

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

(19) Organización Mundial de la Propiedad
Intelectual
Oficina internacional



(10) Número de Publicación Internacional
WO 2011/076966 A1

(43) Fecha de publicación internacional
30 de junio de 2011 (30.06.2011)

PCT

(51) Clasificación Internacional de Patentes:
C07C 233/11 (2006.01) A61K 31/165 (2006.01)

(21) Número de la solicitud internacional:
PCT/ES2010/070854

(22) Fecha de presentación internacional:
21 de diciembre de 2010 (21.12.2010)

(25) Idioma de presentación: español

(26) Idioma de publicación: español

(30) Datos relativos a la prioridad:
P 200931269
24 de diciembre de 2009 (24.12.2009) ES

(71) Solicitantes (para todos los Estados designados salvo US): FUNDACIÓ IMIM [ES/ES]; C/ Dr. Aiguader, 88, E-08003 Barcelona (ES). FUNDACIÓN IMABIS - INSTITUTO MEDITERRANEO PARA EL AVANCE DE LA BIOTECNOLOGIA Y LA INVESTIGACIÓN SANITARIA [ES/ES]; Avda. Carlos Haya, 25, Local Bajo, E-29010 Málaga (ES). CONSEJO SUPERIOR DE INVESTIGACIONES CIENTÍFICAS (CSIC) [ES/ES]; C/ Serrano, 117, E-28006 Madrid (ES).

(72) Inventores; e

(75) Inventores/Solicitantes (para US solamente): DE LA TORRE FORNELL, Rafael [ES/ES]; Fundación IMIM, C/ Dr. Aiguader, 88, E-08003 Barcelona (ES). FARRE ALBADALEJO, Magin [ES/ES]; Fundación IMIM, C/ Dr. Aiguader, 88, E-08003 Barcelona (ES). COVAS PLANELLS, María Isabel [ES/ES]; Fundación IMIM, C/ Dr. Aiguader, 88, E-08003 Barcelona (ES). FITO COLOMERT, Montserrat [ES/ES]; Fundación IMIM, C/ Dr. Aiguader, 88, E-08003 Barcelona (ES). ALMEIDA COTRIM, Bruno [BR/ES]; Fundación IMIM, C/ Dr. Aiguader, 88, E-08003 Barcelona (ES). RODRIGUEZ DE FOSECA, Fernando [ES/ES]; Fundación IMABIS, Avda. Carlos Haya, 25, Local Bajo, E-29010 Málaga (ES). DECARA DEL OLMO, Juan Manuel [AR/ES]; Fundación IMABIS, Avda. Carlos Haya, 25, Local Bajo, E-29010 Málaga (ES). MACÍAS GONZÁLEZ, Manuel [ES/ES]; Fundación IMABIS,

Avda. Carlos Haya, 25, Local Bajo, E-29010 Málaga (ES). ROMERO CUEVAS, Miguel [ES/ES]; Fundación IMABIS, Avda. Carlos Haya, 25, Local Bajo, E-29010 Málaga (ES). JOGLAR TAMARGO, Jesús [ES/ES]; Instituto de Química Avanzada de Cataluña (IQAC), C/ Jorge Girona Salgado, 18-26, E-08034 Barcelona (ES). CLAPES SABORIT, Pedro [ES/ES]; Instituto de Química Avanzada de Cataluña (IQAC), C/ Jorge Girona Salgado, 18-26, E-08034 Barcelona (ES).

(74) Mandatario: PONS ARIÑO, Ángel; Glorieta de Rubén Dario, 4, E-28010 Madrid (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, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PE, PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.

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

Publicada:

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

(54) Title: FATTY ACID AMIDE DERIVATIVES WITH AMPHETAMINES FOR THE TREATMENT OF EATING DISORDERS

(54) Título : DERIVADOS DE AMIDA DE ACIDOS GRASOS CON ANFETAMINAS PARA EL TRATAMIENTO DE DESORDENES ALIMENTICIOS

(57) Abstract: The invention relates to novel fatty acid amide derivatives conjugated with amphetamines, which behave as dual ligands of type 1 cannabinoid (CB1) receptors and of the alpha subtype of the peroxisome proliferator activated receptors (PPAR-alpha) and as potent inhibitors of low-density lipoprotein (LDL) oxidation. The invention also relates to the preparation method thereof and to the use of same as a pharmacological tool and as drugs for modulating the actions regulated by the aforementioned receptors, as well as for inducing satiety and controlling intake, reducing body fat and regulating fat metabolism.

(57) Resumen: La presente invención se refiere a nuevos derivados amidas de ácidos grasos conjugados con anfetaminas, que se comportan como ligandos duales de los receptores cannabionides tipo 1 (CB1) y del subtipo alfa de los receptores activados por el proliferador de peroxisomas (PPAR-alfa), y como potentes agentes inhibidores de la oxidación de la Lipoproteína de Baja Densidad (LDL), así como a su procedimiento de preparación, y su utilización como herramienta farmacológica y como fármacos para modular las acciones reguladas por los citados receptores, como la inducción de la saciedad y control de ingesta, la disminución de la grasa corporal y la regulación del metabolismo lipídico.



WO 2011/076966 A1

DERIVADOS DE AMIDA DE ACIDOS GRASOS CON ANFETAMINAS PARA EL TRATAMIENTO DE DESORDENES ALIMENTICIOS

La presente invención se refiere a una nueva serie de derivados de amida
5 de ácidos grasos con anfetaminas y sus sales, solvatos e hidratos
farmacéuticamente aceptables, que muestran una afinidad por receptores
cannabinoides tipo 1 (CB1) y del subtipo alfa de los receptores activados por
el proliferador de peroxisomas (PPAR-alfa), y como potentes agentes
antioxidantes en la oxidación de la Lipoproteína de Baja Densidad (LDL).
10 Los compuestos pueden modular las acciones reguladas por los citados
receptores, como la inducción de la saciedad y control de ingesta, la
disminución de la grasa corporal y la regulación del metabolismo lipídico.

ESTADO DE LA TÉCNICA ANTERIOR

15 El sistema endocannabinoide está compuesto por los receptores
cannabinoides, ligandos endógenos (endocannabinoides) y los sistemas
enzimáticos necesarios para su biosíntesis y degradación (Annu. Rev.
Pharmacol. Toxicol. **2006** 46:101). Hasta el momento han sido identificados
20 dos tipos de receptores cannabinoides: CB1 y CB2. Los dos receptores
cannabinoides se encuentran acoplados a la proteína G a través de la cual
modulan la actividad de las adenilato ciclasas (AC) y proteínas quinasas
activadas por mitógenos (MAPK), y eventos intracelulares que llevan a la
regulación en la expresión de diversos genes. La activación de los
25 receptores CB1 también regula los canales de Ca^{+2} voltaje dependientes y
los canales de potasio. Los receptores CB1 se encuentran distribuidos en el
sistema nervioso central y en otros órganos como tejido adiposo, páncreas
endocrino, músculo, pulmones, hígado y riñones, mientras que los
receptores CB2 se expresan principalmente en el sistema inmunológico y
30 células hematopoyéticas (Nature Reviews Drug Discovery **2004** 3:771).

El sistema endocannabinoide parece estar relacionado con un gran número de condiciones fisiológicas y patológicas a nivel neurológico, psiquiátrico, cardiovascular, desarrollo del cáncer, trastornos reproductivos y alimentarios. Un mejor conocimiento de las vías de biosíntesis de los endocannabinoides y los mecanismos de regulación a nivel celular de dichas vías se consideran las principales prioridades en la investigación de los cannabinoides (Nature Reviews Drug Discovery **2004** 3:771).

El receptor CB1 fue, dentro del sistema endocannabinoide, la diana terapéutica que inicialmente recibió mayor atención en las investigaciones para el tratamiento de la obesidad. Es bien conocido que sustancias agonistas cannabinoides aumentan el apetito y por tanto se postuló que bloqueando este receptor se podría disminuir la ingesta de comida llevando a una pérdida de peso. El Rimonabant, también conocido como SR141716 o Acomplia®, fue el primer antagonista CB1 en ser descrito y uno de los primeros en ser estudiado clínicamente para el tratamiento de obesidad (Ann. Rev. Pharmacol. Toxicol. **2006** 46:101, Nat Rev Drug Disc. **2004** 3:771). Los ensayos clínicos llamados RIO (Rimonabant In Obesity) (Lancet **2005** 365:1389; JAMA **2006** 295:761; Lancet **2006**) 368:1160) mostraron la eficacia de Rimonabant como agente anti-obesidad. Desafortunadamente algunos datos de los estudios clínicos han asociado el uso crónico del Rimonabant con un aumento de la depresión, ansiedad y un aumento de tendencias suicidas (Lancet **2007** 370:1706; Lancet **2008** 371:556; Lancet **2008** 371:555). Por lo que, en octubre de 2008, la Agencia Europea del Medicamento decide la suspensión temporal del mismo.

Por otro lado, los receptores activados por el proliferador de peroxisoma (PPAR) son una superfamilia perteneciente a los receptores nucleares hormonales (NHR), que son factores de transcripción activados por ligando que juegan un papel fundamental en la regulación del metabolismo de

lípidos y de glúcidos. Tres subtipos de receptores PPAR han sido descritos: PPAR-alfa, PPAR-gamma y PPAR-delta (Pharmacol. Res. **2005** 51:85)

5 La activación del subtipo PPAR-alfa por sus ligandos naturales está relacionada con el control de las concentraciones de lípidos circulantes. Se han descrito ácidos grasos de cadena media, larga y eicosanoides (PNAS **1997** 94:4312) que producen una reducción sustancial de los triglicéridos del plasma, una reducción moderada del colesterol asociado a lipoproteínas de baja densidad (LDL) y un efecto de saciedad. Por ello, el subtipo alfa de
10 esta familia de receptores se presenta como una diana terapéutica muy interesante para el tratamiento de las enfermedades relacionadas con alteraciones metabólicas como las dislipemias, enfermedad cardiovascular, diabetes y obesidad (Nature Medicine **2004** 10:355)

15 Las dislipemias son alteraciones del metabolismo de los lípidos, con su consecuente alteración de las concentraciones de lípidos (ej. colesterol y triglicéridos) y lipoproteínas en la sangre: lipoproteínas de baja densidad (LDL), de muy baja densidad (VLDL) y de densidad intermediaria (IDL). Normalmente, la molécula de colesterol es transportada ligada a las
20 lipoproteínas LDL. Un incremento en las concentraciones LDL-colesterol está directamente relacionada con el riesgo de enfermedad coronaria. Un porcentaje más pequeño de las moléculas de colesterol es transportado a través de las lipoproteínas de alta densidad, las HDL, cuya función principal es extraer el colesterol depositado en las paredes arteriales y transportarlo
25 hasta el hígado para su eliminación vía intestinal. Se ha descrito que un nivel elevado de HDL-colesterol está asociado con la disminución del riesgo de enfermedad coronaria. Por tanto, en el tratamiento de las dislipemias es igualmente importante reducir las concentraciones de LDL-colesterol como

5 aumentar las de HDL-colesterol (Am. J. Med. **1977** 62:707; N. England J. Med. **1991** 325:373; Ann. Internal. Med. **1979** 90:85) En la actualidad se están utilizando clínicamente los derivados del fibrato para el control de las dislipemias (Am J Med. **2009** 122: 962), dando lugar a distintos métodos con
10 derivados como el clofibrato y el fenofibrato (WO2007047880 **2007**; WO2007047724 **2007**), que se unen al receptor PPAR-alfa y regulan distintos factores de transcripción implicados en algunos de los procesos anteriormente descritos (Curr. Atheroscler Rep **2000** 2: 327). Además del tratamiento de las dislipemias, se están describiendo agentes agonistas
15 duales de PPAR-alfa/gamma con potencial uso para el tratamiento de la diabetes tipo 2 (J Med Chem **2004** 47:4118).

La enfermedad coronaria es la principal causa de mortalidad en los países industrializados. La oxidación de los lípidos presentes en las lipoproteínas
15 de baja densidad (LDL) es un marcador del desarrollo de arteriosclerosis y enfermedad coronaria (Cell **2001** 104:503). Se postula que la producción excesiva de especies reactivas de oxígeno (ROS) está implicada en la patogénesis de la arterioesclerosis y la hipertensión (Physiol. Rev. **2002** 82:47), la oxidación del LDL por las ROS es uno de los primeros eventos en
20 el desarrollo de la enfermedad. La arterioesclerosis puede ser considerada como una forma de inflamación crónica resultado de la interacción entre lipoproteínas modificadas, macrófagos, células T y elementos celulares naturales de la pared arterial. El proceso inflamatorio puede conducir al desarrollo de lesiones complejas o placas. La ruptura de las placas y la
25 trombosis resulta en el infarto de miocardio (Cell **2001** 104:503).

Se ha descrito que algunos de los endocannabinoides conocidos presentan además de afinidad por el receptor CB1 también por el receptor PPAR-alfa como por ejemplo el noladin éter y virodhamida (Br. J Pharmacol **2007**
30 152:576; Biochem Soc Trans **2006** 34:1095). Algunos cannabinoides

sintéticos también han demostrado afinidad por el receptor PPAR-alfa como el WIN55212-2. (Biochem Soc Trans **2006** 34:1095).

Los endocannabinoides tienen menor afinidad por el receptor PPAR-alfa que los ligandos sintéticos actualmente disponibles como las tiazolidindionas (Anal. Biochem. **2005** 344:8). Es importante saber que la Food and Drug Administration de Estados Unidos dictó que, antes de empezar estudios clínicos con agonistas PPAR, debería ser hecho un estudio de 2 años en roedores (<http://www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/ucm071624.pdf>)

Ligandos duales que presentaran actividad inhibidora del receptor CB1 y que, al mismo tiempo tengan una afinidad moderada por el receptor PPAR-alfa, pueden ser útiles para el tratamiento de enfermedades como la obesidad, pues la acción simultánea en los dos receptores puede llevar a una acción sinérgica para la modulación negativa del apetito (Neuropharmacology. **2008** 54: 226-34). También se cree que el hecho de que la afinidad por el receptor PPAR sea menor disminuye el riesgo de efectos colaterales observados (Toxicology **2007** 346:2).

