

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 493 916**

51 Int. Cl.:

A01N 55/08 (2006.01)

A61K 31/69 (2006.01)

A61K 31/47 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **07.04.2010 E 10762388 (6)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **02.07.2014 EP 2416660**

54 Título: **Inhibidores de hidrolasa de amida de ácidos grasos**

30 Prioridad:

07.04.2009 US 167456 P

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

12.09.2014

73 Titular/es:

**INFINITY PHARMACEUTICALS, INC. (100.0%)
780 Memorial Drive
Cambridge MA 02139, US**

72 Inventor/es:

**CASTRO, ALFREDO C.;
GROGAN, MICHAEL J. y
SNYDER, DANIEL A.**

74 Agente/Representante:

DE ELZABURU MÁRQUEZ, Alberto

ES 2 493 916 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

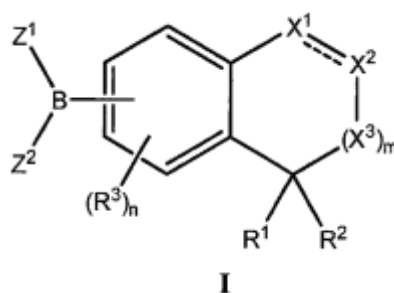
Inhibidores de hidrolasa de amida de ácidos grasos

5 La hidrolasa de amida de ácidos grasos (FAAH), también denominada oleamida hidrolasa y anandamida amidohidrolasa, es una proteína de membrana integral que degrada amidas primarias de ácidos grasos y etanolamidas, incluyendo oleamida y anandamida. FAAH degrada amidas de ácidos grasos neuromoduladoras y está íntimamente involucrada en su regulación.

10 Se ha demostrado que la FAAH está involucrada en numerosos procesos biológicos y se ha mostrado que su inhibición es eficaz en el tratamiento de diversas afecciones. Por ejemplo, se ha mostrado que la inhibición de la FAAH es útil en el tratamiento de dolor crónico, dolor agudo, dolor neuropático, ansiedad, depresión, conductas alimentarias, trastornos del movimiento, glaucoma, neuroprotección y enfermedad cardiovascular.

Los compuestos que se describen en la presente memoria, y las composiciones farmacéuticamente aceptables de los mismos, son inhibidores eficaces de hidrolasa de amida de ácidos grasos (FAAH).

En un aspecto, en la presente memoria se proporcionan compuestos de fórmula I:



15 o sales farmacéuticamente aceptables, solvatos, o mezclas de los mismos, en la que:

----- se selecciona entre un enlace sencillo y un doble enlace;

cuando ----- es un enlace sencillo, X¹ se selecciona entre CR⁴R⁵ y NR⁶, y X² se selecciona entre CR⁷R⁸ y NR⁹;

cuando ----- es un doble enlace, X¹ se selecciona entre CR⁴ y N, y X² se selecciona entre CR⁷ y N;

20 X³ se selecciona entre CR¹⁰R¹¹ y NR¹²;

con la condición de que al menos uno de X¹, X² y X³ se selecciona entre N, NR⁶, NR⁹, y N¹²;

m es 0 o 1;

Z¹ se selecciona entre -OR¹³ y alquilo C₁₋₆;

Z² se selecciona entre -OR¹⁴ y alquilo C₁₋₆;

25 o, alternativamente, Z¹ y Z², junto con el B al que están unidos, forman un anillo de 5 a 8 miembros que tiene al menos un átomo de O unido directamente a B, en el que el anillo está compuesto por átomos de carbono y opcionalmente uno o más heteroátomos adicionales seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en N, S, y O;

n es 0, 1, 2 o 3;

30 R¹ y R² se seleccionan cada uno independientemente entre H, halógeno, alquilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₆, alquino C₂₋₆, perhaloalquilo C₁₋₆, -CN y -OR¹⁵;

o alternativamente, R¹ y R², tomados junto con el carbono al que están unidos, forman un grupo carbonilo;

R³, en cada aparición, se selecciona independientemente entre halógeno, alquilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₆, alquino C₂₋₆, perhaloalquilo C₁₋₆, -OH, alcoxi C₁₋₆ y -CN;

35 R⁴, R⁵, R⁷, R⁸, R¹⁰, y R¹¹ se seleccionan cada uno independientemente entre H, halógeno, alquilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₆, alquino C₂₋₆, perhaloalquilo C₁₋₆, -CN, -OR¹⁶, NR¹⁷R¹⁸, -C(O)R¹⁹, carbociclilo C₃₋₁₀, arilo C₆₋₁₀, aralquilo C₇₋₁₂, heterociclilo de 3-10 miembros, y heteroarilo de 5-10 miembros;

R^6 , R^9 , y R^{12} se seleccionan cada uno independientemente entre H, alquilo C_{1-6} , alqueno C_{2-6} , alquino C_{2-6} , $-C(O)R^{20}$, $-C(O)OR^{21}$, $S(O)_2R^{22}$, carbociclilo C_{3-10} , arilo C_{6-10} , heterociclilo de 3-10 miembros, heteroarilo de 5-10 miembros, y $-(CR^{27}R^{28})_p-R^{23}$;

5 R^{13} y R^{14} , en cada aparición, se seleccionan cada uno independientemente entre H, alquilo C_{1-6} , alqueno C_{2-6} , y alquino C_{2-6} ;

R^{15} y R^{16} , en cada aparición, se seleccionan cada uno independientemente entre H, alquilo C_{1-6} , alqueno C_{2-6} , alquino C_{2-6} , carbociclilo C_{3-10} , arilo C_{6-10} , aralquilo C_{7-12} , heterociclilo de 3-10 miembros, y heteroarilo de 5-10 miembros;

10 R^{17} y R^{18} , en cada aparición, se seleccionan cada uno independientemente entre H, alquilo C_{1-6} , alqueno C_{2-6} , alquino C_{2-6} , $-C(O)R^{24}$, $-C(O)OR^{25}$, carbociclilo C_{3-10} , arilo C_{6-10} , aralquilo C_{7-12} , heterociclilo de 3-10 miembros, y heteroarilo de 5-10 miembros;

R^{19} , R^{20} y R^{21} , en cada aparición, se seleccionan cada uno independientemente entre alquilo C_{1-6} , alqueno C_{2-6} , alquino C_{2-6} , carbociclilo C_{3-10} , arilo C_{6-10} , aralquilo C_{7-12} , heterociclilo de 3-10 miembros, y heteroarilo de 5-10 miembros;

15 R^{22} se selecciona entre alquilo C_{1-6} , alqueno C_{2-6} , alquino C_{2-6} , carbociclilo C_{3-10} , arilo C_{6-10} , heterociclilo de 3-10 miembros, heteroarilo de 5-10 miembros, y $-(CR^{29}R^{30})_p-R^{26}$;

R^{23} , en cada aparición, se selecciona independientemente entre carbociclilo C_{3-10} , arilo C_{6-10} , heterociclilo de 3-10 miembros, y heteroarilo de 5-10 miembros;

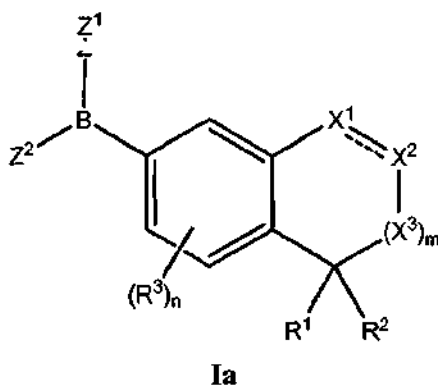
20 R^{24} y R^{25} , en cada aparición, se seleccionan cada uno independientemente entre alquilo C_{1-6} , alqueno C_{2-6} , alquino C_{2-6} , carbociclilo C_{3-10} , arilo C_{6-10} , aralquilo C_{7-12} , heterociclilo de 3-10 miembros, y heteroarilo de 5-10 miembros;

R^{26} , en cada aparición, se selecciona independientemente entre carbociclilo C_{3-10} , arilo C_{6-10} , heterociclilo de 3-10 miembros, y heteroarilo de 5-10 miembros;

R^{27} , R^{28} , R^{29} y R^{30} , en cada aparición, se seleccionan cada uno independientemente entre H y alquilo C_{1-6} ; y

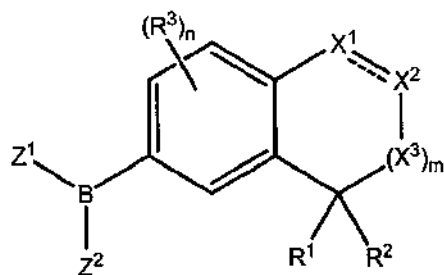
25 p y q, en cada aparición, se seleccionan cada uno independientemente entre 1, 2, 3, 4, 5 y 6.

En ciertas realizaciones, el compuesto es de fórmula Ia:



o una sal farmacéuticamente aceptable, solvato, o mezcla del mismo.

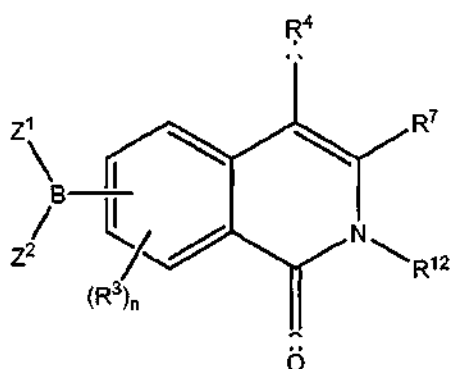
30 En ciertas realizaciones, el compuesto es de fórmula Ib:



Ib

o una sal farmacéuticamente aceptable, solvato o mezcla del mismo.

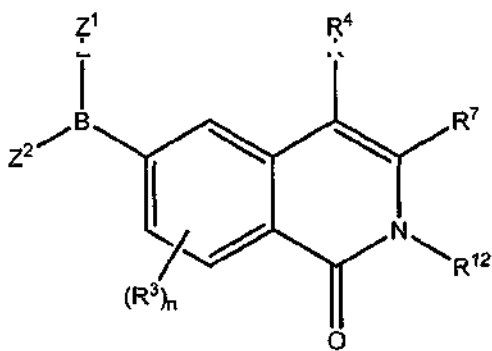
En ciertas realizaciones, el compuesto es de fórmula V:



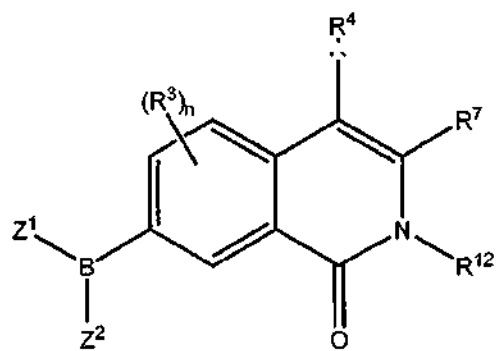
V

5 o una sal farmacéuticamente aceptable, solvato o mezcla del mismo.

En ciertas realizaciones, el compuesto es de fórmulas Va o Vb:



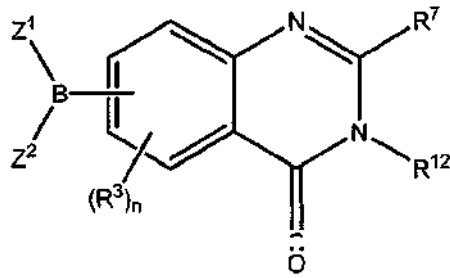
Va



Vb

o una sal farmacéuticamente aceptable, solvato o mezcla del mismo.

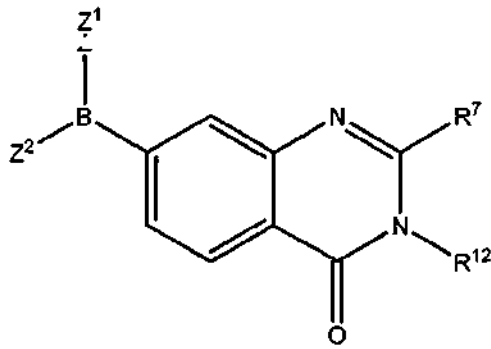
En ciertas realizaciones, el compuesto es de fórmula IX:



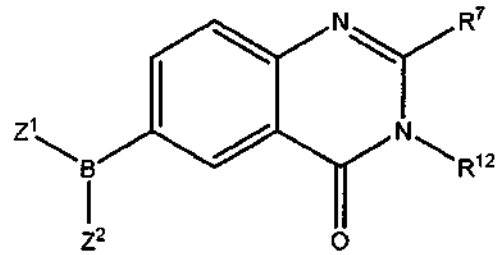
IX

o una sal farmacéuticamente aceptable, solvato o mezcla del mismo.

En ciertas realizaciones, el compuesto es de fórmulas IXa o IXb:



IXa

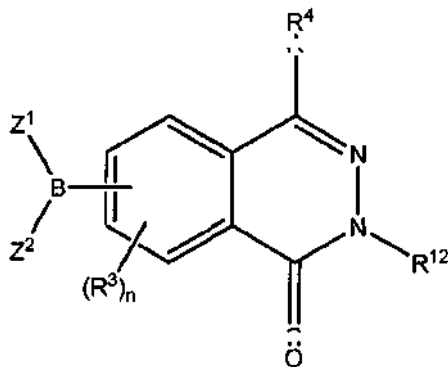


IXb

5

o una sal farmacéuticamente aceptable, solvato o mezcla del mismo.

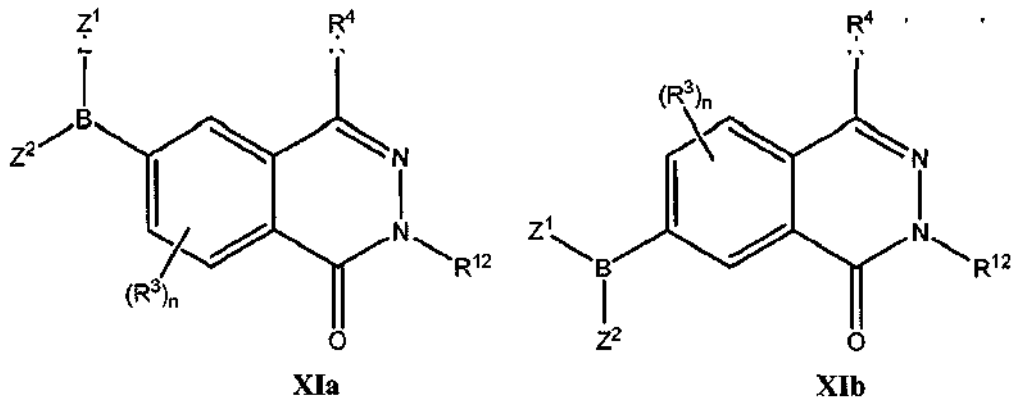
En ciertas realizaciones, el compuesto es de fórmula XI:



XI

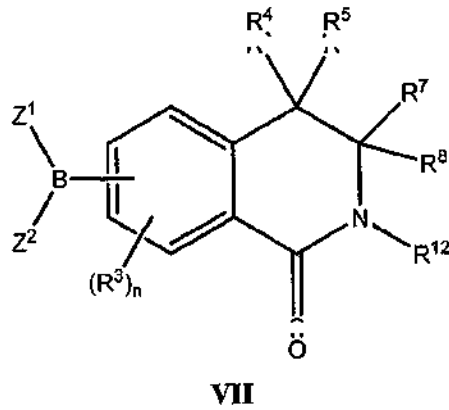
10 o una sal farmacéuticamente aceptable, solvato o mezcla del mismo.

En ciertas realizaciones, el compuesto es de fórmulas XIa o XIb:



o una sal farmacéuticamente aceptable, solvato o mezcla del mismo.

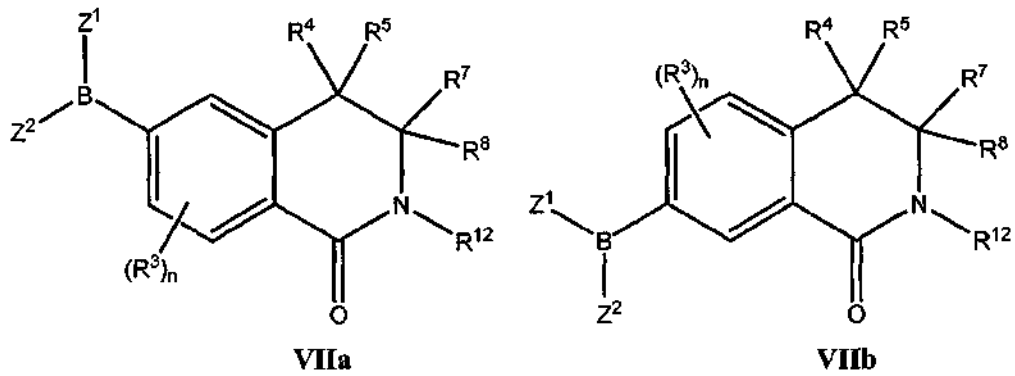
En ciertas realizaciones, el compuesto es de fórmula VII:



5

o una sal farmacéuticamente aceptable, solvato o mezcla del mismo.

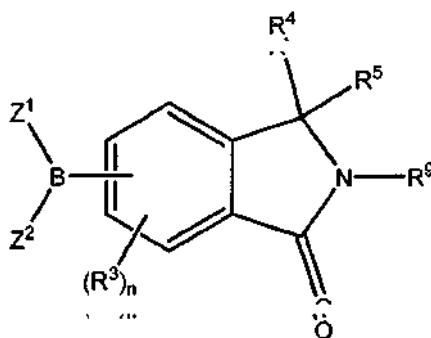
En ciertas realizaciones, el compuesto es de fórmulas VIIa o VIIb:



10

o una sal farmacéuticamente aceptable, solvato o mezcla del mismo.

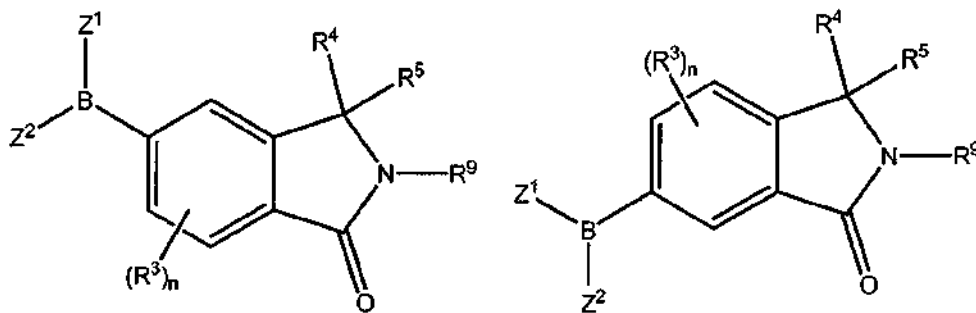
En ciertas realizaciones, el compuesto es de fórmula XV:



XV

o una sal farmacéuticamente aceptable, solvato o mezcla del mismo.

En ciertas realizaciones, el compuesto es de fórmulas **XVa** o **XVb**:



XVa

XVb

5

o una sal farmacéuticamente aceptable, solvato o mezcla del mismo.

En ciertas realizaciones, --- es un doble enlace. En ciertas realizaciones, X^1 es CR^4 . En ciertas realizaciones, R^4 se selecciona entre H, alquilo C_{1-6} y aralquilo C_{7-10} . Sin embargo, en ciertas realizaciones, X^1 es N. En ciertas realizaciones, X^2 es CR^7 . En ciertas realizaciones, R^7 se selecciona entre H, alquilo C_{1-6} y aralquilo C_{7-10} . Sin embargo, en ciertas realizaciones, X^2 es N.

En ciertas realizaciones, --- es un enlace sencillo. En ciertas realizaciones, X^1 es CR^4R^5 . En ciertas realizaciones, R^4 es H y R^5 es H. En ciertas realizaciones, X^2 es CR^7R^8 . En ciertas realizaciones, R^7 es H y R^8 es H. Sin embargo, en ciertas realizaciones, X^2 es NR^9 . En ciertas realizaciones, R^9 se selecciona entre H, alquilo C_{1-6} y $-(CR^{27}R^{28})_p-R^{23}$. En ciertas realizaciones, R^{23} es fenilo.

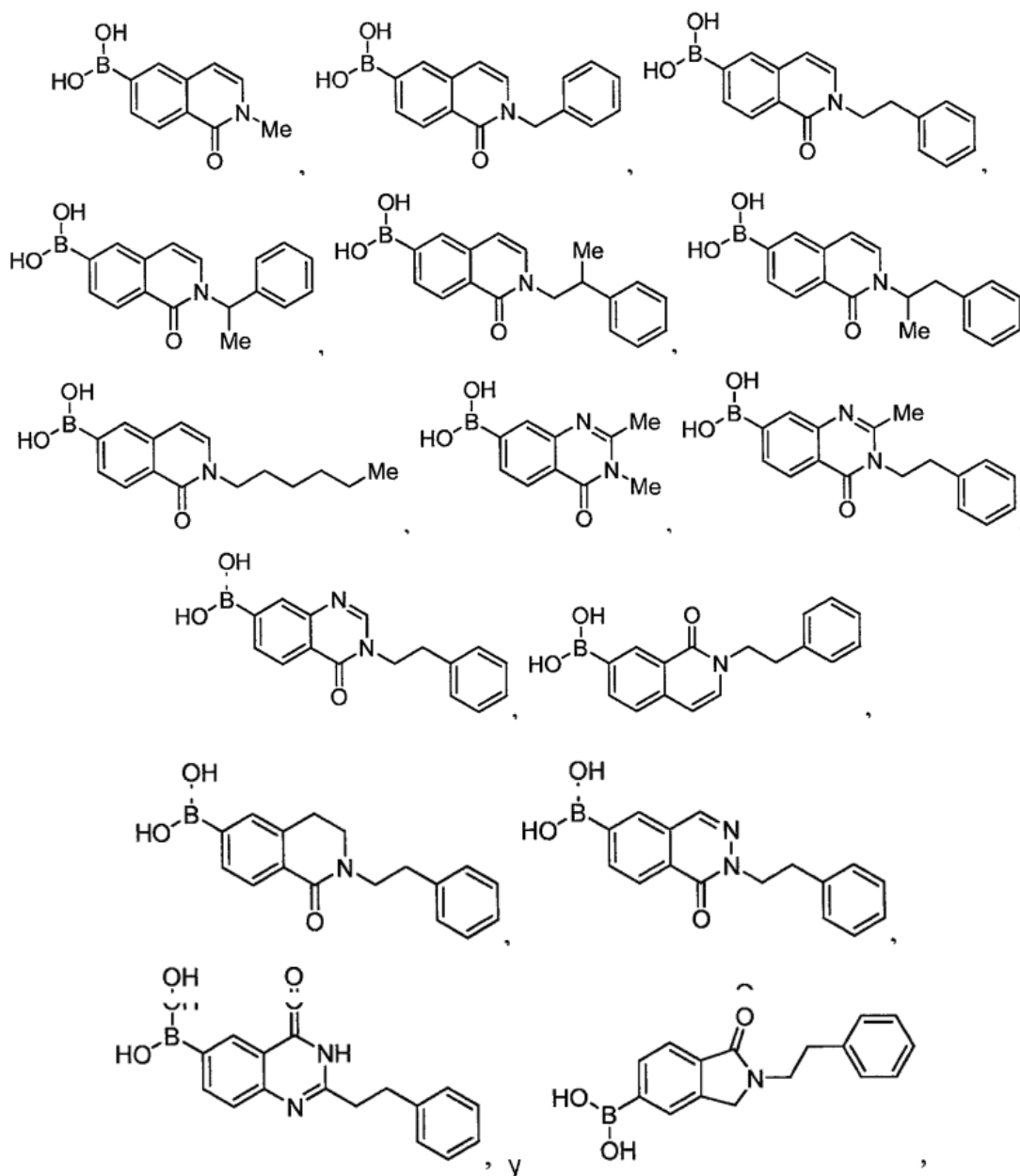
En ciertas realizaciones, m es 1 y X^3 es NR^{12} . En ciertas realizaciones, R^{12} se selecciona entre H, alquilo C_{1-6} y $-(CR^{27}R^{28})_p-R^{23}$. En ciertas realizaciones, R^{23} es fenilo. Sin embargo, en ciertas realizaciones, no hay ningún X^3 , es decir, en ciertas realizaciones, m es 0.

En ciertas realizaciones, R^1 y R^2 , tomados junto con el carbono al que están unidos, forman un grupo carbonilo (es decir, $=O$).

En ciertas realizaciones, no hay ningún R^3 (es decir, en las que n es 0).

En ciertas realizaciones, Z^1 es $-OR^{13}$ y Z^2 es $-OR^{14}$. En ciertas realizaciones, R^{13} es H y R^{14} es H (es decir, en las que Z^1 y Z^2 son ambos $-OH$).

En ciertas realizaciones, el compuesto se selecciona entre:



o una sal farmacéuticamente aceptable, solvato o mezcla del mismo.

5 En otro aspecto, en la presente memoria se proporcionan composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto de la presente invención o una sal farmacéuticamente aceptable, solvato o profármaco del mismo, o mezclas de los mismos, y un excipiente farmacéuticamente aceptable.

10 En otro aspecto más, en la presente memoria se proporcionan métodos de tratamiento de un trastorno mediado por FAAH que comprenden administrar a un sujeto con necesidad de los mismos una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la presente invención o una sal farmacéuticamente aceptable, solvato o profármaco del mismo, o mezclas de los mismos, o una composición farmacéutica del mismo.

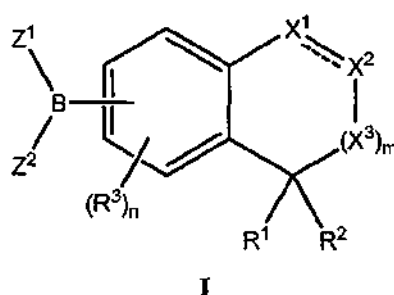
En ciertas realizaciones, el trastorno mediado por FAAH se selecciona entre un trastorno doloroso, un trastorno inflamatorio, un trastorno inmune, depresión, ansiedad, un trastorno relacionado con ansiedad, un trastorno del sueño, una conducta alimentaria, un trastorno del movimiento, glaucoma, neuroprotección y enfermedad cardiovascular.

15 En ciertas realizaciones, el trastorno mediado por FAAH es un trastorno doloroso. En ciertas realizaciones, el trastorno doloroso se selecciona entre dolor neuropático, dolor central, dolor por desafuerenciación, dolor crónico, estímulo de receptores nociceptivos, dolor agudo, dolor no inflamatorio, dolor inflamatorio, dolor asociado con cáncer, dolor preoperatorio, dolor artrítico, dolor lumbosacro, dolor musculoesquelético, dolor de cabeza, migraña,

dolor muscular, dolor de la parte baja de la espalda y del cuello, y dolor de muelas. En ciertas realizaciones, el trastorno doloroso es dolor neuropático. En ciertas realizaciones, el trastorno doloroso es dolor artrítico. En ciertas realizaciones, el dolor artrítico es dolor osteoartrítico. En ciertas realizaciones, el dolor artrítico es dolor artrítico reumatoide. En ciertas realizaciones, el dolor inflamatorio está asociado con un trastorno inflamatorio. En ciertas realizaciones, el trastorno mediado por FAAH es un trastorno inflamatorio. En ciertas realizaciones, el trastorno inflamatorio es enfermedad del intestino irritable.

Descripción detallada

Se proporcionan inhibidores de FAAH que contienen al menos un grupo de cabeza de boro ácido de Lewis, tal como un grupo de cabeza de ácido borónico, éster borónico, ácido borónico o éster borónico. Tales compuestos incluyen compuestos de fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable, solvato, o profármaco del mismo, o una mezcla de los mismos:



en la que:

----- se selecciona entre un enlace sencillo y un doble enlace;

cuando ----- es un enlace sencillo, X¹ se selecciona entre CR⁴R⁵ y NR⁶, y X² se selecciona entre CR⁷R⁸ y NR⁹;

cuando ----- es un doble enlace, X¹ se selecciona entre CR⁴ y N, y X² se selecciona entre CR⁷ y N;

X³ se selecciona entre CR¹⁰R¹¹ y NR¹²;

con la condición de que al menos uno de X¹, X² y X³ se selecciona entre N, NR⁶, NR⁹ o NR¹²;

m es 0 o 1;

Z¹ se selecciona entre -OR y alquilo C₁₋₆;

Z² se selecciona entre -OR y alquilo C₁₋₆;

o alternativamente, Z¹ y Z², junto con el B al que están unidos, forman un anillo de 5 a 8 miembros que tiene al menos un átomo de O unido directamente al B, en el que el anillo está compuesto por átomos de carbono y opcionalmente uno o más heteroátomos adicionales seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en N, S, y O;

n es 0, 1, 2 o 3;

R¹ y R² se seleccionan cada uno independientemente entre H, halógeno, alquilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₆, alquino C₂₋₆, perhaloalquilo C₁₋₆, -CN y -OR¹⁵;

o alternativamente, R¹ y R², tomados junto con el carbono al que están unidos, forman un grupo carbonilo;

R³, en cada aparición, se selecciona independientemente entre halógeno, alquilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₆, alquino C₂₋₆, perhaloalquilo C₁₋₆, -OH, alcoxi C₁₋₆ y -CN;

R⁴, R⁵, R⁷, R⁸, R¹⁰, y Rⁿ se seleccionan cada uno independientemente entre H, halógeno, alquilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₆, alquino C₂₋₆, perhaloalquilo C₁₋₆, -CN, -OR¹⁶, NR¹⁷R¹⁸, -C(O)R¹⁹, carbociclilo C₃₋₁₀, arilo C₆₋₁₀, aralquilo C₇₋₁₂, heterociclilo de 3-10 miembros, y heteroarilo de 5-10 miembros;

R⁶, R⁹, y R¹² se seleccionan cada uno independientemente entre H, alquilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₆, alquino C₂₋₆, -

$C(O)R^{20}$, $-C(O)OR^{21}$, $S(O)_2R^{22}$, carbociclilo C_{3-10} , arilo C_{6-10} , heterociclilo de 3-10 miembros, heteroarilo de 5-10 miembros, y $-(CR^{27}R^{28})_p-R^{23}$,

R^{13} y R^{14} , en cada aparición, se seleccionan cada uno independientemente entre H, alquilo C_{1-6} , alqueno C_{2-6} , y alquino C_{2-6} ;

5 R^{15} y R^{16} , en cada aparición, se seleccionan cada uno independientemente entre H, alquilo C_{1-6} , alqueno C_{2-6} , alquino C_{2-6} , carbociclilo C_{3-10} , arilo C_{6-10} , aralquilo C_{7-12} , heterociclilo de 3-10 miembros, y heteroarilo de 5-10 miembros;

10 R^{17} y R^{18} , en cada aparición, se seleccionan cada uno independientemente entre H, alquilo C_{1-6} , alqueno C_{2-6} , alquino C_{2-6} , $-C(O)R^{24}$, $-C(O)OR^{25}$, carbociclilo C_{3-10} , arilo C_{6-10} , aralquilo C_{7-12} , heterociclilo de 3-10 miembros, y heteroarilo de 5-10 miembros;

R^{19} , R^{20} y R^{21} , en cada aparición, se seleccionan cada uno independientemente entre alquilo C_{1-6} , alqueno C_{2-6} , alquino C_{2-6} , carbociclilo C_{3-10} , arilo C_{6-10} , aralquilo C_{7-12} , heterociclilo de 3-10 miembros, y heteroarilo de 5-10 miembros;

15 R^{22} se selecciona entre alquilo C_{1-6} , alqueno C_{2-6} , alquino C_{2-6} , carbociclilo C_{3-10} , arilo C_{6-10} , heterociclilo de 3-10 miembros, heteroarilo de 5-10 miembros, y $-(CR^{29}R^{30})_q-R^{26}$;

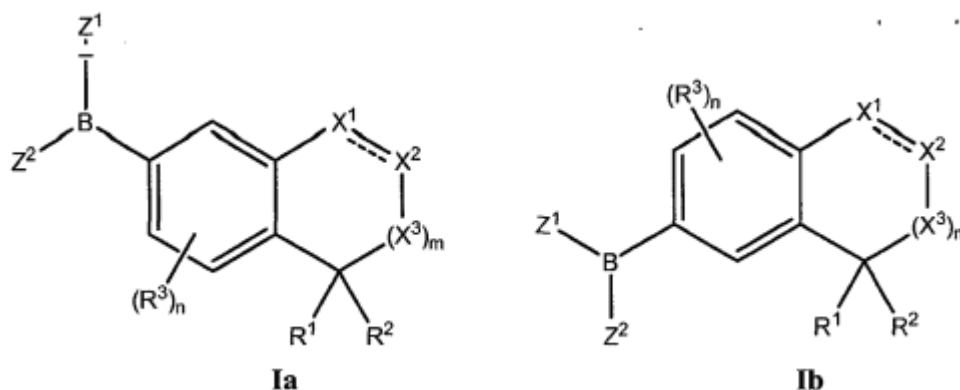
R^{23} , en cada aparición, se selecciona independientemente entre carbociclilo C_{3-10} , arilo C_{6-10} , heterociclilo de 3-10 miembros, y heteroarilo de 5-10 miembros;

20 R^{24} y R^{25} , en cada aparición, se seleccionan cada uno independientemente entre alquilo C_{1-6} , alqueno C_{2-6} , alquino C_{2-6} , carbociclilo C_{3-10} , arilo C_{6-10} , aralquilo C_{7-12} , heterociclilo de 3-10 miembros, y heteroarilo de 5-10 miembros;

R^{26} , en cada aparición, se selecciona independientemente entre carbociclilo C_{3-10} , arilo C_{6-10} , heterociclilo de 3-10 miembros, y heteroarilo de 5-10 miembros;

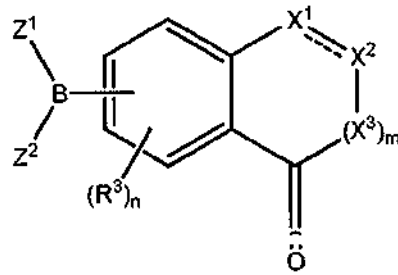
R^{27} , R^{28} , R^{29} , y R^{30} , en cada aparición, se seleccionan cada uno independientemente entre H y alquilo C_{1-6} ; y p, y q, en cada aparición, se seleccionan cada uno independientemente entre 1, 2, 3, 4, 5 y 6.

