

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 982 694**

51 Int. Cl.:

A61K 31/27	(2006.01)	A61P 29/00	(2006.01)
A61K 31/325	(2006.01)	A61P 35/00	(2006.01)
C07C 269/00	(2006.01)		
C07C 271/62	(2006.01)		
C07C 271/00	(2006.01)		
C07D 203/20	(2006.01)		
A61P 3/04	(2006.01)		
A61P 25/00	(2006.01)		
A61P 25/04	(2006.01)		
A61P 25/28	(2006.01)		

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **07.01.2013** **E 20164236 (0)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **15.05.2024** **EP 3698782**

54 Título: **Compuestos de carbamato para su uso en tratamiento**

30 Prioridad:

06.01.2012 US 201261631558 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
17.10.2024

73 Titular/es:

H. LUNDBECK A/S (50.0%)
Ottiliavej 9
2500 Valby, DK y
THE SCRIPPS RESEARCH INSTITUTE (50.0%)

72 Inventor/es:

CISAR, JUSTIN S.;
GRICE, CHERYL A.;
JONES, TODD K.;
NIPHAKIS, MICAH J.;
CHANG, JAE WON;
LUM, KENNETH M. y
CRAVATT, BENJAMIN F.

74 Agente/Representante:

ELZABURU, S.L.P

ES 2 982 694 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín Europeo de Patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre Concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Compuestos de carbamato para su uso en tratamiento

5 **Antecedentes**

La monoacilglicerol lipasa (MAGL) es una enzima principal responsable de hidrolizar endocannabinoides tales como 2-AG (2-araquidonoilglicerol), un líquido a base de araquidonato, en el sistema nervioso. El sistema endocanabinoide regula una serie de procesos fisiológicos, incluyendo, por ejemplo, el apetito, la sensación de dolor, la inflamación y la memoria. Además, trastornos tales como la obesidad, el dolor crónico, la ansiedad y la depresión se han ligado a la regulación de actividades de señalización del sistema endocanabinoide.

Por ejemplo, los compuestos moduladores de MAGL pueden ser útiles en estimular actividades de señalización mediadas por 2-AG, y trastornos asociados con dichas actividades de señalización, incluyendo el dolor, la inflamación, trastornos metabólicos y similares.

Sin embargo, los compuestos moduladores de MAGL hasta la fecha típicamente han carecido de la selectividad requerida para uso general como agentes farmacéuticamente aceptables *in vivo*, particularmente, agentes que son selectivos sobre la ácido graso amida hidrolasa (FAAH), una enzima hidrolizante de N-araquidonoil etanolamida (AEA) principal. La alteración genética o farmacológica de FAAH puede provocar uno o más efectos conductuales dependientes de cannabinoides, por ejemplo, inflamación, ansiedad, depresión o reducción de la sensación de dolor.

Además, se ha descubierto recientemente que MAGL y sus productos de ácido graso libre está regulada por aumento en células cancerosas agresivas y en tumores primarios, donde regula una red de ácido graso que promueve la migración de células cancerosas y el crecimiento tumoral. Por lo tanto, nuevos inhibidores selectivos de MAGL pueden ser útiles en el tratamiento de cánceres.

El dominio 6 de la serina hidrolasa α - β -hidrolasa (ABHD6) es otro mediador lipídico y también puede controlar la acumulación y eficacia de 2-AG en receptores de cannabinoides. ABHD6 puede ser una etapa limitante de la velocidad en la señalización de 2-AG y, por tanto, es un miembro del sistema de señalización de endocannabinoides. Por lo tanto, ABHD6 también puede ser una diana útil para trastornos dependientes de cannabinoides, sola o junto con MAGL y/u otra serina hidrolasa.

El documento WO2011/151808 divulga derivados de carbamato de hexafluoroisopropilo. Los compuestos pueden usarse como inhibidores de la enzima MAGL.

El documento WO2010/056309 divulga derivados de carbamato, que son inhibidores de MAGL.

J. W. Chang *et al.*, Chem Biol., 25/05/2012, 19(5), páginas 579-588 revela el compuesto JW642, un derivado de piperazina-1-carboxilato de 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ilo, como inhibidor de MAGL.

Sumario

Esta divulgación proporciona, por ejemplo, compuestos y composiciones que pueden ser moduladores de MAGL y/o ABHD6, y su uso como agentes farmacéuticos, procesos para su preparación y composiciones farmacéuticas que incluyen compuestos divulgados como al menos un ingrediente activo. La divulgación también proporcionó el uso de compuestos divulgados como medicamentos y/o en la fabricación de medicamentos para la inhibición de la actividad de MAGL y/o ABHD6 en animales de sangre caliente tales como seres humanos.

En un primer aspecto, se proporciona 4-(2-(pirrolidin-1-il)-4-(trifluorometil)bencil)piperazina-1-carboxilato de 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ilo, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en tratamiento.

En un aspecto más, se proporciona 4-(2-(pirrolidin-1-il)-4-(trifluorometil)bencil)piperazina-1-carboxilato de 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ilo, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en el tratamiento del dolor, el tratamiento de un tumor sólido, el tratamiento de la obesidad o la reducción de tejido adiposo, o el tratamiento de o mejora del síndrome de Down o la enfermedad de Alzheimer.

En un primer aspecto, se proporciona 4-(2-(pirrolidin-1-il)-4-(trifluorometil)bencil)piperazina-1-carboxilato de 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ilo, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en el tratamiento del dolor.

La divulgación también proporciona métodos de tratamiento de indicaciones tales como el dolor, tumores sólidos u obesidad mediante la administración de un compuesto divulgado. También se proporcionan composiciones farmacéuticas que comprenden al menos un compuesto divulgado y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

65

Descripción detallada

Esta divulgación se refiere, al menos en parte, a moduladores o inhibidores de MAGL y/o ABHD6. Por ejemplo, en este documento se proporcionan compuestos que pueden inhibidor MAGL y/o ABHD6.

5 Los rasgos y otros detalles de la divulgación se describirán ahora más particularmente. Antes de una mayor descripción, se recogen aquí determinados términos empleados en la memoria descriptiva, ejemplos y reivindicaciones adjuntas. Estas definiciones deben leerse en vista del resto de la divulgación y como comprende un experto en la materia. Salvo que se definan de otro modo, todos los términos técnicos y científicos usados en este documento tienen el mismo significado que el comprendido comúnmente por los expertos en la materia.

10 Definiciones

"Tratar" incluye cualquier efecto, por ejemplo, disminuir, reducir, modular o eliminar, que provoca la mejora de la afección, enfermedad, trastorno y similares.

15 El término "alqueno", como se usa en este documento, se refiere a un hidrocarburo lineal o ramificado insaturado que tiene al menos un doble enlace carbono-carbono. Grupos alqueno ejemplares incluyen, aunque sin limitación, un grupo lineal o ramificado de 2-6 o 3-4 átomos de carbono, denominado en este documento alqueno C₂₋₆ y alqueno C₃₋₄, respectivamente. Grupos alqueno ejemplares incluyen, aunque sin limitación, vinilo, alilo, butenilo, pentenilo, etc.

20 El término "alcoxi", como se usa en este documento, se refiere a un grupo alquilo lineal o ramificado fijado a oxígeno (alquil-O-). Grupos alcoxi ejemplares incluyen, aunque sin limitación, grupos alcoxi de 1-6 o 2-6 átomos de carbono, denominados en este documento alcoxi C₁₋₆ y alcoxi C₂₋₆, respectivamente. Grupos alcoxi ejemplares incluyen, aunque sin limitación, metoxi, etoxi, isopropoxi, etc.

25 El término "alcoxialquilo", como se usa en este documento, se refiere a un grupo alquilo lineal o ramificado fijado a oxígeno, fijado a un segundo grupo alquilo lineal o ramificado (alquil-O-alquil-). Grupos alcoxialquilo ejemplares incluyen, aunque sin limitación, grupos alcoxialquilo en que cada uno de los grupos alquilo contiene independientemente 1-6 átomos de carbono, denominados en este documento alcoxi C₁₋₆-alquilo C₁₋₆. Grupos alcoxialquilo ejemplares incluyen, aunque sin limitación, metoximetilo, 2-metoxietilo, 1-metoxietilo, 2-metoxipropilo, etoximetilo, 2-isopropoxietilo, etc.

30 El término "alcoxicarbonilo", como se usa en este documento, se refiere a un grupo alquilo lineal o ramificado fijado a oxígeno, fijado a un grupo carbonilo (alquil-O-C(O)-). Grupos alcoxicarbonilo ejemplares incluyen, aunque sin limitación, grupos alcoxicarbonilo de 1-6 átomos de carbono, denominados en este documento alcoxicarbonilo C₁₋₆. Grupos alcoxicarbonilo ejemplares incluyen, aunque sin limitación, metoxicarbonilo, etoxicarbonilo, t-butoxicarbonilo, etc.

35 El término "alqueniloxi", usado en este documento, se refiere a un grupo alqueno lineal o ramificado fijado a oxígeno (alquenil-O-). Grupos alqueniloxi ejemplares incluyen, aunque sin limitación, grupos con un grupo alqueno de 3-6 átomos de carbono, denominados en este documento alqueniloxi C₃₋₆. Grupos "alqueniloxi" ejemplares incluyen, aunque sin limitación, aliloxi, buteniloxi, etc.

40 El término "alquiniloxi", usado en este documento, se refiere a un grupo alquino lineal o ramificado fijado a oxígeno (alquinil-O-). Grupos alquiniloxi ejemplares incluyen, aunque sin limitación, grupos con un grupo alquino de 3-6 átomos de carbono, denominados en este documento alquiniloxi C₃₋₆. Grupos alquiniloxi ejemplares incluyen, aunque sin limitación, propiniloxi, butiniloxi, etc.