El hecho de que estos compuestos, además de regular la saciedad tengan un efecto protector sobre la oxidación de la LDL puede ser interesante ya que esta actividad se relaciona con una reducción del riesgo de problemas cardiovasculares que, muchas veces, están asociados a la obesidad.

DESCRIPCIÓN DE LA INVENCION

La invención se refiere a una nueva clase de moléculas, concretamente derivados amida de ácidos grasos conjugados con anfetaminas derivadas de la 3,4-metilendioximetanfetamina (MDMA) como ligandos duales de los receptores PPAR-alfa y CB1, e inhibidores de la oxidación de la LDL, así como su procedimiento de preparación y su utilización.

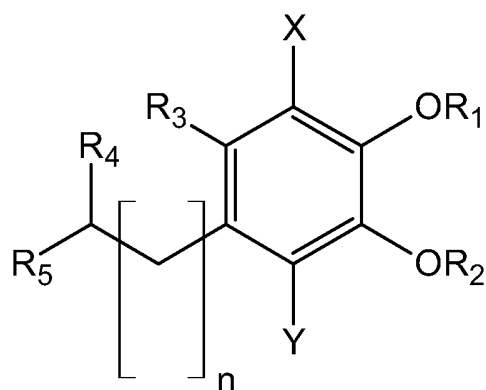
Estos compuestos pueden ser utilizados para la preparación de un medicamento para la inducción de saciedad y control de ingesta, modulación de la grasa corporal y regulación del metabolismo lipídico así como la preparación de un medicamento para el tratamiento diabetes, obesidad, síndrome metabólico y enfermedades cardiovasculares.

La presente invención describe derivados de ácidos grasos con anfetaminas para el tratamiento de desórdenes alimenticios.

Por lo tanto, la presente invención está referida a una nueva familia de compuestos derivados de ácidos grasos con anfetaminas de fórmula general (I). Estos compuestos han mostrado una clara actividad inhibitoria de la oxidación de lipoproteínas de baja densidad (LDL) y del apetito y con afinidad por los receptores CB1 y PPAR-alfa. Es conocido el papel fundamental que tienen los receptores anteriores en enfermedades y condiciones de muy diversa naturaleza, especialmente alimenticia.

Por lo tanto un primer aspecto de la presente invención se refiere a un nuevo compuesto de fórmula general (I) (también referido como el compuesto de la invención):

7



(I)

donde

X e Y pueden ser iguales o diferentes de forma independiente y se
5 seleccionan entre H, halógeno y metilo;

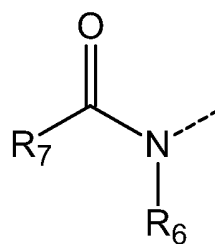
n es un número entero desde 1 a 4;

R₁ y R₂ pueden ser iguales o diferentes de forma independiente y se
seleccionan entre H y alquilo C₁-C₆ o pueden estar unidos por un enlace
simple entre los dos átomos de oxígeno, formando un nuevo ciclo;

10 R₃ se selecciona entre H, alquilo C₁-C₆ y alqueno C₁-C₄;

R₄ se selecciona entre H, halógeno y alquilo C₁-C₄;

R₅ es un compuesto de fórmula general (II):



(II)

15

donde:

R₆ se selecciona entre H y alquilo C₁-C₄;

R₇ se selecciona entre alquilo C₈-C₃₀ y alqueno C₈-C₃₀;

y sus sales, preferiblemente cualquier sal farmacéuticamente aceptable, solvatos y prodrogas del mismo.

El término "alquilo" se refiere, en la presente invención, a radicales de cadenas hidrocarbonadas, lineales o ramificadas, que tienen de 1 a 10 átomos de carbono, preferiblemente de 1 a 4, y que se unen al resto de la molécula mediante un enlace sencillo, por ejemplo, metilo, etilo, *n*-propilo, *i*-propilo, *n*-butilo, *terc*-butilo, *sec*-butilo, *n*-pentilo, *n*-hexilo, etc. Los grupos alquilo pueden tener opcionalmente sustituidos por uno o más sustituyentes tales como halógeno, hidroxilo, alcoxilo, carboxilo, carbonilo, ciano, acilo, alcoxycarbonilo, amino, nitro, mercapto y alquiltio.

El término "alquenilo" se refiere a radicales de cadenas hidrocarbonadas que contienen uno o más enlaces carbono-carbono dobles, por ejemplo, vinilo, 1-propenilo, alilo, isoprenilo, 2-butenilo, 1,3-butadienilo, etc. Los radicales alquencilos pueden estar opcionalmente sustituidos por uno o más sustituyentes tales como halo, hidroxilo, alcoxilo, carboxilo, ciano, carbonilo, acilo, alcoxycarbonilo, amino, nitro, mercapto y alquiltio.

Halógeno se refiere a flúor, cloro, bromo o yodo.

En una realización preferida X e Y pueden ser iguales o diferentes de forma independiente y se seleccionan entre H y metilo.

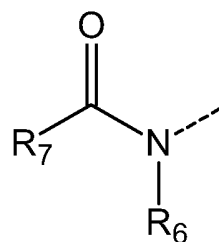
En una realización preferida n es un número entero seleccionado entre 1 ó 3.

En una realización preferida R₁ y R₂ pueden ser iguales o diferentes de forma independiente y se seleccionan entre H y metilo o pueden estar unidos por un enlace simple entre los dos átomos de oxígeno, formando un nuevo ciclo.

En una realización preferida R_3 se selecciona entre H y alquilo C_1 - C_3 .

En una realización preferida R_4 se selecciona entre H y CH_3 .

5 En una realización preferida R_5 es un compuesto de fórmula (II):



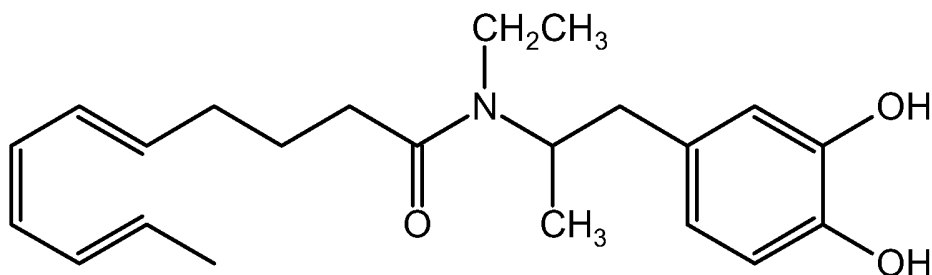
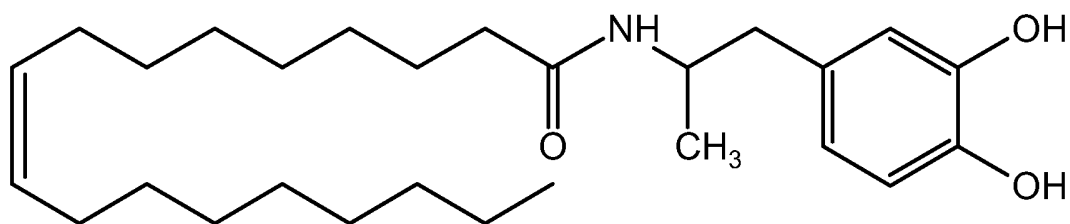
(II)

donde R_6 se selecciona entre H y CH_3 y R_7 es un grupo alquenilo C_{15} - C_{25} .

10

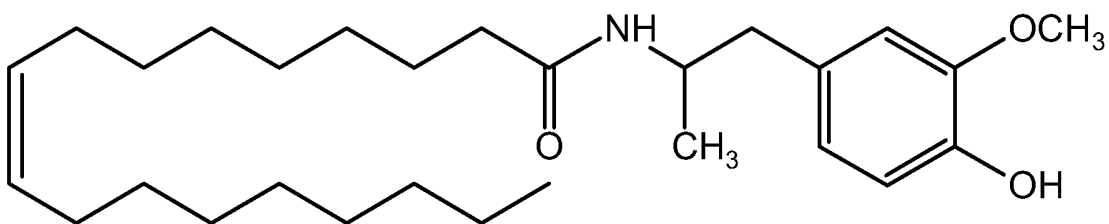
En una realización preferida R_7 tiene un número de insaturaciones entre 1 y 6.

En otra realización preferida el compuesto de fórmula general (I) se refiere a
15 un compuesto que se selecciona del siguiente grupo:

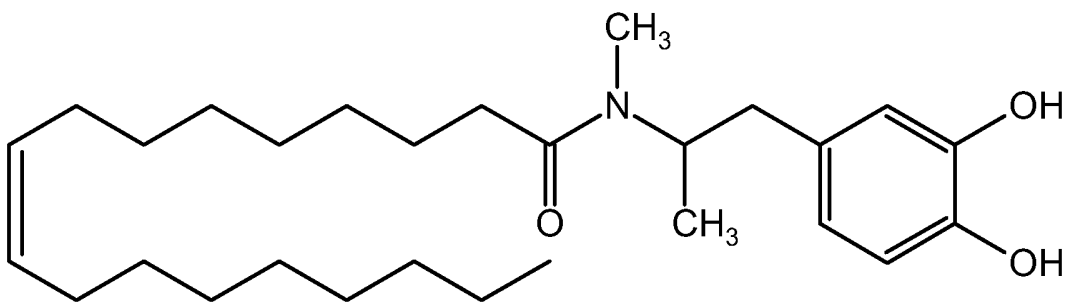
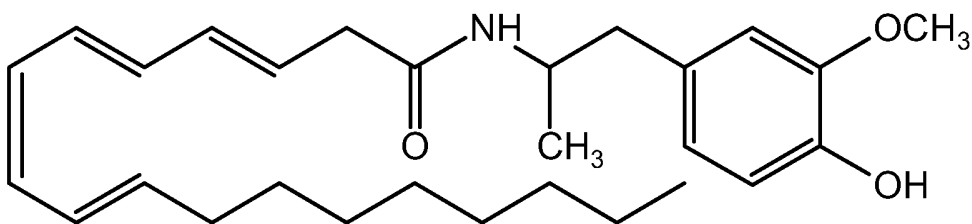


20

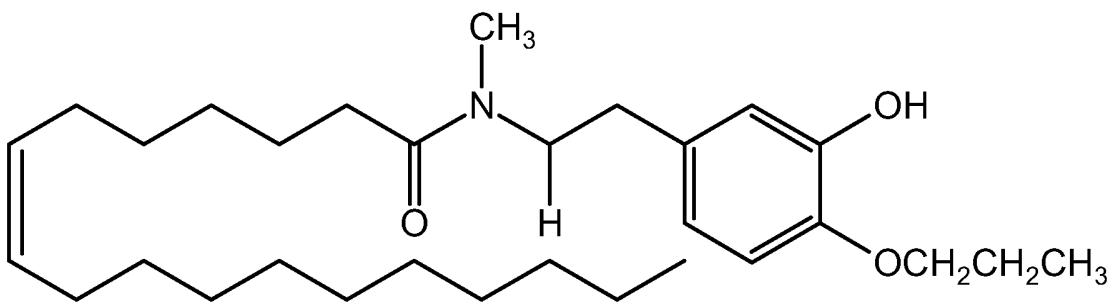
10



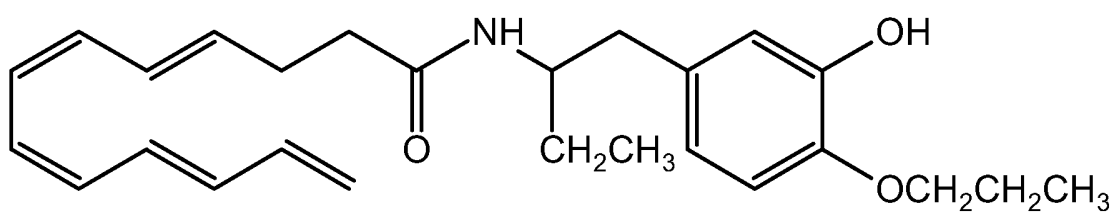
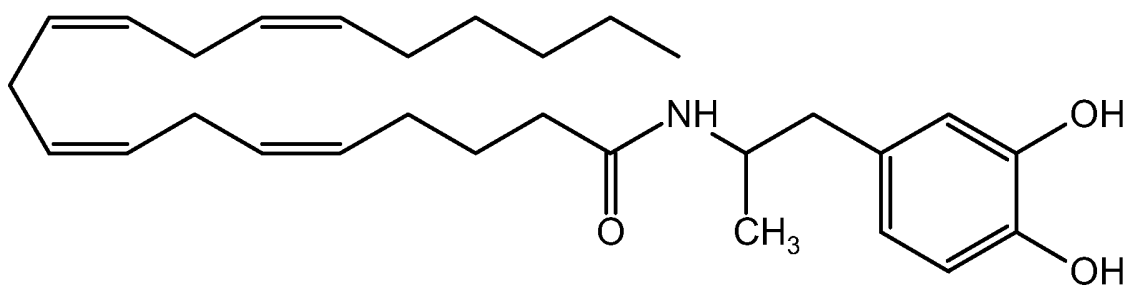
5