25 Realizaciones de compuestos de fórmula I incluyen compuestos de fórmulas Ia o Ib:

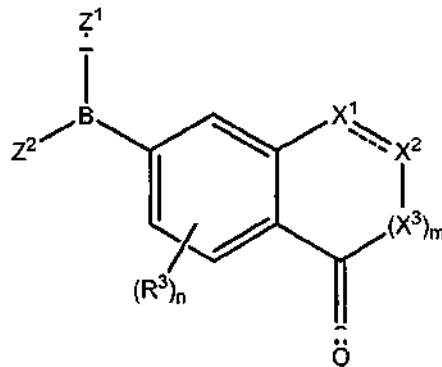


o una sal farmacéuticamente aceptable, solvato, o mezcla de los mismos, en las que -----, Z^1 , Z^2 , X^1 , X^2 , X^3 , R^1 , R^2 , R^3 , m y n son como se han definido anteriormente y en la presente memoria. En ciertas realizaciones preferentes, Z^1 y Z^2 son ambos OH.

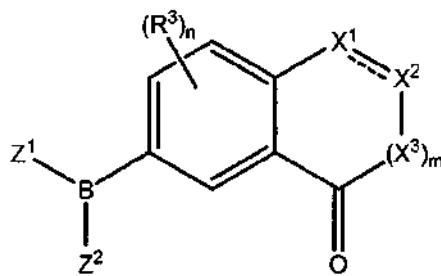
30 En algunas realizaciones de compuestos de fórmulas I, Ia, o Ib, R^1 y R^2 , tomados junto con el carbono al que están unidos, forman un grupo carbonilo, es decir, compuestos de fórmula II, IIa, o IIb:



II



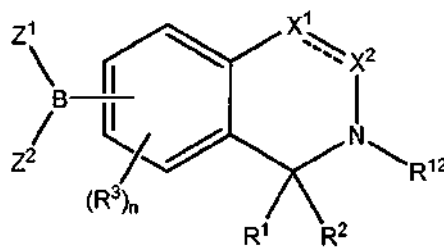
IIa



IIb

5 o una sal farmacéuticamente aceptable, solvato, o mezcla de los mismos, en las que -----, Z¹, Z², X¹, X², X³, R³, m y n son como se han definido anteriormente y en la presente memoria. En ciertas realizaciones preferentes, Z¹ y Z² son ambos OH.

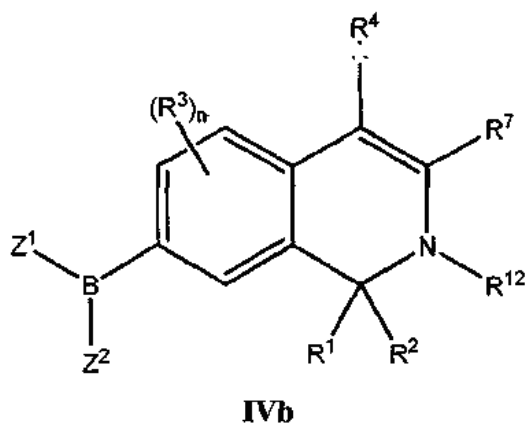
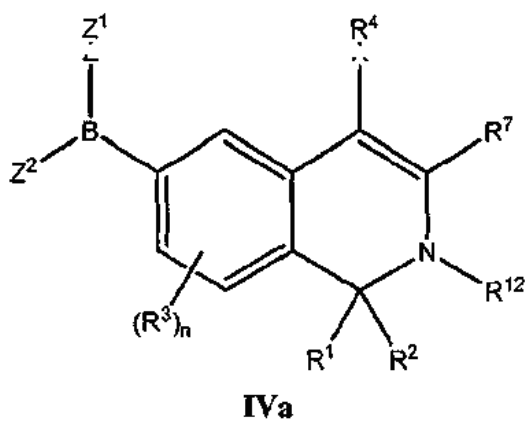
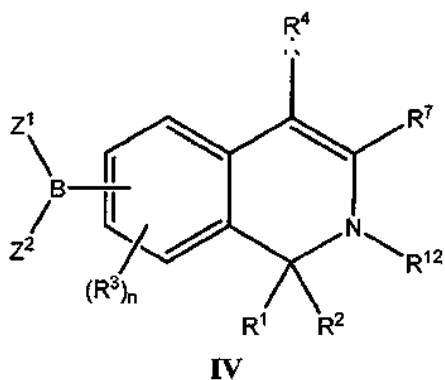
En algunas realizaciones de compuestos de fórmula I, m es 1 y X³ es NR¹², es decir, compuestos de fórmula III:



III

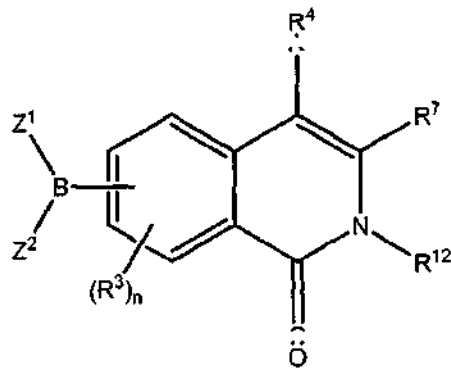
10 o una sal farmacéuticamente aceptable, solvato, o mezcla de los mismos, en la que -----, Z¹, Z², X¹, X², R¹, R², R³, R¹² y n son como se han definido anteriormente y en la presente memoria. En ciertas realizaciones preferentes, Z¹ y Z² son ambos OH.

En algunas realizaciones de compuestos de fórmula III, ----- es un doble enlace, X¹ es CR⁴, y X² es CR⁷, es decir, compuestos de fórmulas IV, IVa, o IVb:

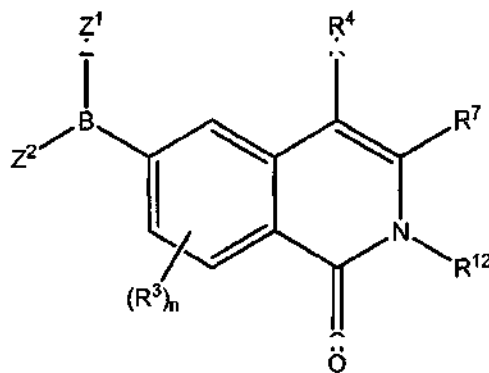


5 o una sal farmacéuticamente aceptable, solvato, o mezcla de los mismos, en las que Z^1 , Z^2 , R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^7 , R^{12} y n son como se han definido anteriormente y en la presente memoria. En ciertas realizaciones preferentes, Z^1 y Z^2 son ambos OH.

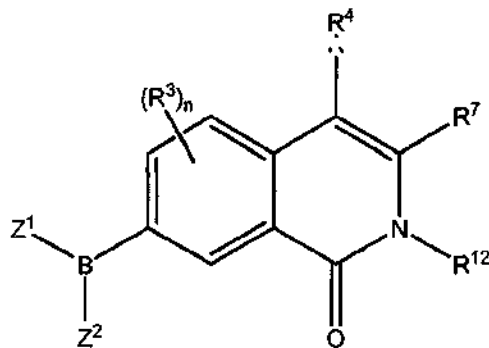
En ciertas realizaciones de estos compuestos, R^1 y R^2 , tomados junto con el carbono al que están unidos, forman un grupo carbonilo, es decir, compuestos de fórmulas **V**, **Va**, o **Vb**:



V



Va

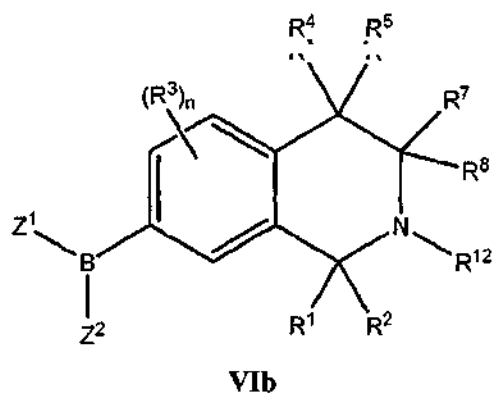
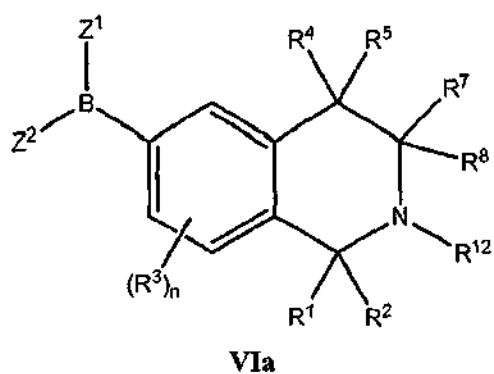
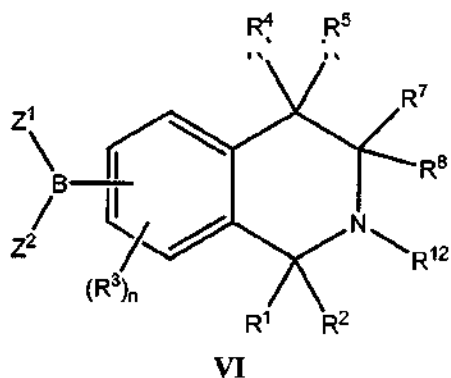


Vb

5 o una sal farmacéuticamente aceptable, solvato, o mezcla de los mismos, en las que Z^1 , Z^2 , R^3 , R^4 , R^7 , R^{12} y n son como se han definido anteriormente y en la presente memoria. En ciertas realizaciones preferentes, Z^1 y Z^2 son ambos OH.

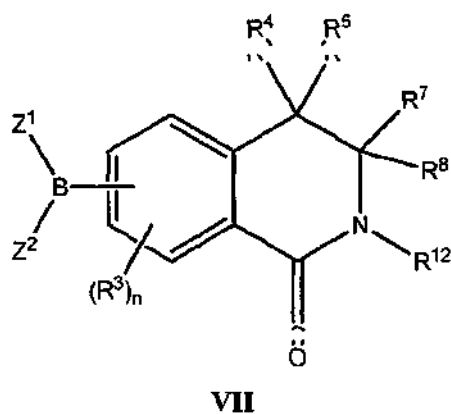
En algunas realizaciones de los compuestos de fórmulas **IV**, **IVa**, **IVb**, **V**, **Va**, o **Vb**, R^4 y R^7 se seleccionan cada uno independientemente entre H y alquilo C_{1-6} . En algunas realizaciones, R^4 es H y R^7 es H. En algunas realizaciones de los compuestos de fórmulas **IV**, **IVa**, **IVb**, **V**, **Va**, o **Vb**, n es 0.

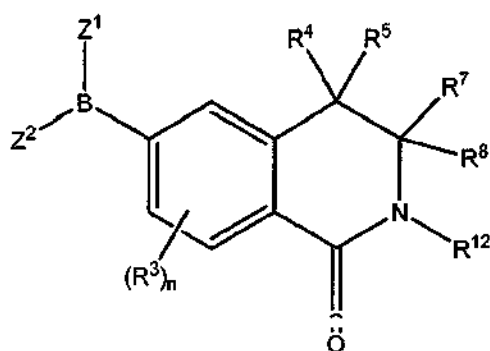
10 En ciertas realizaciones de los compuestos de fórmula **III**, --- es un enlace sencillo, X^1 es CR^4R^5 , y X^2 es CR^7R^8 , es decir, compuestos de fórmulas **VI**, **VIa**, o **VIb**:



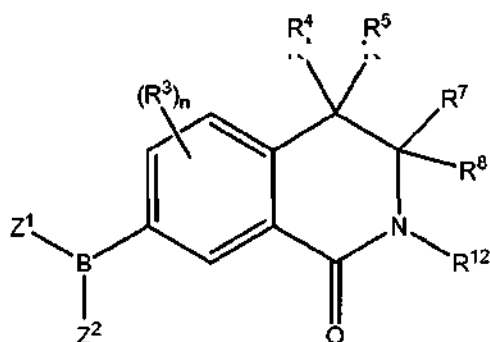
5 o una sal farmacéuticamente aceptable, solvato, o mezcla de los mismos, en las que Z^1 , Z^2 , R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^7 , R^8 , R^{12} y n son como se han definido anteriormente y en la presente memoria. En ciertas realizaciones preferentes, Z^1 y Z^2 son ambos OH.

En ciertas realizaciones de estos compuestos, R^1 y R^2 , tomados junto con el carbono al que están unidos, forman un grupo carbonilo, es decir, compuestos de fórmulas **VII**, **VIIa**, o **VIIb**:





VIIa

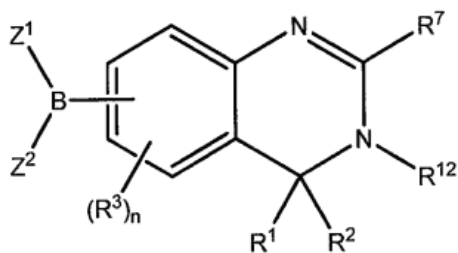


VIIb

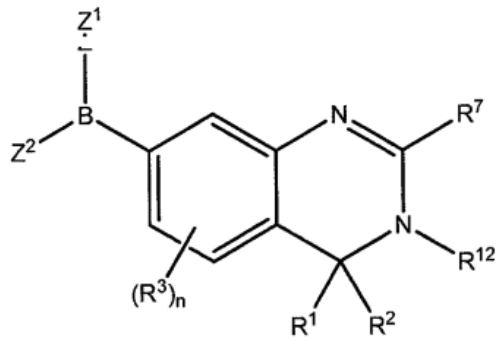
o una sal farmacéuticamente aceptable, solvato, o mezcla de los mismos, en las que Z^1 , Z^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^7 , R^8 , R^{12} y n son como se han definido anteriormente y en la presente memoria. En ciertas realizaciones preferentes, Z^1 y Z^2 son ambos OH.

- 5 En algunas realizaciones de los compuestos de fórmulas **VI**, **Vla**, **Vlb**, **VII**, **VIIa**, o **VIIb**, R^4 , R^5 , R^7 y R^8 se seleccionan cada uno independientemente entre H y alquilo C_{1-6} . En algunas realizaciones, R^4 es H, R^5 es H, R^7 es H, y R^8 es H. En algunas realizaciones de los compuestos de fórmulas **VI**, **Vla**, **Vlb**, **VII**, **VIIa**, o **VIIb**, n es O. En algunas realizaciones de los compuestos de fórmulas **III**, **IV**, **IVa**, **IVb**, **V**, **Va**, **Vb**, **VI**, **Vla**, **Vlb**, **VII**, **VIIa**, o **VIIb**, R^{12} no es H. En ciertas realizaciones, R^{12} no es $-CH_3$. En ciertas realizaciones, R^{12} es alquilo C_{1-6} o $-(CR^{27}R^{28})_p-R^{23}$.
- 10 En algunas realizaciones, R^{12} es alquilo C_{1-6} (por ejemplo, metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, *tert*-butilo, pentilo, hexilo, y similares). En otras realizaciones, R^{12} es $-(CR^{27}R^{28})_p-R^{23}$, en las que R^{23} es arilo C_{6-10} o heteroarilo de 5-10 miembros. En algunas realizaciones, R^{23} es fenilo. En algunas realizaciones, p es 1, y en otras p es 2. En algunas realizaciones, cada R^{27} es H y cada R^{28} es H. En otras realizaciones, al menos un R^{27} es alquilo C_{1-6} (por ejemplo, metilo) y al menos un R^{28} es alquilo C_{1-6} (por ejemplo, metilo). En otras realizaciones más, al menos un R^{27}
- 15 es alquilo C_{1-6} (por ejemplo, metilo) y cada R^{28} es H. En algunas realizaciones, R^{12} es bencilo, 1-fenetilo, 2-fenetilo, 1-fenilpropilo, 2-fenilpropilo, o 1-fenilpropan-2-ilo.

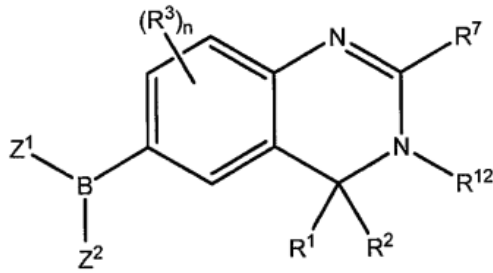
En ciertas realizaciones de los compuestos de fórmula **III**, $---$ es un doble enlace, X^1 es N, y X^2 es CR^7 , es decir, compuestos de fórmulas **VIII**, **VIIIa**, o **VIIIb**:



VIII



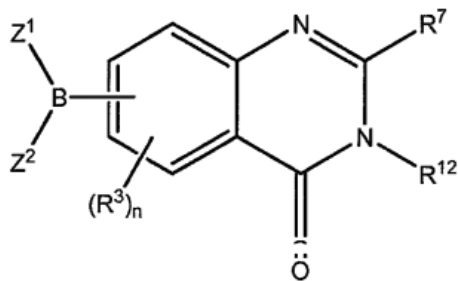
VIIIa



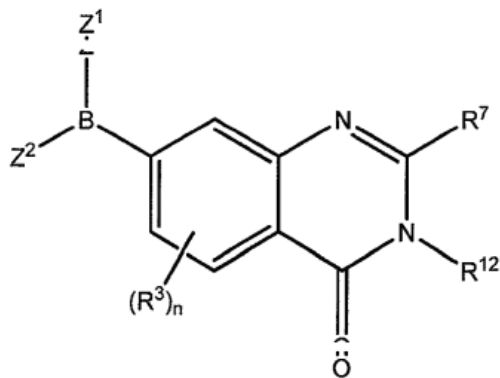
VIIIb

o una sal farmacéuticamente aceptable, solvato, o mezcla de los mismos, en las que Z^1 , Z^2 , R^1 , R^2 , R^3 , R^7 , R^{12} y n son como se han definido anteriormente y en la presente memoria. En ciertas realizaciones preferentes, Z^1 y Z^2 son ambos OH.

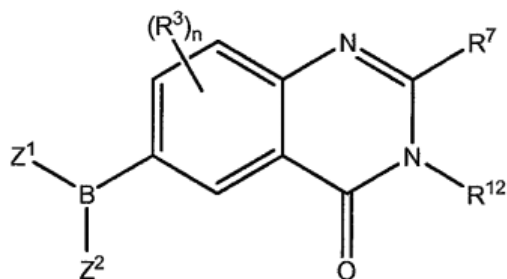
- 5 En ciertas realizaciones de estos compuestos, R^1 y R^2 , tomados junto con el carbono al que están unidos, forman un grupo carbonilo, es decir, compuestos de fórmulas IX, IXa, o IXb:



IX



IXa

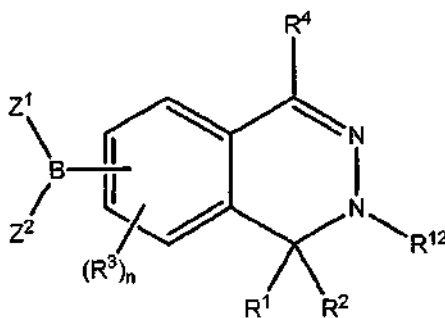


IXb

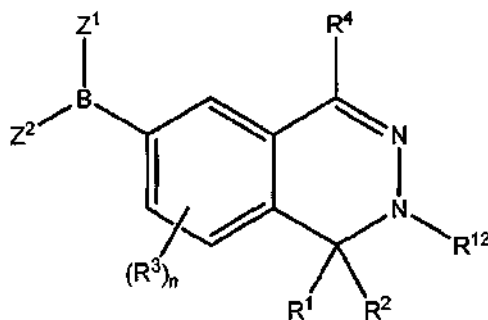
o una sal farmacéuticamente aceptable, solvato, o mezcla de los mismos, en las que Z^1 , Z^2 , R^3 , R^7 , R^{12} y n son como se han definido anteriormente y en la presente memoria. En ciertas realizaciones preferentes, Z^1 y Z^2 son ambos OH.

- 5 En algunas realizaciones de los compuestos de fórmulas VIII, VIIIa, VIIIb, IX, IXa, o IXb, R^7 es H, alquilo C_{1-6} , o aralquilo C_{7-12} . En algunas realizaciones, R^7 es H. En otras realizaciones, R^7 es alquilo C_{1-6} (por ejemplo, metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, *terc*-butilo, y similares). En otras realizaciones, R^7 es aralquilo C_{7-12} (por ejemplo, bencilo, 1-fenetilo, 2-fenetilo, 1-fenilpropilo, 2-fenilpropilo, 1-fenilpropan-2-ilo, y similares). En algunas realizaciones de los compuestos de fórmulas VIII, VIIIa, VIIIb, IX, IXa, o IXb, n es 0.
- 10 En algunas realizaciones de los compuestos de fórmulas VIII, VIIIa, VIIIb, IX, IXa, o IXb, R^{12} no es H. En ciertas realizaciones, R^{12} no es $-CH_3$. En ciertas realizaciones, R^{12} es H, alquilo C_{1-6} o $-(CR^{27}R^{28})_p-R^{23}$. En algunas realizaciones, R es alquilo C_{1-6} (por ejemplo, metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, *terc*-butilo, pentilo, hexilo, y similares). En otras realizaciones, R^{12} es $-(CR^{27}R^{28})_p-R^{23}$, en las que R^{23} es arilo C_{1-6} o heteroarilo de 5-10 miembros. En algunas realizaciones, R^{23} es fenilo. En algunas realizaciones, p es 1, y en otras p es 2. En algunas realizaciones, cada R^{27} es H y cada R^{28} es H. En otras realizaciones, al menos un R^{27} es alquilo C_{1-6} (por ejemplo, metilo) y al menos un R^{28} es alquilo C_{1-6} (por ejemplo, metilo). En otras realizaciones más, al menos un R^{27} es alquilo C_{1-6} (por ejemplo, metilo) y cada R^{28} es H. En algunas realizaciones, R^{12} es bencilo, 1-fenetilo, 2-fenetilo, 1-fenilpropilo, 2-fenilpropilo, o 1-fenilpropan-2-ilo. En otras realizaciones, R^{12} es H y R^7 es alquilo C_{1-6} (por ejemplo, metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, *terc*-butilo, y similares) o aralquilo C_{7-12} (por ejemplo, bencilo, 1-fenetilo, 2-fenetilo, 1-fenilpropilo, 2-fenilpropilo, 1-fenilpropan-2-ilo, y similares).
- 20

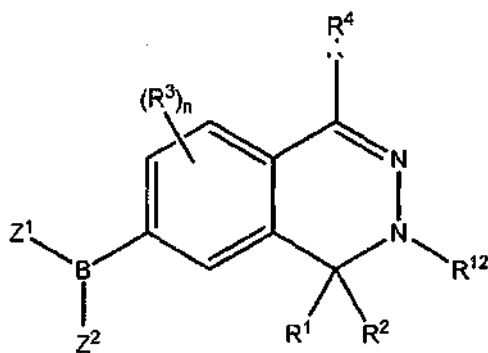
En ciertas realizaciones de los compuestos de fórmula III, --- es un doble enlace, X^1 es CR^4 , y X^2 es N, es decir, compuestos de fórmulas X, Xa, o Xb:



X

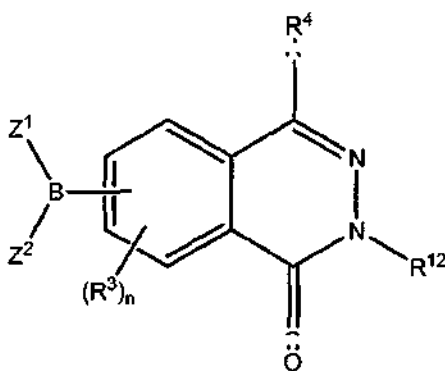
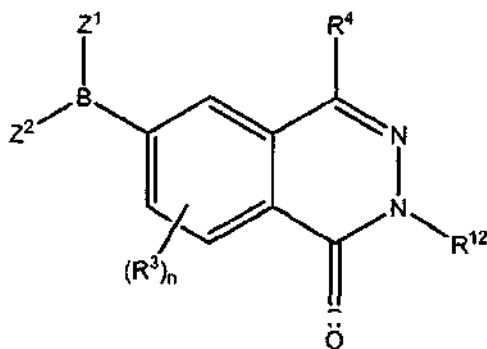


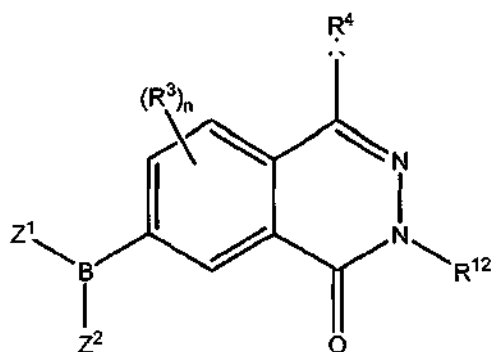
Xa

**Xb**

o una sal farmacéuticamente aceptable, solvato, o mezcla de los mismos, en las que Z^1 , Z^2 , R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^{12} y n son como se han definido anteriormente y en la presente memoria. En ciertas realizaciones preferentes, Z^1 y Z^2 son ambos OH.

- 5 En ciertas realizaciones de estos compuestos, R^1 y R^2 , tomados junto con el carbono al que están unidos, forman un grupo carbonilo, es decir, compuestos de fórmulas **XI**, **XIa**, o **XIb**:

**XI****XIa**



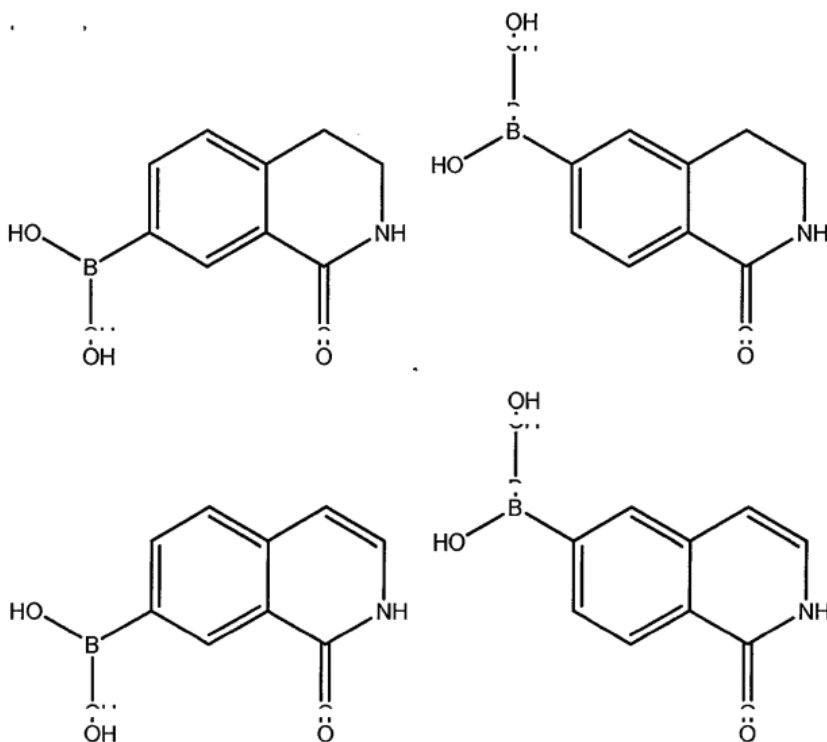
Xlb

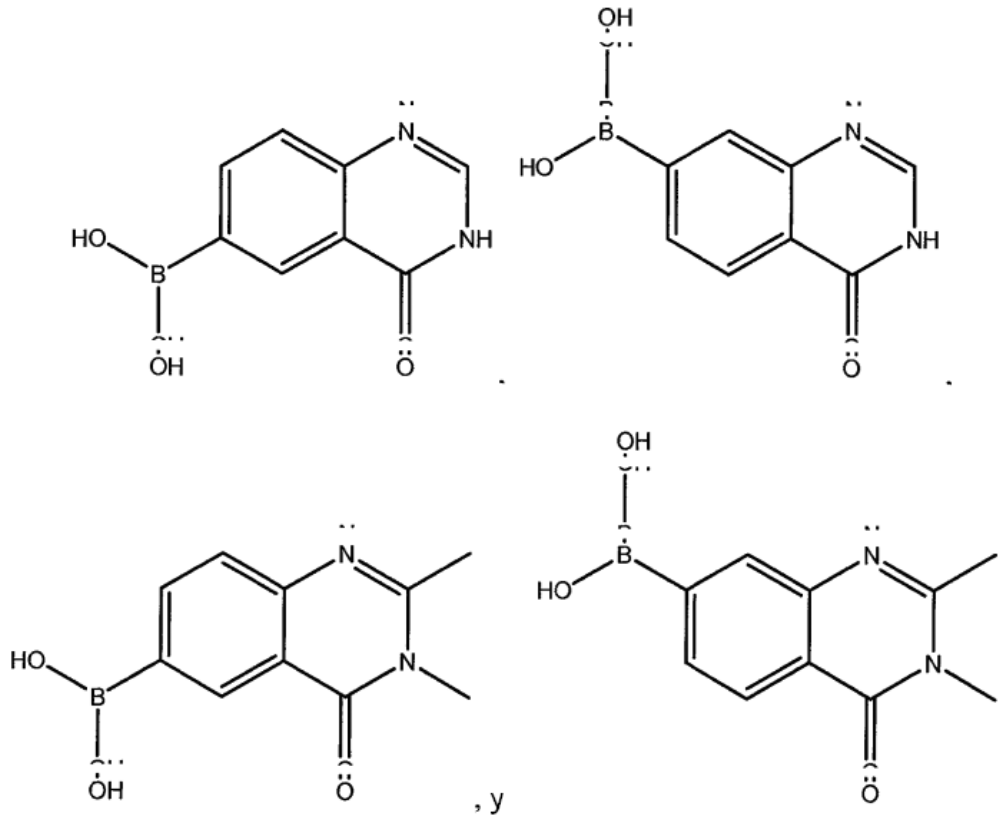
o una sal farmacéuticamente aceptable, solvato, o mezcla de los mismos, en las que Z^1 , Z^2 , R^3 , R^4 , R^{12} y n son como se han definido anteriormente y en la presente memoria. En ciertas realizaciones preferentes, Z^1 y Z^2 son ambos OH.

