

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 708 723**

51 Int. Cl.:

**C07C 269/02** (2006.01)

**C07C 271/56** (2006.01)

**C07D 309/14** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **17.08.2012 PCT/US2012/051478**

87 Fecha y número de publicación internacional: **28.02.2013 WO13028570**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **17.08.2012 E 12826376 (1)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **16.01.2019 EP 2744778**

54 Título: **Inhibidores de FAAH restringidos de forma periférica sustituidos en posición meta por bifenilo**

30 Prioridad:

**19.08.2011 US 201161525636 P**

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

**10.04.2019**

73 Titular/es:

**THE REGENTS OF THE UNIVERSITY OF CALIFORNIA (25.0%)**

**1111 Franklin Street, 12th Floor  
Oakland, CA 94607, US;**

**UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI PARMA (25.0%);**

**FONDAZIONE ISTITUTO ITALIANO DI**

**TECNOLOGIA (25.0%) y**

**UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI URBINO "CARLO BO" (25.0%)**

72 Inventor/es:

**PIOMELLI, DANIELE;**

**MORENO-SANZ, GUILLERMO;**

**BANDIERA, TIZIANO;**

**MOR, MARCO y**

**TARZIA, GIORGIO**

74 Agente/Representante:

**SÁEZ MAESO, Ana**

ES 2 708 723 T3

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

## DESCRIPCIÓN

Inhibidores de FAAH restringidos de forma periférica sustituidos en posición meta por bifenilo

Antecedentes de la invención

5 La anandamida, la amida natural del ácido araquidónico con etanolamina, cumple con todos los criterios clave de una sustancia cannabinoide endógena (Devane, WA et al. *Science*, 258, 1946-1949 (1992)); se libera por demanda por neuronas estimuladas (Di Marzo, V. et al., *Nature*, 372, 686-691 (1994); Giuffrida, A. et al., *Nat. Neurosci.*, 2, 358-363 (1999)); activa los receptores de cannabinoides con alta afinidad (Devane, WA et al. *Science*, 258, 1946-1949 (1992)) y se elimina rápidamente mediante un proceso de dos etapas que consiste en un transporte mediado por portadores seguido de hidrólisis intracelular (Di Marzo, V. et al., *Nature*, 372, 686-691 (1994); Beltramo, M. et al., *FEBS Lett.*, 403, 263-267 (1997)). La hidrólisis de anandamida es catalizada por la enzima amida de ácido graso hidrolasa (FAAH), una serina hidrolasa unida a membrana (Cravatt, BF et al., *Nature*, 384, 83-87 (1996); Patricelli, MP et al., *Biochemistry*, 38, 9804-9812 (1999)) (documento WO 98/20119) (patente de Estados Unidos N° 6.271.015) que también escinde otras etanolamidas grasas bioactivas, tales como la oleoil etanolamida (cis-9-octadecenamida) (Rodríguez de Fonseca, F. et al. *Nature*, 414, 209-212 (2001)) y palmitoil etanolamida (Calignano, A. et al., *Nature*, 394, 277-281 (1998)). Los ratones mutantes que carecen del gen que codifica para FAAH no pueden metabolizar la anandamida (Cravatt, BF et al., *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 98, 9371-9376 (2001)) y, aunque son fértiles y generalmente normales, muestran signos de mejor actividad de anandamida en los receptores cannabinoides, tal como la sensación reducida de dolor (Cravatt, BF et al., *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 98, 9371-9376 (2001)). Esto sugiere la posibilidad de que los fármacos dirigidos a FAAH puedan aumentar las acciones tónicas de la anandamida, mientras que posiblemente eviten los efectos múltiples, a menudo no deseados, producidos por  $\Delta^9$ -THC y otros agonistas de cannabinoides de acción directa (Hall, W., et al., *Lancet*, 352, 1611-1616 (1998); Chaperon, F., et al., *Crit. Rev. Neurobiol.*, 13, 243-281 (1999)).

La percepción de dolor puede controlarse eficazmente por neurotransmisores que operan dentro del SNC. Esta modulación se ha caracterizado bien en el cuerno dorsal de la médula espinal, donde los impulsos llevados por las fibras nociceptivas (que detectan el dolor) se procesan antes de que se transmitan al cerebro. Además de estos mecanismos centrales, el control intrínseco de la transmisión del dolor puede ocurrir en los terminales de las fibras nerviosas aferentes fuera del SNC. Un ejemplo prominente de regulación periférica lo proporcionan los opioides endógenos, que se liberan de las células inmunitarias activadas durante la inflamación e inhiben el inicio del dolor al interactuar con los receptores opioides localizados en las terminaciones nerviosas sensoriales<sup>1,2</sup>.

Se ha propuesto que los mediadores endocannabinoides pueden cumplir una función análoga a la de los opioides, porque la activación farmacológica de los receptores CB<sub>1</sub> y CB<sub>2</sub> cannabinoides periféricos inhibe los comportamientos relacionados con el dolor<sup>3-7</sup>, mientras que la alteración genética de la expresión del receptor CB<sub>1</sub> en neuronas nociceptivas primarias exacerba tales comportamientos<sup>8</sup>. Además, existe evidencia de que las condiciones clínicas asociadas con el dolor neuropático o la inflamación, tal como el síndrome de dolor regional complejo y la artritis, pueden ir acompañadas de elevaciones periféricas en los niveles de la endocannabinoide anandamida<sup>9,10</sup>. Otro importante ligando endocannabinoide, el 2-araquidonoilglicerol (2-AG), también se ha relacionado con la señalización nociceptiva fuera del SNC<sup>8,11</sup>.

Se ha dirigido mucha atención hacia el papel de la anandamida en el dolor. Los métodos para tratar el dolor mediante la administración de anandamida y palmitoiletanolamida se divulgan en la publicación de solicitud de patente de Estados Unidos No. 20020173550. Los métodos para tratar el dolor mediante la administración de inhibidores de FAAH se divulgan en las publicaciones de las solicitudes de patente de Estados Unidos Nos. 20040127518 y 20030134894. Los métodos para tratar el dolor mediante la administración de inhibidores del transporte de anandamida se divulgan en la publicación de solicitud de patente de Estados Unidos No. 20030149082.

