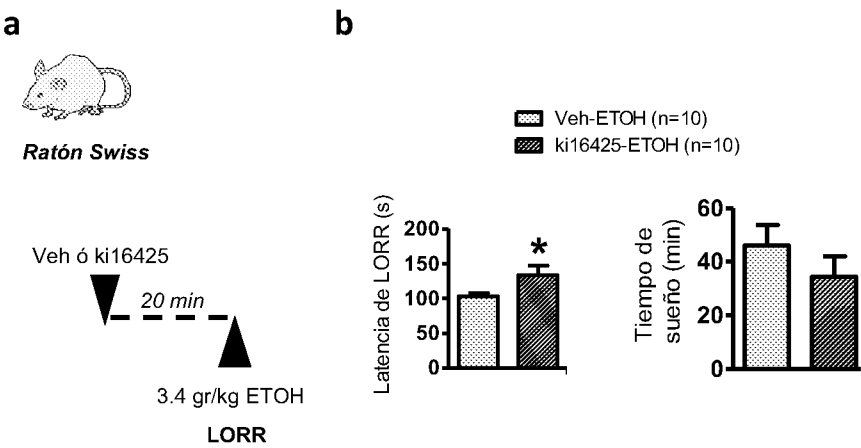


FIGURA 3

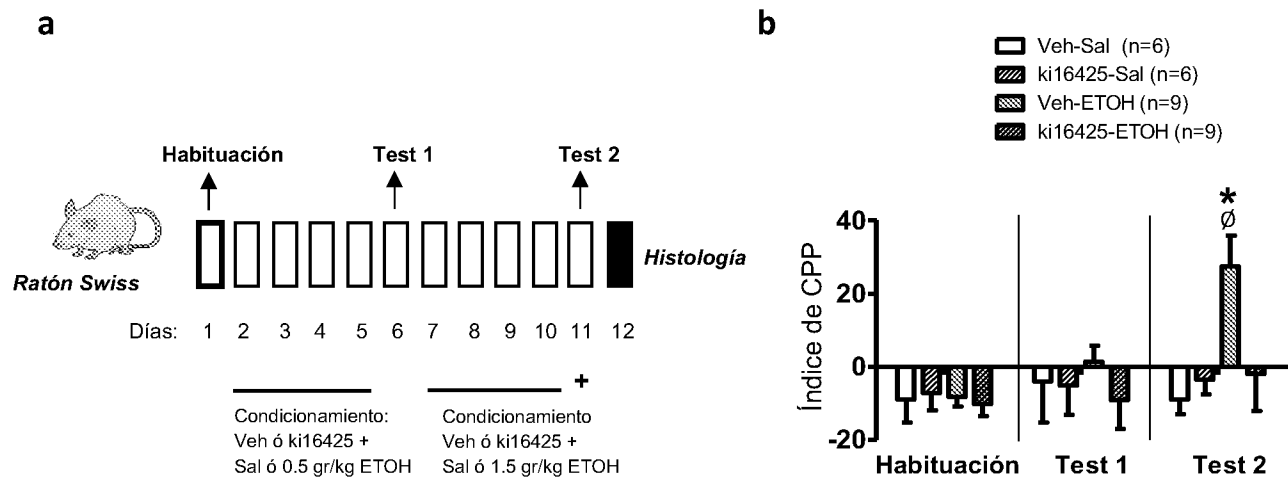
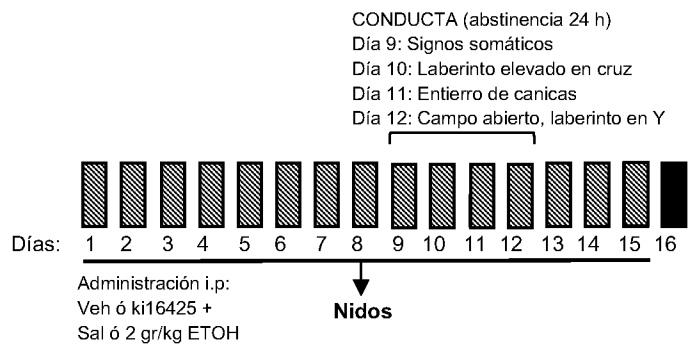