45 El término "alquilo", como se usa en este documento, se refiere a un hidrocarburo lineal o ramificado saturado. Grupos alquilo ejemplares incluyen, aunque sin limitación, hidrocarburos lineales o ramificados de 1-6, 1-4 o 1-3 átomos de carbono, denominados en este documento alquilo C₁₋₆, alquilo C₁₋₄ y alquilo C₁₋₃, respectivamente. Grupos alquilo ejemplares incluyen, aunque sin limitación, metilo, etilo, propilo, isopropilo, 2-metil-1-butilo, 3-metil-2-butilo, 2-metil-1-pentilo, 3-metil-1-pentilo, 4-metil-1-pentilo, 2-metil-2-pentilo, 3-metil-2-pentilo, 4-metil-2-pentilo, 2,2-dimetil-1-butilo, 3,3-dimetil-1-butilo, 2-etil-1-butilo, butilo, isobutilo, t-butilo, pentilo, isopentilo, neopentilo, hexilo, etc.

50 El término "alquilcarbonilo", como se usa en este documento, se refiere a un grupo alquilo lineal o ramificado fijado a un grupo carbonilo (alquil-C(O)-). Grupos alquilcarbonilo ejemplares incluyen, aunque sin limitación, grupos alquilcarbonilo de 1-6 átomos, denominados en este documento grupos alquilcarbonilo C₁₋₆. Grupos alquilcarbonilo ejemplares incluyen, aunque sin limitación, acetilo, propanoílo, isopropanoílo, butanoílo, etc.

55 El término "alquino", como se usa en este documento, se refiere a un hidrocarburo lineal o ramificado insaturado que tiene al menos un triple enlace carbono-carbono. Grupos alquino ejemplares incluyen, aunque sin limitación, grupos lineales o ramificados de 2-6 o 3-6 átomos de carbono, denominados en este documento alquino C₂₋₆ y alquino C₃₋₆, respectivamente. Grupos alquino ejemplares incluyen, aunque sin limitación, etinilo, propinilo, butinilo, pentinilo, hexinilo, metilpropinilo, etc.

60 El término "arilo", como se usa en este documento, se refiere a un sistema de anillos carbocíclico mono- o bicíclico con 3-14 átomos de carbono que tienen uno o dos anillos aromáticos incluyendo, aunque sin limitación, fenilo, naftilo, tetrahidronaftilo, indanilo, indenilo y similares.

El término "carbonilo", como se usa en este documento, se refiere al radical -C(O)-.

El término "ciano", como se usa en este documento, se refiere al radical -CN.

El término "cicloalcoxi", como se usa en este documento, se refiere a un grupo cicloalquilo fijado a oxígeno (cicloalquil-O-). Grupos cicloalcoxi ejemplares incluyen, aunque sin limitación, grupos cicloalcoxi de 3-7 átomos de carbono, denominados en este documento grupos cicloalcoxi C₃₋₇. Grupos cicloalcoxi ejemplares incluyen, aunque sin limitación, ciclopropoxi, ciclobutoxi, ciclohexiloxi, etc.

La expresión "cicloalquilo" o un "grupo carbocíclico", como se usa en este documento, se refiere a un grupo hidrocarbonado saturado o parcialmente insaturado de, por ejemplo, 3-7, 3-6 o 4-6 carbonos, denominado en este documento, por ejemplo, cicloalquilo C₃₋₇ o cicloalquilo C₄₋₆, respectivamente. Grupos cicloalquilo ejemplares incluyen, aunque sin limitación, ciclohexilo, ciclopentilo, ciclopentenilo, ciclobutilo o ciclopropilo.

El término "halo" o "halógeno", como se usa en este documento, se refiere a F, Cl, Br o I.

La expresión "heteroarilo" o "grupo heteroaromático", como se usa en este documento, se refiere a un sistema de anillos de 5-6 miembros aromático monocíclico que contiene uno o más heteroátomos, por ejemplo, de uno a tres heteroátomos, tales como nitrógeno, oxígeno y azufre. Cuando sea posible, dicho anillo heteroarilo puede ligarse al radical adyacente a través de carbono o nitrógeno. Ejemplos de anillos heteroarilo incluyen, aunque sin limitación, furano, tiofeno, pirrol, tiazol, oxazol, oxadiazol, isotiazol, isoxazol, imidazol, indazol, pirazol, quinolina, triazol, piridina o pirimidina, etc.

La expresión "heterociclilo" o "anillo heterocíclico" está reconocida en la técnica y se refiere a estructuras de anillo de 4-7 miembros saturadas o parcialmente insaturadas o estructuras de anillo bicíclico o espirocíclico de 8-10 miembros, cuyas estructuras de anillo incluyen de uno a tres heteroátomos, tales como nitrógeno, oxígeno y azufre. Cuando sea posible, los anillos heterociclilo pueden ligarse al radical adyacente a través de carbono o nitrógeno. Un heterociclilo puede condensarse a uno o más anillos arilo, o parcialmente insaturados, o saturados. Ejemplos de grupos heterociclilo incluyen, aunque sin limitación, azetidina, benzodioxol, 2,8-diazaespiro[4.5]decan-1-ona, 3,4-dihidro-2*H*-benzo[*b*][1,4]oxazinadihidrobenzofurano, dihidrofurano, dihidroisobenzofurano, 6,7-dihidro-5*H*-pirrolo[3,4-*b*]piridina, indolina, morfolina, octahidropirrolo[1,2-*a*]pirazina, 8-oxa-2-azaespiro[4.5]decano, oxetano, 2,3-dihidrobenzofurano, piperazina, piperidina, pirrolidina, tetrahidrofurano, tetrahidropirano, tiomorfolina, etc.

El término "heterocicliloxi", como se usa en este documento, se refiere a un grupo heterociclilo fijado a oxígeno (heterociclil-O-).

El término "heteroariloxi", como se usa en este documento, se refiere a un grupo heteroarilo fijado a oxígeno (heteroaril-O-).

Los términos "hidroxi" e "hidroxilo", como se usan en este documento, se refieren al radical -OH.

El término "oxo", como se usa en este documento, se refiere al radical =O.

"Farmacéutica o farmacológicamente aceptable" incluye entidades moleculares y composiciones que no producen una reacción adversa, alérgica u otra indeseada cuando se administran a un animal, o un ser humano, según lo apropiado. Para administración a seres humanos, las preparaciones deben cumplir las normas de esterilidad, pirogenia y seguridad y pureza general requeridas por las normas del Departamento de Productos Biológicos de la FDA.

La expresión "vehículo farmacéuticamente aceptable" o "excipiente farmacéuticamente aceptable", como se usa en este documento, se refiere a todos los disolventes, medios de dispersión, recubrimientos, agentes isotónicos y retardadores de la absorción, y similares, que son compatibles con la administración farmacéutica. El uso de dichos medios y agentes para sustancias farmacéuticamente activas es bien conocido en la técnica. Las composiciones también pueden contener otros compuestos activos que proporcionan funciones terapéuticas complementarias, adicionales o potenciadas.

La expresión "composición farmacéutica", como se usa en este documento, se refiere a una composición que comprende al menos un compuesto como se divulga en este documento, formulada junto con uno o más vehículos farmacéuticamente aceptables.

"Individuo", "pacientes" o "sujeto" se usan indistintamente e incluyen cualquier animal, incluyendo mamíferos, preferiblemente ratones, ratas, otros roedores, conejos, perros, gatos, cerdos, ganado bovino, ovejas, caballos o primates, y muy preferiblemente seres humanos. Los compuestos divulgados pueden administrarse a un mamífero, tal como un ser humano, pero también pueden administrarse a otros mamíferos, tal como un animal que necesita tratamiento veterinario, por ejemplo, animales domésticos (por ejemplo, perros, gatos y similares), animales de granja (por ejemplo, vacas, ovejas, cerdos, caballos y similares) y animales de laboratorio (por ejemplo, ratas, ratones, cobayas y similares). "Modulación" incluye antagonismo (por ejemplo, inhibición), agonismo, antagonismo parcial y/o agonismo parcial.

En la presente memoria descriptiva, la expresión "cantidad terapéuticamente eficaz" significa la cantidad del compuesto en cuestión que provocará la respuesta biológica o médica de un tejido, sistema o animal, (por ejemplo, mamífero o ser humano) que está buscando el investigador, veterinario, doctor en medicina u otro médico. Los compuestos de la invención se administran en cantidades terapéuticamente eficaces para tratar una enfermedad. Como alternativa, una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto se la cantidad requerida para conseguir un efecto terapéutico y/o profiláctico deseado.

La expresión "sal o sales farmacéuticamente aceptables", como se usa en este documento, se refiere a sales de grupos ácidos o básicos que pueden estar presentes en compuestos usados en las composiciones. Los compuestos incluidos en las presentes composiciones, que son de naturaleza básica pueden formar una gran diversidad de sales con diversos ácidos inorgánicos y orgánicos. Los ácidos que pueden usarse para preparar sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables de dichos compuestos básicos son las que forman sales de atóxicas de adición de ácido, es decir, sales que contienen aniones farmacológicamente aceptables, incluyendo, aunque sin limitación, sales malato, oxalato, cloruro, bromuro, yoduro, nitrato, sulfato, bisulfato, fosfato, fosfato ácido, isonicotinato, acetato, lactato, salicilato, citrato, tartrato, oleato, tanato, pantotenato, bitartrato, ascorbato, succinato, maleato, gentisinato, fumarato, gluconato, glucuronato, sacarato, formiato, benzoato, glutamato, metanosulfonato, etanosulfonato, bencenosulfonato, *p*-toluenosulfonato y pamoato (es decir, 1,1'-metileno-*bis*-(2-hidroxi-3-naftoato)). Los compuestos incluidos en las presentes composiciones que son de naturaleza ácida pueden formar sales de bases con diversos cationes farmacológicamente aceptables. Ejemplos de dichas sales incluyen sales de metales alcalinos o metales alcalinotérreos, particularmente sales de calcio, magnesio, sodio, litio, cinc, potasio y hierro. Los compuestos incluidos en las presentes composiciones, que incluyen un resto básico o ácido, también pueden formar sales farmacéuticamente aceptables con diversos aminoácidos. Los compuestos de la divulgación pueden contener tanto grupos ácidos como básicos; por ejemplo, un grupo amino y uno ácido carboxílico. En dicho caso, el compuesto puede existir como una sal de adición de ácido, un ion dipolar o una sal de base.