Aunque estos hallazgos sugieren que el sistema endocannabinoide cumple una función importante en la regulación periférica de la nocicepción, no ofrece una visión definitiva de la identidad del ligando endógeno, o ligandos, involucrados en esta función. Por lo tanto, existe una necesidad relacionada con una comprensión, a nivel molecular, de los mecanismos intrínsecos que controlan el inicio del dolor para identificar nuevos agentes analgésicos desprovistos de efectos secundarios centrales. Sorprendentemente, la presente invención satisface esto, así como muchas otras necesidades, identificando, caracterizando y elaborando inhibidores de la impermeabilidad del cerebro de la enzima que degrada la anandamida, FAAH, con el objetivo de aumentar las acciones de la anandamida periférica y desenmascarar su posible papel en el control de las señales de dolor emergentes<sup>12</sup>. Otra necesidad en el campo del desarrollo y el uso terapéutico de inhibidores de FAAH está relacionada con la capacidad de estos inhibidores para modular los sistemas de cannabinoides endógenos dentro del sistema del SNC para causar efectos psicotrópicos o alteradores del estado de ánimo no deseados. La presente invención también satisface sorprendentemente estas y otras necesidades proporcionando inhibidores de FAAH restringidos periféricamente y métodos para su uso en el tratamiento de una variedad de afecciones, que incluyen dolor y/o inflamación.

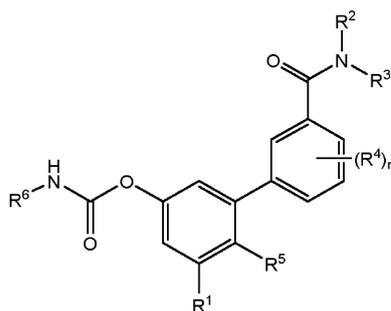
Las siguientes referencias pueden proporcionar información de fondo para el campo al que pertenece la presente invención. (1) Stein, C., Schafer, M., & Machelska, H., Attacking pain at its source: new perspectives on opioids. *Nat Med* 9 (8), 1003-1008 (2003); 2) Stein, C. & Zollner, C., Opioids and sensory nerves. *Handb Exp Pharmacol* (194), 495-518 (2009); 3) Calignano, A., La Rana, G., Giuffrida, A., & Piomelli, D., Control of pain initiation by endogenous

cannabinoids. *Nature* 394 (6690), 277-281 (1998); 4) Jaggar, S.I., Sellaturay, S., & Rice, A.S., The endogenous cannabinoid anandamide, but not the CB2 ligand palmitoylethanolamide, prevents the viscerovisceral hyper-reflexia associated with inflammation of the rat urinary bladder. *Neurosci Lett* 253 (2), 123-126 (1998); 5) Nackley, A.G., Suplita, R.L., 2nd, & Hohmann, A.G., A peripheral cannabinoid mechanism suppresses spinal fos protein expression and pain behavior in a rat model of inflammation. *Neuroscience* 117 (3), 659-670 (2003); 6) Dziadulewicz, E.K. et al., Naphthalen-1-yl-(4-pentyloxynaphthalen-1-yl)methanone: a potent, orally bioavailable human CB1/CB2 dual agonist with antihyperalgesic properties and restricted central nervous system penetration. *J Med Chem* 50 (16), 3851-3856 (2007); 7) Anand, P., Whiteside, G., Fowler, C.J., & Hohmann, A.G., Targeting CB2 receptors and the endocannabinoid system for the treatment of pain. *Brain Res Rev* 60 (1), 255-266 (2009); 8) Agarwal, N. et al., Cannabinoids mediate analgesia largely via peripheral type 1 cannabinoid receptors in nociceptors. *Nat Neurosci* 10 (7), 870-879 (2007); 9) Kaufmann, I. et al., Enhanced anandamide plasma levels in patients with complex regional pain syndrome following traumatic injury: a preliminary report. *Eur Surg Res* 43 (4), 325-329 (2009); 10) Richardson, D. et al., Characterisation of the cannabinoid receptor system in synovial tissue and fluid in patients with osteoarthritis and rheumatoid arthritis. *Arthritis Res Ther* 10 (2), R43 (2008) 11) Mitrirattanakul, S. et al., Site-specific increases in peripheral cannabinoid receptors and their endogenous ligands in a model of neuropathic pain. *Pain* 126 (1-3), 102-114 (2006); 12) Schlosburg, J.E., Kinsey, S.G., & Lichtman, A.H., Targeting fatty acid amide hydrolase (FAAH) to treat pain and inflammation. *AAPS J* 11 (1), 39-44 (2009); 13) Kathuria, S. et al., Modulation of anxiety through blockade of anandamide hydrolysis. *Nat Med* 9 (1), 76-81 (2003); 14) Piomelli, D. et al., Pharmacological profile of the selective FAAH inhibitor KDS-4103 (URB597). *CNS Drug Rev* 12 (1), 21-38 (2006); 15.

