

(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
27 de Junio de 2002 (27.06.2002)

PCT

(10) Número de Publicación Internacional
WO 02/50018 A1

(51) Clasificación Internacional de Patentes⁷:
C07C 233/23, 215/26, A61K 31/133, A61P 3/00

Inv. Quim. y Amb. J. Pascual Vila, Consejo Superior de Investigaciones Científicas, C/Jorge Girona Salgado, 18-26, 08034 BARCELONA (ES).

(21) Número de la solicitud internacional: PCT/ES01/00486

(74) Mandatario: REPRESA SÁNCHEZ, Domingo; CONSEJO SUPERIOR DE INVESTIGACIONES CIENTÍFICAS, C/SERRANO, 113, E-28006 MADRID (ES).

(22) Fecha de presentación internacional:
14 de Diciembre de 2001 (14.12.2001)

(25) Idioma de presentación: español

(81) Estados designados (nacional): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, PH, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZW.

(26) Idioma de publicación: español

(30) Datos relativos a la prioridad:
200003045
19 de Diciembre de 2000 (19.12.2000) ES

(71) Solicitante (para todos los Estados designados salvo US):
CONSEJO SUPERIOR DE INVESTIGACIONES CIENTÍFICAS [ES/ES]; C/SERRANO, 117, 28006 MADRID (ES).

(84) Estados designados (regional): patente ARIPO (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), patente euroasiática (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), patente europea (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, TR), patente OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

(72) Inventores; e

(75) Inventores/Solicitantes (para US solamente): FABRIAS DOMINGO, Gemma [ES/ES]; Insto. Inv. Quim. y Amb. J. Pascual Vila, Consejo Superior de Investigaciones Científicas, C/Jorge Girona Salgado, 18-26, 08034 BARCELONA (ES). LLEBARIA SOLDEVILA, Amadeo [ES/ES]; Insto. Inv. Quim. y Amb. J. Pascual Vila, Consejo Superior de Investigaciones Científicas, C/Jorge Girona Salgado, 18-26, 08034 BARCELONA (ES). TRIOLA GUILLEM, Gemma [ES/ES]; Insto.

Publicada:
— con informe de búsqueda internacional

Para códigos de dos letras y otras abreviaturas, véase la sección "Guidance Notes on Codes and Abbreviations" que aparece al principio de cada número regular de la Gaceta del PCT.

(54) Title: DIHYDROCERAMIDE DESATURASE INHIBITORS.

(54) Título: INHIBIDORES DE LA DIHIDROCERAMIDA DESATURASA.

(57) Abstract: The invention relates to derivatives of cyclopropenylceramide used as desaturase inhibitors characterised by the general formula I, wherein R1 may be an alkyl, alkenyl, alkynyl, aryl or any heterocyclic group, n can have any value whatsoever, be branched or not and contain unsaturations, and R2 and R3 can have the same or different values, represent aryl, heteroaryl, alkyl or acyl groups with one or more unsaturations in the chain, which may be branched or not and substituted by OH groups. The members of this new class of compounds have demonstrated an extraordinary activity as inhibitors of dihydroceramide desaturase and of ceramide biosynthesis and are useful for the treatment of pathologies associated with increases in intracellular ceramide levels.

(57) Resumen: Derivados de ciclopropenilceramida como inhibidores de desaturasas caracterizados por la fórmula general I, en la que R1 puede ser un grupo alquilo, alqueno, alquino, arilo o cualquier heterociclo, n puede tener cualquier valor y estar ramificada o no y contener insaturaciones y R2 y R3 pueden tener el mismo o distinto valor, representan grupos arilo, heteroarilo, alquilo o acilo con una o varias insaturaciones en la cadena, que puede estar ramificada o no, y sustituida con grupos OH. Miembros de esta nueva clase de compuestos han mostrado una extraordinaria actividad como inhibidores de la dihidroceramida desaturasa y de la biosíntesis de ceramida y son de utilidad para el tratamiento de patologías asociadas a aumentos en los niveles de ceramida intracelular.



WO 02/50018 A1

TITULO

Inhibidores de la dihidroceramida desaturasa.

SECTOR DE LA TECNICA

El presente invento es de interés para el sector farmacéutico. Se refiere a un método para
5 disminuir los niveles intracelulares de ceramida consistente en la inhibición de la
dihidroceramida desaturasa. Los compuestos que se describen pueden ser útiles para el
tratamiento de enfermedades asociadas a un aumento de los niveles intracelulares de
ceramida, tanto en humanos como en veterinaria.

