

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 389 416**

21 Número de solicitud: 201130486

51 Int. Cl.:
C07C 307/06 (2006.01)
A61K 31/18 (2006.01)
A61P 25/28 (2006.01)
A61P 25/16 (2006.01)

12

SOLICITUD DE PATENTE

A1

22 Fecha de presentación: **30.03.2011**

43 Fecha de publicación de la solicitud: **26.10.2012**

43 Fecha de publicación del folleto de la solicitud:
26.10.2012

71 Solicitante/s:
**FUNDACIÓN INSTITUTO MEDITERRANEO PARA
EL AVANCE DE LA BIOTECNOLOGÍA Y LA
INVESTIGACIÓN SANITARIA (IMABIS)
Vda. Carlos Haya, 82 Pabellón A, 7ª Planta
29010 MALAGA, Málaga;
UNIVERSIDAD DE SEVILLA y
CONSEJO SUPERIOR DE INVESTIGACIONES
CIENTÍFICAS (CSIC)**

72 Inventor/es:
**RODRÍGUEZ DE FONSECA, Fernando;
SUÁREZ PÉREZ, Juan;
ROMERO CUEVAS, Miguel;
FERNÁNDEZ ESPEJO, Emilio;
GOYA LAZA, María Pilar y
PÁEZ PROSPER, Juan Antonio**

74 Agente/Representante:
PONS ARIÑO, Ángel

54 Título: **USO DE DERIVADOS DE SULFAMIDAS COMO NEUROPROTECTORES.**

57 Resumen:

Uso de derivados de sulfamidas como neuroprotectores.

La presente invención se refiere al uso de un grupo de derivados de sulfamidas con capacidad neuroprotectora que son útiles en el tratamiento y/o prevención de enfermedades que tienen asociada muerte celular, tales como enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson (formas esporádicas y formas hereditarias), isquemia cerebral, esclerosis lateral amiotrófica, parkinsonismo post-encefálico, así como otras enfermedades raras que cursan con neurodegeneración como la enfermedad de Huntington y las ataxias espinocerebelosas.

ES 2 389 416 A1

DESCRIPCIÓN

Uso de derivados de sulfamidas como neuroprotectores

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

ESTADO DE LA TÉCNICA ANTERIOR

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

- 20 La enfermedad de Parkinson es la segunda entidad neurodegenerativa, tras la enfermedad de Alzheimer, y afecta globalmente al 0,3% de la población. Esta prevalencia sube con la edad, alcanzando el 1% en las personas mayores de 60 años. Esta enfermedad causa también una profunda discapacidad y un enorme costo social. Aunque existen tratamientos sintomáticos para la misma, ninguno de los disponibles detiene el curso de la enfermedad y, además, debido a la neurodegeneración progresiva, estos medicamentos pierden eficacia con el paso del tiempo (de Lau LM, Breteler MM (2006). "Epidemiology of Parkinson's disease". *Lancet Neurol.* 5 (6): 525-35).

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

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

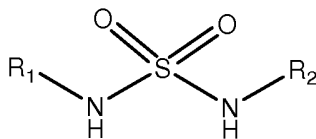
- 50 En este sentido, se siguen desarrollando nuevas moléculas con capacidad neuroprotectora y aplicación en las enfermedades de Alzheimer y Parkinson utilizando como dianas biológicas los receptores de acetilcolinesterasa (Weill M et al. WO2006097588 (A1)), de glutamato (Verleye M et al. EP1745786 (A1)) y de adenosina (Mayer S; Schann S. WO2010084425 (A1)). Por otro lado, también se han descrito compuestos fenólicos agonistas del receptor para proliferador de peroxisomas PPAR-gamma (Simpkins J; Aoun P. US2004224995 (A1)) y derivados aromáticos cannabinoides (Hampson AJ. et al. US6630507 (B1)) como agentes antioxidantes y neuroprotectores.

55

DESCRIPCIÓN DE LA INVENCIÓN

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

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



5

(I)

donde:

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

R₂ es un grupo alquilo C₁₂-C₂₀.

