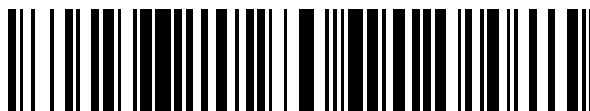


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 639 621**

51 Int. Cl.:

C07D 317/58	(2006.01) A61K 31/495	(2006.01)
C07D 319/18	(2006.01) A61K 31/496	(2006.01)
C07D 295/20	(2006.01) A61P 25/22	(2006.01)
C07D 215/12	(2006.01) A61P 25/04	(2006.01)
C07D 401/12	(2006.01) A61P 25/28	(2006.01)
C07D 405/12	(2006.01)	
C07D 239/42	(2006.01)	
C07D 241/42	(2006.01)	
C07D 417/12	(2006.01)	
C07C 275/28	(2006.01)	

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **29.12.2005** **E 15160349 (5)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **05.07.2017** **EP 2937341**

54 Título: **Derivados de fenilamida del ácido 4-(bencil)-piperazina-1-carboxílico y compuestos relacionados como moduladores de la amida hidrolasa de ácidos grasos (FAAH) para el tratamiento de la ansiedad, el dolor y otras afecciones**

30 Prioridad:

30.12.2004 US 640869 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
27.10.2017

73 Titular/es:

JANSSEN PHARMACEUTICA N.V. (100.0%)
Turnhoutseweg 30
2340 Beerse, BE

72 Inventor/es:

APODACA, RICHARD;
BREITENBUCHER, J., GUY;
PATTABIRAMAN, KANAKA;
SEIERSTAD, MARK y
XIAO, WEI

74 Agente/Representante:

IZQUIERDO BLANCO, María Alicia

ES 2 639 621 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).

Derivados de fenilamida del ácido 4-(bencil)-piperazina-1-carboxílico y compuestos relacionados como moduladores de la amida hidrolasa de ácidos grasos (FAAH) para el tratamiento de la ansiedad, el dolor y otras afecciones

5 Descripción

Referencia cruzada a solicitudes relacionadas

10 La presente solicitud reivindica la prioridad de la solicitud provisional de Estados Unidos N° 60/640.869, presentada el 30 de diciembre 2004.

Campo de la invención

15 La presente invención se refiere a determinados compuestos piperazín y piperidinil urea, a composiciones farmacéuticas que los contienen, y estos compuestos y composiciones farmacéuticas para su uso en métodos de tratamiento de patologías, trastornos y afecciones mediadas por la actividad de la amida hidrolasa de ácidos grasos (FAAH).

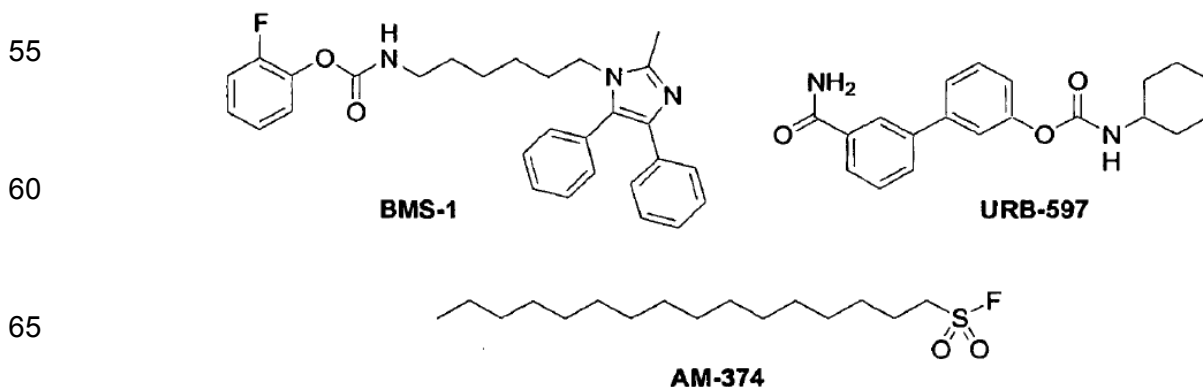
Antecedentes de la invención

20 Durante siglos, se han atribuido beneficios medicinales a la planta del cannabis. El componente bioactivo principal del cannabis es el Δ^9 -tetrahydro-cannabinol (THC). El descubrimiento del THC condujo finalmente a la identificación de dos receptores de cannabinoides endógenos responsables de sus acciones farmacológicas, a saber, CB₁ y CB₂ (Goya, Exp. Opin. Ther. Patents 2000, 10, 1529). Estos descubrimientos no sólo establecieron el sitio de acción del THC, sino que también inspiraron investigaciones sobre los agonistas endógenos de estos receptores, o "endocannabinoides". El primer endocanabinoide identificado fue la amida de ácidos grasos anandamida (AEA). La AEA en sí provoca muchos de los efectos farmacológicos de los cannabinoides exógenos (Piomelli, Nat. Rev. Neurosci. 2003, 4(11), 873).

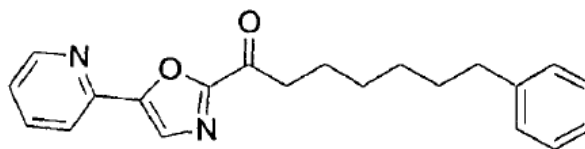
30 El catabolismo de la AEA puede atribuirse principalmente a la proteína integral unida a la membrana amida hidrolasa de ácidos grasos (FAAH), que hidroliza la AEA a ácido araquidónico. La FAAH fue caracterizada en 1996 por Cravatt y colaboradores (Cravatt, Nature 1996, 384, 83). Posteriormente se determinó que FAAH es, además, responsable del catabolismo de un gran número de importantes amidas de ácidos grasos de señalización de lípidos, incluidas: otro importante endocanabinoide, 2-araquidonoilglicerol (2-AG) (Science 1992, 258, 1946-1949); la sustancia inductora del sueño, oleamida (OEA) (Science 1995, 268, 1506); el agente supresor del apetito, N-oleiletanolamina (Rodríguez de Fonseca, Nature 2001, 414, 209); y el agente antiinflamatorio, palmitoiletanolamida (PEA) (Lambert, Curr. Med. Chem. 2002, 9(6), 663).

40 Los inhibidores de FAAH de molécula pequeña deberían elevar las concentraciones de estos lípidos de señalización endógenos y por lo tanto producir sus efectos farmacológicos beneficiosos asociados. Ha habido algunos informes sobre los efectos de diversos inhibidores de FAAH en modelos preclínicos.

45 En particular, se ha informado que dos inhibidores de FAAH a base de carbamato tienen propiedades analgésicas en modelos animales. En ratas, se ha informado que BMS-1 (véase el documento WO 02/087569), que tiene la estructura que se muestra más adelante, tiene un efecto analgésico en el modelo de Chung de dolor neuropático de ligadura de nervio espinal y la prueba de Hargraves de nocicepción térmica aguda. Se ha informado que URB-597 tiene eficacia en el modelo de ansiedad del laberinto circular elevado en ratas, así como eficacia analgésica en los ensayos de formalina y de placa caliente en ratas (Kathuria, Nat. Med. 2003, 9(1), 76). El sulfonilfluoruro AM374 también demostró reducir significativamente la espasticidad en ratones con encefalomiелitis autoinmunitaria experimental de recaída crónica (CREAE), un modelo animal de esclerosis múltiple (Baker, FASEB J. 2001, 15(2), 300).



Además, parece que la oxazolopiridina cetona OL-135 es un potente inhibidor de FAAH y se ha informado que tiene actividad analgésica, en ensayos de nocicepción térmica de placa caliente y de inmersión de la cola en ratas (WO 04/033652).



OL-135

Los resultados de la investigación sobre los efectos de determinados cannabinoides exógenos han esclarecido que un inhibidor de FAAH puede ser útil para tratar diversas afecciones, enfermedades, trastornos o síntomas. Estos incluyen dolor, náuseas/vómitos, anorexia, espasticidad, trastornos del movimiento, epilepsia y glaucoma. Hasta la fecha, los usos terapéuticos autorizados para los cannabinoides incluyen mitigar las náuseas y vómitos inducidos por la quimioterapia en los pacientes con cáncer y la mejora del apetito en pacientes con VIH/SIDA que sufren anorexia como resultado del síndrome consuntivo. En algunos países, están disponibles en el mercado dos productos para estas indicaciones, a saber, el dronabinol (Marinol®) y la nabilona.

Además de las indicaciones autorizadas, un campo terapéutico que ha recibido mucha atención para el uso de cannabinoides es la analgesia, es decir, el tratamiento del dolor. Cinco pequeños ensayos controlados aleatorizados demostraron que el THC es superior al placebo, produciendo analgesia relacionada con la dosis (Robson, Br. J. Psychiatry 2001, 178, 107-115). Parece que Atlantic Pharmaceuticals está desarrollando un cannabinoide sintético, CT-3, un derivado 1,1-dimetil heptilo del metabolito carboxílico de tetrahidrocannabinol, como agente antiinflamatorio y analgésico oral activo. Se ha informado que en mayo de 2002 se ha iniciado en Alemania un estudio piloto de fase II sobre dolor neuropático crónico con CT-3.

Varios individuos con esclerosis múltiple han atribuido beneficios al cannabis para el dolor y la espasticidad relacionados con la enfermedad, con el apoyo de pequeños ensayos controlados (Svendson, Br. Med. J. 2004, 329, 253). Asimismo, diversas víctimas de traumatismos medulares, tal como la paraplejía, han informado de que sus espasmos dolorosos se mitigan después de fumar marihuana. Un informe que muestra que los cannabinoides parecen controlar la espasticidad y los temblores en el modelo CREA de esclerosis múltiple demostró que estos efectos están mediados por los receptores CB₁ y CB₂ (Baker, Nature 2000, 404, 84-87). Se han llevado a cabo ensayos clínicos de fase 3 en pacientes con esclerosis múltiple y con traumatismo medular con una mezcla con una relación reducida de tetrahidrocannabinol/cannabidiol (THC/CBD).

Se han presentado informes de ensayos controlados a pequeña escala para investigar otros usos comerciales potenciales de los cannabinoides. Se ha informado que los ensayos en voluntarios confirman que los cannabinoides orales, inyectados o fumados producen reducciones relacionadas con la dosis de la presión intraocular (IOP) y por lo tanto pueden mitigar los síntomas del glaucoma. Los oftalmólogos han prescrito cannabis para pacientes con glaucoma en el que otros medicamentos no han logrado controlar adecuadamente la presión intraocular (Robson, 2001).

La inhibición de la FAAH utilizando un inhibidor de molécula pequeña puede ser ventajosa en comparación con el tratamiento con un agonista de CB₁ de acción directa. La administración de agonistas de CB₁ exógenos puede producir diversas respuestas, incluidas la nocicepción reducida, la catalepsia, la hipotermia y el aumento del comportamiento alimentario. Estos cuatro en particular se denominan la "tétrada cannabinoide". Los experimentos con ratones FAAH^{-/-} muestran respuestas reducidas en los ensayos de nocicepción, pero no mostraron catalepsia, hipotermia ni aumento del comportamiento alimentario (Cravatt, Proc. Natl. Acad. Sci. USA 2001, 98(16), 9371). El ayuno provocó que aumentaran los niveles de AEA en el prosencéfalo límbico de ratas, pero no en otras áreas del cerebro, lo que proporcionó pruebas de que la estimulación de la biosíntesis de AEA puede estar regionalizada anatómicamente a vías específicas del SNC (Kirkham, Br. J. Pharmacol. 2002, 136, 550). El hallazgo de que los aumentos de AEA están localizados en el cerebro, en lugar de ser sistémicos, sugiere que la inhibición de FAAH con una molécula pequeña podría potenciar las acciones de la AEA y otras amidas de ácidos grasos en las regiones de tejido en las que se está dando la síntesis y liberación de estas moléculas de señalización en un determinado estado fisiopatológico (Piomelli, 2003).

Además de los efectos de un inhibidor de FAAH sobre la AEA y otros endocannabinoides, pueden utilizarse inhibidores del catabolismo de FAAH de otros mediadores lipídicos en el tratamiento de otras indicaciones terapéuticas. Por ejemplo, la PEA ha demostrado efectos biológicos en modelos de inflamación, inmunosupresión, analgesia y neuroprotección en animales (Ueda, J. Biol. Chem. 2001, 276 (38), 35552). La oleamida, otro sustrato de

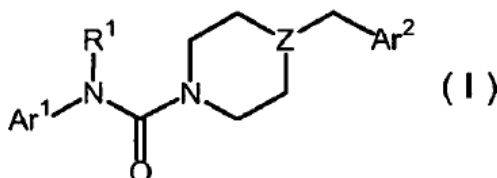
la FAAH, induce el sueño (Boger, Proc. Natl. Acad. Sci. USA 2000, 97(10), 5044; Mendelson, Neuropsychopharmacology 2001, 25, S36).

Se han descrito en la literatura determinados derivados de piperazino o piperidino para diferentes usos. Por ejemplo, en la patente de Estados Unidos N° 6.110.279 se describen diversos derivados de piperadina; en el documento WO 01/36386 se describen derivados dipiperadina como remedio para la diabetes; en el documento WO 2004/099176 se describe la preparación de carbamatos de piperidinil- y piperizinil-alquilo. En el documento JP 11139969 se describen determinados derivados de fenol como antioxidantes e inhibidores de ACAT; en el documento WO 96/21648 se describen diversos derivados de piperazina como antitumorales; en el documento JP 48010160 se describen determinados derivados de piperazina como antiinflamatorios; en el documento WO 04/072025 se describen determinados N-arilheterociclos sustituidos como agentes para la obesidad, la diabetes y la toxicomanía; en el documento DE 2123784 y en la patente de Estados Unidos N° 3.813.395 se describen diversas piperaziniltieno-benzotiazepinas como psicotrópicos y anestésicos; en los documentos WO 98/37077 y WO 99/42107 se describen determinados compuestos a base de piperazina como miméticos de calcitonina para el tratamiento de déficits óseos; y una serie de compuestos basados en un armazón de piperidina han demostrado ser antagonistas de los receptores H₃ de histamina (Vaccaro, Biorg. Med. Chem. Lett, 395-399, 2006). Además, en el documento WO 97/42230 se describe una síntesis en fase sólida de determinadas ureas de piperazina. En el documento WO 97/23458 se describen determinados derivados de piperidina como productos intermedios hacia los ligandos del receptor de NMDA. Además, se ha informado acerca de diversos moduladores de FAAH de molécula pequeña, por ejemplo, en el documento WO 04/033652, la patente de EE.UU. N° 6.462.054, la patente de EE.UU. N° 6.096.784, los documentos WO 99/26584, WO 97/49667 y WO 96/09817. Sin embargo, sigue existiendo la necesidad de otros moduladores de FAAH potentes con propiedades farmacéuticas deseables.

Resumen de la invención

Se han descubierto recientemente determinados derivados de piperazino o piperidino con actividad moduladora de FAAH.

En particular, en un aspecto general la invención se refiere a compuestos de la siguiente Fórmula (I):



en los que:

- Z es -N- o >CH;
- R¹ es -H o -alquilo C₁₋₄;
- Ar¹ es 2-tiazolilo, 2-piridilo, 3-piridilo, 4-piridilo, 2-pirimidinilo, 4-pirimidinilo, 5-pirimidinilo, o fenilo, cada uno no sustituido o sustituido en un miembro del anillo carbonado con uno o dos restos R^a; en los que cada resto R^a está seleccionado independientemente del grupo que consiste en -alquilo C₁₋₄, -alqueno C₂₋₄, -OH, -Oalquilo C₁₋₄, halo, -CF₃, -OCF₃, -SCF₃, -SH, -S(O)₀₋₂alquilo C₁₋₄, -OSO₂alquilo C₁₋₄, -CO₂alquilo C₁₋₄, -CO₂H, -COalquilo C₁₋₄, -N(R^b)R^c, -SO₂NR^bR^c, -NR^bSO₂R^c, -C(=O)NR^bR^c, -NO₂ y -CN, en los que R^b y R^c son cada uno independientemente -H o -alquilo C₁₋₄; y
- Ar² es:

fenilo condensado en dos átomos de carbono adyacentes del anillo con un grupo seleccionado del grupo que consiste en -(CH₂)₃₋₅- que tiene 0 ó 1 enlaces dobles, -(CH₂)₂₋₃O-, -OCH₂CH₂O- y -OCF₂O- para formar una estructura de anillo condensado; o fenilo sustituido en átomos de carbono adyacentes del anillo con -OCH₂O- (para formar 4-benzo[1,3]dioxolilo); cada resto fenilo no sustituido o sustituido adicionalmente con uno, dos o tres sustituyentes R^e en el que cada sustituyente R^e se selecciona independientemente del grupo consistente de -alquilo C₁₋₄, -alqueno C₂₋₄, -OH, -Oalquilo C₁₋₄, halo, -CF₃, -OCF₃, -SCF₃, -SH, -S(O)₀₋₂alquilo C₁₋₄, -OSO₂alquilo C₁₋₄, -CO₂alquilo C₁₋₄, -CO₂H, -COalquilo C₁₋₄, -N(R^b)R^c, -SO₂NR^bR^c, -NR^bSO₂R^c, -C(=O)NR^bR^c, -NO₂ y -CN, en los que R^b y R^c son como se ha definido anteriormente;

o una sal farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto.