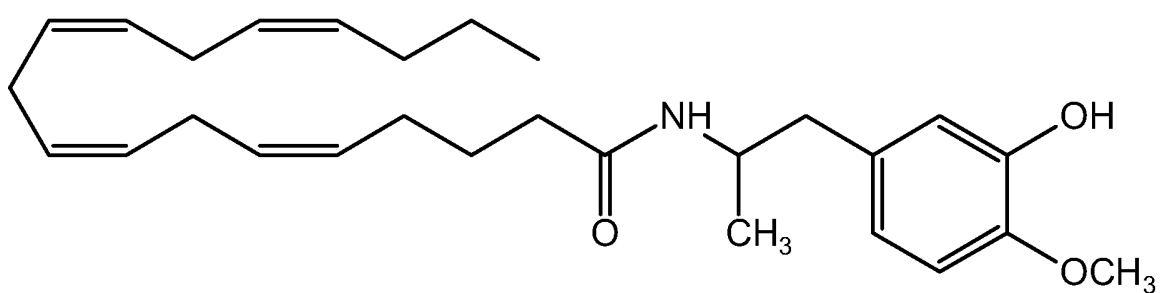
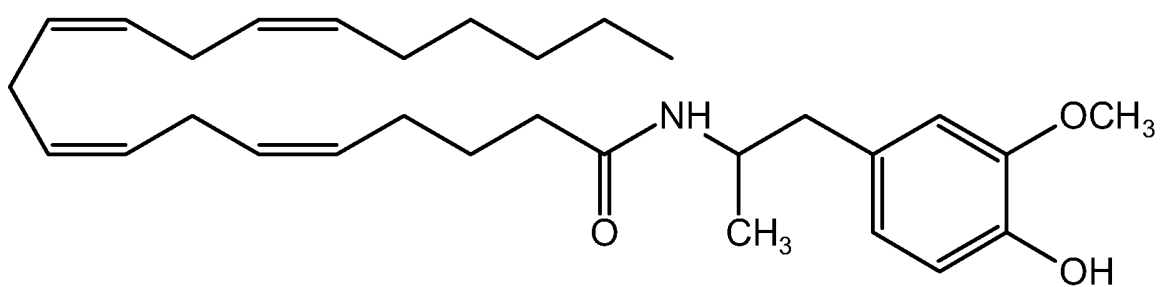
10



11

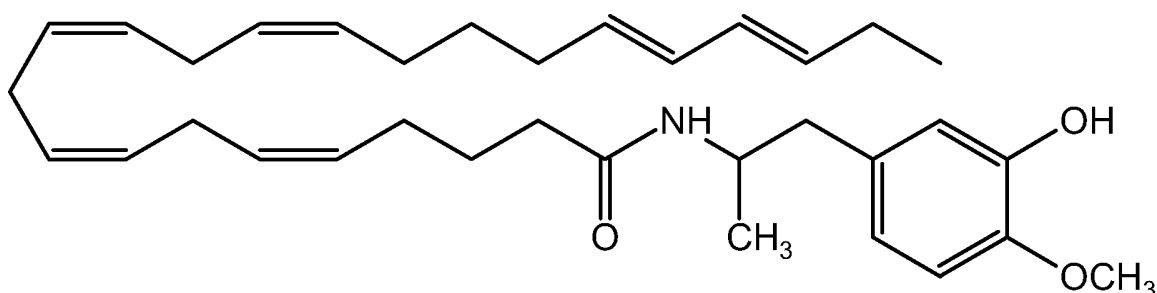
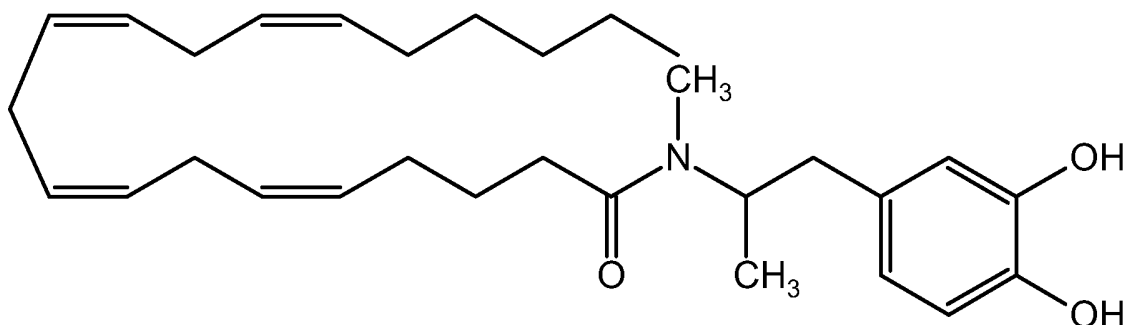


5

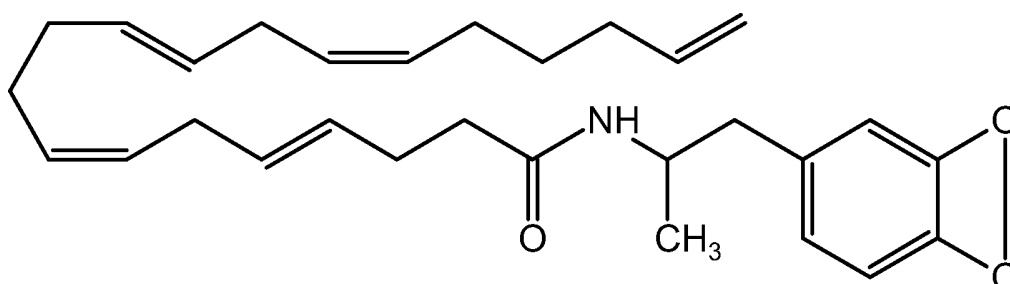


10

12



5



o un isómero, una sal farmacéuticamente aceptable, un pro-fármaco o un solvato del mismo.

- 10 Los compuestos de la presente invención representados por la fórmula (I) 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
- 15 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.

5 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 compuesto 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, 10 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 15 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 20 mediante métodos convencionales conocidos por los expertos en la materia.

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, 25 es decir, solvatos del compuesto de fórmula (I) que pueden ser utilizados en la elaboración de un medicamento, como solvatos 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 30 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 pureza para el principio activo son preferiblemente superiores al 50%, más preferiblemente superiores 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.

En otra realización preferida el compuesto de fórmula general (I) se usa como medicamento.

En otro aspecto, la presente invención también se refiere a las composiciones farmacéuticas que comprenden al menos un compuesto de la invención, o un tautómero, una sal farmacéuticamente aceptable, un derivado o un profármaco del mismo, junto con un transportador o carrier farmacéuticamente aceptable, un excipiente o un vehículo, para la administración a un paciente.

En una realización preferida, la composición farmacéutica comprende además otro principio activo.

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.

En una realización preferida de la presente invención, las composiciones farmacéuticas son adecuadas para la administración oral, en forma sólida o líquida. Las posibles formas para la administración oral son tabletas, cápsulas, siropes o 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.

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.

Las composiciones 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 convencionales, como los descritos en las Farmacopeas de diferentes países y en otros textos de referencia.

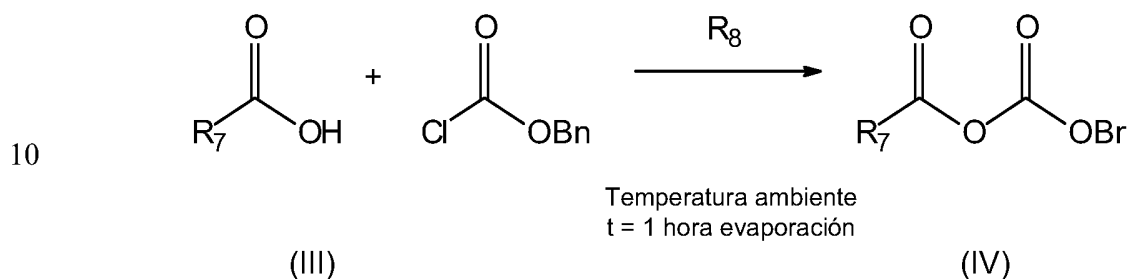
La administración de los compuestos o composiciones de la presente invención puede ser realizada mediante cualquier método adecuado, como la infusión intravenosa y las vías oral, intraperitoneal o intravenosa. La administración oral es la preferida por la conveniencia de los pacientes y por el carácter 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. Sin embargo, los compuestos de esta invención serán 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.

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.

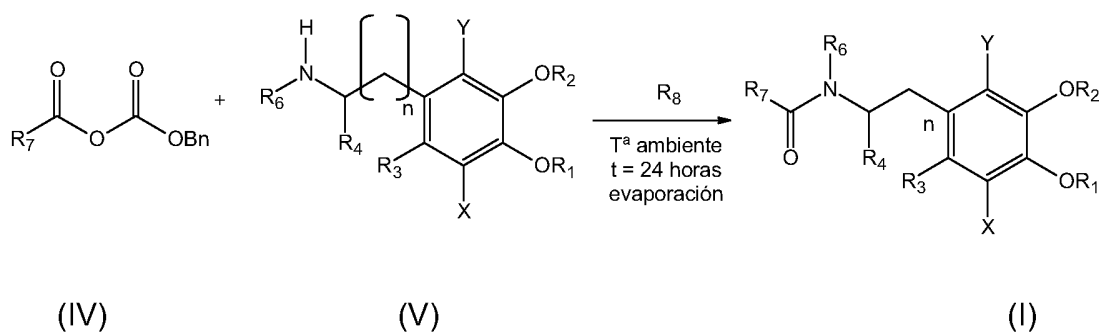
En otro aspecto, la presente invención se refiere a un procedimiento de obtención de un compuesto de fórmula (I) que comprende las siguientes etapas:

- 5 - conjugación entre un compuesto de fórmula general (III) y cloroformiato de bencilo para dar lugar a un nuevo compuesto de fórmula general (IV), que comprende la siguiente reacción:



- 15 donde R_7 se selecciona entre alquilo $\text{C}_8\text{-C}_{30}$ y alquenilo $\text{C}_8\text{-C}_{30}$ y R_8 se selecciona entre NH_3 , $\text{NH}_2\text{-CH}_3$, $\text{NH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_3$, $\text{NH-(CH}_3)_2$, $\text{N-(CH}_3)_3$, $\text{NH-(CH}_2\text{-CH}_3)_2$ y $\text{N-(CH}_2\text{-CH}_3)_3$;

- 20 - reacción del compuesto de fórmula general (IV) con un compuesto de fórmula general (V) para dar lugar al compuesto de fórmula general (I) usando dimetilformamida como disolvente:



- 25 donde
 X e Y pueden ser iguales o diferentes de forma independiente y se seleccionan entre H, halógeno y metilo;
 n es un número entero desde 1 a 4;

R₁ y R₂ pueden ser iguales o diferentes de forma independiente y se seleccionan entre H y alquilo C₁-C₆ o pueden estar unidos por un enlace simple entre los dos átomos de oxígeno, formando un nuevo ciclo;

R₃ se selecciona entre H, alquilo C₁-C₆ y alqueno C₁-C₄;

5 R₄ se selecciona entre H, halógeno y alquilo C₁-C₄;

R₆ se selecciona entre H y alquilo C₁-C₄;

R₇ se selecciona entre alquilo C₈-C₃₀ y alqueno C₈-C₃₀;

R₈ se selecciona entre NH₃, NH₂-CH₃, NH₂-CH₂-CH₃, NH-(CH₃)₂, N-(CH₃)₃, NH-(CH₂-CH₃)₂ y N-(CH₂-CH₃)₃;

10

- evaporación de la dimetilformamida y extracción con acetato de etilo y agua;

- tratamiento de la fase orgánica con sulfato de sodio anhidro y evaporación del disolvente;

15

- purificación del compuesto de fórmula (I) por cromatografía en columna de gel de sílice FLASH.

20 Los compuestos de fórmula general (V) fueron sintetizadas de acuerdo con la metodología previamente descrita (Bioorg. Med. Chem. **2002** 10:1085).

En otro aspecto la presente invención se refiere al uso de al menos un compuesto de fórmula (I) para la fabricación de un medicamento para el tratamiento y/o profilaxis de una enfermedad o trastorno de la alimentación.

25

En otro aspecto la presente invención se refiere al uso de al menos un compuesto de fórmula (I) para la fabricación de un medicamento para para la prevención y/o tratamiento de una enfermedad mediada por el receptor cannabinoide CB1 y/o mediada por los receptores PPAR-alfa y/o para la inhibición de la oxidación de LDL.

30

Preferiblemente los desórdenes o trastornos de la alimentación se seleccionan de la lista que comprende: obesidad, anorexia, disfunción lipídica, diabetes, enfermedades cardiovasculares y síndrome metabólico.

- 5 Adicionalmente el compuesto de fórmula (I) se usa para reducir la grasa subcutánea y/o para la inducción de saciedad y control de la ingesta.

A lo largo de la descripción y las reivindicaciones la palabra "comprende" y sus variantes no pretenden excluir otras características técnicas, aditivos,
10 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.

15

BREVE DESCRIPCIÓN DE LAS FIGURAS

Figura 1 – Experimento de ingesta aguda con OLHHA (*N*-oleil-3,4-dihidroxi-anfetamina).

20

Figura 2 - Experimento de ingesta aguda con OLHMA (*N*-oleil-3-metoxi-4-hidroxi-anfetamina).

25

Figura 3 - Experimento de ingesta aguda con OLHHMA (*N*-oleil-*N*-metil-3,4-dihidroxi-anfetamina).

Figura 4 - Experimento de ingesta aguda con AAHHA (*N*-araquidonil-3,4-dihidroxi-anfetamina).

30

Figura 5 - Experimento de ingesta aguda con AAHMA *N*-araquidonil-3-metoxi-4-hidroxi-anfetamina.

Figura 6 – Experimento de ingesta aguda con AAHHMA (*N*-araquidonil-*N*-metil-3,4-dihidroxianfetamina).

Figura 7 – Experimento de ingesta aguda con (*N*-oleil-2-feniletilamina).

5

Figura 8 – Ensayo de ligando receptor con OLHHA.

Figura 9 – Ensayo ligando receptor con OLHMA.

10 Figura 10 – Ensayo ligando receptor con AAHHA.

EJEMPLOS DE REALIZACIÓN

15 A continuación se muestran una serie de ejemplos que en todo momento se exponen para ilustrar la síntesis de algunos compuestos particulares de la presente invención y para ejemplificar los procedimientos generales. De acuerdo con lo anterior, la siguiente sección de ejemplos no tiene la intención de ningún modo de limitar el alcance de la invención contemplada en la presente memoria descriptiva.

