

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 181 601**

21 Número de solicitud: 200101769

51 Int. Cl.7: **C07C 233/21**

C07C 69/587

A61K 31/232

A61K 31/165

12

PATENTE DE INVENCION CON EXAMEN PREVIO

B2

22 Fecha de presentación: **27.07.2001**

43 Fecha de publicación de la solicitud: **16.02.2003**

Fecha de la concesión: **24.02.2004**

45 Fecha de anuncio de la concesión: **01.04.2004**

45 Fecha de publicación del folleto de la patente:  
**01.04.2004**

71 Titular/es:  
**Universidad Complutense de Madrid**  
**Avenida de Séneca, 2**  
**28040 Madrid, ES**

72 Inventor/es: **López Rodríguez, María Luz;**  
**Viso Beronda, Alma;**  
**Ortega Gutiérrez, Silvia;**  
**Lastres Becker, Isabel;**  
**González Rodríguez de Castro, Sara;**  
**Fernández Ruiz, Javier y**  
**Ramos Atance, José Antonio**

74 Agente: **No consta**

54 Título: **Derivados de ácido araquidónico con afinidad por el transportador de anandamida.**

57 Resumen:

Derivados de ácido araquidónico con afinidad por el transportador de anandamida.

La presente invención se refiere a los compuestos derivados de ácido araquidónico de fórmula general I, así como a sus estereoisómeros y sus mezclas, y las sales y solvatos farmacéuticamente aceptables de todos ellos. También se describe un procedimiento para la preparación de los compuestos mencionados, la caracterización farmacológica y las aplicaciones terapéuticas.

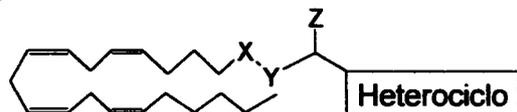
En donde:

X representa CO, CS o CH<sub>2</sub>

Y representa CH<sub>2</sub>, O, S, NH, o NR (R representa alquilo, alquilarilo o arilo)

Z representa H o un grupo alquilo, alquilarilo o arilo

Heterociclo representa una subunidad monocíclica aromática o una subunidad monocíclica alifática constituida por uno o dos heteroátomos y unidades metilénicas o los derivados benzofusionados de ambas subunidades.



I

ES 2 181 601 B2

Aviso: Se puede realizar consulta prevista por el art. 37.3.8 LP.

## DESCRIPCION

Derivados de ácido araquidónico con afinidad por el transportador de anandamida.

5 La presente invención se refiere a productos derivados de ácido araquidónico con afinidad por el transportador de anandamida.

**Estado de la técnica anterior**

10 El cannabis se encuentra entre las drogas de abuso de consumo más extendido en el mundo. Sin embargo, sus principios activos y análogos sintéticos están siendo ahora considerados por su potencial terapéutico, debido a la reciente descripción en el organismo animal de un sistema cannabinoide endógeno (Pertwee, R. G. *Pharmacol. Ther.* 1997, 74, 129). Este sistema está formado por al menos dos tipos de receptores acoplados a proteínas que unen GTP, llamados CB<sub>1</sub> (presente principalmente en el sistema nervioso central) y CB<sub>2</sub> (presente principalmente en el sistema inmune) (Howlett, A. C. *Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol.* 1995, 35, 607; Pertwee, R. G. *Pharmacol. Ther.* 1997, 74, 129), y por los ligandos endógenos que activan estos receptores (Martin, B. R.; Mechoulam, R.; Razdan, R. K. *Life Sci.* 1999, 65, 573). Estos ligandos, llamados endocannabinoides, son principalmente derivados del ácido araquidónico como la araquidoniletanolamida (AEA), el 2-araquidonilglicerol (Martin, B.R.; Mechoulam, R.; Razdan, R. K. *Life Sci.* 1999, 65, 573) y el araquidil 2-gliceril éter (Hanuš, L.; Abu-Lafi, S.; Frída, E.; Brever, A.; Vogel, Z.; Shalev, D. E.; Kustanovich, I.; Mechoulam, R. P. *Natl. Acad. Sci. USA* 2001, 98, 3662).

25 El sistema endocannabinoide parece jugar un papel modulador en diferentes procesos fisiológicos, principalmente en el cerebro (Di Marzo, V.; Melck, D.; Bisogno, T.; De Petrocellis, L. *Trends Neurosci.* 1998, 21, 521; Fernández-Ruiz, J.; Berrendero, F.; Hernández, M. L.; Ramos, J. A. *Trends Neurosci.* 2000, 23, 14), aunque también en los sistemas inmune (Parolaro, D. *Life Sci.* 1999, 65, 637) y cardiovascular (Wagner, J. A.; Varga, K.; Kunos, G. *J. Mol. Med.* 1998, 76, 824). En el cerebro, los endocannabinoides participan en la regulación de la actividad motora, de la nocicepción, de la comunicación neuronal, del apetito así como de los procesos de aprendizaje y memoria (Di Marzo, V.; Melck, D.; Bisogno, T.; De Petrocellis, L. *Trends Neurosci.* 1998, 21, 521; Sañudo-Peña, M. C.; Tsou, K.; Walker, J. M. *Life Sci.* 1999, 65, 703; Wilson, R. I.; Nicoll, R. A. *Nature* 2001, 410, 588; Di Marzo, V.; Goparaju, S. K.; Wang, L.; Liu, J.; Bátakai, S.; Járjai, Z.; Fezza, F.; Miura, G. I.; Palmiter, R. D.; Sugiura, T.; Kunos, G. *Nature* 2001, 410, 822; Hampson, R. E.; Deadwyler, S. A. *Life Sci.* 1999, 65, 715), y en el desarrollo cerebral (Fernández-Ruiz, J.; Berrendero, F.; Hernández, M. L.; Ramos, J. A. *Trends Neurosci.* 2000, 23, 14). Esto se ha demostrado a partir del estudio de la distribución de los receptores CB<sub>1</sub> en el cerebro y de los efectos neurobiológicos asociados a los cannabinoides sintéticos, naturales y a los propios endocannabinoides.

40 Se sabe cómo los endocannabinoides son sintetizados, liberados, recaptados y degradados a nivel de las células nerviosas, lo que confirma su posible función como neuromoduladores (Di Marzo, V.; Melck, D.; Bisogno, T.; De Petrocellis, L. *Trends Neurosci.* 1998, 21, 521). La AEA se sintetiza a partir de la hidrólisis provocada por la fosfolipasa D de un precursor de membrana (N-araquidonilfosfatidiletanolamina), y es liberada al medio extracelular y recaptada por un sistema transportador presente en las neuronas y en las células gliales (Di Marzo, V.; Melck, D.; Bisogno, T.; De Petrocellis, L. *Trends Neurosci.* 1998, 21, 521). Una vez dentro de la célula, es degradada por la acción de una hidrolasa específica para amidas de ácidos grasos [FAAH (Di Marzo, V.; Melck, D.; Bisogno, T.; De Petrocellis, L. *Trends Neurosci.* 1998, 21, 521)]. Sin embargo, no se conoce la distribución exacta de las neuronas que producen AEA, lo que ha limitado hasta ahora el conocimiento de la función concreta de este endocannabinoide en los procesos cerebrales en los que ha sido implicado.