10

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

15

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

20

Preferiblemente, el daño en tejido neuronal está relacionado con una enfermedad que se selecciona entre enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson (formas esporádicas y formas hereditarias), isquemia cerebral, esclerosis lateral amiotrófica, parkinsonismo post-encefálico, así como otras enfermedades raras que cursan con neurodegeneración como la enfermedad de Huntington y las ataxias espinocerebelosas. Por tanto, otro aspecto de la invención se refiere al uso de un compuesto de fórmula (I) según se ha descrito antes, para la fabricación de un medicamento para prevención y/o tratamiento de una enfermedad que se selecciona de entre enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson (formas esporádicas y formas hereditarias), isquemia cerebral, esclerosis lateral amiotrófica, parkinsonismo post-encefálico, así como otras enfermedades raras que cursan con neurodegeneración como la enfermedad de Huntington y las ataxias espinocerebelosas.

25

30

En una realización preferida, R₁ es un grupo propil.

En otra realización preferida, R₂ es un grupo alquilo C₁₆-C₂₀. En otra realización más preferida, R₂ es octadecil.

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

35

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

40

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

45

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

50

55

Para su aplicación en terapia, los compuestos de fórmula (I), sus isómeros, solvatos, derivados o sales, se encontrarán, preferentemente, en una forma farmacéuticamente aceptable o sustancialmente pura, es decir, que tiene un nivel de pureza farmacéuticamente aceptable excluyendo los aditivos farmacéuticos normales tales como diluyentes y portadores, y no incluyendo material considerado tóxico a niveles de dosificación normales. Los niveles de pureza para el principio activo son preferiblemente superiores al 50%, más preferiblemente superiores al 70%, más preferiblemente superior al 90%. En una realización preferida, son superiores al 95% del compuesto de fórmula (I), o de sus sales o isómeros.

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

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

Asimismo, dentro del alcance de esta invención se encuentran los profármacos de los compuestos de fórmula (I). El término "profármaco" tal como aquí se utiliza incluye cualquier compuesto derivado de un compuesto de fórmula (I), por ejemplo, ésteres, incluyendo ésteres de ácidos carboxílicos, ésteres de aminoácidos, ésteres de fosfato, ésteres de sulfonato de sales metálicas, etc., carbamatos, amidas, etc., que, cuando se administra a un individuo es capaz de proporcionar, directa o indirectamente, dicho compuesto de fórmula (I) en dicho individuo. Ventajosamente, dicho derivado es un compuesto que aumenta la biodisponibilidad del compuesto de fórmula (I) cuando se administra a un individuo o que potencia la liberación del compuesto de fórmula (I) en un compartimento biológico. La naturaleza de dicho derivado no es crítica siempre y cuando pueda ser administrado a un individuo y proporcione el compuesto de fórmula (I) en un compartimento biológico de un individuo. La preparación de dicho profármaco puede llevarse a cabo mediante métodos convencionales conocidos por los expertos en la materia.

La composición farmacéutica proporcionada por esta invención comprende, al menos, un compuesto de fórmula (I), o una sal o estereoisómero farmacéuticamente aceptables, en una cantidad terapéuticamente eficiente. En el sentido utilizado en esta descripción, la expresión "cantidad terapéuticamente eficiente" se refiere a la cantidad de compuesto calculada para producir el efecto deseado. La dosis de compuesto de fórmula (I), o una sal, derivado, solvato o estereoisómero farmacéuticamente aceptables del mismo, a administrar a un sujeto puede variar dentro de un amplio intervalo dependiendo de numerosos factores, entre los que se incluyen las características del compuesto utilizado, e.g., su actividad y vida media biológica, la concentración del compuesto en la composición farmacéutica, la situación clínica del sujeto, la severidad de la patología, la forma farmacéutica de administración elegida, etc. La composición farmacéutica proporcionada por esta invención se puede administrar una o más veces al día con fines preventivos o terapéuticos o, alternativamente, se pueden seguir otras pautas de administración, no necesariamente diaria sino también de forma puntual, semanal, etc.