Los compuestos de la divulgación pueden contener uno o más centros quirales y, por lo tanto, pueden existir como estereoisómeros. El término "estereoisómeros", cuando se usa en este documento, consiste en todos los enantiómeros o diastereoisómeros. Estos compuestos pueden indicarse por símbolos "(+)", "(-)", "R" o "S", dependiendo de la configuración de sustituyentes alrededor del átomo de carbono estereogénico, pero los expertos en la materia reconocerán que una estructura puede indicar un centro quiral de forma implícita. La presente invención abarca diversos estereoisómeros de estos compuestos y mezclas de los mismos. Mezclas de enantiómeros o diastereoisómeros pueden indicarse "(±)" en la nomenclatura, pero los expertos en la materia reconocerán que una estructura puede indicar un centro quiral de forma implícita.

Los compuestos de la divulgación pueden contener uno o más dobles enlaces y, por lo tanto, pueden existir como isómeros geométricos resultantes de la disposición de sustituyentes alrededor de un doble enlace carbono-carbono o la disposición de sustituyentes alrededor de un anillo cicloalquilo o heterocíclico. El símbolo

se refiere a un enlace que puede ser un enlace simple, doble o triple, como se describe en este documento. Los sustituyentes alrededor de un doble enlace carbono-carbono se indican en configuración "Z" o "E", en donde los términos "Z" y "E" se usan de acuerdo con las normas de la IUPAC. Salvo que se especifique de otro modo, las estructuras que representan dobles enlaces abarcan los isómeros tanto "E" como "Z". Los sustituyentes alrededor de un doble enlace carbono-carbono, como alternativa, pueden mencionarse como "cis" o "trans", donde "cis" representa sustituyentes en el mismo lado del doble enlace y "trans" representa sustituyentes en los lados opuestos del doble enlace.

Pueden prepararse sintéticamente enantiómeros y diastereoisómeros individuales de compuestos contemplados a partir de materiales de partida disponibles en el mercado que contienen centros asimétricos o estereogénicos, o mediante la preparación de mezclas racémicas, seguida de métodos de resolución bien conocidos por los expertos en la materia. Estos métodos de resolución se ejemplifican por (1) la fijación de una mezcla de enantiómeros a un auxiliar quiral, separación de la mezcla resultante de diastereoisómeros por recristalización o cromatografía y liberación del producto ópticamente puro del auxiliar, (2) la formación de sales empleando un agente de resolución ópticamente activo, (3) la separación directa de la mezcla de los enantiómeros ópticos en columnas cromatográficas líquidas quirales o (4) la resolución cinética usando reactivos químicos o enzimáticos estereoselectivos. Las mezclas racémicas también se pueden resolver en sus enantiómeros componentes por métodos bien conocidos, tales como cromatografía quiral en fase líquida o cristalización del compuesto en un disolvente quiral. Las síntesis estereoselectivas, una reacción química o enzimática en que un solo reactante forma una mezcla desigual de estereoisómeros durante la creación de un nuevo estereocentro o durante la transformación de uno preexistente, son bien conocidas en la técnica. Las síntesis estereoselectivas abarcan transformaciones tanto enantio- como diastereoselectivas, y pueden implicar el uso de auxiliares quirales. Por ejemplos, véase Carreira y Kvaerno, *Classics in Stereoselective Synthesis*, Wiley-VCH: Weinheim, 2009.

Los compuestos divulgados en este documento pueden existir en forma solvatada, así como no solvatada, con disolventes farmacéuticamente aceptables tales como agua, etanol y similares, y se pretende que la invención abarca tanto las formas solvatadas como las no solvatadas. En una realización, el compuesto es amorfo. En una realización, el compuesto es un

solo polimorfo. En otra realización, el compuesto es una mezcla de polimorfos. En otra realización, el compuesto está en forma cristalina.

La invención también abarca compuestos marcados isotópicamente como se divulga en este documento, que son idénticos a los enumerados en este documento, excepto que uno o más átomos se remplazan por un átomo que tiene una masa atómica o número másico diferente de la masa atómica o número másico que se encuentra normalmente en la naturaleza. Ejemplos de isótopos que pueden incorporarse en compuestos de la invención incluyen isótopos de hidrógeno, carbono, nitrógeno, oxígeno, fósforo, azufre, flúor y cloro, tales como ^2H , ^3H , ^{13}C , ^{14}C , ^{15}N , ^{18}O , ^{17}O , ^{31}P , ^{32}P , ^{35}S , ^{18}F y ^{36}Cl , respectivamente. Por ejemplo, un compuesto de la invención puede tener uno o más átomos de H remplazados con deuterio.

Determinados compuestos divulgados marcados isotópicamente (por ejemplo, los marcados con ^3H y ^{14}C) son útiles en ensayos de distribución de compuestos y/o sustratos en los tejidos. Se prefieren los isótopos tritio (es decir, ^3H) y carbono-14 (es decir, ^{14}C) particularmente por su facilidad de preparación y detectabilidad. Además, la sustitución con isótopos más pesados tales como deuterio (es decir, ^2H) puede producir determinadas ventajas terapéuticas resultantes de una mayor estabilidad metabólica (por ejemplo, semivida aumentada *in vivo* o necesidades de dosificación reducidas) y, por tanto, puede preferirse en algunas circunstancias. Los compuestos marcados isotópicamente de la invención en general pueden prepararse siguiendo procedimientos análogos a los divulgados en los ejemplos de este documento sustituyendo un reactivo marcado isotópicamente en el lugar de un reactivo no marcado isotópicamente.

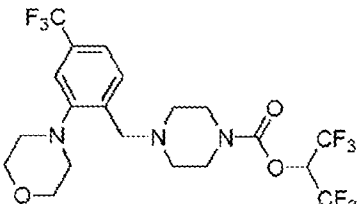
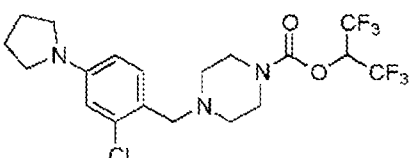
El término "profármaco" se refiere a compuestos que se transforman *in vivo* para producir un compuesto divulgado o una sal, hidrato o solvato farmacéuticamente aceptable del compuesto. La transformación puede producirse por diversos mecanismos (tal como mediante esterasa, amidasa, fosfatasa, metabolismo oxidativo y/o reductor) en diversas ubicaciones (tal como en la luz intestinal o sobre el tránsito del intestino, la sangre o el hígado). Los profármacos son bien conocidos en la técnica (por ejemplo, véase Rautio, Kumpulainen, *et al.*, Nature Reviews Drug Discovery 2008, 7, 255). Por ejemplo, si un compuesto de la invención o una sal, hidrato o solvato farmacéuticamente aceptable del compuesto contiene un grupo funcional ácido carboxílico, un profármaco puede comprender un éster formado por el remplazo del átomo de hidrógeno del grupo ácido con un grupo tal como alquilo (C_{1-8}), alquil (C_{2-12})carboniloximetilo, 1-(alquilcarboniloxi)etilo que tiene de 4 a 9 átomos de carbono, 1-metil-1-(alquilcarboniloxi)-etilo que tiene de 5 a 10 átomos de carbono, alcocarboniloximetilo que tiene de 3 a 6 átomos de carbono, 1-(alcocarboniloxi)etilo que tiene de 4 a 7 átomos de carbono, 1-metil-1-(alcocarboniloxi)etilo que tiene de 5 a 8 átomos de carbono, N-(alcocarbonil)aminometilo que tiene de 3 a 9 átomos de carbono, 1-(N-(alcocarbonil)amino)etilo que tiene de 4 a 10 átomos de carbono, 3-ftalidilo, 4-crotonolactonilo, gamma-butirolacton-4-ilo, di-N,N-alquil (C_{1-2})aminoalquilo (C_{2-3}) (tal como β -dimetilaminoetilo), carbamoilalquilo (C_{1-2}), N,N-dialquil (C_{1-2})carbamoilalquilo (C_{1-2}) y piperidino-, pirrolidino- o morfolinoalquilo (C_{2-3}).

Asimismo, si un compuesto de esta divulgación contiene un grupo funcional alcohol, puede formarse un profármaco por el remplazo del átomo de hidrógeno del grupo alcohol con un grupo tal como alquil (C_{1-8})carboniloximetilo, 1-(alquil (C_{1-6})carboniloxi)etilo, 1-metil-1-(alquil (C_{1-6})carboniloxi)etilalcoxi (C_{1-6})carboniloximetilo, N-alcoxi (C_{1-6})carbonilaminometilo, succinoilo, alquil (C_{1-6})carbonilo, α -aminoalquil (C_{1-4})carbonilo, arilalquilcarbonilo y α -aminoalquilcarbonilo, o α -aminoalquilcarbonil- α -aminoalquilcarbonilo, donde cada grupo α -aminoalquilcarbonilo se selecciona independientemente de los L-aminoácidos de origen natural, $\text{P}(\text{O})(\text{OH})_2$, $-\text{P}(\text{O})(\text{O}(\text{C}_{1-6})\text{alquilo})_2$ o glucosilo (el radical resultante de la eliminación de un grupo hidroxilo de la forma hemiacetal de un glúcido).

I. Compuestos de carbamato

Compuestos contemplados representativos, incluyendo sales y/o estereoisómeros, se enumeran en la tabla 3.