16) Clapper, J.R. et al., A second generation of carbamate-based fatty acid amide hydrolase inhibitors with improved activity in vivo. *ChemMedChem* 4 (9), 1505-1513 (2009); 17) Alexander, J.P. & Cravatt, B.F., Mechanism of carbamate inactivation of FAAH: implications for the design of covalent inhibitors and in vivo functional probes for enzymes. *Chem Biol* 12 (11), 1179-1187 (2005); 18) Loscher, W. & Potschka, H., Blood-brain barrier active efflux transporters: ATP binding cassette gene family. *NeuroRx* 2 (1), 86-98 (2005); 19) Cravatt, B.F. et al., Supersensitivity to anandamide and enhanced endogenous cannabinoid signaling in mice lacking fatty acid amide hydrolase. *Proc Natl Acad Sci USA* 98 (16), 9371-9376 (2001); 20) Starowicz, K., Nigam, S., & Di Marzo, V., Biochemistry and pharmacology of endovanilloids. *Pharmacol Ther* 114 (1), 13-33 (2007); 21) LoVerme, J., La Rana, G., Russo, R., Calignano, A., & Piomelli, D., The search for the palmitoylethanolamide receptor. *Life Sci* 77 (14), 1685-1698 (2005); 22) Sagar, D.R., Kendall, D.A., & Chapman, V., Inhibition of fatty acid amide hydrolase produces PPAR- $\alpha$ -mediated analgesia in a rat model of inflammatory pain. *Br J Pharmacol* 155 (8), 1297-1306 (2008); 23) Coderre, T.J. & Melzack, R., The contribution of excitatory amino acids to central sensitization and persistent nociception after formalin-induced tissue injury. *J Neurosci* 12 (9), 3665-3670 (1992); 24) Puig, S. & Sorkin, L.S., Formalin-evoked activity in identified primary afferent fibers: systemic lidocaine suppresses phase-2 activity. *Pain* 64 (2), 345-355 (1996); 25) Bennett, G.J. & Xie, Y.K., A peripheral mononeuropathy in rat that produces disorders of pain sensation like those seen in man. *Pain* 33 (1), 87-107 (1988); 26) Ahluwalia, J., Yaqoob, M., Urban, L., Bevan, S., & Nagy, I., Activation of capsaicin-sensitive primary sensory neurons induces anandamide production and release. *J Neurochem* 84 (3), 585-591 (2003); 27) Liu, J. et al., A biosynthetic pathway for anandamide. *Proc Natl Acad Sci USA* 103 (36), 13345-13350 (2006); 28) Hohmann, A.G. & Herkenham, M., Localization of central cannabinoid CB1 receptor messenger RNA in neuronal subpopulations of rat dorsal root ganglia: a double-label in situ hybridization study. *Neuroscience* 90 (3), 923-931 (1999); 29) Hohmann, A.G. & Herkenham, M., Cannabinoid receptors undergo axonal flow in sensory nerves. *Neuroscience* 92 (4), 1171-1175 (1999); 30) Richardson, J.D., Kilo, S., & Hargreaves, K.M., Cannabinoids reduce hyperalgesia and inflammation via interaction with peripheral CB1 receptors. *Pain* 75 (1), 111-119 (1998); 31) Mackie, K., Cannabinoid receptors as therapeutic targets. *Annu Rev Pharmacol Toxicol* 46, 101-122 (2006); 32) LoVerme, J. et al., Rapid broad-spectrum analgesia through activation of peroxisome proliferator-activated receptor- $\alpha$ . *J Pharmacol Exp Ther* 319 (3), 1051-1061 (2006); 33) Guindon, J. & Hohmann, A.G., Cannabinoid CB2 receptors: a therapeutic target for the treatment of inflammatory and neuropathic pain. *Br J Pharmacol* 153 (2), 319-334 (2008); 34) Cravatt, B.F. et al., Functional disassociation of the central and peripheral fatty acid amide signaling systems. *Proc Natl Acad Sci USA* 101 (29), 10821-10826 (2004); 35) Lever, I.J. et al., Localization of the endocannabinoid-degrading enzyme fatty acid amide hydrolase in rat dorsal root ganglion cells and its regulation after peripheral nerve injury. *J Neurosci* 29 (12), 3766-3780 (2009); 36) Tegeder, I. et al., Peripheral opioid analgesia in experimental human pain models. *Brain* 126 (Pt 5), 1092-1102 (2003); 37) King, A.R. et al., URB602 inhibits monoacylglycerol lipase and selectively blocks 2-arachidonoylglycerol degradation in intact brain slices. *Chem Biol* 14 (12), 1357-1365 (2007); 38) Astarita, G., Ahmed, F., & Piomelli, D., Identification of biosynthetic precursors for the endocannabinoid anandamide in the rat brain. *J Lipid Res* 49 (1), 48-57 (2008); 39) Fegley, D. et al., Characterization of the fatty acid amide hydrolase inhibitor cyclohexyl carbamic acid 3'-carbamoyl-biphenyl-3-yl ester (URB597): effects on anandamide and oleoylethanolamide deactivation. *J Pharmacol Exp Ther* 313 (1), 352-358 (2005); 40) Cadas, H., di Tomaso, E., & Piomelli, D., Occurrence and biosynthesis of endogenous cannabinoid precursor, Narachidonoyl phosphatidylethanolamine, in rat brain. *J Neurosci* 17 (4), 1226-1242 (1997); 41) Hargreaves, K., Dubner, R., Brown, F., Flores, C., & Joris, J., A new and sensitive method for measuring thermal nociception in cutaneous hyperalgesia. *Pain* 32 (1), 77-88 (1988). El documento WO 2008/063714 divulga inhibidores de FAAH basados en una bifenil carbozamidada sustituida.

Breve resumen de la invención.

En un primer aspecto, la invención proporciona un compuesto que tiene la fórmula:



en la que:

R<sup>2</sup> y R<sup>3</sup> se seleccionan independientemente del grupo que consiste en hidrógeno y alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>) no sustituido;

5 cada R<sup>4</sup> se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno y alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>) no sustituido y n es un número entero de 0 a 4;

R<sup>6</sup> es un ciclohexilo, ciclopentilo, ciclobutilo o tetrahidropiran-4-ilo no sustituido; y

1) R<sup>1</sup> es hidrógeno; y R<sup>5</sup> es independientemente hidroxil-alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>) y sus ésteres fisiológicamente hidrolizables o carboxi y sus ésteres fisiológicamente hidrolizables; o

10 2) R<sup>1</sup> se selecciona del grupo que consiste en hidroxil y sus ésteres fisiológicamente hidrolizables, carboxi y sus ésteres fisiológicamente hidrolizables, hidroxil-alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>) y sus ésteres fisiológicamente hidrolizables, -NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>, R<sup>7</sup> y R<sup>8</sup> se seleccionan independientemente de hidrógeno o alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>); y R<sup>5</sup> es hidrógeno,

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

15 En un segundo aspecto, la invención proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto del primer aspecto. En una realización, las composiciones farmacéuticas comprenden una cantidad terapéuticamente eficaz de los compuestos de acuerdo con la invención. Las composiciones pueden formularse para cualquier vía de administración que incluya las vías oral y parenteral. Además, las composiciones pueden estar en un formato de dosis unitaria.