- 5 En algunas realizaciones de los compuestos de fórmulas **X**, **Xa**, **Xb**, **XI**, **XIa**, o **XIb**, R^4 es H o alquilo C_{1-6} . En algunas realizaciones, R^4 es H. En algunas realizaciones de los compuestos de fórmulas **X**, **Xa**, **Xb**, **XI**, **XIa**, o **XIb**, n es 0.

- En algunas realizaciones de los compuestos de fórmulas **X**, **Xa**, **Xb**, **XI**, **XIa**, o **XIb**, R^{12} no es H. En algunas realizaciones de los compuestos de fórmulas **X**, **Xa**, **Xb**, **XI**, **XIa**, o **XIb**, R^{12} no es $-CH_3$. En ciertas realizaciones, R^{12} es alquilo C_{1-6} o $-(CR^{27}R^{28})_p-R^{23}$. En algunas realizaciones, R^{12} es alquilo C_{1-6} (por ejemplo, metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, *terc*-butilo, pentilo, hexilo, y similares). En otras realizaciones, R^{12} es $-(CR^{27}R^{28})_p-R^{23}$, en las que R^{23} es arilo C_{1-6} o heteroarilo de 5-10 miembros. En algunas realizaciones, R^{23} es fenilo. En algunas realizaciones, p es 1, y en otras p es 2. En algunas realizaciones, cada R^{27} es H y cada R^{28} es H. En otras realizaciones, al menos un R^{27} es alquilo C_{1-6} (por ejemplo, metilo) y al menos un R^{28} es alquilo C_{1-6} (por ejemplo, metilo). En otras realizaciones más, al menos un R^{27} es alquilo C_{1-6} (por ejemplo, metilo) y cada R^{28} es H. En algunas realizaciones, R^{12} es bencilo, 1-fenetilo, 2-fenetilo, 1-fenilpropilo, 2-fenilpropilo o 1-fenilpropan-2-ilo.
- 10
- 15

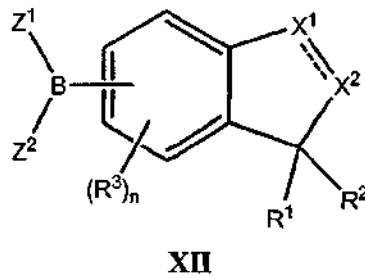
En ciertas realizaciones, un compuesto de fórmula **I** o un subconjunto del mismo (por ejemplo, un compuesto de fórmulas **Ia**, **Ib**, **II**, **IIa**, **IIb**, **III**, **IV**, **IVa**, **IVb**, **V**, **Va**, **Vb**, **VI**, **Vla**, **Vlb**, **VII**, **VIIa**, **VIIb**, **VIII**, **VIIa**, **VIIb**, **IX**, **IXa**, o **IXb**) no es ninguno de los siguientes compuestos:





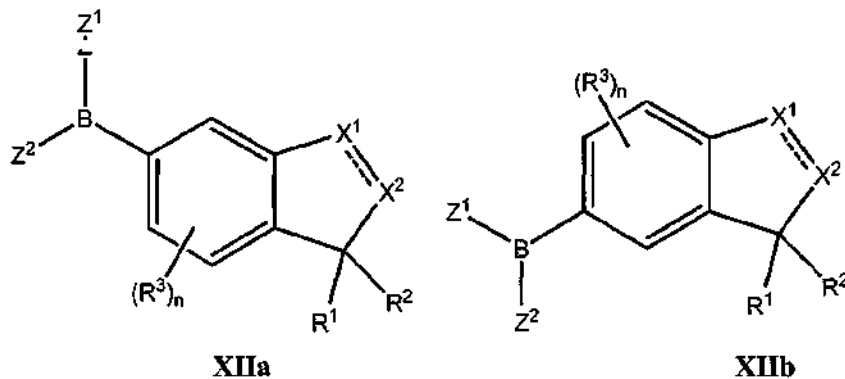
o una sal farmacéuticamente aceptable, solvato, o mezcla del mismo.

En algunas realizaciones de los compuestos de fórmula I, m es 0, es decir, compuestos de fórmula XII:



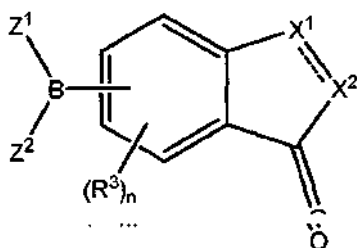
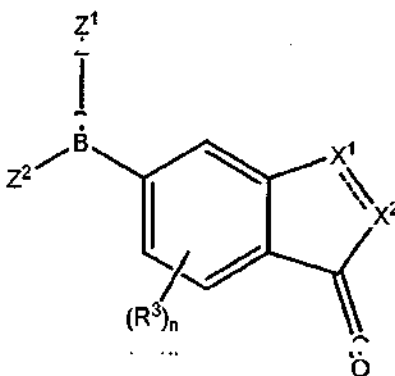
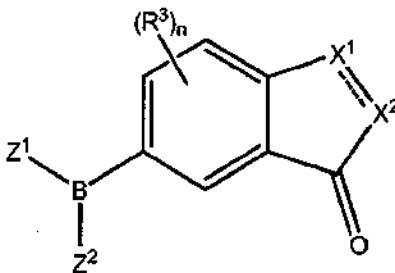
- 5 o una sal farmacéuticamente aceptable, solvato, o mezcla de los mismos, en la que Z^1 , Z^2 , R^1 , R^2 , R^3 , X^1 , X^2 y n son como se han definido anteriormente y en la presente memoria. En ciertas realizaciones preferentes, Z^1 y Z^2 son ambos OH.

Realizaciones de compuestos de fórmula XII incluyen compuestos de fórmulas XIIa o XIIb:



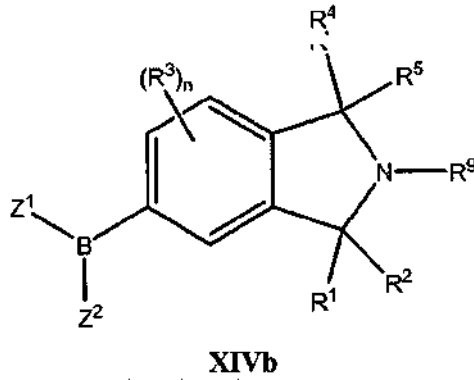
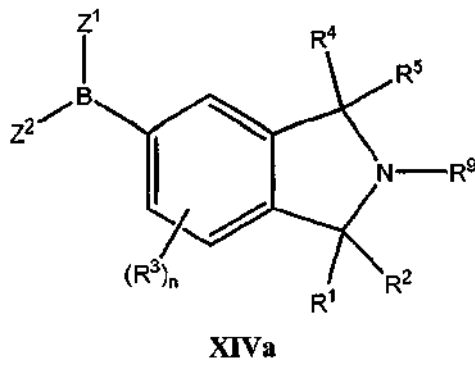
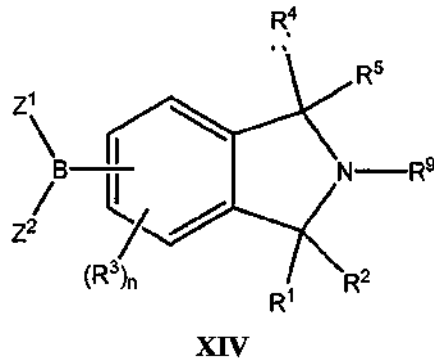
o una sal farmacéuticamente aceptable, solvato, o mezcla de los mismos, en las que --- , Z^1 , Z^2 , R^1 , R^2 , R^3 , X^1 , X^2 y n son como se han definido anteriormente y en la presente memoria. En ciertas realizaciones preferentes, Z^1 y Z^2 son ambos OH.

5 En algunas realizaciones de los compuestos de fórmulas **XII**, **XIIa**, o **XIIb**, R^1 y R^2 , tomados junto con el carbono al que están unidos, forman un grupo carbonilo, es decir, compuestos de fórmulas **XIII**, **XIIIa**, o **XIIIb**:

**XIII****XIIIa****XIIIb**

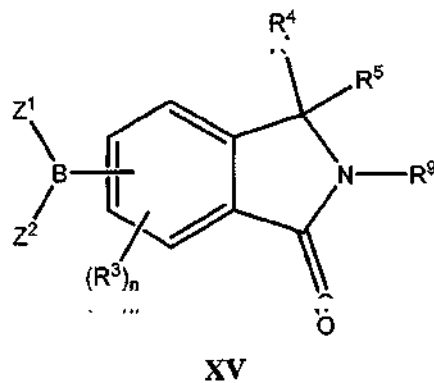
10 o una sal farmacéuticamente aceptable, solvato, o mezcla de los mismos, en las que --- , Z^1 , Z^2 , R^3 , X^1 , X^2 y n son como se han definido anteriormente y en la presente memoria. En ciertas realizaciones preferentes, Z^1 y Z^2 son ambos OH.

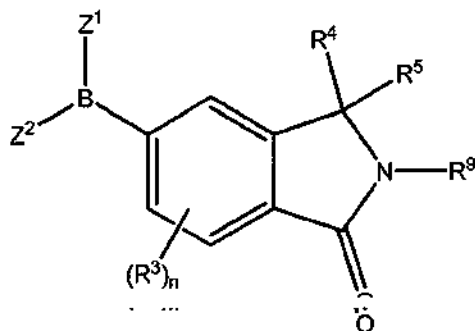
En algunas realizaciones de los compuestos de fórmula **XII**, --- es un enlace sencillo, X^1 es CR^4R^5 , y X^2 es NR^9 , es decir, compuestos de fórmulas **XIV**, **XIVa**, o **XIVb**:



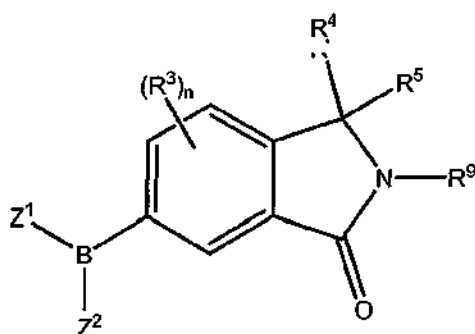
5 o una sal farmacéuticamente aceptable, solvato, o mezcla de los mismos, en las que Z¹, Z², R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁹ y n son como se han definido anteriormente y en la presente memoria. En ciertas realizaciones preferentes, Z¹ y Z² son ambos OH.

En ciertas realizaciones de estos compuestos, R¹ y R², tomados junto con el carbono al que están unidos, forman un grupo carbonilo, es decir, compuestos de fórmulas **XV**, **XVa**, o **XVb**:





XVa



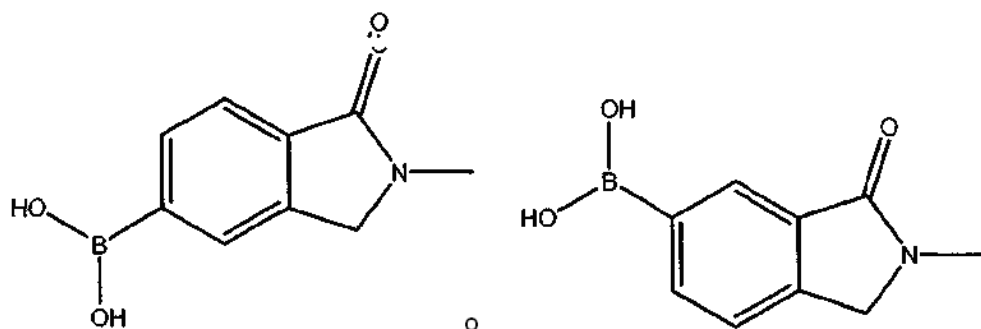
XVb

o una sal farmacéuticamente aceptable, solvato, o mezcla de los mismos, en las que Z^1 , Z^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^9 y n son como se han definido anteriormente y en la presente memoria. En ciertas realizaciones preferentes, Z^1 y Z^2 son ambos OH.

- 5 En algunas realizaciones de los compuestos de fórmulas **XIV**, **XIVa**, **XIVb**, **XV**, **XVa**, o **XVb**, R^4 y R^5 se seleccionan cada uno independientemente entre H y alquilo C_{1-6} . En algunas realizaciones, R^4 es H y R^5 es H. En algunas realizaciones de los compuestos de fórmulas **XIV**, **XIVa**, **XIVb**, **XV**, **XVa**, o **XVb**, n es 0.

- En algunas realizaciones de los compuestos de fórmulas **XIV**, **XIVa**, **XIVb**, **XV**, **XVa**, o **XVb**, R^9 es alquilo C_{1-6} o -
 10 $(CR^{27}R^{28})_p-R^{23}$. En algunas realizaciones, R^9 es alquilo C_{1-6} (por ejemplo, metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, *tert*-butilo, pentilo, hexilo, y similares). Sin embargo, en ciertas realizaciones, R^9 no es H. En ciertas realizaciones, R^9 no es $-CH_3$. En otras realizaciones, R^9 es $-(CR^{27}R^{28})_p-R^{23}$, en las que R^{23} es arilo C_{1-6} o heteroarilo de 5-10 miembros. En algunas realizaciones, R^{23} es fenilo. En algunas realizaciones, p es 1, y en otras p es 2. En algunas realizaciones, cada R^{27} es H y cada R^{28} es H. En otras realizaciones, al menos un R^{27} es alquilo C_{1-6} (por ejemplo, metilo) y al menos un R^{28} es alquilo C_{1-6} (por ejemplo, metilo). En otras realizaciones más, al menos un R^{27}
 15 es alquilo C_{1-6} (por ejemplo, metilo) y cada R^{28} es H. En algunas realizaciones, R^9 es bencilo, 1-fenetilo, 2-fenetilo, 1-fenilpropilo, 2-fenilpropilo o 1-fenilpropan-2-ilo.

En ciertas realizaciones, un compuesto de fórmula I o un subconjunto del mismo (por ejemplo, un compuesto de fórmulas **XII**, **XIIa**, **XIIb**, **XIII**, **XIIIa**, **XIIIb**, **XIX**, **XIXa**, **XIXb**, **XV**, **XVa**, o **XVb**) no es ninguno de los siguientes compuestos:



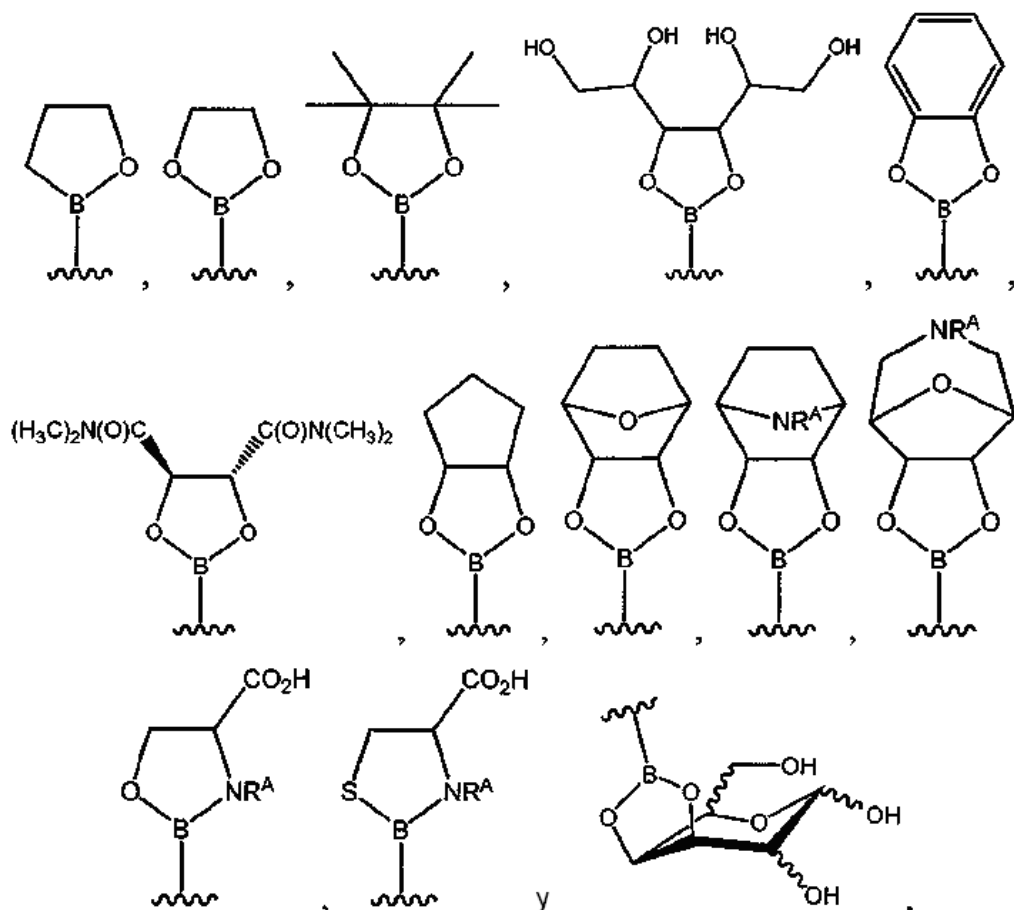
20

o una sal farmacéuticamente aceptable, solvato, o mezcla del mismo.

En algunas realizaciones de los compuestos de fórmulas I, **Ia**, **Ib**, **II**, **Ila**, **Ilb**, **III**, **IV**, **IVa**, **IVb**, **V**, **Va**, **Vb**, **VI**, **Vla**, **Vlb**, **VII**, **VIIa**, **VIIb**, **VIII**, **VIIIa**, **VIIIb**, **IX**, **IXa**, **IXb**, **X**, **Xa**, **Xb**, **XI**, **XIa**, **XIb**, **XII**, **XIIa**, **XIIb**, **XIII**, **XIIIa**, **XIIIb**, **XIV**, **XIVa**, **XIVb**, **XV**, **XVa**, o **XVb**, Z^1 es $-OR^{13}$ y Z^2 es $-OR^{14}$. En algunas realizaciones, R^{13} es H y R^{14} es H (es decir, Z^1 es $-OH$ y Z^2 es $-OH$).

- 5 En otras realizaciones, Z^1 y Z^2 tomados junto con el átomo de boro al que están unidos, forman un anillo de 5 a 8 miembros que tiene al menos un átomo de O, S, N o NR^A unido directamente al átomo de boro, en el que R^A se selecciona entre hidrógeno, $-SO_2R^B$, $-SOR^B$, $-C(O)R^B$, $-CO_2R^B$, $-C(O)N(R^B)_2$, alquilo C_{1-8} , alqueno C_{2-6} , alquino C_{2-8} , carbociclilo C_{3-10} , heterociclilo de 3-10 miembros, arilo C_{6-10} , y heteroarilo de 5-10 miembros; y cada aparición de R^B es, independientemente, alquilo C_{1-6} , alqueno C_{2-6} , alquino C_{2-6} , carbociclilo C_{3-10} , heterociclilo de 3-10 miembros, arilo C_{6-10} , o heteroarilo de 5-10 miembros. En algunas realizaciones, el anillo de 5 a 8 miembros está con uno o más grupos seleccionados entre los grupos halógeno, oxo ($=O$), $-SO_2R^C$, $-SOR^C$, $-C(O)R^C$, $-C(O)OR^C$, $-C(O)N(R^C)_2$, $-C(O)NHR^C$, alquilo C_{1-6} , alqueno C_{2-6} , alquino C_{2-6} , carbociclilo C_{3-10} , heterociclilo de 3-10 miembros, arilo C_{6-10} , o heteroarilo de 5-10 miembros, o dos grupos presentes en el anillo se unen para formar un anillo monocíclico o bicíclico de 5 a 8 miembros que contiene opcionalmente uno o más heteroátomos seleccionados entre O, S, N o NR^A ; en el que cada aparición de R^C es independientemente alquilo C_{1-6} , alqueno C_{2-6} , alquino C_{2-6} , carbociclilo C_{3-10} , heterociclilo de 3-10 miembros, arilo C_{6-10} , o heteroarilo de 5-10 miembros.
- 10
- 15

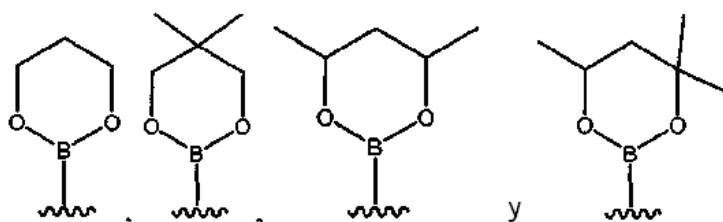
Por ejemplo, en ciertas realizaciones, Z^1 y Z^2 , tomados junto con el átomo de boro al que están unidos, forman un anillo de 5 miembros opcionalmente sustituido que tiene al menos un átomo de O, S o NR^A unido directamente al átomo de boro. Anillos de 5 miembros a modo de ejemplo incluyen, pero no se limitan a:



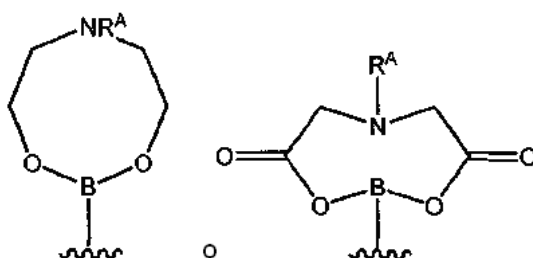
20

en los que R^A es como se define en la presente memoria.

En otras realizaciones, Z^1 y Z^2 , tomados junto con el átomo de boro al que están unidos, forman un anillo de 6 miembros que tiene al menos un átomo de O, S o NR^A unido directamente al átomo de boro. Anillos de 6 miembros a modo de ejemplo incluyen, pero no se limitan a:



En aún otras realizaciones, Z^1 y Z^2 forman un anillo de 8 miembros que tiene al menos un átomo de O, S o NR^A unido directamente al átomo de boro. Estructuras de anillos de 8 miembros a modo de ejemplo incluyen, pero no se limitan a:



5

en las que R^A es como se define en la presente memoria.

Definiciones

A continuación se describen con mayor detalle definiciones de grupos funcionales específicos y términos químicos. Los elementos químicos se identifican de acuerdo con la Tabla Periódica de los Elementos, versión CAS, Handbook of Chemistry and Physics, 75ª Ed., y los grupos funcionales específicos se definen generalmente como se describen en el mismo. Además, los principios generales de química orgánica, así como los restos funcionales específicos y la reactividad, se describen en *Organic Chemistry*, Thomas Sorrell, University Science Books, Sausalito, 1999; Smith y March, *March's Advanced Organic Chemistry*, 5ª Edition, John Wiley & Sons, Inc., Nueva York, 2001; Larock, *Comprehensive Organic Transformations*, VCH Publishers, Inc., Nueva York, 1989; y Carruthers, *Some Modern Methods of Organic Synthesis*, 3ª Edition, Cambridge University Press, Cambridge, 1987.

Ciertos compuestos de la presente invención pueden comprender uno o más centros asimétricos, y por lo tanto pueden existir en formas isoméricas diversas, por ejemplo, enantiómeros y/o diastereómeros. Los compuestos que se proporcionan en la presente memoria pueden estar en forma de un enantiómero, diastereómero o isómero geométrico individual, o pueden estar en forma de una mezcla de estereoisómeros, incluyendo mezclas racémicas y mezclas enriquecidas en uno o más estereoisómeros. En ciertas realizaciones, los compuestos de la invención son compuestos enantiopuros. En ciertas otras realizaciones, se proporcionan mezclas de estereoisómeros.

Además, ciertos compuestos que se describen en la presente memoria pueden tener uno o más dobles enlaces que pueden existir en forma del isómero cis o trans, o el isómero E o Z, a menos que se indique otra cosa. La invención incluye además los compuestos en forma de isómeros individuales básicamente libres de otros isómeros y, alternativamente, en forma de mezclas de diversos isómeros, por ejemplo, mezclas racémicas de isómeros E/Z o mezclas enriquecidas en un isómero E/Z.

Cuando es preferente un enantiómero en particular, se puede proporcionar básicamente libre del correspondiente enantiómero, es decir, enriquecido ópticamente. "Enriquecido ópticamente", como se usa en la presente memoria, significa que el compuesto se compone de una mayor proporción de un enantiómero en comparación con el otro. En ciertas realizaciones, el compuesto se compone de al menos aproximadamente 90 % en peso de un enantiómero preferente. En otras realizaciones, el compuesto se compone de al menos aproximadamente 95 %, 98 %, o 99 % en peso de un enantiómero preferente. Los enantiómeros preferentes se pueden aislar de las mezclas mediante métodos conocidos por los expertos en la materia, incluyendo cromatografía líquida quiral a alta presión (HPLC) y la formación y cristalización de sales quirales; o los enantiómeros preferentes se pueden preparar mediante síntesis asimétrica. Véase, por ejemplo, Jacques, *et al.*, *Enantiomers, Racemates and Resolutions* (Wiley Interscience, Nueva York, 1981); Wilen, S.H., *et al.*, *Tetrahedron* 33:2725 (1977); Eliel, E.L. *Stereochemistry of Carbon Compounds* (McGraw-Hill, NY, 1962); y Wilen, S.H. *Tables of Resolving Agents and Optical Resolutions* p. 268 (E.L. Eliel, Ed., Univ. of Notre Dame Press, Notre Dame, IN 1972).

Cuando se enumera un intervalo de valores, se pretende incluir cada valor y cada subintervalo dentro del intervalo. Por ejemplo, "alquilo C_{1-6} " pretende incluir, alquilo C_1 , C_2 , C_3 , C_4 , C_5 , C_6 , C_{1-6} , C_{1-5} , C_{1-4} , C_{1-3} , C_{1-2} , C_{2-6} , C_{2-5} , C_{2-4} , C_{2-3} , C_{3-6} , C_{3-5} , C_{3-4} , C_{4-6} , C_{4-5} , y C_{5-6} .

Como se usa en la presente memoria, un "enlace directo" o "enlace covalente" se refiere un enlace sencillo.

Como se usa en la presente memoria, el término "ácido borónico" se refiere a cualquier compuesto químico que comprende un resto $-B(OH)_2$. Los compuestos de ácido arilborónico forman fácilmente anhídridos oligoméricos por deshidratación del resto de ácido borónico (véase, por ejemplo, Snyder *et al.*, *J. Am. Chem. Soc.* (1958) 80: 3611).
 5 Por lo tanto, a menos que sea evidente de otro modo a partir del contexto, se pretende expresamente que el término "ácido borónico" incluya ácidos borónicos libres, anhídridos oligoméricos, incluyendo, pero sin limitarse a, dímeros, trímeros, y tetrámeros, y las mezclas de los mismos.

Los términos "éster borónico", "ácido borínico" y "éster borínico" son términos que en la técnica se entiende que se refieren a un resto $-B(OR)_2$, un resto $-B(R)OH$ y un resto $-B(R)OR$, respectivamente, en los que R es un grupo distinto del hidrógeno (por ejemplo, un grupo alquilo C_{1-6} , alquenilo C_{2-6} , alquinilo C_{2-6} , carbocicliilo, heterocicliilo, arilo, o heteroarilo; o dos grupos R se unen para formar un anillo de 5 a 8 miembros que contiene opcionalmente de 1 a 4 heteroátomos).
 10

Como se usa en la presente memoria, solo o como parte de otro grupo, "halo" y "halógeno" se refiere a flúor (fluoro, -F), cloro (cloro, -Cl), bromo (bromo, -Br), o yodo (yodo, -I).

Como se usa en la presente memoria, solo o como parte de otro grupo, "alquilo" se refiere a un monorradiado de un grupo hidrocarburo saturado de cadena lineal o ramificado que tiene de 1 a 8 átomos de carbono ("alquilo C_{1-8} "). En algunas realizaciones, un grupo alquilo puede tener de 1 a 6 átomos de carbono ("alquilo C_{1-6} "). En algunas realizaciones, un grupo alquilo puede tener de 1 a 4 átomos de carbono ("alquilo C_{1-4} "). Ejemplos de grupos alquilo C_{1-4} incluyen metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, *sec*-butilo y *terc*-butilo. Ejemplos de grupos alquilo C_{1-6}
 15 incluyen los grupos alquilo C_{1-4} mencionados anteriormente así como pentilo, isopentilo, neopentilo, hexilo y similares. Ejemplos adicionales de grupos alquilo incluyen heptilo, octilo y similares. A menos que se especifique otra cosa, en cada aparición un grupo alquilo está independientemente sin sustituir o sustituido con 1-5 grupos como se describen posteriormente.
 20

Como se usa en la presente memoria, solo o como parte de otro grupo, "alquenilo" se refiere a un monorradiado de un grupo hidrocarburo saturado de cadena lineal o ramificado que tiene de 2 a 8 átomos de carbono y uno o más dobles enlaces carbono-carbono ("alquenilo C_{2-8} "). En algunas realizaciones, un grupo alquenilo puede tener de 2 a 6 átomos de carbono ("alquenilo C_{2-6} "). En algunas realizaciones, un grupo alquenilo puede tener de 2 a 4 átomos de carbono ("alquenilo C_{2-4} "). Los uno o más dobles enlaces carbono-carbono pueden ser internos (tal como en 2-butenilo) o terminales (tal como en 1-butenilo). Ejemplos de grupos alquenilo C_{2-4} incluyen etenilo, 1-propenilo, 2-propenilo, 1-butenilo, 2-butenilo, butadienilo y similares. Ejemplos de grupos alquenilo C_{2-6} incluyen los grupos alquenilo C_{2-4} mencionados anteriormente así como pentenilo, pentadienilo, hexenilo y similares. Ejemplos adicionales de alquenilo incluyen heptenilo, octenilo, octatrienilo y similares. A menos que se especifique otra cosa, en cada aparición un grupo alquenilo está independientemente sin sustituir o sustituido con 1-5 grupos como se describen posteriormente.
 25
 30

Como se usa en la presente memoria, solo o como parte de otro grupo, "alquinilo" se refiere a un monorradiado de un grupo hidrocarburo saturado de cadena lineal o ramificado que tiene de 2 a 8 átomos de carbono y uno o más triples enlaces carbono-carbono ("alquinilo C_{2-8} "). En algunas realizaciones, un grupo alquinilo puede tener de 2 a 6 átomos de carbono ("alquinilo C_{2-6} "). En algunas realizaciones, un grupo alquinilo puede tener de 2 a 4 átomos de carbono ("alquinilo C_{2-4} "). Los uno o más triples enlaces carbono-carbono pueden ser internos (tal como en 2-butinilo) o terminales (tal como en 1-butinilo). Ejemplos de grupos alquinilo C_{2-4} incluyen etinilo, 1-propinilo, 2-propinilo, 1-butinilo, 2-butinilo y similares. Ejemplos de grupos alquinilo C_{2-6} incluyen los grupos alquinilo C_{2-4} mencionados anteriormente así como pentinilo, hexinilo y similares. Ejemplos adicionales de alquinilo incluyen heptinilo, octinilo y similares. A menos que se especifique otra cosa, en cada aparición un grupo alquinilo está independientemente sin sustituir o sustituido con 1-5 grupos como se describen posteriormente.
 35
 40

Como se usa en la presente memoria, solo o como parte de otro grupo, "alquileño" se refiere a un dirradiado de un grupo alquilo saturado de cadena lineal o ramificado que tiene de 1 a 6 átomos de carbono ("alquileño C_{1-6} "). En algunas realizaciones, un grupo alquileño puede tener de 1 a 4 átomos de carbono ("alquileño C_{1-4} "). En algunas realizaciones, un grupo alquileño puede tener de 1 a 2 átomos de carbono ("alquileño C_{1-2} "). Ejemplos de grupos alquileño C_{1-2} incluyen metileno y etileno. Ejemplos de grupos alquileño C_{1-4} incluyen los grupos alquileño C_{1-2} mencionados anteriormente así como trimetileno (1,3-propanodiilo), propileno (1,2-propanodiilo), tetrametileno (1,4-butanodiilo), butileno (1,2-butanodiilo), 1,3-butanodiilo, 2-metil-1,3-propanodiilo y similares. Ejemplos de grupos alquileño C_{1-6} alquileño incluyen los grupos alquileño C_{1-4} mencionados anteriormente así como pentametileno (1,5-pentanodiilo), pentileno (1,2-pentanodiilo), hexametileno (1,6-hexanodiilo), hexileno (1,2-hexanodiilo), 2,3-dimetil-1,4-butanodiilo y similares. En algunas realizaciones, un grupo alquileño es un α,ω -dirradiado. Ejemplos de grupos alquileño α,ω -dirradiado incluyen metileno, etileno, trimetileno, tetrametileno, pentametileno y hexametileno. A menos que se especifique otra cosa, en cada aparición un grupo alquileño está independientemente sin sustituir o sustituido con 1-5 grupos como se describen posteriormente.
 45
 50
 55

Como se usa en la presente memoria, solo o como parte de otro grupo, "alquenileño" se refiere a un dirradiado de un grupo alquenilo saturado de cadena lineal o ramificado que tiene de 2 a 6 átomos de carbono y uno o más dobles

enlaces carbono-carbono ("alquenileno C₂₋₆"). En algunas realizaciones, un grupo alquenileno puede tener de 2 a 4 átomos de carbono ("alquenileno C₂₋₄"). En algunas realizaciones, un grupo alquenileno puede tener 2 átomos de carbono, es decir, etenodiilo. Los uno o más dobles enlaces carbono-carbono pueden ser internos (tal como en 1,4-but-2-enodiilo) o terminales (tal como en 1,4-but-1-enodiilo). Ejemplos de grupos alquenileno C₂₋₄ incluyen etenodiilo, 1,2-propenodiilo, 1,3-propenodiilo, 1,4-but-1-enodiilo, 1,4-but-2-enodiilo y similares. Ejemplos de grupos alquenileno C₂₋₆ incluyen los grupos alquenileno C₂₋₄ mencionados anteriormente así como 1,5-pent-1-enodiilo, 1,4-pent-2-enodiilo, 1,6-hex-2-enodiilo, 2,5-hex-3-enodiilo, 2-metil-1,4-pent-2-enodiilo y similares. En algunas realizaciones, un grupo alquenileno es un α,ω -dirradical. Ejemplos de grupos alquenileno α,ω -dirradical incluyen etenodiilo, 1,3-propenodiilo, 1,4-but-2-enodiilo, 1,5-pent-1-enodiilo, 1,6-hex-3-enodiilo y similares. A menos que se especifique otra cosa, en cada aparición un grupo alquenileno está independientemente sin sustituir o sustituido con 1-5 grupos como se describen posteriormente.