Tabla 3

9c	
9ab	



II. Métodos

Otro aspecto de la divulgación proporciona métodos de modulación de la actividad de MAGL y/o ABHD6. Métodos contemplados, por ejemplo, comprenden exponer dicha enzima a un compuesto descrito en este documento. En algunas realizaciones, el compuesto utilizado por uno o más de los métodos anteriores es uno de los compuestos genéricos, subgenéricos o específicos descritos en este documento. La capacidad de los compuestos descritos en este documento de modular o inhibir MAGL y/o ABHD6 puede evaluarse por procedimientos conocidos en la técnica y/o descritos en este documento. Otro aspecto de esta divulgación proporciona métodos de tratamiento de una enfermedad asociada con la expresión o actividad de MAGL y/o ABHD6 en un paciente. Por ejemplo, en este documento se proporcionan compuestos que pueden ser selectivos en la inhibición de MAGL o ABHD6, o ambas, en comparación con la inhibición de otras serina hidrolasas, por ejemplo, FAAH, por ejemplo, 10, 100, 1000 o más veces de inhibición de MAGL sobre FAAH. En otras realizaciones, los compuestos divulgados pueden ser más selectivos en la inhibición de MAGL en comparación con ABHD6.

También se contemplan en este documento métodos de tratamiento y/o prevención en un paciente que lo necesita de un trastorno tal como uno o más de dolor agudo o crónico, obesidad, trastornos metabólicos (tal como síndrome X), vómitos o náuseas, trastornos de la alimentación tales como anorexia y/o bulimia; dislipidemia, neuropatía tal como neuropatía diabética, neuropatía pelárgica, neuropatía alcohólica, neuropatía de Beriberi, síndrome de pies ardientes, trastornos neurodegenerativos tales como esclerosis múltiple, enfermedad de Parkinson, corea de Huntington, enfermedad de Alzheimer, esclerosis lateral amiotrófica, epilepsia, trastornos del sueño, enfermedades cardiovasculares, hipertensión, dislipidemia, aterosclerosis, osteoporosis, osteoartritis, emesis, epilepsia, trastornos mentales tales como esquizofrenia y depresión, glaucoma, caquexia, insomnio, lesión cerebral traumática, lesión de la médula espinal, convulsiones, exposición excitotóxica, isquemia, síndrome consuntivo por SIDA, isquemia renal, cánceres (por ejemplo, tumores sólidos tales como cáncer de mama, de pulmón, de cabeza y cuello, de ovario, sarcoma, melanoma y/o de próstata); cánceres tales como melanoma, tumores metastásicos, cánceres de riñón o vejiga, de cerebro, cánceres gastrointestinales (por ejemplo, cáncer de colon), leucemia o cánceres hemáticos (por ejemplo, cánceres mielógenos, linfocíticos o monocíticos), trastornos inflamatorios (por ejemplo, inflamación de vejiga), incluyendo dolor inflamatorio, y/o trastornos psicológicos incluyendo trastornos de ansiedad (por ejemplo, trastorno de pánico, trastorno de estrés agudo, trastorno de estrés posttraumático, trastornos de ansiedad inducidos por sustancias, trastorno obsesivo-compulsivo, agorafobia, fobia específica, fobia social. Métodos contemplados incluyen administrar una cantidad farmacéuticamente eficaz de un compuesto divulgado.

En una realización, en este documento se proporciona un método para tratar, mejorar y/o prevenir los daños por isquemia, por ejemplo, isquemia hepática o reperusión en un paciente que lo necesita, que comprende administrar un compuesto divulgado. En este documento se contemplan métodos de tratamiento de pacientes con afecciones hepáticas resultantes de agresión oxidativa y/o daño inflamatorio, por ejemplo, en este documento se contemplan métodos de tratamiento de fibrosis hepática, sobrecarga de hierro y/o tratamiento con corticoesteroides que puede provocar daño hepático, en un paciente que lo necesita.

Por ejemplo, en este documento se proporciona un método para tratar el dolor crónico tal como dolor inflamatorio, dolor visceral, dolor posoperatorio, dolor relacionado con migrañas, osteoartritis o artritis reumatoide, dolor de espalda, lumbalgia, dolor articular, dolor abdominal, dolor torácico, parto, enfermedades musculoesqueléticas, enfermedades cutáneas, odontalgia, pirexia, quemaduras, quemaduras solares, mordedura de serpiente, mordedura de serpiente venenosa, mordedura de araña, picadura de insecto, vejiga neurogénica, cistitis intersticial, infección de las vías urinarias, rinitis, dermatitis por contacto/hipersensibilidad, prurito, eccema, faringitis, mucositis, enteritis, síndrome del intestino irritable, colecistitis, pancreatitis, síndrome de dolor posterior a mastectomía, dolor menstrual, endometriosis, dolor, dolor debido a traumatismo físico, cefalea, cefalea sinusal, cefalea por tensión o aracnoiditis.

Por ejemplo, en este documento se contemplan métodos para tratar el dolor neuropático (por ejemplo, lumbalgia neuropática, síndrome de dolor regional complejo, posneuralgia del trigémino, causalgia, neuropatía tóxica, distrofia simpática refleja, neuropatía diabética, neuropatía crónica provocada por agentes quimioterápicos) en un paciente que lo necesita, que comprende administrar una cantidad farmacéuticamente eficaz de un compuesto divulgado.

También se contemplan en este documento métodos para mejorar la función cognitiva en un paciente que padece síndrome de Down o enfermedad de Alzheimer, que comprende administrar una cantidad eficaz de un compuesto

divulgado. Pacientes ejemplares que padecen síndrome de Down pueden ser pacientes pediátricos (por ejemplo, pacientes con edades de 0-11 años, 0-18 años, 0-6 años o, por ejemplo, de 12 a 18 años), pacientes adultos (por ejemplo, de 18 años o mayores) o, por ejemplo, pacientes mayores, por ejemplo, de 18-40 años, 20-50 años). Dichos pacientes pueden padecer también deficiencias cognitivas adicionales y/o demencia, y/o convulsiones que pueden deberse o no a la producción de prostaglandinas y/o amiloide beta. Por ejemplo, dichos pacientes también pueden padecer, o pueden tener, uno o más de los siguientes síntomas asociados con deficiencia cognitiva en fase inicial-media o tardía: pérdida del habla, alteración de habilidades sociales, pérdida progresiva de actividades diarias, y pueden incluir comportamiento psicótico. En este documento se proporciona, por ejemplo, un método para tratar a un paciente que tiene síndrome de Down o enfermedad de Alzheimer con deficiencia cognitiva, que comprende administrar una cantidad eficaz de un compuesto divulgado. Dichos métodos divulgados pueden provocar mejora cognitiva, por ejemplo, medida por IQ o el conjunto de ensayos cognitivos de Arizona (por ejemplo, medida con un conjunto de ensayos cognitivos diseñados para su uso en individuo con síndrome de Down). Por ejemplo, un paciente tratado usando un método divulgado puede tener al menos uno de: memoria aumentada, mejora mejorada o capacidad de habla mejorada. En algunas realizaciones, dichos métodos divulgados pueden provocar que un paciente tenga una calidad de vida aumentada, medida por una escala de comportamiento adaptativo después de dicha administración.

En otras realizaciones, se proporciona un método para proporcionar al menos pacientemente a un paciente con síndrome de Down un neuroprotector (tal como un compuesto divulgado), que puede provocar la aparición de retardada de neurodegeneración o puede prevenir sustancialmente la neurodegeneración. La administración a un paciente puede iniciarse antes de la aparición de la neurodegeneración y/o la aparición de síntomas de neurodegeneración. En este documento se contemplan métodos para tratar y/o mejorar el deterioro cognitivo, mejorar la duración y/o calidad del sueño, y/o tratar PANDAS (trastornos neuropsiquiátricos autoinmunitarios pediátricos asociados con infecciones por estreptococos) en un paciente que lo necesita, que comprende administrar un compuesto divulgado.

En determinadas realizaciones, un compuesto divulgado utilizado por uno o más de los métodos anteriores es uno de los compuestos genéricos, subgenéricos o específicos descritos en este documento.

Los compuestos divulgados pueden administrarse a pacientes (animales y seres humanos) que necesitan dicho tratamiento en dosificaciones que proporcionarán eficacia farmacéutica óptima. Se apreciará que la dosis requerida para su uso en cualquier aplicación particular variará de un paciente a otro, no solamente con el compuesto o composición particular seleccionada, sino también con la vía de administración, la naturaleza de la afección a tratar, la edad y estado del paciente, la medicación concurrente o dietas especiales que esté siguiendo el paciente, y otros factores que los expertos en la materia reconocerán, con siendo finalmente la dosificación apropiada a criterio del médico a cargo. Para tratar afecciones y enfermedades clínicas indicadas anteriormente, un compuesto contemplado divulgado en este documento puede administrarse por vía oral, por vía subcutánea, por vía tópica, por vía parenteral, por pulverización o por vía rectal en formas farmacéuticas unitarias que contienen vehículos, adyuvantes y vehículos farmacéuticamente aceptables atóxicos convencionales. La administración parenteral puede incluir inyecciones subcutáneas, inyecciones intravenosas o intramusculares o técnicas de infusión.

También se contemplan en este documento politerapias, por ejemplo, coadministrando un compuesto divulgado y un agente activo adicional, como parte de una pauta de tratamiento específica destinada a proporcionar el efecto beneficioso de la coacción de estos agentes terapéuticos. El efecto beneficioso de la combinación incluye, aunque sin limitación, acción conjunta farmacocinética o farmacodinámica de la combinación de agentes terapéuticos. La administración de estos agentes terapéuticos en combinación típicamente se realiza durante un periodo de tiempo definido (habitualmente semanas, meses o años, dependiendo de la combinación seleccionada). La politerapia pretende abarcar la administración de múltiples agentes terapéuticos de una manera secuencial, es decir, en donde cada agente terapéutico se administra en un momento diferente, así como la administración de estos agentes terapéuticos, o al menos dos de los agentes terapéuticos, de una manera sustancialmente simultánea.