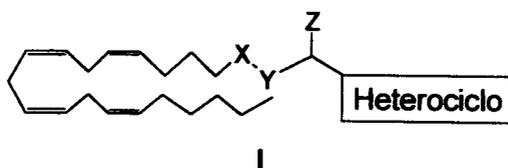
50 Desde la caracterización del sistema endocannabinoide, se han realizado notables avances en la síntesis de compuestos con una acción selectiva sobre las proteínas claves del funcionamiento de este sistema (receptores, transportador, enzimas) y que pudieran ser susceptibles de usarse en algunas patologías (Pertwee, R. G. *Expert Opin. Invest. Drugs* 2000, 9, 1553). Estos compuestos podrían servir como una nueva línea de tratamiento farmacológico en diversas enfermedades para las que ya se han presentado las primeras evidencias de un posible efecto terapéutico de los cannabinoides. Entre éstos, se pueden destacar sus propiedades antinociceptivas (Calignano, A.; La Rana, G.; Giuffrida, A.; Piomelli, D. *Nature* 1998, 394, 277), su relevancia como agentes antiespásticos y antiespásmicos tanto en modelos de esclerosis múltiple (Baker, D.; Pryce, G.; Croxford, L. J.; Brown, P.; Pertwee, R. G.; Huffman, J. W.; Layward, L. *Nature* 2000, 404, 84) como en caso de lesiones a nivel de médula espinal (Pertwee, R. G. *Current Med. Chem.* 1999, 6, 635) y su eficacia como inhibidores del crecimiento de gliomas malignos (Galve-Roperh, I.; Sánchez, C.; Cortés, M. L.; Gómez del Pulgar, T.; Izquierdo, M.; Guzmán, M. *Nat. Med.* 2000, 6, 313).

En los últimos años, se han desarrollado agonistas de los receptores para cannabinoides: (i) que poseen mayor estabilidad metabólica que la AEA, como la *R*-metanandamida (Khanolkar, A. D.; Makriyannis, A. *Life Sci.* 1999, 65, 607), (ii) con afinidad selectiva por los diferentes subtipos de receptor, como el HU-308 (primer agonista selectivo de los receptores CB<sub>2</sub>) (Hanus, L.; Breuer, A.; Tchilibon, S.; Shiloah, S.; Goldenberg, D.; Horowitz, M.; Pertwee, R. G.; Ross, R. A.; Mechoulam, R.; Frode, E. P. *Natl. Acad. Sci. USA* 1999, 96, 14228), o (iii) que mejoran las condiciones de solubilidad acuosa de los cannabinoides, como el O-1057 (Pertwee, R. G. *Expert Opin. Invest. Drugs* 2000, 9, 1553). Estos compuestos podrían ser útiles en aquellas patologías en las que se ha demostrado una pérdida de actividad endocannabinoide. También se han desarrollado antagonistas selectivos de los receptores CB<sub>1</sub> y CB<sub>2</sub> capaces de bloquear las acciones *in vivo* e *in vitro* de los cannabinoides y que serían útiles en aquellas disfunciones en las que se postula una hiperactividad del sistema endocannabinoide (Pertwee, R. G. *Expert Opin. Invest. Drugs* 2000, 9, 1553).

Otra serie de compuestos interesantes desde el punto de vista de su posible utilización terapéutica serían los inhibidores del proceso de terminación de la acción biológica de los endocannabinoides (Pertwee, R. G. *Expert Opin. Invest. Drugs* 2000, 9, 1553). Se han desarrollado inhibidores de la FAAH, como el AM374, que pueden, por tanto, prolongar la actividad endocannabinoide (Gifford, A. N.; Bruneus, M.; Lin, S. Y.; Goutopoulos, A.; Makriyannis, A.; Volkow, N. D.; Gatley, S. J. *Eur. J. Pharmacol.* 1999, 383, 9). También se han desarrollado los primeros inhibidores del transportador de endocannabinoides que actúan potenciando la acción de éstos en aquellos procesos cuya finalización implica un sistema de recaptación (Beltramo, M.; Stella, N.; Calignano, A.; Lin, S. Y.; Makriyannis, A.; Piomelli, D. *Science* 1997, 277, 1094). En particular, se han descrito las prometedoras aplicaciones terapéuticas para estos inhibidores en el tratamiento del corea de Huntington o de la esclerosis múltiple (Baker, D.; Pryce, G.; Croxford, J. L.; Brown, P.; Pertwee, R. G.; Makriyannis, A.; Khanolkar, A.; Layward, L.; Fezza, F.; Bisogno, T.; Di Marzo, V. *FASEB J. Express* 10.1096/fj.00-0399fje). Sin embargo, a pesar del enorme esfuerzo realizado hasta la fecha, el transportador no ha sido aún caracterizado a nivel molecular y únicamente se ha descrito un compuesto, el AM404, capaz de inhibir el transportador de una forma potente y selectiva [CI<sub>50</sub> = 2,2 ± 0,2 μM (Piomelli, D.; Beltramo, M.; Glasnapp, S.; Lin, S. Y.; Goutopoulos, A.; Xie, X.-Q.; Makriyannis, A. P. *Natl. Acad. Sci. USA* 1999, 96, 5802)]. Además, datos muy recientes apuntan que el AM404 no actúa de forma selectiva sobre el transportador de endocannabinoides sino que puede unirse a otras dianas farmacológicas como los receptores para vanilloides (Zygmunt, P. M.; Chuang, H.; Movahed, P.; Julius D.; Högestätt, E. D. *Eur. J. Pharmacol.* 2000, 396, 39). Asimismo, el destino metabólico de estos inhibidores es otro punto a tener en cuenta, ya que ha sido descrita (Klaasen, C. D. *Casarett & Doull's Toxicology The Basic Science of Poisons*, 5<sup>th</sup> ed.; Mc Graw-Hill Companies, Inc. USA, 1996; p. 345) la capacidad de ciertos aminofenoles -compuestos que se generarían en la hidrólisis de inhibidores del tipo del AM404- para generar metahemoglobina tanto *in vivo* como *in vitro*. Por tanto, resulta fundamental disponer de nuevos inhibidores desprovistos de esta potencial toxicidad y que exhiban al mismo tiempo una elevada potencia y selectividad por el transportador de endocannabinoides, induciendo así un aumento en los niveles fisiológicos de estos ligandos con las interesantes aplicaciones terapéuticas que esto conlleva.

### Descripción de la invención

Según un aspecto de la presente invención se proporcionan compuestos de fórmula general I:



En donde:

X representa CO, CS o CH<sub>2</sub>

Y representa CH<sub>2</sub>, O, S, NH o NR (R representa alquilo, alquilarilo o arilo)

Z representa H o un grupo alquilo, alquilarilo o arilo

Heterociclo representa una subunidad monocíclica aromática o una subunidad monocíclica alifática o sus derivados benzofusionados. El término subunidad monocíclica aromática se refiere a un anillo aromático con uno o dos heteroátomos opcionalmente sustituido (con la provisión que no es piridina),

## ES 2 181 601 B2

e.g., tiofeno, pirrol, furano, isoxazol, furano sustituido y semejantes. El término subunidad monocíclica alifática se refiere a un anillo alifático que contiene uno o dos heteroátomos (con la provisión que no es un sistema de 1,3-dioxolano) y unidades metilénicas opcionalmente sustituidas (con la provisión que el sustituyente no es un grupo hidroxilo).