20

En esta memoria descriptiva los símbolos y convenciones usados en estos procedimientos, esquemas y ejemplos son consistentes con los usados en el Sistema Internacional y la bibliografía científica contemporánea, por ejemplo, el Journal of Medicinal Chemistry. Salvo que se indique otra cosa, todos los materiales de partida se obtuvieron de proveedores comerciales y se usaron sin purificación adicional. Específicamente, se pueden usar las siguientes abreviaturas en los ejemplos y a lo largo de toda la memoria descriptiva: g (gramos); mg (miligramos); kg (kilogramos); µg (microgramos); L (litros); mL (mililitros); µL (microlitros); mmol (milimoles); mol (moles); °C (grados Celsius); Hz (hertzio); MHz (megahertzio); δ (desplazamiento químico); s (singlete); d (doblete); t (triplete); q (cuartete); m (multiplete); RMN (resonancia magnética nuclear); M (molar); Et₃N (triethylamina); DMF

30

(dimetilformamida); DMSO (dimetilsulfóxido); ACN (acetonitrilo); PBS (búfer fosfato salino).

5 Las anfetaminas HHA, HMA y HHMA, metabolitos del MDMA, fueron obtenidas por síntesis orgánica de acuerdo con la metodología descrita en la literatura (Bioorg. Med. Chem. **2002** 10:1085). Todos los reactivos y disolventes usados, salvo cuando se ha indicado, se obtuvieron de proveedores comerciales y fueron utilizados sin ninguna purificación previa. Todos los análisis de RMN de ^1H y ^{13}C fueron realizadas con
10 espectrómetros Varian Anova 500 y Varian Mercury 400. El progreso de todas las reacciones fue monitorizado por CCF (cromatografía de capa fina) en hojas de aluminio con una capa de gel de sílice 60 (HF-254, Merck), con un grosor de 0,25 mm.

15 Síntesis química

Preparación del oleato de 3,4-dihidroxianfetamina.

En un balón de reacción bajo atmósfera de nitrógeno y equipado con
20 agitador magnético se adicionó ácido oleico (45 mmol), acetonitrilo (5 mL), trietilamina (62 mmol) y cloroformiato de bencilo (54 mmol) y la mezcla fue agitada durante una hora a 4 °C. El acetonitrilo fue eliminado bajo presión reducida y el residuo seco fue redissuelto en dimetilformamida (DMF) (5 mL). Sobre la solución en DMF, bajo atmósfera de nitrógeno y a 4 °C se adicionó
25 al balón trietilamina (46 mmol) y 3,4-dihidroxianfetamina (HHA) (49 mmol). Se agitó la reacción durante 24 horas a 25 °C. La conversión de la reacción fue evaluada por CCF. La DMF fue eliminada bajo presión reducida y el producto fue purificado por columna cromatográfica flash usando como eluyente acetato de etilo/hexano 20%.

El producto fue obtenido como un aceite amarillo con un rendimiento del 43 %: ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ ppm: 0.86 (t, $J = 6.95$ Hz, 3H), 1.11 (d, $J = 6.58$ Hz, 3H), 1.19 – 1.34 (m, 20H), 1.50-1.60 (m, 2H), 1.96-2.03 (m, 4H), 2.12 (t, $J = 7.78$ Hz, 2H), 2.57 (A of an ABX syst., $J = 7.08$, 13.65 Hz, 1H), 2.66 (B of an ABX syst., $J = 6.55$, 13.70 Hz, 1H), 4.16 – 4.28 (X of an ABX syst., m, 1H), 5.28 – 5.39 (m, 2H), 5.53 (d, $J = 8.28$ Hz, 1H), 6.51 (dd, $J = 1.40$, 8.00, 1H), 6.75 (s, 1H), 6.76 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H). ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ ppm: 14.34, 20.37, 22.92, 26.03, 27.41, 27.46, 29.34, 29.44, 29.56, 29.77, 29.95, 30.00, 32.14, 37.20, 42.26, 46.91, 114.97, 115.90, 121.34, 129.90, 129.96, 130.22, 143.51, 144.51, 174.11.

Preparación del oleato de 3-metoxi-4-hidroxianfetamina

El compuesto representado se preparó siguiendo el procedimiento descrito anteriormente utilizando los mismos reactivos de partida y las mismas cantidades molares, substituyendo 3,4-dihidroxianfetamina por 3-metoxi-4-hidroxianfetamina.

El producto fue obtenido como un aceite amarillo con un rendimiento del 30 %. ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ ppm: 0.87 (t, $J = 6.58$ Hz, 3H), 1.09 (d, $J = 6.61$ Hz, 3H), 1.20-1.37 (m, 20H), 1.51-1.62 (m, 2H), 1.95-2.05 (m, 4H), 2.10 (t, $J = 7.48$, 7.48 Hz, 2H), 2.60 (A of an ABX syst., $J = 7.34$, 13.61 Hz, 1H), 2.76 (B of an ABX syst., $J = 5.70$, 13.59 Hz, 1H), 3.86 (s, 3H), 4.18-4.29 (X of an ABX syst., m, 1H), 5.24-5.41 (m, 3H), 6.63 (dd, $J = 1.28$, 7.95 Hz, 2H), 6.69 (d, $J = 1.39$ Hz, 1H), 6.82 (d, $J = 7.97$ Hz, 1H). ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ ppm: 14.36, 20.24, 22.92, 26.02, 27.40, 27.45, 29.36, 29.45, 29.51, 29.55, 29.75, 29.95, 29.99, 32.13, 37.25, 42.44, 46.25, 56.12, 111.87, 114.32, 122.34, 129.97, 130.04, 130.21, 144.45, 146.71, 172.72.

Preparación del oleato de 3,4-dihidroximetanfetamina

El compuesto se preparó siguiendo el procedimiento descrito anteriormente utilizando los mismos reactivos de partida, utilizando las mismas cantidades molares y substituyendo 3,4-dihidroxi-anfetamina por 3,4-dihidroxi-metanfetamina.

5 El producto fue obtenido como un aceite amarillo con rendimiento 45 %. El producto es una mezcla de dos rotámeros (cis y trans). ^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ ppm: 0.85 (t, $J = 6.87$ Hz, 3H), 0.95 (trans, d, $J = 6.80$ Hz, 3H), 1.12 (cis, d, $J = 6.50$ Hz, 3H), 1.19-1.42 (m, 20 H), 1.36 – 1.42 (trans, m, 2H), 1.80 - 1.87 (cis, m, 2H) 1.94-2.00 (m, 4H), 2.06 – 2.09 (cis, m, 2H),
10 2.11 – 2.19 (trans, m, 2H), 2.46 – 2.55 (m, 2H), 2.66 (cis, s, 3H), 2.74 (trans, s, 3H), 3.95 – 4.06 (cis, m, 1H), 4.64 – 4.75 (trans, s, 1H), 5.28 – 5.36 (m, 2H), 6.36 – 6.41 (m, 1H), 6.52 – 6.54 (m, 1H), 6.56 – 6.70 (m, 1H). ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) 14.36, 14.41, 15.57, 19.50, 21.29, 22.92, 25.34, 25.52, 27.12, 27.45, 29.36, 29.40, 29.47, 29.55, 29.76, 29.96, 30.01, 32.14, 33.24,
15 34.32, 39.68, 40.00, 55.42, 60.69, 114.94, 115.62, 115.98, 120.66, 120.80, 130.01, 130.16, 143.43, 143.66, 143.65, 144.39, 144.76, 171.53, 174.76, 175.21.

Preparación del araquidonato de 3,4-dihidroxi-anfetamina.

20 El compuesto se preparó siguiendo el procedimiento descrito anteriormente utilizando los mismos reactivos de partida, utilizando las mismas cantidades molares substituyendo ácido oleico por ácido araquidónico.

El producto fue obtenido como un aceite amarillo con rendimiento 39 %. ^1H
25 NMR (500 MHz, CDCl_3) δ ppm: 0.90 (t, $J = 6.93$ Hz, 3H), 1.13 (d, $J = 6.62$ Hz, 3H), 1.24-1.42 (m, 6H), 1.59-1.74 (m, 2H), 2.03-2.11 (m, 4H), 2.17 (t, 7.73 Hz, 2H), 2.59 (A of na ABX syst., $J = 7.26, 13.69$ Hz, 1H), 2.70 (B of na ABX syst., $J = 6.48, 13.68$ Hz, 1H), 2.77-2.87 (m, 6H), 4.19-4.29 (X of an ABX syst., m, 1H), 5.30 – 5.46 (m, 8H), 5.53 (d, $J = 8.38$ Hz, 1H), 6.54 (dd, J
30 = 1.90, 8.02 Hz, 1H), 6.78 (s, 1H), 6.78 (d, $J = 10.89$, 1H). ^{13}C NMR (101

MHz, $CDCl_3$) δ ppm: 14.30, 20.34, 22.80, 25.81, 25.85, 26.75, 27.44, 29.54, 31.74, 36.49, 42.26, 47.03, 115.04, 115.93, 121.39, 127.73, 128.05, 128.31, 128.52, 128.85, 129.04, 129.17, 129.94, 130.76, 143.47, 144.48, 173.82.

5 Preparación del araquidonato de 3-metoxi-4-hidroxianfetamina.

El compuesto se preparó siguiendo el procedimiento descrito anteriormente utilizando los mismos reactivos de partida, utilizando las mismas cantidades molares y substituyendo 3,4-dihidroxianfetamina por 3-metoxi-4-hidroxianfetamina y ácido oleico por ácido araquidónico.

10

El producto fue obtenido como un aceite amarillo con rendimiento 40 %. 1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ ppm: 0.87 (t, $J = 6.60$ Hz, 3H), 1.09 (d, $J = 6.63$ Hz, 3H), 1.21-1.40 (m, 6H), 1.61-1.76 (m, 2H), 1.99-2.15 (m, 6H), 2.59 (A of an ABX syst., $J = 7.48$, 13.59 Hz, 1H) 2.73–2.86 (m, 7 H, B of an ABX syst. + 6H), 3.85 (s, 3H), 4.15-4.27 (X of an ABX syst., m, 1H), 5.27-5.43 (m, 9H), 6.62 (dd, $J = 1.50$, 7.95 Hz, 1H), 6.68 (d, $J = 1.40$ Hz, 1H), 6.81 (d, $J = 7.98$ Hz, 1H). ^{13}C NMR (101 MHz, $CDCl_3$) δ ppm: 14.32, 20.18, 22.81, 25.80, 25.85, 26.86, 27.44, 29.55, 31.74, 36.52, 42.44, 46.33, 56.11, 111.89, 114.36, 122.33, 127.72, 128.06, 128.37, 128.44, 128.81, 128.95, 129.31, 130.01, 130.74, 144.47, 146.73, 172.45.

20

Preparación del araquidonato de 3,4-dihidroximetanfetamina.

El compuesto se preparó siguiendo el procedimiento descrito anteriormente utilizando las mismas cantidades molares y substituyendo 3,4-dihidroxianfetamina por 3,4-dihidroximetanfetamina y ácido oleico por ácido araquidónico.

25

El producto fue obtenido como un aceite amarillo con rendimiento 42 %. El producto es una mezcla de dos rotameros (cis and trans). 1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ ppm: 0.87 (t, $J = 6.60$ Hz, 3H), 0,95 (trans, d, $J = 7,00$ Hz,

30

3H), 1.11 (cis, d, $J = 6.5$ Hz, 3H) 1.20 – 1.34 (m, 6H), 1.43 – 1.50 (trans, m, 2H), 1.83 – 1.94 (cis, m, 2H), 1.98 – 2.03 (m, 4H), 2.08 – 2.37 (m, 4H), 2.65 (cis, s, 3H), 2.73 (trans, s, 3H), 2.74 - 2.82 (m, 6H), 3.95 – 4.01 (cis, m, 1H), 4.65 – 4.72 (trans, m, 1H), 5.25 – 5.38 (m, 8H), 6.36 – 6.40 (m, 1H), 6.52 - 6.54 (m, 1H), 6.57 – 6.61 (m, 1H). ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) 17.57, 19.53, 22.81, 25.06, 25.20, 25.85, 26.83, 26.87, 27.13, 27.45, 29.35, 29.56, 31.74, 32.56, 33.65, 39.68, 39.97, 49.95, 55.37, 60.70, 114.97, 115.57, 115.99, 120.69, 120.83, 127.74, 127.77, 128.07, 128.13, 128.34, 128.39, 128.42, 128.52, 128.81, 129.81, 129.00, 129.32, 129.35, 130.05, 130.08, 130.73, 143.42, 143.67, 144.38, 144.67, 144.74, 174.42, 174.92.

Preparación del oleato de 2-feniletilamina.

El compuesto se preparó siguiendo el procedimiento descrito anteriormente utilizando las mismas cantidades molares de 2-feniletilamina y ácido oleico. El producto fue obtenido como un sólido blanco con rendimiento del 95 %.

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ ppm 0.87 (t, $J = 6.93$ Hz, 3H), 1.21-1.37 (m, 20H), 1.53-1.63 (m, 2H), 1.96-2.05 (m, 4H), 2.11 (t, $J = 7.60$ Hz, 2H), 2.81 (t, $J = 6.94$ Hz, 2H), 3.49-3.53 (m, 2H), 5.30-5.37 (m, 2H), 5.53 (br s, 1H), 7.18-7.33 (m, 5H). ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ ppm: 14.38, 22.93, 25.99, 27.41, 27.46, 29.38, 29.48, 29.51, 29.56, 29.77, 29.95, 30.01, 32.14, 35.93, 37.05, 40.75, 126.72, 128.84, 128.99, 129.97, 130.22, 139.15, 173.47.

Ensayo de ligando receptor

El ensayo ligando receptor para el receptor CB1, evalúa la capacidad de los compuestos sintetizados de desplazar [^3H] SR141716 (conocido ligando con afinidad por receptor CB1) en un homogenado de cerebelo de ratas.