En las formas de realización preferentes, el compuesto de Fórmula (I) es un compuesto descrito específicamente o ejemplificado en la descripción detallada que se presenta más adelante.

5 En un aspecto general adicional, la invención se refiere a composiciones farmacéuticas que comprenden cada una: (a) una cantidad eficaz de un agente seleccionado de entre compuestos de Fórmula (I) y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos; y (b) un excipiente farmacéuticamente aceptable.

10 En otro aspecto general, la invención se refiere al uso en el tratamiento de un sujeto que padece o ha sido diagnosticado de una enfermedad, trastorno o patología mediada por la actividad de FAAH, que comprende administrar al sujeto que necesita tal tratamiento una cantidad eficaz de un compuesto de Fórmula (I) en el que:

- Z es como se ha definido anteriormente;
- R¹ es como se ha definido anteriormente;
- Ar¹ es como se ha definido anteriormente; y
- 15 • Ar² es como se ha definido anteriormente:

o una sal farmacéuticamente aceptable de tal compuesto.

20 En determinadas formas de realización preferentes de los compuestos de la invención para su uso en el método, la enfermedad, trastorno o patología está seleccionada de entre: ansiedad, dolor, trastornos del sueño, trastornos de la alimentación, inflamación, esclerosis múltiple y otros trastornos del movimiento, síndrome consuntivo por VIH, traumatismo craneal cerrado, ictus, enfermedad de Alzheimer, epilepsia, síndrome de Tourette, enfermedad de Niemann-Pick, enfermedad de Parkinson, corea de Huntington, neuritis óptica, uveítis autoinmunitaria, síntomas del síndrome de abstinencia, náuseas, vómitos, disfunción sexual, trastorno de estrés postraumático, vasoespasm cerebral, glaucoma, síndrome del intestino irritable, enfermedad inflamatoria intestinal, inmunosupresión, enfermedad de reflujo gastroesofágico, íleo paralítico, diarrea secretora, úlcera gástrica, la artritis reumatoide, embarazo no deseado, hipertensión, cáncer, hepatitis, enfermedad alérgica en las vías respiratorias, diabetes autoinmunitaria, prurito intratable y neuroinflamación.

30 Las formas de realización, características y ventajas adicionales de la invención resultarán evidentes a partir de la siguiente descripción detallada así como las reivindicaciones adjuntas.

Descripción detallada de la invención y sus formas de realización preferentes

35 La invención puede entenderse más plenamente por referencia a la siguiente descripción, incluido el siguiente glosario de términos y los ejemplos finales. Tal como se utilizan en el presente documento, los términos "incluido", "contiene" y "comprende" se utilizan en el presente documento en su sentido abierto y no limitativo.

40 El término "alquilo" se refiere a un grupo alquilo de cadena lineal o ramificada que tiene de 1 a 12 átomos de carbono en la cadena. Los grupos alquilo ejemplares incluyen metilo (Me, que también puede representarse estructuralmente mediante /), etilo (Et), n-propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, sec-butilo, terc-butilo (tBu), pentilo, isopentilo, terc-pentilo, hexilo, isohexilo, y similares.

45 El término "alquilenilo" se refiere a un grupo alquilo de cadena lineal o ramificada divalente que tiene de 1 a 12 átomos de carbono en la cadena. Los grupos alquilenilo ejemplares incluyen metileno, etileno, propileno, y similares.

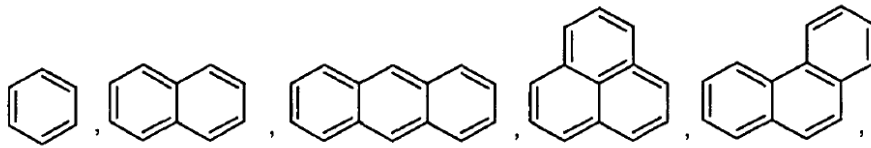
50 El término "alquenilo" se refiere a un grupo alquenilo de cadena lineal o ramificada que tiene de 2 a 12 átomos de carbono en la cadena. (El doble enlace del grupo alquenilo está formado por dos átomos de carbono con hibridación sp²). Los grupos alquenilo ilustrativos incluyen prop-2-enilo, but-2-enilo, but-3-enilo, 2-metilprop-2-enilo, hex-2-enilo, y similares.

55 El término "alquinilo" se refiere a un grupo alquinilo de cadena lineal o ramificada que tiene de 2 a 12 átomos de carbono en la cadena. (El triple enlace del grupo alquinilo está formado por dos átomos de carbono con hibridación sp). Los grupos alquinilo ilustrativos incluyen prop-2-inilo, but-2-inilo, but-3-inilo, 2-metilbut-2-inilo, hex-2-inilo, y similares.

60 El término "arilo" se refiere a un carbociclo aromático monocíclico, o policíclico condensado o espiro, (estructura de anillo cuyos átomos en el anillo son todos carbono) que tiene de 3 a 12 átomos en el anillo por anillo. (Los átomos de carbono en los grupos arilo tienen hibridación sp²). Los ejemplos ilustrativos de grupos arilo incluyen los siguientes restos:

65

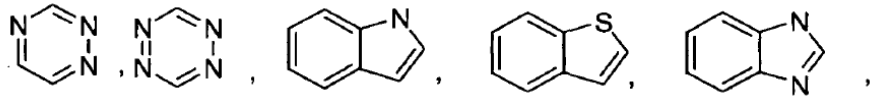
5



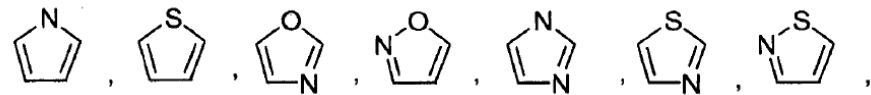
10 , y similares.

15 El término "heteroarilo" se refiere a un heterociclo aromático monocíclico, bicíclico o policíclico condensado o espiro, (estructura de anillo con los átomos en el anillo seleccionados de entre átomos de carbono, así como heteroátomos de nitrógeno, oxígeno y azufre) que tiene de 3 a 12 átomos en el anillo por anillo. Los ejemplos ilustrativos de grupos heteroarilo incluyen los siguientes restos:

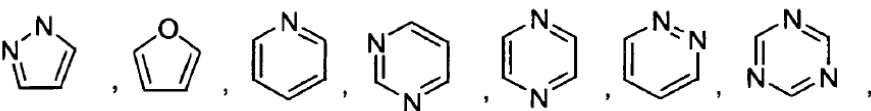
20



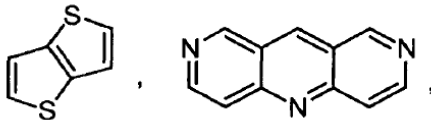
25



30



35

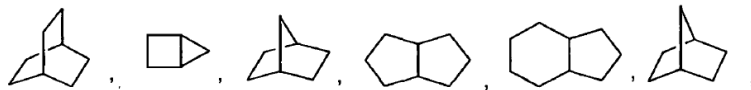


40

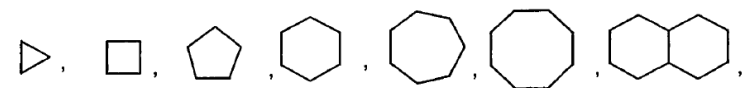
, y similares.

45 El término "cicloalquilo" se refiere a un carbociclo saturado o parcialmente saturado, monocíclico o policíclico condensado o espiro, que tiene de 3 a 12 átomos en el anillo por anillo. Los ejemplos ilustrativos de grupos cicloalquilo incluyen los siguientes restos:

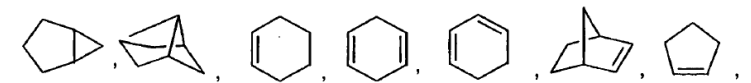
50



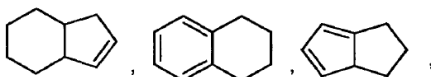
55



60

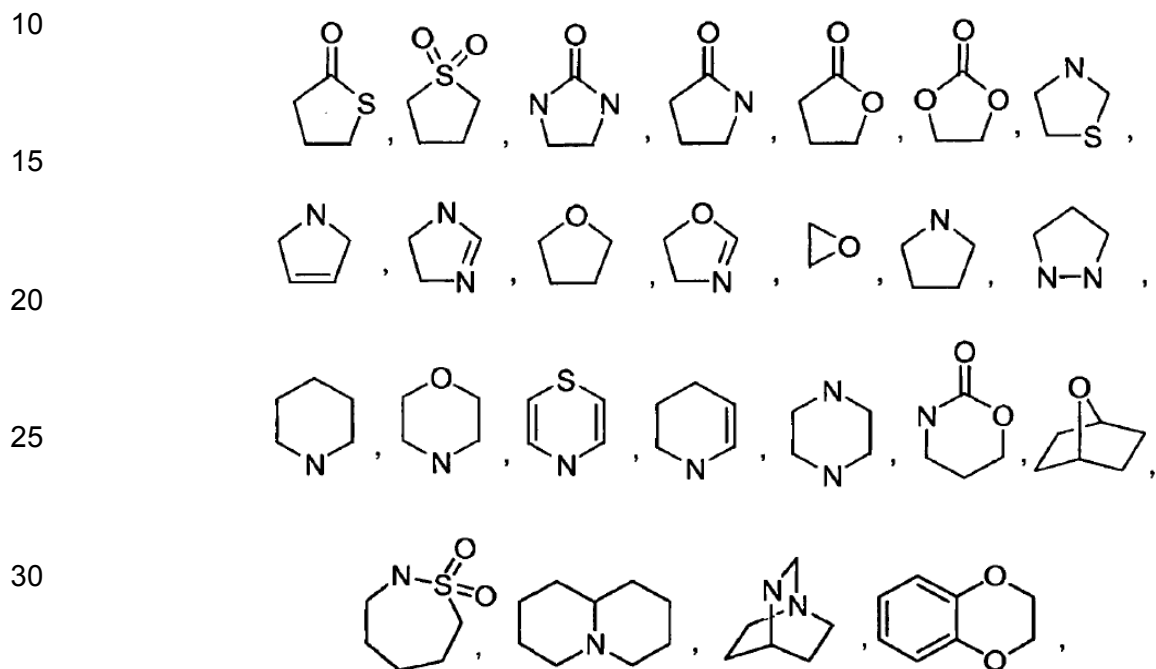


65



, y similares.

5 Un "heterocicloalquilo" se refiere a una estructura de anillo monocíclico, o policíclico condensado o espiro, que está saturado o parcialmente saturado y que tiene de 3 a 12 átomos en el anillo por anillo seleccionados de entre átomos de C y heteroátomos de N, O y S. Los ejemplos ilustrativos de grupos heterocicloalquilo incluyen:



35 , y similares.

40 El término "halógeno" representa cloro, flúor, bromo o yodo. El término "halo" representa cloro, fluoro, bromo o yodo.

45 El término "sustituido" se refiere a que el grupo o resto especificado lleva uno o más sustituyentes. La expresión "no sustituido" se refiere a que el grupo especificado no lleva sustituyentes. La expresión "opcionalmente sustituido" se refiere a que el grupo especificado no está sustituido o está sustituido por uno o más sustituyentes. Cuando el término "sustituido" se utiliza para describir un sistema estructural, la sustitución se da en cualquier posición de valencia permitida en el sistema.

50 La Fórmula (I) se pretende que represente compuestos que tienen las estructuras representadas por la fórmula estructural, así como determinadas variaciones o formas. En particular, los compuestos de Fórmula (I) pueden tener centros asimétricos y por lo tanto existir en diferentes formas enantioméricas. Se considera que todos los isómeros ópticos y estereoisómeros de los compuestos de la fórmula general, y mezclas de los mismos, pertenecen al alcance de la fórmula. Por lo tanto la Fórmula (I) pretende representar un racemato, una o más formas enantioméricas, una o más formas diastereoméricas, y mezclas de las mismas.

55 Además, determinadas estructuras representadas por la Fórmula (I) pueden existir como isómeros geométricos (es decir, isómeros *cis* y *trans*) o como tautómeros. Además, la Fórmula (I) pretende representar hidratos, solvatos y polimorfos de tales compuestos, y mezclas de los mismos.

60 La Fórmula (I) también pretende representar las formas no marcadas así como las formas de los compuestos marcadas isotópicamente. Los compuestos marcados isotópicamente tienen las estructuras representadas por la Fórmula (I), salvo que uno o más átomos están reemplazados por un átomo que tiene una masa atómica o número másico diferente de la masa atómica o número másico que se encuentra normalmente en la naturaleza. Los ejemplos de isótopos que pueden incorporarse en los compuestos de la invención incluyen isótopos de hidrógeno, carbono, nitrógeno, oxígeno, azufre, fósforo, flúor y cloro, tales como ^2H , ^3H , ^{11}C , ^{13}C , ^{14}C , ^{15}N , ^{18}O , ^{17}O , ^{31}P , ^{32}P , ^{35}S , ^{18}F y ^{36}Cl , respectivamente. Diversos compuestos marcados isotópicamente de la presente invención, por ejemplo aquellos en los que se incorporan isótopos radiactivos tales como ^3H , ^{11}C y ^{14}C , son útiles en