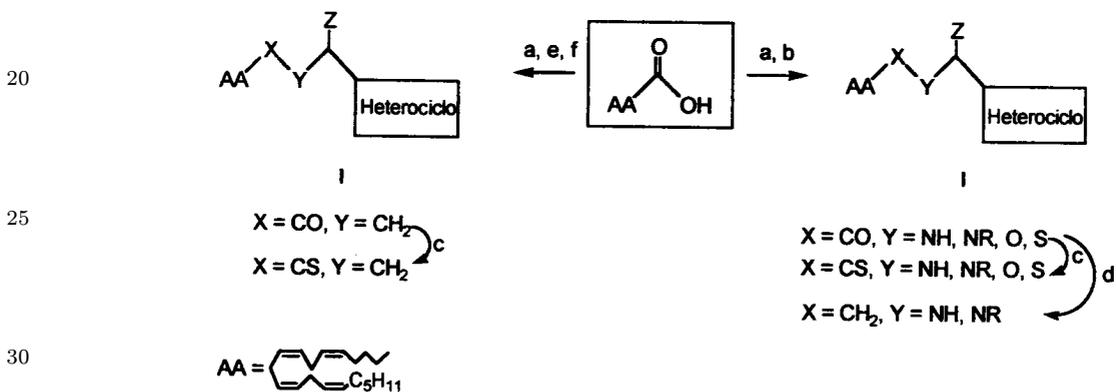
5

Los compuestos que aquí se describen son capaces de inhibir el transportador de endocannabinoides con mayor potencia que los compuestos estructuralmente más próximos conocidos en la técnica. Además, a diferencia de éstos, presentan una potencial evolución a metabolitos no tóxicos exhibiendo asimismo selectividad por el transportador frente a los receptores de cannabinoides CB<sub>1</sub> y CB<sub>2</sub> y de vanilloides VR<sub>1</sub>.

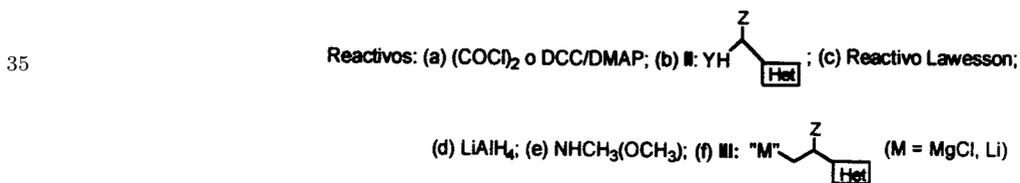
10

Según otro aspecto de la presente invención se proporciona un procedimiento para la preparación de los compuestos de fórmula general I, según se representa en los Esquemas 1 y 2.

15 Esquema 1

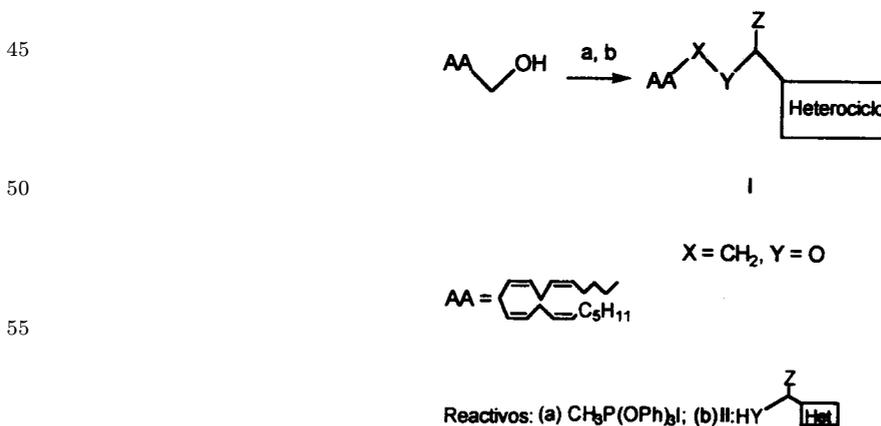


30



40

Esquema 2



50

55

60

Las definiciones de X, Y, Z y heterociclo mostradas en estos Esquemas son idénticas a las realizadas anteriormente para los productos de la invención.

## ES 2 181 601 B2

Los derivados no comerciales II y III se preparan siguiendo rutas sintéticas descritas en la literatura (Hudlicky, M. *Reductions in Organic Chemistry*, 2<sup>nd</sup> ed.; American Chemical Society: Washington DC, 1996; pp 187-190; Nahm, S., Weinreb, S. M. *Tetrahedron Lett.* 1981, 22, 3815).

5 Los productos finales se han caracterizado estructuralmente mediante técnicas de IR, RMN y análisis elemental cuantitativo. Para una mayor facilidad de manejo cuando el producto final no es cristalino se transforma en una sal aceptable farmacéuticamente, derivada de un ácido inorgánico u orgánico.

Se ha evaluado la capacidad para inhibir el transportador de endocannabinoides así como la afinidad 10 receptorial CB<sub>1</sub>, CB<sub>2</sub> y VR<sub>1</sub> de los compuestos de fórmula general I.

La determinación de la capacidad de los diferentes compuestos sintetizados para inhibir la recaptación de endocannabinoides se ha llevado a cabo en cultivos de la línea celular de linfoma humano U937 utilizando [<sup>3</sup>H]-anandamida como trazador, en presencia o ausencia de diferentes concentraciones de cada 15 compuesto objeto de estudio.

La determinación de la afinidad (K<sub>i</sub>) de los compuestos de estructura general I por los dos subtipos de receptores de cannabinoides CB<sub>1</sub> y CB<sub>2</sub> así como por el receptor de vanilloides VR<sub>1</sub>, se ha llevado a cabo mediante técnicas de desplazamiento de radioligandos *in vitro*, utilizando, respectivamente, los siguientes 20 tipos de tejido y de radioligandos específicos: (a) receptores CB<sub>1</sub>, cerebelo de rata y [<sup>3</sup>H]-WIN55,212-2 (b) receptores CB<sub>2</sub>, membranas procedentes de células transfectadas con el receptor CB<sub>2</sub> humano y [<sup>3</sup>H]-CP55,940 y (c) receptores VR<sub>1</sub>, médula espinal de rata y [<sup>3</sup>H]resiniferatoxina ([<sup>3</sup>H]RTX).

### Modo de realización de la invención

25 La presente invención se ilustra con los siguientes ejemplos no limitativos.

#### Ejemplos

30 Ejemplo 1

##### *Síntesis de los compuestos de fórmula general I*

###### *Procedimiento general*

35 Método A

En un matraz de dos bocas, bajo atmósfera de argón, a 1 equivalente de ácido araquidónico, (0,33 mmol, 111,1 mg) (Sigma, 90 % de pureza) en cloruro de metileno anhidro (1,5 mL/mmol) se le adicionó 40 DMF anhidra (1 equivalente; 0,1 mL/mmol), y cloruro de oxalilo (2 equivalentes; 0,2 mL/mmol) previamente disueltos en cloruro de metileno anhidro (0,5 mL/mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante una hora y a continuación se eliminó el disolvente utilizando una bomba de vacío, obteniéndose un residuo sólido que se redisolvió en cloruro de metileno anhidro (15 mL/mmol de ácido araquidónico), siempre bajo atmósfera de argón. Sobre el residuo formado se añadieron 10 equivalentes del derivado II correspondiente disueltos en cloruro de metileno anhidro (1 mL/mmol). La reacción 45 se siguió por cromatografía en capa fina (c.c.f.) hasta la desaparición del producto de partida utilizando como eluyente cloroformo:metanol, 95:5. Finalmente, la reacción se hidrolizó con agua destilada (15 mL/mmol de ácido araquidónico). A continuación, el crudo se extrajo con cloroformo (3 x 10 mL/mmol de ácido araquidónico) y se lavó con una disolución saturada de cloruro sódico. La fase orgánica se secó 50 sobre sulfato magnésico anhidro, eliminando después el disolvente a presión reducida. Finalmente, el crudo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice utilizando el eluyente adecuado.