ESTADO DE LA TECNICA

10 La ceramida es un importante efector lipídico (Hannun, J. Biol. Chem. 269:3125 (1994),
Merrill, Jr., Nutr. Rev. 50:78 (1992), Kolesnick and Fuks, J. Exp. Med. 181:1949 (1995),
Chao, Mol. Cell. Neurosci. 6:91 (1995), Liscovitch, Trends Biochem. Sci. 17:393 (1992)).
Existen una serie de agentes extracelulares y de estrés, como son el factor de necrosis
tumoral α , la interleuquina-1 β , la 1- α -25-dihidroxitamina D₃, neurotrofinas, el ligando Fas,
15 dexametasona, agentes quimioterápicos, radiaciones ionizantes etc. que procovan un
aumento de los niveles endógenos de ceramida (Hannun, J. Biol. Chem. 269:3125 (1994),
Hannun and Obeid, Trends Biochem. Sci. 20:73 (1995), Ballou et al, J. Biol. Chem.
267:20044 (1992), Quintans et al, Biochem. Biophys. Res. Commun. 202:710 (1994),
Dobrowsky et al, Science 265:1596 (1994), Yanaga and Watson, FEBS Lett. 314:297
20 (1992), Dressler and Kolesnick, Science 255:1715 (1992)). La ceramida intracelular
inteviene como mediador, en respuesta a estímulos externos, en importantes procesos tales
como la diferenciación celular, apoptosis, supresión del crecimiento celular, etc. En este
sentido, se ha demostrado que análogos exógenos de ceramida son capaces de provocar
estos mismos efectos en distintos tipos de células (Hannun, J. Biol. Chem. 269:3125 (1994),
25 Okazaki et al, J. Biol. Chem. 265:15823 (1990), Bielawska et al, FEBS Lett. 307:211
(1992), Obeid et al, Science 259:1769 (1993), Laulederkind et al, J. Exp. Med. 182:599
(1995), Goldkorn et al, J. Biol. Chem. 266:16092 (1991)).

La relevancia de la ceramida en fisiología celular se ha demostrado también mediante estudios en los que se examina la actividad específica de análogos de ceramida. Así, por ejemplo, se ha comprobado que la D-eritro-*N*-acetilesfingosina exhibe actividades semejantes a las de la ceramida natural (Bielawska et al, J. Biol. Chem. 268:26226 (1993),
5 Fishbein et al, J. Biol. Chem. 268:9255 (1993)), mientras que su análogo saturado (D-eritro-*N*-acetildihidroesfingosina), sin el doble enlace en posiciones 4,5, carece de los efectos de la ceramida (Bielawska et al, J. Biol. Chem. 268:26226 (1993), Tepper et al, Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A. 92:8443 (1995)), si bien ambos compuestos se incorporan y metabolizan de forma prácticamente idéntica (Bielawska et al, J. Biol. Chem. 268:26226 (1993)), lo cual
10 sugiere que la falta de actividad del derivado saturado se debe a su incapacidad para interaccionar con dianas celulares relevantes. Efectivamente, la D-eritro-*N*-acetilesfingosina, pero no la D-eritro-*N*-acetildihidroesfingosina, activa la proteínfosfatasa CAPP in vitro (Fishbein et al, J. Biol. Chem. 268:9255 (1993), Dobrowsky et al, J. Biol. Chem. 268:15523 (1993)).

15 Por otra parte, algunos de los efectos originados por la ceramida se han podido conseguir mediante manipulación del metabolismo de la misma. Por ejemplo, por adición de esfingomielinasa bacteriana, que cataliza la hidrólisis de esfingomielina a ceramida, se produce una acumulación de ceramida y se consiguen los mismos efectos que mediante adición de ceramidas permeables (Okazaki et al, J. Biol. Chem. 264:19076 (1989), Mathias
20 et al, Science 259:519 (1993)). En otro ejemplo, el PDMP y compuestos relacionados, que inhiben la glicosilación de la ceramida (Abe et al, J. Biochem. (Tokyo), 111:191 (1992)) también conducen a un aumento de los niveles intracelulares de la misma, produciéndose una serie de efectos similares a los conseguidos con análogos de ceramida.

Todos estos, junto con otros precedentes, han llevado a establecer un papel crucial de la
25 ceramida en la regulación de distintos aspectos de la biología celular.

La ceramida es la molécula central en la biosíntesis de esfingolípidos y glicoesfingolípidos. La ceramida se origina intracelularmente mediante dos rutas metabólicas: la anabólica y la catabólica. En esta última, la ceramida se genera mediante hidrólisis de glicoesfingolípidos catalizada por hidrolasas o hidrólisis de esfingomielina, siendo esta última conocida como el

“ciclo de la esfingomielina”. La hidrólisis de la esfingomielina está mediada por esfingomielinasas (ácida o neutra), las cuales se activan por una serie de ligandos naturales (TNF α , interleucinas etc.) y también por señales de stress celular, como radiaciones ionizantes, fármacos etc. Alternativamente, la hidrólisis de fosfato de 1- esfingosina mediante una fosfatasa, seguida de acilación del grupo amino, conduce también a ceramida.