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

A lo largo de la descripción y las reivindicaciones la palabra "comprende" y sus variantes no pretenden excluir otras características técnicas, aditivos, componentes o pasos. Para los expertos en la materia, otros objetos, ventajas y características de la invención se desprenderán en parte de la descripción y en parte de la práctica de la invención. Los siguientes ejemplos y dibujos se proporcionan a modo de ilustración, y no se pretende que sean limitativos de la presente invención.

DESCRIPCIÓN DE LAS FIGURAS

Figura 1. Medida del porcentaje de muerte celular y viabilidad celular en cultivos de neuronas de sustancia negra de ratones C57BL6, que han sido expuestas a 6-OHDA. Se obtuvieron resultados neuroprotectores evidentes con el fármaco **N-octadecil-N'-propilsulfamida o CC2-56**, donde como se ve en la figura se detectó una reducción de la muerte celular a la dosis de 1 microM del fármaco (test de

LDH), y los valores de viabilidad celular a esta dosis (test MTT) eran altos (>50%). Media \pm EEM. * $p < 0.05$ versus grupo tratado con dosis 0 de CC2-56 (test de Student).

EJEMPLOS

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

Compuestos y dosis

10 El compuesto CC2-56 o N-octadecil-N'-propilsulfamida se obtuvo del Instituto de Química de Madrid, sintetizado según se describe en la patente *Derivados acíclicos saturados e insaturados de cadena larga de sulfamidas como activadores específicos de receptores PPAR-alfa* (WO2007085469). Se disolvió en etanol hasta su uso, y se empleó en los cultivos tras su dilución al 10% en Neurobasal, a dosis de 0, 0,5, 1 y 5 μ M. La toxina dopaminérgica 6-hidroxi-dopamina o 6-OHDA (PM=205.64) se obtuvo de Sigma-
15 Aldrich, y se empleó a dosis de 0, 40 y 60 μ M disuelta en salina con 0,15% de ácido ascórbico. Las concentraciones de 6-OHDA eran por tanto 0, 8,22 y 12,34 μ g/ml (volumen por pocillo de 100 μ l).

Cultivo neuronal

20 Los cultivos primarios de neuronas de la sustancia negra se realizaron de acuerdo a Cardozo (Cardozo, 1993) con modificaciones sugeridas por otros (Mena MA, 1997; Burke RE, 1998; Smeyne M, 2002). Crías postnatales a día 1 (P1) de ratones C57BL6 se sacrificaron por medio de decapitación bajo condiciones asépticas, y los cerebros se extrajeron y se colocaron en solución HBSS fría (Hank's balanced Salt Solution, GIBCO, Invitrogen Corp., Carlsbad, USA). Bajo un microscopio de disección se obtuvieron secciones de 0,8 a 1 mm de espesor del mesencéfalo, y la región incluyendo a la sustancia negra se
25 extrajo según las coordenadas del atlas de Paxinos y Franklin (The Mouse Brain in Stereotaxic Coordinates. Academic Press: San Diego, 2001). La región adyacente del área tegmental ventral se excluyó con cuidado. El tejido se digirió en una solución con papaína (20 unidades/ml; Worthington, USA) con 0,2 mg/ml de l-cisteína en medio Dulbecco modificado (DMEM, Sigma-Aldrich), y 100 mM de CaCl₂ y 50 mM de EDTA, durante 40 min a 37 °C en un baño de incubación. Después se disoció el tejido
30 mecánicamente y se centrifugó (1000 rpm) durante 5 min. El pellet se recogió y se colocó en la parte superior de medio de inactivación conteniendo 10% de suero fetal de ternera (FCS), 1% de inhibidor de tripsina y 1% de albúmina de suero bovino en DMEM, y se centrifugó durante 5 min. El pellet se re-suspendió con medio alimenticio consistente en Neurobasal-A suplementado con 2% B27 y 1% Glutamax (Invitrogen Corp.) con antibióticos adecuados, y se contaron las células. La suspensión celular se ajustó a
35 30.000 células por pocillo en una placa de 96 pocillos. Cada animal produjo bastantes células para 3-4 pocillos. Los cultivos se mantuvieron a 37°C en atmósfera de 5% CO₂.