- ensayos de distribución tisular de fármacos o sustrato. Los isótopos tritio (es decir, ^3H) y carbono-14 (es decir, ^{14}C) son especialmente preferentes por su facilidad de preparación y detectabilidad. Además, la sustitución con isótopos más pesados tales como deuterio (es decir, ^2H) puede proporcionar determinadas ventajas terapéuticas resultado de una mayor estabilidad metabólica, por ejemplo la reducción de la dosis necesaria o el aumento de la semivida *in vivo*. Los compuestos marcados isotópicamente de la presente invención y los profármacos de los mismos pueden prepararse generalmente llevando a cabo los procedimientos descritos en los esquemas o en los ejemplos y las preparaciones que se describen más adelante sustituyendo un reactivo no marcado isotópicamente por un reactivo marcado isotópicamente de fácil adquisición.
- 5
- 10 Cuando se hace referencia a la Fórmula (I), la selección de un resto particular de una lista de posibles especies para una variable especificada no pretende definir el resto para la variable que aparece en otro lugar. En otras palabras, cuando una variable aparece más de una vez, la elección de las especies de una lista especificada es independiente de la elección de las especies para la misma variable en otra parte en la fórmula.
- 15 En las formas de realización preferentes de los compuestos de Fórmula (I), la variable Z es -N-.
- En otras formas de realización preferentes, la variable R^1 es -H, metilo, etilo, isopropilo, propilo o t-butilo. Más preferentemente, R^1 es -H. Como alternativa, R^1 es metilo.
- 20 Preferentemente, Ar^1 es 2-piridilo, 3-piridilo, 4-piridilo, 2-pirimidinilo o 4-pirimidinilo, cada uno no sustituido o sustituido en un átomo de carbono en el anillo con uno o dos restos R^a como se ha definido anteriormente. Como alternativa, Ar^1 es 2-tiazolilo. Cuando Ar^1 es 2-piridilo, 3-piridilo, 4-piridilo, 2-pirimidinilo, 4-pirimidinilo, 5-pirimidinilo, sustituido con uno o más sustituyentes R^a , preferentemente cada R^a está seleccionado independientemente de entre
- 25 metilo, etilo, isopropilo, terc-butilo, vinilo, alilo, hidroxilo, metoxi, etoxi, isopropoxi, fluoro, bromo, cloro, yodo, $-\text{CF}_3$, $-\text{OCF}_3$, metilsulfanilo, metilsulfoxi, metilsulfonilo, etilsulfonilo, isopropilsulfonilo, metanosulfonilo, carbometoxi, $-\text{CO}_2\text{H}$, acetilo, propionilo, amino, metilamino, dimetilamino, etilmetilamino, $-\text{SO}_2\text{NH}_2$, $-\text{SO}_2\text{NHCH}_3$, $-\text{NHSO}_2\text{CH}_3$, $-\text{C}(=\text{O})\text{NH}_2$, $-\text{C}(=\text{O})\text{NHCH}_3$, $-\text{NO}_2$, y $-\text{CN}$. Más preferentemente, R^a está seleccionado independientemente del grupo que consiste en fluoro, bromo, yodo, metoxi, metilo, carbometoxi y carboxi. En algunas formas de realización preferentes, Ar^1 es 2-fluorofenilo, 3-fluorofenilo, 4-fluorofenilo, 2,4-difluorofenilo, 2-clorofenilo, 3-clorofenilo, 4-clorofenilo, 2-metilfenilo, 3-metilfenilo, 4-metilfenilo, 2-metoxifenilo, 3-metoxifenilo, 4-metoxifenilo, 2-carbometoxifenilo, 3-carbometoxifenilo, 4-carbometoxifenilo, 2-carboxifenilo, 3-carboxifenilo o fenilo no sustituido.
- 30
- Preferentemente, el sustituyente en la variable Ar^2 denominado R^e es metilo, etilo, isopropilo, terc-butilo, vinilo, alilo, hidroxilo, metoxi, etoxi, isopropoxi, fluoro, bromo, cloro, yodo, $-\text{CF}_3$, $-\text{OCF}_3$, metilsulfanilo, metilsulfoxi, metilsulfonilo, etilsulfonilo, isopropilsulfonilo, metanosulfonilo, carbometoxi, $-\text{CO}_2\text{H}$, acetilo, propionilo, amino, metilamino, dimetilamino, etilmetilamino, $-\text{SO}_2\text{NH}_2$, $-\text{SO}_2\text{NHCH}_3$, $-\text{NHSO}_2\text{CH}_3$, $-\text{C}(=\text{O})\text{NH}_2$, $-\text{C}(=\text{O})\text{NHCH}_3$, $-\text{NO}_2$, o $-\text{CN}$.
- 35
- Preferentemente, Ar^2 es indanilo, indenilo, tetrahidronaftilo, 2,3-dihidro-benzofuranilo, cromanilo, 2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxinilo y 2,2-difluoro-benzo[1,3]dioxolilo, en donde cada resto fenilo está no sustituido o sustituido con uno, dos o tres sustituyentes R^e como se ha definido anteriormente.
- 40
- En otras formas de realización más preferentes, Ar^2 es 2,2-difluoro-benzo[1,3]dioxolilo no sustituido o 4-benzo[1,3]dioxolilo no sustituido.
- 45
- Los compuestos de la presente invención se definen en las reivindicaciones. De los siguientes compuestos aquellos que caen dentro del alcance de las reivindicaciones son compuestos preferidos de la presente invención, mientras que los que no caen dentro del alcance de las reivindicaciones son solamente para referencia:
- 50 amida de ácido 4-Naftalen-2-ilmetil-piperazina-1-carboxílico;
amida de ácido 4-Quinolin-2-ilmetil-piperazina-1-carboxílico;
amida de ácido 4-Benzo[b]tiofen-2-ilmetil-piperazina-1-carboxílico;
amida de ácido 4-(3,4-Dibromo-bencil)-piperazina-1-carboxílico;
amida de ácido 4-(1-Metil-1H-indol-2-ilmetil)-piperazina-1-carboxílico;
- 55 amida de ácido 4-Quinolin-3-ilmetil-piperazina-1-carboxílico;
amida de ácido 4-(4-Iodo-bencil)-piperazina-1-carboxílico;
amida de ácido 4-(3-Benciloxi-bencil)-piperazina-1-carboxílico;
amida de ácido 4-(5-Bromo-2-hidroxi-3-metoxi-bencil)-piperazina-1-carboxílico;
amida de ácido 4-(4-Bromo-bencil)-piperazina-1-carboxílico;
- 60 amida de ácido 4-(3-Fenoxi-bencil)-piperazina-1-carboxílico;
amida de ácido 4-(3-Bromo-4-fluoro-bencil)-piperazina-1-carboxílico;
amida de ácido 4-Indan-5-ilmetil-piperazina-1-carboxílico;
amida de ácido 4-Benzo[b]tiofen-3-ilmetil-piperazina-1-carboxílico;
amida de ácido 4-(4-Isopropil-bencil)-piperazina-1-carboxílico;
- 65 amida de ácido 4-(4-Etil-bencil)-piperazina-1-carboxílico;
amida de ácido 4-(5-Bromo-2-hidroxi-bencil)-piperazina-1-carboxílico;

amida de ácido 4-(2,3-Dihidro-benzo[1,4]dioxin-6-ilmetil)-piperazina-1-carboxílico;
 amida de ácido 4-(4-Metoxi-bencil)-piperazina-1-carboxílico;
 amida de ácido 4-(3-Vinil-bencil)-piperazina-1-carboxílico;
 5 amida de ácido 4-(2,3-Dihidro-benzofuran-5-ilmetil)-piperazina-1-carboxílico;
 amida de ácido 4-(3-Metoxi-bencil)-piperazina-1-carboxílico;
 amida de ácido 4-Naftalen-1-ilmetil-piperazina-1-carboxílico;
 amida de ácido 4-(2-Hidroxi-bencil)-piperazina-1-carboxílico;
 amida de ácido 4-(3-Metil-bencil)-piperazina-1-carboxílico;
 10 amida de ácido 4-(1H-Indol-5-ilmetil)-piperazina-1-carboxílico;
 amida de ácido 4-(3,4-Dimetoxi-bencil)-piperazina-1-carboxílico;
 amida de ácido 4-Piridin-4-ilmetil-piperazina-1-carboxílico;
 amida de ácido 4-Piridin-2-ilmetil-piperazina-1-carboxílico;
 amida de ácido 4-Piridin-3-ilmetil-piperazina-1-carboxílico;
 15 amida de ácido 4-(4-Isopropoxi-bencil)-piperazina-1-carboxílico;
 amida de ácido 4-Bifenil-4-ilmetil-piperazina-1-carboxílico;
 amida de ácido 4-Quinolin-4-ilmetil-piperazina-1-carboxílico;
 amida de ácido 4-Benzo[1,3]dioxol-4-ilmetil-piperazina-1-carboxílico;
 amida de ácido 4-(2,2-Difluoro-benzo[1,3]dioxol-5-ilmetil)-piperazina-1-carboxílico;
 20 amida de ácido 4-(1-Metil-1 H-indol-5-ilmetil)-piperazina-1-carboxílico;
 amida de ácido 4-(6-Cloro-quinolin-2-ilmetil)-piperazina-1-carboxílico;
 amida de ácido 4-(8-Cloro-quinolin-2-ilmetil)-piperazina-1-carboxílico;
 amida de ácido 4-(2-Cloro-quinolin-3-ilmetil)-piperazina-1-carboxílico;
 (4-fluoro-fenil)-amida de ácido 4-Naftalen-2-ilmetil-piperazina-1-carboxílico;
 (4-fluoro-fenil)-amida de ácido 4-Quinolin-2-ilmetil-piperazina-1-carboxílico;
 25 amida de ácido 4-(1-Hidroxi-naftalen-2-ilmetil)-piperazina-1-carboxílico;
 amida de ácido 4-[3-(4-Cloro-fenoxi)-bencil]-piperazina-1-carboxílico;
 amida de ácido 4-[3-(3,4-Dicloro-fenoxi)-bencil]-piperazina-1-carboxílico;
 amida de ácido 4-(3-p-Toliloxi-bencil)-piperazina-1-carboxílico;
 30 amida de ácido 4-[3-(4-terc-Butil-fenoxi)-bencil]-piperazina-1-carboxílico;
 amida de ácido 4-[3-(3-Trifluorometil-fenoxi)-bencil]-piperazina-1-carboxílico;
 amida de ácido 4-[3-(4-Metoxi-fenoxi)-bencil]-piperazina-1-carboxílico a;
 amida de ácido 4-(6-Metoxi-naftalen-2-ilmetil)-piperazina-1-carboxílico;
 amida de ácido 4-Fenantren-9-ilmetil-piperazina-1-carboxílico;
 35 amida de ácido 4-Piren-1-ilmetil-piperazina-1-carboxílico;
 amida de ácido 4-(6-Cloro-quinolin-3-ilmetil)-piperazina-1-carboxílico;
 amida de ácido 4-Bifenil-3-ilmetil-piperazina-1-carboxílico;
 amida de ácido 4-(6-Bromo-piridin-2-ilmetil)-piperazina-1-carboxílico;
 amida de ácido 4-[3-(4-Cloro-bencenosulfonil)-bencil]-piperazina-1-carboxílico;
 40 amida de ácido 4-(1H-Indol-6-ilmetil)-piperazina-1-carboxílico;
 amida de ácido 4-(4-Fenoxi-bencil)-piperazina-1-carboxílico;
 amida de ácido 4-(2-Cloro-8-metil-quinolin-3-ilmetil)-piperazina-1-carboxílico;
 amida de ácido 4-(1-Metil-1H-indol-6-ilmetil)-piperazina-1-carboxílico;
 amida de ácido 4-Quinolin-2-ilmetil-piperazina-1-carboxílico;
 amida de ácido 4-Benzo[b]tiofen-2-ilmetil-piperazina-1-carboxílico;
 45 amida de ácido 4-(3,4-Dibromo-bencil)-piperazina-1-carboxílico;
 amida de ácido 4-(1-Metil-1H-indol-2-ilmetil)-piperazina-1-carboxílico;
 amida de ácido 4-Quinolin-3-ilmetil-piperazina-1-carboxílico;
 amida de ácido 4-(4-Iodo-bencil)-piperazina-1-carboxílico;
 50 amida de ácido 4-(3-Benciloxi-bencil)-piperazina-1-carboxílico;
 amida de ácido 4-(5-Bromo-2-hidroxi-3-metoxi-bencil)-piperazina-1-carboxílico;
 amida de ácido 4-(4-Bromo-bencil)-piperazina-1-carboxílico;
 amida de ácido 4-(3-Fenoxi-bencil)-piperazina-1-carboxílico;
 amida de ácido 4-(3-Bromo-4-fluoro-bencil)-piperazina-1-carboxílico;
 55 amida de ácido 4-Indan-5-ilmetil-piperazina-1-carboxílico;
 amida de ácido 4-Benzo[b]tiofen-3-ilmetil-piperazina-1-carboxílico;
 amida de ácido 4-(4-Isopropil-bencil)-piperazina-1-carboxílico;
 amida de ácido 4-(4-Etil-bencil)-piperazina-1-carboxílico;
 amida de ácido 4-(5-Bromo-2-hidroxi-bencil)-piperazina-1-carboxílico;
 60 amida de ácido 4-(2,3-Dihidro-benzo[1,4]dioxin-6-ilmetil)-piperazina-1-carboxílico;
 amida de ácido 4-(4-Metoxi-bencil)-piperazina-1-carboxílico;
 amida de ácido 4-(3-Vinil-bencil)-piperazina-1-carboxílico;
 amida de ácido 4-(2,3-Dihidro-benzofuran-5-ilmetil)-piperazina-1-carboxílico;
 amida de ácido 4-(3-Metoxi-bencil)-piperazina-1-carboxílico;
 65 amida de ácido 4-Naftalen-1-ilmetil-piperazina-1-carboxílico;
 amida de ácido 4-(2-Hidroxi-bencil)-piperazina-1-carboxílico;
 4 amida de ácido -(3-Metil-bencil)-piperazina-1-carboxílico;

amida de ácido 4-(1H-Indol-5-ilmetil)-piperazina-1-carboxílico;
 amida de ácido 4-(3,4-Dimetoxi-bencil)-piperazina-1-carboxílico;
 amida de ácido 4-Piridin-4-ilmetil-piperazina-1-carboxílico;
 5 amida de ácido 4-Piridin-2-ilmetil-piperazina-1-carboxílico;
 amida de ácido 4-Piridin-3-ilmetil-piperazina-1-carboxílico;
 amida de ácido 4-(4-Isopropoxi-bencil)-piperazina-1-carboxílico;
 amida de ácido 4-Bifenil-4-ilmetil-piperazina-1-carboxílico;
 amida de ácido 4-Quinolin-4-ilmetil-piperazina-1-carboxílico;
 10 amida de ácido 4-Benzo[1,3]dioxol-4-ilmetil-piperazina-1-carboxílico;
 4-(2,2-Difluoro-benzo[1,3]dioxol-5-ilmetil)-piperazina-1-carboxílico;
 amida de ácido 4-(1-Metil-1 H-indol-5-ilmetil)-piperazina-1-carboxílico amida de ácido;
 amida de ácido 4-(6-Cloro-quinolin-2-ilmetil)-piperazina-1-carboxílico;
 amida de ácido 4-(8-Cloro-quinolin-2-ilmetil)-piperazina-1-carboxílico;
 15 amida de ácido 4-(2-Cloro-quinolin-3-ilmetil)-piperazina-1-carboxílico;
 (4-fluoro-fenil)-amida de ácido 4-Naftalen-2-ilmetil-piperazina-1-carboxílico;
 (4-fluoro-fenil)-amida de ácido 4-Quinolin-2-ilmetil-piperazina-1-carboxílico;
 amida de ácido 4-(1-Hidroxil-naftalen-2-ilmetil)-piperazina-1-carboxílico;
 amida de ácido 4-[3-(4-Cloro-fenoxi)-bencil]-piperazina-1-carboxílico;
 20 amida de ácido 4-[3-(3,4-Dicloro-fenoxi)-bencil]-piperazina-1-carboxílico;
 amida de ácido 4-(3-p-Toliloxi-bencil)-piperazina-1-carboxílico;
 amida de ácido 4-[3-(4-terc-Butil-fenoxi)-bencil]-piperazina-1-carboxílico;
 amida de ácido 4-[3-(3-Trifluorometil-fenoxi)-bencil]-piperazina-1-carboxílico;
 amida de ácido 4-[3-(4-Metoxi-fenoxi)-bencil]-piperazina-1-carboxílico;
 25 amida de ácido 4-(6-Metoxi-naftalen-2-ilmetil)-piperazina-1-carboxílico;
 amida de ácido 4-Fenantren-9-ilmetil-piperazina-1-carboxílico;
 amida de ácido 4-Piren-1-ilmetil-piperazina-1-carboxílico;
 amida de ácido 4-(6-Cloro-quinolin-3-ilmetil)-piperazina-1-carboxílico;
 amida de ácido 4-Bifenil-3-ilmetil-piperazina-1-carboxílico;
 30 amida de ácido 4-(6-Bromo-piridin-2-ilmetil)-piperazina-1-carboxílico;
 amida de ácido 4-[3-(4-Cloro-bencenosulfonil)-bencil]-piperazina-1-carboxílico;
 amida de ácido 4-(1H-Indol-6-ilmetil)-piperazina-1-carboxílico;
 amida de ácido 4-(4-Fenoxi-bencil)-piperazina-1-carboxílico;
 amida de ácido 4-(2-Cloro-8-metil-quinolin-3-ilmetil)-piperazina-1-carboxílico;
 35 amida de ácido 4-(1-Metil-1H-indol-6-ilmetil)-piperazina-1-carboxílico;
 amida de ácido 4-[3-(3-Metoxi-fenoxi)-bencil]-piperazina-1-carboxílico;
 amida de ácido 4-[3-(Benzo[1,3]dioxol-5-iloxi)-bencil]-piperazina-1-carboxílico;
 3-(4-fenilcarbamoil-piperazin-1-ilmetil)-fenil éster de ácido metanosulfónico;
 3-(4-fenilcarbamoil-piperazin-1-ilmetil)-fenil éster de ácido bencenosulfónico;
 40 3-(4-fenilcarbamoil-piperazin-1-ilmetil)-fenil éster de ácido 4-Cloro-bencenosulfónico;
 ácido 2-[(4-Quinolin-3-ilmetil-piperazina-1-carbonil)-amino]-benzoico (sal de potasio);
 ácido 3-[(4-Quinolin-3-ilmetil-piperazina-1-carbonil)-amino]-benzoico (sal de potasio);
 piridin-3-ilamida de ácido 4-Quinolin-3-ilmetil-piperazina-1-carboxílico;
 piridin-2-ilamida de ácido 4-Quinolin-3-ilmetil-piperazina-1-carboxílico;
 45 piridin-4-ilamida de ácido 4-Quinolin-3-ilmetil-piperazina-1-carboxílico;
 pirimidin-2-ilamida de ácido 4-Quinolin-3-ilmetil-piperazina-1-carboxílico;
 piridin-3-ilamida de ácido 4-Benzo[1,3]dioxol-5-ilmetil-piperazina-1-carboxílico acid;
 piridin-4-ilamida de ácido 4-Benzo[1,3]dioxol-5-ilmetil-piperazina-1-carboxílico acid;
 pirimidin-2-ilamida de ácido 4-Benzo[1,3]dioxol-5-ilmetil-piperazina-1-carboxílico;
 50 piridin-2-ilamida de ácido 4-Benzo[1,3]dioxol-5-ilmetil-piperazina-1-carboxílico;
 piridin-3-ilamida de ácido 4-(2,2-Difluoro-benzo[1,3]dioxol-5-ilmetil)-piperazina-1-carboxílico;
 piridin-4-ilamida de ácido 4-(2,2-Difluoro-benzo[1,3]dioxol-5-ilmetil)-piperazina-1-carboxílico;
 pirimidin-4-ilamida de ácido 4-Quinolin-3-ilmetil-piperazina-1-carboxílico;
 pirimidin-4-ilamida de ácido 4-(2,2-Difluoro-benzo[1,3]dioxol-5-ilmetil)-piperazina-1-carboxílico;
 55 pirimidin-4-ilamida de ácido 4-(3,4-Dibromo-bencil)-piperazina-1-carboxílico;
 ácido 4-[(4-Quinolin-3-ilmetil-piperazina-1-carbonil)-amino]-benzoico;
 amida de ácido 4-Quinoxalin-2-ilmetil-piperazina-1-carboxílico;
 amida de ácido 4-(3,4-Dicloro-bencil)-piperazina-1-carboxílico;
 tiazol-2-ilamida de ácido 4-Quinolin-3-ilmetil-piperazina-1-carboxílico;
 60 tiazol-2-ilamida de ácido 4-Benzo[1,3]dioxol-5-ilmetil-piperazina-1-carboxílico;
 metil-fenil-amida de ácido 4-(3,4-Dibromo-bencil)-piperazina-1-carboxílico;
 amida de ácido 4-(2-Metoxi-bencil)-piperazina-1-carboxílico;
 amida de ácido 4-Benzofuran-2-ilmetil-piperazina-1-carboxílico;
 (4-nitro-fenil)-amida de ácido 4-(3,4-Dibromo-bencil)-piperazina-1-carboxílico;
 (4-trifluorometil-fenil)-amida de ácido 4-(3,4-Dibromo-bencil)-piperazina-1-carboxílico;
 65 fenilamida clorhidrato de ácido 4-(5-Bromo-2-hidroxil-3-metoxi-bencil)-piperazina-1-carboxílico;
 fenilamida clorhidrato de ácido 4-(3,4-Dibromo-bencil)-piperazina-1-carboxílico;