En un tercer aspecto, la invención proporciona un compuesto del primer aspecto o una composición farmacéutica del segundo aspecto para uso en terapia.

20 En un cuarto aspecto, la invención proporciona un compuesto del primer aspecto o una composición farmacéutica del segundo aspecto para uso en el tratamiento del dolor, inflamación o un trastorno inmunitario, o en el tratamiento de dermatitis, mucositis, o la reactividad excesiva de las neuronas sensoriales periféricas, neurodermatitis, vejiga hiperactiva o el dolor y/o la inflamación causados por la tos, o la aceleración de la velocidad y/o la calidad de la cicatrización de heridas o lesiones tisulares, o la aceleración de la velocidad y/o la calidad de la cicatrización de una lesión en el intestino o estómago.

Breve descripción de los dibujos

30 Figura 1. Efectos de la administración oral del compuesto 1 sobre el edema inducido por carragenina. El compuesto 1 redujo la diferencia entre el volumen de la pata de ratones CD1 machos, medido en cada punto de tiempo, y el volumen basal de la pata medido inmediatamente antes de la inyección de carragenina. Los resultados se expresan como la media ± SEM (n = 6, cada grupo), \* p 0,05, \*\*\* p 0,001 frente a vehículo.

Figura 2. Efectos de la administración oral del compuesto 1 sobre la hiperalgesia inducida por carragenina. En la prueba de hiperalgesia mecánica, el compuesto 1 aumentó el umbral de extracción medido en la pata ipsilateral inflamada en diferentes momentos después de la administración del fármaco oral. Los resultados se expresan como la media ± SEM (n = 6, cada grupo), \*\*\* p 0,001 frente a vehículo.

35 Figura 3. Efectos de la administración oral del compuesto 1 sobre la hiperalgesia inducida por carragenina. En la prueba de hiperalgesia térmica, el compuesto 1 aumentó el umbral de extracción medido en la pata ipsilateral inflamada en diferentes momentos después de la administración del fármaco oral. Los resultados se expresan como la media ± SEM (n = 6, cada grupo), \*\*\* p 0,001 frente a vehículo.

Descripción detallada de la invención

40 1. General

La presente divulgación proporciona métodos para fabricar y usar inhibidores restringidos periféricamente de la amida de ácido graso hidrolasa (FAAH). La presente invención proporciona compuestos que suprimen la actividad de FAAH

y aumentan los niveles de anandamida fuera del sistema nervioso central (SNC). A pesar de su relativa incapacidad para acceder al cerebro, tales compuestos son útiles para atenuar las respuestas de comportamiento indicativas de dolor persistente en modelos de inflamación en roedores. La presente divulgación también presenta métodos para inhibir FAAH, así como métodos para tratar afecciones como, por ejemplo, dolor, inflamación, trastornos inmunitarios, dermatitis, mucositis, la reactividad excesiva de las neuronas sensoriales periféricas, neurodermatitis y vejiga hiperactiva. Por consiguiente, la invención también proporciona compuestos y composiciones farmacéuticas para el tratamiento de afecciones en las que la inhibición selectiva de FAAH periférica (en oposición a FAAH del SNC) sería beneficiosa.

## 2. Definiciones

Se señala aquí que, tal como se utiliza en esta memoria descriptiva y en las reivindicaciones adjuntas, las formas singulares "un", "uno, una" y "el, la" incluyen referencias plurales a menos que el contexto indique claramente lo contrario.

"FAAH" denota una amida de ácido graso hidrolasa de mamífero e incluye, pero no se limita a, las formas humana, de rata y de ratón de la enzima. La patente de Estados Unidos No. 6.271.015 divulga formas aisladas y purificadas de FAAH. En un conjunto de realizaciones, la  $IC_{50}$  de FAAH de los compuestos objetivo se define de acuerdo con la inhibición de la enzima de rata en condiciones fisiológicamente relevantes. Las amidas de ácido graso hidrolasas (FAAH) (Deutsch, DG, et al., *Prostaglandins Leukot. Essent. Fatty Acid*, 66, 201-210 (2002)) son enzimas responsables de la degradación de las etanolamidas lipídicas (Fowler, CJ, et al., *Biochem. Pharmacol.* 62, 517-526 (2001); Patricelli, MP, et al. *Vitam. Horm.*, 62, 663-674 (2001)) por ejemplo anandamida (AEA, 1, Figura 1), (Devane, WA, et al., *Science* 258, 1946-1949 (1992)) oleoiletanolamida, (Rodríguez de Fonseca, F., et al. *Nature (Londres)* 414, 209- 212 (2001); Fu, J., et al., *Nature (London)* 425, 90-93 (2003)) y palmitoiletanolamida, (Calignano, A., et al. *Nature (Londres)* 394, 277-281 (1998); Lambert, DM, et al., *Curr. Med. Chem.* 9, 663-674 (2002), un proceso bioquímico que, junto con el transporte selectivo a las células en el caso de AEA, (Di Marzo, V., *Nature (Londres)* 372, 686-691 (1994); Beltrama, M., et al., *Science* 277, 1094-1097 (1997); Piomelli, D., et al., *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* (2002)) provoca el cese de los efectos celulares de estos autacoides. Debido a los diversos e importantes roles fisiológicos de las etanolamidas de ácidos grasos, las clases de compuestos de moléculas pequeñas capaces de bloquear la FAAH o las FAAH, pero no se unen a otras enzimas metabolizadoras de endocannabinoides, por ejemplo, monoglicérido lipasa (MGL), (Dinh, TP, et al., *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 99, 10819-10824 (2002)) o receptores de cannabinoides, serían ventajosos como herramientas farmacológicas y como prototipos para proyectos de desarrollo de fármacos (Piomelli, D., et al. *Trends Pharmacol. Sci.* 21, 218-224 (2000); Bisogno, T., et al., *Curr. Pharm. Des.* 8, 533-547 (2002); Yarnell, A., *Chem. Eng. News* 80 (49), 32 (2002); Smith, A., *Nat. Rev. Drug Discov.* 2, 92 (2003); Wendeler, M., et al. *Angew. Chem. Int. Ed.* 42, 2938-2941 (2003)).