Protocolo de Inmuncitofluorescencia

40 Para confirmar la presencia de neuronas de dopamina der sustancia negra en los cultivos así como su integridad celular, algunos cultivos se tiñeron contra la tirosina-hidroxilasa (TH, enzima limitante de la síntesis de dopamina) y V-GAT (transportador vesicular de GABA, localizado en la membrana de las vesículas sinápticas) para visualizar las terminales GABAérgicas. Las células se colocaron en portaobjetos limpios recubiertos de una solución conteniendo poli-d-lisina, colágeno y ácido acético a
45 1:1:3. Los cultivos se fijaron usando paraformaldehído frío al 4% en PB, a pH 7,4 durante 10 min. Tras varios lavados en PBS, los cultivos se incubaron en 0,1% Tritón X-100 en solución PBS durante 20 min a temperatura ambiente. Los cultivos se bloquearon durante 45 min con solución 5% FBS y 0,1% Tritón X-100 en 0.1 mM PBS (pH 7.4). Las neuronas se incubaron toda la noche a 4°C en solución de bloqueo conteniendo anti-TH monoclonal de conejo (1:1000, Sigma-Aldrich, USA) y anti-V-GAT monoclonal de ratón (1:1000, Synaptic Systems, Alemania) como anticuerpos primarios. Tras varios lavados en 0,1%
50 Tritón-X-100-PBS, los cultivos se incubaron con anticuerpos secundarios con FITC y rodamina durante 3 horas a temperatura ambiente, seguido de tinción nuclear con DPAI (1:1000 en PBS, Molecular Probes, USA), Los portas se bañaron con solución SlowFade antifade sin DAPI (Molecular Probes) y se visualizaron con microscopio de fluorescencia. Los controles se basaron en el no empleo anticuerpos
55 primarios.

Cultivo celular y ensayos de LDH y MTT

60 El tratamiento con 6-OHDA se inició a los 4 días de cultivo. El medio se quitó y se cambió a Neurobasal sin B27 por 2 horas. El compuesto CC2-56 (0, 0,5, 1 y 5 μ M en etanol al 10% en Neurobasal) se añadió a las neuronas en cultivo. Después de 2 h, se preparó 6-OHDA fresca (0, 40 y 60 μ M) en solución salina con ácido ascórbico al 0,15%, y se añadió durante 15 min para inducir muerte neuronal selectiva de neuronas dopaminérgicas. Tras los 15 min, se quitó el medio, y los cultivos se bañaron dos veces en

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

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

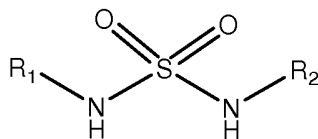
Debido a que valores de LDH de 10-15% pueden indicar daño reversible o irreversible de células "moribundas" según diversos autores, la viabilidad celular se midió con el ensayo de MTT, para confirmar si el daño era reversible (viabilidad > 50%) o irreversible (viabilidad < 50%). Este ensayo se basa en una sal de tetrazolio soluble, 3-(4,5-dimetiltiazol-2-il)-2,5-difeniltetrazolio bromuro (MTT, Sigma-Aldrich), que da lugar a formazanos. El ensayo depende de la reducción intracelular de MTT por la enzima mitocondrial deshidrogenasa, a un producto azul, que se puede medir con espectrofotometría. Diez µl de MTT en PBS (2 mg/ml, Sigma) se añaden a cada pocillo, y se incuban a 37°C durante 4 horas en un incubador humidificado de CO₂. Luego el medio se aspira, y se añaden 200 µl de DMSO para disolver los cristales de formazano, pipeteando varias veces arriba y abajo. Los valores de absorbancia se miden a 570 nm en un lector de placas, y los valores son la media de 6 mediciones independientes.