La administración sustancialmente simultánea puede conseguirse, por ejemplo, administrando al sujeto una sola formulación o composición (por ejemplo, un comprimido o cápsula que tiene una relación fija de cada agente terapéutico) o en múltiples formulaciones individuales (por ejemplo, cápsulas) para cada uno de los agentes terapéuticos. La administración secuencial o sustancialmente simultánea de cada agente terapéutico puede lograrse mediante cualquier vía apropiada incluyendo, aunque sin limitación, vías orales, vías intravenosas, vías intramusculares y absorción directa a través de tejidos de membrana mucosa. Los agentes terapéuticos pueden administrarse por la misma vía o por diferentes vías. Por ejemplo, un primer agente terapéutico de la combinación seleccionada puede administrarse por inyección intravenosa mientras que los otros agentes terapéuticos de la combinación pueden administrarse por vía oral. Como alternativa, por ejemplo, todos los agentes terapéuticos pueden administrarse por vía oral o todos los agentes terapéuticos pueden administrarse por inyección intravenosa.

La politerapia también puede abarcar la administración de los agentes terapéuticos como se describe anteriormente en combinación adicional con otros ingredientes biológicamente activos y tratamientos sin fármacos. Cuando la politerapia comprende además un tratamiento sin fármacos, el tratamiento sin fármacos puede realizarse en cualquier momento adecuado siempre que se consiga un efecto beneficioso de la acción conjunta de la combinación de los agentes terapéuticos y el tratamiento sin fármacos. Por ejemplo, en casos apropiados, el efecto beneficioso aún se consigue

cuando el tratamiento sin fármacos se elimina temporalmente de la administración de los agentes terapéuticos, quizás por días o incluso semanas.

5 Los componentes de la combinación pueden administrarse a un paciente simultánea o secuencialmente. Se apreciará que los componentes pueden estar presentes en el mismo vehículo farmacéuticamente aceptable y, por lo tanto, se administran simultáneamente. Como alternativa, los ingredientes activos pueden estar presentes en vehículos farmacéuticos separados, tales como formas farmacéuticas orales convencionales, que pueden administrarse simultánea o secuencialmente.

10 Por ejemplo, para el tratamiento contemplado del dolor u otras indicaciones contempladas (por ejemplo, enfermedad de Alzheimer o síndrome de Down), un compuesto divulgado puede coadministrarse con otro agente terapéutico para el dolor, tal como un opioide, un modulador del receptor de cannabinoides (CB-1 o CB-2), un inhibidor de COX-2, acetaminofeno y/o un agente antiinflamatorio no esteroideo. Agentes terapéuticos adicionales, por ejemplo, para el
15 tratamiento del dolor, que pueden coadministrarse, incluyen morfina, codeína, hidromorfona, hidrocodona, oximorfona, fentanilo, tramadol y levorfanol.

Otros agentes terapéuticos contemplados para coadministración incluyen aspirina, naproxeno, ibuprofeno, salsalato, diflunisal, dexibuprofeno, fenoprofeno, ketoprofeno, oxaprozina, loxoprofeno, indometacina, tolmetina, sulindaco, etodolaco, ketorolaco, piroxicam, meloxicam, tenoxicam, droxicam, lornoxicam, celecoxib, parecoxib, rimonabant y/o
20 etoricoxic.

III. Composiciones farmacéuticas

25 Esta divulgación proporciona composiciones farmacéuticas que comprenden compuestos como se divulgan en este documento formulados junto con un vehículo farmacéuticamente aceptable. En particular, la presente divulgación proporciona composiciones farmacéuticas que comprenden compuestos como se divulgan en este documento formulados junto con uno o más vehículos farmacéuticamente aceptables. Estas formulaciones incluyen las adecuadas para administración oral, rectal, tópica, bucal, parenteral (por ejemplo, subcutánea, intramuscular, intradérmica o intravenosa),
30 rectal, vaginal o en aerosol, aunque la forma más adecuada de administración en cualquier caso dado dependerá del grado y gravedad de la afección que se esté tratando y de la naturaleza del compuesto particular que se esté usando. Por ejemplo, las composiciones divulgadas pueden formularse como una dosis unitaria y/o pueden formularse para administración oral o subcutánea.

35 Las composiciones farmacéuticas ejemplares pueden usarse en forma de una preparación farmacéutica, por ejemplo, en forma sólida, semisólida o líquida, que incluye uno o más de un compuesto divulgado, como un ingrediente activo, en mezcla con un vehículo o excipiente orgánico o inorgánico adecuado para aplicaciones externas, enterales o parenterales. El ingrediente activo puede formularse, por ejemplo, con los vehículos farmacéuticamente aceptables atóxicos usuales para comprimidos, gránulos, cápsulas, supositorios, soluciones, emulsiones, suspensiones y cualquier otra forma adecuada para su uso. El compuesto activo en cuestión se incluye en la composición farmacéutica en una cantidad
40 suficiente para producir el efecto deseado sobre el proceso o estado de la enfermedad.

Para preparar composiciones sólidas tales como comprimidos, el ingrediente activo principal puede mezclarse con un vehículo farmacéutico, por ejemplo, ingredientes convencionales de formación de comprimidos tales como almidón de
45 maíz, lactosa, sacarosa, sorbitol, talco, ácido esteárico, estearato de magnesio, fosfato de dicalcio o gomas, y otros diluyentes farmacéuticos, por ejemplo, agua, para formar una composición de preformulación sólida que contiene una mezcla homogénea de un compuesto divulgado o una sal farmacéuticamente aceptable atóxica del mismo. Cuando se hace referencia a estas composiciones de preformulación como homogéneas, se entiende que el ingrediente activo se dispersa uniformemente por toda la composición, de modo que la composición pueda subdividirse fácilmente en formas farmacéuticas unitarias igual de eficaces tales como comprimidos, pastillas y cápsulas.

50 En formas farmacéuticas sólidas para administración oral (cápsulas, comprimidos, pastillas, grageas, polvos, gránulos y similares), la composición en cuestión se mezcla con uno o más vehículos farmacéuticamente aceptables, tales como citrato de sodio o fosfato de dicalcio, y/o cualquiera de los siguientes: (1) rellenos o diluyentes, tales como almidones, lactosa, sacarosa, glucosa, manitol y/o ácido silícico; (2) aglutinantes tales como, por ejemplo, carboximetilcelulosa,
55 alginatos, gelatina, polivinilpirrolidona, sacarosa y/o goma arábiga; (3) humectantes, tales como glicerol; (4) agentes disgregantes, tales como agar-agar, carbonato de calcio, almidón de patata o tapioca, ácido algínico, determinados silicatos, y carbonato de sodio; (5) agentes retardadores de la disolución, tales como parafina; (6) aceleradores de la absorción, tales como compuestos de amonio cuaternario; (7) humectantes, tales como, por ejemplo, alcohol acetílico y monoestearato de glicerol; (8) absorbentes, tales como caolín y arcilla bentonita; (9) lubricantes, tales como talco, estearato de calcio, estearato de magnesio, polietilenglicoles sólidos, laurilsulfato de sodio y mezclas de los mismos; y
60 (10) colorantes. En el caso de cápsulas, comprimidos y pastillas, las también composiciones pueden comprender tamponantes. También pueden emplearse composiciones sólidas de tipo similar como relleno en cápsulas de gelatina de relleno blando y duro usando excipientes tales como lactosa o glúcidos de la leche, así como polietilenglicoles de alto peso molecular y similares.