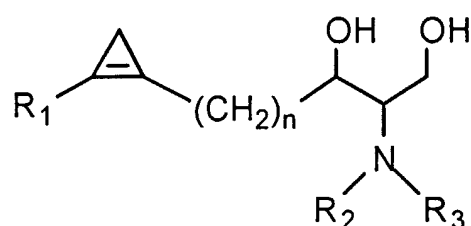
La biosíntesis *de novo* de la ceramida (ruta anabólica) se inicia por condensación de la serina con la palmitoil CoA para formar 3-cetodihidroesfingosina, que es después reducida a dihidroesfingosina. Mediante acilación de la dihidroesfingosina se genera la dihidroceramida, la cual, por acción de una desaturasa, es transformada en ceramida. Una vez biosintetizada, la ceramida sirve de precursora de lípidos más complejos, como son esfingomielina y glicosfingolípidos (cerebrósidos, gangliósidos etc.) (Hannun, J. Biol. Chem. 269:3125 (1994), Wiegandt in Glycolipids (Weigandt, ed) pp. 199-259, Elsevier, New York (1985), Merrill, Jr. and Jones, Biochim. Biophys. Acta 1044:1 (1990), Van Echten and Sandhoff J. Biol. Chem. 268:53412 (1993), Hakomori, Annu. Rev. Biochem. 50:733 (1981)). La transformación de ceramida en esfingomielina implica la transferencia de fosfato de colina desde una molécula de fosfatidilcolina al C1-OH de la ceramida, generándose diacilglicerol, que es otro importantísimo mediador de señales celulares. Finalmente, la ceramida puede transformarse, mediante hidrólisis de la función amida por acción de ceramidasa, en esfingosina, (Hannun, J. Biol. Chem. 269:3125 (1994), Spence et al, Biochem. Cell Biol. 64:400 (19867), Slife et al, J. Biol. Chem. 264:10371 (1989)). la cual, a su vez, es fosforilada en C1-OH por una kinasa, dando lugar al fosfato de 1-esfingosina, que es también un mediador lipídico de gran relevancia. Mediante la esfingosina-1-fosfato liasa, el fosfato de 1-esfingosina puede ser transformado en fosfato de etanolamina y 2-hexadecenal.

Existen varias enfermedades que derivan o están asociadas a un acúmulo de ceramida y consiguiente inducción de apoptosis. Por lo tanto, el desarrollo de moléculas capaces de bloquear las enzimas productoras de la misma constituye una aproximación al descubrimiento de nuevos fármacos. En este contexto, existen varios inhibidores descritos, tanto en publicaciones científicas como en patentes, para varias de las enzimas implicadas en la biosíntesis y metabolización de ceramida, que se encuentran recopilados en una revisión

reciente [kolter, T.; Sandhoff, K. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1999**, *38*, 1532-1568]. Sin embargo, no se ha descrito nunca un inhibidor de dihidroceramida desaturasa.

DESCRIPCION DETALLADA DE LA INVENCION

Hasta el momento, no existe ningún inhibidor de la dihidroceramida desaturasa. Puesto que
5 la dihidroceramida desaturasa es la última enzima en la biosíntesis de novo de ceramida, cabe esperar que los compuesto del tipo I



sean de utilidad para el tratamiento de patologías derivadas de una acumulación de ceramida intracelular por aumento de la biosíntesis *de novo* de la ceramida. Una de estas
10 enfermedades es, por ejemplo, la diabetes asociada a obesidad, donde un acúmulo de ácidos grasos saturados conlleva a un aumento en la biosíntesis de novo de ceramida en las células beta pancreáticas, con consiguiente inducción de apoptosis y destrucción de dichas células beta. La patente mundial WO 9944598 describe la utilización de fumonisina, un inhibidor de la N-aciltransferasa de la dihidroesfingosina y, por tanto, inhibidor de la biosíntesis de novo
15 de la ceramida, como método para la prevención de la destrucción de las células beta pancreáticas y tratamiento de la diabetes asociada a obesidad. Otras patologías derivadas de apoptosis exacerbada inducida por acúmulo de ceramida pueden también tratarse con los compuestos del tipo I. La presente invención resulta del conocimiento de que determinados ácidos grasos ciclopropénicos de estructura concreta inhiben de forma potente y selectiva las
20 desaturasas de ácidos grasos (Salaun, J. ; Baird, M. S. *Curr. Med. Chem.* **1995**, *2*, 511-452, Johnson, A. R.; Pearson, J. A.; Shenstone, F. S. ; Fogerty, A. C. *Nature* **1967**, *214*, 1244-1245, Johnson, A. R.; Fogerty, A. C.; Pearson, J. A.; Shenstone, F. S. ; Bersten, A. M. *Lipids* **1968**, *4*, 265-269, Fogerty, A. C.; Johnson, A. R. ; Pearson, J. A. *Lipids* **1972**, *7*, 335-338, Clark, J. R. ; Kircher, H. W. *Lipids* **1972**, *7*, 769-772, Raju, P. K. ; Reiser, R. J. *Biol. Chem.* **1967**, *242*, 379-384, Allen, E.; Johnson, A. R.; Fogerty, A. C.; Pearson, J. A. ;
25