Referencias

- 5 Burke RE, Antonelli M, Sulzer D (1998) Glial cell line-derived neurotrophic growth factor inhibits apoptotic death of postnatal substantia nigra dopamine neurons in primary culture. *J Neurochem* 71: 517-525
- Cardozo DL (1993) Midbrain dopaminergic neurons from postnatal rat in long-term primary culture. *Neuroscience* 56(2): 409-421.
- 10 Danpure CJ (1984) Lactate dehydrogenase and cell injury. *Cell Biochem Funct* 2(3): 144-148.
- Ding YM, Jaumotte JD, Signore AP, Zigmond MJ (2004) Effects of 6-hydroxydopamine on primary cultures of substantia nigra: specific damage to dopamine neurons and the impact of glial cell line-derived neurotrophic factor. *J Neurochem* 89(3): 776-787.
- 15 Hampson AJ; Axelrod J; Grimaldi M. Cannabinoids as antioxidants and neuroprotectants. US6630507 (B1)
- Mayer S; Schann S. New adenosine receptor ligands and uses thereof. WO2010084425 (A1)
- 20 Mena MA, Davila V, Sulzer D (1997). Neurotrophic effects of L-DOPA in postnatal midbrain dopamine neuron/cortical astrocyte cocultures. *J Neurochem* 69: 1398-1408.
- Molina-Holgado F, Pinteaux E, Heenan L, Moore JD, Rothwell NJ et al (2005) Neuroprotective effects of the synthetic cannabinoid HU-210 in primary cortical neurons are mediated by phosphatidylinositol 3-kinase/AKT signaling. *Mol Cell Neurosci* 28(1): 189-194.
- 25 Simpkins J; Aoun P. Neuroprotective effects of PPAR γ agonists against cellular oxidative insults US2004224995 (A1)
- 30 Smeyne M, Smeyne RJ (2002) Method for culturing postnatal substantia nigra as an in vitro model of experimental Parkinson's disease. *Brain Res Brain Res Prot* 2002; 9: 105-111.
- Smith AF (1979) Enzymes and routine diagnosis. In: Hearse DJ, De Leiris J, eds. *Enzymes in Cardiology*. New York: John Wiley. pp. 115-131.
- 35 Verleye M; Le Guern ME; Girard P; Gillardin JM; Berthon-Cedille L; Hublot. Neuroprotective compounds and pharmaceutical compositions comprising them. EP1745786 (A1)
- 40 Weill M; Fort P; Leonetti JP Use of compounds derived from pyrimidinetrione as acetylcholinesterase inhibitors, compositions containing said derivatives, and the uses thereof. WO2006097588 (A1)

REIVINDICACIONES

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



5

(I)

donde:

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

R₂ es un alquilo C₁₂-C₂₀.

10

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

15

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

3. Uso según cualquiera de las reivindicaciones 1 ó 2, donde R₁ es un grupo propil.

4. Uso según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, donde R₂ es un grupo alquilo C₁₆-C₂₀.

20

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

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

7. Uso de un compuesto de fórmula (I) para la elaboración de una composición farmacéutica para el tratamiento y/o prevención del daño en tejido neuronal.

25

8. Uso según la reivindicación 7 donde el daño en tejido neuronal está relacionado con una enfermedad que se selecciona entre enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson, isquemia cerebral, esclerosis lateral amiotrófica, parkinsonismo post-encefálico, enfermedad de Huntington y ataxias espinocerebelosas.