La prueba de ensayo ligando receptor fue realizada usando el antagonista CB1 marcado [^3H] SR141716. En cada tubo fueron adicionados 450 μL de solución reguladora de pH A (50 mM Tris pH=7.4 con 0.5 % de albúmina de

suero bovino (BSA)), 100-200 µg de membranas de cerebelo de ratas, el producto diluido y el antagonista CB1 marcado [³H] SR141716. Después de 60 minutos de incubación a 37 C°, la reacción fue paralizada con 1 mL de solución reguladora de pH A. La mezcla fue centrifugada a 5000 rpm durante 5 minutos. El sobrenadante fue descartado y el pellet lavado con 1 mL más de solución reguladora de pH A, centrifugado y una más vez el sobrenadante fue descartado. Se adicionó líquido de centelleo y las muestras fueron leídas en un contador de partículas beta (Liquid Scintillation Analyzer, Tri-Carb 2100 TR, PACKARD, a Packard Bioscience Company). Todos los productos fueron diluidos en solución reguladora de pH B (50 mM Tris pH=7,4 con 0,5 % de albúmina de suero bovino (BSA) y 0,3% de DMSO) en las concentraciones de 10⁻⁵, 10⁻⁶, 10⁻⁷, 10⁻⁸, 10⁻⁹, 10⁻¹⁰ y 10⁻¹¹ M. Todas las concentraciones de cada producto fueron leídas por triplicado (Figuras 8 a 10).

15

Ensayo del "reporter gene assay"

El ensayo "reporter gene assay" es un método *in vitro* utilizado para determinar y cuantificar la existencia de interacciones físicas entre proteínas, siendo útil para confirmar en nuestro caso la interacción del factor de transcripción PPAR-alfa y el coactivador SRC-1 en células MCF-7. La oleiletanolamida fue usada como un control positivo y la anandamida como control negativo.

Oleiletanolamida (OEA), GW7647, anandamida (AEA) y ácido oleico fueron suministrados por Tocris Bioscience (Cookson Ltd. Bristol, UK). Para los experimentos *in vitro*, con cultivo de células todos los compuestos fueron disueltos y diluidos en dimetilsulfóxido (DMSO) (Sigma Aldrich Spain).

Constructos de DNA: Como vehículo de expresión del ADNc para el receptor PPAR-α humano se utilizó el vector de expresión eucariota pSG5

(4100 pares de bases, *Stratagene Co.*). Esta construcción se utilizó para la sobreexpresión *in vivo* de la proteína en células mamíferas.

5 Cuatro copias del gen CPTI humano tipo DR1 RE (secuencia GTAGGGAAAAGGTCA) fueron individualmente fusionadas con el promotor de la timidina quinasa en el vector pGL-2 Basic (5598 pares de bases, *Promega Co.*) que carece de promotor eucariota y que contiene un gen indicador (traducción de *reporter gene*) luciferasa de luciérnaga (*Photinus pyralis*). Este vector es muy utilizado en el análisis cuantitativo de factores
10 capaces de regular la expresión de genes en células mamíferas. Este vector pGL-2 Basic también presenta una región de resistencia a la ampicilina (gen para β -lactamasa).

15 Células humanas de cáncer de mama MCF-7 fueron cultivadas en placas de 6 pocillos (10^5 células/mL) y crecidas durante toda la noche para su estabilización en un medio de *Eagle* modificado por *Dulbecco* (DMEM) libre de rojo fenol suplementado con un 5% de suero bovino fetal o FBS tratado con carbón.

20 Liposomas conteniendo plásmidos de DNA fueron formados incubando 1 μ g de un vector de expresión para PPAR-alfa, RXR-alfa y SRC-1 salvaje y 1 μ g de plásmido indicador luciferasa con 10 μ g de *N*-[1-(2,3-dioleoiloxi)propil]-*N,N,N*-trimetilamonio metilsulfato (DOTAP, Roche) durante 15 minutos a temperatura ambiente en un volumen total de 100 μ L. Después de dilución
25 con 900 μ L de DMEM libre de rojo fenol, los liposomas fueron añadidos a las células. El DMEM libre de rojo fenol suplementado con 500 μ L de FBS tratado con carbon al 15 % fue añadido 4 h después de la transfección. En este momento, las células fueron tratadas 16 horas con diferentes concentraciones en DMSO (10^{-9} , 10^{-8} , 10^{-7} , 10^{-6} , 10^{-5} y 10^{-4} M) de OEA,
30 GW7647, AEA, ácido oleico y los diferentes compuestos sobre evaluación como indicado.

Las células fueron lisadas 15 horas después de la estimulación usando la solución reguladora de pH de lisis del gen indicador siguiendo las instrucciones del fabricante (Roche Diagnostics).

- 5 El ensayo de quimioluminiscencia que permite una determinación cuantitativa de actividad luciferasa en células transfectadas se llevó a cabo siguiendo también las indicaciones del proveedor (*Luciferase Reporter Gene Assay, constant light signal* de *Roche Diagnostics GmbH*); La presencia de esta enzima es detectable en extractos de células transfectadas gracias a su bioluminiscencia: la reacción catalizada por la luciferasa transforma la luciferina en oxiluciferina en presencia de ATP, Mg²⁺ y O₂, y produce además fotones de luz visible.

15 La actividad luciferasa fue normalizada respecto a la concentración de proteína (obtenida previamente siguiendo el método de *Bradford* con el kit reactivo *Quick Start Bradford Protein Assay Kit 1x* suministrado comercialmente por *Bio-Rad Laboratories Inc.* y empleando un lector de microplacas *VERSAmax®* de *Molecular Devices Corp.*), y los factores de inducción se calcularon como la ratio de actividad luciferasa de las células estimuladas por ligando respecto a los solventes como se muestra en la tabla 1 correspondiente a los resultados de experimentos de ensayo ligando receptor y de afinidad para PPAR-alfa.

Compuesto	CB1 Ki (M)	CB1 pKi	PPAR-α EC50 (nM)
SR141716	3,64E-10	9,44	-
Anandamida	1,7E-07 ^a	6,77	> 10.000
WIN55212-2	1,11E-8 ^a	7,95	-
OLHHA	3,65E-07	6,44	698 ± 102
OLHMA	1,44E-06	5,84	1022 ± 206
AAHHA	2,02E-07	6,69	> 10.000

Oleato de 2-feniletilamina	-	-	1879 ± 384
Acido Oleico	-	-	218 ± 150
OEA	-	-	148 ± 29
GW7647	-	-	65 ± 1

Tabla 1

^a valores recogidos en la literatura (*British Journal Pharmacology* **1999** 128:684)

5

Ensayo de inhibición de la hidrolasa de amidas de ácido graso (FAAH)

El ensayo de inhibición de la hidrolasa de amidas de ácido graso (FAAH) evalúa la capacidad de los compuestos descritos de inhibir la actividad de la enzima FAAH. Se utilizó córtex de cerebro de ratas como fuente de FAAH y anandamida tritiada como sustrato. La inhibición de la degradación de la anandamida tritiada por los compuestos descritos fue monitorizada con un contador de partículas beta.

En cada tubo se adicionaron 440 µL de solución reguladora de pH A (50 mM Tris pH=7.4 con 0.5 % albúmina de suero bovino (BSA)) 100-200 µg de membranas de córtex de cerebros de ratas, los productos diluidos (concentraciones de 10⁻⁵, 10⁻⁶, 10⁻⁷, 10⁻⁸, 10⁻⁹, 10⁻¹⁰ y 10⁻¹¹ M), 0,025 µCi de [³H]anandamida y 10 µM de anandamida. Después de 60 minutos de incubación con agitación a 37 °C, se adicionó cloroformo (1mL). Los tubos fueron agitados en vortex y posteriormente centrifugados a 3000 RPM durante 5 minutos. Se transfirieron 0,25 mL de cada tubo a viales con líquido de centelleo y se analizaron en un contador de partículas beta (Liquid Scintillation Analyzer, Tri-Carb 2100 TR, PACKARD A Packard Bioscience Company). Todos los productos fueron diluidos en solución reguladora de pH B (50 mM Tris pH=7.4 con 0.5 % albúmina de suero

25

bovino (BSA) and 0.3% DMSO). Todas las muestras fueron analizadas por triplicado.

Ninguno de los compuestos demostró actividad sobre el FAAH.

5

Experimento de inhibición de la oxidación de la LDL

Para probar el poder antioxidante de los compuestos sintetizados se monitorizó la cinética de oxidación de la LDL inducida por CuSO_4 en presencia o ausencia de los compuestos sintetizados.

10

La LDL fue aislada de acuerdo con un procedimiento anteriormente descrito (Med. Clin. (Barc.) **2000** 115:166).

Monitorizado de la oxidación de la LDL.

15

Se utilizó una placa de ELISA de 96 pocillos y en cada pocillo se añadieron 140 μL de la LDL diluida (0,06 g/L) y 10 μL del producto diluido en metanol y, con la misma pipeta, se homogenizó el contenido de cada pocillo. Posteriormente se añadieron 10 μL de una solución 100 μM de CuSO_4 (la concentración final en cada pocillo fue: 0,1; 0,5; 1,0 μM de producto, 0,05 g/L de LDL y 5 μM de CuSO_4) y la placa fue puesta en el espectrofotómetro (Lector Infinite M200 – TECAN IBERICA, Männedorf, Switzerland). Se monitorizó la absorbancia a 234 nm en intervalos de 15 minutos a 36,5 °C. La variable utilizada para estudiar la resistencia de la LDL a la oxidación fue el “lag time” (minutos). El perfil de la curva de oxidación de los dienos presentes en la LDL puede dividirse en tres fases consecutivas: fase lenta, fase de propagación y fase de descomposición. El “lag time” es determinado por la intersección de la fase de propagación con la extrapolación de la fase lenta. El “lag time” fue calculado usando la absorbancia molar $\epsilon_{234\text{nm}}$ para dienos conjugados (29.500 $\text{M}^{-1}\text{cm}^{-1}$). Para cada experimento se utilizaron 4 pocillos como control negativo sin añadir ninguno de los productos y un

20

25

30

control positivo con hidroxitirosol. Todos estos resultados se muestran en la tabla 2.

Compuestos	Ratio "Lag time"		
	(95% CI)		
	0,1 μ M	0,5 μ M	1 μ M
HT	0,99 (0,91-1,07)	1,16 (1,01-1,31)	1,32 (0,49-2,15)
OLHHA	1,02 (0,94-1,09)	1,24 (1,12-1,37)	1,37 (1,15-1,59)
OLHMA	1,09 (0,94-1,24)	1,37 (1,16-1,58)	1,35 (1,11-1,59)
OLHHMA	1,03 (0,99-1,08)	1,32 (1,12-1,51)	1,56 (1,37-1,59)
AAHHA	1,07 (1,02-1,12)	1,12 (1,05-1,19)	1,15 (1,04-1,27)
AAHMA	1,04 (0,98-1,09)	1,25 (1,15-1,35)	1,38 (1,18-1,57)
AAHHMA	1,01 (0,97-1,06)	1,22 (1,10-1,34)	1,34 (0,92-1,76)
OLDA	1,01 (0,96-1,05)	1,13 (0,96-1,30)	1,43 (1,29-1,58)
NADA	1,01 (0,94-1,07)	1,25 (0,97-1,53)	1,33 (1,12-1,54)

5

Tabla 2

Experimentos *in vivo*

- 10 Todos los experimentos *in vivo* fueron hechos usando ratas Wistar macho con 200-450 g de peso. Los animales fueron alojados en jaulas individuales en una habitación con temperatura (23 °C) y humedad (50 %) controladas con ciclo de luz y oscuridad de 12/12. Los animales disponían de agua y comida *ad libitum* excepto en procedimientos experimentales específicos.
- 15 Los animales fueron manipulados una vez al día durante los dos días anteriores a las sesiones experimentales. Todos los productos fueron disueltos en una mezcla de DMSO 5%, Tween 60 5 % / salina 90 % y administrados intraperitonealmente.

Experimento de ingesta

El efecto agudo sobre la ingesta de todos los productos fue probado en animales en ayuno de 24 horas. La amida de 2-feniletilamina con ácido oleico (OLFEA) fue usada como teórico control negativo debido a la
5 ausencia del grupo catecol.

Treinta minutos después de la inyección la comida previamente pesada fue repuesta en la jaula. La comida fue pesada a los 30, 60, 120 y 240 minutos después del inicio de la prueba. Todos los experimentos de ingesta fueron
10 realizados con grupos de 8 animales (n=8) (Figuras 1 a 7).

Prueba de campo abierto

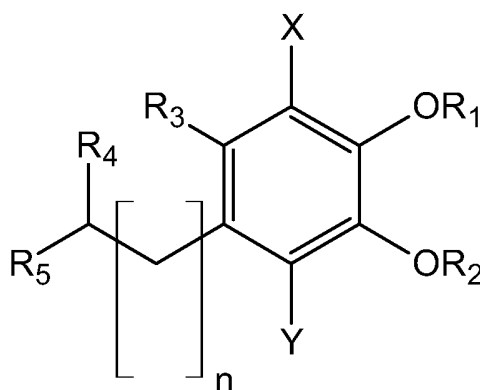
Para confirmar que la modulación negativa en el experimento de ingesta no era debido a un efecto anestésico de los productos se probó el compuesto
15 OLHHA (unos de los compuestos más activos en el experimento de ingesta) en un experimento de campo abierto usando las mismas dosis.

La prueba de campo abierto mide el conflicto natural del animal entre la
20 tendencia de explorar y la reacción de recelo de auto protección. Las ratas fueron aclimatadas a la habitación de la prueba durante 30 minutos antes de la prueba comportamental. El animal fue inyectado con el producto y puesto en el centro del tablero de dimensiones de 40 cm x 40 cm y paredes de 30 cm de altura. El desplazamiento total y el tiempo gasto por el animal en las
25 esquinas o el centro del tablero fue registrado usando un sistema de seguimiento en video (Smart® Panlab, Barcelona, Spain).

El producto OLHHA no demostró modulación en el comportamiento del animal en la prueba de campo abierto.