Como se usa en la presente memoria, solo o como parte de otro grupo, "alquinileno" se refiere a un dirradical de un grupo alquinilo saturado de cadena lineal o ramificado que tiene de 2 a 6 átomos de carbono y uno o más triples enlaces carbono-carbono ("alquinileno C₂₋₆"). En algunas realizaciones, un grupo alquinileno puede tener de 2 a 4 átomos de carbono ("alquinileno C₂₋₄"). En algunas realizaciones, un grupo alquinileno puede tener 2 átomos de carbono, es decir, etinodiilo. Los uno o más triples enlaces carbono-carbono pueden ser internos (tal como en 1,4-but-2-inodiilo) o terminales (tal como en 1,4-but-1-inodiilo). Ejemplos de grupos alquinileno C₂₋₄ incluyen etinodiilo, propinodiilo, 1,4-but-1-inodiilo, 1,4-but-2-inodiilo y similares. Ejemplos de grupos alquinileno C₂₋₆ incluyen los grupos alquinileno C₂₋₄ mencionados anteriormente así como 1,5-pent-1-inodiilo, 1,4-pent-2-inodiilo, 1,6-hex-2-inodiilo, 2,5-hex-3-inodiilo, 3-metil-1,5-hex-1-inodiilo y similares. En algunas realizaciones, un grupo alquinileno es un α,ω -dirradical. Ejemplos de grupos alquinileno α,ω -dirradical incluyen etinodiilo, propinodiilo, 1,4-but-2-inodiilo, 1,5-pent-1-inodiilo, 1,6-hex-3-inodiilo y similares. A menos que se especifique otra cosa, en cada aparición un grupo alquinileno está independientemente sin sustituir o sustituido con 1-5 grupos como se describen posteriormente.

Como se usa en la presente memoria, solo o como parte de otro grupo, "perhaloalquilo" se refiere a un grupo alquilo que tiene de 1 a 6 átomos de carbono, en el que todos los átomos de hidrógeno están reemplazados cada uno independientemente con fluoro o cloro. En algunas realizaciones, todos los átomos de hidrógeno están reemplazados cada uno con fluoro. En algunas realizaciones, todos los átomos de hidrógeno están reemplazados cada uno con cloro. Ejemplos de grupos perhaloalquilo incluyen -CF₃, -CF₂CF₃, -CF₂CF₂CF₃, -CCl₃, -CFCl₂, -CF₂Cl y similares.

Como se usa en la presente memoria, solo o como parte de otro grupo, "alcoxi" o "alquiloxi" se refiere a un grupo -O- alquilo que tiene de 1 a 8 átomos de carbono ("alcoxi C₁₋₈"). En algunas realizaciones, un grupo alcoxi puede tener de 1 a 6 átomos de carbono ("alcoxi C₁₋₆"). En algunas realizaciones, un grupo alcoxi puede tener de 1 a 4 átomos de carbono ("alcoxi C₁₋₄"). Ejemplos de grupos alcoxi C₁₋₄ incluyen metoxi, etoxi, propoxi, isopropoxi, butoxi, *terc*-butoxi y similares. Ejemplos de grupos alcoxi C₁₋₆ incluyen los grupos alcoxi C₁₋₄ mencionados anteriormente así como pentiloxi, isopentiloxi, neopentiloxi, hexiloxi y similares. Ejemplos adicionales de grupos alcoxi incluyen heptiloxi, octiloxi y similares. A menos que se especifique otra cosa, en cada aparición un grupo alcoxi está independientemente sin sustituir o sustituido con 1-5 grupos como se describen posteriormente.

Como se usa en la presente memoria, solo o como parte de otro grupo, "perhaloalcoxi" se refiere a un grupo alcoxi que tiene de 1 a 3 átomos de carbono, en el que todos los átomos de hidrógeno están reemplazados cada uno independientemente con fluoro o cloro. En algunas realizaciones, todos los átomos de hidrógeno están reemplazados cada uno con fluoro. En algunas realizaciones, todos los átomos de hidrógeno están reemplazados cada uno con cloro. Ejemplos de grupos perhaloalcoxi incluyen -OCF₃, -OCF₂CF₃, -OCF₂CF₂CF₃, -OCCl₃, -OCFCl₂, -OCF₂Cl y similares.

Como se usa en la presente memoria, solo o como parte de otro grupo, "alquiltio" se refiere a un grupo -S- alquilo que tiene de 1 a 8 átomos de carbono. En algunas realizaciones, un grupo alquiltio puede tener de 1 a 6 átomos de carbono. En algunas realizaciones, un grupo alquiltio puede tener de 1 a 4 átomos de carbono. Ejemplos de grupos alquiltio C₁₋₄ incluyen metiltio, etiltio, propiltio, isopropiltio, butiltio, isobutiltio y similares. Ejemplos de grupos alquiltio C₁₋₆ incluyen los grupos alquiltio C₁₋₄ mencionados anteriormente así como pentiltio, isopentiltio, hexiltio y similares. Ejemplos adicionales de grupos alquiltio incluyen heptiltio, octiltio y similares. A menos que se especifique otra cosa, en cada aparición un grupo alquiltio está independientemente sin sustituir o sustituido con 1-5 grupos como se describen posteriormente.

Como se usa en la presente memoria, solo o como parte de otro grupo, "carbociclilo" o "carbociclo" se refiere a un radical de un grupo hidrocarburo cíclico no aromático que tiene de 3 a 10 átomos de carbono en el anillo ("carbociclilo C₃₋₁₀"). En algunas realizaciones, un grupo carbociclilo puede tener de 3 a 8 átomos de carbono en el anillo ("carbociclilo C₃₋₈"). En algunas realizaciones, un grupo carbociclilo puede tener de 3 a 6 átomos de carbono en el anillo ("carbociclilo C₃₋₆"). Ejemplos de grupos carbociclilo C₃₋₆ incluyen ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclopentenilo, ciclohexilo, ciclohexenilo, ciclohexadienilo y similares. Ejemplos de grupos carbociclilo C₃₋₈ incluyen los grupos carbociclilo C₃₋₆ mencionados anteriormente así como cicloheptilo, cicloheptadienilo, cicloheptatrienilo, ciclooctilo, biciclo[2.2.1]heptanilo, biciclo[2.2.2]octanilo y similares. Ejemplos de grupos carbociclilo C₃₋₁₀ incluyen los grupos carbociclilo C₃₋₈ mencionados anteriormente así como octahidro-1*H*-indenilo, decahidronaftalenilo, espiro[4.5]decanilo y similares. Como ilustran los ejemplos anteriores, en algunas realizaciones un grupo carbociclilo

puede ser monocíclico ("carbociclilo monocíclico") o bicíclico ("carbociclilo bicíclico", que contiene, por ejemplo, un sistema de anillos condensados, con puente o espirocíclico), y puede ser saturado o puede contener uno o más dobles o triples enlaces carbono-carbono. "Carbociclilo" también se refiere a un grupo fenilo (como se define posteriormente) condensado con un grupo carbociclilo monocíclico. Ejemplos de tales grupos carbociclilo incluyen 1,2,3,4-tetrahidronaftaleno (por ejemplo, 1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-ilo, 1,2,3,4-tetrahidronaftalen-5-ilo, y similares), 2,3-dihidro-1*H*-indeno (por ejemplo, 2,3-dihidro-1*H*-inden-1-ilo, 2,3-dihidro-1*H*-inden-4-ilo, y similares), indeno (por ejemplo, 1*H*-inden-1-ilo, 1*H*-inden-7-ilo, y similares), 5,6,7,8-tetrahidroquinolina (por ejemplo, 5,6,7,8-tetrahidroquinolin-5-ilo, 5,6,7,8-tetrahidroquinolin-2-ilo, y similares), 4,5,6,7-tetrahidro-1*H*-indol (por ejemplo, 4,5,6,7-tetrahidro-1*H*-indol-4-ilo, 4,5,6,7-tetrahidro-1*H*-indol-3-ilo, y similares), 4,5,6,7-tetrahidrobenzofurano (por ejemplo, 4,5,6,7-tetrahidrobenzofuran-7-ilo, 4,5,6,7-tetrahidrobenzofuran-2-ilo, y similares) y similares. A menos que se especifique otra cosa, en cada aparición un grupo carbociclilo o carbociclo está independientemente sin sustituir o sustituido con 1-5 grupos como se describen posteriormente.

En algunas realizaciones, "carbociclilo" o "carbociclo" se puede referir a un grupo carbociclilo monocíclico saturado ("cicloalquilo") que tiene de 3 a 10 átomos de carbono en el anillo ("cicloalquilo C₃₋₁₀"). En algunas realizaciones, un grupo cicloalquilo puede tener de 3 a 6 átomos de carbono en el anillo ("cicloalquilo C₃₋₆"). En algunas realizaciones, un grupo cicloalquilo puede tener de 5 a 6 átomos de carbono en el anillo ("cicloalquilo C₅₋₆"). Ejemplos de grupos cicloalquilo C₅₋₆ incluyen ciclopentilo y ciclohexilo. Ejemplos de grupos cicloalquilo C₃₋₆ incluyen los grupos cicloalquilo C₅₋₆ mencionados anteriormente así como ciclopropilo y ciclobutilo. Ejemplos de grupos cicloalquilo C₃₋₈ incluyen los grupos cicloalquilo C₃₋₆ mencionados anteriormente así como cicloheptilo y ciclooctilo. A menos que se especifique otra cosa, en cada aparición un grupo cicloalquilo está independientemente sin sustituir o sustituido con 1-5 grupos como se describen posteriormente.

Como se usa en la presente memoria, solo o como parte de otro grupo, "heterociclilo" o "heterociclo" se refiere a un radical de un sistema de anillos no aromático de 3 a 10 miembros que tiene átomos de carbono en el anillo y de 1 a 4 heteroátomos en el anillo, seleccionándose cada heteroátomo independientemente entre nitrógeno, oxígeno y azufre. En algunas realizaciones, un grupo heterociclilo puede tener de 3 a 7 átomos en el anillo seleccionados entre átomos de carbono y de 1 a 3 heteroátomos, seleccionándose cada heteroátomo independientemente entre nitrógeno, oxígeno y azufre. En algunas realizaciones, un grupo heterociclilo puede tener de 5 a 7 átomos en el anillo seleccionados entre átomos de carbono y 1 o 2 heteroátomos, seleccionándose cada heteroátomo independientemente entre nitrógeno, oxígeno y azufre. En algunas realizaciones, un grupo heterociclilo puede tener de 5 a 6 átomos en el anillo seleccionados entre átomos de carbono y de 1 a 3 heteroátomos, seleccionándose cada heteroátomo independientemente entre nitrógeno, oxígeno y azufre. Los grupos heterociclilo pueden estar saturados o pueden contener uno o más dobles enlaces carbono-carbono, dobles enlaces carbono-nitrógeno, o triples enlaces carbono-carbono. En los grupos heterociclilo que contienen uno o más átomos de nitrógeno, el punto de unión puede ser un átomo de carbono o de nitrógeno, según permita la valencia.

Ejemplos de grupos heterociclilo con 1-2 heteroátomos en el anillo incluyen oxiranilo, aziridinilo, oxetanilo, azetidino, pirrolidinilo, dihidropirrolilo, tetrahidrofuranilo, dihidrofuranilo, tetrahidrotiofenilo, dihidrotiofenilo, pirazolidinilo, imidazolidinilo, oxazolidinilo, isoxazolidinilo, tiazolidinilo, piperidinilo, tetrahidropiridinilo, dihidropiridinilo, piperazinilo, tetrahidropirranilo, dioxanilo, morfolinilo, azepanilo, diazepanilo, diazepinilo, oxepanilo, dioxepanilo, oxazepanilo, oxazepinilo y similares. Ejemplos de grupos heterociclilo con 1-3 heteroátomos incluyen los grupos heterociclilo mencionados anteriormente así como triazolidinilo, oxadiazolidinilo, triazinano y similares. Los grupos heterociclilo pueden ser monocíclicos ("heterociclilo monocíclico") como en los ejemplos mencionados anteriormente, bicíclicos ("heterociclilo bicíclico"), o tricíclicos ("heterociclilo tricíclico"). Los grupos heterociclilo bicíclicos pueden incluir uno o más heteroátomos en uno o en ambos anillos. Ejemplos de tales grupos heterociclilo bicíclicos incluyen tetrahidroindolilo, decahidroquinolinilo, decahidroisoquinolinilo, octahidrocromenilo, octahidroisocromenilo, decahidronaftiridinilo, decahidro-1,8-naftiridinilo, octahidropirrol[3,2-*b*]pirrol y similares.

"Heterociclilo" o "heterociclo" también se refiere a un radical de un sistema de anillos condensados de 5 a 10 miembros que tiene átomos de carbono en el anillo y de 1 a 4 heteroátomos en el anillo, seleccionándose cada heteroátomo independientemente entre nitrógeno, oxígeno y azufre, en el que un anillo es aromático y el otro es no aromático. En algunas realizaciones, está presente al menos un heteroátomo en el anillo aromático o no aromático, mientras que en otras realizaciones, está presente al menos un heteroátomo en ambos anillos. En los grupos heterociclilo que contienen uno o más átomos de nitrógeno, el punto de unión puede ser un átomo de carbono o de nitrógeno, según permita la valencia. Ejemplos de tales grupos heterociclilo incluyen indolinilo (por ejemplo, indolin-1-ilo, indolin-4-ilo, y similares), isoindolinilo (por ejemplo, isoindolin-1-ilo, isoindolin-4-ilo, y similares), 4,5,6,7-tetrahidro-1*H*-indolilo (por ejemplo, tetrahidro-1*H*-indol-2-ilo, 4,5,6,7-tetrahidro-1*H*-indol-4-ilo, y similares), dihidrobenzofuranilo (por ejemplo, dihidrobenzofuran-3-ilo, dihidrobenzofuran-5-ilo, y similares), 4,5,6,7-tetrahidrobenzofuranilo (por ejemplo, 4,5,6,7-tetrahidrobenzofuran-2-ilo, 4,5,6,7-tetrahidrobenzofuran-5-ilo, y similares), dihidrobenzotienilo (por ejemplo, dihidrobenzotien-2-ilo, dihidrobenzotien-4-ilo, y similares), 4,5,6,7-tetrahidrobenzotiofenilo (por ejemplo, 4,5,6,7-tetrahidrobenzotiofen-2-ilo, 4,5,6,7-tetrahidrobenzotiofen-7-ilo, y similares), 1,2,3,4-tetrahidroquinolinilo (por ejemplo, 1,2,3,4-tetrahidroquinolin-1-ilo, 1,2,3,4-tetrahidroquinolin-7-ilo, y similares), cromanilo (por ejemplo, croman-2-ilo, croman-5-ilo, y similares), cromenilo (cromen-4-ilo, cromen-8-ilo, y similares), tiocromanilo (por ejemplo, tiocroman-3-ilo, isocroman-7-ilo, y similares), 1*H*-benzo[e][1,4]diazepinilo (por ejemplo, 1*H*-benzo[e][1,4]diazepin-2-ilo, 1*H*-benzo[e][1,4]diazepin-6-ilo, y similares), 2,3-dihidro-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridinilo (por ejemplo, 2,3-dihidro-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-1-ilo, 2,3-dihidro-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-4-ilo, y similares),

4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirrol[2,3-b]piridinilo (por ejemplo, 4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirrol[2,3-b]piridin-2-ilo, 4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirrol[2,3-b]piridin-4-ilo, y similares), 1,4,5,7-tetrahidropirano[3,4-b]pirrolilo (por ejemplo, 1,4,5,7-tetrahidropirano[3,4-b]pirrol-2-ilo, 1,4,5,7-tetrahidropirano[3,4-b]pirrol-4-ilo, y similares), 2,3-dihidrofuro[2,3-b]piridinilo (por ejemplo, 2,3-dihidrofuro[2,3-b]piridin-3-ilo, 2,3-dihidrofuro[2,3-b]piridin-5-ilo, y similares), 4,5,6,7-tetrahidrofuro[3,2-c]piridinilo (por ejemplo, 4,5,6,7-tetrahidrofuro[3,2-c]piridin-2-ilo, 4,5,6,7-tetrahidrofuro[3,2-c]piridin-5-ilo, y similares), 4,5,6,7-tetrahidrotieno[3,2-b]piridinilo (por ejemplo, 4,5,6,7-tetrahidrotieno[3,2-b]piridin-2-ilo, 4,5,6,7-tetrahidrotieno[3,2-b]piridin-7-ilo, y similares), 5,6-dihidro-4H-furo[3,2-b]pirrolilo (por ejemplo, 5,6-dihidro-4H-furo[3,2-b]pirrol-6-ilo, 5,6-dihidro-4H-furo[3,2-b]pirrol-2-ilo, y similares), 6,7-dihidro-5H-furo[3,2-b]piranilo (por ejemplo, 6,7-dihidro-5H-furo[3,2-b]piran-2-ilo, 6,7-dihidro-5H-furo[3,2-b]piran-6-ilo, y similares), 5,7-dihidro-4H-tieno[2,3-c]piranilo (por ejemplo, 5,7-dihidro-4H-tieno[2,3-c]piran-2-ilo, 5,7-dihidro-4H-tieno[2,3-c]piran-4-ilo, y similares), 1,2,3,4-tetrahidro-1,6-naftiridinilo (por ejemplo, 1,2,3,4-tetrahidro-1,6-naftiridin-3-ilo, 1,2,3,4-tetrahidro-1,6-naftiridin-8-ilo, y similares), y similares.

A menos que se especifique otra cosa, en cada aparición un grupo heterociclilo está independientemente sin sustituir o sustituido con 1-5 grupos como se describen posteriormente.

Como se usa en la presente memoria, solo o como parte de otro grupo, "arilo" se refiere a un radical de un sistema de anillos aromático monocíclico o bicíclico que tiene 6 o 10 átomos de carbono en el anillo. Ejemplos de tales grupos arilo incluyen fenilo, 1-naftilo y 2-naftilo. A menos que se especifique otra cosa, en cada aparición un grupo arilo está independientemente sin sustituir o sustituido con 1-5 grupos como se describen posteriormente.

El término "aralquilo" se refiere a un grupo alquilo sustituido con un grupo arilo, en el que las partes alquilo y arilo son independientemente como se describen posteriormente.

Como se usa en la presente memoria, solo o como parte de otro grupo, "heteroarilo" se refiere a un radical de un sistema de anillos aromático de 5 a 10 miembros que tiene átomos de carbono en el anillo y de 1 a 4 heteroátomos en el anillo, seleccionándose cada heteroátomo independientemente entre nitrógeno, oxígeno y azufre. Ejemplos de tales grupos heteroarilo incluyen pirrolilo, furanilo (furilo), tioenilo (tienilo), pirazolilo, imidazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, triazolilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo, tetrazolilo, piridinilo (piridilo), piridazinilo, pirimidinilo, pirazinilo, triazinilo, indolilo, benzofuranilo, benzotioenilo (benzotienilo), indazolilo, benzoimidazolilo, benzoxazolilo, benzisoxazolilo, benzotiazolilo, quinolinilo, isoquinolinilo, cinolinilo, quinazolinilo, quinoxalinilo, ftalazinilo, naftiridinilo y similares. Como ilustran los ejemplos anteriores, en algunas realizaciones un grupo heteroarilo puede ser monocíclico ("heteroarilo monocíclico"), y en algunas realizaciones un grupo heteroarilo puede ser bicíclico ("heteroarilo bicíclico"). Para los grupos heteroarilo bicíclicos en los que un anillo no contiene ningún heteroátomo (por ejemplo, indolilo, quinolinilo, y similares) el punto de unión puede estar en cualquiera de los dos anillos, es decir, en el anillo que porta un heteroátomo (por ejemplo, 2-indolilo) o en el anillo que no contiene ningún heteroátomo (por ejemplo, 5-indolilo). A menos que se especifique otra cosa, en cada aparición un grupo heteroarilo está independientemente sin sustituir o sustituido con 1-5 grupos como se describen posteriormente.

El término "heteroaralquilo" se refiere a un grupo alquilo sustituido con un grupo heteroarilo, en el que las partes alquilo y heteroarilo son independientemente como se describen posteriormente.

Como se usa en la presente memoria, el término "parcialmente insaturado" se refiere a un resto de anillo que incluye al menos un doble o triple enlace. El término "parcialmente insaturado" pretende incluir anillos que tienen múltiples sitios de insaturación, pero no se pretenden incluir restos arilo o heteroarilo, como se definen en la presente memoria.

En general, el término "sustituido", tanto si está precedido por el término "opcionalmente" como si no, significa que uno o más hidrógenos del resto designado están reemplazados con un sustituyente adecuado. A menos que se indique otra cosa, un grupo sustituido puede tener un sustituyente adecuado en cada posición sustituible del grupo y, cuando más de una posición en cualquier estructura determinada está sustituida con más de un sustituyente, entonces el sustituyente puede ser igual o diferente en estas posiciones. Las combinaciones de sustituyentes previstas por la presente invención son preferentemente las que dan como resultado la formación de compuestos estables. El término "estable", como se usa en la presente memoria, se refiere a compuestos que no se alteran básicamente cuando se someten a las condiciones que permiten su protección, detección y, en ciertas realizaciones, su recuperación, purificación, y/o uso para uno o más de los fines que se desvelan en la presente memoria.

Sustituyentes monovalentes adecuados en un átomo de carbono son independientemente halógeno; $-(CH_2)_{0-4}R^\circ$; $-(CH_2)_{0-4}OR^\circ$; $-O-(CH_2)_{0-4}C(O)OR^\circ$; $-(CH_2)_{0-4}CH(OR^\circ)_2$; $-(CH_2)_{0-4}SR^\circ$; $-(CH_2)_{0-4}Ph$, que puede estar sustituido con uno o más R° ; $-(CH_2)_{0-4}O(CH_2)_{0-1}Ph$ que puede estar sustituido con R° ; $-CH=CHPh$, que puede estar sustituido con uno o más R° ; $-NO_2$; $-CN$; $-N_3$; $-(CH_2)_{0-4}N(R^\circ)_2$; $-(CH_2)_{0-4}N(R^\circ)C(O)R^\circ$; $-N(R^\circ)C(S)R^\circ$; $-(CH_2)_{0-4}N(R^\circ)C(O)NR^\circ_2$; $-N(R^\circ)C(S)NR^\circ_2$; $-(CH_2)_{0-4}N(R^\circ)C(O)OR^\circ$; $-N(R^\circ)N(R^\circ)C(O)NR^\circ_2$; $-N(R^\circ)N(R^\circ)C(O)OR^\circ$; $-(CH_2)_{0-4}C(O)R^\circ$; $-C(S)R^\circ$; $-(CH_2)_{0-4}C(O)OR^\circ$; $-(CH_2)_{0-4}C(O)SR^\circ$; $-(CH_2)_{0-4}C(O)OSiR^\circ_3$; $-(CH_2)_{0-4}OC(O)R^\circ$; $-OC(O)(CH_2)_{0-4}SR$; $SC(S)SR^\circ$; $-(CH_2)_{0-4}SC(O)R^\circ$; $-(CH_2)_{0-4}C(O)NR^\circ_2$; $-C(S)NR^\circ_2$; $-C(S)SR^\circ$; $-SC(S)SR^\circ$; $-(CH_2)_{0-4}OC(O)NR^\circ_2$; $-C(O)N(OR^\circ)R^\circ$; $-C(O)C(O)R^\circ$; $-C(O)CH_2C(O)R^\circ$; $-C(NOR^\circ)R^\circ$; $-(CH_2)_{0-4}SSR^\circ$; $-(CH_2)_{0-4}S(O)_2R^\circ$; $-(CH_2)_{0-4}S(O)_2OR^\circ$; $-(CH_2)_{0-4}OS(O)_2R^\circ$; $-S(O)_2NR^\circ_2$; $-(CH_2)_{0-4}S(O)R^\circ$; $-N(R^\circ)S(O)_2NR^\circ_2$; $-N(R^\circ)S(O)_2R^\circ$; $-N(OR^\circ)R^\circ$; $-C(NH)NR^\circ_2$; $-P(O)_2R^\circ$; $-P(O)R^\circ_2$; $-OP(O)R^\circ_2$; $-OP(O)(OR^\circ)_2$; SiR°_3 ; $-(alquileo C_{1-4})O-N(R^\circ)_2$; o $-(alquileo C_{1-4})C(O)O-N(R^\circ)_2$, en

los que cada R° puede estar sustituido como se define posteriormente y es independientemente hidrógeno, alquilo C₁₋₈, alquenilo C₂₋₈, alquinilo C₂₋₈, heteroalquilo C₁₋₈, heteroalquenilo C₂₋₈, heteroalquinilo C₂₋₈, -CH₂Ph, -O(CH₂)₀₋₁Ph, o un anillo saturado, parcialmente insaturado, o aromático de 5 o 6 miembros que tiene 0-4 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno, o azufre; o, sin perjuicio de la definición anterior, dos apariciones independientes de R°, tomadas junto con el átomo o átomos a los que están unidos, forman un anillo mono o bicíclico saturado, parcialmente insaturado, o aromático de 3 a 12 miembros que tiene 0-4 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno, o azufre, que puede estar sustituido como se define posteriormente.

Sustituyentes monovalentes adecuados en R° (o el anillo formado por dos apariciones independientes de R° junto con los átomos a los que están unidas), son independientemente halógeno, -(CH₂)₀₋₂R°, -(CH₂)₀₋₂OH, -(CH₂)₀₋₂OR°, -(CH₂)₀₋₂CH(OR°)₂, -CN, -N₃, -(CH₂)₀₋₂C(O)R°, -(CH₂)₀₋₂C(O)OH, -(CH₂)₀₋₂C(O)OR°, -(CH₂)₀₋₂SR°, -(CH₂)₀₋₂SH, -(CH₂)₀₋₂NH₂, -(CH₂)₀₋₂NHR°, -(CH₂)₀₋₂NR°₂, -NO₂, -SiR°₃, -OSiR°, -C(O)SR°, -(alquileo C₁₋₄)C(O)OR°, o -SSR° en los que cada R° está sin sustituir o sustituido con uno o más halógenos, y se selecciona independientemente entre alquilo C₁₋₄, alquenilo C₂₋₄, alquinilo C₂₋₄, -CH₂Ph, -O(CH₂)₀₋₁Ph, o un anillo saturado, parcialmente insaturado, o aromático de 5 o 6 miembros que tiene 0-4 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno, o azufre. Sustituyentes divalentes adecuados en un átomo de carbono saturado de R° incluyen =O y =S.

Sustituyentes divalentes adecuados en un átomo de carbono saturado incluyen los siguientes: =O, =S, =NNR°₂, =NNHC(O)R°, =NNHC(O)OR°, =NNHS(O)₂R°, =NR°, =NOR°, -O(C(R°₂))₂₋₃O- o -S(C(R°₂))₂₋₃S-, en los que cada aparición independiente de R se selecciona entre hidrógeno; alquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, cada uno de los cuales puede estar sustituido como se define posteriormente; o un anillo saturado, parcialmente insaturado, o aromático de 5 o 6 miembros sin sustituir que tiene 0-4 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno, o azufre. Sustituyentes divalentes adecuados que están unidos a carbonos vecinales sustituibles incluyen: -O(CR°₂)₂₋₃O-, en el que cada aparición independiente de R° se selecciona entre hidrógeno; alquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, cada uno de los cuales puede estar sustituido como se define posteriormente; o un anillo saturado, parcialmente insaturado, o aromático de 5 o 6 miembros sin sustituir que tiene 0-4 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno, o azufre.

Sustituyentes adecuados en un grupo R* alquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆, o alquinilo C₂₋₆ incluyen halógeno, -R°, -(haloR°), -OH, -OR°, -CN, -C(O)OH, -C(O)OR°, -NH₂, -NHR°, -NR°₂, o -NO₂, en los que cada R° está sin sustituir o sustituido con uno o más halógenos, y es independientemente alquilo C₁₋₄, alquenilo C₂₋₄, alquinilo C₂₋₄, -CH₂Ph, -O(CH₂)₀₋₁Ph, o un anillo saturado, parcialmente insaturado, o aromático de 5 o 6 miembros sin sustituir que tiene 0-4 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno, o azufre.

Sustituyentes adecuados en un nitrógeno sustituible incluyen -R[†], -NR[†], -C(O)R[†], -C(O)OR[†], -C(O)C(O)R[†], -C(O)CH₂C(O)R[†], -SC(O)₂R[†], -S(O)₂NR[†]₂, -C(S)NR[†]₂, -C(NH)NR[†]₂, o -N(R[†])S(O)₂R[†]; en los que cada R[†] es independientemente hidrógeno; alquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, cada uno de los cuales puede estar sustituido como se define posteriormente; -OPh sin sustituir; o un anillo saturado, parcialmente insaturado, o aromático de 5 o 6 miembros sin sustituir que tiene 0-4 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno, o azufre; o, sin perjuicio de la definición anterior, dos apariciones independientes de R[†], tomadas junto el átomo o átomos a los que están unidos forman un anillo mono o bicíclico saturado, parcialmente insaturado, o aromático de 3 a 12 miembros sin sustituir que tiene 0-4 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno, o azufre.

Sustituyentes sustituibles en un grupo R[†] alquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆, o alquinilo C₂₋₆ son independientemente halógeno, -R°, -OH, -OR°, -CN, -C(O)OH, -C(O)OR°, -NH₂, -NHR°, -NR°₂ o -NO₂, en los que cada R° está sin sustituir o sustituido con uno o más halógenos, y es independientemente alquilo C₁₋₄, alquenilo C₂₋₄, alquinilo C₂₋₄, -CH₂Ph, -O(CH₂)₀₋₁Ph, o un anillo saturado, parcialmente insaturado, o aromático de 5 o 6 miembros que tiene 0-4 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno, o azufre.