El término "portador farmacéuticamente aceptable" abarca cualquiera de los portadores, reguladores y excipientes farmacéuticos estándar, que incluyen solución salina regulada con fosfato, agua y emulsiones (tales como una emulsión de aceite/agua o agua/aceite), y diversos tipos de agentes humectantes y/o adyuvantes. Los portadores farmacéuticos adecuados y sus formulaciones se describen en Remington's Pharmaceutical Sciences (Mack Publishing Co., Easton, 19ª ed. 1995). Los vehículos farmacéuticos preferidos dependen del modo de administración previsto del agente activo. Los modos típicos de administración se describen a continuación.

El término "cantidad efectiva" significa una dosis suficiente para producir un resultado deseado con respecto al trastorno, condición o estado mental indicado. El resultado deseado puede comprender una mejora subjetiva u objetiva en el receptor de la dosis. Con respecto al dolor, la mejoría puede ser signo o síntoma de dolor disminuido.

Los términos "tratamiento", "terapia" y similares incluyen, entre otros, métodos y manipulaciones para producir cambios beneficiosos en el estado de salud del receptor. Los cambios pueden ser subjetivos u objetivos y pueden relacionarse con características tales como los síntomas o signos de la enfermedad, trastorno o afección que se está tratando. Por ejemplo, si el paciente nota un menor dolor, entonces se ha producido un tratamiento exitoso del dolor. Por ejemplo, si se ha producido una disminución en la cantidad de hinchazón, entonces se ha producido un tratamiento beneficioso para la inflamación. De manera similar, si el médico observa cambios objetivos, tales como la mejora de la amplitud de movimiento, el tratamiento para un dolor o una inflamación que haya afectado el movimiento también ha sido beneficioso. El término también incluye la prevención del deterioro del estado del receptor.

El beneficio terapéutico incluye cualquiera de una serie de factores subjetivos u objetivos que indican una respuesta o mejora beneficiosa de la afección que se trata como se describe en el presente documento.

"Farmacéuticamente aceptable" o "terapéuticamente aceptable" se refiere a una sustancia que no interfiere con la efectividad o la actividad biológica de los ingredientes activos y que no es tóxica para los huéspedes en las cantidades utilizadas, y cuyos huéspedes pueden ser humanos o animales a los que se va a administrar.

La "cantidad terapéuticamente eficaz" se refiere a la cantidad de un agente activo suficiente para inducir un resultado biológico o clínico deseado. Ese resultado puede ser el alivio de los signos, síntomas o causas de una enfermedad, o cualquier otra alteración deseada de un sistema biológico. El término "cantidad terapéuticamente eficaz" se usa en el presente documento para indicar cualquier cantidad de la formulación que provoca una mejora sustancial en una

enfermedad, trastorno o afección cuando se administra a un sujeto. La cantidad variará según la condición que se esté tratando, la etapa de avance de la condición y el tipo y la concentración de la formulación aplicada. Las cantidades apropiadas en cualquier caso dado serán fácilmente evidentes para los expertos en la técnica o podrán determinarse mediante experimentación rutinaria.

- 5 Un "tratamiento profiláctico" es un tratamiento administrado a un sujeto que no presenta signos de un trastorno o afección neurológica o psicológica o muestra solo signos tempranos o leves de tal trastorno o afección, en el que el tratamiento se administra con el propósito de disminuir el riesgo de desarrollar una patología o empeoramiento de un trastorno o afección. Los compuestos de la invención pueden administrarse como un tratamiento profiláctico para prevenir ataques de pánico o ansiedad indeseables o no deseados, o para reducir el nivel de ansiedad en caso de que se produzca un empeoramiento.

10 El término "sujeto", tal como se usa en el presente documento, incluye cualquier animal, incluidos, pero sin limitarse a, mamíferos (por ejemplo, rata, ratón, gato, perro), incluidos los seres humanos a los que se les va a administrar un tratamiento.

- 15 Como se usa en el presente documento, el término "hidrocarbilo" se refiere a un radical hidrocarbonado ( $C_1-C_8$ ) que es un radical alquilo ( $C_1-C_8$ ), alqueno ( $C_1-C_8$ ), cicloalquilo ( $C_3-C_8$ ), cicloalqueno ( $C_3-C_8$ ), heteroalquilo ( $C_1-C_8$ ), heteroalqueno ( $C_1-C_8$ ), heterocicloalquilo ( $C_3-C_8$ ) o heterocicloalqueno ( $C_3-C_8$ ). Más preferiblemente, el hidrocarbilo en cada caso es un hidrocarbilo ( $C_1$  a  $C_6$ ), ( $C_1$  a  $C_3$ ) o ( $C_1$  a  $C_2$ ) sustituido o no sustituido, y aún más preferiblemente un alquilo ( $C_1$  a  $C_3$ ) no sustituido. Aún más preferiblemente, el hidrocarbilo en cada caso es metilo o etilo o trifluorometilo. El término "hidrocarbilo" también incluye aquellos grupos que tienen hasta 1, 2 o 3 átomos de un grupo hidrocarbilo como se expuso anteriormente reemplazado por un heteroátomo con la condición de que los heteroátomos del hidrocarbilo no sean contiguos entre sí y el hidrocarbilo no esté unido al resto del compuesto por un heteroátomo del hidrocarbilo.

- 20 Como se usa en el presente documento, el término "alquilo", por sí mismo o como parte de otro sustituyente, significa, a menos que se indique lo contrario, un radical de hidrocarburo saturado de cadena lineal o ramificada, que tiene el número de átomos de carbono designado (es decir, ( $C_1-C_6$ ) significa de uno a seis carbonos). Los ejemplos de grupos alquilo incluyen metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, t-butilo, isobutilo, sec-butilo, n-pentilo, n-hexilo, n-heptilo, n-octilo, y similares.

- 25 Como se usa en el presente documento, el término "alcoxi" representa una fracción alquilo unida al resto de la molécula por el átomo de oxígeno del alcoxi. Por consiguiente, los ejemplos de alcoxi incluirían, pero no se limitarán a, metoxi, etoxi, propoxi y similares.