fenilamida diclorhidrato de ácido 4-Quinolin-2-ilmetil-piperazina-1-carboxílico;
 fenilamida de ácido 4-Benzo[1,3]dioxol-5-ilmetil-piperazina-1-carboxílico;
 fenilamida clorhidrato de ácido 4-Benzo[1,3]dioxol-5-ilmetil-piperazina-1-carboxílico; y
 (4-fluoro-fenil)-amida de ácido 4-Benzo[1,3]dioxol-5-ilmetil-piperazina-1-carboxílico.

La invención incluye también sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos representados por la Fórmula (I), tales como los descritos anteriormente. Resultan especialmente preferentes las sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos específicos ejemplificados en el presente documento.

Una "sal farmacéuticamente aceptable" pretende referirse a una sal de un ácido o base libre de un compuesto representado por la Fórmula (I) que no es tóxica, biológicamente intolerable ni biológicamente indeseable de otra manera. Véase, en general, por ejemplo, S.M. Berge, *et al.*, "Pharmaceutical Salts", J. Pharm. Sci., 1977, 66:1-19, y Handbook of Pharmaceutical Salts, Properties, Selection, and Use; Stahl, P.H., Wermuth, C.G., Eds.; Wiley-VCH and VHCA: Zurich, 2002. Las sales farmacéuticamente aceptables preferentes son aquellas que son farmacológicamente eficaces y adecuadas para el contacto con los tejidos de los pacientes sin excesiva toxicidad, irritación o respuesta alérgica. Un compuesto de Fórmula (I) puede poseer un grupo suficientemente ácido, un grupo suficientemente básico o ambos tipos de grupos funcionales y por consiguiente reaccionar con varias bases inorgánicas u orgánicas, y ácidos inorgánicos y orgánicos, para formar una sal farmacéuticamente aceptable. Las sales farmacéuticamente aceptables ilustrativas incluyen sulfatos, piro-sulfatos, bisulfatos, sulfitos, bisulfitos, fosfatos, monohidrogenofosfatos, dihidrogenofosfatos, metafosfatos, pirofosfatos, cloruros, bromuros, yoduros, acetatos, propionatos, decanoatos, caprilatos, acrilatos, formiatos, isobutiratos, caproatos, heptanoatos, propiolatos, oxalatos, malonatos, succinatos, suberatos, sebacatos, fumaratos, maleatos, butino-1,4-dioatos, hexino-1,6-dioatos, benzoatos, clorobenzoatos, metilbenzoatos, dinitrobenzoatos, hidroxibenzoatos, metoxibenzoatos, ftalatos, sulfonatos, xilenosulfonatos, fenilacetatos, fenilpropionatos, fenilbutiratos, citratos, lactatos, γ -hidroxibutiratos, glicolatos, tartratos, metanosulfonatos, propanosulfonatos, naftaleno-1-sulfonatos, naftaleno-2-sulfonatos y mandelatos.

Si el compuesto de Fórmula (I) contiene un nitrógeno básico, la sal farmacéuticamente aceptable deseada puede prepararse mediante cualquier método adecuado disponible en la técnica, por ejemplo, el tratamiento de la base libre con un ácido inorgánico, tal como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido sulfámico, ácido nítrico, ácido bórico, ácido fosfórico, y similares, o con un ácido orgánico, tal como ácido acético, ácido fenilacético, ácido propiónico, ácido esteárico, ácido láctico, ácido ascórbico, ácido maleico, ácido hidroximaleico, ácido isetiónico, ácido succínico, ácido valérico, ácido fumárico, ácido malónico, ácido pirúvico, ácido oxálico, ácido glicólico, ácido salicílico, ácido oleico, ácido palmítico, ácido láurico, un ácido piranosidílico, tal como ácido glucurónico o ácido galacturónico, un alfa-hidroxiácido, tal como ácido mandélico, ácido cítrico o ácido tartárico, un aminoácido, tal como ácido aspártico o ácido glutámico, un ácido aromático, tal como ácido benzoico, ácido 2-acetoxibenzoico, ácido naftoico o ácido cinámico, un ácido sulfónico, tal como ácido laurilsulfónico, ácido p-toluenosulfónico, ácido metanosulfónico o ácido etanosulfónico, o similares.

Si el compuesto de Fórmula (I) es un ácido, tal como un ácido carboxílico o ácido sulfónico, la sal farmacéuticamente aceptable deseada puede prepararse mediante cualquier método adecuado, por ejemplo, el tratamiento del ácido libre con una base inorgánica u orgánica, tal como una amina (primaria, secundaria o terciaria), un hidróxido de metal alcalino o hidróxido de metal alcalinotérreo, o similares. Los ejemplos ilustrativos de sales adecuadas incluyen sales orgánicas derivadas de aminoácidos, tales como glicina y arginina, amoníaco, carbonatos, bicarbonatos, aminas primarias, secundarias y terciarias y aminas cíclicas, tales como bencilaminas, pirrolidinas, piperidina, morfolina y piperazina, y sales inorgánicas derivadas de sodio, calcio, potasio, magnesio, manganeso, hierro, cobre, zinc, aluminio y litio.

También se describen métodos de tratamiento que emplean profármacos farmacéuticamente aceptables de los compuestos de Fórmula (I). El término "profármaco" se refiere a un precursor de un compuesto indicado que, después de administrarse a un sujeto, produce el compuesto *in vivo* a través de un proceso químico o fisiológico tal como la solvólisis o las condiciones fisiológicas (por ejemplo, un profármaco que se lleva a pH fisiológico se convierte en el compuesto de Fórmula (I)). Un "profármaco farmacéuticamente aceptable" es un profármaco que no es tóxico, biológicamente intolerable ni biológicamente inadecuado de otra manera para la administración al sujeto. Los procedimientos ilustrativos para la selección y preparación de derivados profármaco adecuados se describe, por ejemplo, en "Design of Prodrugs", ed. H. Bundgaard, Elsevier, 1985.

Los profármacos ejemplares incluyen compuestos que tienen un residuo aminoacídico, o una cadena polipeptídica de dos o más (por ejemplo, dos, tres o cuatro) residuos aminoacídicos, unidos covalentemente a través de un enlace amida o éster a un grupo amino, hidroxilo o ácido carboxílico libre de un compuesto de Fórmula (I). Los ejemplos de residuos aminoacídicos incluyen los veinte aminoácidos naturales comúnmente indicados mediante símbolos de tres letras, así como 4-hidroxiprolina, hidroxilisina, demosina, isodemosina, 3-metilhistidina, norvalina, beta-alanina, ácido gamma-aminobutírico, citrulina, homocisteína, homoserina, ornitina y metionina sulfona.

Pueden producirse tipos adicionales de profármacos, por ejemplo, mediante derivatización de grupos carboxilo libres de estructuras de Fórmula (I) como amidas o ésteres de alquilo.

Las amidas ejemplares incluyen las derivadas de amoniaco, aminas alquilo C₁₋₆ primarias y aminas di(C₁₋₆) secundarias. Las aminas secundarias incluyen restos de anillo heteroarilo o heterocicloalquilo de 5 ó 6 miembros que tienen de 1 a 3 heteroátomos en los que al menos uno es un átomo de nitrógeno. Las amidas preferentes se derivan de amoniaco, aminas primarias alquilo C₁₋₃ y aminas di(alquilo C₁₋₂). Los ejemplos de ésteres de la invención incluyen ésteres de fenil(alquilo C₁₋₆), fenilo, carbociclilo C₅₋₇ y alquilo C₁₋₇. Los ésteres preferentes incluyen ésteres metílicos. Los profármacos también pueden prepararse mediante derivatización de grupos hidroxilo libres utilizando grupos que incluyen hemisuccinatos, ésteres fosfato, dimetilaminoacetatos y fosforiloximetiloxicarbonilos, siguiendo procedimientos tales como los esbozados en Adv. Drug Delivery Rev. 1996, 19, 115. Los derivados carbamato de grupos hidroxilo y amino también pueden producir profármacos. Los derivados carbonato, ésteres de sulfonato y ésteres de sulfato de grupos hidroxilo también pueden proporcionar profármacos. La derivatización de grupos hidroxilo tales como éteres de (aciloxi)metilo y (aciloxi)etilo, en los que el grupo acilo puede ser un éster de alquilo, opcionalmente sustituido con una o más funcionalidades éter, amina o ácido carboxílico, o en los que el grupo acilo es un éster de aminoácido tal como se ha descrito anteriormente, también es útil para producir profármacos. Los profármacos de este tipo pueden prepararse como se describe en J. Med. Chem. 1996, 39, 10. También pueden derivatizarse aminas libres tales como amidas, sulfonamidas o fosfonamidas. Todos estos restos profármacos pueden incorporar grupos que incluyen funcionalidades éter, amina y ácido carboxílico.

También pueden usarse en los métodos descrito en la presente metabolitos farmacéuticamente activos. Un "metabolito farmacéuticamente activo" se refiere a un producto del metabolismo farmacológicamente activo en el cuerpo de un compuesto de Fórmula (I) o sal del mismo. Los profármacos y metabolitos activos de un compuesto pueden determinarse utilizando técnicas rutinarias conocidas o disponibles en la técnica. Véase, por ejemplo, Bertolini *et al.*, J. Med. Chem. 1997, 40, 2011-2016; Shan *et al.*, J. Pharm. Sci. 1997, 86 (7), 765-767; Bagshawe, Drug Dev. Res. 1995, 34, 220-230; Bodor, Adv. Drug Res. 1984, 13, 224-331; Bundgaard, Design of Prodrugs (Elsevier Press, 1985); y Larsen, Design and Application of Prodrugs, Drug Design and Development (Krogsgaard-Larsen *et al.*, eds., Harwood Academic Publishers, 1991).

Los compuestos de Fórmula (I) y sus sales farmacéuticamente aceptables, (colectivamente, "agentes") de la presente invención son útiles como inhibidores de la FAAH. Pueden utilizarse en el tratamiento o la prevención de patologías, enfermedades o trastornos mediados por la inhibición o modulación de FAAH, tales como los descritos en el presente documento. Por lo tanto, los agentes según la invención pueden utilizarse como analgésico, neuroprotector, sedante, estimulante del apetito o anticonceptivo.

Las patologías, enfermedades o trastornos ejemplares incluyen ansiedad, dolor, trastornos del sueño, trastornos de la alimentación, inflamación, esclerosis múltiple y otros trastornos del movimiento, síndrome consuntivo por VIH, traumatismo craneal cerrado, ictus, enfermedad de Alzheimer, epilepsia, síndrome de Tourette, enfermedad de Niemann-Pick, enfermedad de Parkinson, corea de Huntington, neuritis óptica, uveítis autoinmunitaria, síntomas del síndrome de abstinencia, náuseas, vómitos, disfunción sexual, trastorno de estrés postraumático o vasoespasmo cerebral.

Por lo tanto, los agentes farmacéuticos pueden utilizarse para tratar a sujetos diagnosticados de o que padecen un trastorno o afección mediada por la actividad de FAAH. El término "tratar" tal como se utiliza en el presente documento pretende referirse a la administración de un agente o composición de la invención a un sujeto con el fin de lograr un beneficio terapéutico o profiláctico a través de la modulación de la actividad de FAAH. El tratamiento incluye revertir, mejorar, mitigar, inhibir la evolución de, reducir la gravedad de, o prevenir una enfermedad, trastorno o afección, o uno o más síntomas de tal enfermedad, trastorno o afección mediada por la modulación de la actividad de FAAH. El término "sujeto" se refiere a un paciente mamífero que necesita tal tratamiento, tal como un ser humano. "Moduladores" incluye tanto inhibidores como activadores, donde "inhibidores" se refiere a compuestos que disminuyen, previenen, inactivan, desensibilizan o regulan por disminución la expresión o actividad de FAAH y los "activadores" son compuestos que aumentan, activan, facilitan, sensibilizan o regulan por aumento la expresión o actividad de FAAH.

Por consiguiente, la invención se refiere al uso de los agentes farmacéuticos descritos en el presente documento para tratar a sujetos diagnosticados de o que padecen un trastorno o afección mediada por la actividad de FAAH, tales como: ansiedad, dolor, trastornos del sueño, trastornos de la alimentación, inflamación o trastornos del movimiento (por ejemplo, la esclerosis múltiple).