Shenstone, F. S. *Lipids* **1967**, *2*, 419-423, Jeffcoat, R. ; Pollard, M. R. *Lipids* **1977**, *12*, 480-485, Ory, R. L. ; Altschul, A. M. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* **1964**, *17*, 12-16, Pande, S. V. ; Mead, J. F. *J. Biol. Chem.* **1970**, *245*, 1856-1861, Arsequell, G.; Fabrias, G. ; Camps, F. *Insect Biochem.* **1989**, *19*, 623-627, Gosalbo, L.; Fabrias, G.; Arsequell, G. ;
5 Camps, F. *Insect Biochem. and Molec. Biol.* **1992**, *22*, 687-690, Gosalbo, L.; Fabrias, G. ; Camps, F. *Arch. Insect Biochem. Physiol.* **1994**, *26*, 279-286, Fabrias, G.; Gosalbo, L.; Quintana, J. ; Camps, F. *J. Lipid Res.* **1996**, *37*, 1503-1509, Fabrias, G.; Barrot, M. ; Camps, F. *Insect Biochem Molec Biol* **1995**, *25*, 655-660, Ando, T.; Ikemoto, K.; Ohno, R. ; Yamamoto, M. *Arch. Insect Biochem. Physiol.* **1998**, *37*, 8-16, Ando, T.; Ohno, R.;
10 Ikemoto, K. ; Yamamoto, M. *J. Agric. Food Chem.* **1996**, *44*, 3350-3354). Por lo tanto, por analogía, se esperaba que los compuestos del tipo **I** resultaran inhibidores de la dihidroceramida desaturasa.

Sin que ello presuponga una limitación en la aplicación de la presente invención que se define en las reivindicaciones especificadas más adelante, algunos aspectos de la presente
15 invención se describen con detalle en los ejemplos que siguen.

EXPLICACION DE LOS DIBUJOS

Figura 1. Esquema de síntesis de los compuestos del tipo I. Las etapas de la síntesis son: a/ HBr gas, bromuro de tetraetilamonio, b/ tribromometano, bromuro de cetiltribencilamonio, disolución acuosa de hidróxido sódico al 50%; c/ 1, n-Butil-litio en tetrahidrofurano, 2,
20 aldehído de Garner en tetrahidrofurano; 3, cromatografía en columna; d/ 1, triflato de trimetilsililo, 2,6-lutidina en tetrahidrofurano, 2, cloruro de octanoilo/piridina en metanol/cloroformo.

Figura 2. Efecto del compuesto **Ia**, donde R_1 es $C_{13}H_{27}$ y R_2 es C_8H_{17} , sobre la dihidroceramida desaturasa. Los ensayos se efectúan por incubación con microsomas del
25 inhibidor **Ia**, a las dosis indicadas, el sustrato enzimático (N-octanoildihidroesfingosina) y NADH. Las cantidades de producto desaturado formado se calculan en base a un estándar interno (N-hexanoilesfingosina).

EJEMPLOS

Ejemplo 1:

Síntesis de Ia

El compuesto **Ia** se sintetiza mediante condensación del (*S*)-(-)-4-formil-2,2-dimetil-3-oxazolidincarboxilato de *terc*-butilo (aldehído de Garner) con el 2-tridecil-1-ciclopropenil-litio, obtenido a partir del 1-pentadecino siguiendo la secuencia de reacciones que se describen en Al Dulayami, J.R.; Baird, M.S.; Simpson, M.J.; Nyman, S. *Tetrahedron* **1996**, *52*, 12509-12520. Se añaden 2 equivalentes de *n*-butil-litio (disolución 1.5 M en hexano) a 1 equivalente de tribromociclopropano (**i**) disuelto en tetrahidrofurano anhidro manteniendo la temperatura por debajo de -50 °C y se deja subir lentamente la temperatura hasta 0 °C. A la disolución resultante se añade 1 equivalente del aldehído de Garner, manteniendo la temperatura por debajo de -65 °C. Tras dos horas de agitación se añade disolución saturada de cloruro amónico y se extrae con éter dietílico. La evaporación del éter conduce a una mezcla de alcoholes diastereoméricos *eritro*- y *treo*-**ii** (7:3), que se separan por cromatografía cuidadosa en columna sobre gel de sílice eluyendo con una mezcla de acetato de etilo/hexano 10:1. Cada uno de los diastereómeros se desprotege con triflato de trimetilsililo de acuerdo con el procedimiento descrito por Sakaitani, M.; Ohfuné, Y. *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 870-876, obteniéndose así los aminodiolos **iii**. Por acilación de la amina con cloruro de octanoilo se obtiene el producto final **Ia** (figura 2).