FIGURA 4

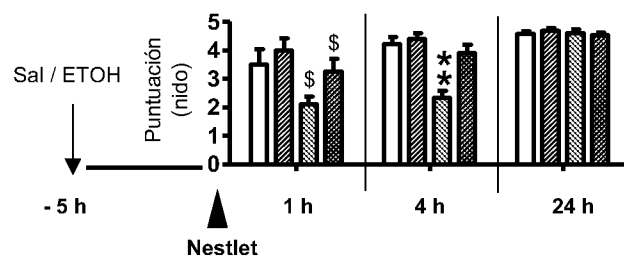
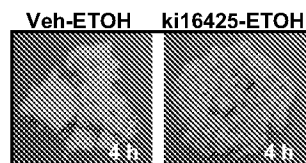
a

**Ratón C57BL6J**

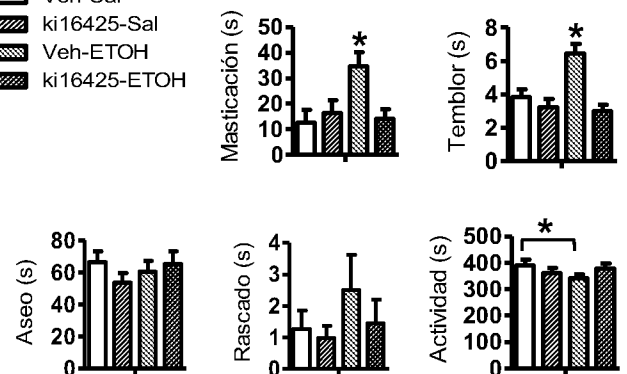
Veh-Sal (n = 9)
 Ki16425-Sal (n = 9)
 Veh-ETOH (n = 9)
 Ki16425-ETOH (n = 9)

**b Construcción de nido**

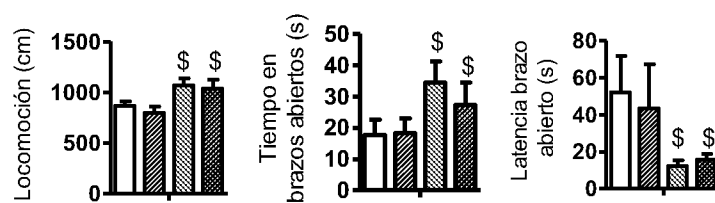
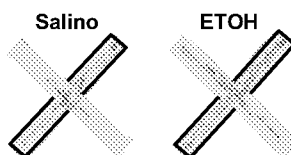
□ Veh-Sal
 ▨ ki16425-Sal
 ▩ Veh-ETOH
 ▤ ki16425-ETOH

**c Síntomas físicos**

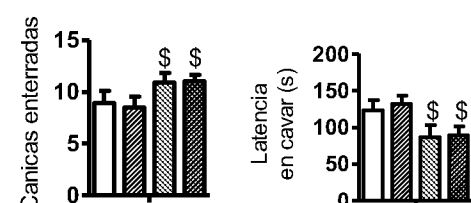
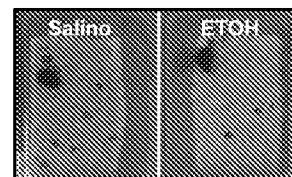
□ Veh-Sal
 ▨ ki16425-Sal
 ▩ Veh-ETOH
 ▤ ki16425-ETOH

**d Laberinto elevado en cruz**

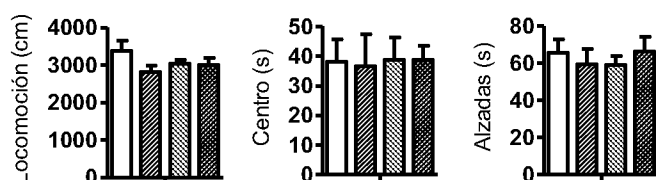
□ Veh-Sal
 ▨ ki16425-Sal
 ▩ Veh-ETOH
 ▤ ki16425-ETOH