65

- Un comprimido se puede fabricar por compresión o moldeo, opcionalmente con uno o más ingredientes accesorios. Los comprimidos fabricados por compresión se pueden preparar usando aglutinante (por ejemplo, gelatina o hidroxipropilmetilcelulosa), lubricante, diluyente inerte, conservante, disgregante (por ejemplo, glicolato de almidón sódico o carboximetilcelulosa sódica reticulada), tensioactivo o dispersante. Los comprimidos moldeados se pueden fabricar moldeando en una máquina adecuada una mezcla de la composición en cuestión humedecida con un diluyente líquido inerte. Los comprimidos y otras formas farmacéuticas sólidas, tales como grageas, cápsulas, pastillas y granulados, opcionalmente, se pueden ranurar o preparar con recubrimientos y cubiertas, tales como recubrimientos entéricos y otros recubrimientos bien conocidos en la técnica de la formulación farmacéutica.
- Las composiciones para inhalación o insuflación incluyen soluciones y suspensiones en disolventes acuosos u orgánicos farmacéuticamente aceptables, o mezclas de los mismos, y polvos. Las formas farmacéuticas líquidas para administración oral incluyen emulsiones, microemulsiones, disoluciones, suspensiones, jarabes y elixires, farmacéuticamente aceptables. Además de la composición en cuestión, las formas farmacéuticas líquidas pueden contener diluyentes inertes usados normalmente en la técnica, tales como, por ejemplo, agua u otros disolventes, solubilizantes y emulsionantes, tales como alcohol etílico, alcohol isopropílico, carbonato de etilo, acetato de etilo, alcohol bencílico, benzoato de bencilo, propilenglicol, 1,3-butilenglicol, aceites (en particular, aceites de semilla de algodón, cacahuete, maíz, germen de trigo, oliva, ricino y sésamo), glicerol, tetrahidrofurfuro, polietilenglicoles y ésteres de ácidos grasos de sorbitán, ciclodextrinas y mezclas de los mismos.
- Las suspensiones, además de la composición en cuestión, pueden contener agentes de suspensión como, por ejemplo, alcoholes isoestearílicos etoxilados, ésteres polioxietilenados de sorbitol y sorbitán, celulosa microcristalina, metahidróxido de aluminio, bentonita, agar-agar y tragacanto, y mezclas de los mismos.
- Las formulaciones para administración rectal o vaginal pueden presentarse como un supositorio, que puede prepararse mezclando una composición en cuestión con uno o más excipientes o vehículos no irritantes adecuados que comprenden, por ejemplo, manteca de cacao, polietilenglicol, una cera de supositorio o un salicilato, y que son sólidos a temperatura ambiente, pero líquidos a temperatura corporal y, por lo tanto, se fundirán en la cavidad corporal y liberarán el agente activo.
- Las formas farmacéuticas para administración transdérmica de una composición en cuestión incluyen polvos, pulverizaciones, pomadas, pastas, cremas, lociones, geles, soluciones, parches e inhalantes. El componente activo se puede mezclar en condiciones estériles con un vehículo farmacéuticamente aceptable y con cualquier conservante, tampón o propulsor que pueda ser necesario.
- Las pomadas, las pastas, las cremas y los geles pueden contener, además de una composición en cuestión, excipientes tales como grasas animales y vegetales, aceites, ceras, vaselinas, almidón, tragacanto, derivados de celulosa, polietilenglicoles, siliconas, bentonitas, ácido silícico, talco y óxido de cinc, o mezclas de los mismos.
- Los polvos y pulverizaciones pueden contener, además de una composición en cuestión, excipientes tales como lactosa, talco, ácido silícico, hidróxido de aluminio, silicatos de calcio y polvo de poliamida, o mezclas de estas sustancias. Las pulverizaciones pueden contener adicionalmente propulsores corrientes, tales como clorofluorohidrocarburos e hidrocarburos volátiles no sustituidos, tales como butano y propano.
- Las composiciones y compuesto divulgados en este documento pueden administrarse, como alternativa, mediante aerosol. Esto se logra preparando un aerosol acuoso, preparación liposómica o partículas sólidas que contienen el compuesto. Podría usarse una suspensión no acuosa (por ejemplo, propulsor de fluorocarbono). Pueden usarse nebulizadores sónicos porque minimizan la exposición del agente a cizallamiento, lo que puede provocar la degradación de los compuestos contenidos en las composiciones en cuestión. Normalmente, un aerosol acuoso se prepara formulando una solución o suspensión acuosa de una composición en cuestión junto con vehículos y estabilizantes farmacéuticamente aceptables convencionales. Los vehículos y estabilizantes varían según los requisitos de la composición en cuestión, pero típicamente incluyen tensioactivos no iónicos (Tweens, Pluronic o polietilenglicol), proteínas inocuas como seroalbúmina, ésteres de sorbitán, ácido oleico, lecitina, aminoácidos tales como glicina, tampones, sales, glúcidos o alditoles. Los aerosoles en general se preparan a partir de soluciones isotónicas.
- Las composiciones farmacéuticas adecuadas para administración parenteral comprende una composición en cuestión en combinación con una o más soluciones, dispersiones, suspensiones o emulsiones acuosas o no acuosas isotónicas estériles farmacéuticamente aceptables, o polvos estériles que pueden reconstituirse en soluciones o dispersiones inyectables estériles justo antes de su uso, que pueden contener antioxidantes, tampones, bacteriostáticos, solutos que hacen que la formulación sea isotónica con la sangre del destinatario pretendido o agentes de suspensión o espesantes.
- Ejemplos de vehículos acuosos y no acuosos adecuados que pueden emplearse en las composiciones farmacéuticas incluyen agua, etanol, polioles (tales como glicerol, propilenglicol, polietilenglicol y similares), y mezclas adecuadas de los mismos, aceites vegetales, tales como aceite de oliva, y ésteres orgánicos inyectables, tales como oleato de etilo y ciclodextrinas. Se puede mantener la fluidez apropiada, por ejemplo, mediante el uso de materiales de recubrimiento, tales como lecitina, mediante el mantenimiento del tamaño de partícula requerido en el caso de dispersiones y mediante el uso de tensioactivos.

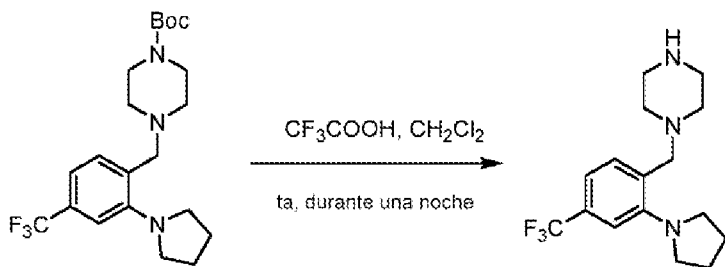
También se contemplan formulaciones farmacéuticas entéricas que incluyen un compuesto divulgado y un material entérico; y un vehículo o excipiente farmacéuticamente aceptable del mismo. Los materiales entéricos se refieren a polímeros que son sustancialmente insolubles en el entorno ácido del estómago, y que son predominantemente solubles en líquidos intestinales a pH específicos. El intestino delgado es la parte del tubo gastrointestinal (intestinal) entre el estómago y el intestino grueso, e incluye el duodeno, el yeyuno y el íleon. El pH del duodeno es de aproximadamente 5,5, el pH del yeyuno es de aproximadamente 6,5 y el pH del íleon distal es de aproximadamente 7,5. Por consiguiente, los materiales entéricos no son solubles, por ejemplo, hasta un pH de aproximadamente 5,0, de aproximadamente 5,2, de aproximadamente 5,4, de aproximadamente 5,6, de aproximadamente 5,8, de aproximadamente 6,0, de aproximadamente 6,2, de aproximadamente 6,4, de aproximadamente 6,6, de aproximadamente 6,8, de aproximadamente 7,0, de aproximadamente 7,2, de aproximadamente 7,4, de aproximadamente 7,6, de aproximadamente 7,8, de aproximadamente 8,0, de aproximadamente 8,2, de aproximadamente 8,4, de aproximadamente 8,6, de aproximadamente 8,8, de aproximadamente 9,0, de aproximadamente 9,2, de aproximadamente 9,4, de aproximadamente 9,6, de aproximadamente 9,8 o de aproximadamente 10,0. Materiales entéricos ejemplares incluyen acetato ftalato de celulosa (CAP), ftalato de hidroxipropil metilcelulosa (HPMCP), acetato ftalato de polivinilo (PVAP), acetato succinato de hidroxipropilmetilcelulosa (HPMCAS), acetato trimelitato de celulosa, succinato de hidroxipropilmetilcelulosa, acetato succinato de celulosa, acetato hexahidroftalato de celulosa, propionato ftalato de celulosa, acetato maleato de celulosa, acetato butirato de celulosa, acetato propionato de celulosa, copolímero de ácido metilmetacrílico y metacrilato de metilo, copolímero de acrilato de metilo, metacrilato de metilo y ácido metacrílico, copolímero de éter metilvinílico y anhídrido maleico (serie Gantrez ES), acrilato de etil metilo-metacrilato de metilo-copolímero de clorotrimetilamonio y acrilato de etilo, resinas naturales tales como zeína, goma laca y colofonia copal, y varios sistemas de dispersión entérica disponibles en el mercado (por ejemplo, Eudragit L30D55, Eudragit FS30D, Eudragit L100, Eudragit S100, Kollicoat EMM30D, Estacril 30D, Coateric y Aquateric). La solubilidad de cada uno de los materiales anteriores es conocida o se puede determinar fácilmente *in vitro*. Lo anterior es una lista de posibles materiales, pero un experto en la materia con el beneficio de la divulgación reconocería que no está completa y que hay otros materiales entéricos que cumplirían los objetivos de la presente divulgación.

Ejemplos

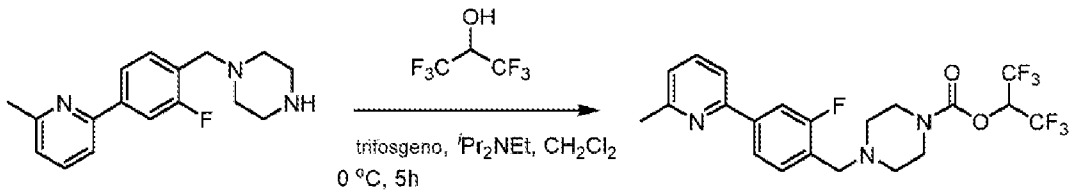
Los compuestos descritos en este documento pueden prepararse de varias maneras, en función de las enseñanzas contenidas en este documento y procedimientos sintéticos conocidos en la técnica. En la descripción de los métodos sintéticos descritos a continuación, debe entenderse que todas las condiciones de reacción propuestas, incluyendo la elección del disolvente, la atmósfera de reacción, la temperatura de la reacción, la duración del experimento y los procedimientos de pretratamiento, pueden elegirse para que sean las condiciones convencionales para esa reacción, salvo que se indique otra cosa. Un experto en la materia de síntesis orgánica entiende que la funcionalidad presente en diversas partes de la molécula debe ser compatible con los reactivos y reacciones propuestas. Los sustituyentes no compatibles con las condiciones de reacción serán evidentes para los expertos en la materia y, por lo tanto, se indican métodos alternativos. Los materiales de partida para los ejemplos están disponibles en el mercado o se preparan fácilmente por métodos convencionales a partir de materiales conocidos.

Todos los compuestos químicos disponibles en el mercado se obtuvieron de Aldrich, Acros, Fisher, Fluka, Maybridge o similares y se usaron sin purificación adicional, excepto cuando se indicó. Se obtienen disolventes secos, por ejemplo, pasándolos a través de columnas de alúmina activada. Todas las reacciones se realizan típicamente en atmósfera de nitrógeno inerte usando material de vidrio cocido en horno salvo que se indique otra cosa. La cromatografía ultrarrápida se realiza usando gel de sílice 60 de malla 230-400. Los espectros de RMN se generaron en instrumentos Varian 400 MHz Bruker 300, Bruker 400, Bruker 500 o Bruker 600 MHz o similares. Los desplazamientos químicos se registran típicamente en ppm con respecto a tetrametilsilano (TMS) con las multiplicidades dadas como s (singulete), s a (singulete ancho), d (doblete), t (triplete), dt (doblete de tripletes), c (cuadruplete), cd (cuadruplete de dobletes), hept (heptuplete), m (multiplete).