20 Datos espectroscópicos de Ia

IR (NaCl): 1550, 1644, 3010, 3287 cm⁻¹.

¹³C NMR (300 MHz, CDCl₃): 8.37 (CH₂), 14.04 (CH₃), 14.10 (CH₃), 22.59 (CH₂), 22.67 (CH₂), 25.71 (CH₂), 25.84 (CH₂), 27.29 (CH₂), 29.99 (CH₂), 29.20 (CH₂), 29.34 (CH₂), 29.44 (CH₂), 29.57 (CH₂), 29.64 (CH₂), 31.66 (CH₂), 31.90 (CH₂), 36.7 (CH₂), 25 53.70 (CHNH), 63.21 (CH₂OH), 70.66 (CHOH), 107.53 (CH), 115.50 (CH), 173.98 (NHCOR).

^1H NMR (200 MHz, CDCl_3): 0.87 (t, 6H, $J=6.2$), 1.01 (s, 1H), 1.25 (s, 28H), 1.60 (m, 4H), 2.24 (t, 2H, $J=7.2$), 2.45 (dt, 2H, $J=7.6$, $J'=1.2$), 3.71 (dd, 1H, $J=11.4$, $J'=3.4$), 3.87 (dd, 1H, $J=11.2$, $J'=4$), 4.18 (m, 1H), 4.85 (s, 1H), 6.37 (d, 1H NH).

Ejemplo 2:

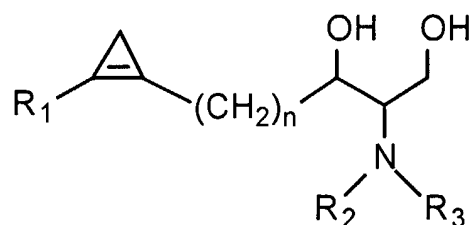
5 Evaluación de la actividad inhibidora de la dihidroceramida desaturasa de I.

La actividad inhibidora de los compuestos del tipo I que se reivindican en esta patente se ensayo sobre microsomas de hígado de rata, preparados según se describe en [Michael, C.van Echten-Deckert, G.; Rother, J.; Sandhoff, K.; Wang, E.; Merrill, A. H. *J. Biol. Chem.* 1997, 272, 22432-22437]. La actividad dihidroceramida desaturasa se determinó siguiendo el procedimiento descrito en Michel, C.van Echten-Deckert, G.; Rother, J.; Sandhoff, K.; Wang, E.; Merrill, A. H. *J. Biol. Chem.* 1997, 272, 22432-22437, con las modificaciones que se especifican a continuación: el compuesto Ia, a dosis crecientes de 0, 0,6, 1,25, 2,5, 5 y 10 nmoles, se solubilizó en BSA-etanol 9:1 (100 μL) y sobre la disolución resultante se añadieron 10 nmoles de sustrato disueltos en 10 μL de etanol. Sobre esta disolución se añadieron 0,3 mg de la suspensión microsomal conteniendo la desaturasa, 30 μL de una disolución 1 μM de NADH en tampón de fosfatos 0,1 M, pH 7,5. La suspensión se incubó a 37°C durante 30 minutos y las reacciones se terminaron mediante adición de 0.5 mL de cloroformo conteniendo 1 nmol de *N*-hexanoilesfingosina como estandar interno para cuantificar. Los lípidos se extrajeron repetidamente con cloroformo (2 x 250 μL) y los extractos orgánicos reunidos se evaporaron a sequedad con una corriente de nitrógeno. El residuo resultante se trató con 50 μL de *bis*-trimetilsililtrifluoroacetamida a 25 °C durante 60 minutos. Después de este tiempo, se añadieron 50 μL de cloroformo y las muestras se conservaron a -80°C hasta su análisis. Los análisis se llevaron a cabo mediante cromatografía de gases acoplada a espectrometría de masas en impacto electrónico (70 eV), empleando un cromatógrafo Fisons serie 8000 acoplado a un detector selectivo de masas Fisons MD-800. El sistema estaba equipado con una columna capilar Hewlett Packard HP-1 (30 m x 0.20 mm).

Los análisis de los extractos lipídicos revelaron que el efecto de **Ia** sobre la dihidroceramida desaturasa es dependiente de la dosis, con una IC_{50} , sin preincubación, de $0,052 \mu\text{M}$ (Figura 2).