**e Entierro de canicas**

□ Veh-Sal
 ▨ ki16425-Sal
 ▩ Veh-ETOH
 ▤ ki16425-ETOH

**f Campo abierto**

□ Veh-Sal
 ▨ ki16425-Sal
 ▩ Veh-ETOH
 ▤ ki16425-ETOH

**g Laberinto en Y**

□ Veh-Sal
 ▨ ki16425-Sal
 ▩ Veh-ETOH
 ▤ ki16425-ETOH

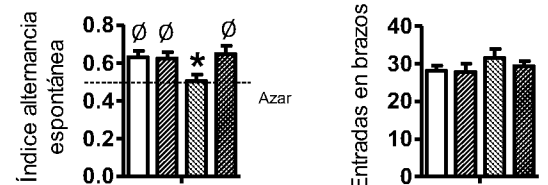
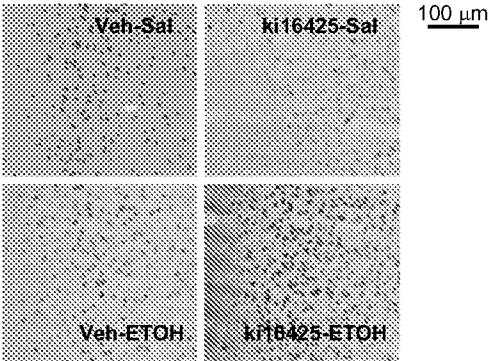
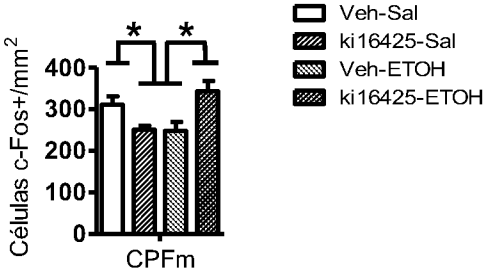
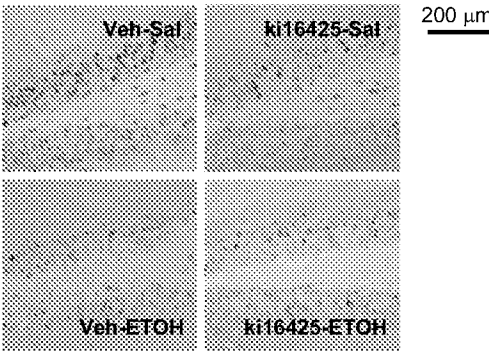
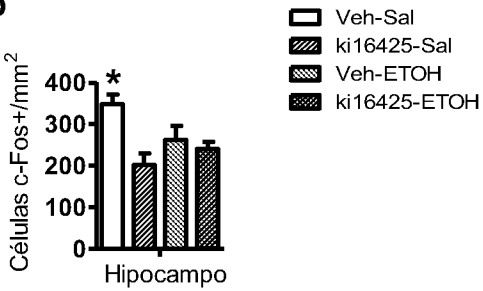


FIGURA 5

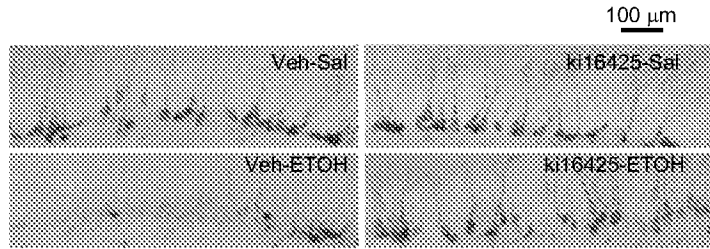
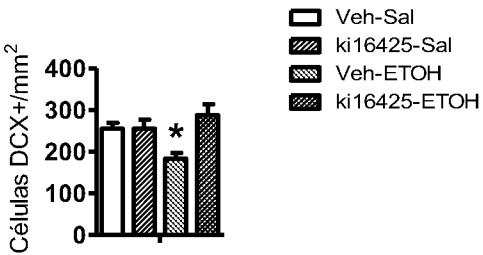
a