###### Método B

55 En un matraz de dos bocas, bajo atmósfera de argón, a 1 equivalente de ácido araquidónico, (0,33 mmol, 111,1 mg) (Sigma, 90 % de pureza) en cloruro de metileno anhidro (1,5 mL/mmol) y 1,5 equivalentes del derivado II correspondiente disueltos en cloruro de metileno anhidro (1 mL/mmol), enfriado en baño de hielo, se le añadió una mezcla de 1 equivalente (0,33 mmol, 68,1 mg) de dicitclohexilcarbodiimida (DCC) y 0,068 equivalentes (0,022 mmol, 2,7 mg) de 4-dimetilaminopiridina (DMAP) en cloruro 60 de metileno anhidro (3 mL/mmol DCC). La mezcla de reacción se agitó a esta temperatura durante cinco minutos y después a temperatura ambiente, siempre bajo atmósfera de argón, siguiéndose por c.c.f. hasta la desaparición del producto de partida utilizando como eluyente cloroformo:metanol, 95:5. A con-

## ES 2 181 601 B2

tinuación, se filtró la dicitclohexilurea formada y el disolvente se eliminó a presión reducida. El residuo así obtenido se redisolvió en cloruro de metileno anhidro (20 mL/mmol) lavándose consecutivamente con una disolución de ácido clorhídrico 0,5 M y con disolución saturada de cloruro sódico. La fase orgánica se secó sobre sulfato magnésico anhidro, eliminando después el disolvente a presión reducida. Finalmente,  
5 el crudo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice utilizando el eluyente adecuado.

### *Síntesis del eicosa-5,8,11,14-tetraenoato de 2-furilmetilo, 1*

Siguiendo el método A, se obtuvo 1 como aceite con un rendimiento del 57 %.

10  $^1\text{H-RMN}$  (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ - $\delta$ ): 0,78 (t, 3H,  $J = 6,8$  Hz), 1,15-1,36 (m, 6H), 1,60 (qt, 2H,  $J = 7,5$  Hz), 1,93-2,08 (m, 4H), 2,28 (t, 2H,  $J = 7,4$  Hz), 2,74 (m, 6H), 4,99 (s, 2H), 5,30 (m, 8H), 6,35 (dd, 1H,  $J = 3,2, 1,8$  Hz), 6,39 (dm, 1H,  $J = 3,1$  Hz) 7,41 (dd, 1H,  $J = 1,8, 0,8$  Hz).

### 15 *Síntesis del eicosa-5,8,11,14-tetraenoato de 3-furilmetilo, 2*

Siguiendo el método A, se obtuvo 2 como aceite con un rendimiento del 55 %.

20  $^1\text{H-RMN}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ - $\delta$ ): 0,88 (t, 3H,  $J = 6,6$  Hz), 1,22-1,37 (m, 6H), 1,70 (qt, 2H,  $J = 7,5$  Hz), 2,07 (m, 4H), 2,32 (t, 2H,  $J = 7,5$  Hz), 2,80 (m, 6H), 4,97 (s, 2H), 5,35 (m, 8H), 6,41 (m, 1H), 7,38 (m, 1H), 7,45 (m, 1H).

### *Síntesis del ( $\pm$ )-eicosa-5,8,11,14-tetraenoato de 2-tetrahidrofurilmetilo, 3*

25 Siguiendo el método A, se obtuvo 3 como aceite con un rendimiento del 48 %.

$^1\text{H-RMN}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ - $\delta$ ): 0,86 (t, 3H,  $J = 6,9$  Hz), 1,22-1,38 (m, 6H), 1,53-1,63 (m, 2H), 1,70 (qt, 2H,  $J = 7,5$  Hz), 1,83-1,95 (m, 2H), 1,98-2,12 (m, 4H), 2,33 (t, 2H,  $J = 7,6$  Hz), 2,76-2,82 (m, 6H), 3,74 (m, 1H), 3,79 (m, 1H), 3,92 (m, 1H), 4,05-4,20 (m, 2H), 5,32-5,35 (m, 8H).

### 30 *Síntesis del ( $\pm$ )-eicosa-5,8,11,14-tetraenoato de 3-tetrahidrofurilmetilo, 4*

Siguiendo el método A, se obtuvo 4 como aceite con un rendimiento del 38 %.

35  $^1\text{H-RMN}$  (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ - $\delta$ ): 0,88 (t, 3H,  $J = 6,8$  Hz), 1,30 (m, 6H), 1,54-1,77 (m, 3H), 1,95-2,16 (m, 5H), 2,32 (t, 2H,  $J = 7,8$  Hz), 2,50-2,64 (m, 1H), 2,78-2,86 (m, 6H), 3,56 (dd, 1H,  $J = 8,8, 5,6$  Hz), 3,69-4,13 (m, 5H), 5,26-5,41 (m, 8H).

### *Síntesis del eicosa-5,8,11,14-tetraenoato de 2-tienilmetilo, 5*

40 Siguiendo el método A, se obtuvo 5 como aceite con un rendimiento del 49 %.

$^1\text{H-RMN}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ - $\delta$ ): 0,88 (t, 3H,  $J = 6,9$  Hz), 1,25-1,37 (m, 6H), 1,70 (qt, 2H,  $J = 7,5$  Hz), 2,07 (m, 4H), 2,33 (t, 2H,  $J = 7,8$  Hz), 2,75-2,84 (m, 6H), 5,26 (s, 2H), 5,35 (m, 8H), 6,97 (dd, 1H,  $J = 5,1, 3,6$  Hz), 7,08 (d, 1H,  $J = 3,3$  Hz), 7,30 (d, 1H,  $J = 5,4$  Hz).

### *Síntesis del eicosa-5,8,11,14-tetraenoato de 3-tienilmetilo, 6*

Siguiendo el método A, se obtuvo 6 como aceite con un rendimiento del 89 %.

50  $^1\text{H-RMN}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ - $\delta$ ): 0,88 (t, 3H,  $J = 7,2$  Hz), 1,29 (m, 6H), 1,71 (qt, 2H,  $J = 7,5$  Hz), 2,07 (m, 4H), 2,34 (t, 2H,  $J = 7,5$  Hz), 2,75-2,84 (m, 6H), 5,11 (s, 2H), 5,30-5,41 (m, 8H), 7,07 (dd, 1H,  $J = 4,8, 1,2$  Hz), 7,28-7,31 (m, 2H).

### 55 *Síntesis de la N-(2-furilmetil)eicosa-5,8,11,14-tetraenamida, 7*

Siguiendo el método A, se obtuvo 7 como aceite con un rendimiento del 57 %.

60  $^1\text{H-RMN}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ - $\delta$ ): 0,87 (t, 3H,  $J = 6,8$  Hz), 1,24-1,28 (m, 6H), 1,75 (qt, 2H,  $J = 7,1$  Hz), 1,97-2,22 (m, 6H), 2,79 (m, 6H), 4,41 (d, 2H,  $J = 5,4$  Hz), 5,35 (m, 8H), 5,83 (s ancho, 1H), 6,20 (dm, 1H,  $J = 7,4$  Hz), 6,30 (m, 1H), 7,30 (m, 1H).