Los síntomas o los estados de la enfermedad pretenden quedar incluidos dentro del alcance de "patologías, trastornos o enfermedades". Por ejemplo, el dolor puede estar asociado con diversas enfermedades y trastornos, y puede incluir diversas etiologías. Los tipos ilustrativos de dolor tratables con un agente modulador de FAAH según la invención incluyen el dolor por cáncer, dolor postoperatorio, dolor del tracto GI, dolor por traumatismo medular, hiperalgesia visceral, dolor talámico, cefalea (incluidas la cefalea por estrés y la migraña), lumbalgia, cervicalgia, dolor musculoesquelético, dolor neuropático periférico, dolor neuropático central, trastorno relacionado con el dolor neurodegenerativo y dolor menstrual. El síndrome consuntivo por VIH incluye síntomas asociados tales como la

pérdida de apetito y las náuseas. La enfermedad de Parkinson incluye, por ejemplo, discinesia inducida por levodopa. El tratamiento de la esclerosis múltiple puede incluir el tratamiento de síntomas tales como la espasticidad, el dolor neurogénico, el dolor central o la disfunción de la vejiga. Los síntomas del síndrome de abstinencia pueden ser causados, por ejemplo, por la adicción a opiáceos o nicotina. Las náuseas o vómitos pueden deberse a causas relacionadas con los opiáceos, el postoperatorio o la quimioterapia. El tratamiento de la disfunción sexual puede incluir mejorar la libido o retrasar la eyaculación. El tratamiento del cáncer puede incluir el tratamiento del glioma. Los trastornos del sueño incluyen, por ejemplo, la apnea del sueño, el insomnio y los trastornos que requieren el tratamiento con un agente que tiene un efecto sedante o de tipo narcótico. Los trastornos de la alimentación incluyen, por ejemplo, la anorexia o la pérdida del apetito asociada con una enfermedad tal como el cáncer o la infección por VIH/SIDA.

En un agente farmacéutico según la invención para el uso en un método de tratamiento de acuerdo con la invención, se administra una cantidad eficaz de un agente farmacéutico según la invención a un sujeto que padece o que ha sido diagnosticado de tal enfermedad, trastorno o afección. Una "cantidad eficaz" se refiere a una cantidad o dosis suficiente para conseguir en general el beneficio terapéutico o profiláctico deseado en pacientes que necesitan tal tratamiento.

Las cantidades o dosis eficaces de los agentes de la presente invención pueden determinarse mediante métodos rutinarios, tales como estudios en modelos, estudios de aumento escalonado de la dosis o ensayos clínicos, y teniendo en cuenta factores rutinarios, por ejemplo, el modo o vía de administración o liberación del fármaco, la farmacocinética del agente, la gravedad y el curso del trastorno o afección, el tratamiento en curso o anterior del sujeto, el estado de salud y la respuesta a los fármacos del sujeto, y el juicio del médico tratante. Una dosis ejemplar se encuentra en el intervalo comprendido entre aproximadamente 0,001 mg y aproximadamente 200 mg de agente por kg de peso corporal del sujeto al día, preferentemente de aproximadamente 0,05 mg/kg/día a 100 mg/kg/día, o de aproximadamente 1 mg/kg/día a 35 mg/kg/día, en unidades de dosificación únicas o divididas (por ejemplo, dos veces al día, tres veces al día, cuatro veces al día). Para un ser humano de 70 kg, un intervalo ilustrativo para una cantidad de dosificación adecuada es de aproximadamente 0,05 g/día a aproximadamente 7 g/día, o de aproximadamente 0,2 g/día a aproximadamente 2,5 g/día.

Una vez se ha producido la mejora de las condiciones del paciente, puede ajustarse la dosis para el tratamiento preventivo o de mantenimiento. Por ejemplo, la dosificación o la frecuencia de administración, o ambas, pueden reducirse en función de los síntomas, a un nivel en el que se mantenga el efecto terapéutico o profiláctico deseado. Por supuesto, si se han mitigado los síntomas hasta un nivel apropiado, puede suspenderse el tratamiento. Sin embargo, los pacientes pueden necesitar un tratamiento intermitente a largo plazo tras cualquier reaparición de los síntomas.

Además, los agentes de la invención pueden utilizarse en combinación con compuestos activos adicionales en el tratamiento de las afecciones anteriormente indicadas. Los compuestos adicionales pueden coadministrarse por separado con un agente de Fórmula (I) o incluidos con un agente de este tipo como principio activo adicional en una composición farmacéutica según la invención. En una forma de realización ejemplar, los compuestos activos adicionales son aquellos que se sabe o se ha descubierto son eficaces en el tratamiento de afecciones, trastornos o enfermedades mediadas por la actividad de FAAH, tales como otro modulador de FAAH o un compuesto activo contra otra diana asociada a la afección, trastorno o enfermedad particular. La combinación puede servir para aumentar la eficacia (por ejemplo, incluyendo en la combinación un compuesto que potencia la potencia o la eficacia de un agente según la invención), disminuir uno o más efectos secundarios, o disminuir la dosis necesaria del agente según la invención. En una forma de realización ilustrativa, una composición según la invención puede contener uno o más principios activos adicionales seleccionados de entre opiáceos, AINE (por ejemplo, ibuprofeno, inhibidores de ciclooxigenasa-2 (COX-2) y naproxeno), gabapentina, pregabalina, tramadol, acetaminofeno y aspirina.

Los agentes de la invención se utilizan, solos o en combinación con uno o más de otros principios activos, para formular las composiciones farmacéuticas de la invención. Una composición farmacéutica de la invención comprende: una cantidad eficaz de un agente farmacéutico según la invención; y un excipiente farmacéuticamente aceptable.

Un "excipiente farmacéuticamente aceptable" se refiere a una sustancia que no es tóxica, biológicamente intolerable ni biológicamente inadecuada de otra manera para la administración a un sujeto, tal como una sustancia inerte, añadida a una composición farmacológica o utilizada de otro modo como vehículo, transportador o diluyente para facilitar la administración de un agente farmacéutico y que es compatible con el mismo. Los ejemplos de excipientes incluyen carbonato cálcico, fosfato cálcico, diversos azúcares y tipos de almidón, derivados de celulosa, gelatina, aceites vegetales y polietilenglicoles.

Las formas de administración de las composiciones farmacéuticas que contienen una o más unidades de dosificación de los agentes farmacéuticos pueden prepararse utilizando excipientes farmacéuticos adecuados y técnicas de formación de compuestos actualmente conocidas o que se conozcan más adelante o disponibles para

los expertos en la materia. Las composiciones pueden administrarse para su uso terapéutico por vía oral, parenteral, rectal, tópica u ocular o por inhalación.

5 La preparación puede estar en forma de comprimidos, cápsulas, bolsitas, grageas, polvos, gránulos, pastillas para chupar, polvos para reconstitución, preparaciones líquidas o supositorios. Preferentemente, las composiciones se formulan para la infusión intravenosa, la administración tópica o la administración oral.

10 Para la administración oral, los compuestos de la invención pueden proporcionarse en forma de comprimidos o cápsulas, o como solución, emulsión o suspensión. Para preparar las composiciones orales, los agentes pueden formularse para producir una dosificación de, por ejemplo, de aproximadamente 0,05 mg/kg a aproximadamente 50 mg/kg al día, o de aproximadamente 0,05 mg/kg a aproximadamente 20 mg/kg al día, o de aproximadamente 0,1 mg/kg a aproximadamente 10 mg/kg al día.

15 Los comprimidos orales pueden incluir el principio activo mezclado con excipientes farmacéuticamente aceptables tales como diluyentes inertes, disgregantes, aglutinantes, lubricantes, edulcorantes, saporíferos, colorantes y conservantes. Las cargas inertes adecuadas incluyen carbonato sódico y cálcico, fosfato sódico y cálcico, lactosa, almidón, azúcar, glucosa, metilcelulosa, estearato de magnesio, manitol, sorbitol, y similares. Los excipientes orales líquidos ejemplares incluyen etanol, glicerol, agua, y similares. El almidón, la polivinilpirrolidona (PVP), el glicolato sódico de almidón, la celulosa microcristalina y el ácido algínico son disgregantes adecuados. Los aglutinantes pueden incluir almidón y gelatina. El lubricante, si está presente, puede ser estearato de magnesio, ácido esteárico o talco. Si se desea, los comprimidos pueden recubrirse con un material tal como monoestearato de glicerilo o diestearato de glicerilo para retardar la absorción en el tracto gastrointestinal, o pueden dotarse de un recubrimiento entérico.

25 Las cápsulas para la administración oral incluyen cápsulas duras y blandas de gelatina. Para preparar cápsulas duras de gelatina, el principio activo puede mezclarse con un sólido, semisólido o diluyente líquido. Las cápsulas blandas de gelatina pueden prepararse mezclando el principio activo con agua, un aceite tal como aceite de cacahuete o aceite de oliva, parafina líquida, una mezcla de monoglicéridos y diglicéridos de ácidos grasos de cadena corta, polietilenglicol 400 o propilenglicol.

30 Los líquidos para la administración oral pueden estar en forma de suspensiones, soluciones, emulsiones o jarabes o pueden presentarse como un producto seco para reconstituir con agua u otro vehículo adecuado antes de su uso. Tales composiciones líquidas pueden contener opcionalmente: excipientes farmacéuticamente aceptables tales como agentes de suspensión (por ejemplo, sorbitol, metilcelulosa, alginato sódico, gelatina, hidroxietilcelulosa, carboximetilcelulosa, gel de estearato de aluminio, y similares); vehículos no acuosos, por ejemplo, aceite (por ejemplo, aceite de almendras o aceite de coco fraccionado), propilenglicol, alcohol etílico o agua; conservantes (por ejemplo, metilo o propil p-hidroxibenzoato o ácido sórbico); humectantes tales como lecitina; y, si se desea, saporíferos o colorantes.

40 Los agentes de la presente invención también pueden administrarse por vías no orales. Por ejemplo, las composiciones pueden formularse para la administración rectal en forma de supositorio. Para el uso parenteral, incluidas las vías intravenosa, intramuscular, intraperitoneal o subcutánea, los agentes de la invención pueden proporcionarse en soluciones o suspensiones acuosas estériles, tamponadas a un pH e isotonicidad apropiados o en un aceite parenteralmente aceptable. Los vehículos acuosos adecuados incluyen solución de Ringer y cloruro sódico isotónico. Tales formas se presentarán en forma de dosis unitaria tal como ampollas o dispositivos de inyección desechables, en formas multidosis tales como viales de los que puede extraerse la dosis apropiada, o en forma sólida o preconcentrada que puede utilizarse para preparar una formulación inyectable. Las dosis de infusión ilustrativas pueden variar de aproximadamente 1 µg/kg/minuto a 1.000 µg/kg/minuto de agente, mezcladas con un transportador farmacéutico durante un período que va desde varios minutos hasta varios días.

50 Para la administración tópica, los agentes pueden mezclarse con un transportador farmacéutico a una concentración de aproximadamente un 0,1% a aproximadamente un 10% de fármaco con respecto a vehículo. Otro modo de administrar los agentes de la invención puede utilizar una formulación de parche para lograr la administración transdérmica.

55 Como alternativa, los agentes pueden administrarse para uso terapéutico por inhalación, a través de las vías nasal u oral, por ejemplo, en una formulación en aerosol que también contiene un transportador adecuado.

60 Los agentes ejemplares se describirán a continuación tomando como referencia los esquemas de síntesis ilustrativos para su preparación general que se presentan más adelante y los ejemplos específicos que a continuación siguen. Los expertos reconocerán que, para obtener los diversos compuestos del presente documento, pueden seleccionarse adecuadamente los materiales de partida de manera que los sustituyentes deseados en última instancia se lleven a través del esquema de reacción con o sin protección según sea apropiado para producir el producto deseado. Como alternativa, puede resultar necesario o deseable emplear, en lugar del sustituyente deseado en última instancia, un grupo adecuado que pueda llevarse a través del esquema de reacción y

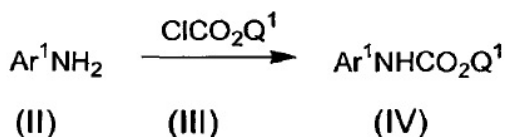
65

reemplazarse según sea apropiado con el sustituyente deseado. A menos que se especifique lo contrario, las variables son como se ha definido anteriormente en referencia a la Fórmula (I).

5

ESQUEMA A:

10



15

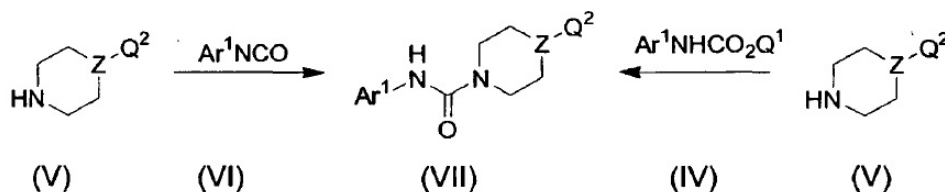
Haciendo referencia al Esquema A, puede obtenerse un compuesto de fórmula (IV) haciendo reaccionar un compuesto de fórmula (II) con un compuesto de fórmula (III), en el que Q¹ representa un grupo arilo, en condiciones de condensación con cloroformiato. En una forma de realización preferente, Q¹ es fenilo sustituido o no sustituido, y la reacción se produce en presencia de una base en un disolvente a una temperatura de 0°C a 50°C. En una forma de realización especialmente preferente, Q¹ es fenilo, y la reacción se produce en presencia de piridina en diclorometano a 0°C seguido de calentamiento a temperatura ambiente.

20

25

ESQUEMA B:

30



35

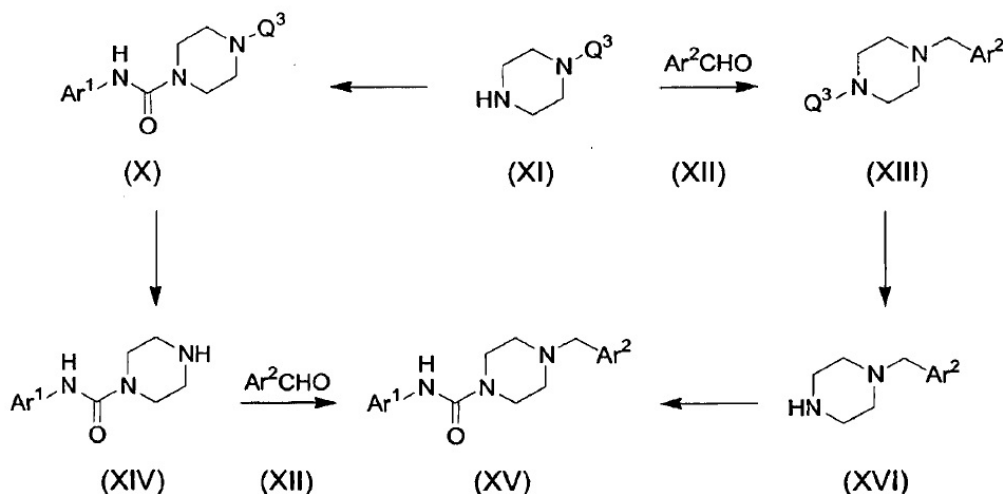
Haciendo referencia al Esquema B, se prepara un compuesto de fórmula (VII) a partir de un compuesto de fórmula (V). El grupo Q² es CH₂Ar² o un grupo protector de nitrógeno Q³ cuando Z es N. Se obtiene un compuesto de fórmula (VII) haciendo reaccionar un compuesto de fórmula (V) con un compuesto de fórmula (VI) en condiciones de adición de isocianato. En una forma de realización preferente, la reacción se realiza en un disolvente a una temperatura de 0°C a 100°C. Las condiciones preferentes emplean diclorometano a temperatura ambiente. Como alternativa, se obtiene un compuesto de fórmula (VII) haciendo reaccionar un compuesto de fórmula (V) con un compuesto de fórmula (IV) en condiciones de condensación con carbamato de arilo. En una forma de realización preferente, la reacción tiene lugar en un disolvente a una temperatura desde la temperatura ambiente hasta 120°C. En una forma de realización especialmente preferente, Q¹ es fenilo, y la reacción se realiza en DMSO en un reactor de microondas a 100°C.