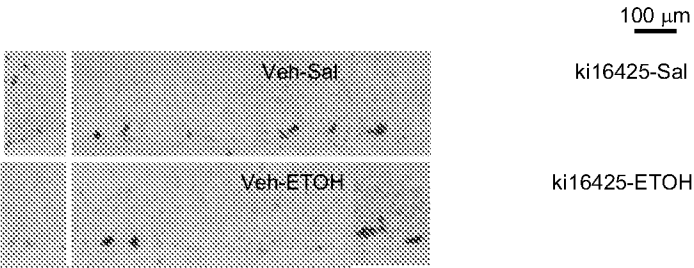
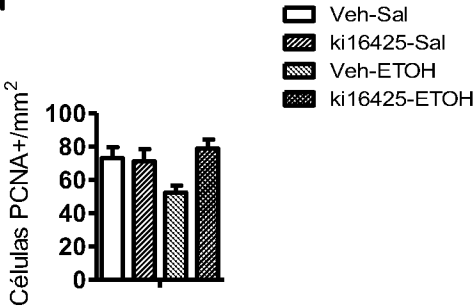
b



c



d



*

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/ES2018/070633

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)

A61K, A61P, C07D

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, INVENES, REGISTRY, HCAPLUS, WPI, BIOSIS, EMBASE, MEDLINE, NPL

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	LADRÓN--E GUEVARA MIRANDA, DAVID; SÁNCHEZ-MARÍN, LAURA; ALÉN, FRANCISCO; MORENO-FERNÁNDEZ, ROMÁN D.; GARCÍA-FERNÁNDEZ, MARÍA; . LPA1/3 receptor antagonist KI16425 as a novel treatment for the neurobehavioural effects of the etanol.. Institutional Repository from Universidad de Málaga, 24 July 2017 Retrieved from Internet <URL: https://riuma.uma.es/xmlui/handle/10630/14329 > Abstract	1-11

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

☐ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

"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)

"O" document referring to an oral disclosure use, exhibition, or other means.

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"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

"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

"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

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

06/02/2019

Date of mailing of the international search report

(14/02/2019)

Name and mailing address of the ISA/

OFICINA ESPAÑOLA DE PATENTES Y MARCAS

Paseo de la Castellana, 75 - 28071 Madrid (España)

Facsimile No.: 91 349 53 04

Authorized officer

E. Albarrán Gómez

Telephone No. 91 3493038

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/ES2018/070633

C (continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of documents, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	CASTILLA-ORTEGA ESTELA et al.. Both genetic deletion and pharmacological blockade of lysophosphatidic acid LPA(1) receptor results in increased alcohol consumption. Neuropharmacology APR 2016. 31/03/2016, Vol. 103, Pages 92-103, ISSN 0028-3908(print) ISSN 1873-7064 (electronic), <DOI: doi:10.1016/j.neuropharm.2015.12.010> the whole document, in especial page 96, page 97 (figure 2)	1-11
A	DE FONSECA FERNANDO RODRIGUEZ et al.. Lysophosphatidic acid receptor-1: A protective receptor on alcoholism? Preclinical and clinical studies. Alcohol ELSEVIER, AMSTERDAM, NL. Williams Robert W; Holmes Andrew, 30/11/0002, Vol. 60, Pages 210, ISSN 0741-8329, <DOI: doi:10.1016/j.alcohol.2017.02.213> the whole document	1-11
A	PEDRAZA C et al. Fear extinction and acute stress reactivity reveal a role of LPA(1) receptor in regulating emotional-like behaviors. Brain Structure & Function SEP 2014. 31/08/2014, Vol. 219, N° 5, Pages 1659-1672, ISSN 1863-2653(print) ISSN 1863-2661(electronic), <DOI: doi:10.1007/s00429-013-0592-9> abstract	1-11
A	STODDARD N.C. & CHUN J.. Promising pharmacological directions in the world of lysophosphatidic Acid signaling.. Biomolecules & Therapeutics, 2015, Vol. 23, N° 1, Pages 1-11, <DOI: doi: 10.4062/biomolther.2014.109.>	1-11
P,X	SÁNCHEZ-MARÍN LAURA et al.. Systemic blockade of LPA1/3lysophosphatidic acid receptors by ki16425 modulates the effects of ethanol on the brain and behavior.. Neuropharmacology England 31/01/2018, Vol. 133, Pages 189 - 201, ISSN 1873-7064 (Electronic), <DOI: doi:10.1016/j.neuropharm.2018.01.033 pubmed:29378212> the whole document	1-11