En ciertas realizaciones, cada alquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, carbociclilo C₃₋₁₀, arilo C₆₋₁₀, aralquilo C₇₋₁₂, heterociclilo de 3-10 miembros, y heteroarilo de 5-10 miembros, solo o como parte de otro grupo, es independientemente y con 1-5 sustituyentes seleccionados entre halógeno, alquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, perhaloalquilo C₁₋₆, -OH, alcoxi C₁₋₆, -NH₂, -NH(alquilo C₁₋₆), -N(alquilo C₁₋₆)₂, y -CN.

Como se usa en la presente memoria, "solvato" se refiere a un compuesto de la presente invención o a una sal farmacéuticamente aceptable o profármaco del mismo, que incluye además una cantidad estequiométrica o no estequiométrica de disolvente unido mediante fuerzas intermoleculares no covalentes. Cuando el disolvente es agua, el solvato es un hidrato.

Como se usa en la presente memoria, el término "sal farmacéuticamente aceptable" se refiere a las sales que son, dentro del alcance del juicio médico razonable, adecuadas para su uso en contacto con los tejidos de seres humanos y animales inferiores sin excesiva toxicidad, irritación, respuesta alérgica y similares, y se corresponden con una relación beneficio/riesgo razonable. Las sales farmacéuticamente aceptables se conocen bien en la técnica. Por ejemplo, S. M. Berge *et al.*, describe sales farmacéuticamente aceptables con detalle en J. Pharmaceutical Sciences, 1977, 66,1-19, que se incorpora por referencia en la presente memoria. Sales farmacéuticamente

aceptables de los compuestos de la presente invención incluyen las obtenidas a partir de ácidos y bases orgánicos e inorgánicos adecuados. Ejemplos de sales de adición de ácido no tóxicas farmacéuticamente aceptables son las sales de un grupo amino formadas con ácidos inorgánicos, tales como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido fosfórico, ácido sulfúrico y ácido perclórico o con ácidos orgánicos tales como ácido acético, ácido oxálico, ácido maleico, ácido tartárico, ácido cítrico, ácido succínico o ácido malónico o mediante el uso de otros métodos que se usan en la técnica tales como intercambio iónico. Otras sales farmacéuticamente aceptables incluyen las sales de adipato, alginato, ascorbato, aspartato, bencenosulfonato, benzoato, bisulfato, borato, butirato, canforato, canforsulfonato, citrato, ciclopentanopropionato, digluconato, dodecilsulfato, etanosulfonato, formiato, fumarato, glucoheptonato, glicerofosfato, gluconato, hemisulfato, heptanoato, hexanoato, hidroyoduro, 2-hidroxi-etanosulfonato, lactobionato, lactato, laurato, lauril sulfato, malato, maleato, malonato, metanosulfonato, 2-naftalenosulfonato, nicotinato, nitrato, oleato, oxalato, palmitato, pamoato, pectinato, persulfato, 3-fenilpropionato, fosfato, picrato, pivalato, propionato, estearato, succinato, sulfato, tartrato, tiocianato, p-toluenosulfonato, undecanoato, valerato, y similares. Las sales derivadas de bases apropiadas incluyen sales de metales alcalinos, metales alcalinotérreos, amonio y N^+ (alquilo C_{1-4})₄. Sales representativas de metales alcalinos o alcalinotérreos incluyen sales de sodio, litio, potasio, calcio, magnesio, y similares. Otras sales farmacéuticamente aceptables incluyen, cuando sea apropiado, cationes de amonio no tóxico, amonio cuaternario, y amina formados usando contraiones tales como haluro, hidróxido, carboxilato, sulfato, fosfato, nitrato, alquil inferior sulfonato y aril sulfonato.

Composiciones y formulaciones farmacéuticamente aceptables

En ciertas realizaciones, la presente invención proporciona una composición farmacéuticamente aceptable que comprende un compuesto de cualquiera de las fórmulas I, Ia, Ib, II, IIa, IIb, III, IV, IVa, IVb, V, Va, Vb, VI, VIa, VIb, VII, VIIa, VIIb, VIII, VIIIa, VIIIb, IX, IXa, IXb, X, Xa, Xb, XI, XIa, XIb, XII, XIIa, XIIb, XIII, XIIIa, XIIIb, XIV, XIVa, XIVb, XV, XVa, o XVb, o una sal farmacéuticamente aceptable, solvato o mezcla del mismo, y un excipiente farmacéuticamente aceptable.

Excipientes farmacéuticamente aceptables incluyen cualquiera y la totalidad de los disolventes, diluyentes u otros vehículos líquidos, adyuvantes de dispersión o suspensión, agentes tensioactivos, agentes isotónicos, agentes espesantes o emulgentes, conservantes, cargas sólidas, lubricantes y similares, que sean adecuados para la forma de dosificación particular deseada. Las consideraciones generales para la formulación y/o fabricación de agentes de composiciones farmacéuticamente aceptables se pueden encontrar, por ejemplo, en *Remington's Pharmaceutical Sciences*, decimosexta edición, E. W. Martin (Mack Publishing Co., Easton, Pa., 1980), y *Remington: The Science and Practice of Pharmacy*, 21^a edición (Lippincott Williams & Wilkins, 2005).

Las composiciones farmacéuticamente aceptables que se describen en la presente memoria se pueden preparar mediante cualquier método conocido en la técnica de la farmacología. En general, tales métodos preparatorios incluyen las etapas de asociar el ingrediente activo con un excipiente y/o uno o más de otros ingredientes accesorios y, a continuación, si fuera necesario y/o deseable, dar forma y/o envasar el producto en una unidad de dosis individual o múltiple deseada.

Las composiciones farmacéuticamente aceptables se pueden preparar, envasar, y/o comercializar a granel, en forma de una dosis unitaria individual, y/o en forma de una pluralidad de dosis unitarias individuales. Como se usa en la presente memoria, una "dosis unitaria" es la cantidad discreta de la composición farmacéuticamente aceptable que comprende una cantidad determinada del ingrediente activo. La cantidad del ingrediente activo es generalmente igual a la dosificación del ingrediente activo que se debería administrar a un sujeto y/o una fracción conveniente de la dosificación tal como, por ejemplo, la mitad o la tercera parte de la dosificación.

Las cantidades relativas del ingrediente activo, el excipiente farmacéuticamente aceptable, y/o cualquier ingrediente adicional en una composición farmacéuticamente aceptable de la invención variarán dependiendo de la identidad, tamaño y/o afección del sujeto tratado y depende además de la vía mediante la que se va administrar la composición. A modo de ejemplo, la composición puede comprender entre aproximadamente 0,1 % y aproximadamente 100 % de ingrediente activo, o entre aproximadamente 2 % y aproximadamente 90 % (p/p) de ingrediente activo, o entre aproximadamente 5 % y aproximadamente 80 % (p/p) de ingrediente activo.

Excipientes farmacéuticamente aceptables que se usan en la fabricación de las composiciones farmacéuticamente aceptables provistas incluyen diluyentes inertes, agentes de dispersión y/o granulación, agentes tensioactivos y/o emulgentes, agentes disgregantes, agentes aglutinantes, conservantes, agentes de tamponamiento, agentes lubricantes, y/o aceites. También pueden estar presentes en la composición excipientes tales como manteca de cacao y ceras de supositorio, agentes colorantes, agentes de revestimiento, edulcorantes, aromatizantes, y agentes perfumantes.

Diluyentes a modo de ejemplo incluyen carbonato de calcio, carbonato sódico, fosfato de calcio, fosfato de dicalcio, sulfato de calcio, hidrogenofosfato de calcio, fosfato sódico lactosa, sacarosa, celulosa, celulosa microcristalina, caolín, manitol, sorbitol, inositol, cloruro sódico, almidón seco, almidón de maíz, azúcar en polvo, etc., y las combinaciones de los mismos.

Agentes de granulación y/o dispersión a modo de ejemplo incluyen almidón de patata, almidón de maíz, almidón de tapioca, almidón glicolato sódico, arcillas, ácido algínico, goma de guar, pulpa de cítricos, goma de agar, bentonita, celulosa y productos de madera, esponja natural, resinas de intercambio catiónico, carbonato de calcio, silicatos, carbonato sódico, poli(vinil-pirrolidona) reticulada (crospovidona), carboximetil almidón sódico (almidón glicolato sódico), carboximetil celulosa, carboximetil celulosa sódica reticulada (croscarmelosa), metilcelulosa, almidón pregelatinizado (almidón 1500), almidón microcristalino, almidón insoluble en agua, carboximetil celulosa de calcio, silicato de magnesio y aluminio (Veegum), lauril sulfato sódico, compuestos de amonio cuaternario, etc., y las combinaciones de los mismos.

Agentes tensioactivos y/o emulgentes a modo de ejemplo incluyen emulgentes naturales (por ejemplo, goma arábiga, goma de agar, ácido algínico, alginato sódico, tragacanto, chondrus, colesterol, xantano, pectina, gelatina, yema de huevo, caseína, grasa de lana, colesterol, cera, y lecitina), arcillas coloidales (por ejemplo, bentonita [silicato de aluminio] y Veegum [silicato de magnesio y aluminio]), derivados de aminoácidos de cadena larga, alcoholes de alto peso molecular (por ejemplo, alcohol estearílico, alcohol cetílico, alcohol oleílico, monoestearato de triacetina, diestearato de etilenglicol, monoestearato de glicerilo, y monoestearato de propilenglicol, alcohol polivinílico), carbómeros (por ejemplo, carboxi polimetileno, ácido poliacrílico, polímero de ácido acrílico, y polímero de carboxivinilo), carragenano, derivados celulósicos (por ejemplo, carboximetilcelulosa sódica, celulosa en polvo, hidroximetil celulosa, hidroxipropil celulosa, hidroxipropil metilcelulosa, metilcelulosa), ésteres de ácidos grasos de sorbitán (por ejemplo, monolaurato de polioxietileno sorbitán [Tween 20], polioxietileno sorbitán [Tween 60], monooleato de polioxietileno sorbitán [Tween 80], monopalmitato de sorbitán [Span 40], monoestearato de sorbitán [Span 60], triestearato de sorbitán [Span 65], monooleato de glicerilo, monooleato de sorbitán [Span 80]), ésteres de polioxietileno (por ejemplo, monoestearato de polioxietileno [Myrj 45], aceite de ricino hidrogenado de polioxietileno, aceite de ricino polietoxilado, estearato de polioximetileno, y Solutol), ésteres de ácidos grasos de sacarosa, ésteres de ácidos grasos de polietilenglicol (por ejemplo, Cremophor), éteres de polioxietileno, (por ejemplo, polioxietilén lauril éter [Brij 30]), poli(vinil-pirrolidona), monolaurato de dietilenglicol, oleato de trietanolamina, oleato sódico, oleato potásico, oleato de etilo, ácido oleico, laurato de etilo, lauril sulfato sódico, Pluronic F 68, Poloxamer 188, bromuro de cetrimonio, cloruro de cetilpiridinio, cloruro de benzalconio, docusato sódico, etc. y/o las combinaciones de los mismos.

Agentes aglutinantes a modo de ejemplo incluyen almidón (por ejemplo, almidón de maíz y pasta de almidón), gelatina, azúcares (por ejemplo, sacarosa, glucosa, dextrosa, dextrina, melaza, lactosa, lactitol, manitol, etc.), gomas naturales y sintéticas (por ejemplo, goma arábiga, alginato sódico, extracto de musgo de Irlanda, goma panwar, goma ghatti, mucílago de cáscaras de isapol, carboximetilcelulosa, metilcelulosa, etilcelulosa, hidroxietilcelulosa, hidroxipropil celulosa, hidroxipropil metilcelulosa, celulosa microcristalina, acetato de celulosa, poli(vinil-pirrolidona), silicato de magnesio y aluminio (Veegum), y arabogalactano de alerce), alginatos, óxido de polietileno, polietilenglicol, sales inorgánicas de calcio, ácido silícico, polimetacrilatos, ceras, agua, alcohol, etc., y/o las combinaciones de los mismos.

Conservantes a modo de ejemplo incluyen antioxidantes, agentes quelantes, conservantes antimicrobianos, conservantes antifúngicos, conservantes de alcohol, conservantes ácidos, y otros conservantes.

Antioxidantes a modo de ejemplo incluyen alfa tocoferol, ácido ascórbico, palmitato de ascorbilo, hidroxianisol butilado, hidroxitolueno butilado, monotioglicerol, metabisulfito potásico, ácido propiónico, galato de propilo, ascorbato sódico, bisulfito sódico, metabisulfito sódico, y sulfito sódico.

Agentes quelantes a modo de ejemplo incluyen ácido etilendiaminatetraacético (AEDT) y sales e hidratos del mismo (por ejemplo, edetato sódico, edetato disódico, edetato trisódico, edetato de calcio y disodio, edetato dipotásico, y similares), ácido cítrico y sales e hidratos del mismo (por ejemplo, monohidrato de ácido cítrico), ácido fumárico y sales e hidratos del mismo, ácido málico y sales e hidratos del mismo, ácido fosfórico y sales e hidratos del mismo, y ácido tartárico y sales e hidratos del mismo. Conservantes antimicrobianos a modo de ejemplo incluyen cloruro de benzalconio, cloruro de benzetonio, alcohol bencilico, bronopol, cetrimida, cloruro de cetilpiridinio, clorhexidina, clorobutanol, clorocresol, cloroxilenol, cresol, alcohol etílico, glicerina, hexetidina, imidurea, fenol, fenoxietanol, alcohol feniletílico, nitrato fenilmercuríco, propilenglicol, y timerosal.

Conservantes antifúngicos a modo de ejemplo incluyen butil parabeno, metil parabeno, etil parabeno, propil parabeno, ácido benzoico, ácido hidroxibenzoico, benzoato potásico, sorbato potásico, benzoato sódico, propionato sódico, y ácido sórbico.

Conservantes de alcohol a modo de ejemplo incluyen etanol, polietilenglicol, fenol, compuestos fenólicos, bisfenol, clorobutanol, hidroxibenzoato, y alcohol feniletílico.

Conservantes ácidos a modo de ejemplo incluyen vitamina A, vitamina C, vitamina E, beta-caroteno, ácido cítrico, ácido acético, ácido deshidroacético, ácido ascórbico, ácido sórbico, y ácido fitico.

Otros conservantes incluyen tocoferol, acetato de tocoferol, mesilato de deteroxima, cetrimida, hidroxianisol butilado (BHA), hidroxitolueno butilado (BHT), etilendiamina, lauril sulfato sódico (SLS), lauril éter sulfato sódico (SLES), bisulfito sódico, metabisulfito sódico, sulfito potásico, metabisulfito potásico, Glydant Plus, Phenonip, metilparabeno,

Germall 115, Germaben II, Neolone, Kathon, y Euxyl. En ciertas realizaciones, el conservante es un antioxidante. En otras realizaciones, el conservante es un agente quelante.

5 Agentes de tamponamiento a modo de ejemplo incluyen soluciones de tampón citrato, soluciones de tampón acetato, soluciones de tampón fosfato, cloruro de amonio, carbonato de calcio, cloruro de calcio, citrato de calcio, glubionato de calcio, gluceptato de calcio, gluconato de calcio, ácido D-gluconico, glicerofosfato de calcio, lactato de calcio, ácido propanoico, levulinato de calcio, ácido pentanoico, fosfato dibásico de calcio, ácido fosfórico, fosfato tribásico de calcio, hidróxido fosfato de calcio, acetato potásico, cloruro potásico, gluconato potásico, mezclas de potasio, fosfato dibásico de potasio, fosfato monobásico de potasio, mezclas de fosfato potásico, acetato sódico, bicarbonato sódico, cloruro sódico, citrato sódico, lactato sódico, fosfato dibásico de sodio, fosfato monobásico de sodio, mezclas de fosfato sódico, trometamina, hidróxido de magnesio, hidróxido de aluminio, ácido algínico, agua libre de pirógenos, solución salina isotónica, solución de Ringer, alcohol etílico, etc., y las combinaciones de los mismos.

15 Agentes lubricantes a modo de ejemplo incluyen estearato de magnesio, estearato de calcio, ácido esteárico, sílice, talco, malta, behanato de glicerilo, aceites vegetales hidrogenados, polietilenglicol, benzoato sódico, acetato sódico, cloruro sódico, leucina, lauril sulfato de magnesio, lauril sulfato sódico, etc., y las combinaciones de los mismos.

20 Aceites a modo de ejemplo incluyen aceites de almendra, semilla de albaricoque, aguacate, babassu, bergamota, semilla de grosella negra, borraja, cada, manzanilla, cáñola, alcaravea, carnauba, ricino, canela, manteca de cacao, coco, aceite de hígado de bacalao, café, maíz, semilla de algodón, emú, eucalipto, onagra, pescado, semilla de lino, geraniol, calabaza, semilla de uva, nuez de avellana, hisopo, miristato de isopropilo, jojoba, nuez de cucui, lavandina, lavanda, limón, verbena exótica, nuez de macadamia, malva, semilla de mango, semilla de hierba de la pradera, visón, nuez moscada, oliva, naranja, naranja amarga, palma, semilla de palma, semilla de melocotón, cacahuete, semilla de adormidera, semilla de calabaza, colza, salvado de arroz, romero, cártamo, madera de sándalo, camelia sasanqua, escabeche, espinoso amarillo, sésamo, manteca de karité, silicona, haba de soja, girasol, árbol del té, caramillo, tsubaki, vetiver, nuez, y germen de trigo. Aceites a modo de ejemplo incluyen, pero no se limitan a, estearato de butilo, triglicérido caprílico, triglicérido cáprico, ciclometicona, sebacato de dietilo, dimeticona 360, miristato de isopropilo, aceite mineral, octildodecanol, alcohol oleílico, aceite de silicona, y las combinaciones de los mismos.

30 Las formas de dosificación líquida para administración oral y parenteral incluyen emulsiones, microemulsiones, soluciones, suspensiones, jarabes y elixires farmacéuticamente aceptables. Además de los ingredientes activos, las formas de dosificación líquida pueden comprender diluyentes inertes usados habitualmente en la técnica tales como, por ejemplo, agua u otros disolventes, agentes solubilizantes y emulgentes tales como alcohol etílico, alcohol isopropílico, carbonato de etilo, acetato de etilo, alcohol bencílico, benzoato de bencilo, propilenglicol, 1,3-butilenglicol, dimetilformamida, aceites (por ejemplo, aceites de semilla de algodón, cacahuete, maíz, germen, oliva, ricino, y sésamo), glicerol, alcohol tetrahidrofurfurílico, polietilenglicoles y ésteres de ácidos grasos de sorbitán, y las mezclas de los mismos. Además de los diluyentes inertes, las composiciones orales pueden incluir adyuvantes tales como agentes humectantes, agentes emulgentes y de suspensión, edulcorantes, aromatizantes, y agentes perfumantes. En ciertas realizaciones para administración parenteral, los conjugados de la invención se mezclan con agentes solubilizantes tales como Cremophor, alcoholes, aceites, aceites modificados, glicoles, polisorbatos, ciclodextrinas, polímeros, y combinaciones de los mismos.

40 Las preparaciones inyectables, por ejemplo, suspensiones inyectables estériles acuosas u oleaginosas se pueden formular de acuerdo con la técnica conocida usando agentes dispersantes o humectantes y agentes de suspensión. La preparación inyectable estéril puede ser una solución, suspensión o emulsión inyectable estéril en un diluyente o disolvente no tóxico parenteralmente aceptable tal como, por ejemplo, una solución en 1,3-butanol. Entre los vehículos y disolventes aceptables que se pueden emplear se encuentran agua, solución de Ringer, y solución de cloruro sódico U.S.P. e isotónica. Además, se emplean convencionalmente aceites estériles no volátiles como disolvente o medio de suspensión. Para este fin, se puede emplear cualquier aceite no volátil insípido incluyendo mono o diglicéridos sintéticos. Además, se usan ácidos grasos tales como ácido oleico en la preparación de inyectables.

50 Las formulaciones inyectables se pueden esterilizar, por ejemplo, por filtración a través de un filtro de retención bacteriana, o mediante la incorporación de agentes esterilizantes en forma de composiciones sólidas estériles que se pueden disolver o dispersar en agua estéril u otro medio inyectable estéril antes de su uso.

55 Con el fin de prolongar el efecto de un fármaco, a menudo es deseable ralentizar la absorción del fármaco desde la inyección subcutánea o intramuscular. Esto se puede conseguir mediante el uso de una suspensión líquida de material cristalino o amorfo con baja solubilidad en agua. La velocidad de absorción del fármaco depende entonces de su velocidad de disolución lo que, a su vez, puede depender del tamaño de cristal y la forma cristalina. Alternativamente, se consigue la absorción retardada de una forma del fármaco administrada por vía parenteral por disolución o suspensión del fármaco en un vehículo de aceite.

Las composiciones para administración rectal o vaginal son habitualmente supositorios que se pueden preparar por mezcla de los conjugados de la presente invención con excipientes o vehículos no irritantes adecuados tales como

manteca de cacao, polietilenglicol o una cera de supositorio que es sólida a la temperatura ambiente pero líquida a la temperatura corporal y por lo tanto se funde en el recto o la cavidad vaginal y se libera el ingrediente activo.

5 Las formas de dosificación sólida para administración oral incluyen cápsulas, comprimidos, píldoras, polvos, y gránulos. En tales formas de dosificación sólida, el ingrediente activo se mezcla con al menos un excipiente o vehículo inerte farmacéuticamente aceptable tal como citrato sódico o fosfato dicálcico y/o a) cargas y diluyentes tales como almidones, lactosa, sacarosa, glucosa, manitol, y ácido silícico, b) aglutinantes tales como, por ejemplo, carboximetilcelulosa, alginatos, gelatina, polivinilpirrolidona, sacarosa, y goma arábiga, c) humectantes tales como glicerol, d) agentes disgregantes tales como agar, carbonato de calcio, almidón de patata o tapioca, ácido algínico, ciertos silicatos, y carbonato sódico, e) agentes retardantes de solución tales como parafina, f) aceleradores de absorción tales como compuestos de amonio cuaternario, g) agentes humectantes tales como, por ejemplo, alcohol cetílico y monoestearato de glicerol, h) absorbentes tales como caolín y arcilla bentonita, e i) lubricantes tales como talco, estearato de calcio, estearato de magnesio, polietilenglicoles sólidos, lauril sulfato sódico, y las mezclas de los mismos. En el caso de cápsulas, comprimidos y píldoras, la forma de dosificación puede comprender agentes de tamponamiento.

15 Se pueden emplear composiciones sólidas de un tipo similar como cargas en cápsulas de gelatina de relleno duro y blando usando excipientes tales como lactosa o azúcar de leche así como polietilenglicoles de alto peso molecular y similares. Las formas de dosificación sólidas de comprimidos, grageas, cápsulas, píldoras, y gránulos se pueden preparar con revestimientos y cubiertas tales como revestimientos entéricos y otros revestimientos bien conocidos en la técnica de la formulación farmacéutica. Pueden comprender opcionalmente agentes opacificantes y pueden ser de una composición que libera el ingrediente o ingredientes activos solo o, preferentemente, en cierta parte del tracto intestinal, opcionalmente, de forma retardada. Ejemplos de composiciones para embebido que se pueden usar incluyen sustancias poliméricas y ceras. Se pueden emplear composiciones sólidas de un tipo similar como cargas en cápsulas de gelatina de relleno duro y blando usando excipientes tales como lactosa o azúcar de leche así como polietilenglicoles de alto peso molecular y similares.

25 Los ingredientes activos pueden estar en forma microencapsulada con uno o más excipientes como se ha indicado anteriormente. Las formas de dosificación sólidas de comprimidos, grageas, cápsulas, píldoras, y gránulos se pueden preparar con revestimientos y cubiertas tales como revestimientos entéricos, revestimientos de liberación controlada y otros revestimientos bien conocidos en la técnica de la formulación farmacéutica. En tales formas de dosificación sólidas el ingrediente activo se puede mezclar con al menos un diluyente inerte tal como sacarosa, lactosa o almidón. Tales formas de dosificación pueden comprender, como es práctica habitual, sustancias adicionales distintas de los diluyentes inertes, por ejemplo, lubricantes para formación de comprimidos y otros adyuvantes para formación de comprimidos tales como agentes de tamponamiento. Pueden comprender opcionalmente agentes opacificantes y pueden ser de una composición que libera el ingrediente o ingredientes activos solo o, preferentemente, en cierta parte del tracto intestinal, opcionalmente, de forma retardada. Ejemplos de composiciones para embebido que se pueden usar incluyen sustancias poliméricas y ceras.

30 Formas de dosificación para administración tópica y/o transdérmica de un compuesto de la presente invención pueden incluir pomadas, pastas, cremas, lociones, geles, polvos, soluciones, pulverizaciones, inhalaciones y/o parches. Generalmente, el ingrediente activo se mezcla en condiciones estériles con un vehículo farmacéuticamente aceptable y/o cualquier conservante y/o tampón necesarios según se pueda requerir. Además, la presente invención contempla el uso de parches transdérmicos, que a menudo tienen la ventaja añadida de proporcionar un suministro controlado de un ingrediente activo al cuerpo. Tales formas de dosificación se pueden preparar, por ejemplo, por disolución y/o dispensación del ingrediente activo en el medio apropiado. Además o alternativamente, se puede controlar la velocidad proporcionando una membrana de control de velocidad y/o dispersando el ingrediente activo en una matriz de polímero y/o gel.

45 Dispositivos adecuados para su uso en el suministro de las composiciones intradérmicas farmacéuticamente aceptables que se describen en la presente memoria incluyen dispositivos de aguja corta tales como los que se describen en los documentos de Patente de Estados Unidos con números 4.886.499; 5.190.521; 5.328.483; 5.527.288; 4.270.537; 5.015.235; 5.141.496; y 5.417.662. Las composiciones intradérmicas se pueden administrar mediante dispositivos que limitan la longitud de penetración eficaz de la aguja en la piel, tales como los que se describen en el documento de publicación PCT WO 99/34850 y los equivalentes funcionales de los mismos. Son adecuados dispositivos de inyección de chorro que suministran vacunas líquidas a la dermis a través de un inyector líquido de chorro y/o a través de una aguja que perfora la capa córnea y produce un chorro que alcanza la dermis. Los dispositivos de inyección de chorro se describen, por ejemplo, en los documentos Patente de Estados Unidos con números 5.480.381; 5.599.302; 5.334.144; 5.993.412; 5.649.912; 5.569.189; 5.704.911; 5.383.851; 5.893.397; 55 5.466.220; 5.339.163; 5.312.335; 5.503.627; 5.064.413; 5.520.639; 4.596.556; 4.790.824; 4.941.880; 4.940.460; y los documentos de publicación PCT WO 97/37705 y WO 97/13537. Son adecuados los dispositivos de suministro balístico de polvo/partículas que usan gas comprimido para acelerar la vacuna en forma de polvo a través de las capas exteriores de la piel hasta la dermis. Además o alternativamente, se puede usar jeringas convencionales en el método Mantoux clásico de administración intradérmica.

60 Formulaciones adecuadas para administración tópica incluyen, pero no se limitan a, preparaciones líquidas y/o semilíquidas tales como lineamientos, lociones, emulsiones de aceite en agua y/o de agua en aceite tales como

5 cremas, pomadas y/o pastas, y/o soluciones y/o suspensiones. Las formulaciones de administración tópica pueden comprender, por ejemplo, de aproximadamente 1 % a aproximadamente 10 % (p/p) de ingrediente activo, aunque la concentración del ingrediente activo puede ser tan alta como el límite de solubilidad del ingrediente activo en el disolvente. Las formulaciones para administración tópica pueden comprender además uno o más de los ingredientes adicionales que se describen en la presente memoria.

10 Una composición farmacéuticamente aceptable de la invención se puede preparar, envasar, y/o comercializar en una formulación adecuada para administración pulmonar a través de la cavidad bucal. Tal formulación puede comprender partículas secas que comprenden el ingrediente activo y que tienen un diámetro en el intervalo de aproximadamente 0,5 a aproximadamente 7 nanómetros o de aproximadamente 1 a aproximadamente 6 nanómetros. Tales composiciones están convenientemente en forma de polvos secos para su administración usando un dispositivo que comprende un depósito de polvo seco al que se puede dirigir una corriente de propelente para dispersar el polvo y/o usando un depósito de dispensación de disolvente/polvo autopropelente tal como un dispositivo que comprende el ingrediente activo disuelto y/o suspendido en un propelente de bajo punto de ebullición en un recipiente cerrado herméticamente. Tales polvos comprenden partículas en las que al menos un 98 % en peso de las partículas tiene un diámetro mayor que 0,5 nanómetros y al menos un 95 % en número de las partículas tiene un diámetro menor que 7 nanómetros. Alternativamente, al menos un 95 % en peso de las partículas tiene un diámetro mayor que 1 nanómetro y al menos un 90 % en número de las partículas tiene un diámetro menor que 6 nanómetros. Las composiciones de polvo seco pueden incluir un diluyente sólido en polvo fino tal como azúcar y se proporcionan convenientemente en forma de dosificación unitaria.

20 Los propelentes de bajo punto de ebullición incluyen generalmente propelentes líquidos que tienen un punto de ebullición por debajo de 65 °F (18 °C) a presión atmosférica. Generalmente, el propelente puede constituir de 50 a 99,9 % (p/p) de la composición, y el ingrediente activo puede constituir de 0,1 a 20 % (p/p) de la composición. El propelente puede comprender además ingredientes adicionales tales como un tensioactivo líquido no iónico y/o sólido aniónico y/o un diluyente sólido (que puede tener un tamaño de partícula del mismo orden que las partículas que comprenden en ingrediente activo).

30 Las composiciones farmacéuticamente aceptables de la invención formuladas para suministro pulmonar pueden proporcionar el ingrediente activo en forma de gotitas de una solución y/o suspensión. Tales formulaciones se pueden preparar, envasar, y/o comercializar en forma de soluciones y/o suspensiones alcohólicas acuosas y/o diluidas, opcionalmente estériles, que comprenden el ingrediente activo, y se pueden administrar convenientemente usando cualquier dispositivo de nebulización y/o atomización. Tales formulaciones pueden comprender además uno o más ingredientes adicionales que incluyen, pero no se limitan a, un agente aromatizante tal como sacarina sódica, un aceite volátil, un agente de tamponamiento, un agente tensioactivo, y/o un conservante tal como hidroxibenzoato de metilo. Las gotitas proporcionadas mediante esta vía de administración puede tener un diámetro medio en el intervalo de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 200 nanómetros.

35 Las formulaciones que se describen en la presente memoria que son útiles para suministro pulmonar son útiles para suministro intranasal de una composición farmacéuticamente aceptable de la invención. Otra formulación adecuada para administración intranasal es un polvo grueso que comprende el ingrediente activo y que tiene un tamaño medio de partícula de aproximadamente 0,2 a 500 micrómetros. Tal formulación se administra mediante la inhalación rápida a través del conducto nasal desde un depósito de polvo que se mantiene cerca de los orificios nasales.

40 Las formulaciones adecuadas para administración nasal pueden comprender, por ejemplo, de aproximadamente tan poco como 0,1 % (p/p) a tanto como 100 % (p/p) de ingrediente activo, y pueden comprender uno o más de los ingredientes adicionales que se describen en la presente memoria. Una composición farmacéuticamente aceptable de la invención se puede preparar, envasar y/o comercializar en una formulación adecuada para administración bucal. Tales formulaciones pueden estar, por ejemplo, en forma de comprimidos y/o grageas preparadas usando métodos convencionales, y pueden comprender, por ejemplo, de 0,1 a 20 % (p/p) de ingrediente activo, comprendiendo el resto una composición disoluble y/o degradable oralmente y, opcionalmente, uno o más de los ingredientes adicionales que se describen en la presente memoria. Alternativamente, las formulaciones adecuadas para administración bucal pueden comprender un polvo y/o una solución y/o suspensión aerosolizada y/o atomizada que comprende el ingrediente activo. Tales formulaciones en polvo aerosolizadas y/o atomizadas, cuando se dispersan, pueden tener un tamaño medio de partícula y/o de gotita en el intervalo de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 200 nanómetros, y pueden comprender además uno o más de los ingredientes adicionales que se describen en la presente memoria.