30

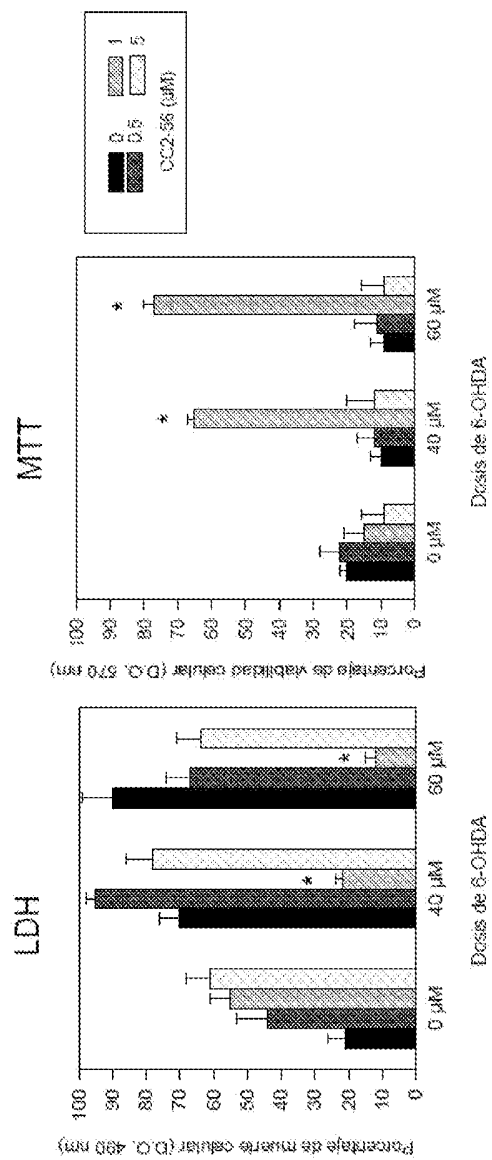


FIG. 1



OFICINA ESPAÑOLA
DE PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

21 N.º solicitud: 201130486

22 Fecha de presentación de la solicitud: 30.03.2011

32 Fecha de prioridad:

INFORME SOBRE EL ESTADO DE LA TECNICA

5 Int. Cl.: Ver Hoja Adicional

DOCUMENTOS RELEVANTES

| Categoría | 56 Documentos citados | Reivindicaciones afectadas |
|-----------|--|----------------------------|
| A | CANO, C. et al. "Novel Sulfamide Analogs of Oleoylethanolamide Showing In Vivo Satiety Inducing Actions and PPAR α Activation". Journal of Medicinal Chemistry 2007, Volumen 50, páginas 389-393. [Disponible en línea el 12.02.2006]. Ver página 389, resumen; esquema 1, compuesto 7. | 1-8 |
| A | US 6376506 B1 (BROKA, C.A. et al.) 23.04.2002, columna 3, compuesto (I); columna 1, líneas 20-25; columna 2, líneas 36-65. | 1-8 |
| A | US 20040049038 A1 (COLLINS, I.J. et al.) 11.03.2004, párrafo [0008], compuesto I; párrafo [0001]. | 1-8 |
| A | WO 2007095613 A2 (JANSSEN PHARMACEUTICA N.V.) 23.08.2007, página 3, compuesto I; página 1, líneas 5-19. | 1-8 |
| A | WO 2007085469 A1 (FUNDACIÓN IMABIS, INSTITUTO MEDITERRÁNEO PARA EL AVANCE DE LA BIOTECNOLOGÍA Y LA INVESTIGACION SANITARIA; CONSEJO SUPERIOR DE INVESTIGACIONES CIENTÍFICAS) 02.08.2007, página 5, líneas 26-31; página 6, compuesto (I). | 1-8 |
| A | CANO, C. et al. "Synthesis and pharmacological evaluation of sulfamide-based Analogues of anandamide". European Journal of Medicinal Chemistry 2009, Volumen 44, páginas 4889-4895. [Disponible en línea el 12.08.2009]. Ver página 4489, resumen; página 4490, tabla 1. | 1-8 |

Categoría de los documentos citados

X: de particular relevancia

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

A: refleja el estado de la técnica

O: referido a divulgación no escrita

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

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

El presente informe ha sido realizado

para todas las reivindicaciones

para las reivindicaciones n.º:

Fecha de realización del informe
26.06.2012

Examinador
G. Esteban García

Página
1/4

CLASIFICACIÓN OBJETO DE LA SOLICITUD

C07C307/06 (2006.01)

A61K31/18 (2006.01)

A61P25/28 (2006.01)

A61P25/16 (2006.01)

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

C07C, A61K, A61P

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

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

Fecha de Realización de la Opinión Escrita: 09.07.2012

Declaración

| | | |
|---|----------------------|-----------|
| Novedad (Art. 6.1 LP 11/1986) | Reivindicaciones 1-8 | SI |
| | Reivindicaciones | NO |
| Actividad inventiva (Art. 8.1 LP11/1986) | Reivindicaciones 1-8 | SI |
| | Reivindicaciones | NO |

Se considera que la solicitud cumple con el requisito de aplicación industrial. Este requisito fue evaluado durante la fase de examen formal y técnico de la solicitud (Artículo 31.2 Ley 11/1986).