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/ES2018/070633

CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

A61K31/42 (2006.01)

A61P25/32 (2006.01)

C07D261/16 (2006.01)

INFORME DE BÚSQUEDA INTERNACIONAL

Solicitud internacional nº
PCT/ES2018/070633

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)
A61K, A61P, C07D

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, INVENES, REGISTRY, HCAPLUS, WPI, BIOSIS, EMBASE, MEDLINE, NPL

C. DOCUMENTOS CONSIDERADOS RELEVANTES

Categoría*	Documentos citados, con indicación, si procede, de las partes relevantes	Relevante para las reivindicaciones nº
X	LADRÓN--E GUEVARA MIRANDA, DAVID; SÁNCHEZ-MARÍN, LAURA; ALÉN, FRANCISCO; MORENO-FERNÁNDEZ, ROMÁN D.; GARCÍA-FERNÁNDEZ, MARÍA; . LPA1/3 receptor antagonist KI16425 as a novel treatment for the neurobehavioural effects of the etanol. Repositorio Institucional de la Universidad de Málaga, 24 Julio 2017 Recuperado de Internet <URL: https://riuma.uma.es/xmlui/handle/10630/14329 > Resumen	1-11

☒ 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.
06/02/2019

Fecha de expedición del informe de búsqueda internacional.
14 de febrero de 2019 (14/02/2019)

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)
Nº de fax: 91 349 53 04

Funcionario autorizado
E. Albarrán Gómez
Nº de teléfono 91 3493038

INFORME DE BÚSQUEDA INTERNACIONAL

Solicitud internacional n°

PCT/ES2018/070633

C (Continuación). DOCUMENTOS CONSIDERADOS RELEVANTES		
Categoría *	Documentos citados, con indicación, si procede, de las partes relevantes	Relevante para las reivindicaciones n°
A	CASTILLA-ORTEGA ESTELA et al.. Both genetic elationand pharmacological blockade of lysophosphatidic acid LPA(1) receptor results in increased alcohol consumption. Neuropharmacology APR 2016. 31/03/2016, Vol. 103, Páginas 92-103, ISSN 0028-3908(print) ISSN 1873-7064 (electronic), <DOI: doi:10.1016/j.neuropharm.2015.12.010> todo el documento, en especial página 96, página 97 (figura 2)	1-11
A	DE FONSECA FERNANDO RODRIGUEZ et al. Lysophosphatidic acid receptor-1: A protective receptor on alcoholism? Preclinical and clinical studies. Alcohol ELSEVIER, AMSTERDAM, NL. Williams Robert W; Holmes Andrew, 30/11/0002, Vol. 60, Páginas 210, ISSN 0741-8329, <DOI: doi:10.1016/j.alcohol.2017.02.213> todo el documento	1-11
A	PEDRAZA C et al.. Fear extinction and acute stress reactivity reveal a role of LPA(1) receptor in regulating emotional-like behaviors. Brain Structure & Function SEP 2014. 31/08/2014, Vol. 219, N° 5, Páginas 1659-1672, ISSN 1863-2653(print) ISSN 1863-2661 (electronic), <DOI: doi:10.1007/s00429-013-0592-9> resumen	1-11
A	STODDARD N.C. & CHUN J. Promising pharmacological directions in the world of lysophosphatidic Acid signaling.. Biomolecules & Therapeutics, 2015, Vol. 23, N° 1, Páginas 1-11, <DOI: doi: 10.4062/biomolther.2014.109.>	1-11
P,X	SÁNCHEZ-MARÍN LAURA et al.. Systemic blockade of LPA1/3lysophosphatidic acid receptors by ki16425 modulates the effects of ethanol on the brain and behavior.. Neuropharmacology England 31/01/2018, Vol. 133, Páginas 189 - 201, ISSN 1873-7064 (Electronic), <DOI: doi:10.1016/j.neuropharm.2018.01.033 pubmed:29378212> todo el documento	1-11

CLASIFICACIONES DE INVENCION

A61K31/42 (2006.01)

A61P25/32 (2006.01)

C07D261/16 (2006.01)