## ES 2 181 601 B2

### *Síntesis de la ( $\pm$ )-N-(2-tetrahidrofurilmetil)eicosa-5,8,11,14-tetraenamida, 8*

Siguiendo el método A, se obtuvo 8 como aceite con un rendimiento del 83 %.

5  $^1\text{H-RMN}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ - $\delta$ ): 0,85 (t, 3H,  $J = 6,0$  Hz), 1,22-1,35 (m, 6H), 1,46-1,55 (m, 1H), 1,71 (qt, 2H,  $J = 7,8$  Hz), 1,87 (m, 4H), 1,97-2,11 (m, 3H), 2,16 (t, 2H,  $J = 7,2$  Hz), 2,76-2,82 (m, 6H), 3,07 (ddd, 1H,  $J = 13,5, 7,5, 4,5$  Hz), 3,57 (ddd, 1H,  $J = 13,8, 6,6, 3,3$  Hz), 3,70 (q, 1H,  $J = 6,9$  Hz), 3,81 (q, 1H,  $J = 6,6$  Hz), 3,91 (qd, 1H,  $J = 7,5, 3,3$  Hz), 5,26-5,39 (m, 8H) 5,81 (s ancho, 1H).

### 10 *Síntesis de la N-(3-furilmetil)eicosa-5,8,11,14-tetraenamida, 9*

Siguiendo el método A, se obtuvo 9 como aceite con un rendimiento del 45 %.

15  $^1\text{H-RMN}$  (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ - $\delta$ ): 0,88 (t, 3H,  $J = 6,0$  Hz), 1,22-1,35 (m, 6H), 1,73 (qt, 2H,  $J = 7,4$  Hz), 2,00-2,23 (m, 6H), 2,80 (m, 6H), 4,28 (d, 2H,  $J = 5,6$  Hz), 5,36 (m, 8H), 5,58 (s ancho, 1H), 6,36 (m, 1H), 7,37 (m, 2H).

### *Síntesis de la N-[2-(1-metilpirrolil)metil]eicosa-5,8,11,14-tetraenamida, 10*

20 Siguiendo el método A, se obtuvo 10 como aceite con un rendimiento del 48 %.

$^1\text{H-RMN}$  (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ - $\delta$ ): 0,88 (t, 3H,  $J = 6,0$  Hz), 1,25-1,39 (m, 6H), 1,72 (qt, 2H,  $J = 7,3$  Hz), 2,00-2,24 (m, 6H), 2,81 (m, 6H), 3,57 (s, 3H), 4,43 (d, 2H,  $J = 5,1$  Hz), 5,36 (m, 8H), 5,43 (s ancho, 1H), 6,06 (d, 2H,  $J = 2,4$  Hz), 6,61 (t, 1H,  $J = 2,2$  Hz).

### 25 *Síntesis de la N-(2-tienilmetil)eicosa-5,8,11,14-tetraenamida, 11*

Siguiendo el método A, se obtuvo 11 como aceite con un rendimiento del 72 %.

30  $^1\text{H-RMN}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ - $\delta$ ): 0,92 (t, 3H,  $J = 6,6$  Hz), 1,33 (m, 6H), 1,75 (qt, 2H,  $J = 7,4$  Hz), 2,05-2,17 (m, 4H), 2,22 (t, 2H,  $J = 7,5$  Hz), 2,84 (m, 6H), 4,61 (d, 2H,  $J = 5,4$  Hz), 5,32-5,39 (m, 8H), 6,08 (s ancho, 1H), 6,96 (m, 2H), 7,22-7,24 (m, 1H).

### *Síntesis del ( $\pm$ )-eicosa-5,8,11,14-tetraenoato de 1-(2-furil) etilo, 12*

35 Siguiendo el método B, se obtuvo 12 como aceite con un rendimiento del 68 %.

40  $^1\text{H-RMN}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ - $\delta$ ): 0,87 (t, 3H,  $J = 6,8$  Hz), 1,24-1,36 (m, 6H), 1,56 (d, 3H,  $J = 6,9$  Hz), 1,68 (qt, 2H,  $J = 7,5$  Hz), 2,00-2,11 (m, 4H), 2,30 (t, 2H,  $J = 7,5$  Hz), 2,74-2,83 (m, 6H), 5,28-5,42 (m, 8H), 5,96 (q, 1H,  $J = 6,6$  Hz), 6,28-6,32 (m, 2H), 7,35-7,36 (m, 1H).

### *Síntesis del (R)-(+)-eicosa-5,8,11,14-tetraenoato de 1-(2-furil) etilo, 13*

Siguiendo el método B, se obtuvo 13 como aceite con un rendimiento del 55 %.

45 Los datos de 13 coinciden con el racémico 12 exceptuando la rotación óptica con un valor de  $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +29,6$  ( $c = 3,0$ , EtOH).

### *Síntesis del (S)-(-)-eicosa-5,8,11,14-tetraenoato de 1-(2-furil) etilo, 14*

50 Siguiendo el método B, se obtuvo 14 como aceite con un rendimiento del 55 %.

Los datos de 14 coinciden con el racémico 12 exceptuando la rotación óptica con un valor de  $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -31,7$  ( $c = 2,9$ , EtOH).

### 55 *Síntesis del eicosa-5,8,11,14-tetraenoato de S-2-furilmetilo, 15*

Siguiendo el método B, se obtuvo 15 como aceite con un rendimiento del 59 %.

60  $^1\text{H-RMN}$  (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ - $\delta$ ): 0,89 (t, 3H,  $J = 6,6$  Hz), 1,25-1,40 (m, 6H), 1,75 (qtm, 2H,  $J = 7,3$  Hz), 2,01-2,16 (m, 4H), 2,58 (t, 2H,  $J = 7,8$  Hz), 2,76-2,86 (m, 6H), 4,15 (s, 2H), 5,27-5,47 (m, 8H), 6,21 (dq, 1H,  $J = 3,2, 0,7$  Hz), 6,28 (dd, 1H,  $J = 3,2, 1,7$  Hz) 7,32 (dd, 1H,  $J = 1,7, 0,7$  Hz).

## ES 2 181 601 B2

### Ejemplo 2

#### *Determinación de la capacidad inhibitoria del transportador de endocannabinoides*

5 La determinación de la capacidad de los diferentes compuestos sintetizados para inhibir la recaptación de endocannabinoides se ha llevado a cabo en cultivos de la línea celular de linfoma humano U937, utilizando [<sup>3</sup>H]-anandamida como trazador en presencia o ausencia de diferentes concentraciones de cada compuesto objeto de estudio.

10 El ensayo de recaptación de anandamida se realizó con células intactas en medio completo a una concentración de 106 células/mL. Las suspensiones de células (1 mL) se preincubaron a 37°C durante 10 minutos en presencia o ausencia de un intervalo de concentraciones ( $5 \times 10^{-5}$ - $10^{-7}$  M) del compuesto objeto de estudio. A continuación las muestras se incubaron a 37°C durante 7 minutos en un medio con una concentración final de anandamida de 100 nM, de la cual 0,45 nM corresponde a [<sup>3</sup>H]-anandamida (220 Ci/mmol). La incubación se terminó mediante filtración a vacío de la suspensión de células utilizando filtros Whatman GF/C, previamente equilibrados en un disolución de albúmina de suero bovino al 0,25%. Las células retenidas en el filtro se lavaron cuatro veces con una disolución de albúmina de suero bovino (BSA) libre de ácidos grasos al 1% en tampón Krebs-Hepes (pH = 7,4) y la radioactividad correspondiente a la [<sup>3</sup>H] anandamida recaptada por las células se midió en un contador de centelleo  $\beta$ .