REIVINDICACIONES

1. Compuesto de fórmula general (I):



5

(I)

donde

X e Y pueden ser iguales o diferentes de forma independiente y se seleccionan entre H, halógeno y metilo;

n es un número entero desde 1 a 4;

10

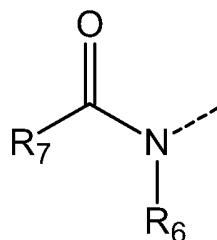
R₁ y R₂ pueden ser iguales o diferentes de forma independiente y se seleccionan entre H y alquilo C₁-C₆ o pueden estar unidos por un enlace simple entre los dos átomos de oxígeno, formando un nuevo ciclo;

R₃ se selecciona entre H, alquilo C₁-C₆ y alquenilo C₁-C₄;

15

R₄ se selecciona entre H, halógeno y alquilo C₁-C₄;

R₅ es un compuesto de fórmula general (II):



(II)

donde

R₆ se selecciona entre H y alquilo C₁-C₄;

R₇ se selecciona entre alquilo C₈-C₃₀ y alqueno C₈-C₃₀;

y sus sales, preferiblemente cualquier sal farmacéuticamente aceptable, solvatos y prodrogas del mismo.

5

2. Compuesto según la reivindicación 1, donde X e Y pueden ser iguales o diferentes de forma independiente y se seleccionan entre H y metilo.

10

3. Compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 2, donde n es 1 ó 3.

15

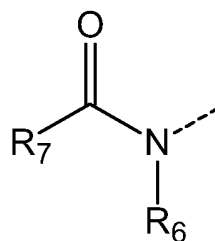
4. Compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, donde R₁ y R₂ pueden ser iguales o diferentes de forma independiente y se seleccionan entre H y metilo o pueden estar unidos por un enlace simple entre los dos átomos de oxígeno, formando un nuevo ciclo.

5. Compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4 donde R₃ se selecciona entre H y alquilo C₁-C₃.

20

6. Compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, donde R₄ se selecciona entre H y CH₃.

7. Compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, donde R₅ es un compuesto de fórmula (II):

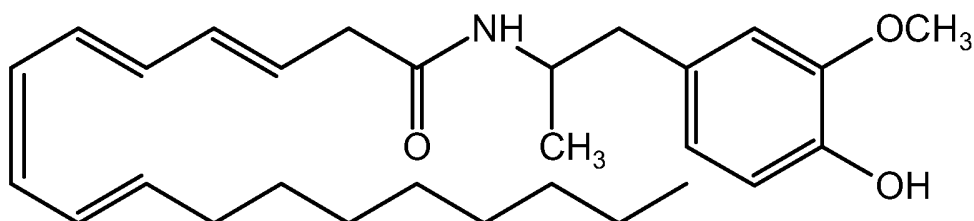
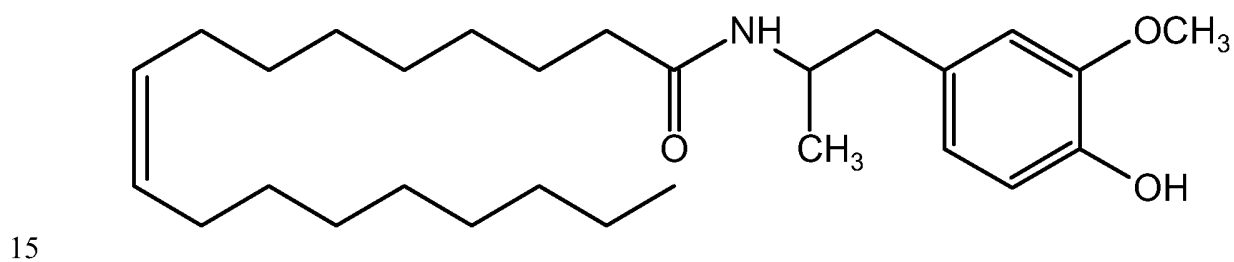
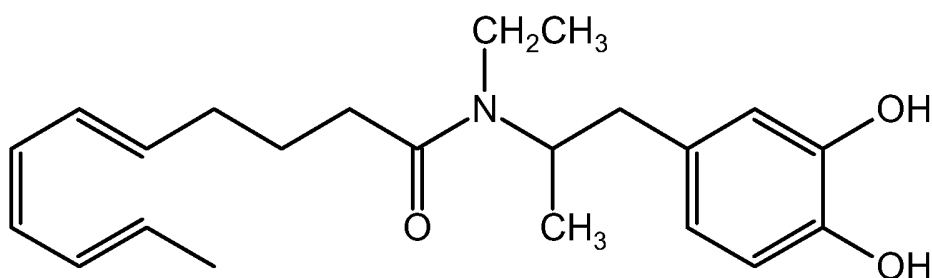
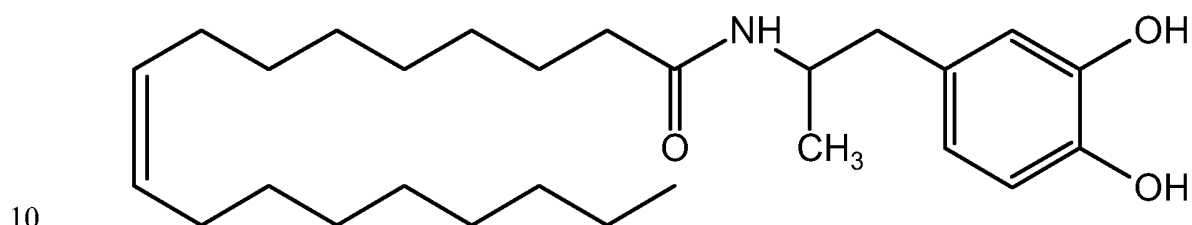


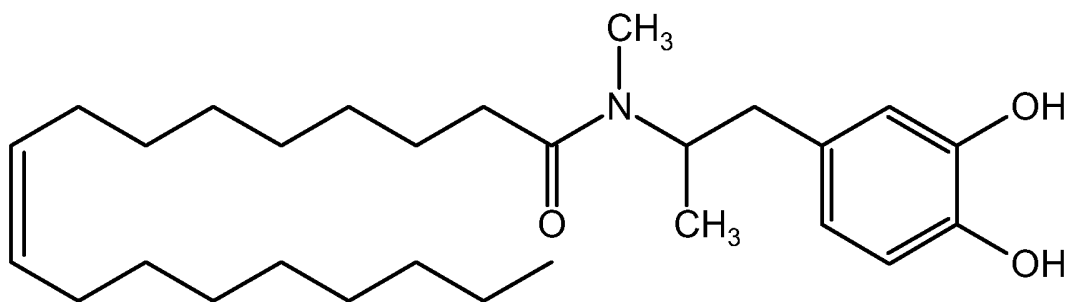
25

(II)

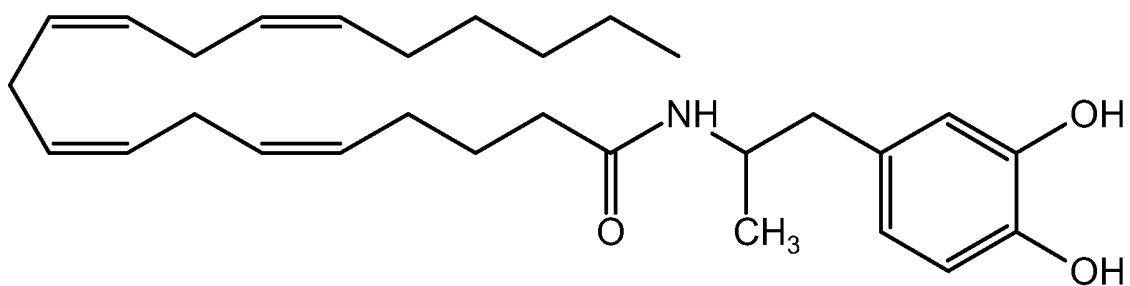
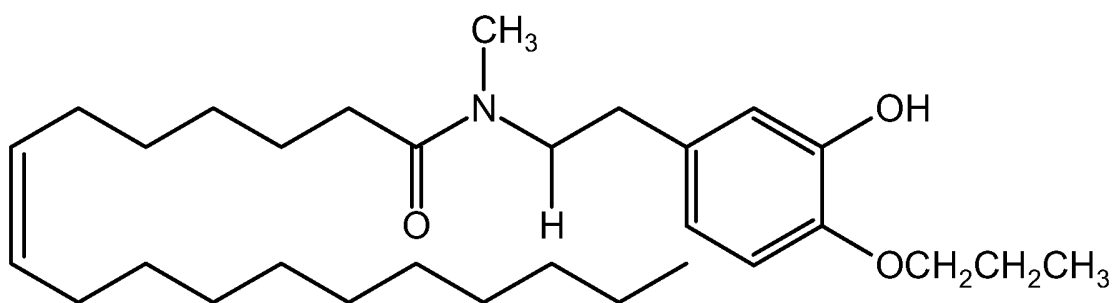
donde R_6 se selecciona entre H y CH_3 y R_7 es un grupo alquenilo $C_{15}-C_{25}$.

8. Compuesto según la reivindicación 7, donde R_7 tiene un número de insaturaciones entre 1 y 6.
9. Compuesto según la reivindicación 1, seleccionado entre

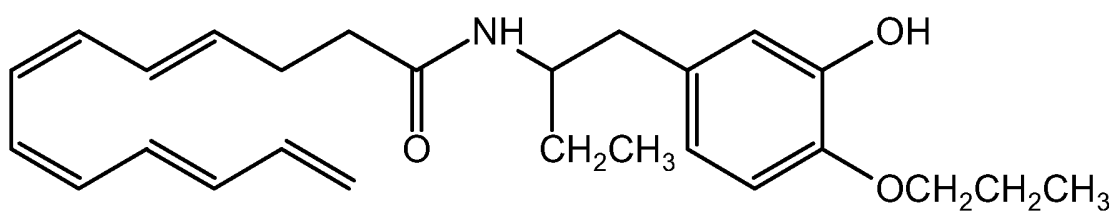




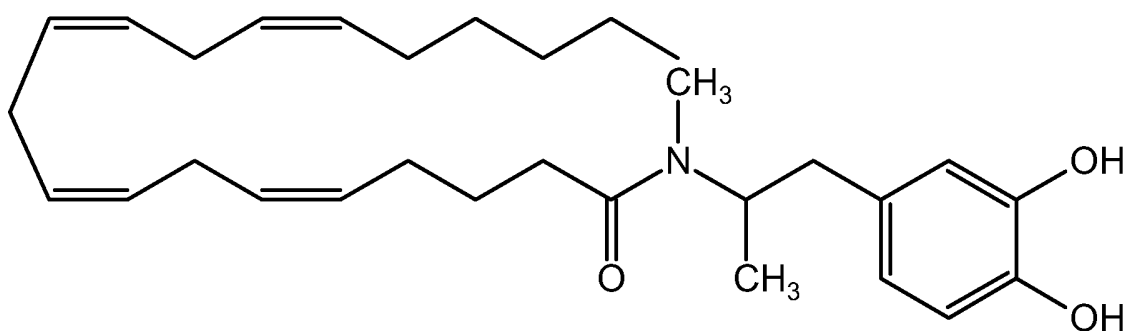
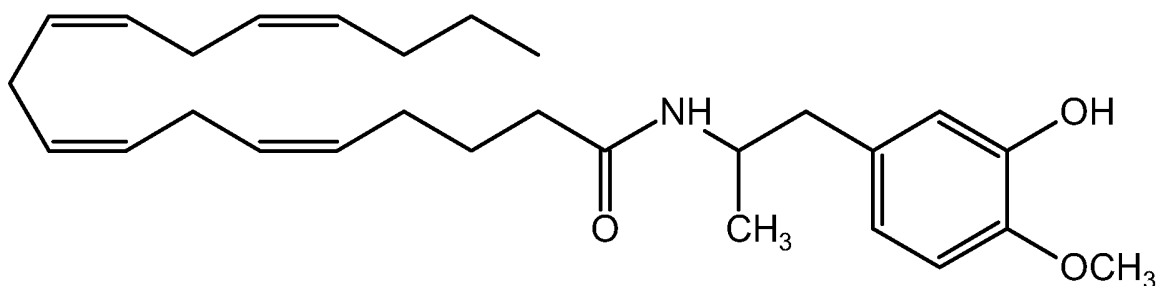
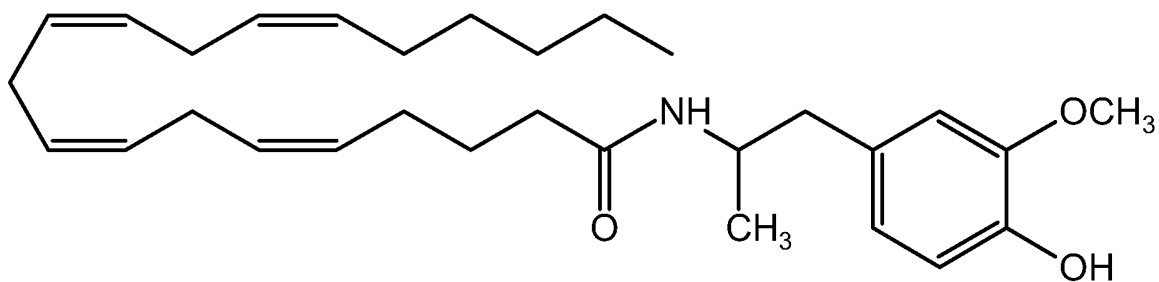
5