- 30 Como se usa en el presente documento, el término "carboxi" o "carboxilo" se refiere a un compuesto que tiene la fórmula general  $R-COOH$  en la que R es una molécula orgánica tal como alquilo. Los ejemplos de carboxi incluyen  $-COOH$ ;  $-CH_2-COOH$ , y  $-CH_2-CH_2-COOH$ .

- 35 El término "alqueno" se deriva del nombre del grupo alquilo correspondiente pero difiere por poseer uno o más enlaces dobles. De manera similar, los grupos "alquino" se nombran con respecto a su grupo alquilo correspondiente pero difieren por poseer uno o más enlaces triples. Ejemplos no limitativos de tales grupos alqueno y grupos alquino insaturados incluyen vinilo, 2-propeno, crotilo, 2-isopenteno, 2-(butadieno), 2,4-pentadieno, 3-(1,4-pentadieno), etinilo, 1-propinilo y 3-propinilo, 3-butinilo y los homólogos e isómeros superiores.

- 40 Como se usa en el presente documento, el término "heteroalquilo" deriva su nombre del grupo alquilo correspondiente pero difiere por contener uno, dos o tres heteroátomos seleccionados independientemente de N, O y S, cada uno de los cuales sustituye un carbono de un grupo alquilo. Los átomos de nitrógeno y azufre del heteroátomo se oxidan opcionalmente, y el átomo o átomos de nitrógeno están opcionalmente cuaternizados. Un grupo heteroalquilo está unido al resto de la molécula a través de un átomo de carbono del grupo heteroalquilo y los heteroátomos del heteroalquilo no son contiguos con otro heteroátomo.

- 45 El término "heteroalqueno" deriva su nombre del grupo alqueno correspondiente pero difiere por tener 1, 2 o 3 heteroátomos que sustituyen a un carbono del grupo alqueno. Los átomos de nitrógeno y azufre del heteroátomo se oxidan opcionalmente, y el átomo o átomos de nitrógeno están opcionalmente cuaternizados. Un heteroátomo puede formar un doble enlace con un átomo de carbono. Un grupo heteroalqueno está unido al resto de la molécula a través de un átomo de carbono del hidrocarbilo y los heteroátomos del hidrocarbilo no son contiguos con otro heteroátomo.

- 50 Como se usa en el presente documento, el término "cicloalquilo" se refiere a un radical hidrocarbonado monocíclico saturado que comprende de aproximadamente 3 a aproximadamente 8 átomos de carbono, y más preferiblemente de 3 a 6 átomos de carbono. El término "cicloalqueno" se refiere a un radical hidrocarbonado no aromático monocíclico que comprende de aproximadamente 5 a aproximadamente 6 átomos de carbono y que tiene al menos un doble enlace. Los ejemplos de grupos cicloalquilo y grupos cicloalqueno incluyen ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, ciclohexeno, ciclohepta-1,3-dieno y similares.

- 55 Como se usa en el presente documento, el término "heterocicloalquilo" se refiere a un radical hidrocarbonado monocíclico saturado o parcialmente insaturado que comprende de aproximadamente 3 a aproximadamente 8 átomos

de carbono, y más preferiblemente de 3 a 6 átomos de carbono en los que 1, 2 o 3 átomos de carbono se reemplazan independientemente por un heteroátomo seleccionado independientemente de O, N o S. Los átomos de nitrógeno y azufre se oxidan opcionalmente, y el átomo o átomos de nitrógeno están opcionalmente cuaternizados. El azufre puede estar en el estado de oxidación tio, sulfinilo o sulfonilo. El término "heterocicloalqueno" se refiere a un grupo heterocicloalquilo que tiene al menos un doble enlace. Un grupo heterocicloalquilo o heterocicloalqueno está unido al resto de la molécula a través de un átomo de carbono, respectivamente, del grupo heterocicloalquilo o heterocicloalqueno; y los heteroátomos del heterocicloalquilo o heterocicloalqueno no son contiguos con otro heteroátomo del heterocicloalquilo o heterocicloalqueno.

Como se usa en el presente documento, el término "heteroátomo" pretende incluir oxígeno (O), nitrógeno (N) y azufre (S).

Como se usa en el presente documento, el término "halógeno" o "halo" se refiere a yodo (I), bromo (Br), cloro (Cl) y/o flúor (F).

Los radicales anteriores hidrocarbilo, alquilo, alqueno, cicloalquilo, cicloalqueno, heteroalquilo, heteroalqueno, cicloheteroalquilo y cicloheteroalqueno pueden estar sustituidos cada uno con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente entre alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) o (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) no sustituido, alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) o (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>) no sustituido, amino no sustituido, alquilamino (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) o (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>) no sustituido, dialquilamino (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) o (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>) no sustituido, hidroxilo, halo, carboxamido no sustituido, alquilcarboxamido (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) o (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>) no sustituido, oxo y nitro. Los ejemplos no limitantes de grupos alcoxi incluyen metoxi, etoxi, t-butoxi, ciclopentiloxi, trifluorometoxi y similares. Como se usa en el presente documento, el término "oxo" se refiere a =O. Como se usa en el presente documento, el término "amino" se refiere a -NH<sub>2</sub>. En algunas realizaciones, cada uno de los grupos hidrocarbilo no está sustituido. En algunas realizaciones, cada uno de los grupos hidrocarbilo, alquilo, alqueno, cicloalquilo, cicloalqueno, heteroalquilo, heteroalqueno, cicloheteroalquilo y cicloheteroalqueno no está sustituido.