20 La inhibición de la recaptación de [<sup>3</sup>H]-anandamida por los diferentes compuestos ensayados se determinó mediante el cálculo del porcentaje de recaptación específica respecto a la recaptación total en ausencia de inhibidor. La recaptación específica se obtuvo previa sustracción de la recaptación inespecífica cuantificada en experimentos control realizados a 4°C. La CI<sub>50</sub> para cada compuesto se determinó a partir del ajuste de los porcentajes de recaptación específica encontrados para cada una de las concentraciones ensayadas de los distintos compuestos. El ajuste se realizó mediante regresión no lineal a la curva sigmoidea descrita por la ecuación  $\%R = 100 (1 - C^b) / (CI_{50}^b + C^b)$ , obtenida con el programa Prism (GraphPad), donde %R representa el porcentaje de anandamida recaptada, b es la pendiente de la curva y C la concentración del compuesto objeto de estudio.

30 Para realizar la puesta a punto de este ensayo de recaptación y comprobar la validez de los resultados con él obtenidos se determinó en primer lugar la CI<sub>50</sub> del AM404, descrita en la literatura como CI<sub>50</sub> =  $2,2 \pm 0,2 \mu\text{M}$  (Piomelli, D.; Beltramo, M.; Glasnapp, S.; Lin, S. Y.; Goutopoulos, A.; Xie, X.-Q., Makriyannis, A. P. *Natl. Acad. Sci. USA.* 1999, 96, 5802). En este experimento se obtuvo un valor de CI<sub>50</sub> =  $4 \pm 2 \mu\text{M}$ , lo que está en excelente acuerdo con los datos descritos previamente para este compuesto y confirmó la fiabilidad del ensayo.

35 En la Tabla 1 se recogen los datos de la capacidad para inhibir la recaptación de anandamida expresados como CI<sub>50</sub> ( $\mu\text{M}$ ) mostrada por los compuestos sintetizados, incluyéndose como valor de referencia el del AM404.

### Ejemplo 3

#### *Determinación de la afinidad receptorial CB<sub>1</sub>*

45 La determinación de la capacidad de unión de los diferentes compuestos sintetizados al subtipo CB<sub>1</sub> del receptor de cannabinoides se ha realizado mediante ensayos de desplazamiento de radioligando *in vitro* utilizando como tejido membranas de cerebelo de rata y [<sup>3</sup>H]-WIN55,212-2 como ligando radioactivo.

50 Las membranas se obtuvieron mediante homogeneización del cerebelo con un Polytron durante 20 segundos en tampón Tris-HCl 50 mM (pH = 7,4) y posterior centrifugación a 48000 g durante 10 minutos a 4°C. Tras varios lavados, el sedimento de membranas se resuspendió en 20 volúmenes de tampón de incubación (Tris-HCl 50 mM, EDTA 1 mM, MgCl<sub>2</sub> 3 mM y BSA libre de ácidos grasos 5 mg/mL) para alcanzar una concentración de proteínas en la suspensión de alrededor de 5 mg/mL.

55 El ensayo de unión se realizó en tubos de borosilicato previamente siliconizados con Sigmacote. Las membranas de cerebelo se incubaron en un volumen final de 0,5 mL de tampón Tris-HCl 50 mM, EDTA 1 mM, MgCl<sub>2</sub> 3 mM y BSA libre de ácidos grasos 5 mg/mL (pH = 7,4) durante 90 minutos a 30°C en presencia o ausencia de un intervalo de concentraciones ( $10^{-5}$ - $10^{-10}$  M) de los diferentes compuestos objeto de estudio y con una concentración de radioligando [<sup>3</sup>H]-WIN55,212-2 de 0,5 nM. La unión inespecífica se determinó en presencia de SR141716A a una concentración de 10  $\mu\text{M}$ .

60 La separación del ligando unido a membrana del ligando libre se realizó mediante filtración a vacío

## ES 2 181 601 B2

utilizando un aparato de filtración múltiple con filtros Whatman GF/C previamente equilibrados en una disolución de BSA 1 mg/mL en tampón Tris-HCl 50 mM (pH = 7,4). Los filtros se lavaron tres veces con 5 mL del mismo tampón y la radioactividad retenida en el filtro se midió en un contador de centelleo  $\beta$ .

5 La unión específica de los compuestos se calculó como la diferencia entre la unión total y la unión inespecífica. El cálculo de la  $CI_{50}$  se ha realizado mediante regresión no lineal de la curva de desplazamiento, obtenida con el programa Prism (GradPad), utilizando la ecuación  $\% \text{ U.E.} = (1 - C^b)/(CI_{50}^b + C^b)$ , donde  $\% \text{ U.E.}$  representa el porcentaje de unión específica del radioligando,  $b$  es la pendiente de la curva y  $C$  la concentración del compuesto objeto de estudio. La conversión de  $CI_{50}$  a  $K_i$  se ha llevado  
10 a cabo mediante la ecuación de Cheng-Prusoff:  $K_i = CI_{50}/(1 + L/K_D)$  donde  $L$  es la concentración de radioligando y  $K_D$  su constante de disociación.

En la Tabla 1 se recogen los datos de afinidad receptorial expresados como  $K_i$  (nM) mostrada por los compuestos sintetizados, incluyéndose como referencia el valor de la afinidad del ligando WINSS,212-2.

15 Ejemplo 4

### *Determinación de la afinidad receptorial CB<sub>2</sub>*

20 La determinación de la capacidad de unión de los diferentes compuestos sintetizados al subtipo CB<sub>2</sub> del receptor de cannabinoides se ha realizado mediante ensayos de desplazamiento de radioligando *in vitro* utilizando como tejido membranas de células HEK293EBNA transfectadas con el receptor CB<sub>2</sub> humano (kit comercial) y [<sup>3</sup>H]-CP55,940 como ligando radioactivo.

25 Las membranas se resuspendieron en tampón de incubación Tris-HCl 50 mM, EGTA 2,5 mM, MgCl<sub>2</sub> 5 mM y BSA libre de ácidos grasos 1 mg/mL (pH = 7,5) para alcanzar una concentración de proteínas en la suspensión de alrededor de 1,44 mg/mL.

30 El ensayo de unión se realizó en tubos de borosilicato previamente siliconizados con Sigmacote. Las membranas de las células se incubaron en un volumen final de 0,2 mL de tampón Tris-HCl 50 mM, EGTA 2,5 mM, MgCl<sub>2</sub> 5 mM y BSA libre de ácidos grasos 1 mg/mL (pH = 7,5) durante 90 minutos a 30°C en presencia o ausencia de un intervalo de concentraciones ( $10^{-5}$ - $10^{-10}$  M) de los diferentes compuestos objeto de estudio y con una concentración de radioligando [<sup>3</sup>H]-CP55,940 de 0,3 nM. La unión inespecífica se determinó en presencia de CP-55,940 a una concentración de 5  $\mu$ M.