Base de la Opinión.-

La presente opinión se ha realizado sobre la base de la solicitud de patente tal y como se publica.

1. Documentos considerados.-

A continuación se relacionan los documentos pertenecientes al estado de la técnica tomados en consideración para la realización de esta opinión.

| Documento | Número Publicación o Identificación | Fecha Publicación |
|-----------|---|-------------------|
| D01 | CANO, C. et al. Journal of Medicinal Chemistry 2007, Vol. 50, pp. 389-393 | 12.02.2006 |
| D02 | US 6376506 B1 | 23.04.2002 |
| D03 | US 20040049038 A1 | 11.03.2004 |
| D04 | WO 2007095613 A2 | 23.08.2007 |

2. Declaración motivada según los artículos 29.6 y 29.7 del Reglamento de ejecución de la Ley 11/1986, de 20 de marzo, de Patentes sobre la novedad y la actividad inventiva; citas y explicaciones en apoyo de esta declaración

El objeto de la invención es el uso de un compuesto de fórmula (I) derivado de sulfamida para la fabricación de un medicamento para la prevención y/o el tratamiento de daños en tejido neuronal.

El documento D01 divulga una serie de derivados de sulfamida propílicos y alquílicos de cadena larga saturada e insaturada que actúan como activadores del receptor de peroxisoma-proliferador activado alfa (PPAR α). Entre estos compuestos se encuentra la *N*-octadecil-*N*'-propilsulfamida, que presenta aplicación como agente hipolipidémico y en el tratamiento de diversas alteraciones del metabolismo (ver página 389, resumen; esquema 1, compuesto 7).

Aunque el documento D01 divulga los compuestos de la solicitud, el uso de dichos compuestos que se recoge en dicho documento (trastornos del metabolismo) es diferente al reivindicado en la solicitud.

El documento D02 divulga diversos compuestos derivados de sulfamida de fórmula (I) (ver columna 3) que inhiben metaloproteasas y, como consecuencia de ello, son útiles para el tratamiento de diversas enfermedades, como la esclerosis múltiple (ver columna 1, líneas 20-25; columna 2, líneas 36-65).

Estos compuestos se diferencian de los de la invención en que poseen un radical acilo como sustituyente de uno de los restos alquilo unidos al grupo sulfamida.

El documento D03 divulga una serie de compuestos de fórmula I que poseen un grupo sulfamida (ver párrafo [0008]) y que modulan el procesamiento de la proteína precursora del beta-amiloide por la γ -secretasa y, por lo tanto, son útiles en el tratamiento o prevención de la enfermedad de Alzheimer (ver párrafo [0001]).

Los compuestos divulgados en D03 divulgan de los de la invención en que presentan un grupo bicíclico, en ocasiones heterocíclico, como sustituyente de uno de los restos alquilo unidos a la función sulfamida.

El documento D04 divulga el uso de una serie de benzo-heteroaril derivados de sulfamida de fórmula I (ver página 3, compuesto I) como agentes neuroprotectores, en concreto para el tratamiento de enfermedades neurodegenerativas agudas y/o crónicas, como puede ser la enfermedad de Parkinson, la esclerosis lateral amiotrófica, la esclerosis múltiple, la enfermedad de Huntington o la enfermedad de Alzheimer (ver página 1, líneas 5-19).

Estos compuestos se diferencian de los de la invención en la presencia de un grupo benzoheteroarilo como sustituyente en una de las cadenas alquílicas de la molécula.

Los documentos citados muestran sólo el estado de la técnica del campo al que pertenece la invención. Ninguno de ellos, tomado solo o en combinación con los otros, divulga ni contiene sugerencia alguna que pudiera dirigir al experto en la materia hacia la invención recogida en las reivindicaciones 1-8, es decir, hacia el uso de un compuesto de fórmula (I) derivado de dialquilsulfamida para la fabricación de un medicamento para la prevención y/o el tratamiento de daños en tejido neuronal.

Por tanto, se considera que el objeto de las reivindicaciones 1-8 reúne los requisitos de novedad y actividad inventiva recogidos en los Artículos 6.1 y 8.1 de la Ley de Patentes.