REIVINDICACIONES

1. Derivados de ciclopropenilceramida como inhibidores de desaturasas caracterizados por la fórmula general I en la que R1 puede ser un grupo alquilo, alquenilo, alquinilo o arilo o cualquier heterociclo, n puede tener cualquier valor y estar ramificada o no, sustituida
5 o no y contener insaturaciones y R2 y R3 pueden tener el mismo o distinto valor, representan grupos arilo, heteroarilo, alquilo o acilo con una o varias insaturaciones en la cadena, que pueden estar ramificadas o no, y sustituidas o no.



2. Utilización de derivados de ciclopropenilceramida según reivindicación 1 como
10 inhibidores de la dihidroceramida desaturasa.

1/2

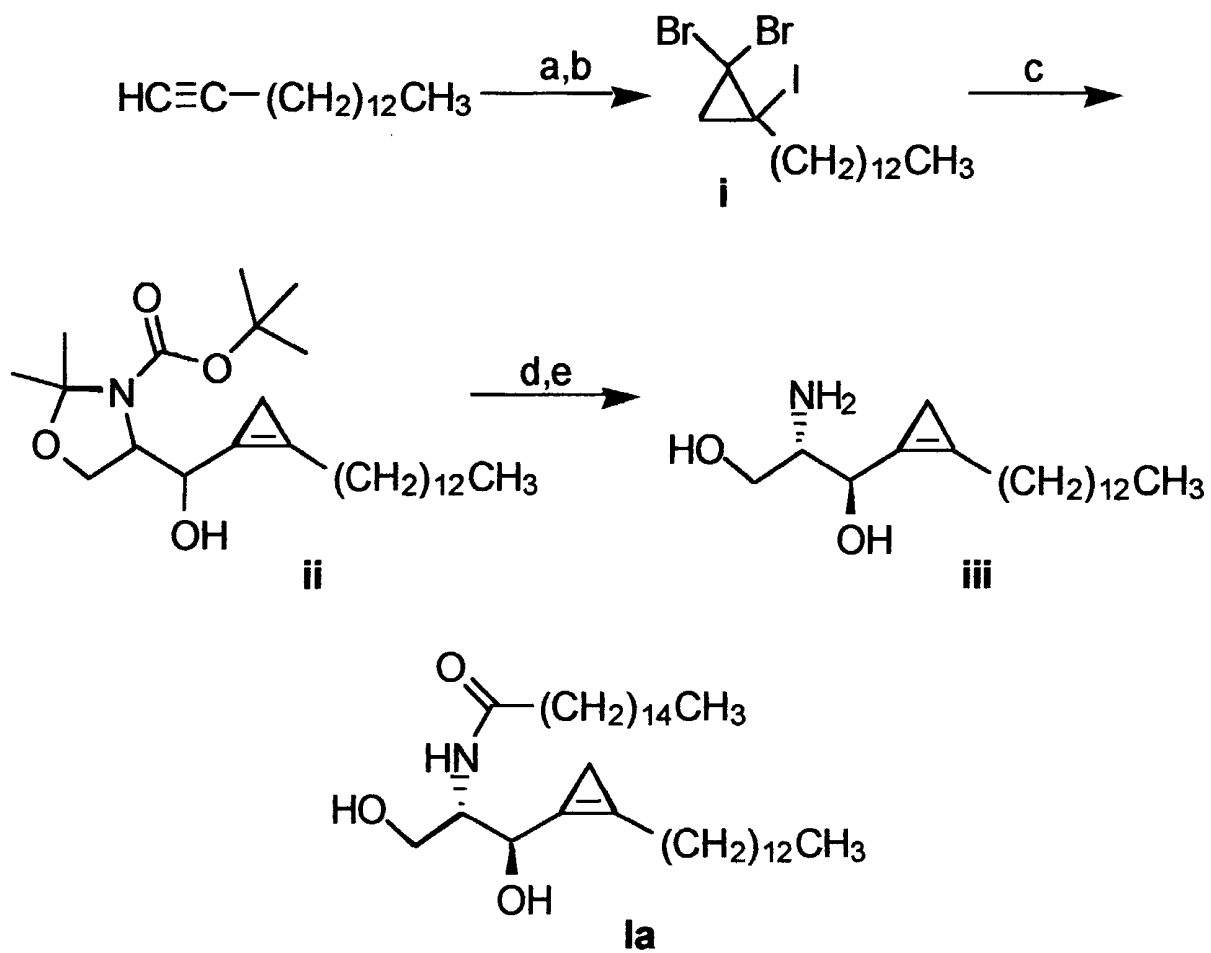
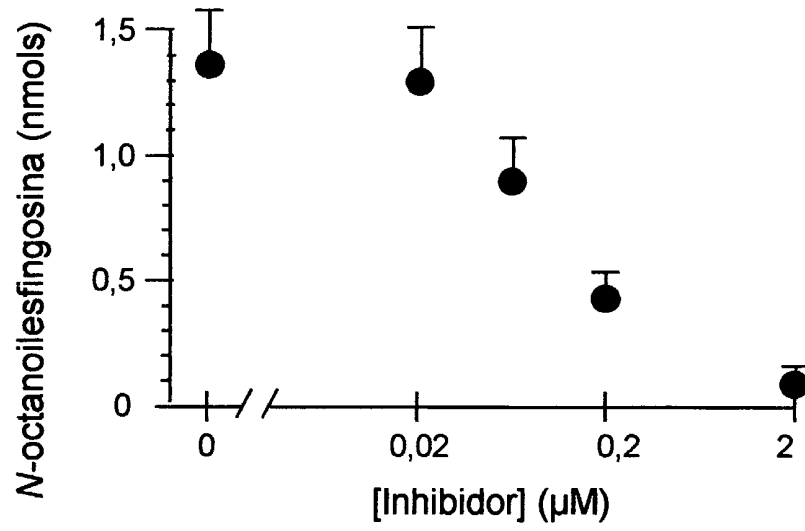