35 La separación del ligando unido a membrana del ligando libre se realizó mediante filtración a vacío utilizando un aparato de filtración múltiple con filtros Whatman GF/C previamente equilibrados en una disolución de polietilimina (PEI) al 0,05%. Los filtros se lavaron tres veces con 5 mL de tampón Tris-HCl 50 mM y BSA libre de ácidos grasos 1 mg/mL (pH = 7,4) y la radioactividad retenida en el filtro se midió en un contador de centelleo  $\beta$ .

40 La unión específica de los compuestos se calculó como la diferencia entre la unión total y la unión inespecífica. El cálculo de la  $CI_{50}$  se ha realizado según se detalla en el ejemplo 3.

45 En la Tabla 1 se recogen los datos de afinidad receptorial. expresados como  $K_i$  (nM) mostrada por los compuestos sintetizados, incluyéndose como referencia el valor de la afinidad del ligando WIN55,212-2.

Ejemplo 5

### *Determinación de la afinidad receptorial VR<sub>1</sub>*

50 La determinación de la capacidad de unión de los diferentes compuestos sintetizados al subtipo VR<sub>1</sub> del receptor de vanilloides se ha realizado mediante ensayos de desplazamiento de radioligando *in vitro* utilizando como tejido membranas de médula espinal de rata y [<sup>3</sup>H]-RTX como ligando radioactivo.

55 Las membranas se obtuvieron mediante homogeneización en incubación en tampón HEPES 10 mM, KCl 5 mM, NaCl 5,8 mM, CaCl<sub>2</sub> 0,75 mM, MgCl<sub>2</sub> 2 mM y sacarosa 320 mM (pH = 7,4) y centrifugación a 1000 g durante 10 minutos a 4°C. El sobrenadante se retiró y las membranas se centrifugaron de nuevo a 35000 g durante 30 minutos a 4°C. Finalmente, el sedimento se resuspendió en 10 volúmenes de tampón HEPES 10 mM, KCl 5 mM, NaCl 5,8 mM, CaCl<sub>2</sub> 0,75 mM, MgCl<sub>2</sub> 2 mM y sacarosa 320 mM (pH = 7,4)  
60 para alcanzar una concentración de proteínas en la suspensión de alrededor de 1 mg/mL.

Las membranas de las células se incubaron en un volumen final de 0,5 mL de tampón HEPES 10

## ES 2 181 601 B2

mM, KCl 5 mM, NaCl 5,8 mM, CaCl<sub>2</sub> 0,75 mM, MgCl<sub>2</sub> 2 mM y sacarosa 320 mM (pH = 7,4) durante 60 minutos a 37°C en presencia o ausencia de un intervalo de concentraciones (10<sup>-5</sup>-10<sup>-10</sup> M) de los diferentes compuestos objeto de estudio y con una concentración de radioligando [<sup>3</sup>H]-RTX de 25 pM. La unión inespecífica se determinó en presencia de RTX a una concentración de 1 μM.

5 La reacción se detuvo por enfriamiento en baño de hielo. A continuación se adicionaron 100 μg de glicoproteína ácida α<sub>1</sub> bovina en 50 μL de tampón para disminuir la unión inespecífica. La separación del ligando unido a membrana del ligando libre se realizó mediante centrifugación. Tras centrifugar, el sobrenadante se retiró cuidadosamente y el sedimento se secó. A continuación, se cortó el extremo de los tubos eppendorf los cuales contenían el sedimento y se midió la radioactividad aquí retenida en un contador de centelleo β.

10 La unión específica de los compuestos se calculó como la diferencia entre la unión total y la unión inespecífica. El cálculo de la CI<sub>50</sub> se ha realizado según se detalla en el ejemplo 3.

15 En la Tabla 1 se recogen los datos de afinidad receptorial expresados como K<sub>i</sub> (nM) mostrada por los compuestos sintetizados, incluyéndose como referencia el valor de la afinidad del ligando RTX.

TABLA 1

20

| X  | Y  | Heterociclo   | CI <sub>50</sub> (μM) | K <sub>i</sub> CB <sub>1</sub> (nM) | K <sub>i</sub> CB <sub>2</sub> (nM) | K <sub>i</sub> VR <sub>1</sub> (nM) |
|----|----|---|-----------------------|-------------------------------------|-------------------------------------|-------------------------------------|
| CO | O  |   | 24 ± 14               | > 5000                              | > 5000                              | > 5000                              |
| CO | O  |  | 14 ± 2                | > 5000                              | > 5000                              | a                                   |
| CO | O  |  | 18 ± 7                | > 5000                              | > 5000                              | > 5000                              |
| CO | O  |  | inactivo              | > 5000                              | > 5000                              | > 5000                              |
| CO | O  |  | 3 ± 2                 | > 5000                              | > 5000                              | > 5000                              |
| CO | NH |  | 5 ± 2                 | > 5000                              | > 5000                              | a                                   |
| CO | NH |  | 8 ± 2                 | > 5000                              | > 5000                              | > 5000                              |
| CO | O  |  | b                     | > 5000                              | > 5000                              | -                                   |

60

## ES 2 181 601 B2

TABLA 1 (Continuación)

| X           | Y  | Heterociclo   | $CI_{50}$ ( $\mu$ M) | $K_iCB_1$<br>(nM) | $K_iCB_2$<br>(nM) | $K_iVR_1$<br>(nM)              |
|-------------|----|---|----------------------|-------------------|-------------------|--------------------------------|
| CO          | NH |  | $5,0 \pm 0,7$        | $124 \pm 1$       | $70 \pm 5$        | $> 5000$                       |
| CO          | NH |  | $0,8 \pm 0,4$        | $> 4500$          | $67 \pm 6$        | $> 5000$                       |
| CO          | NH |  | $5,7 \pm 0,6$        | $> 1000$          | $> 1000$          | $> 5000$                       |
| AM404       |    |   | $4 \pm 2$            | $> 5000$          | $> 5000$          | $> 5000$                       |
| WINSS,212-2 |    |   |                      | $4,5 \pm 0,4$     | $3,9 \pm 0,8$     |                                |
| RTX         |    |   |                      |                   |                   | $(39,8 \pm 0,9) \cdot 10^{-3}$ |

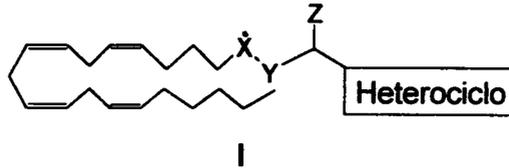
<sup>a</sup> Estos compuestos presentan una cierta afinidad por el receptor  $VR_1$  ( $K_i < 5000$  nM).

<sup>b</sup> Este compuesto presenta una curva de inhibición distinta que no ajusta a la tendencia sigmoideal dosis-respuesta característica del resto de los compuestos.

REIVINDICACIONES

1. Compuestos de fórmula general I:

5



10

sus estereoisómeros y sus mezclas, y las sales y solvatos farmacéuticamente aceptables, en la que:

15

X es CO, CS o CH<sub>2</sub>.

Y es CH<sub>2</sub>, O, S, NH o NR (R es alquilo, alquilarilo o arilo).

20

Z es H o un grupo alquilo, alquilarilo o arilo.