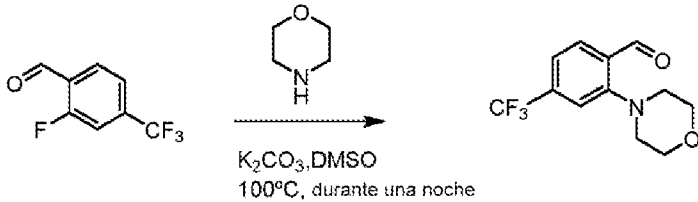
Ejemplo 42: 4-[[2-(morfolin-4-il)-3-(trifluorometil)fenil]metil]piperazina-1-carboxilato de 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ilo (9c)



55



Etapa 1: 2-(morfolin-4-il)-4-(trifluorometil)benzaldehído



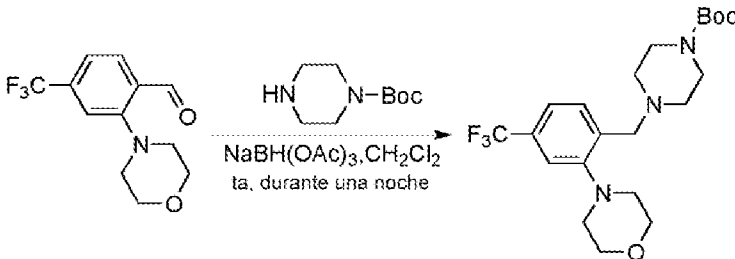
5

Un matraz de fondo redondo de 100 ml se cargó con 2-fluoro-4-(trifluorometil)benzaldehído (1,90 g, 9,89 mmol, 1,00 equiv.), morfolina (1,30 g, 14,9 mmol, 1,51 equiv.), carbonato de potasio (3,45 g, 25,0 mmol, 2,52 equiv.) y dimetilsulfóxido (20 ml). La solución resultante se agitó durante una noche a 100 °C en un baño de aceite y se diluyó con H₂O (30 ml). La solución resultante se extrajo con diclorometano (2 x 20 ml) y las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con H₂O (3 x 20 ml), se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se cromatografió en una columna de gel de sílice con acetato de etilo/éter de petróleo (1/5) para producir 1,06 g (41 % de rendimiento) de 2-(morfolin-4-il)-4-(trifluorometil)benzaldehído como un aceite amarillo. LCMS (ESI, *m/z*): 260 [M+H]⁺.

10

15

Etapa 2: 4-[[2-(morfolin-4-il)-4-(trifluorometil)fenil]metil]piperazina-1-carboxilato de *terc*-butilo

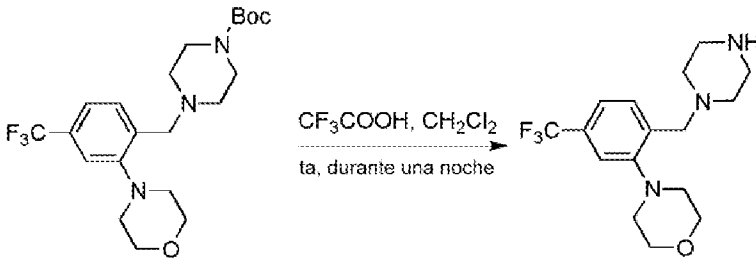


20

Un matraz de fondo redondo de 100 ml se cargó con 2-(morfolin-4-il)-4-(trifluorometil)benzaldehído (1,00 g, 3,86 mmol, 1,00 equiv.), piperazina-1-carboxilato de *terc*-butilo (0,650 g, 3,51 mmol, 0,91 equiv.), diclorometano (15 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 0,5 hora. Se añadió triacetoxiborohidruro de sodio (2,23 g, 10,5 mmol, 2,73 equiv.). La solución resultante se agitó durante una noche a temperatura ambiente y se diluyó con diclorometano (15 ml). Las capas orgánicas se lavaron con H₂O (2 x 10 ml), se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se cromatografió en una columna de gel de sílice con acetato de etilo/éter de petróleo (1/4) para producir 1,30 g (78 % de rendimiento) de 4-[[2-(morfolin-4-il)-4-(trifluorometil)fenil]metil]piperazina-1-carboxilato de *terc*-butilo como un aceite amarillo claro. LCMS (ESI, *m/z*): 430 [M+H]⁺.

25

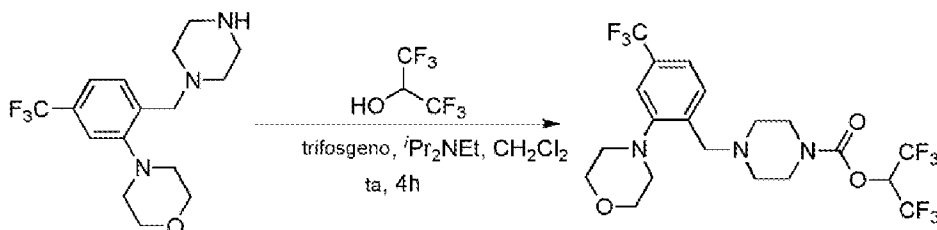
Etapa 3: 4-[2-(piperazin-1-ilmetil)-5-(trifluorometil)fenil]morfolina



30

Un matraz de fondo redondo de 100 ml se cargó con 4-[[2-(morfolin-4-il)-4-(trifluorometil)fenil]metil]piperazina-1-carboxilato de *terc*-butilo (1,30 g, 3,03 mmol, 1,00 equiv.), diclorometano (20 ml). La mezcla se enfrió hasta 0 °C. Se añadió gota a gota ácido trifluoroacético (3 ml). La solución resultante se agitó durante una noche a temperatura ambiente y se concentró a presión para producir 0,800 g (en bruto) de 4-[2-(piperazin-1-ilmetil)-5-(trifluorometil)fenil]morfolina como un sólido amarillo claro. LCMS (ESI, *m/z*): 330 [M+H]⁺.

35

Etapa 4: 4-[[2-(morfolin-4-il)-3-(trifluorometil)fenil]metil]piperazina-1-carboxilato de 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ilo

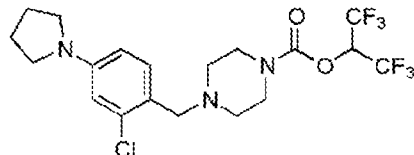
5

10

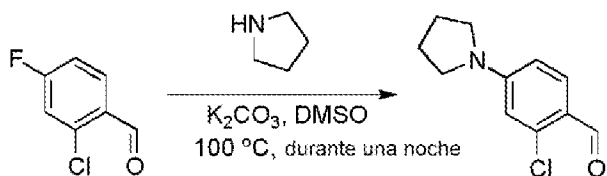
15

20

Un matraz de fondo redondo de 50 ml se cargó con 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ol (168 mg, 1,00 mmol, 1,10 equiv.), trifosgeno (99,0 mg, 0,330 mmol, 0,33 equiv.), diclorometano (10 ml). Se añadió gota a gota N,N-diisopropiletilamina (381 mg, 2,95 mmol, 3,24 equiv.). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. Se añadió 4-[[2-(piperazin-1-ilmetil)-5-(trifluorometil)fenil]morfolina (300 mg, 0,910 mmol, 1,00 equiv.). La solución resultante se agitó durante 2 horas a temperatura ambiente y se diluyó con diclorometano (20 ml). La mezcla resultante se lavó con H₂O (2 x 10 ml), se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se cromatógrafió en una columna de gel de sílice con acetato de etilo/éter de petróleo (1/3). El producto en bruto (337 mg) se purificó por HPLC preparativa usando las siguientes condiciones de gradiente: 20 % de CH₃CN/80 % de fase A que aumenta hasta 80 % de CH₃CN durante 10 min, después hasta 100 % de CH₃CN durante 0,1 min, mantenimiento a 100 % de CH₃CN durante 1,9 min, después reducción hasta 20 % durante 0,1 min, y mantenimiento a 20 % durante 1,9 min, en un cromatógrafo Waters 2767-5. Columna: X-bridge Prep C₁₈, 19* 150 mm 5 um; fase móvil: fase A: NH₄HCO₃ acuoso (0,05 %); fase B: CH₃CN; detector, UV220 y 254 nm. La purificación produjo 171,9 mg (35 % de rendimiento) de 4-[[2-(morfolin-4-il)-3-(trifluorometil)fenil]metil]piperazina-1-carboxilato de 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ilo como un aceite amarillo claro. ¹H NMR 300 MHz (CDC1₃) δ 7.54-7.623 (m, 1H), 7.33-7.42 (m, 2H), 5.72-5.85 (m, 1H), 3.84-3.87 (m, 4H), 3.64 (s, 2H), 3.56-3.57 (m, 4H), 2.96-3.00 (m, 4H), 2.51-2.52 (m, 4H). LCMS (ESI, *m/z*): 524 [M+H]⁺.