Figura 1

2/2

**Figura 2**

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/ES 01/00486

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER		
IPC7 C07C 233/23, C07C 215/26, A61K 31/133, A61P 3/00		
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)		
IPC7 C07C 233, C07C 215		
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)		
REGISTRY, CA, BETLSTEIN, EPODOC, CIBEPAT, WPI		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
P,X	TRIOLA, G y col. Synthesis of a Cyclopropene Analogue of Ceramide, a Potent Inhibitor of Dihydroceramide Desaturase. Angewandte Chemie International Ed.18 may 2001, Vol. 40, N° 10, pages 1960-1962; scheme 2, composed by RN 363174-07-6; page 1960.	1, 2
A	FOGERTY, A.C. y col. Ring Position in Cyclopropene Fatty Acids and Stearic Acid Desaturation in Hen Liver. Lipids,1972, Vol.7, pages 335-338.	1, 2
A	KOLTER, T. y col. Sphingolipids-Their Metabolic Pathways and the Pathobiochemistry of Neurodegenerative Diseases. Angew. Chem. Int. Ed. 1999, Vol. 38, pages 1532-1568; pages 1540-1543.	1, 2
A	EP 590650 A (MITSUBISHI KASEI CORPORATION) 06.04.1994; formula I, abstract.	1
<input type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input checked="" type="checkbox"/> 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 such 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		Date of mailing of the international search report
15 February 2002 (15.02.02)		27 February 2002 (27.02.02)
Name and mailing address of the ISA/ S.P.T.O		Authorized officer
Facsimile No.		Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/ES 01/00486

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
EP 590650 A	06.04.1994	DE 69325062D D US 5395958 A JP 6122664 A JP 6122659 A JP 6122662 A	01.07.1999 07.03.1995 06.05.1994 06.05.1994 06.05.1994