25

Heterociclo es una subunidad monocíclica aromática con uno o dos heteroátomos (tiofeno, pirrol, furano, isoxazol, furano sustituido) con la provisión que no es piridina, o una subunidad monocíclica alifática con uno o dos heteroátomos (con la provisión que no es un sistema de 1,3-dioxolano) y unidades metilénicas opcionalmente sustituidas (con la provisión que el sustituyente no es un grupo hidroxilo) o los derivados benzofusionados de ambas subunidades.

30

2. Compuestos según la reivindicación 1, donde X es CO o CS; Y es NH o NR (R es alquilo, alquilarilo o arilo); Z es H, alquilo, alquilarilo o arilo y el heterociclo es una subunidad monocíclica aromática con uno o dos heteroátomos (tiofeno, pirrol, furano, isoxazol, furano sustituido) con la provisión que no es piridina, o una subunidad monocíclica alifática con uno o dos heteroátomos (con la provisión que no es un sistema de 1,3-dioxolano) y unidades metilénicas opcionalmente sustituidas (con la provisión que el sustituyente no es un grupo hidroxilo) o los derivados benzofusionados de ambas subunidades.

35

3. Compuestos según la reivindicación 1, donde X es CO o CS; Y es O; Z es H, alquilo, alquilarilo o arilo y el heterociclo es una subunidad monocíclica aromática con uno o dos heteroátomos (tiofeno, pirrol, furano, isoxazol, furano sustituido) con la provisión que no es piridina, o una subunidad monocíclica alifática con uno o dos heteroátomos (con la provisión que no es un sistema de 1,3-dioxolano) y unidades metilénicas opcionalmente sustituidas (con la provisión que el sustituyente no es un grupo hidroxilo) o los derivados benzofusionados de ambas subunidades.

40

45

4. Compuestos según la reivindicación 1, donde X es CO o CS; Y es CH<sub>2</sub>; Z es H, alquilo, alquilarilo o arilo y el heterociclo es una subunidad monocíclica aromática con uno o dos heteroátomos (tiofeno, pirrol, furano, isoxazol, furano sustituido) con la provisión que no es piridina, o una subunidad monocíclica alifática con uno o dos heteroátomos (con la provisión que no es un sistema de 1,3-dioxolano) y unidades metilénicas opcionalmente sustituidas (con la provisión que el sustituyente no es un grupo hidroxilo) o los derivados benzofusionados de ambas subunidades.

50

5. Compuestos según la reivindicación 1, donde X es CH<sub>2</sub>; Y es O; Z es H, alquilo, alquilarilo o arilo y el heterociclo es una subunidad monocíclica aromática con uno o dos heteroátomos (tiofeno, pirrol, furano, isoxazol, furano sustituido) con la provisión que no es piridina, o una subunidad monocíclica alifática con uno o dos heteroátomos (con la provisión que no es un sistema de 1,3-dioxolano) y unidades metilénicas opcionalmente sustituidas (con la provisión que el sustituyente no es un grupo hidroxilo) o los derivados benzofusionados de ambas subunidades.

55

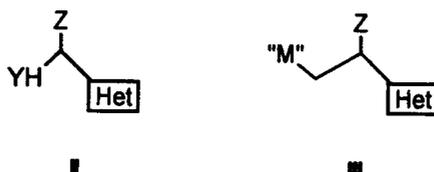
60

6. Compuestos según la reivindicación 1, donde X es CH<sub>2</sub>; Y es NH o NR (R representa alquilo, alquilarilo o arilo); Z es H, alquilo, alquilarilo o arilo y el heterociclo es una subunidad monocíclica aromática con uno o dos heteroátomos (tiofeno, pirrol, furano, isoxazol, furano sustituido) con la provisión que no es piridina, o una subunidad monocíclica alifática con uno o dos heteroátomos (con la provisión que no es un sistema de 1,3-dioxolano) y unidades metilénicas opcionalmente sustituidas (con la provisión que el sustituyente no es un grupo hidroxilo) o los derivados benzofusionados de ambas subunidades.

## ES 2 181 601 B2

7. Compuestos según la reivindicación 1, donde X es CO; Y es NH o O; Z es H y el heterociclo es una subunidad monocíclica aromática con un heteroátomo (tiofeno o furano).

8. Procedimiento para la preparación de compuestos de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores **caracterizado** por la reacción de II o III



con el derivado del ácido araquidónico conveniente donde Y es O, S, NH, o NR (R es alquilo, alquilarilo o arilo), M es MgCl o Li, Z es H, alquilo, alquilarilo o arilo y el heterociclo es una subunidad monocíclica aromática con uno o dos heteroátomos (tiofeno, pirrol, furano, isoxazol, furano sustituido) con la provisión que no es piridina, o una subunidad monocíclica alifática con uno o dos heteroátomos (con la provisión que no es un sistema de 1,3-dioxolano) y unidades metilénicas opcionalmente sustituidas (con la provisión que el sustituyente no es un grupo hidroxilo) o los derivados benzofusionados de ambas subunidades.

9. Composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente efectiva de cualquiera de los productos definidos en las reivindicaciones de la 1 a la 7 junto con excipientes farmacéuticamente aceptables.

10. Uso de un compuesto definido en cualquiera de las reivindicaciones de la 1 a la 7, para la preparación de un medicamento para el tratamiento de enfermedades neurodegenerativas y de procesos tumorales.

11. Uso de un compuesto definido en cualquiera de las reivindicaciones de la 1 a la 7, para la preparación de un medicamento para el tratamiento del corea de Huntington o de la esclerosis múltiple.

12. Uso de un compuesto definido en cualquiera de las reivindicaciones de la 1 a la 7, para la preparación de un medicamento para el tratamiento tumores de próstata y gliomas malignos.

40

45

50

55

60



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

① ES 2 181 601

② Nº de solicitud: 200101769

③ Fecha de presentación de la solicitud: **27.07.2001**

④ Fecha de prioridad:

## INFORME SOBRE EL ESTADO DE LA TÉCNICA

⑤ **Int. Cl.7:** C07C 233/21, 69/587, A61K 31/232, 31/165

### DOCUMENTOS RELEVANTES

| Categoría | Documentos citados   | Reivindicaciones afectadas |
|-----------|--|----------------------------|
| Y         | WO 0032200 A (A. MAKRIYANNIS et al.) 08.06.2000, reivindicaciones; tabla 1.  | 1-12                       |
| Y         | WO 9964389 A (A. MAKRIYANNIS et al.) 16.12.1999, reivindicaciones 1,8; tabla 1 AM 1191.  | 1-12                       |
| A         | WO 9745407 A (UNIVERSITY OF CONNECTICUT) 04.12.1997, reivindicaciones.   | 1-12                       |
| A         | WO 0128498 A (UNIVERSITY OF CONNECTICUT) 26.04.2001, reivindicaciones.   | 1-12                       |
| A         | BASE DE DATOS CAPLUS en STN, AN 1999:314488 & Proc. Nat. Acad. Sci., USA, 1999, Vol. 96, páginas 5802-5807. D. PIOMELLI et al. "Structural determinants for recognition and translocation by the anandamide transporter". Resumen. | 1-12                       |

#### Categoría de los documentos citados

X: de particular relevancia

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

A: refleja el estado de la técnica

O: referido a divulgación no escrita

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

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

#### El presente informe ha sido realizado

para todas las reivindicaciones

para las reivindicaciones nº:

|   |   |               |
|---|---|---------------|
| <b>Fecha de realización del informe</b><br>05.10.2001 | <b>Examinador</b><br>P. Fernández Fernández | Página<br>1/1 |
|---|---|---------------|