55 Una composición farmacéuticamente aceptable de la invención se puede preparar, envasar, y/o comercializar en una formulación adecuada para administración oftálmica. Tales formulaciones pueden estar, por ejemplo, en forma de gotas oculares que incluyen, por ejemplo, una solución y/o suspensión al 0,1/1,0% (p/p) del ingrediente activo en un vehículo líquido acuoso o aceitoso. Tales gotas pueden comprender además agentes de tamponamiento, sales, y/o uno o más de los otros ingredientes adicionales que se describen en la presente memoria. Otras formulaciones de administración oftálmica que son útiles incluyen las que comprenden el ingrediente activo en forma microcristalina y/o en una preparación liposomal. Se contempla que las gotas de oídos y/o las gotas oculares están dentro del alcance de la presente invención.

60

Aunque las descripciones de las composiciones farmacéuticamente aceptables que se proporcionan en la presente memoria se dirigen principalmente a composiciones farmacéuticas que son adecuadas para la administración a seres humanos, los expertos en la materia entenderán que tales composiciones son generalmente adecuadas para la administración a animales de todos los tipos. Se comprende bien la modificación de las composiciones farmacéuticamente aceptables adecuadas para la administración a seres humanos con el fin de hacer las composiciones adecuadas para la administración a diversos animales, y los expertos habituales en farmacología veterinaria pueden diseñar y/o llevar a cabo tal modificación con la experimentación habitual.

También se proporcionan kits que comprenden uno o más compuestos de la invención (o sales farmacéuticamente aceptables o profármacos de los mismos), y/o una o más composiciones farmacéuticamente aceptables como se describen en la presente memoria. Los kits se proporcionan habitualmente en un recipiente adecuado (por ejemplo, un envase de papel de aluminio, plástico, o cartón). En ciertas realizaciones, el kit puede incluir uno o más excipientes farmacéuticos, aditivos farmacéuticos, agentes terapéuticamente activos, y similares, como se describen en la presente memoria. En ciertas realizaciones, el kit puede incluir medios para la administración apropiada, tales como, por ejemplo, vasos graduados, jeringas, agujas, adyuvantes de limpieza, y similares. En ciertas realizaciones, el kit puede incluir instrucciones para la administración apropiada y/o la preparación para la administración apropiada.

Métodos de tratamiento

La presente invención también proporciona métodos para el tratamiento de un trastorno mediado por FAAH mediante la administración de una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de cualquiera de las fórmulas I, Ia, Ib, II, IIa, IIb, III, IV, IVa, IVb, V, Va, Vb, VI, VIa, VIb, VII, VIIa, VIIb, VIII, VIIIa, VIIIb, IX, IXa, IXb, X, Xa, Xb, XI, XIa, XIb, XII, XIIa, XIIb, XIII, XIIIa, XIIIb, XIV, XIVa, XIVb, XV, XVa, o XVb, o una sal farmacéuticamente aceptable, solvato o mezcla del mismo, a un sujeto con necesidad del mismo.

Además, la presente invención proporciona métodos para la inhibición de FAAH en un sujeto por administración de una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de cualquiera de las fórmulas I, Ia, Ib, II, IIa, IIb, III, IV, IVa, IVb, V, Va, Vb, VI, VIa, VIb, VII, VIIa, VIIb, VIII, VIIIa, VIIIb, IX, IXa, IXb, X, Xa, Xb, XI, XIa, XIb, XII, XIIa, XIIb, XIII, XIIIa, XIIIb, XIV, XIVa, XIVb, XV, XVa, o XVb, o una sal farmacéuticamente aceptable, solvato o mezcla del mismo, a un sujeto con necesidad del mismo.

Como se usa en la presente memoria, y a menos que se indique otra cosa, los términos "tratar", "tratando" y "tratamiento" contemplan una acción que se produce mientras que un sujeto padece la enfermedad, afección, o trastorno especificado, que reduce la gravedad de la enfermedad o el trastorno, o retrasa o ralentiza el desarrollo de la enfermedad o el trastorno. El tratamiento puede ser a través de una terapia profiláctica o terapéutica.

Como se usa en la presente memoria, y a menos que se indique otra cosa, una "cantidad terapéuticamente eficaz" de un compuesto es una cantidad suficiente para proporcionar un beneficio terapéutico en el tratamiento o administración de una enfermedad, trastorno, o afección, o para retrasar o minimizar uno o más síntomas asociados con la enfermedad, trastorno, o afección. Una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto significa una cantidad de agente terapéutico, solo o en combinación con otras terapias, que proporciona un beneficio terapéutico en el tratamiento o administración de la enfermedad o afección. La expresión "cantidad terapéuticamente eficaz" puede incluir una cantidad que mejora la terapia global, reduce o evita síntomas o causas de la enfermedad, trastorno, o afección, o aumenta la eficacia terapéutica de otro agente terapéutico. La cantidad terapéuticamente eficaz en un sujeto variará dependiendo del compuesto, la enfermedad y su gravedad, y la edad, peso, etc., del sujeto que se va a tratar. En algunas realizaciones, una "cantidad terapéuticamente eficaz" puede incluir una "cantidad profilácticamente eficaz".

Como se usa en la presente memoria, y a menos que se indique otra cosa, una "cantidad profilácticamente eficaz" de un compuesto es una cantidad suficiente para prevenir una enfermedad, trastorno, o afección, o uno o más síntomas asociados con la enfermedad, trastorno, o afección, o prevenir su reaparición. Una cantidad profilácticamente eficaz de un compuesto significa una cantidad de un agente terapéutico, solo o en combinación con otros agentes, que proporciona un beneficio profiláctico en la prevención de la enfermedad. La expresión "cantidad profilácticamente eficaz" puede incluir una cantidad que mejora la profilaxis global o aumenta la eficacia profiláctica de otro agente profiláctico.

Como se usa en la presente memoria, y a menos que se indique otra cosa, los términos "administrar", "administrando" y "administración" incluyen prevenir la reaparición de la enfermedad, trastorno, o afección especificada en un sujeto que ya ha padecido la enfermedad o trastorno, y/o alargar el tiempo que el sujeto que ha padecido la enfermedad, trastorno, o afección permanece en remisión. Los términos incluyen modular el umbral, desarrollo y/o duración de la enfermedad, trastorno o afección, o cambiar la forma en que el sujeto responde a la enfermedad, trastorno, o afección.

El término "sujeto" se define en la presente memoria para que incluya animales tales como mamíferos, que incluyen, pero no se limitan a, primates (por ejemplo, seres humanos (por ejemplo, machos, hembras, bebés, niños, adolescentes, adultos, ancianos, etc.)), vacas, ovejas, cabras, caballos, perros, gatos, pájaros, conejos, ratas,

ratones y similares. En realizaciones preferentes, el sujeto es un ser humano.

5 En otras realizaciones, la presente invención proporciona un método para la inhibición de FAAH en una muestra biológica que comprende la etapa de poner en contacto dicha muestra con un compuesto de cualquiera de las fórmulas I, Ia, Ib, II, IIa, IIb, III, IV, IVa, IVb, V, Va, Vb, VI, VIa, VIb, VII, VIIa, VIIb, VIII, VIIIa, VIIIb, IX, IXa, IXb, X, Xa, Xb, XI, XIa, XIb, XII, XIIa, XIIb, XIII, XIIIa, XIIIb, XIV, XIVa, XIVb, XV, XVa, o XVb, o una sal farmacéuticamente aceptable, solvato o mezcla del mismo.

10 Las expresiones "afecciones mediadas por FAAH", "enfermedades mediadas por FAAH", y "trastornos mediados por FAAH", que se usan de forma intercambiable, incluyen, pero no se limitan a, afecciones dolorosas, enfermedades dolorosas o trastornos dolorosos, trastornos inflamatorios, trastornos inmunes, depresión, ansiedad, trastornos relacionados con ansiedad, trastornos del sueño, conductas alimentarias, trastornos del movimiento, glaucoma, neuroprotección y enfermedad cardiovascular. Los términos "enfermedad", "trastorno", y "afección" se usan de forma intercambiable.

15 En ciertas realizaciones, el trastorno mediado por FAAH es un trastorno doloroso. Como se usa en la presente memoria, un "trastorno doloroso" incluye, pero no se limita a, dolor neuropático (por ejemplo, dolor neuropático periférico), dolor central, dolor por desaferenciación, dolor crónico (por ejemplo, dolor crónico nociceptivo, y otras formas de dolor crónico tales como dolor posoperatorio), estímulo de receptores nociceptivos, dolor agudo (por ejemplo, dolor agudo fantasma y transitorio), dolor no inflamatorio, dolor inflamatorio, dolor asociado con cáncer, dolor por herida, dolor por quemadura, dolor posoperatorio, dolor asociado con procedimientos médicos, dolor artrítico (por ejemplo, dolor asociado con artritis reumatoide, osteoartritis), dolor lumbosacro, dolor musculoesquelético, dolor de cabeza, migraña, dolor muscular, dolor de la parte baja de la espalda y del cuello, dolor de muelas y similares.

25 En ciertas realizaciones, el trastorno doloroso es dolor neuropático. El término "dolor neuropático" se refiere un dolor que resulta de la lesión de un nervio. El dolor neuropático se distingue del dolor nociceptivo, que es el dolor causado por lesión tisular que implica pequeños nervios cutáneos o pequeños nervios en los músculos o el tejido conectivo. En dolor neuropático es habitualmente de larga duración o crónico y a menudo se desarrolla en días o meses después de una lesión tisular aguda inicial. El dolor neuropático puede implicar dolor persistente espontáneo así como alodinia, que es un dolor en respuesta a un estímulo que normalmente no es doloroso. El dolor neuropático también se caracteriza por hiperalgesia, en la que hay una respuesta acentuada a un estímulo doloroso que normalmente es trivial, tal como un pinchazo de alfiler. Las afecciones de dolor neuropático pueden desarrollar posteriormente lesión neuronal y el dolor resultante puede persistir durante meses o años, incluso después de que la lesión original se haya curado. La lesión neuronal se puede producir en los nervios periféricos, raíces dorsales, médula espinal o ciertas regiones del cerebro. Las afecciones de dolor neuropático incluyen: neuropatía diabética; ciática; dolor no específico en la parte baja de la espalda; dolor por esclerosis múltiple; fibromialgia; neuropatía relacionada con VIH; neuralgia, tal como neuralgia postherpética y neuralgia del trigémino; y dolor resultante de traumatismos físicos, amputación, cáncer, dolor inducido por quimioterapia, quimioterapia, cirugía, procedimientos médicos invasivos, toxinas, quemaduras, infección, o afecciones inflamatorias crónicas. El dolor neuropático puede ser resultado de un trastorno de los nervios periféricos tal como neuroma; compresión nerviosa; aplastamiento de un nervio, estiramiento de un nervio o transección incompleta de un nervio; mononeuropatía o polineuropatía. El dolor neuropático también puede ser resultado de un trastorno tal como compresión de los ganglios basales; inflamación de la médula espinal; contusión, tumor o hemisección de la médula espinal; tumores en el tronco del encéfalo, tálamo o corteza cerebral; o traumatismo del tronco del encéfalo, tálamo o corteza cerebral.

45 Los síntomas del dolor neuropático son heterogéneos y a menudo se describen como dolor punzante y lacerante, o dolor urente continuado. Además, existe dolor asociado con sensaciones normalmente no dolorosas tales como "alfileres y agujas" (parestesias y disestesias), aumento de la sensibilidad al tacto (hiperestesia), sensación dolorosa después de una estimulación inocua (alodinia dinámica, estática o térmica), aumento de la sensibilidad a estímulos nocivos (hiperalgesia térmica, fría, mecánica), sensación de dolor continuado después de la retirada del estímulo (hiperpatía) o ausencia o déficit de rutas sensoriales selectivas (hipoalgesia).

50 En ciertas realizaciones, el trastorno doloroso es dolor no inflamatorio y/o dolor inflamatorio. Los tipos de dolor no inflamatorio incluyen, sin limitación, dolor neuropático periférico (por ejemplo, dolor causado por una lesión o disfunción en el sistema nervioso periférico), dolor central (por ejemplo, dolor causado por una lesión o disfunción en sistema nervioso central), dolor por desaferenciación (por ejemplo, dolor debido a la pérdida de entrada sensorial al sistema nervioso central), dolor nociceptivo crónico (por ejemplo, ciertos tipos de dolor por cáncer), estímulos nocivos de receptores nociceptivos (por ejemplo, dolor que se siente en respuesta a daño tisular o daño tisular inminente), dolor fantasma (por ejemplo, dolor que siente en una parte del cuerpo que ya no existe, tal como un miembro que ha sido amputado), dolor que sienten los pacientes psiquiátricos (por ejemplo, dolor donde no puede existir ninguna causa física), y dolor errante (por ejemplo, en el que el dolor cambia repetidamente de localización en el cuerpo). En ciertas realizaciones, el dolor no inflamatorio y/o el dolor inflamatorio se asocian con trastornos tales como enfermedades inflamatorias (por ejemplo, enfermedades autoinmunes).

60 En ciertas realizaciones, el trastorno mediado por FAAH es un trastorno inflamatorio. La expresión "trastornos inflamatorios" se refiere a las enfermedades y afecciones que se caracterizan por signos de dolor (dolor, de la

generación de sustancias nocivas y el estímulo de nervios), calor (calor, de la vasodilatación), enrojecimiento (rubor, de la vasodilatación y el aumento del flujo sanguíneo), hinchazón (tumor, del flujo de entrada excesivo o el flujo de salida restringido de fluido), y/o pérdida de función (*functio laesa*, que puede ser parcial o completa, temporal o permanente). Los trastornos inflamatorios incluyen, sin limitación, los que afectan a los vasos sanguíneos (por ejemplo, poliarteritis, arteritis temporal); articulaciones (por ejemplo, artritis: cristalina, osteoartritis, psoriática, reactiva, reumatoide, síndrome de Reiter); tracto gastrointestinal (por ejemplo, enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa); piel (por ejemplo, dermatitis); o múltiples órganos y tejidos (por ejemplo, lupus eritematoso sistémico). Los trastornos inflamatorios incluyen, pero no se limitan a, inflamación asociada con enfermedades vasculares, migraña dolores de cabeza, dolores de cabeza por tensión, arteritis, tiroiditis, anemia aplásica, enfermedad de Hodgkin, escleroderma, fiebre reumática, diabetes del tipo I, miastenia gravis, sarcoidosis, síndrome nefrótico, síndrome de Behcet, polimiositis, gingivitis, hipersensibilidad, conjuntivitis, esclerosis múltiple, e isquemia (por ejemplo, isquemia de miocardio), y similares. Los compuestos y composiciones pueden ser útiles para el tratamiento de neuroinflamación asociada con trastornos cerebrales (por ejemplo, enfermedad de Parkinson y enfermedad de Alzheimer) e inflamación crónica asociada con lesión por radiación craneal. Los compuestos pueden ser útiles para el tratamiento de afecciones inflamatorias agudas (por ejemplo, afecciones resultantes de infección) y afecciones inflamatorias crónicas (por ejemplo, afecciones resultantes de asma, artritis y enfermedad inflamatoria del intestino). Los compuestos también pueden ser útiles en el tratamiento de inflamación asociada con traumatismos y mialgia no inflamatoria. La inflamación adopta numerosas formas e incluye, pero no se limita a, inflamación aguda, adhesiva, atrófica, catarral, crónica, cirrótica, difusa, diseminada, exudativa, fibrinosa, fibrosante, focal, granulomatosa, hiperplásica, hipertrófica, intersticial, metastásica, necrótica, obliterante, parenquimatosa, plástica, productiva, proliferativa, pseudomembranosa, purulenta, esclerosante, seroplásica, serosa, simple, específica, subaguda, supurativa, tóxica, traumática, y/o ulcerativa.

En ciertas realizaciones, el trastorno mediado por FAAH es un trastorno inmune. Los trastornos inmunes, tales como las enfermedades autoinmunes, incluyen, pero no se limitan a, artritis (incluyendo artritis reumatoide, espondiloartopatías, artritis gotosa, enfermedades degenerativas de las articulaciones tales como osteoartritis, lupus eritematoso sistémico, síndrome de Sjogren, espondilitis anquilosante, espondilitis indiferenciada, enfermedad de Behcet, anemias hemolíticas autoinmunes, esclerosis múltiple, esclerosis lateral amiotrófica, amilosis, artritis aguda dolorosa de hombro, psoriática, y juvenil), asma, aterosclerosis, osteoporosis, bronquitis, tendinitis, bursitis, trastornos inflamatorios de la piel (por ejemplo, psoriasis, eccema, quemaduras, dermatitis), enuresis, enfermedad eosinofílica, trastornos gastrointestinales (por ejemplo, enfermedad inflamatoria del intestino (IBD), úlceras pépticas, enteritis regional, diverticulitis, sangrado gastrointestinal, enfermedad de Crohn, gastritis, diarrea, síndrome del intestino irritable y colitis ulcerosa), y trastornos que mejoran con un agente gastroprocinético (por ejemplo, íleo, íleo posoperatorio y íleo durante sepsis; enfermedad de reflujo gastroesofágico (GORD, o su sinónimo GERD); esofagitis eosinofílica, gastroparesis tal como gastroparesis diabética; intolerancias alimentarias y alergias alimentarias y otros trastornos funcionales del intestino, tales como dispepsia no ulcerativa (NUD) y dolor de pecho no cardíaco (NCCP, incluyendo costocondritis)).

En ciertas realizaciones, el trastorno inmune es un trastorno gastrointestinal. En algunas realizaciones, el trastorno inmune es enfermedad inflamatoria del intestino (por ejemplo, enfermedad de Crohn y/o colitis ulcerosa), úlceras pépticas, enteritis regional, diverticulitis, sangrado gastrointestinal, enfermedad de Crohn, gastritis, diarrea, síndrome del intestino irritable y colitis ulcerosa. En otras realizaciones, el trastorno inmune es enfermedad inflamatoria del intestino (IBD).

En ciertas realizaciones, el trastorno mediado por FAAH es un trastorno de la piel. En algunas realizaciones, el trastorno de la piel es prurito (picor), psoriasis, eccema, quemaduras o dermatitis. En ciertas realizaciones, el trastorno de la piel es psoriasis. En ciertas realizaciones, el trastorno de la piel es prurito.

En ciertas realizaciones, el trastorno mediado por FAAH es ansiedad. "Ansiedad", como se usa en la presente memoria, incluye, pero no se limita a, ansiedad y trastornos o afecciones de ansiedad, tales como, por ejemplo, ansiedad clínica, trastorno de pánico, agorafobia, trastorno generalizado de ansiedad, fobia específica, fobia social, trastorno obsesivo-compulsivo, trastorno de estrés agudo, y trastorno de estrés postraumático; y trastornos de ajuste con características ansiosas, trastornos de ansiedad asociados con depresión, trastornos de ansiedad debidos a afecciones médicas generales, y trastornos de ansiedad inducidos por sustancias. Este tratamiento también puede ser para inducir o estimular el sueño en un paciente (por ejemplo, un paciente con ansiedad).

En ciertas realizaciones, el trastorno mediado por FAAH es un trastorno del sueño. Los "trastornos del sueño" incluyen, pero no se limitan a, insomnio, apnea del sueño, síndrome de las piernas inquietas (RLS), síndrome de la fase del sueño retrasada (DSPS), síndrome de movimientos periódicos de las piernas (PLMD), síndrome de hipopnea, síndrome de comportamiento de movimiento ocular rápido (RBD), trastorno del sueño por turno de trabajo (SWSD), y problemas del sueño (por ejemplo, parasomnias) tales como pesadillas, terrores nocturnos, hablar en sueños, *head banging* (movimientos anteroposteriores de la cabeza), roncar, y apretar la mandíbula y/o rechinar los dientes (bruxismo).

En ciertas realizaciones, el trastorno mediado por FAAH es depresión. "Depresión", como se usa en la presente memoria, incluye, pero no se limita a, trastornos o afecciones depresivas, tales como, por ejemplo, trastornos depresivos mayores (depresión unipolar), trastornos distímicos (depresión crónica, leve) y trastornos bipolares

(maníaco-depresivos). La depresión puede ser depresión clínica o subclínica.

En ciertas realizaciones, el trastorno mediado por FAAH es conducta alimentaria. "Conducta alimentaria", como se usa en la presente memoria, incluye, pero no se limita a, trastornos de la alimentación (por ejemplo, anorexias y caquexias de diversas naturalezas, exceso de alimentación que conduce a la obesidad), pérdida de peso asociada con cáncer, pérdida de peso asociada con otras afecciones médicas generales, pérdida de peso asociada con retraso en el desarrollo, y otras afecciones debilitantes. Los compuestos que se desvelan en la presente memoria también se pueden usar para reducir la grasa corporal y para el tratamiento o la prevención de obesidad en un mamífero. Los compuestos que se desvelan en la presente memoria también se pueden usar para la prevención o el tratamiento de las enfermedades asociadas con estas afecciones de la salud.

En ciertas realizaciones, el trastorno mediado por FAAH es un trastorno del movimiento. En otras realizaciones, el trastorno mediado por FAAH es glaucoma. En otras realizaciones más, el trastorno mediado por FAAH es neuroprotección. En aún otras realizaciones más, el trastorno mediado por FAAH es enfermedad cardiovascular.

Administración

Los compuestos proporcionados se pueden administrar usando cualquier cantidad y cualquier vía de administración eficaz para el tratamiento. La cantidad exacta requerida variará de sujeto en sujeto, dependiendo de la especie, edad, y estado general de salud del sujeto, y la gravedad de la infección, la composición particular, su modo de administración, su modo de actividad, y similares.

Los compuestos proporcionados en la presente memoria se formulan habitualmente en formas de dosificación unitaria para facilidad de administración y uniformidad de dosificación. Sin embargo, se entenderá que el médico asistente decidirá el uso diario total de las composiciones de la presente invención dentro del alcance del juicio médico razonable. El nivel específico de la dosis terapéuticamente eficaz para cualquier sujeto u organismo en particular dependerá de una diversidad de factores que incluyen la enfermedad, trastorno, o afección que se va a tratar y la gravedad del trastorno; la actividad del ingrediente activo específico empleado; la composición específica empleada; la edad, peso corporal, estado general de salud, sexo y dieta del sujeto; el período de administración, vía de administración, y velocidad de excreción del ingrediente activo específico empleado; la duración del tratamiento; los fármacos usados en combinación o coincidentes con el ingrediente activo específico empleado; y factores similares bien conocidos en la técnica médica.

Los compuestos y composiciones proporcionados en la presente memoria se pueden administrar por cualquier vía, incluyendo oral, intravenosa, intramuscular, intraarterial, intramedular, intratecal, subcutánea, intraventricular, transdérmica, interdérmica, rectal, intravaginal, intraperitoneal, tópica (en forma de polvos, pomadas, cremas, y/o gotas), mucosa, nasal, bucal, enteral, sublingual; por instilación intratraqueal, instilación bronquial, y/o inhalación; y/o en forma de una pulverización oral, pulverización nasal, y/o aerosol. Las vías contempladas específicamente son inyección intravenosa sistémica, administración regional a través de suministro sanguíneo y/o linfático, y/o administración directa en un lugar afectado. En general, la vía más apropiada de administración dependerá de una diversidad de factores que incluyen la naturaleza del agente (por ejemplo, su estabilidad en el entorno del tracto gastrointestinal), el estado de salud del sujeto (por ejemplo, si el sujeto puede tolerar la administración oral), etc.

La cantidad exacta de un compuesto requerida para conseguir una cantidad terapéuticamente eficaz variará de sujeto a sujeto, dependiendo, por ejemplo, de la especie, edad, y estado general de salud del sujeto, la gravedad de los efectos secundarios o el trastorno, la identidad del compuesto o compuestos particulares, el modo de administración, y similares. La dosificación deseada se puede suministrar tres veces al día, dos veces al día, una vez al día, cada dos días, cada tres días, cada semana, cada dos semanas, cada tres semanas, o cada cuatro semanas. En ciertas realizaciones, la dosificación deseada se puede suministrar usando múltiples administraciones (por ejemplo, dos, tres, cuatro, cinco, seis, siete, ocho, nueve, diez, once, doce, trece, catorce, o más administraciones).

En ciertas realizaciones, una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto para la administración una o más veces al día a un adulto humano de 70 kg puede comprender de aproximadamente 0,0001 mg a aproximadamente 1000 mg de un compuesto de la invención por forma de dosificación unitaria. Por ejemplo, una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la presente invención puede comprender aproximadamente 0,01 mg, aproximadamente 0,5 mg, aproximadamente 1 mg, aproximadamente 2 mg, aproximadamente 3 mg, aproximadamente 5 mg, aproximadamente 10 mg, aproximadamente 25 mg, aproximadamente 50 mg, aproximadamente 70 mg, aproximadamente 100 mg, aproximadamente 200 mg, aproximadamente 300 mg, aproximadamente 400 mg, aproximadamente 500 mg, aproximadamente 600 mg, aproximadamente 700 mg, aproximadamente 800 mg, aproximadamente 900 mg, o aproximadamente 1000 mg dependiendo del compuesto, la enfermedad y su gravedad, y la edad, peso, etc., del sujeto que se va a tratar. Se entenderá que los intervalos de dosis que se describen en la presente memoria proporcionan una orientación para la administración de las composiciones farmacéuticamente aceptables proporcionadas a un adulto. La cantidad a administrar, por ejemplo, a un niño o un adolescente se puede determinar por el médico practicante o el experto en la materia y puede ser inferior o igual a la que se administra a un adulto.

También se entenderá que un compuesto o composición, como se describe en la presente memoria, se puede administrar en combinación con uno o más agentes terapéuticamente activos adicionales. El compuesto composición se puede administrar simultáneamente, anteriormente, o posteriormente a uno o más agentes terapéuticamente activos adicionales. En general, cada agente se administrará con una dosis y/o un programa de tiempo determinado para ese agente. Además, se entenderá que el agente terapéuticamente activo adicional utilizado en esta combinación se puede administrar conjuntamente en una composición individual o se puede administrar separadamente en diferentes composiciones. La combinación particular a emplear en un régimen tendrá en cuenta la compatibilidad del compuesto de la invención con el agente terapéuticamente activo adicional y/o el efecto terapéutico deseado que se ha de conseguir. En general, se espera que los agentes terapéuticamente activos adicionales utilizados en combinación se utilicen en niveles que no excedan los niveles en los que se utilizan individualmente. En algunas realizaciones, los niveles utilizados en combinación serán inferiores a los que se utilizan individualmente.

Los compuestos o composiciones se pueden administrar en combinación con agentes que mejoren su biodisponibilidad, reduzcan y/o modifiquen su metabolismo, inhiban su excreción, y/o modifiquen su distribución dentro del cuerpo. También se entenderá que la terapia empleada puede conseguir un efecto deseado para el mismo trastorno (por ejemplo, un compuesto se puede administrar en combinación con un agente antiinflamatorio, antiansiedad y/o antidepresivo, etc.), y/o puede conseguir diferentes efectos (por ejemplo, control de efectos secundarios adversos).

Agentes activos a modo de ejemplo incluyen, pero no se limitan a, agentes anticancerígenos, antibióticos, agentes antivirales, anestésicos, anticoagulantes, inhibidores de una enzima, agentes esteroides, agentes antiinflamatorios esteroideos y no esteroideos, antihistamínicos, agentes inmunosupresores, agentes antineoplásicos, antígenos, vacunas, anticuerpos, sedantes descongestivos, opioides, agentes de alivio del dolor, analgésicos, antipiréticos, hormonas, prostaglandinas, agentes progestacionales, agentes antiglaucoma, agentes oftálmicos, anticolinérgicos, antidepresivos, antipsicóticos, hipnóticos, tranquilizantes, anticonvulsiantes, relajantes musculares, antiespasmódicos, contracturantes musculares, bloqueantes de canales, agentes mióticos, agentes antisecretores, agentes antitrombóticos, anticoagulantes, anticolinérgicos, agentes bloqueantes β -adrenérgicos, diuréticos, agentes activos cardiovasculares, agentes vasoactivos, agentes vasodilatadores, agentes antihipertensivos, agentes angiogénicos, moduladores de las interacciones célula-matriz extracelular (por ejemplo, inhibidores del crecimiento celular y moléculas antiadhesión), o inhibidores/intercaladores de ADN, ARN, interacciones proteína-proteína, interacciones proteína-receptor, etc. Los agentes activos incluyen moléculas orgánicas pequeñas tales como compuestos farmacológicos (por ejemplo, compuestos aprobados por la Food and Drugs Administration según se proporcionan en el Code of Federal Regulations (CFR)), péptidos, proteínas, carbohidratos, monosacáridos, oligosacáridos, polisacáridos, nucleoproteínas, mucoproteínas, lipoproteínas, polipéptidos o proteínas sintéticas, moléculas pequeñas unidas a proteínas, glicoproteínas, esteroides, ácidos nucleicos, ADN, ARN, nucleótidos, nucleósidos, oligonucleótidos, oligonucleótidos antisentido, lípidos, hormonas, vitaminas y células.

En ciertas realizaciones, el agente terapéuticamente activo adicional es un agente de alivio del dolor. En otras realizaciones, el agente terapéuticamente activo adicional es un agente antiinflamatorio.

Métodos de determinación de la actividad biológica

Los métodos de determinación de la actividad de los compuestos que se proporcionan en la presente memoria para diversos usos terapéuticos se conocen la técnica. Estos incluyen, pero no se limitan a, análisis sistemático de alto rendimiento para identificar compuestos que se unen a y/o modulan la actividad de FAAH aislada, así como modelos de terapias *in vitro* e *in vivo*.

Los ensayos útiles para el análisis sistemático de los compuestos que se proporcionan en la presente memoria pueden detectar la unión del inhibidor a FAAH o la liberación de un producto de reacción (por ejemplo, amida de ácidos grasos o etanolamina) producido por la hidrólisis de un sustrato tal como oleoiletanolamida o ananadamida. El sustrato se puede marcar para facilitar la detección de los productos de reacción liberados. El documento de Patente de Estados Unidos N° 5.559.410 desvela métodos de análisis sistemático de alto rendimiento para proteínas, y los documentos de Patente de Estados Unidos con números 5.576.220 y 5.541.061 desvelan métodos de análisis sistemático de alto rendimiento para la unión ligando/anticuerpo.

Los métodos para el análisis sistemático de inhibidores de FAAH para un efecto antinociceptivo se conocen en la técnica. Por ejemplo, los compuestos se pueden ensayar en el ensayo de placa caliente en ratón y el ensayo de formalina en ratón, y se pueden medir las reacciones nociceptivas al daño tisular térmico o químico (por ejemplo, véase el documento de Patente de Estados Unidos N° 6.326.156 para una descripción de los métodos de análisis sistemático para actividad antinociceptiva; véase también Cravatt *et al. Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* (2001) 98:9371-9376).

Dos modelos animales de ansiedad validados farmacológicamente son el ensayo del laberinto en cero elevado, y el ensayo de emisión ultrasónica inducida por aislamiento. El laberinto en cero consiste en una plataforma anular elevada con dos cuadrantes abiertos y dos cerrados y se basa en el conflicto entre el instinto del animal para explorar su entorno y su temor a los espacios abiertos (véase, por ejemplo, Bickerdike, M. J. *et al., Eur. J.*

Pharmacol, (994) 271, 403-411; Shepherd, J. K. *et al.*, *Psychopharmacology*, (1994) 116, 56-64). Los fármacos ansiolíticos usados clínicamente, tales como las benzodiazepinas, aumentan la proporción del tiempo transcurrido, y el número de entradas realizadas, en los compartimentos abiertos.

5 Un segundo ensayo para un compuesto antiansiedad es el modelo de emisión de vocalización ultrasónica, que mide el número de vocalizaciones inducidas por estrés emitidas por crías de rata retiradas de su madriguera (véase, por ejemplo, Insel, T. R. *et al.*, *Pharmacol. Biochem. Behav.*, 24,1263-1267 (1986); Miczek, K. A. *et al.*, *Psychopharmacology*, 121, 38-56 (1995); Winslow, J. T. *et al.*, *Biol. Psychiatry*, 15, 745-757 (1991).