40

45

ESQUEMA C:

50

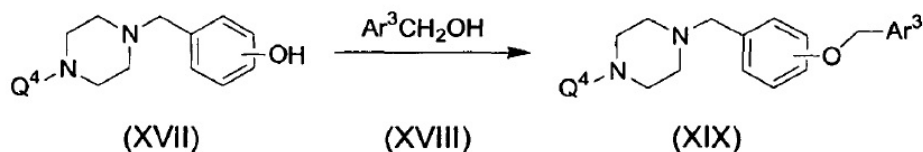


65

Haciendo referencia al Esquema C, se prepara un compuesto de fórmula (XV) a partir de un compuesto de fórmula (XI). Se selecciona un grupo protector adecuado Q^3 compatible con las transformaciones del Esquema C. Preferentemente, Q^3 es *tert*-butil-carbamoilo. Se obtiene un compuesto de fórmula (X) haciendo reaccionar un compuesto de fórmula (XI) con un compuesto de fórmula (VI) o con un compuesto de fórmula (IV) como se ha descrito en el Esquema B. Se obtiene una amina de fórmula (XIV) por desprotección de un compuesto de fórmula (X) con un reactivo en condiciones de desprotección de Q^3 adecuadas. En una forma de realización especialmente preferente, un compuesto de fórmula (X), en el que Q^3 es *tert*-butil-carbamoilo, se hace reaccionar con cloruro de hidrógeno etéreo en presencia o ausencia de metanol a temperatura ambiente. Se obtiene un compuesto de fórmula (XV) haciendo reaccionar un compuesto de fórmula (XIV) con un compuesto de fórmula (XII) en condiciones de aminación reductora en presencia de un reductor tal como triacetoxiborohidruro sódico, cianoborohidruro sódico o fenilsilano en un disolvente tal como THF, DCE, DCM, metanol, etanol o éter dietílico a una temperatura de 0°C a 80°C. El uso de un promotor o catalizador con carácter ácido tal como complejos organometálicos o ácidos carboxílicos puede aumentar la velocidad de la reacción y/o reducir la formación de subproductos. En una forma de realización especialmente preferente, se emplea triacetoxiborohidruro sódico en DCE a temperatura ambiente.

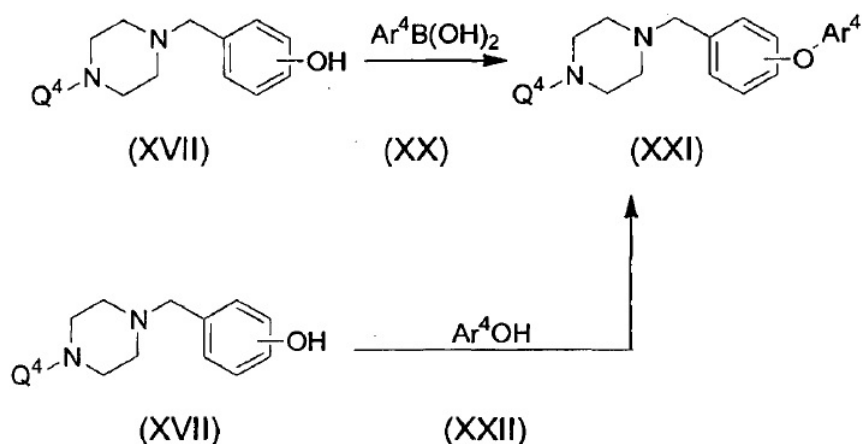
Como alternativa, se obtiene un compuesto de fórmula (XIII) haciendo reaccionar un compuesto de fórmula (XI) con un compuesto de fórmula (XII) en condiciones de aminación reductora como se ha esbozado anteriormente. Se obtiene un compuesto de fórmula (XVI) eliminando Q^3 de un compuesto de fórmula (XIII) en condiciones de desprotección como se ha descrito anteriormente. Se obtiene un compuesto de fórmula (XV) haciendo reaccionar un compuesto de fórmula (XVI) con un compuesto de fórmula (IV) o con un compuesto de fórmula (VI) como se ha descrito en el Esquema B.

ESQUEMA D:



Haciendo referencia al Esquema D, se prepara un compuesto de fórmula (XIX) a partir de un compuesto de fórmula (XVII), en el que Q^4 es CONR^1Ar^1 o el grupo protector de nitrógeno Q^3 . Se prepara un compuesto de fórmula (XVII) análogamente al Esquema C. Se obtiene un compuesto de fórmula (XIX) haciendo reaccionar un compuesto de fórmula (XVII) con un compuesto de fórmula (XVIII) en condiciones de Mitsunobu en presencia de una fosfina tal como trifenilfosfina o trifenilfosfina soportada en polímero y un azodicarboxilato tal como DBAD o DEAD, en un disolvente orgánico tal como DCM, THF, y similares.

ESQUEMA E:



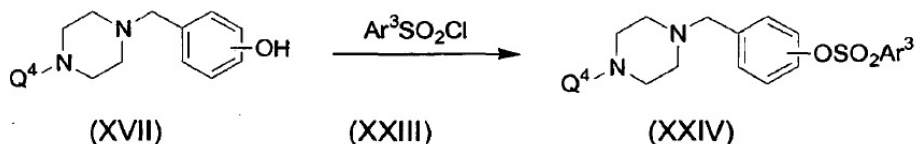
Haciendo referencia al Esquema E, un compuesto de fórmula (XVII), en el que Q^4 es CONR^1Ar^1 o el grupo protector de nitrógeno Q^3 , preparado análogamente al Esquema C, se convierte en un compuesto de fórmula (XXI).

Se obtiene un compuesto de fórmula (XXI), en el que Ar^4 es un resto Ar^3 como se ha definido en la Fórmula (I) y está unido directamente al átomo de oxígeno de unión, haciendo reaccionar un compuesto de fórmula (XVII) con un ácido borónico (XX) en presencia de un desecante tal como tamices moleculares 4A en polvo, un promotor tal como acetato de cobre(II) y una base tal como piridina o trietilamina en un disolvente tal como DCM o DCE. Como alternativa, se prepara un compuesto de fórmula (XXI), en el que Ar^4 contiene un átomo de carbono con hibridación sp^3 unido directamente al átomo de oxígeno de unión, haciendo reaccionar un fenol (XVII) con un compuesto de fórmula (XXII) en condiciones de Mitsunobu como se ha descrito en Esquema D.

5

10

ESQUEMA F:



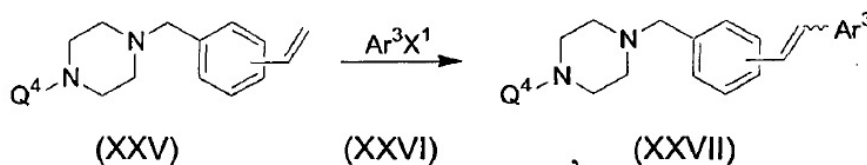
15

20

Haciendo referencia al Esquema F, se obtiene un compuesto de fórmula (XXIV), en el que Q^4 se define como anteriormente, haciendo reaccionar un compuesto de fórmula (XVII), en el que Ar^3 es un resto como se ha definido para la Fórmula (I), con un compuesto de fórmula (XXIII), en presencia de una base tal como piridina o trietilamina en un disolvente tal como DCM a una temperatura desde 0°C hasta la temperatura ambiente.

25

ESQUEMA G:



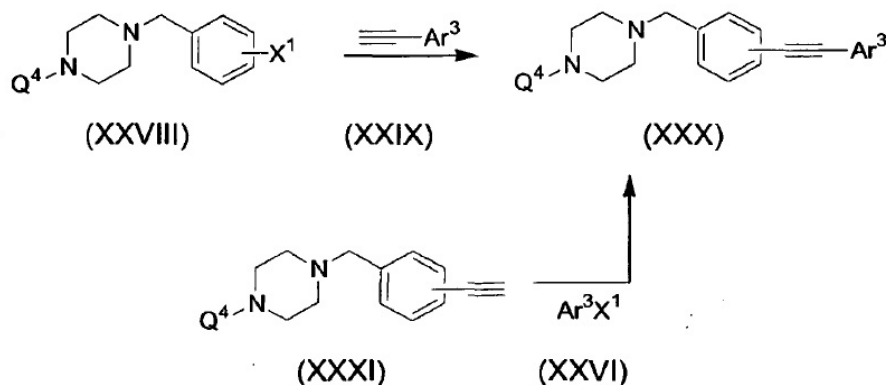
30

35

Haciendo referencia al Esquema G, un compuesto de fórmula (XXV), en el que Q^4 se define como anteriormente y en el que Ar^3 es como se ha definido para la Fórmula (I), se obtiene como se ha descrito en el Esquema C. El Compuesto (XXV) se convierte en un compuesto de fórmula (XXVII) por reacción con un compuesto de fórmula (XXVI), en el que X^1 es yodo, bromo, cloro o éster trifluorometanosulfonato, en condiciones de Heck en presencia de una fuente de paladio tal como acetato de paladio(II), un ligando de fosfina tal como trifenilfosfina, un promotor opcional, tal como cloruro de tetrabutilamonio, y una base tal como carbonato de potasio acuoso en un disolvente tal como DMF.

40

ESQUEMA H:



50

55

60

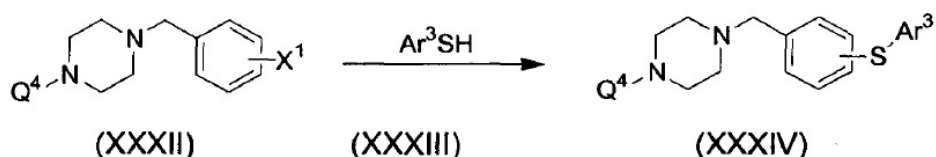
Haciendo referencia al Esquema H, se prepara un compuesto de fórmula (XXX), en el que Q^4 se define como anteriormente, a partir de un compuesto de fórmula (XXVIII) o (XXXI), cada uno disponible a partir de una preparación en analogía con el Esquema C. Ar^3 y X^1 se definen como se ha descrito anteriormente. Se prepara un compuesto de fórmula (XXX) haciendo reaccionar un compuesto de fórmula (XXVIII) con un compuesto de fórmula (XXIX) en condiciones de Sonogashira en presencia de una entidad que contiene paladio tal como paladio sobre carbono, $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$, $\text{Pd}_2(\text{dba})_3\cdot\text{CHCl}_3$, $\text{Pd}(\text{P}^i\text{Bu}_3)_2$, $\text{Pd}_2(\text{dba})_3\cdot\text{CHC}(\text{C}^i\text{Pr})_3/\text{Pd}(\text{P}^i\text{Bu}_3)_2$, $\text{Pd}(\text{OAc})_2$, $\text{Pd}(\text{PhCN})_2\text{Cl}_2$ o PdCl_2 y una base tal como trietilamina, DIEA, di-*iso*-propilamina, carbonato sódico, carbonato de potasio o carbonato de

65

cesio en un disolvente tal como THF, DME, dioxano, DCE, DCM, tolueno y acetonitrilo a una temperatura de 0°C a 100°C. El uso de cantidades subestequiométricas de una sal de cobre tal como CuI y ligandos de fosfina tales como PPh₃ o P(^tBu)₃ puede resultar necesario o deseable. Además, el uso de agua como codisolvente puede acelerar la reacción y evitar la formación de subproductos.

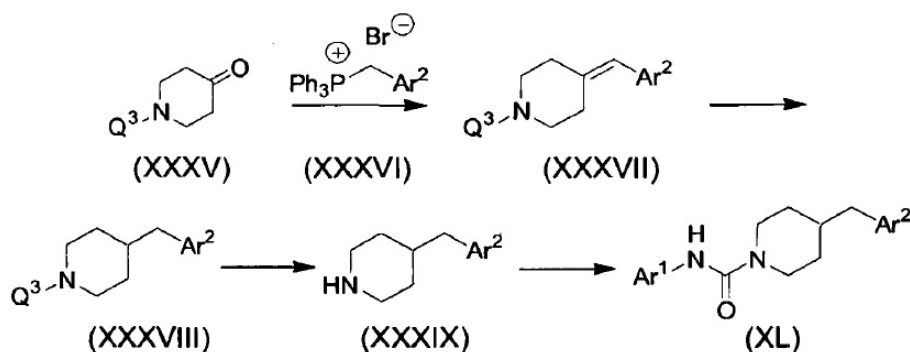
5 Como alternativa, se prepara un compuesto de fórmula (XXX) haciendo reaccionar un compuesto de fórmula (XXXI) con un compuesto de fórmula (XXVI) utilizando condiciones de Sonogashira.

ESQUEMA I:



20 Como se ha representado anteriormente, un compuesto de fórmula (XXXII), en el que Q⁴ se define como anteriormente, preparado análogamente al Esquema C, se hace reaccionar con un compuesto de fórmula (XXXIII) en presencia de una base tal como hidruro sódico, y una fuente de paladio tal como tetrakis(trifenilfosfina)paladio(0), en un disolvente tal como *n*-butanol, a una temperatura desde la temperatura ambiente hasta 116°C.

ESQUEMA J:



45 Haciendo referencia al Esquema J, se prepara un compuesto de fórmula (XL) a partir de un compuesto de fórmula (XXXV), en el que Q³ es un grupo protector de nitrógeno. Se selecciona un grupo protector Q³ compatible con los procesos esbozados en el Esquema J, por ejemplo, bencilo. Puede obtenerse un compuesto de fórmula (XXXVI) de una fuente comercial o puede prepararse a partir de un bromuro, alcohol, aldehído, u otros precursores adecuados, siguiendo los métodos conocidos en la técnica. Se prepara un compuesto de fórmula (XXXVII) tratando un compuesto de fórmula (XXXVI) con una base tal como hidruro sódico en un disolvente tal como DMSO seguido de tratamiento con un compuesto de fórmula (XXXV). Se prepara un compuesto de fórmula (XXXVIII) tratando un compuesto de fórmula (XXXVII) con un catalizador tal como óxido de platino(II) en un disolvente tal como metanol en presencia de gas hidrógeno a 10 psi-100 psi. Se prepara un compuesto de fórmula (XXXIX) haciendo reaccionar un compuesto de fórmula (XXXVIII) con un reactivo capaz de eliminar el grupo protector Q³. En una forma de realización preferente, en la que Q³ es bencilo, las condiciones adecuadas incluyen un catalizador tal como paladio sobre carbono en un disolvente tal como etanol en presencia de gas hidrógeno a 20 psi-100 psi. Se prepara un compuesto de fórmula (XL) haciendo reaccionar un compuesto de fórmula (XXXIX) con un compuesto de fórmula (IV) o con un compuesto de fórmula (VI) como se ha descrito en el Esquema B.

55 Los siguientes ejemplos específicos se proporcionan para ilustrar adicionalmente la invención y las diversas formas de realización preferentes.

60 Ejemplos

Química:

65 En la obtención de los datos de caracterización descritos en los ejemplos que se presentan más adelante, se siguieron los siguientes protocolos analíticos tal como se indica.

La HPLC preparativa en fase inversa se realizó en las siguientes condiciones: Instrumento, Waters®; Columna, Waters Xterra C-18, 5 µm, 19x50 mm; Caudal, 30 ml/min; Detección, λ = 254 nm; Gradiente, acetonitrilo/agua del 5% al 100% (ácido fórmico al 0,1%) durante 8 min.

5 La HPLC analítica en fase inversa se realizó en las siguientes condiciones: Instrumento, Shimadzu; Columna, Princeton SPHER HTS, 5 µm, 3x50 mm; Caudal, 2,2 ml/min; Detección, Sedex 75 ELS acoplado a espectrómetro de masas-electronebulización Finnigan AQA; Gradiente, acetonitrilo/agua del 0,1 al 100% (ácido trifluoroacético al 0,1%) durante 8 min.

10 A menos que se especifique lo contrario, la cromatografía en columna se realizó sobre gel de sílice, eluyendo con NH₃ 2 M en MeOH/DCM.