INFORME DE BUSQUEDA INTERNACIONAL

Solicitud internacional nº
PCT/ES 01/00486

<p>A. CLASIFICACIÓN DEL OBJETO DE LA SOLICITUD</p> <p>CIP⁷ C07C 233/23, C07C 215/26, A61K 31/133, A61P 3/00 De acuerdo con la Clasificación Internacional de Patentes (CIP) o según la clasificación nacional y la CIP.</p>																	
<p>B. SECTORES COMPRENDIDOS POR LA BÚSQUEDA</p> <p>Documentación mínima consultada (sistema de clasificación, seguido de los símbolos de clasificación)</p> <p>CIP⁷ C07C 233, C07C 215</p> <p>Otra documentación consultada, además de la documentación mínima, en la medida en que tales documentos formen parte de los sectores comprendidos por la búsqueda</p> <p>Bases de datos electrónicas consultadas durante la búsqueda internacional (nombre de la base de datos y, si es posible, términos de búsqueda utilizados)</p> <p>REGISTRY, CA, BETLSTEIN, EPODOC, CIBEPAT, WPI</p>																	
<p>C. DOCUMENTOS CONSIDERADOS RELEVANTES</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Categoría*</th> <th>Documentos citados, con indicación, si procede, de las partes relevantes</th> <th>Relevante para las reivindicaciones nº</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>P,X</td> <td>TRIOLA, G y col. Synthesis of a Cyclopropene Analogue of Ceramide, a Potent Inhibitor of Dihydroceramide Desaturase. Angewandte Chemie International Ed.18 mayo 2001, Vol. 40, Nº 10, páginas 1960-1962; esquema 2, compuesto con RN 363174-07-6; página 1960.</td> <td>1, 2</td> </tr> <tr> <td>A</td> <td>FOGERTY, A.C. y col. Ring Position in Cyclopropene Fatty Acids and Stearic Acid Desaturation in Hen Liver. Lipids, 1972, Vol.7, páginas 335-338.</td> <td>1, 2</td> </tr> <tr> <td>A</td> <td>KOLTER, T. y col. Sphingolipids-Their Metabolic Pathways and the Pathobiochemistry of Neurodegenerative Diseases. Angew. Chem. Int. Ed. 1999, Vol. 38, páginas 1532-1568; páginas 1540-1543.</td> <td>1, 2</td> </tr> <tr> <td>A</td> <td>EP 590650 A (MITSUBISHI KASEI CORPORATION) 06.04.1994; fórmula I, resumen.</td> <td>1</td> </tr> </tbody> </table>			Categoría*	Documentos citados, con indicación, si procede, de las partes relevantes	Relevante para las reivindicaciones nº	P,X	TRIOLA, G y col. Synthesis of a Cyclopropene Analogue of Ceramide, a Potent Inhibitor of Dihydroceramide Desaturase. Angewandte Chemie International Ed.18 mayo 2001, Vol. 40, Nº 10, páginas 1960-1962; esquema 2, compuesto con RN 363174-07-6; página 1960.	1, 2	A	FOGERTY, A.C. y col. Ring Position in Cyclopropene Fatty Acids and Stearic Acid Desaturation in Hen Liver. Lipids, 1972, Vol.7, páginas 335-338.	1, 2	A	KOLTER, T. y col. Sphingolipids-Their Metabolic Pathways and the Pathobiochemistry of Neurodegenerative Diseases. Angew. Chem. Int. Ed. 1999, Vol. 38, páginas 1532-1568; páginas 1540-1543.	1, 2	A	EP 590650 A (MITSUBISHI KASEI CORPORATION) 06.04.1994; fórmula I, resumen.	1
Categoría*	Documentos citados, con indicación, si procede, de las partes relevantes	Relevante para las reivindicaciones nº															
P,X	TRIOLA, G y col. Synthesis of a Cyclopropene Analogue of Ceramide, a Potent Inhibitor of Dihydroceramide Desaturase. Angewandte Chemie International Ed.18 mayo 2001, Vol. 40, Nº 10, páginas 1960-1962; esquema 2, compuesto con RN 363174-07-6; página 1960.	1, 2															
A	FOGERTY, A.C. y col. Ring Position in Cyclopropene Fatty Acids and Stearic Acid Desaturation in Hen Liver. Lipids, 1972, Vol.7, páginas 335-338.	1, 2															
A	KOLTER, T. y col. Sphingolipids-Their Metabolic Pathways and the Pathobiochemistry of Neurodegenerative Diseases. Angew. Chem. Int. Ed. 1999, Vol. 38, páginas 1532-1568; páginas 1540-1543.	1, 2															
A	EP 590650 A (MITSUBISHI KASEI CORPORATION) 06.04.1994; fórmula I, resumen.	1															
<p><input type="checkbox"/> En la continuación del recuadro C se relacionan otros documentos <input checked="" type="checkbox"/> Los documentos de familia de patentes se indican en el anexo</p>																	
<p>* Categorías especiales de documentos citados:</p> <p>"A" documento que define el estado general de la técnica no considerado como particularmente relevante.</p> <p>"E" solicitud de patente o patente anterior pero publicada en la fecha de presentación internacional o en fecha posterior.</p> <p>"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).</p> <p>"O" documento que se refiere a una divulgación oral, a una utilización, a una exposición o a cualquier otro medio.</p> <p>"P" documento publicado antes de la fecha de presentación internacional pero con posterioridad a la fecha de prioridad reivindicada.</p> <p>"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.</p> <p>"X" documento particularmente relevante; la invención reivindicada no puede considerarse nueva o que implique una actividad inventiva por referencia al documento aisladamente considerado.</p> <p>"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.</p> <p>"&" documento que forma parte de la misma familia de patentes.</p>																	
<p>Fecha en que se ha concluido efectivamente la búsqueda internacional. 15 febrero 2002 (15.02.2002)</p>		<p>Fecha de expedición del informe de búsqueda internacional 27 FEB 2002 27. 02. 02</p>															
<p>Nombre y dirección postal de la Administración encargada de la búsqueda internacional O.E.P.M. C/Panamá,1, 28071-Madrid, España. nº de fax +34 91 3495304</p>		<p>Funcionario autorizado E. ALBARRÁN nº de teléfono + 34 91 3495595</p>															

INFORME DE BUSQUEDA INTERNACIONAL

Información relativa a miembros de familias de patentes

Solicitud internacional n°

PCT/ES 01/00486

Documento de patente citado en el informe de búsqueda	Fecha de publicación	Miembro(s) de la fam	Fecha de publicación
EP 590650 A	06.04.1994	DE 69325062D D	01.07.1999
		US 5395958 A	07.03.1995
		JP 6122664 A	06.05.1994
		JP 6122659 A	06.05.1994
		JP 6122662 A	06.05.1994