10 El efecto de los compuestos que se proporcionan en la presente memoria en el tratamiento de la depresión se puede ensayar con el modelo de anhedonia inducida por estrés leve crónico en ratas. Este modelo se basa en la observación de que el estrés leve crónico causa una disminución gradual en la susceptibilidad a las recompensas, por ejemplo, el consumo de sacarosa, y que su disminución es inversamente proporcional a la dosis en un tratamiento crónico con antidepresivos. Véase, por ejemplo, Willner, Paul, *Psychopharmacology*, 1997,134, 319-329.

15 Otro ensayo para la actividad antidepresiva es el ensayo de natación forzada (*Nature* 266, 730-732,1977). En este ensayo, se administra a los animales un agente 30 o 60 minutos antes de colocarse en un recipiente de agua, y se registra el tiempo durante el que permanecen inmóviles. La disminución en el tiempo de inmovilidad de los ratones es indicativa de actividad antidepresiva.

20 Un ensayo similar para la actividad antidepresiva es el ensayo de suspensión caudal en ratón (*Psychopharmacology*, 85, 367-370, 1985). En este ensayo, se administra a los animales un agente 30 o 60 minutos antes de suspenderse por la cola, y se registra el tiempo de inmovilidad. Un descenso en el tiempo de inmovilidad en los ratones es indicativo de actividad antidepresiva.

Están disponibles modelos animales para la evaluación de la actividad anticonvulsiva de los compuestos de ensayo (véanse, por ejemplo, los documentos de Patente de Estados Unidos con números 6.309.406 y 6.326.156).

25 Se ha informado que la inhibición de FAAH induce el sueño en los animales de ensayo (véase, por ejemplo, el documento de Patente de Estados Unidos N° 6.096.784). Los métodos para el estudio de compuestos que inducen el sueño se conocen en la técnica (véanse, por ejemplo, los documentos de Patente de Estados Unidos con números 6.096.784 y 6.271.015). Los compuestos se pueden administrar a un animal de ensayo (por ejemplo, rata o ratón) o a un ser humano y se puede monitorizar el tiempo posterior (como por ejemplo, inicio, duración) que transcurre durmiendo (por ejemplo, ojos cerrados, y quiescencia motora). Véase también el documento de Patente
30 WO 98/24396.

También se conocen en la técnica métodos para el análisis sistemático de inhibidores de FAAH que inducen catalepsia (véase, por ejemplo, Quistand *et al.*, en *Toxicology and Applied Pharmacology* 173: 48-55 (2001); Cravatt *et al.*, *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 98:9371-9376 (2001)).

35 Se conocen en la técnica en métodos de evaluación del comportamiento apetitivo (véase, por ejemplo, el documento de Patente de Estados Unidos N° 6.344.474). Un método de evaluar el efecto sobre el comportamiento del apetito es administrar un inhibidor de FAAH a una rata y evaluar su efecto en el consumo de una solución de sacarosa (véase, por ejemplo, W. C. Lynch *et al.*, *Physiol. Behav.*, 1993, 54, 877-880).

Métodos de síntesis

40 La reacción de una especie organometálica con un borato orgánico, tal como borato de trimetilo, se puede usar para sintetizar ésteres de boronato. Especies organometálicas adecuadas incluyen, pero no se limitan a, alquil litio y reactivos de Grignard. Se emplean otros métodos para la síntesis de boronatos cuando el boronato contiene funcionalidades sensibles que no pueden tolerar reactivos de alquil litio o reactivos de Grignard. Estos métodos incluyen reacciones de acoplamiento con paladio de haluros de alilo o alqueno y diboronatos o dialcoxi boranos e hidroboração de alquenos y alquinos. Usando estos métodos se puede sintetizar una colección diversa de
45 boronatos. Los boronatos se pueden transformar fácilmente en los ácidos borónicos por hidrólisis del boronato en condiciones acuosas ácidas usando un ácido adecuado. Ácidos adecuados incluyen, pero no se limitan, HCl, H₂SO₄, y HBr. Otro método de hidrolizar boronatos es una hidrólisis oxidativa empleando un agente oxidante, tal como NaO₄. Los compuestos de ácido borónico de la presente invención forman fácilmente ésteres borónicos cuando se exponen a alcoholes. Los ésteres borónicos resultantes también se pueden usar en los métodos que se
50 proporcionan en la presente memoria. Se forman boronatos cíclicos cuando se usan ciertos dioles (por ejemplo, 1,2- y 1,3-dioles). Los compuestos de ácido borónico que se proporcionan en la presente memoria forman fácilmente anhídridos oligoméricos por deshidratación del resto de ácido borónico para formar dímeros, trímeros, y tetrámeros, y mezclas de los mismos. Estas especies se convierten de nuevo en el ácido borónico por hidrólisis en presencia de agua y en condiciones fisiológicas.

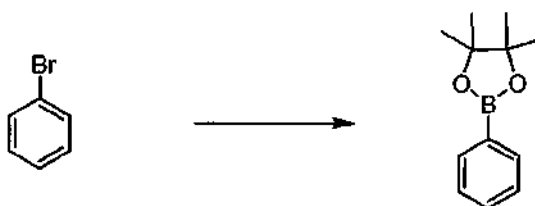
55

Ejemplificación

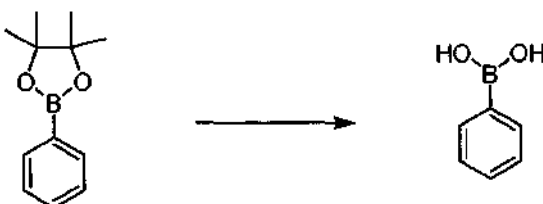
La invención descrita hasta ahora en términos generales, se entenderá con mayor facilidad por referencia a los siguientes ejemplos, que se incluyen meramente con fines de ilustración de ciertos aspectos y realizaciones de la presente invención, y no se pretende que limiten la invención.

5 Métodos sintéticos generales

La siguiente es una descripción de las rutas sintéticas generales que se pueden usar para preparar los compuestos de la presente invención. Además, los expertos en la materia reconocerán que pueden ser necesarios grupos protectores para la preparación de ciertos compuestos y serán conscientes de las condiciones compatibles con un grupo protector seleccionado. Ejemplos de tales grupos protectores incluyen, por ejemplo, los que se exponen en
 10 Protective Groups in Organic Synthesis, Greene, T. W.; Wuts, P. G. M., John Wiley & Sons, Nueva York, N.Y., (3ª edición, 1999). Por lo tanto, los métodos a modo de ejemplo y los ejemplos que se describen en la presente memoria son ilustrativos de la presente invención y no se pretende que limiten el alcance de la misma.

Método 1:

15 Condiciones generales para la preparación de ésteres de pinacol de ácido borónico: un matraz seco en una atmósfera de argón se carga con bromuro de arilo (1,0 eq.), 1,1"-bis(difenilfosfino)-ferrocenodicloropaldio (II) (0,05 eq.), acetato potásico (1,0 eq.), carbonato de cesio (3,0 eq.), y bis(pinacolato)diboro (2,0 eq.). La mezcla se suspende con dimetilsulfóxido (0,1 M con respecto al bromuro de arilo) y se calienta a 80 °C durante 2-8 horas. Después de finalizar, según se juzga mediante análisis por cromatografía en capa fina, la reacción se reparte entre
 20 agua y acetato de etilo, y la fase orgánica se lava con salmuera, se seca sobre sulfato sódico, y se concentra al vacío. La mezcla de reacción concentrada se purifica por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (acetato de etilo/hexanos) para proporcionar éster de pinacol de ácido borónico.

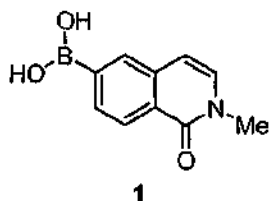
Método 2:

25 Condiciones generales para la conversión de ésteres de boronato en ácidos borónicos: se disuelven el éster de boronato (1,0 eq.), peryodato sódico (5,0 eq.) y acetato amónico (5,0 eq.) en acetona/agua 2:1 (éster de boronato 0,05 M) y se agita durante 12 h a 23 °C hasta que TLC o LCMS indica que la conversión en el ácido borónico es completa. Una opción para el aislamiento es precipitar el producto por dilución de la mezcla con HCl acuoso 1 N y recolección del ácido borónico sólido por filtración. Alternativamente, la mezcla se reparte entre agua y acetato de
 30 etilo, y la fase orgánica se lava con salmuera, se seca sobre sulfato sódico, y se concentra al vacío. El residuo se purifica por recristalización y trituración (heptano, acetonitrilo, u otros disolventes) o por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (por ejemplo, usando 0,5 % a 10 % de metanol/diclorometano) para proporcionar ácido borónico puro.

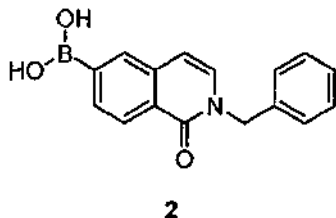
Ejemplos

35 En los Ejemplos que se proporcionan a continuación se exponen compuestos a modo de ejemplo. Los compuestos se ensayaron como inhibidores de FAAH humana usando el método que se describe con detalle en el Ejemplo 16. La actividad designada como "A" se refiere a compuestos que tienen una K_i menor o igual que 0,01 μM , "B" se refiere a compuestos que tienen una K_i entre 0,01 μM y 0,1 μM , "C" se refiere a compuestos que tienen una K_i entre 0,1 μM y 1 μM , y "D" se refiere a compuestos que tienen una K_i mayor que 1 μM .

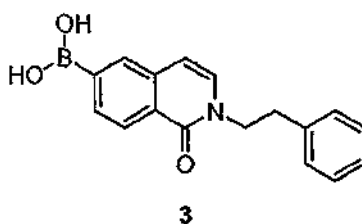
40

Ejemplo 1:

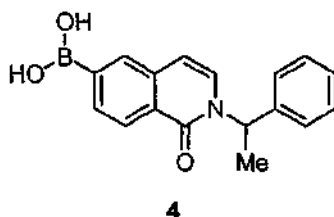
Se combinaron 6-bromo-1-hidroxiisoquinolina (140 mg, 0,63 mmol, 1,0 eq.), bromuro de tetrabutilamonio (30 mg, 0,09 mmol, 0,15 eq.), y yodometano (50 ul, 0,75 mmol, 1,2 eq.) en tolueno (10 ml) y se trataron con NaOH ac. al 50 % (2 ml), y la mezcla resultante se agitó rápidamente a temperatura ambiente. Después de un periodo adicional de 14 h a temperatura ambiente, la mezcla se diluyó con éter dietílico y se lavó con agua, NaHCO₃ saturado, y salmuera. La fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró para dar un sólido de color blanco de 6-bromo-2-metilisoquinolin-1-ona (104 mg, 0,44 mmol, 70%). Este material en bruto se usó a continuación sin purificación adicional y se convirtió, a través de los Métodos 1 y 2, en el compuesto **1** (45 mg, 38 %) y se aisló en forma de un sólido de color beige. [M-H]⁻ = 202,1 m/z. Actividad: B.

Ejemplo 2:

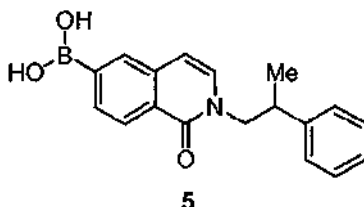
Se combinaron 6-bromo-1-hidroxiisoquinolina (150 mg, 0,67 mmol, 1,0 eq.), bromuro de tetrabutilamonio (25 mg, 0,07 mmol, 0,1 eq.), y bromuro de bencilo (95 ul, 0,8 mmol, 1,2 eq.) en tolueno (7 ml), y se trataron con NaOH ac. al 50 % (2 ml) después de lo cual la mezcla resultante se agitó rápidamente a 90 °C. Después de 80 min, la mezcla se diluyó con MTBE y se lavó con agua y salmuera. La fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄. La adición de gel de sílice, concentración, y purificación del residuo por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (gradiente de 2-12 % de acetato de etilo/hexanos) proporcionó 2-bencil-6-bromo-isoquinolin-1-ona (221 mg, 0,67 mmol, cuantitativo) que se convirtió a continuación, a través de los Métodos 1 y 2, en el compuesto **2** (91 mg, 49 %) y se aisló en forma de un sólido de color pardo claro. [M-H]⁻ = 278,1 m/z. Actividad: B.

Ejemplo 3:

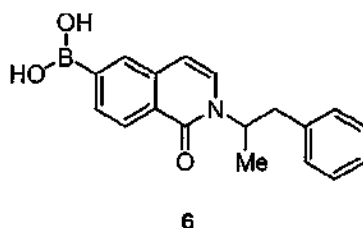
Se combinaron 6-bromo-1-hidroxiisoquinolina (300 mg, 1,34 mmol, 1,0 eq.), bromuro de tetrabutilamonio (50 mg, 0,13 mmol, 0,10 eq.), y bromuro de fenetilo (220 ul, 1,6 mmol, 1,2 eq.) en tolueno (14 ml), se trataron con NaOH ac. al 50 % (3 ml) después de lo cual la mezcla resultante se agitó rápidamente a temperatura ambiente. Después de agitar durante un periodo adicional de 14 horas, la mezcla se diluyó con MTBE y se lavó con agua, NaHCO₃ saturado, y salmuera. La fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄. La adición de gel de sílice, concentración, y purificación del residuo usando cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (gradiente de 3-15 % de acetato de etilo/hexanos) proporcionó 6-bromo-2-fenetil-isoquinolin-1-ona (225 mg, 0,69 mmol, 51 %) en forma de un sólido de color blanco. Esta isoquinolinona (225 mg, 0,69 mmol) se convirtió a continuación, a través de los Métodos 1 y 2, en el compuesto **3** (95 mg, 47 %) y se aisló en forma de un sólido de color blanco. [M-H]⁻ = 292,1 m/z. Actividad: A.

Ejemplo 4:

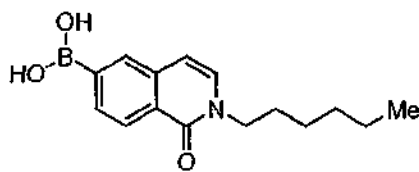
5 Se combinaron 6-bromo-1-hidroxiisoquinolina (150 mg, 0,67 mmol, 1,0 eq.), bromuro de tetrabutilamonio (25 mg, 0,07 mmol, 0,1 eq.), y 1-bromoetilbenceno (160 ul, 0,8 mmol, 1,2 eq.) en tolueno (7 ml) y se trataron con NaOH ac. al 50 % (2 ml) y la mezcla resultante se agitó rápidamente mientras se calentaba a 70 °C. Después de agitación
10 adicional durante 14 horas, la mezcla se diluyó con éter dietílico y se lavó con agua y salmuera. La fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄. La adición de gel de sílice, concentración, y purificación del residuo usando cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (gradiente de 2->12 % de acetato de etilo/hexanos) proporcionó 6-bromo-2-(1-feniletíl)-isoquinolin-1-ona (227 mg, 0,67 mmol, cuant.) en forma de un aceite amarillento. Esta isoquinolinona (220 mg, 0,67 mmol) se convirtió, a través de los Métodos 1 y 2, en el compuesto **4** (109 mg, 56 %) y se aisló en forma de un sólido de color blanco. [M-H]⁻ = 292,1 m/z. Actividad: B.

Ejemplo 5:

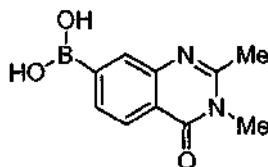
15 Se combinaron 6-bromo-1-hidroxiisoquinolina (150 mg, 0,67 mmol, 1,0 eq.), bromuro de tetrabutilamonio (25 mg, 0,07 mmol, 0,1 eq.), y 1-bromo-2-fenilpropano (160 ul, 0,8 mmol, 1,2 eq.) en tolueno (10 ml) y se trataron con NaOH ac. al 50 % (2 ml), y la mezcla resultante se agitó rápidamente a temperatura ambiente durante 48 horas, y a continuación se calentó a 60 °C durante 24 h. La mezcla se diluyó con éter dietílico y se lavó con agua y salmuera. La fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄. La concentración y purificación del residuo usando cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (2-12 % de EtOAc/hex.) proporcionó cristales de color blanco de 6-bromo-2-(2-fenilpropil)-isoquinolin-1-ona (169 mg, 0,49 mmol, 74 %). Esta isoquinolinona (169 mg, 0,49 mmol) se convirtió, a
20 través de los Métodos 1 y 2, en el compuesto **5** (65 mg, 43 %) que se aisló en forma de un sólido de color blanco. [M-H]⁻ = 306,1 m/z. Actividad: B.

Ejemplo 6:

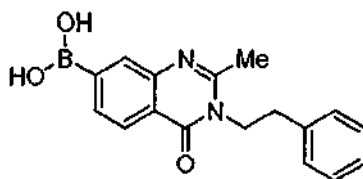
25 Se combinaron 6-bromo-1-hidroxiisoquinolina (150 mg, 0,67 mmol, 1,0 eq.), bromuro de tetrabutilamonio (25 mg, 0,07 mmol, 0,1 eq.), y 1-bromo-2-fenilpropano (160 ul, 0,8 mmol, 1,2 eq.) en tolueno (10 ml) y se trataron con NaOH ac. al 50 % (2 ml), y la mezcla resultante se agitó rápidamente y se calentó a 70 °C. Después de calentar durante un periodo adicional de 14 horas, la mezcla se diluyó con éter dietílico y se lavó con agua y salmuera. La fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró. La purificación del residuo usando cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (gradiente de 2-15 % de acetato de etilo/hexanos) proporcionó 6-bromo-2-(1-fenil-2-propil)-isoquinolin-1-ona (74 mg, 0,22 mmol, 32 %) en forma de un aceite incoloro. Esta isoquinolinona (74 mg, 0,22 mmol) se convirtió, a
30 través de los Métodos 1 y 2, en una mezcla 1:1 del compuesto **6** y 6-hidroxi-2-(1-fenil-2-propil)-isoquinolin-1-ona que se aisló en forma de 44 mg de un sólido de color blanco (33 % de **6**). [M-H]⁻ = 306,1 m/z. Actividad: B.

Ejemplo 7:**7**

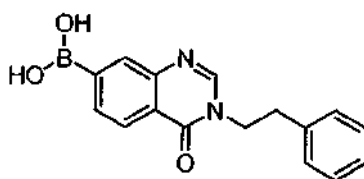
Se combinaron 6-bromo-1-hidroxiisoquinolina (200 mg, 0,89 mmol, 1,0 eq.), bromuro de tetrabutilamonio (30 mg, 0,09 mmol, 0,1 eq.), y bromuro de hexilo (150 μ l, 1,1 mmol, 1,2 eq.) en tolueno (10 ml) y se trataron con NaOH ac. al 50 % (2 ml), y la mezcla resultante se agitó rápidamente a temperatura ambiente. Después de un periodo adicional de 14 horas de agitación a temperatura ambiente, la mezcla se diluyó con MTBE y se lavó con agua, NaHCO₃ sat., y salmuera. La fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄. La adición de gel de sílice, concentración, y purificación del residuo usando cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (gradiente de 3-12 % de acetato de etilo/hexanos) proporcionó 6-bromo-2-(2-fenilpropil)-isoquinolin-1-ona (87 mg, 0,28 mmol, 32 %) en forma de cristales de color blanco. Esta isoquinolinona (87 mg, 0,28 mmol) se convirtió, a través de los Métodos 1 y 2, en el compuesto **7** (27 mg, 35 %) que se aisló en forma de un sólido de color blanco. [M-H]⁻ = 372,2 m/z. Actividad: A.

Ejemplo 8:**8**

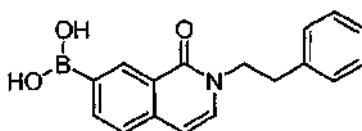
Se combinaron 7-bromo-2-metil-1H-quinazolina-4-ona (200 mg, 0,84 mmol, 1,0 eq.), bromuro de tetrabutilamonio (30 mg, 0,09 mmol, 0,1 eq.), y yodometano (350 μ l, 5,5 mmol, 7,0 eq.) en tolueno (10 ml) y se trataron con NaOH ac. al 50 % (2 ml), y la mezcla resultante se agitó rápidamente a temperatura ambiente durante 24 horas, después de lo que se calentó a 35 °C durante un periodo adicional 16 horas. En este momento, la mezcla se diluyó con éter dietílico y se lavó con agua, NaHCO₃ saturado, y salmuera. La fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró para obtener un sólido de color blanco (193 mg, 0,76 mmol, 91 %). Este bromuro en bruto (193 mg, 0,76 mmol) se convirtió, a través de los Métodos 1 y 2, en el compuesto **8** (21 mg, 13 %) que se aisló en forma de un sólido de color amarillo claro. [M-H]⁻ = 217,1 m/z. Actividad: D.

Ejemplo 9:**9**

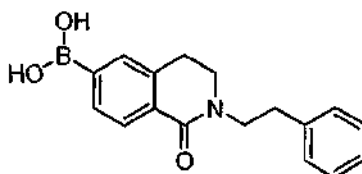
Se combinaron 7-bromo-2-metil-1H-quinazolina-4-ona (200 mg, 0,84 mmol, 1,0 eq.), bromuro de tetrabutilamonio (30 mg, 0,09 mmol, 0,1 eq.), y bromuro de fenetilo (150 μ l, 1,0 mmol, 1,2 eq.) en tolueno (10 ml) y se trataron con NaOH ac. al 50 % (2 ml), y la mezcla resultante se calentó a reflujo durante 14 horas después de lo cual la mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo y se lavó con agua y salmuera. La fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄. La adición de gel de sílice, concentración, y purificación del residuo usando cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (gradiente de 3-20 % de acetato de etilo/hexanos) proporcionó un sólido de color blanco (226 mg, 0,66 mmol, 79 %). Este bromuro (226 mg, 0,66 mmol) se convirtió, a través de los Métodos 1 y 2, en el compuesto **9** (69 mg, 34%) que se aisló en forma de un sólido de color blanco. [M-H]⁻ = 307,1 m/z. Actividad: B.

Ejemplo 10:**10**

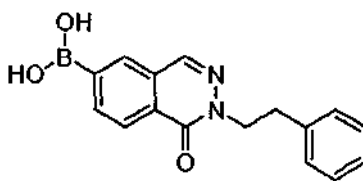
Se combinaron 7-bromo-1H-quinazolina-4-ona (200 mg, 0,89 mmol, 1,0 eq.), bromuro de tetrabutilamonio (30 mg, 0,09 mmol, 0,1 eq.), y bromuro de fenetilo (150 μ l, 1,0 mmol, 1,2 eq.) en tolueno (10 ml) y se trataron con NaOH ac. al 50 % (2 ml), y la mezcla resultante se calentó a reflujo durante 2 horas, después de lo cual la mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo y se lavó con agua. La fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄. La adición de gel de sílice, concentración, y purificación del residuo en bruto usando cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (gradiente de 3->25 % de acetato de etilos/hexanos) proporcionó un sólido de color blanco (197 mg, 0,60 mmol, 67 %). Este bromuro (197 mg, 0,60 mmol) se convirtió, a través de los Métodos 1 y 2, en el compuesto **10** (52 mg, 30 %) que se aisló en forma de un sólido de color blanco. [M-H]⁻ = 293,1 m/z. Actividad: A.

Ejemplo 11:**11**

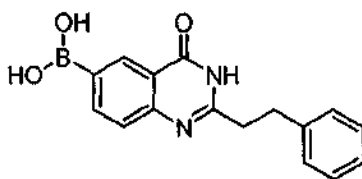
Se combinaron 7-Bromo-1-hidroxiisoquinolina (300 mg, 1,34 mmol, 1,0 eq.), bromuro de tetrabutilamonio (50 mg, 0,13 mmol, 0,10 eq.), y bromuro de fenetilo (220 μ l, 1,6 mmol, 1,2 eq.) en tolueno (14 ml) y se trataron con NaOH ac. al 50 % (3 ml), y la mezcla resultante se agitó rápidamente mientras se calentaba a 80 °C. Después de 1,5 horas, la mezcla se diluyó con MTBE y se lavó con agua, NaHCO₃ saturado, y salmuera. La fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄. La adición de gel de sílice, concentración, y purificación del residuo en bruto usando cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (gradiente de 2-30 % de acetato de etilos/hexanos) proporcionó 7-bromo-2-fenetilisoquinolin-1-ona (340 mg, 1,04 mmol, 77 %) en forma de un sólido de color blanco. Esta isoquinolinona (340 mg, 1,04 mmol) se convirtió, a través de los Métodos 1 y 2, en el compuesto **11** (141 mg, 46 %) que se aisló en forma de un sólido de color blanco. Actividad: B.

Ejemplo 12:**12**

Se combinaron 6-bromo-1-hidroxi-3,4-dihidroisoquinolina (300 mg, 1,33 mmol, 1,0 eq.), bromuro de tetrabutilamonio (50 mg, 0,13 mmol, 0,10 eq.), y bromuro de fenetilo (220 μ l, 1,6 mmol, 1,2 eq.) en tolueno (14 ml) y se trataron con NaOH ac. al 50 % (3 ml), y la mezcla resultante se agitó rápidamente mientras se calentaba a 70 °C. Después de calentar durante 14 horas, la mezcla se diluyó con MTBE y se lavó con agua, NaHCO₃ saturado, y salmuera. La fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄. La adición de gel de sílice, concentración, y purificación del residuo usando cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (gradiente de 3->18 % de acetato de etilo/hexanos) proporcionó 6-bromo-2-fenetil-3,4-dihidroisoquinolin-1-ona (201 mg, 0,61 mmol, 46 %) en forma de un sólido de color blanco. Esta isoquinolinona (201 mg, 0,61 mmol) se convirtió, a través de los Métodos 1 y 2, en el compuesto **12** (90 mg, 50 %) que se aisló en forma de un sólido de color blanco. Actividad: A.

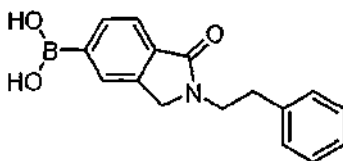
Ejemplo 13:**13**

Una solución de 5-bromoftalida (1,0 g, 4,7 mmol, 1,0 eq.) y NBS (850 mg, 4,7 mmol, 1,0 eq.) en tetracloruro de carbono (15 ml) se trató con AIBN (50 mg, cat.) y se calentó a reflujo durante una noche. La mezcla de reacción caliente se filtró y el filtrado se concentró hasta un sólido de color amarillento (1,38 g, cuant.). El análisis por RMN ¹H en bruto indicó que este material contenía aproximadamente un 80 % de la 3,5-dibromoftalida deseada, y se usó posteriormente sin purificación adicional. Una alícuota de este material en bruto (250 mg, 0,69 mmol, 1,0 eq.) en etanol al 95 % (6 ml) se trató con sulfato de fenelzina (175 mg, 0,75 mmol, 1,1 eq.) y NaHCO₃ (250 mg, 2,8 mmol, 4,0 eq.). Después de agitar durante una noche a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se diluyó con éter dietílico, se lavó con NaOH diluido, HCl diluido, y NaHCO₃ saturado, y a continuación se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró. La purificación del residuo usando cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (gradiente de 3-12 % de acetato de etilo/hexanos) proporcionó 6-bromo-2-fenetil-1-ftalazinona (147 mg, 0,45 mmol, 65 %) en forma de un sólido de color blanco. Está ftalazinona en bruto (147 mg, 0,45 mmol) se convirtió, a través de los Métodos 1 y 2, en el compuesto **13** (81 mg, 62 %) que se aisló en forma de un sólido de color blanco. [M-H]⁻ = 293,1 m/z. Actividad: A.

Ejemplo 14:**14**

Se trató ácido 2-amino-5-bromobenzoico (2,0 g, 9,3 mmol, 1,8 eq.) en éter (50 ml) con cloruro de hidrocinaoilo (760 ul, 0,51 mmol, 1,0 eq.) y se agitó durante una noche. La solución se filtró y se lavó con moderación con éter. El filtrado, después de concentración, proporcionó un polvo amorfo de color blanco que se recristalizó en etanol/agua para obtener agujas finas de color amarillento de ácido 5-bromo-2-(3-fenilpropanamido)benzoico (1,58 g, 4,5 mmol, 89 %). Este material (1,58 g, 4,5 mmol, 1,0 eq.) se añadió a anhídrido acético (8 ml) y se calentó a 100 °C durante 30 min. para disolver todo el material, y a continuación a 160 °C hasta que se hubo destilado aproximadamente un 20 % del volumen. A continuación, la mezcla de reacción se concentró al vacío para proporcionar 6-bromo-2-fenilbenzo[3,1]oxazin-4-ona en forma de un sólido ceroso de color amarillento.

Una solución de DMF (5 ml) e hidróxido de amonio concentrado (5 ml) se calentó a 80 °C en un baño de aceite y se añadió la benzoxazinona en bruto (500 mg, 1,5 mmol, 1,0 eq.) en una porción. Cuando se completó la disolución, se añadió una solución 6 M de KOH (300 ul) y la mezcla se calentó durante 1 hora. La mezcla se enfrió y se diluyó con agua (5 ml). El sólido resultante se recogió por filtración y se lavó con agua para producir 6-bromo-2-fenilquinazolinona (265 mg, 0,81 mmol, 53 %) en forma de cristales de color blanco. Está quinazolinona en bruto (265 mg, 0,81 mmol) se convirtió, a través de los Métodos 1 y 2, en el compuesto **14** (40 mg, 1,4 mmol, 17 %) que se aisló en forma de un sólido de color beige. [M-H]⁻ = 293,1 m/z. Actividad: C.

Ejemplo 15:**15**

Se puso 5-bromoftalida (500 mg, 2,3 mmol) en un tubo pequeño, se disolvió en fenetilamina pura (1 ml), se cerró herméticamente, y se calentó a 150 °C durante una noche. La solución de color negro resultante se diluyó con éter dietílico, se lavó con HCl diluido y bicarbonato sódico saturado, se secó sobre Na₂SO₄, y se concentró para obtener

N-fenetil-2-hidroximetil-4-bromobenzamida en bruto en forma de un sólido de color amarillo (721 mg, 92 %). Este material en bruto (250 mg, 0,75 mmol) se recogió en tolueno (8 ml) y se trató con bromuro de tetrabutilamonio (25 mg, 0,08 mmol, 0,1 eq.) y cloruro de *p*-toluenosulfonilo (160 mg, 0,82 mmol, 1,1 eq.). Se añadió una solución de hidróxido sódico (50 %, 2 ml) y la mezcla bifásica se agitó rápidamente a temperatura ambiente. Después de que la reacción se mantuviera en agitación durante una noche, LC/MS mostró el consumo completo del material de partida. La mezcla se diluyó con éter dietílico, se lavó con HCl diluido y NaHCO₃ saturado, se secó sobre Na₂SO₄, y se concentró para obtener 2-fenetil-5-bromo-2,3-dihidroisindolo-1-ona en bruto en forma de un sólido de color amarillento (149 mg, 63 %). Este material en bruto (149 mg, 0,47 mmol) se convirtió usando el Método 3 seguido del Método 5, para formar el ácido borónico **15** (21 mg, 16 %) en forma de un sólido de color blanco. Actividad: A.

10 Ejemplo 16: Inhibición de FAAH de rata y humana

Los siguientes ensayos se usaron para determinar la inhibición de FAAH: (1) ensayo basado en fluorescencia (Manjunath *et al.*, *Analytical Biochemistry* (2005) 343:143-151); y (2) ensayo fluorescente basado en microsomas (Wang *et al.*, *Biomolecular Screening* (2006) 1-9).

15 **Preparación de FAAH de rata:** se homogeneizaron cinco hígados de rata en cinco veces su volumen con Tris enfriado con hielo (20 mM, pH 8,0) y solución 0,32 M de sacarosa mediante un homogeneizador Ultra Turrax T25. Todas las etapas de preparación posteriores se llevaron a cabo a 4 °C. El homogenato se centrifugó a 6000 g, durante 20 minutos y se descartó el sedimento, que contenía residuos nucleares y mitocondrias. El sobrenadante se centrifugó a 40.000 g durante 30 minutos. Se descartó el sobrenadante y se solubilizó el sedimento mediante un homogeneizador Dounce en tampón de resuspensión (Hepes 20 mM, pH 7,8, 10 % v/v de glicerol, AEDT 1 mM, triton X-100 al 1 %) durante una noche a 4 °C para resolubilizar la membrana unida a FAAH. La solución se centrifugó a 40.000 g durante 30 minutos y se descartó el sedimento. El sobrenadante que contenía FAAH de rata se alicuotó y se congeló instantáneamente con nitrógeno líquido y se almacenó para uso a largo plazo a -80 °C.