Ejemplo 67: 4-[[2-cloro-4-(pirrolidin-1-il)fenil]metil]piperazina-1-carboxilato de 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ilo (9ab)

25

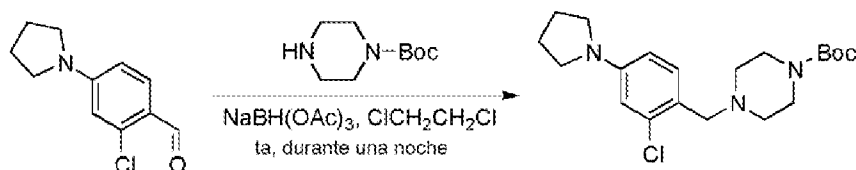
Etapa 1: Preparación de 2-cloro-4-(pirrolidin-1-il)benzaldehído

30

35

Un matraz de fondo redondo de 100 ml se cargó con 2-cloro-4-fluorobenzaldehído (2,50 g, 15,8 mmol, 1,00 equiv.), pirrolidina (2,20 g, 30,9 mmol, 2,00 equiv.), carbonato de potasio (4,40 g, 31,8 mmol, 2,00 equiv.), DMSO (50 ml). La solución resultante se agitó durante una noche a 100 °C, se diluyó con H₂O (50 ml), se extrajo con acetato de etilo (3 x 30 ml). Las capas orgánicas se combinaron y se lavaron con salmuera (100 ml), se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se concentraron a presión reducida. El residuo se cromatógrafió en una columna de gel de sílice con acetato de etilo/éter de petróleo (20/80) para proporcionar 2,40 g (73 % de rendimiento) de 2-cloro-4-(pirrolidin-1-il)benzaldehído como un sólido amarillo. LCMS: (ESI, *m/z*): 210 [M+H]⁺.

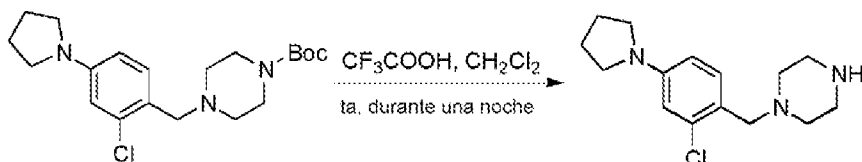
40

Etapa 2: Preparación de 4-[[2-cloro-4-(pirrolidin-1-il)fenil]metil]piperazina-1-carboxilato de *tert*-butilo

Un matraz de fondo redondo de 100 ml se cargó con 2-cloro-4-(pirrolidin-1-il)benzaldehído (0,600 g, 2,86 mmol, 1,00 equiv.), piperazina-1-carboxilato de *tert*-butilo (0,590 g, 3,15 mmol, 1,10 equiv.), 1,2-dicloroetano (15 ml). La mezcla se

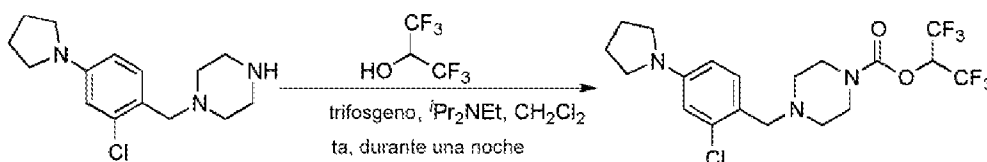
agitó durante 30 min a temperatura ambiente. Se añadió triacetoxiborohidruro de sodio (1,80 g, 8,49 mmol, 3,00 equiv). La solución resultante se agitó durante una noche a temperatura ambiente, se diluyó con H₂O (10 ml), se extrajo con diclorometano (3 x 10 ml). Las capas orgánicas se combinaron y se lavaron con salmuera (50 ml), se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se concentraron a presión reducida. El residuo se cromatografió en una columna de gel de sílice con acetato de etilo/éter de petróleo (20/80) para proporcionar 0,900 g (83 % de rendimiento) de 4-[[2-cloro-4-(pirrolidin-1-il)fenil]metil]piperazina-1-carboxilato de *tert*-butilo como un aceite incoloro. LCMS (ESI, *m/z*): 380 [M+H]⁺.

Etapa 3: Preparación de 1-[[2-cloro-4-(pirrolidin-1-il)fenil]metil]piperazina



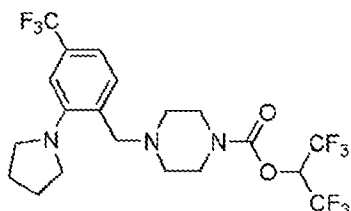
Un matraz de fondo redondo de 50 ml se cargó con 4-[[2-cloro-4-(pirrolidin-1-il)fenil]metil]piperazina-1-carboxilato de *tert*-butilo (0,270 g, 0,710 mmol, 1,00 equiv.), diclorometano (10 ml). Se añadió ácido trifluoroacético (3,00 g, 26,3 mmol, 37,00 equiv.) a 0 °C. La solución resultante se agitó durante una noche a temperatura ambiente y se concentró a presión reducida para producir 0,160 g (en bruto) de 1-[[2-cloro-4-(pirrolidin-1-il)fenil]metil]piperazina como un aceite amarillo. LCMS (ESI, *m/z*): 280 [M+H]⁺.

Etapa 4: 4-[[2-cloro-4-(pirrolidin-1-il)fenil]metil]piperazina-1-carboxilato de 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ilo (9ab)



Un matraz de fondo redondo de 100 ml se cargó con trifosgeno (119 mg, 0,400 mmol, 0,70 equiv.), diclorometano (15 ml). Se añadieron 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ol (193 mg, 1,15 mmol, 2,00 equiv.) y N-etil-N-isopropilpropan-2-amina (592 mg, 4,58 mmol, 8,00 equiv.) a 0 °C. La mezcla se agitó durante 2 h a temperatura ambiente. Se añadió 1-[[2-cloro-4-(pirrolidin-1-il)fenil]metil]piperazina (160 mg, 0,570 mmol, 1,00 equiv.). La solución resultante se agitó durante una noche a temperatura ambiente, se diluyó con H₂O (10 ml), se extrajo con diclorometano (3 x 10 ml). Las capas orgánicas se combinaron y se lavaron con salmuera (50 ml), se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se concentraron a presión reducida. El producto en bruto (300 mg) se purificó por HPLC preparativa usando las siguientes condiciones de gradiente: 20 % de CH₃CN/80 % de fase A que aumenta hasta 80 % de CH₃CN durante 10 min, después hasta 100 % de CH₃CN durante 0,1 min, mantenimiento a 100 % de CH₃CN durante 1,9 min, después reducción hasta 20 % CH₃CN durante 0,1 min, y mantenimiento a 20 % durante 1,9 min, en un cromatógrafo Waters 2767-5. Columna: Xbridge Prep C₁₈, 19* 150 mm 5 um; fase móvil: fase A: NH₄HCO₃ acuoso (0,05 %); fase B: CH₃CN; detector, UV220 y 254 nm. La purificación produjo 106 mg (39 % de rendimiento) de 4-[[2-cloro-4-(pirrolidin-1-il)fenil]metil]piperazina-1-carboxilato de 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ilo como un aceite amarillo. ¹H NMR 300 MHz (CDCl₃) δ 7.18 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 6.54 (s, 1H), 6.40-6.44 (m, 1H), 5.71-5.80 (m, 1H), 3.54-3.56 (m, 6H), 3.23-3.33 (m, 4H), 2.47-2.52 (m, 4H), 1.96-2.04 (m, 4H). LCMS (ESI, *m/z*): 474 [M+H]⁺.

Ejemplo 82: 4-(2-(pirrolidin-1-il)-4-(trifluorometil)bencil)piperazina-1-carboxilato de 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ilo (9aq)



tampón de carga de SDS (50 µl - 4X) y se desarrollaron en SDS-PAGE. Después de las imágenes en gel, se determinó la actividad serina hidrolasa midiendo la intensidad fluorescente de las bandas del gel correspondientes a MAGL, ABHD6 y FAAH usando el programa informático ImageJ 1.43u.

5 Preparación de proteomas de cerebro de ratón a partir de ratones tratados con inhibidores.

Se administraron inhibidores a C57Bl/6J de tipo silvestre por sonda oral en un vehículo de polietilenglicol. Cada animal se sacrificó 4 h después de la administración y se prepararon los proteomas cerebrales y se analizaron de acuerdo con métodos establecidos previamente (véase Niphakis, M. J., *et al.* (2011) ACS Chem. Neurosci. y Long, J. Z., *et al.* Nat. Chem. Biol. 5:37-44).

10 Expresión recombinante de MAGL humana en células HEK293T.

Se expresó hMAGL en células HEK293T de acuerdo con métodos presentados previamente (véase Niphakis, Long, y Blankman, J. L., *et al.* (2007) Chem. Biol. 14:1347-1356). Los lisados celulares se diluyeron con proteomas de simulación para su uso en experimentos competitivos de ABPP.

Los compuestos demostraron actividad en los ensayos de este ejemplo como se indica en las siguientes tablas (tabla 7).

20 Tabla 7

Compuesto	Ratón (valor de CI50, nM)			MAGL de cerebro de ratón (% de inhibición a 5 mg/kg, p.o.)	MAGL de cerebro de ratón (DE50, mg/kg, p.o.)	MAGL humana (valor de CI50, nM)
	MAGL	FAAH	ABHD6			
9c	***	>10 000	*	100	-	-
9ab	**	>10 000	*	-	-	-
9aq	***	>10 000	*	100	-	-

*** es menos de 100 nM; ** es entre 1000 y 100 nM; * es mayor de 1000 nM

es menos de 4 mg/kg; ## es entre 4 y 8 mg/kg; # es mayor de 8 mg/kg

REIVINDICACIONES

1. 4-(2-(Pirrolidin-1-il)-4-(trifluorometil)bencil)piperazina-1-carboxilato de 1,1, 1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ilo, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en tratamiento.

5

2. 4-(2-(Pirrolidin-1-il)-4-(trifluorometil)bencil)piperazina-1-carboxilato de 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ilo, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en el tratamiento del dolor, el tratamiento de un tumor sólido, el tratamiento de la obesidad o la reducción de tejido adiposo, o el tratamiento de o mejora del síndrome de Down o la enfermedad de Alzheimer.

10

3. 4-(2-(Pirrolidin-1-il)-4-(trifluorometil)bencil)piperazina-1-carboxilato de 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ilo, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en el tratamiento del dolor.