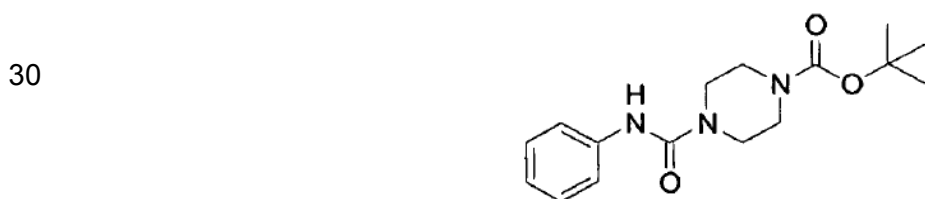
15 Los espectros de masas se obtuvieron en un Finnigan AQA utilizando ionización por electronebulización (ESI) en los modos positivo o negativo según se indica.

Los espectros de RMN se obtuvieron en un espectrómetro Varian modelo VXR-300S (300 MHz). El formato de los datos de ¹H RMN que se presentan más adelante es: desplazamiento químico en ppm campo abajo de la referencia de tetrametilsilano (multiplicidad, constante de acoplamiento J en Hz, integración).

20 Cuando las soluciones están "concentradas", se concentran en un evaporador rotatorio a presión reducida.

Los Ejemplos 1 a 17 describen la síntesis de los productos intermedios utilizados para preparar determinados compuestos de la invención.

25 Ejemplo 1: éster terc-butílico del ácido 4-fenilcarbamoil-piperazina-1-carboxílico (producto intermedio)



40 Se enfrió una solución de éster terc-butílico del ácido piperazina-1-carboxílico (114 g) en DCM (500 ml) en un baño de hielo y se trató con isocianato de fenilo (65 ml). Después de 1 hora (h), se retiró el baño. Después de 15 h, la mezcla resultante se filtró y el sólido se lavó con diclorometano (DCM, 2x100 ml), dando el compuesto del título como un sólido amorfo blanco (95 g).

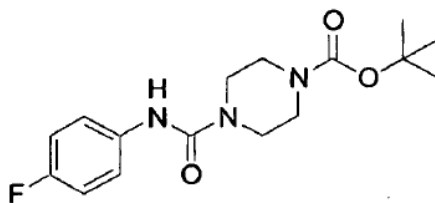
45 Ejemplo 2: fenilamida del ácido piperazina-1-carboxílico (producto intermedio)



60 Se trató una solución de éster terc-butílico del ácido 4-fenilcarbamoil-piperazina-1-carboxílico (50 g) en MeOH (1 l) con HCl 2 M en Et₂O (164 ml). Después de 48 h, la suspensión resultante se diluyó con Et₂O (1 l) y se filtró. El sólido se lavó con Et₂O (3x100 ml) y se secó a vacío, dando un polvo blanco (32 g). Este polvo se repartió entre DCM (400 ml) y KOH ac. al 10% (400 ml). La fase acuosa se extrajo con DCM (2x400 ml). Las fases orgánicas se combinaron, se secaron (MgSO₄) y se concentraron, dando el compuesto del título como un sólido amorfo blanco (26 g).

65 Ejemplo 3: éster terc-butílico del ácido 4-(4-fluoro-fenilcarbamoil)-piperazina-1-carboxílico (producto intermedio)

5



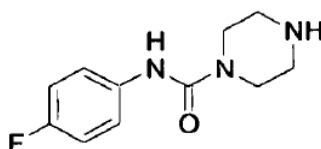
10

Se preparó el compuesto del título análogamente al Ejemplo 1, utilizando isocianato de 4-fluorofenilo.

Ejemplo 4: (4-fluoro-fenil)-amida del ácido piperazina-1-carboxílico (producto intermedio)

15

20



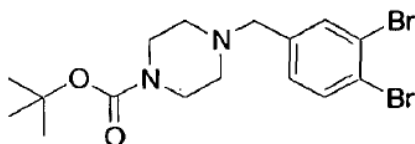
25

Se preparó el compuesto del título análogamente al Ejemplo 2, utilizando éster terc-butílico del ácido 4-(4-fluoro-fenilcarbamoyl)-piperazina-1-carboxílico.

30

Ejemplo 5: éster terc-butílico del ácido 4-(3,4-dibromo-bencil)-piperazina-1-carboxílico (producto intermedio)

35



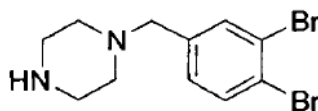
40

Se trató una solución de éster terc-butílico del ácido piperazina-1-carboxílico (3,5 g) y 3,4-dibromobenzaldehído (5,0 g) en DCM (80 ml) con $\text{NaB}(\text{OAc})_3\text{H}$ (5,6 g). Después de 16 h, la mezcla resultante se trató con KOH ac. al 10% (80 ml). La fase acuosa se extrajo con DCM (1x80 ml). Los extractos orgánicos se combinaron y se secaron (MgSO_4). La mayor parte del disolvente se eliminó por concentración. Tras reposar durante la noche, la mezcla resultante produjo cristales que se filtraron y lavaron con DCM (1x5 ml), dando el compuesto del título como un sólido cristalino blanco (6,0 g).

45

Ejemplo 6: 1-(3,4-dibromo-bencil)-piperazina (producto intermedio)

50



55

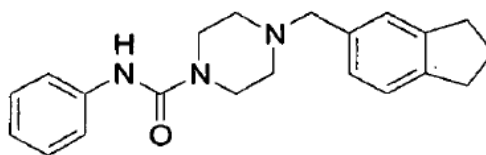
Se trató una suspensión de éster terc-butílico del ácido 4-(3,4-dibromo-bencil)-piperazina-1-carboxílico (6,0 g) en MeOH (100 ml) con HCl 2 M en Et_2O (28 ml). Después de 16 h, la suspensión resultante se diluyó con Et_2O (100 ml) y se filtró. El sólido se lavó con Et_2O (2x20 ml) y se secó a vacío, dando un sólido blanco (5,0 g). Este sólido se repartió entre KOH ac. al 10% (50 ml) y DCM (3x50 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron (MgSO_4) y se concentraron para dar el compuesto del título como un aceite incoloro vítreo.

60

Ejemplo 30: fenilamida del ácido 4-indan-5-ilmetil-piperazina-1-carboxílico

65

5

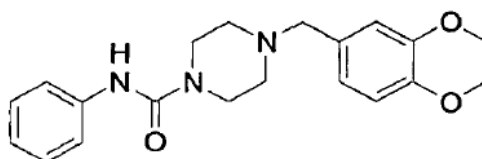


10

Se preparó el compuesto del título a partir de indan-5-carbaldehído. ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): 7,35-7,00 (m, 8H), 6,30 (s, 1H), 3,51-3,47 (m, 6H), 2,92-2,88 (m, 4H), 2,50-2,47 (m, 4H), 2,12-2,04 (m, 2H).

15 Ejemplo 35: fenilamida del ácido 4-(2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-6-ilmetil)-piperazina-1-carboxílico

20



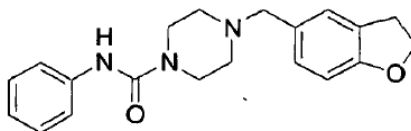
25

Se preparó el compuesto del título a partir de 2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxina-6-carbaldehído. ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): 7,36-7,25 (m, 4H), 7,05-7,00 (m, 1 H), 6,85-6,76 (m, 3H), 6,33 (br s, 1 H), 4,26 (s, 4H), 3,51-3,46 (m, 4H), 3,42 (s, 2H), 2,49-2,45 (m, 4H).

30 Ejemplo 38: fenilamida del ácido 4-(2,3-dihidro-benzofuran-5-ilmetil)-piperazina-1-carboxílico

35

40

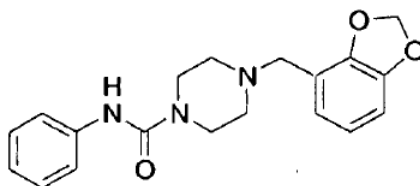


45

Se preparó el compuesto del título a partir de 2,3-dihidro-benzofuran-5-carbaldehído. ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): 7,36-7,28 (m, 4H), 7,17 (s, 1 H), 7,06-7,01 (m, 1 H), 6,73 (d, $J = 8,1$ Hz, 1H), 6,30 (s, 1 H), 4,60-4,55 (m, 2H), 3,51-3,46 (m, 6H), 3,23-3,19 (m, 2H), 2,49-2,47 (m, 4H).

50 Ejemplo 51: fenilamida del ácido 4-benzo[1,3]dioxol-4-ilmetil-piperazina-1-carboxílico

55

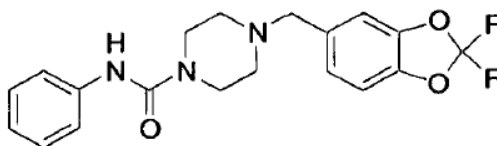


60

Se preparó el compuesto del título a partir de benzo[1,3]dioxol-4-carbaldehído. ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): 7,36-7,25 (m, 4H), 7,06-7,00 (m, 1 H), 6,85-6,75 (m, 3H), 6,30 (s, 1 H), 3,57 (s, 2H), 3,54-3,49 (m, 4H), 2,56-2,50 (m, 4H).

65 Ejemplo 52: fenilamida del ácido 4-(2,2-difluoro-benzo[1,3]dioxol-5-ilmetil)-piperazina-1-carboxílico

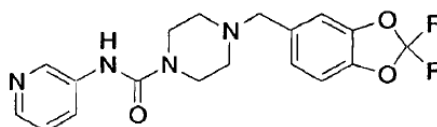
5



10 Se preparó el compuesto del título a partir de 2,2-difluoro-benzo[1,3]dioxol-5-carbaldehído. ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): 7,37-7,25 (m, 4H), 7,12 (s, 1H), 7,06-6,98 (m, 3H), 6,32 (s, 1H), 3,54-3,46 (m, 6H), 2,50-2,45 (m, 4H).

15 Ejemplo 150: piridin-3-ilamida del ácido 4-(2,2-difluoro-benzo[1,3]dioxol-5-ilmetil)-piperazina-1-carboxílico

20



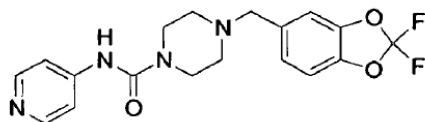
25 Etapa 1: éster terc-butílico del ácido 4-(2,2-difluoro-benzo[1,3]dioxol-5-ilmetil)-piperazina-1-carboxílico. Se preparó el compuesto del título a partir de 2,2-difluoro-benzo[1,3]dioxol-5-carbaldehído análogamente al Ejemplo 5.

30 Etapa 2: 1-(2,2-difluoro-benzo[1,3]dioxol-5-ilmetil)-piperazina. Se preparó el compuesto del título a partir de éster terc-butílico del ácido 4-(2,2-difluoro-benzo[1,3]dioxol-5-ilmetil)-piperazina-1-carboxílico análogamente al Ejemplo 6.

35 Etapa 3. Se preparó el compuesto del título a partir de éster fenílico del ácido piridin-3-il-carbámico y 1-(2,2-difluorobenzo[1,3]dioxol-5-ilmetil)-piperazina análogamente al Ejemplo 142. ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): 8,46 (d, $J = 2,5$ Hz, 1H), 8,23-8,21 (m, 1 H), 7,99-7,96 (m, 1H), 7,22-7,19 (m, 2H), 7,11 (s, 1 H), 6,99-6,98 (m, 2H), 3,54-3,52 (m, 4H), 3,49 (s, 2H), 2,46-2,44 (m, 4H).

40 Ejemplo 151: piridin-4-ilamida del ácido 4-(2,2-difluoro-benzo[1,3]dioxol-5-ilmetil)-piperazina-1-carboxílico

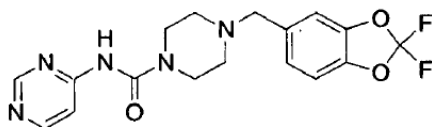
45



50 Se preparó el compuesto del título a partir de éster fenílico del ácido piridin-4-il-carbámico y 1-(2,2-difluoro-benzo[1,3]dioxol-5-ilmetil)-piperazina análogamente al Ejemplo 142. ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): 8,36-8,34 (d, $J = 6,8$ Hz, 2H), 7,41-7,39 (d, $J = 5,8$ Hz, 2H), 7,10 (s, 1 H), 6,99 (s, 2H), 3,55-3,53 (m, 4H), 3,49 (s, 2H), 2,47-2,44 (m, 4H).

55 Ejemplo 153: pirimidin-4-ilamida del ácido 4-(2,2-difluoro-benzo[1,3]dioxol-5-ilmetil)-piperazina-1-carboxílico

60



65 Se preparó el compuesto del título a partir de éster fenílico del ácido pirimidin-4-il-carbámico y 1-(2,2-difluoro-benzo[1,3]dioxol-5-ilmetil)-piperazina análogamente al Ejemplo 142. ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): 8,76 (s, 1H), 8,54 (d, $J = 6,1$ Hz, 1H), 7,97 (d, $J = 5,3$ Hz, 1 H), 7,65-7,39 (m, 2H), 7,19-7,01 (m, 2H), 4,03-3,55 (m, 6H), 2,91-2,49 (m, 4H).

Métodos biológicos

65 Método de ensayo 1

Se homogeneizaron sedimentos congelados de T84 (el contenido de placas de cultivo de 1-4 x 15 cm) en 300 ml de tampón de ensayo para FAAH (Tris 125 mM, EDTA 1 mM, glicerol al 0,2%, Triton X-100 al 0,02%, Hepes 0,4 mM, pH 9). La mezcla de ensayo se preparó a partir de 50 µl del homogenado celular, 10 µl del compuesto de ensayo y 40 µl de anandamida [1-³H-etanolamina] (³H-AEA; Perkin-Elmer, 10,3 Ci/mmol), que se añadió en último lugar, para una concentración final de indicador de 200 nM. La mezcla de reacción se incubó a ta durante 1 hora (h). Durante la incubación, se cargaron placas de filtro Multiscreen de 96 pocillos (número de catálogo MAFCNOB50; Millipore, Bedford, Massachussets, EE.UU.) con 25 µl de carbón activado (cuerpo de columna Multiscreen, número de catálogo MACL09625, Millipore) y se lavaron una vez con 100 µl de MeOH. También durante la incubación, se cargaron placas MicroLite de DYNEX de 96 pocillos (número de catálogo NL510410) con 100 µl de MicroScint40 (número de catálogo 6013641, Packard Bioscience, Meriden, Connecticut, EE.UU). Después de la 1 h de incubación, se transfirieron 60 µl de la mezcla de reacción a las placas con carbón, que a continuación se montaron en la parte superior de las placas DYNEX utilizando guías de alineamiento para centrífuga (número de catálogo MACF09604, Millipore). La etanolamina marcada no unida se centrifugó a través de la placa del fondo (5 minutos a 2.000 rpm), que se precargó con el centelleador, como se ha descrito anteriormente. Las placas se sellaron y se dejaron a ta durante 1 h antes de realizar el recuento en un Hewlett Packard TopCount. En la Tabla 1 se presentan los resultados para los compuestos ensayados en este ensayo.

Tabla 1

Ej.	CI ₅₀ (nM)
30	180
35	460
38	620
51	6000
52	87

Método de ensayo 2

A. Transfección de células con FAAH humana

Una placa de cultivo para tejidos de 10 cm con una monocapa confluyente de células SK-N-MC se dividió 2 días (d) antes de la transfección. Utilizando una técnica estéril, se separó el medio y las células se desprendieron de la placa añadiendo tripsina. A continuación, se colocó una quinta parte de las células en una nueva placa de 10 cm. Las células se cultivaron en una incubadora a 37°C con CO₂ al 5% en medio esencial mínimo de Eagle con suero bovino fetal al 10%. Después de 2 d, las células alcanzaron una confluencia de aproximadamente el 80%. Estas células se separaron de la placa con tripsina y se sedimentaron en una centrifuga clínica. El sedimento se resuspendió en 400 µl de medio completo y se transfirió a una cubeta de electroporación con una separación de 0,4 cm entre los electrodos. Se añadió a las células ADNc superenrollado de FAAH humana (1 µg) y se mezcló. El voltaje para la electroporación se ajustó a 0,25 kV y la capacitancia se ajustó a 960 µF. Después de la electroporación, las células se diluyeron en medio completo (10 ml) y se sembraron en cuatro placas de 10 cm. Debido a la variabilidad de la eficacia de la electroporación, se sembraron cuatro concentraciones diferentes de células. Las relaciones utilizadas fueron 1:20, 1:10 y 1:5, añadiéndose el resto de las células a la cuarta placa. Se dejó que las células se recuperaran durante 24 h antes de añadir el medio de selección (medio completo con 600 µg/ml de G418). Después de 10 d, se analizaron las placas para determinar las colonias de células supervivientes. Se utilizaron placas con colonias bien aisladas. Se aislaron y se ensayaron células de las colonias individuales. Los clones que presentaron la mayor actividad de FAAH, medida mediante hidrólisis de anandamida, se utilizaron para un estudio posterior.