25 **Preparación de FAAH humana:** se repartieron células COS-7 el día anterior, 1:5 en placas de cultivo celular de 150 mm x 25 mm (Corning Inc., N° de cat. 430599). La transfección transitoria tuvo lugar hasta un 30-40 % de confluencia de acuerdo con el Reactivo de Transfección FuGENE 6 (Roche, N° de cat. 11814 443 001).

30 **Procedimiento de transfección:** se añadió el reactivo de transfección FuGENE 6 (45 µl) a 1410 µl de medio muy interesantes (DMEM, libre de suero sin pen./estrep.) en un tubo cónico de 15 ml y se incubó a temperatura ambiente durante 5 minutos, seguido de la adición de ADN plásmido de FAAH (15 µg) (OriGene N° de cat. TCI 19221, N° de adhesión Genbank NM_001441,1, 0,67 µg/µl) y una incubación posterior de 15 minutos a temperatura ambiente. La solución resultante se añadió gota a gota a una placa de células COS-7 de 30-40 % de confluencia. La placa de células COS-7 se incubó posteriormente durante 48 horas. A continuación se recogieron las células.

35 **Procedimiento de recogida:** se aspiraron los medios de las placas y las células se aclararon con 10 ml de PBS. Se retiró el PBS y se añadieron a la placa 3 ml de PBS. La placas de rasparon para suspender las células, y la suspensión de células se recogió posteriormente en un tubo cónico de 15 ml. Se hicieron sedimentar las células por centrifugación a 1200 rpm durante 5 minutos en una centrífuga de mesa. Se retiró el PBS y el sedimento celular se congeló instantáneamente en nitrógeno líquido y se almacenó a -80 °C.

Purificación de células COS-7 - FAAH:

40 **(1) Fraccionamiento:** los sedimentos celulares congelados de las transfecciones transitorias se descongelaron sobre hielo y se resuspendieron en Hepes 12,5 mM, pH 8,0, NaCl 100 mM, AEDT 1 mM (10 ml/0,2 g sedimento celular). Los sedimentos se homogeneizaron en Dounce y a continuación se sonicaron para producir un extracto celular. El extracto celular se centrifugó posteriormente a 1000 g para retirar residuos celulares. Se descartó el sedimento y se centrifugó el sobrenadante a 13.000 g durante 20 minutos. El sedimento contenía membrana unida a FAAH. Se descartó el sobrenadante y se resolubilizó el sedimento.

45 **(2) Resolubilización:** la fracción de interés, (13.000 g, fracción de membrana) se resuspendió en 2,3 ml de tampón de resuspensión (Hepes 20 mM, pH 7,8, glicerol al 10 % v/v, AEDT 1 mM, Triton X-100 al 1%) y la muestra se incubó sobre hielo durante 1 hora y a continuación se centrifugó para retirar cualquier materia particulada. El sobrenadante que contenía FAAH humana solubilizada se alicuotó y se congeló instantáneamente en nitrógeno líquido y se almacenó a -80 °C hasta su uso.

(3) Caracterización: la concentración de proteína se determinó mediante el ensayo de Bradford.

50 Gel de SDS y transferencia de Western para confirmar la presencia de de FAAH.

Ensayo de actividad de FAAH.

Determinación de Km - ensayo en placa de 96 pocillos.

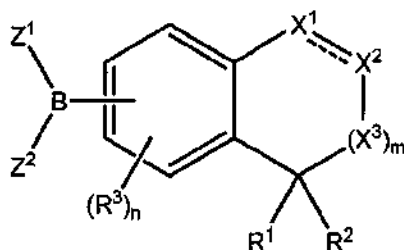
Dependencia lineal - ensayo en placa de 96 pocillos.

Determinación estándar de Ki del compuesto - ensayo en placa de 384 pocillos.

- 5 **Ensayo de inhibición bioquímica de FAAH de rata; materiales y métodos:** los ensayos bioquímicos de FAAH de rata se llevaron a cabo en placas de 96 pocillos de poliestireno de color negro y fondo plano no tratadas (Corning Costar número de catálogo 3915). Tampón de reacción de FAAH: Hepes 50 mM (pH 7,5), AEDT 1 mM, Triton X-100 al 0,2 %. Sustrato de FAAH-AMC Araquidonoil Amida (Cayman Chemicals Company, número de catálogo 10005098). La reacción se leyó en un lector de placas de microtitulación Envision [filtro de excitación de 355 nm (40 nm de paso de banda); filtro de emisión de 460 nm (25 nm de paso de banda)]. La fluorescencia en bruto se representó en el eje y la concentración de inhibidor en el eje x para obtener una curva de inhibición de respuesta a dosis. Los datos se ajustaron a una ecuación de inhibición competitiva de sitio único, fijando el Km para la enzima de rata y humana a 12 μ M y 9 μ M, respectivamente.
- 10 **Ensayo de inhibición bioquímica de FAAH de rata; protocolo experimental:** el principio de este ensayo fue la hidrólisis de AMC-Araquidonoilo, un análogo fluorescente de Anandamida, que da como resultado en la formación de ácido araquidónico y AMC. La formación de AMC da como resultado un aumento en la fluorescencia (véase, por ejemplo, Manjunath *et al.*, *Analytical Biochemistry* (2005) 343:143-151; y Wang *et al.*, *Biomolecular Screening* (2006) 1-9). La inhibición de la formación de productos y por lo tanto de fluorescencia en función de la concentración de inhibidor permite la determinación de la Ki para los compuestos.
- 15 Se preparó una solución de 0,49 mg/ml de FAAH de hígado de rata en tampón de reacción de FAAH, y se pipetearon 78 μ l en una placa de 96 pocillos. A esto se añadieron 2 μ l de una dilución seriada 3 veces de inhibidor a partir de una solución patrón de DMSO. La solución de FAAH e inhibidor se incubó durante 30 minutos a temperatura ambiente. La reacción de FAAH se inició mediante la adición de 80 μ l de AMC Araquidonoil Amida 40 μ M en tampón de reacción de FAAH, produciendo una concentración de reacción final de preparación de FAAH de hígado de rata de 0,25 mg/ml y una concentración de sustrato AMC-Araquidonoilo de 20 μ M, con un volumen de reacción de 160 μ l. Se dejó que transcurriera la reacción durante 4 horas a temperatura ambiente. La reacción se paró mediante la adición de 80 μ l de a-cetoheterociclo 12 μ M (Cayman Chemicals, número de catálogo 10435). La placa de microtitulación se leyó en el lector de placas Envision.
- 20
- 25 **Ensayo de FAAH humana; protocolo experimental:** se preparó una solución de 0,1 mg/ml de FAAH humana en tampón de reacción de FAAH, y se pipetearon 24 μ l en una placa de 384 pocillos. A esto se añadió 1 μ l de una dilución seriada 3 veces de inhibidor a partir de una solución patrón de DMSO. La solución de FAAH y el inhibidor se incubaron durante 30 minutos a temperatura ambiente. La reacción de FAAH se inició mediante la adición de 25 μ l de AMC Araquidonoil Amida 40 μ M en tampón de reacción de FAAH, produciendo una concentración de reacción final de preparación de FAAH humana de 0,05 mg/ml y una concentración de sustrato AMC-Araquidonoilo de 20 μ M, con un volumen de reacción de 50 μ l. Se dejó que transcurriera la reacción durante 4 horas a temperatura ambiente. La reacción se paró mediante la adición de 25 μ l de a-cetoheterociclo 12 μ M (Cayman Chemicals, número de catálogo 10435). La placa de microtitulación se leyó en el lector de placas Envision.
- 30
- 35 La fluorescencia en bruto se representó en el eje y la concentración de inhibidor en el eje x para obtener una curva de inhibición de respuesta a dosis. Los datos se ajustaron a una ecuación de inhibición competitiva de sitio único, fijando el Km para la enzima de rata y humana a 12 μ M y 9 μ M, respectivamente.

REIVINDICACIONES

1. Compuesto de fórmula I:



I

o una sal farmacéuticamente aceptable, o solvato del mismo, o mezcla del mismo, en la que:

5 ----- se selecciona entre un enlace sencillo y un doble enlace;

cuando ----- es un enlace sencillo, X¹ se selecciona entre CR⁴R⁵ y NR⁶, y X² se selecciona entre CR⁷R⁸ y NR⁹;

cuando ----- es un doble enlace, X¹ se selecciona entre CR⁴ y N, y X² se selecciona entre CR⁷ y N;

X³ se selecciona entre CR¹⁰R¹¹ y NR¹²;

con la condición de que al menos uno de X¹, X² y X³ se selecciona entre N, NR⁶, NR⁹, y N¹²;

10 m es 0 o 1;

Z¹ se selecciona entre -OR¹³ y alquilo C₁₋₆;

Z² se selecciona entre -OR¹⁴ y alquilo C₁₋₆;

15 o alternativamente, Z¹ y Z², junto con el B al que están unidos, forman un anillo de 5 a 8 miembros que tiene al menos un átomo de O unido directamente al B, en el que el anillo está compuesto por átomos de carbono y opcionalmente uno o más heteroátomos adicionales seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en N, S, y O;

n es 0, 1, 2 o 3;

R¹ y R² se seleccionan cada uno independientemente entre H, halógeno, alquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, perhaloalquilo C₁₋₆, -CN y -OR¹⁵;

20 o alternativamente, R¹ y R², tomados junto con el carbono al que están unidos, forman un grupo carbonilo;

R³, en cada aparición, se selecciona independientemente entre halógeno, alquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, perhaloalquilo C₁₋₆, -OH, alcoxi C₁₋₆ y -CN;

25 R⁴, R⁵, R⁷, R⁸, R¹⁰, y R¹¹ se seleccionan cada uno independientemente entre H, halógeno, alquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, perhaloalquilo C₁₋₆, -CN, -OR¹⁶, NR¹⁷R¹⁸, -C(O)R¹⁹, carbociclilo C₃₋₁₀, arilo C₆₋₁₀, aralquilo C₇₋₁₂, heterociclilo de 3-10 miembros, y heteroarilo de 5-10 miembros;

R⁶, R⁹, y R¹² se seleccionan cada uno independientemente entre H, alquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, -C(O)R²⁰, S(O)₂R²², carbociclilo C₃₋₁₀, arilo C₆₋₁₀, heterociclilo de 3-10 miembros, heteroarilo de 5-10 miembros, y - (CR²⁷R²⁸)_p-R²³;

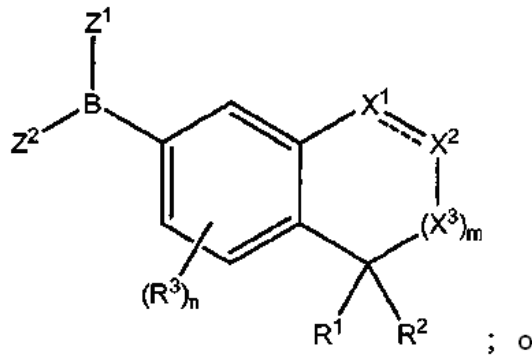
30 R¹³ y R¹⁴, en cada aparición, se seleccionan cada uno independientemente entre H, alquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆, y alquinilo C₂₋₆;

R¹⁵ y R¹⁶, en cada aparición, se seleccionan cada uno independientemente entre H, alquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, carbociclilo C₃₋₁₀, arilo C₆₋₁₀, aralquilo C₇₋₁₂, heterociclilo de 3-10 miembros, y heteroarilo de 5-10 miembros;

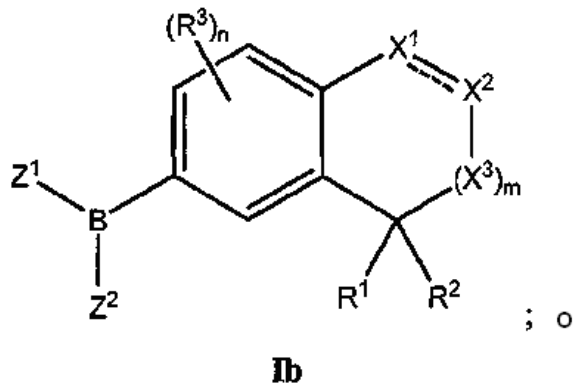
35 R¹⁷ y R¹⁸, en cada aparición, se seleccionan cada uno independientemente entre H, alquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, -C(O)R²⁴, -C(O)OR²⁵, carbociclilo C₃₋₁₀, arilo C₆₋₁₀, aralquilo C₇₋₁₂, heterociclilo de 3-10 miembros, y heteroarilo de 5-10 miembros;

R¹⁹ y R²⁰, en cada aparición, se seleccionan cada uno independientemente entre alquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆,

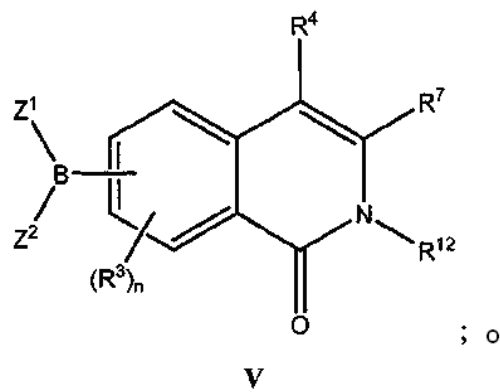
- alquinilo C₂₋₆, carbociclilo C₃₋₁₀, arilo C₆₋₁₀, aralquilo C₇₋₁₂, heterociclilo de 3-10 miembros, y heteroarilo de 5-10 miembros;
- R²² se selecciona entre alquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, carbociclilo C₃₋₁₀, arilo C₆₋₁₀, heterociclilo de 3-10 miembros, heteroarilo de 5-10 miembros, y $-(CR^{29}R^{30})_q-R^{26}$;
- 5 R²³, en cada aparición, se selecciona independientemente entre carbociclilo C₃₋₁₀, arilo C₆₋₁₀, heterociclilo de 3-10 miembros, y heteroarilo de 5-10 miembros;
- R²⁴ y R²⁵, en cada aparición, se seleccionan cada uno independientemente entre alquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, carbociclilo C₃₋₁₀, arilo C₆₋₁₀, aralquilo C₇₋₁₂, heterociclilo de 3-10 miembros, y heteroarilo de 5-10 miembros;
- 10 R²⁶, en cada aparición, se selecciona independientemente entre carbociclilo C₃₋₁₀, arilo C₆₋₁₀, heterociclilo de 3-10 miembros, y heteroarilo de 5-10 miembros;
- R²⁷, R²⁸, R²⁹ y R³⁰, en cada aparición, se seleccionan cada uno independientemente entre H y alquilo C₁₋₆; y p, y q, en cada aparición, se seleccionan cada uno independientemente entre 1, 2, 3, 4, 5 y 6.
- 15 2. El compuesto de la reivindicación 1, en el que m es 1 y X³ es NR¹², en el que R¹² se selecciona preferentemente entre H, alquilo C₁₋₆ y $-(CR^{27}R^{28})_p-R^{23}$.
3. El compuesto de la reivindicación 2, en el que X¹ es CR⁴, en el que R⁴ se selecciona preferentemente entre H, alquilo C₁₋₆ y aralquilo C₇₋₁₀; en el que preferentemente:
- X² es CR⁷, en el que R⁷ se selecciona preferentemente entre H, alquilo C₁₋₆ y aralquilo C₇₋₁₀; o
- X² es N.
- 20 4. El compuesto de la reivindicación 2, en el que X¹ es N;
- en el que preferentemente X² es CR⁷, en el que R⁷ se selecciona preferentemente entre H, alquilo C₁₋₆ y aralquilo C₇₋₁₀.
5. El compuesto de la reivindicación 2, en el que X¹ es CR⁴R⁵, en el que R⁴ es preferentemente H y R⁵ es preferentemente H;
- 25 en el que preferentemente X es CR⁷R⁸, en el que R⁷ es preferentemente H y R⁸ ^{uno} es preferentemente H.
6. El compuesto de la reivindicación 1, en el que m es 0;
- en el que preferentemente ----- es un enlace sencillo;
- en el que más preferentemente X² es NR⁹, en el que R⁹ se selecciona preferentemente entre H, alquilo C₁₋₆ y $-(CR^{27}R^{28})_p-R^{23}$;
- 30 en el que incluso más preferentemente X¹ es CR⁴R⁵; en el que preferentemente R⁴ es H y R⁵ es H.
7. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en el que R¹ y R², tomados junto con el carbono al que están unidos, forman un grupo carbonilo.
8. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, en el que n es 0.
9. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, en el que el compuesto es de la fórmula Ia:



en el que el compuesto es de la fórmula **Ib**:

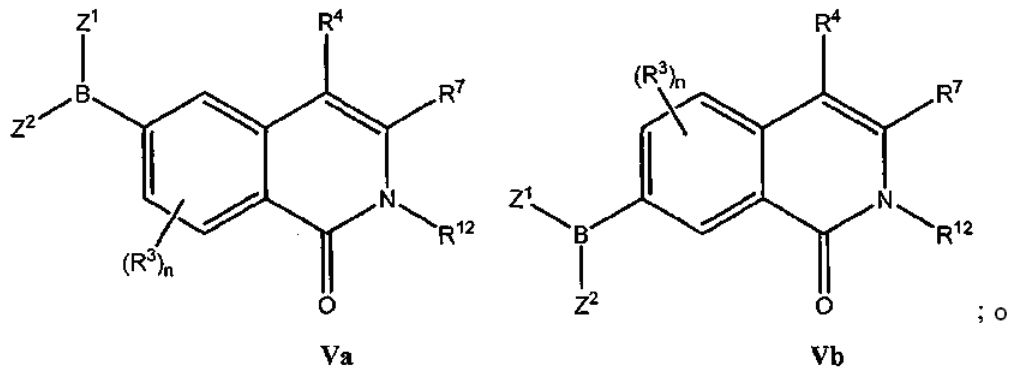


en el que el compuesto es de la fórmula **V**:

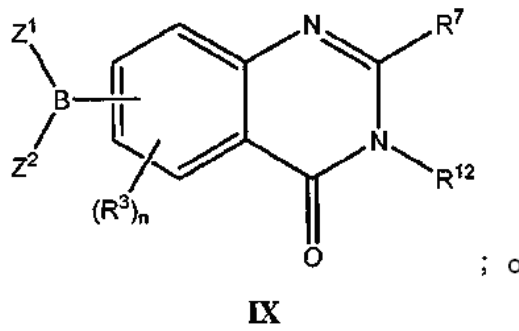


5

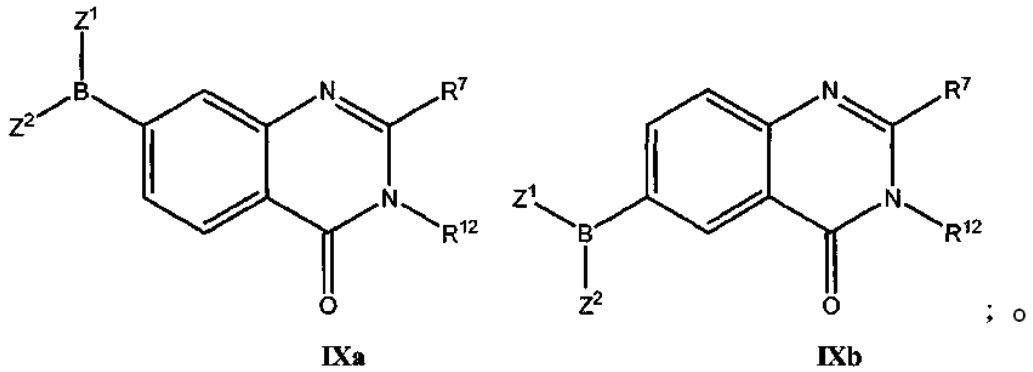
en el que el compuesto es de las fórmulas **Va** o **Vb**:



en el que el compuesto es de la fórmula IX:

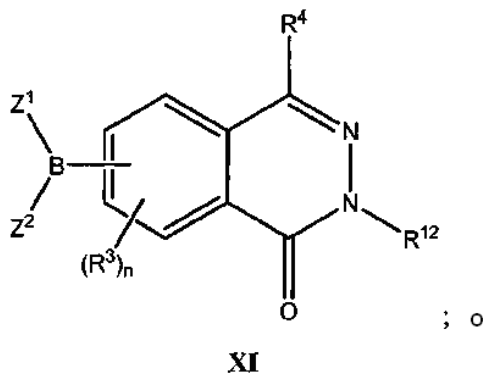


en el que el compuesto es de las fórmulas IXa o IXb:

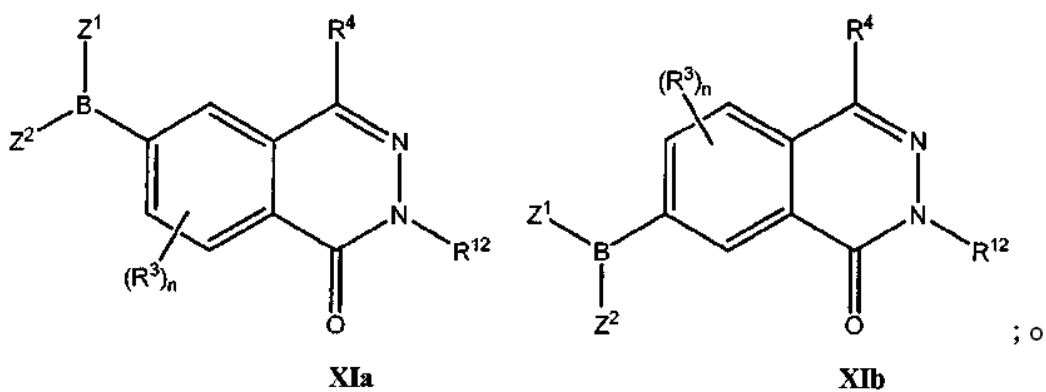


5

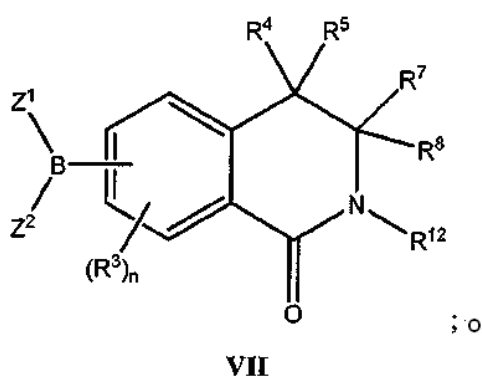
en el que el compuesto es de la fórmula XI:



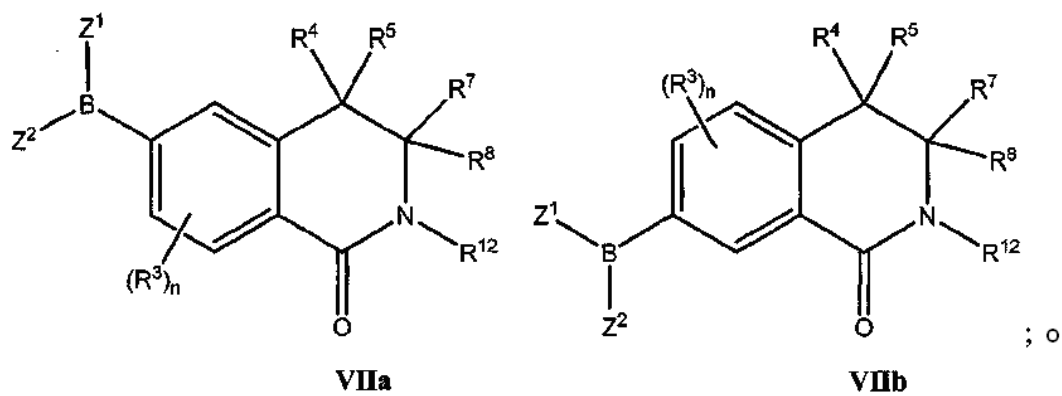
en el que el compuesto es de las fórmulas XIa o XIb:



en el que el compuesto es de la fórmula VII:

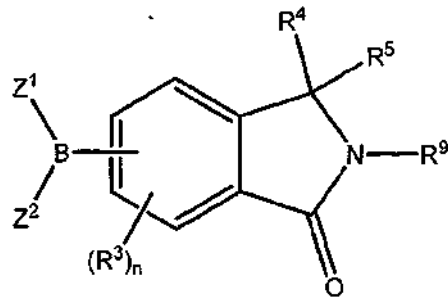


en el que el compuesto es de las fórmulas VIIa o VIIb:



5

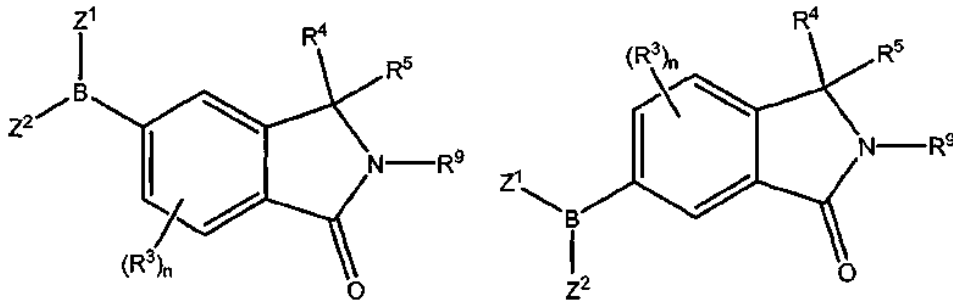
en el que el compuesto es de la fórmula XV:



XV

en la que preferentemente R^9 se selecciona entre H, alquilo C_{1-6} y $-(CH_2)_p-R^{23}$, en la que R^{23} es preferentemente fenilo; o

en el que el compuesto es de las fórmulas **XVa** o **XVb**:



XVa

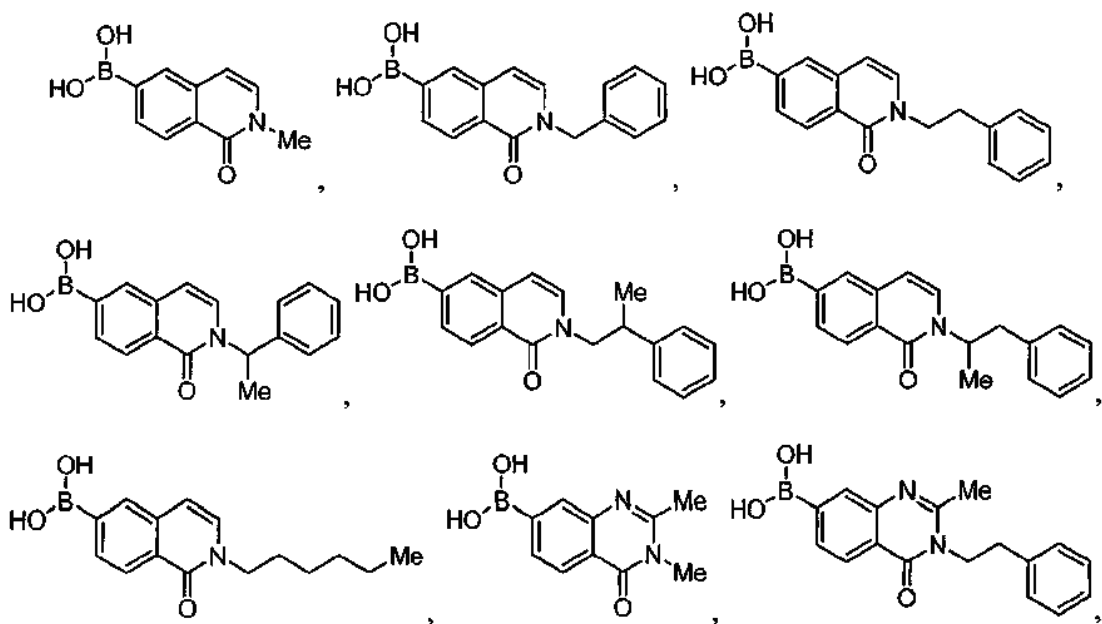
XVb

5

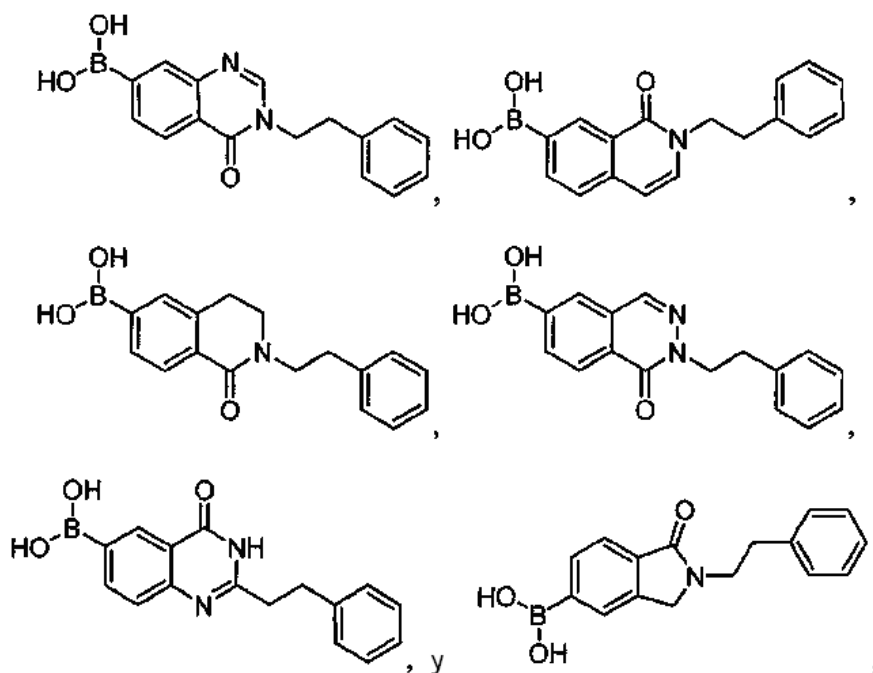
en las que preferentemente R^9 se selecciona entre H, alquilo C_{1-6} y $-(CH_2)_p-R^{23}$, en las que R^{23} es preferentemente fenilo; o

una sal farmacéuticamente aceptable, o solvato del mismo, o mezcla del mismo; o

en el que el compuesto se selecciona entre:



10



o una sal farmacéuticamente aceptable, o solvato del mismo, o mezcla del mismo.

10. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, en el que R¹² se selecciona entre H, alquilo C₁₋₆ y - (CH₂)_p-R²³; en el que preferentemente R²³ es fenilo.
- 5 11. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, en el que Z¹ es -OR¹³ y Z² es -OR¹⁴; en el que preferentemente R¹³ es H y R¹⁴ es H.
12. Composición farmacéutica que comprende un compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11 o una sal farmacéuticamente aceptable, o solvato del mismo, o mezcla del mismo, y un excipiente farmacéuticamente aceptable.
- 10 13. Compuesto o composición de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12 para su uso en el tratamiento de un trastorno mediado por FAAH, en el que el trastorno mediado por FAAH se selecciona entre un trastorno doloroso, un trastorno inflamatorio, un trastorno inmune, depresión, ansiedad, un trastorno relacionado con ansiedad, un trastorno del sueño, una conducta alimentaria, un trastorno del movimiento, glaucoma, neuroprotección y enfermedad cardiovascular;
- 15 en el que opcionalmente el trastorno doloroso se selecciona entre dolor neuropático, dolor central, dolor por desaferenciación, dolor crónico, estímulo de receptores nociceptivos, dolor agudo, dolor no inflamatorio, dolor inflamatorio, dolor asociado con cáncer, dolor preoperatorio, dolor artrítico, dolor lumbosacro, dolor musculoesquelético, dolor de cabeza, migraña, dolor muscular, dolor de la parte baja de la espalda y del cuello, y dolor de muelas;
- 20 en el que opcionalmente además:
- el dolor artrítico es dolor osteoartrítico; o
- el dolor artrítico es dolor artrítico reumatoide; o
- el dolor inflamatorio está asociado con un trastorno inflamatorio; o
- el trastorno inflamatorio es enfermedad del intestino irritable.