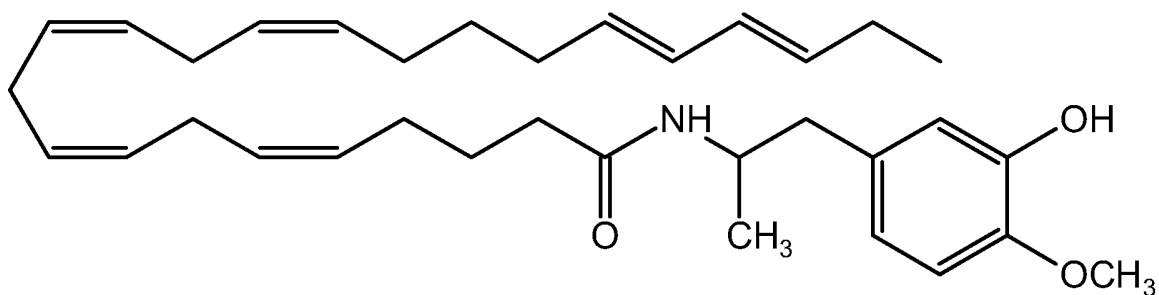
10



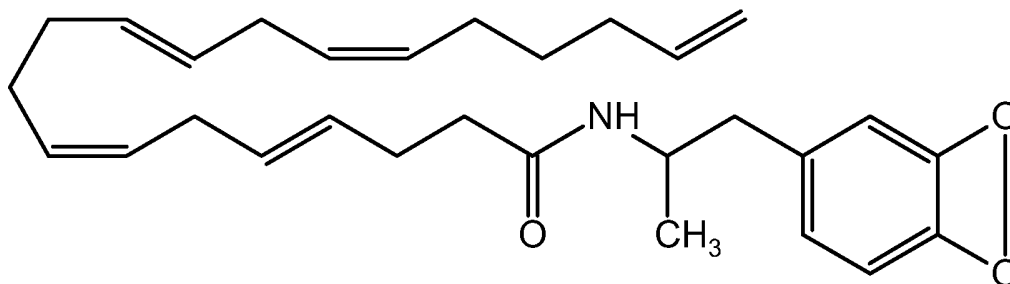
37



5



38

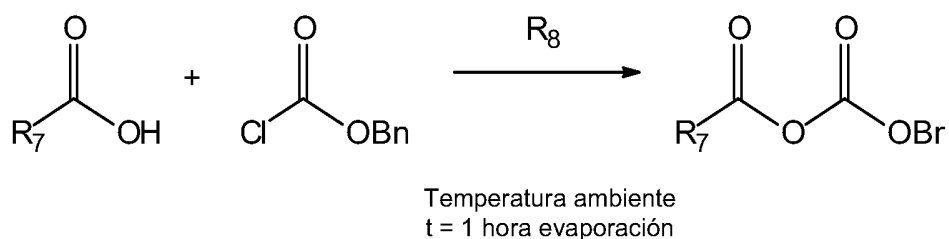


10. Compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9 para su uso como medicamento.
- 5 11. Composición farmacéutica que comprende al menos uno de los compuestos de fórmula (I) como se define en las reivindicaciones 1 a 10, o sus sales, solvatos o prodrogas del mismo, y al menos un transportador farmacéuticamente aceptable, adyuvante y/o vehículo.
- 10 12. Composición farmacéutica según la reivindicación 11, que comprende además otro principio activo.
13. Uso del compuesto de fórmula (I) según reivindicación 1, en la fabricación de un medicamento para el tratamiento y/o profilaxis de una enfermedad o
- 15 trastorno de la alimentación.
14. Uso del compuesto de fórmula (I) según la reivindicación 13, para la prevención y/o tratamiento de una enfermedad mediada por el receptor cannabinoide CB1 y/o mediada por los receptores PPAR-alfa y/o para la
- 20 inhibición de la oxidación de LDL.
15. Uso del compuesto de fórmula (I) según cualquiera de las reivindicaciones 13 a 14 donde la enfermedad o trastorno de la alimentación se selecciona de la lista que comprende: obesidad,
- 25 anorexia, disfunción lipídica, diabetes, enfermedades cardiovasculares y síndrome metabólico.

16. Uso del compuesto de fórmula (I) según la reivindicación 13 para reducir la grasa subcutánea y/o para la inducción de saciedad y control de la ingesta.

5 17. Procedimiento de preparación de un compuesto de fórmula general (I) según la reivindicación 1, que comprende las siguientes etapas:

a. conjugación entre un compuesto de fórmula general (III) y cloroformiato de bencilo para dar lugar a un nuevo compuesto de fórmula general (IV), que comprende la siguiente reacción:



10

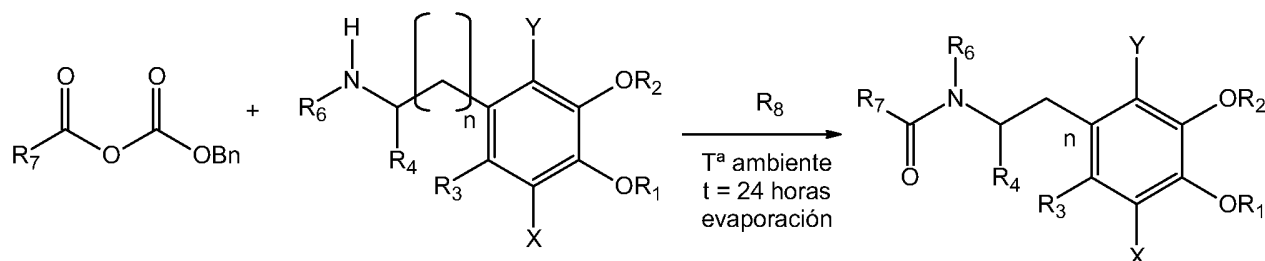
(III)

(IV)

donde R_7 se selecciona entre alquilo C_8-C_{30} y alquenilo C_8-C_{30} y R_8 se selecciona entre NH_3 , NH_2-CH_3 , $NH_2-CH_2-CH_3$, $NH-(CH_3)_2$, $N-(CH_3)_3$, $NH-(CH_2-CH_3)_2$ y $N-(CH_2-CH_3)_3$;

15

b. reacción del compuesto de fórmula general (IV) con un compuesto de fórmula general (V) para dar lugar al compuesto de fórmula general (I) usando como disolvente dimetilformamida:



20

(IV)

(V)

(I)

donde

- X e Y pueden ser iguales o diferentes de forma independiente y se seleccionan entre H, halógeno y metilo;
- n es un numero entero desde 1 a 4;
- R₁ y R₂ pueden ser iguales o diferentes de forma independiente y se seleccionan entre H y alquilo C₁-C₆ o pueden estar unidos por un enlace simple entre los dos átomos de oxígeno, formando un nuevo ciclo;
- R₃ se selecciona entre H, alquilo C₁-C₆ y alqueno C₁-C₄;
- R₄ se selecciona entre H, halógeno y alquilo C₁-C₄;
- R₆ se selecciona entre H y alquilo C₁-C₄;
- R₇ se selecciona entre alquilo C₈-C₃₀ y alqueno C₈-C₃₀;
- R₈ se selecciona entre NH₃, NH₂-CH₃, NH₂-CH₂-CH₃, NH-(CH₃)₂, N-(CH₃)₃, NH-(CH₂-CH₃)₂ y N-(CH₂-CH₃)₃;
- 15 c. evaporación de la dimetilformamida y extracción con acetato de etilo y agua;
- d. tratamiento de la fase orgánica con sulfato de sodio anhidro y evaporación del disolvente:
- 20 e. purificación del compuesto de fórmula (I) por cromatografía.