B. Ensayo de FAAH

Se homogeneizaron sedimentos celulares congelados de T84 o células SK-N-MC transfectadas (el contenido de placas de cultivo de 1 x 15 cm) en 50 ml de tampón de ensayo para FAAH (Tris 125 mM, EDTA 1 mM, glicerol al 0,2%, Triton X-100 al 0,02%, Hepes 0,4 mM, pH 9). La mezcla de ensayo consistió en 50 µl del homogenado celular, 10 µl del compuesto de ensayo y 40 µl de anandamida [1-³H-etanolamina] (³H-AEA, Perkin-Elmer, 10,3 Ci/mmol), que se añadió en último lugar, para una concentración final de indicador de 80 nM. La mezcla de reacción se incubó a ta durante 1 h. Durante la incubación, se cargaron placas de filtro Multiscreen de 96 pocillos (número de catálogo MAFCNOB50; Millipore, Bedford, Massachussets, EE.UU.) con 25 µl de carbón activado (cuerpo de columna Multiscreen, número de catálogo MACL09625, Millipore) y se lavaron una vez con 100 µl de MeOH. También durante la incubación, se cargaron placas MicroLite de DYNEX de 96 pocillos (número de catálogo NL510410) con 100 µl de MicroScint40 (número de catálogo 6013641, Packard Bioscience, Meriden, Connecticut, EE.UU). Después de la 1 h de incubación, se transfirieron 60 µl de la mezcla de reacción a las placas con carbón, que a continuación se montaron en la parte superior de las placas DYNEX utilizando guías de alineamiento para

centrífuga (número de catálogo MACF09604, Millipore). La etanolamina marcada no unida se centrifugó a través de la placa del fondo (5 minutos a 2.000 rpm), que se precargó con el centelleador, como se ha descrito anteriormente. Las placas se sellaron y se dejaron a ta durante 1 h antes de realizar el recuento en un Hewlett Packard TopCount. En la Tabla 2 se presentan los resultados para los compuestos ensayados en este ensayo.

5

Tabla 2

Ej.	CI ₅₀ (nM)
52	100
150	130
151	1700
153	1000

10

15

Método de ensayo 3

20

A. Transfección de células con FAAH de rata

25

30

35

Una placa de cultivo para tejidos de 10 cm con una monocapa confluyente de células SK-N-MC se dividió 2 días (d) antes de la transfección. Utilizando una técnica estéril, se separó el medio y las células se desprendieron de la placa añadiendo tripsina. A continuación, se colocó una quinta parte de las células en una nueva placa de 10 cm. Las células se cultivaron en una incubadora a 37°C con CO₂ al 5% en medio esencial mínimo de Eagle con suero bovino fetal al 10%. Después de 2 d, las células alcanzaron una confluencia de aproximadamente el 80%. Estas células se separaron de la placa con tripsina y se sedimentaron en una centrifuga clínica. El sedimento se resuspendió en 400 µl de medio completo y se transfirió a una cubeta de electroporación con una separación de 0,4 cm entre los electrodos. Se añadió a las células ADNc superenrollado de FAAH de rata (1 µg) y se mezcló. El voltaje para la electroporación se ajustó a 0,25 kV y la capacitancia se ajustó a 960 µF. Después de la electroporación, las células se diluyeron en medio completo (10 ml) y se sembraron en cuatro placas de 10 cm. Debido a la variabilidad de la eficacia de la electroporación, se sembraron cuatro concentraciones diferentes de células. Las relaciones utilizadas fueron 1:20, 1:10 y 1:5, añadiéndose el resto de las células a la cuarta placa. Se dejó que las células se recuperaran durante 24 h antes de añadir el medio de selección (medio completo con 600 µg/ml de G418). Después de 10 d, se analizaron las placas para determinar las colonias de células supervivientes. Se utilizaron placas con colonias bien aisladas. Se aislaron y se ensayaron células de las colonias individuales. Los clones que presentaron la mayor actividad de FAAH, medida mediante hidrólisis de anandamida, se utilizaron para un estudio posterior.

40

B. Ensayo de FAAH

45

50

55

Se homogeneizaron sedimentos celulares congelados de T84 o células SK-N-MC transfectadas (el contenido de placas de cultivo de 1 x 15 cm) en 50 ml de tampón de ensayo para FAAH (Tris 125 mM, EDTA 1 mM, glicerol al 0,2%, Triton X-100 al 0,02%, Hepes 0,4 mM, pH 9). La mezcla de ensayo consistió en 50 µl del homogenado celular, 10 µl del compuesto de ensayo y 40 µl de anandamida [³H-etanolamina] (³H-AEA, Perkin-Elmer, 10,3 Ci/mmol), que se añadió en último lugar, para una concentración final de indicador de 80 nM. La mezcla de reacción se incubó a ta durante 1 h. Durante la incubación, se cargaron placas de filtro Multiscreen de 96 pocillos (número de catálogo MAFCNOB50; Millipore, Bedford, MA, EE.UU.) con 25 µl de carbón activado (cuerpo de columna Multiscreen, número de catálogo MACL09625, Millipore) y se lavaron una vez con 100 µl de MeOH. También durante la incubación, se cargaron placas MicroLite de DYNEX de 96 pocillos (número de catálogo NL510410) con 100 µl de MicroScint40 (número de catálogo 6013641, Packard Bioscience, Meriden, CT, EE.UU.). Después de la 1 h de incubación, se transfirieron 60 µl de la mezcla de reacción a las placas con carbón, que a continuación se montaron en la parte superior de las placas DYNEX utilizando guías de alineamiento para centrifuga (número de catálogo MACF09604, Millipore). La etanolamina marcada no unida se centrifugó a través de la placa del fondo (5 minutos a 2.000 rpm), que se precargó con el centelleador, como se ha descrito anteriormente. Las placas se sellaron y se dejaron a ta durante 1 h antes de realizar el recuento en un Hewlett Packard TopCount. En la Tabla 3 se presentan los resultados para los compuestos ensayados en este ensayo.

60

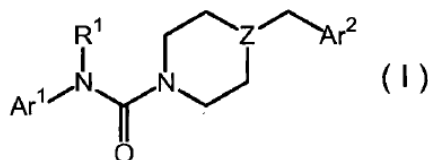
65

Tabla 3

Ej.	CI ₅₀ (nM)
52	290
150	290
151	2000
153	6000

Reivindicaciones

1. Un compuesto de Fórmula (I):



15 en el que:

- 20
- Z es -N- o >CH;
 - R¹ es -H o -alquilo C₁₋₄;
 - Ar¹ es 2-tiazolilo, 2-piridilo, 3-piridilo, 4-piridilo, 2-pirimidinilo, 4-pirimidinilo, 5-pirimidinilo, o fenilo, cada uno no sustituido o sustituido en un miembro del anillo carbonado con uno o dos restos R^a;
- en el que cada resto R^a está seleccionado independientemente del grupo que consiste en -alquilo C₁₋₄, -alqueno C₂₋₄, -OH, -Oalquilo C₁₋₄, halo, -CF₃, -OCF₃, -SCF₃, -SH, -S(O)₀₋₂alquilo C₁₋₄, -OSO₂alquilo C₁₋₄, -CO₂alquilo C₁₋₄, -CO₂H, -COalquilo C₁₋₄, -N(R^b)R^c, -SO₂NR^bR^c, -NR^bSO₂R^c, -C(=O)NR^bR^c, -NO₂ y -CN, en el que R^b y R^c son cada uno independientemente -H o -alquilo C₁₋₄; y
- Ar² es:

25

fenilo condensado en dos átomos de carbono adyacentes del anillo con un grupo seleccionado del grupo que consiste en -(CH₂)₃₋₅- que tiene 0 ó 1 enlaces dobles, -(CH₂)₂₋₃O-, -OCH₂CH₂O- y -OCF₂O- para formar una estructura de anillo condensado; o fenilo sustituido en átomos de carbono adyacentes del anillo con -OCH₂O- (para formar 4-benzo[1,3]dioxolilo); cada resto fenilo no sustituido o sustituido adicionalmente con uno, dos o tres sustituyentes R^e en el que cada sustituyente R^e se selecciona independientemente del grupo consistente de -alquilo C₁₋₄, -alqueno C₂₋₄, -OH, -Oalquilo C₁₋₄, halo, -CF₃, -OCF₃, -SCF₃, -SH, -S(O)₀₋₂alquilo C₁₋₄, -OSO₂alquilo C₁₋₄, -CO₂alquilo C₁₋₄, -CO₂H, -COalquilo C₁₋₄, -N(R^b)R^c, -SO₂NR^bR^c, -NR^bSO₂R^c, -C(=O)NR^bR^c, -NO₂ y -CN, en los que R^b y R^c son como se ha definido anteriormente;

30

35

o una sal farmacéuticamente aceptable de tal compuesto.

2. Un compuesto tal como se define en la reivindicación 1, en el que:

- 40
- Z es -N- o >CH;
 - R¹ es -H o -alquilo C₁₋₄;
 - Ar¹ es 2-piridilo, 2-piridilo, 4-piridilo, 2-pirimidinilo, 4-pirimidinilo, 5-pirimidinilo, o fenilo, cada uno no sustituido o sustituido en un miembro del anillo carbonado con uno o dos restos R^a;
- 45
- en el que cada resto R^a está seleccionado independientemente del grupo que consiste en -alquilo C₁₋₄, -alqueno C₂₋₄, -OH, -Oalquilo C₁₋₄, halo, -CF₃, -OCF₃, -SCF₃, -SH, -S(O)₀₋₂alquilo C₁₋₄, -OSO₂alquilo C₁₋₄, -CO₂alquilo C₁₋₄, -CO₂H, -COalquilo C₁₋₄, -N(R^b)R^c, -SO₂NR^bR^c, -NR^bSO₂R^c, -C(=O)NR^bR^c, -NO₂ y -CN, en el que R^b y R^c son cada uno independientemente -H o -alquilo C₁₋₄; y
- Ar² es:

50

fenilo condensado en dos átomos de carbono adyacentes del anillo con un grupo seleccionado del grupo que consiste en -(CH₂)₃₋₅- que tiene 0 ó 1 enlaces dobles, -(CH₂)₂₋₃O-, -OCH₂CH₂O- y -OCF₂O- para formar una estructura de anillo condensado; o fenilo sustituido en átomos de carbono adyacentes del anillo con -OCH₂O- (para formar 4-benzo[1,3]dioxolilo); cada resto fenilo no sustituido o sustituido adicionalmente con uno, dos o tres sustituyentes R^e en el que cada sustituyente R^e se selecciona independientemente del grupo consistente de -alquilo C₁₋₄, -alqueno C₂₋₄, -OH, -Oalquilo C₁₋₄, halo, -CF₃, -OCF₃, -SCF₃, -SH, -S(O)₀₋₂alquilo C₁₋₄, -OSO₂alquilo C₁₋₄, -CO₂alquilo C₁₋₄, -CO₂H, -COalquilo C₁₋₄, -N(R^b)R^c, -SO₂NR^bR^c, -NR^bSO₂R^c, -C(=O)NR^bR^c, -NO₂ y -CN, en los que R^b y R^c son como se ha definido anteriormente;

55

60

o una sal farmacéuticamente aceptable de tal compuesto.

65

3. Un compuesto como se define en la reivindicación 2, en el que Z es -N-.
4. Un compuesto como se define en la reivindicación 3, en el que R¹ es -H.
- 5 5. Un compuesto como se define en la reivindicación 3, en el que Ar² es 2,3-dihidro-benzofuranilo, 2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxinilo o 2,2-difluoro-benzo[1,3]dioxolilo, cada uno no sustituido o sustituido con uno, dos o tres sustituyentes R^e como se ha definido anteriormente.
- 10 6. Un compuesto como se define en la reivindicación 5, en el que Ar² es 2,2-difluoro-benzo[1,3]dioxolilo
7. Un compuesto como se define en la reivindicación 4, en el que Ar¹ es 2-piridilo, 3-piridilo, 4-piridilo, 2-pirimidinilo o 4-pirimidinilo, cada uno no sustituido o sustituido en un átomo de carbono en el anillo con uno o dos restos R^a como se ha definido anteriormente.
- 15 8. Un compuesto como se define en la reivindicación 4, en el que Ar¹ es fenilo no sustituido o sustituido en un átomo de carbono en el anillo con uno o dos restos R^a como se ha definido anteriormente.
- 20 9. Un compuesto como se define en la reivindicación 4, en el que Ar¹ es 2-fluorofenilo, 3-fluorofenilo, 4-fluorofenilo, 2,4-difluorofenilo, 2-clorofenilo, 3-clorofenilo, 4-clorofenilo, 2-metilfenilo, 3-metilfenilo, 4-metilfenilo, 2-metoxifenilo, 3-metoxifenilo, 4-metoxifenilo, 2-carbometoxifenilo, 3-carbometoxifenilo, 4-carbometoxifenilo, 2-carboxifenilo, 3-carboxifenilo o fenilo no sustituido.
10. Un compuesto como se define en la reivindicación 9, en el que Ar² es 4-benzo[1,3]dioxolilo no sustituido.
- 25 11. Un compuesto de Fórmula (I) de acuerdo con la reivindicación 1;
o una sal farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto para su uso en el tratamiento de una enfermedad, trastorno o patología mediada por la actividad de FAAH.
- 30 12. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 11, en el que la enfermedad, trastorno o patología está seleccionada del grupo que consiste de: ansiedad, dolor, trastornos del sueño, trastornos de la alimentación, inflamación, trastornos del movimiento, síndrome consuntivo por VIH, traumatismo craneal cerrado, ictus, enfermedad de Alzheimer, epilepsia, síndrome de Tourette, enfermedad de Niemann-Pick, enfermedad de Parkinson, corea de Huntington, neuritis óptica, uveítis autoinmunitaria, síndrome de abstinencia, náuseas, vómitos, disfunción sexual, trastorno de estrés postraumático, vasoespasmio cerebral, glaucoma, síndrome del intestino irritable, enfermedad inflamatoria intestinal, inmunosupresión, enfermedad de reflujo gastroesofágico, íleo paralítico, diarrea secretora, úlcera gástrica, artritis reumatoide, embarazo no deseado, hipertensión, cáncer, hepatitis, enfermedad alérgica en las vías respiratorias, diabetes autoinmunitaria, prurito intratable y neuroinflamación.
- 35 13. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 11, en el que la enfermedad, trastorno o patología está seleccionada del grupo que consiste de: ansiedad, dolor, inflamación, trastornos del sueño, trastornos de la alimentación, y trastornos del movimiento.
- 40 14. Una composición farmacéutica para tratar una enfermedad, trastorno o patología mediada por la actividad de FAAH, que comprende:
- 45 a) una cantidad eficaz de un agente seleccionado del grupo que consiste de los compuestos de Fórmula (I) de acuerdo con la reivindicación 1 y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos; y
b) un excipiente farmacéuticamente aceptable.
- 50 15. Un compuesto o composición farmacéutica para su uso de acuerdo con la reivindicación 11 ó 14, en el que Z es -N-.
16. Un compuesto o composición farmacéutica para su uso de acuerdo con la reivindicación 15, en el que R¹ es -H.
- 55 17. Un compuesto o composición farmacéutica para su uso de acuerdo con la reivindicación 15, en el que Ar² es 2,3-dihidro-benzofuranilo, 2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxinilo o 2,2-difluoro-benzo[1,3]dioxolilo, cada uno no sustituido o sustituido con uno, dos o tres sustituyentes R^e como se ha definido anteriormente.
- 60 18. Un compuesto o composición farmacéutica para su uso de acuerdo con la reivindicación 17, en el que Ar² es 2,2-difluoro-benzo[1,3]dioxolilo no sustituido.