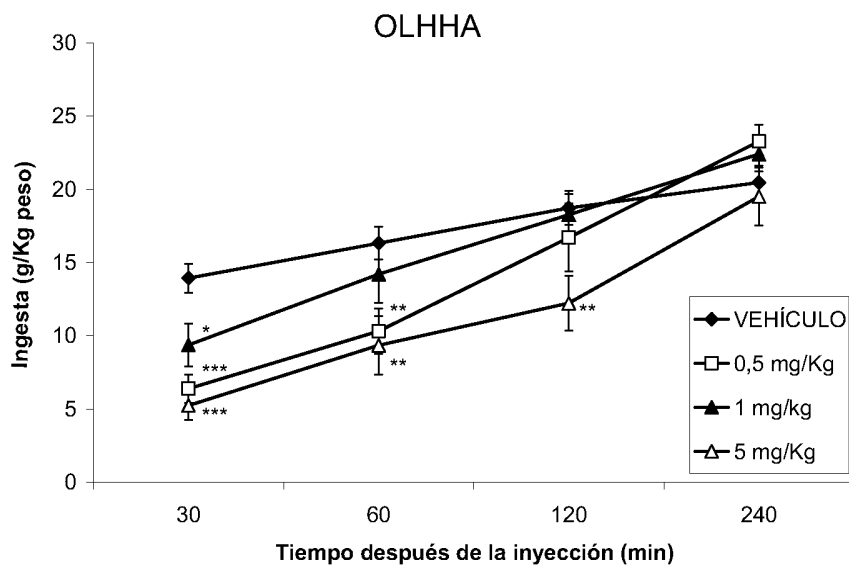


Figura 1

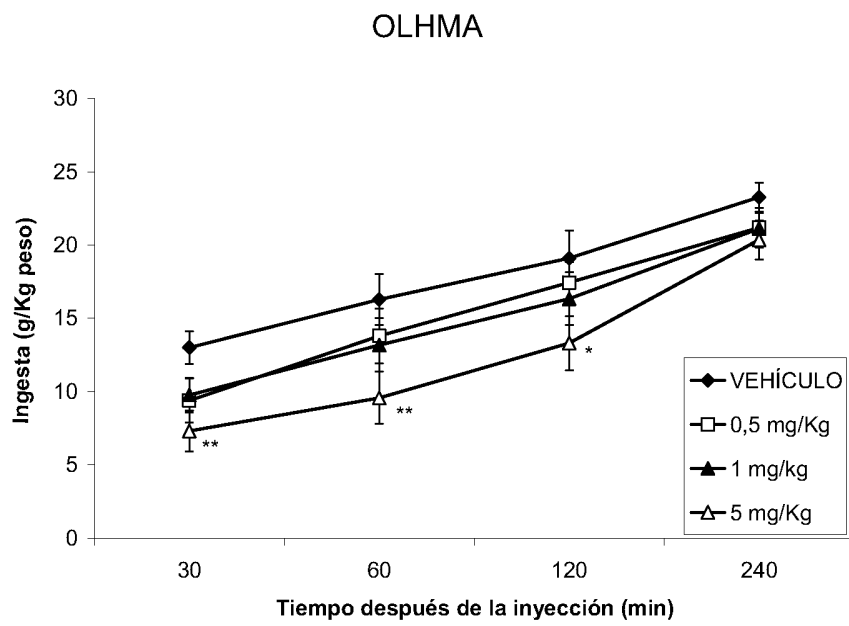


Figura 2

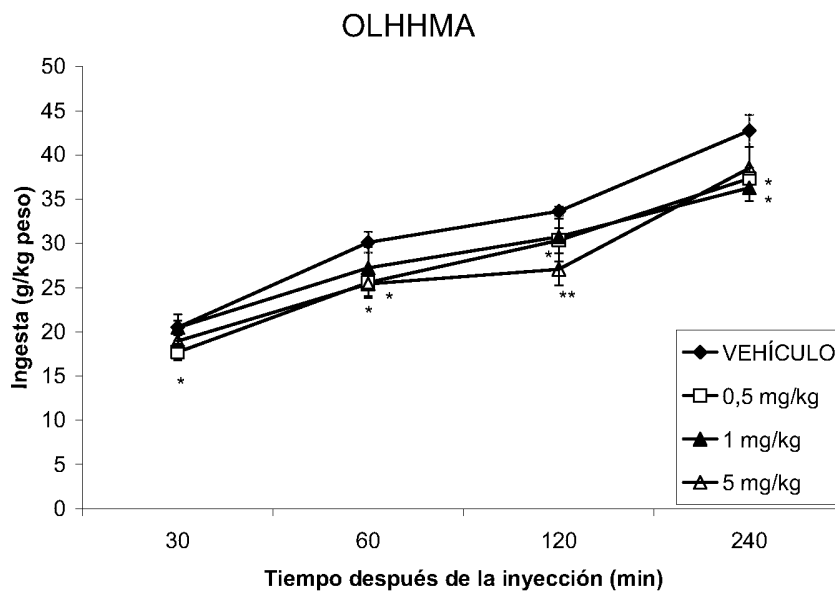


Figura 3

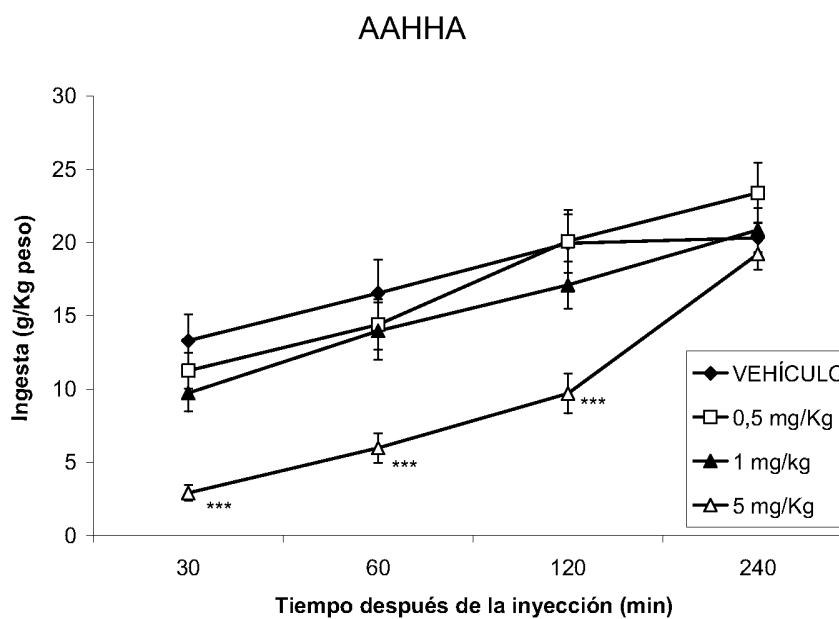


Figura 4

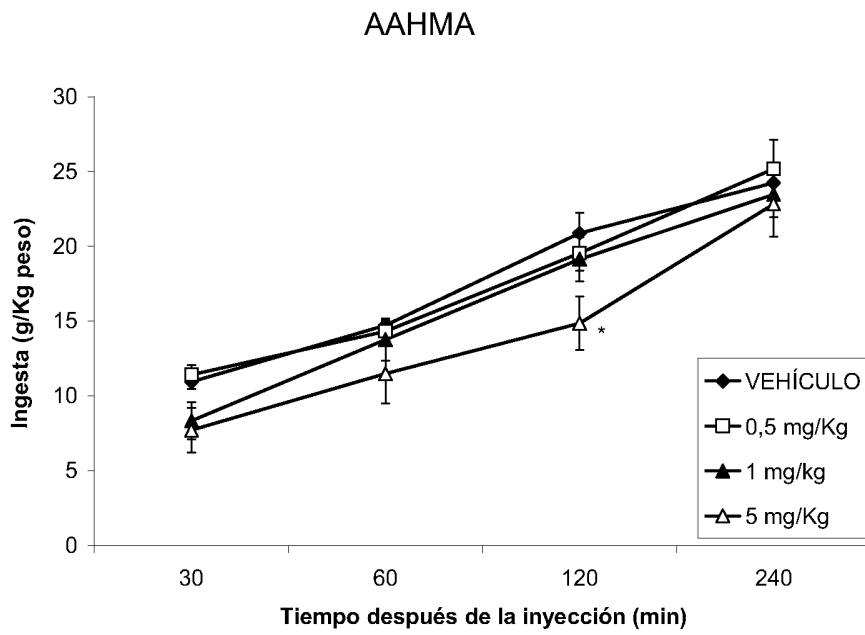


Figura 5

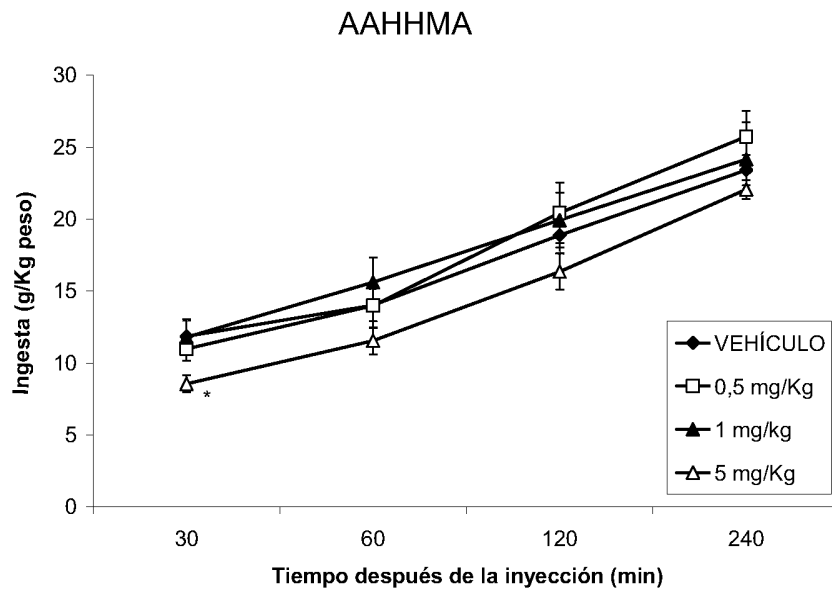


Figura 6

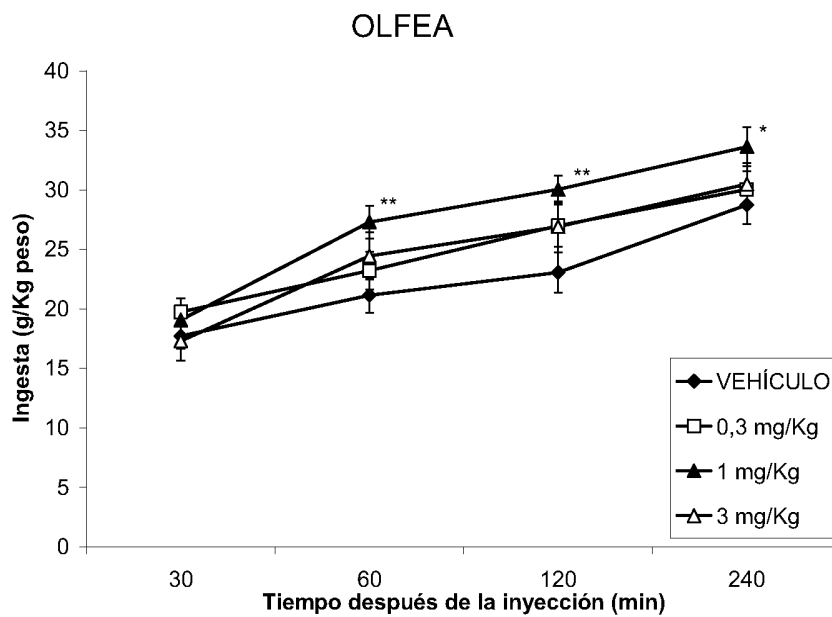


Figura 7

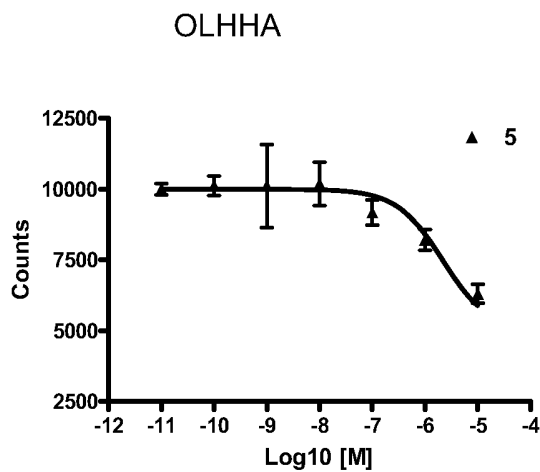


Figura 8

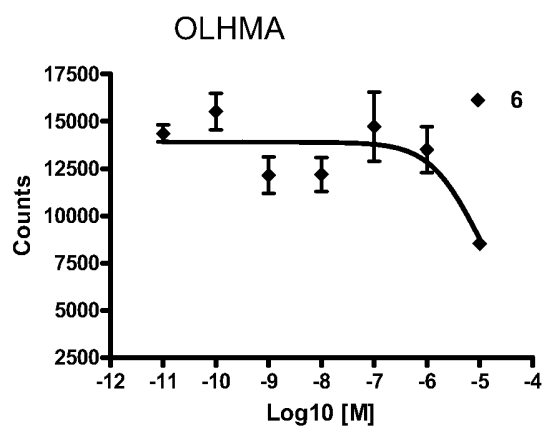


Figura 9

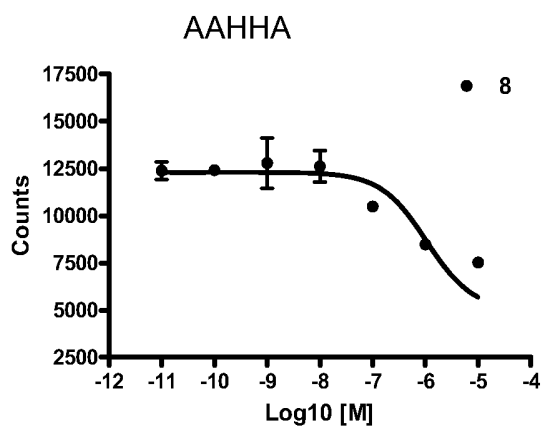


Figura 10

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/ES2010/070854

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

C07C233/11 (2006.01)

A61K31/165 (2006.01)

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

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

C07C, A61K

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

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	PILLARISETI, S. ET AL.: "Pain and beyond: fatty acid amides and fatty acid amide hydrolase inhibitors in cardiovascular and metabolic diseases". Drug Discovery Today, December 2009, vol. 14, numeros 23/24, table 1, page 1101, column 2.	1-8, 10, 13-16.
X	BURSTEIN, S. ET AL.: "Acylamido analogs of endocannabinoids selectively inhibit cancer cell proliferation". Bioorganic & Medicinal Chemistry, 2008, vol. 16, pages 9644-9651, page 9644, column 1, páginas 9648, table 3.	1-8, 10, 14

Further documents are listed in the continuation of Box C.

See patent family annex.

<p>* Special categories of cited documents:</p> <p>"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance.</p> <p>"E" earlier document but published on or after the international filing date</p> <p>"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)</p> <p>"O" document referring to an oral disclosure use, exhibition, or other means.</p> <p>"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed</p>	<p>"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</p> <p>"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</p> <p>"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other documents, such combination being obvious to a person skilled in the art</p> <p>"&" document member of the same patent family</p>
--	--

Date of the actual completion of the international search
28/04/2011

Date of mailing of the international search report
(26/05/2011)

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
H. Aylagas Cancio

Telephone No. 91 3498563

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/ES2010/070854

C (continuation).		DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT
Category *	Citation of documents, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	CARR, T.P. ET AL.: "Endocannabinoids, metabolic regulation, and role of diet". Nutrition Research, 2008, vol. 28, pages 641-650, page 642.	1-8, 10, 13-15
X	ALMASI, R. ET AL.: "Actions of 3-methyl-N-oleoyldopamine, 4-methyl-N-oleoyldopamine and N-oleoyldopamine on the rat TRPV1 receptor in vitro and in vivo. Life Sciences, 2008, vol. 82, pages 644-651, page 645, figure 1, page 650, conclusión.	1-8, 10
X	LEE, S. ET AL.: "Regulation of kaposi's sarcoma-associated herpesvirus reactivation by dopamine receptor-mediated signaling pathways". J. Acquired Immune Deficiency Syndromes, 2008, vol. 48, número 5, pages 531-540, page 534, figure 1,	1-8, 10
A	US 2005065216 A1 (BISOGNO ET AL) 24.03.2005, Examples	1-17

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

Information on patent family members

PCT/ES2010/070854

Patent document cited in the search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
US2005065216 A	24.03.2005	ITMI982064 A IT1302264 B WO0016756 A AU6086099 A EP1115392 AB EP19990947394 AT229330 T ES2189489 T DE69904490 T US7244767 B	24.03.2000 05.09.2000 30.03.2000 10.04.2000 18.07.2001 21.09.1999 15.12.2002 01.07.2003 30.10.2003 17.07.2007

INFORME DE BÚSQUEDA INTERNACIONAL

Solicitud internacional nº

PCT/ES2010/070854

A. CLASIFICACIÓN DEL OBJETO DE LA SOLICITUD

C07C233/11 (2006.01)

A61K31/165 (2006.01)

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

B. SECTORES COMPRENDIDOS POR LA BÚSQUEDA

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

C07C, A61K

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

C. DOCUMENTOS CONSIDERADOS RELEVANTES

Categoría*	Documentos citados, con indicación, si procede, de las partes relevantes	Relevante para las reivindicaciones nº
X	PILLARISETI, S. ET AL.: "Pain and beyond: fatty acid amides and fatty acid amide hydrolase inhibitors in cardiovascular and metabolic diseases". Drug Discovery Today, Diciembre 2009, vol. 14, numeros 23/24, tabla 1, página 1101, columna 2.	1-8, 10, 13-16.
X	BURSTEIN, S. ET AL.: "Acylamido analogs of endocannabinoids selectively inhibit cancer cell proliferation". Bioorganic & Medicinal Chemistry, 2008, vol. 16, páginas 9644-9651, página 9644, columna 1, página 9648, tabla 3.	1-8, 10, 14

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:

"A" documento que define el estado general de la técnica no considerado como particularmente relevante.

"E" solicitud de patente o patente anterior pero publicada en la fecha de presentación internacional o en fecha posterior.

"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).

"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.

"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.

"X" documento particularmente relevante; la invención reivindicada no puede considerarse nueva o que implique una actividad inventiva por referencia al documento aisladamente considerado.

"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.

"&" documento que forma parte de la misma familia de patentes.

Fecha en que se ha concluido efectivamente la búsqueda internacional.
28/04/2011

Fecha de expedición del informe de búsqueda internacional.
26 de mayo de 2011 (26/05/2011)

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
H. Aylagas Cancio

Nº de teléfono 91 3498563

INFORME DE BÚSQUEDA INTERNACIONAL

Solicitud internacional nº

PCT/ES2010/070854

C (Continuación).		DOCUMENTOS CONSIDERADOS RELEVANTES
Categoría *	Documentos citados, con indicación, si procede, de las partes relevantes	Relevante para las reivindicaciones nº
X	CARR, T.P. ET AL.: "Endocannabinoids, metabolic regulation, and role of diet". Nutrition Research, 2008, vol. 28, páginas 641-650, página 642.	1-8, 10, 13-15
X	ALMASI, R. ET AL.: "Actions of 3-methyl-N-oleoyldopamine, 4-methyl-N-oleoyldopamine and N-oleoyldopamine on the rat TRPV1 receptor in vitro and in vivo. Life Sciences, 2008, vol. 82, páginas 644-651, página 645, figura 1, página 650, conclusión.	1-8, 10
X	LEE, S. ET AL.: "Regulation of kaposi's sarcoma-associated herpesvirus reactivation by dopamine receptor-mediated signaling pathways". J. Acquired Immune Deficiency Syndromes, 2008, vol. 48, número 5, páginas 531-540, página 534, figura 1.	1-8, 10
A	US 2005065216 A1 (BISOGNO ET AL) 24.03.2005, Ejemplos.	1-17

INFORME DE BÚSQUEDA INTERNACIONAL

Solicitud internacional nº

Informaciones relativas a los miembros de familias de patentes

PCT/ES2010/070854

Documento de patente citado en el informe de búsqueda	Fecha de Publicación	Miembro(s) de la familia de patentes	Fecha de Publicación
US2005065216 A	24.03.2005	ITMI982064 A	24.03.2000
		IT1302264 B	05.09.2000
		WO0016756 A	30.03.2000
		AU6086099 A	10.04.2000
		EP1115392 AB	18.07.2001
		EP19990947394	21.09.1999
		AT229330 T	15.12.2002
		ES2189489 T	01.07.2003
		DE69904490 T	30.10.2003
		US7244767 B	17.07.2007