Un compuesto restringido periféricamente es uno que penetra pobremente en la barrera hematoencefálica o sale más rápidamente del cerebro. Por consiguiente, un compuesto restringido periféricamente de acuerdo con la invención puede administrarse en dosis que inhiben la actividad de FAAH en la periferia en un grado mucho mayor que centralmente (por ejemplo, en el cerebro). En algunas realizaciones, el inhibidor de FAAH de acuerdo con la invención tiene una ED<sub>50</sub> administrada por vía subcutánea, intravenosa u oral para inhibir la actividad de FAAH periférica (por ejemplo, el hígado) que no es más de 1/4, 1/8 o 1/10 de la ED<sub>50</sub> para inhibir la actividad de FAAH en el cerebro en el ratón. Preferiblemente, el inhibidor de FAAH restringido periféricamente es uno que reduce la actividad de FAAH en la periferia en al menos 3, 4, 5, 7, 8 veces o más de 10 veces de lo que reduce la actividad central de FAAH (por ejemplo, en el cerebro) del mamífero de prueba. Por ejemplo, los niveles de actividad de FAAH en la periferia se pueden inhibir en un 80% (se mantiene el 20% del nivel de referencia o el nivel no inhibido de la actividad de FAAH), mientras que la actividad central de FAAH se inhibiría en un 10% (90% del nivel de referencia o no inhibido de la actividad de FAAH permanece) proporcionando una diferencia de 80%/10% u 8 veces en la inhibición de FAAH.

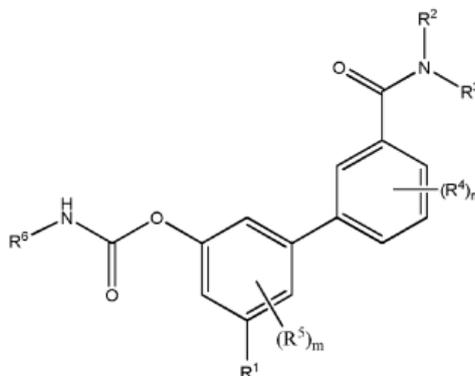
Un "éster fisiológicamente escindible" o "éster fisiológicamente hidrolizable" es uno que es un sustrato para carboxiesterasas *in vivo*. Los ésteres fisiológicamente escindibles se hidrolizan típicamente de manera rápida, de manera que la concentración del correspondiente alcohol o ácido liberado por la hidrólisis se aproxima o supera a la del éster en sangre o plasma. Por ejemplo, un éster fisiológicamente escindible es uno que se hidroliza rápidamente al correspondiente alcohol y ácido *in vivo* con un tiempo medio de menos de 1/2, 1, 2, 3 o 4 horas en dosis terapéuticamente relevantes. Véase, por ejemplo, Bundgaard, H., Ed., Design of Prodrugs (Elsevier Science Publishers, Ámsterdam, 1985). Un éster fisiológicamente escindible se refiere a aquellos ésteres que retienen, tras la hidrólisis del enlace éster, la efectividad biológica y las propiedades del ácido carboxílico o el alcohol y no son biológicamente o de otra manera indeseables. Para una descripción de los ésteres farmacéuticamente aceptables como profármacos, véase Bundgaard, H., citado más arriba. Estos ésteres se forman típicamente a partir de la reacción de un ácido carboxílico correspondiente (X-CO<sub>2</sub>H) o un alcohol (X-OH), respectivamente, con un compuesto de acuerdo con la invención que es respectivamente un alcohol o ácido. X puede ser un hidrocarbilo sustituido o no sustituido, un alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>), un alquilo (C<sub>1</sub> a C<sub>6</sub>) (por ejemplo, etilo), arilo, heteroarilo, cicloalquilo, alqueno, cicloalqueno, heteroalquilo, heteroalqueno, cicloheteroalquilo y cicloheteroalqueno. Se contemplan alcoholes y ácidos farmacéuticamente aceptables (por ejemplo, etanol, ácido benzoico).

### 3. Compuestos

La presente solicitud proporciona inhibidores de FAAH restringidos periféricamente. Estos inhibidores conservan una actividad inhibidora de FAAH y están restringidos periféricamente, lo que es altamente ventajoso porque estos inhibidores no forman sustancialmente benzoquinonas reactivas cuando se metabolizan en un sujeto mamífero. Los compuestos de la invención se definen en las reivindicaciones.

En algunas realizaciones, la preferencia periférica de los inhibidores de FAAH es conferida específicamente por ciertos sustituyentes en posición meta en el fenilo proximal de la fracción bifenilo. En algunas realizaciones, los sustituyentes en posición meta incluyen el grupo hidroxilo, hidroximetilo y carboxilo, así como los ésteres hidrolizables de los mismos. En ciertas realizaciones, los sustituyentes en posición meta son hidroxilo. En otras realizaciones, los sustituyentes en posición meta son hidroximetilo. En otras realizaciones más, los sustituyentes en posición meta son carboxilo.

En ciertas variantes, la divulgación proporciona compuestos de acuerdo con la fórmula:



Fórmula I

- 5 En la Fórmula I, R<sup>1</sup> se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, hidroxilo y sus ésteres fisiológicamente hidrolizables, -SH, carboxi y sus ésteres fisiológicamente hidrolizables, hidroxil-alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>) (por ejemplo, -CH<sub>2</sub>OH y CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH) y sus ésteres fisiológicamente hidrolizables, -NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup> y -NHSO<sub>2</sub>R<sup>9</sup>; en el que R<sup>7</sup> y R<sup>8</sup> se seleccionan independientemente de hidrógeno o alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>) y R<sup>9</sup> se selecciona de hidrógeno, metilo, etilo, trifluorometilo o trifluoroetilo; R<sup>2</sup> y R<sup>3</sup> se seleccionan independientemente entre hidrógeno o alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>) sustituido o no sustituido; cada R<sup>4</sup> es independientemente un hidrógeno, un alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>) sustituido o no sustituido y n es un número entero de 0 a 4; cada R<sup>5</sup> es independientemente hidrógeno, halógeno, hidroxilo y sus ésteres fisiológicamente hidrolizables, carboxi y sus ésteres fisiológicamente hidrolizables, hidroxil-alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>) y sus ésteres fisiológicamente hidrolizables, -alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>), o -NR<sup>20</sup>R<sup>21</sup>; y R<sup>20</sup> y R<sup>21</sup> se seleccionan independientemente de hidrógeno o alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>); m es un número entero de 0 a 3; R<sup>6</sup> es un ciclohexilo, ciclopentilo, ciclobutilo o tetrahidropiran-4-ilo sin sustituir o sustituido. También se incluyen sus sales farmacéuticamente aceptables.
- 10
- 15 En algunas variantes de los compuestos anteriores, m y n son cada uno 0, y R<sup>2</sup> y R<sup>3</sup> son cada uno H.
- En otras variantes de cualquiera de los compuestos anteriores, R<sup>1</sup> es hidroxilo, carboxi o hidroximetilo.
- En algunas variantes, R<sup>1</sup> es hidrógeno. En ciertas variantes, R<sup>1</sup> es hidroxilo o sus ésteres fisiológicamente hidrolizables. En otras variantes, R<sup>1</sup> es -SH. En todavía otras variantes, R<sup>1</sup> es carboxi o sus ésteres fisiológicamente hidrolizables. En ciertas variantes, R<sup>1</sup> es hidroxilo-alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>). En otras variantes, R<sup>1</sup> es -CH<sub>2</sub>OH o -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH o sus ésteres fisiológicamente hidrolizables. En ciertas variantes, R<sup>1</sup> es -NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>. En otras variantes, R<sup>1</sup> es -NHSO<sub>2</sub>R<sup>9</sup>. En algunas de estas variantes, R<sup>7</sup> y R<sup>8</sup> son independientemente hidrógeno o alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>). En algunas variantes, R<sup>7</sup> y R<sup>8</sup> son independientemente metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, t-butilo, isobutilo, n-butilo, pentilo, hexilo, heptilo u octilo. En ciertas variantes, R<sup>9</sup> es hidrógeno, metilo, etilo, trifluorometilo o trifluoroetilo.
- 20
- En otras variantes adicionales de cualquiera de los compuestos anteriores, R<sup>6</sup> está sustituido o no sustituido. En otras variantes adicionales de cualquiera de los compuestos anteriores, R<sup>6</sup> es ciclohexilo.
- 25 En otras variantes adicionales de cualquiera de los compuestos anteriores, el ciclohexilo no está sustituido.
- En otras variantes adicionales, el compuesto es un éster fisiológicamente aceptable de cualquiera de los anteriores.
- En otras variantes adicionales de cualquiera de los anteriores, R<sup>7</sup> y R<sup>8</sup> son cada uno H y R<sup>9</sup> es metilo, etilo, trifluorometilo o trifluoroetilo.
- 30 En otras variantes de los compuestos de Fórmula I, m es 0 y n es 0, 1, 2, 3 o 4. En otras variantes adicionales, m es 1 y n es 0, 1, 2, 3 o 4. En todavía otras variantes, m es 2 y n es 0, 1, 2, 3 o 4. En todavía otras variantes, m es 3 y n es 0, 1, 2, 3 o 4. En algunas variantes adicionales, la suma de m y n es 0, 1, 2 o 3. En todavía otras variantes, de cada uno de los anteriores, cada R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>6</sup>, R<sup>7</sup> y R<sup>8</sup> también están sin sustituir.
- 35 En algunas variantes, R<sup>1</sup> es hidroxilo o un grupo hidroxilo alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>) o un éster fisiológicamente hidrolizable del grupo hidroxilo o hidroxilo alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>). En ciertas variantes, R<sup>1</sup> tiene la fórmula -OC(O)R<sup>10</sup>, -(O)COR<sup>10</sup>, -CH<sub>2</sub>OC(O)R<sup>10</sup>, -CH<sub>2</sub>(O)COR<sup>10</sup>, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OC(O)R<sup>10</sup>, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>(O)COR<sup>10</sup>, -CH(CH<sub>3</sub>)(O)COR<sup>10</sup>, -CH(CH<sub>3</sub>)(O)COR<sup>10</sup>. En estas fórmulas, R<sup>10</sup> es hidrocarbilo sustituido o no sustituido. En otras variantes, R<sup>10</sup> es alquilo, alqueno, cicloalquilo, heteroalquilo, heterocicloalquilo, heteroalqueno, heterocicloalqueno y cicloalqueno sustituido o no sustituido. En otras variantes, R<sup>10</sup> es alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>) sustituido o no sustituido. En aún otras variantes, R<sup>10</sup> es metilo, etilo, propilo o trifluorometilo. En todavía otras variantes, R<sup>10</sup> es un hidrocarbilo (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>) sustituido o no sustituido seleccionado del grupo que consiste en alqueno, cicloalquilo, heteroalquilo, heterocicloalquilo, heteroalqueno, heterocicloalqueno y cicloalqueno. En otras de estas variantes, m es 0 y n es 0, 1, 2; m es 1 y n es 0, 1 o 2; o m es 2 y n es 0, 1 o 2.
- 40

Preferiblemente, en el caso en el que  $R^1$  es un grupo carboxi o un éster fisiológicamente hidrolizable del mismo,  $R^1$  es  $-\text{CO}_2\text{H}$ , o  $-\text{CO}_2\text{R}^{10}$  en el que  $R^{10}$  es hidrocarbilo sustituido o no sustituido, más preferiblemente, alquilo, alquenilo, cicloalquilo, heteroalquilo, heterocicloalquilo, heteroalquenilo, heterocicloalquenilo y cicloalquenilo sustituido o no sustituido y aún más preferiblemente, alquilo ( $\text{C}_1\text{-C}_3$ ) sustituido o no sustituido (por ejemplo, metilo, etilo, propilo, trifluorometilo) o hidrocarbilo ( $\text{C}_1\text{-C}_3$ ) sustituido o no sustituido seleccionado entre alquenilo, cicloalquilo, heteroalquilo, heterocicloalquilo, heteroalquenilo, heterocicloalquenilo y cicloalquenilo. En otras de estas variantes, m es 0 y n es 0, 1, 2; m es 1 y n es 0, 1 o 2; o m es 2 y n es 0, 1 o 2.

En variantes adicionales que son aplicables a cualquiera de los anteriores,  $R^2$  y  $R^3$  son hidrógeno. En otras de estas variantes, m es 0 y n es 0, 1 o 2; m es 1 y n es 0, 1 o 2; o m es 2 y n es 0, 1 o 2. En otras de estas variantes, m es 0 y n es 0, 1, 2; m es 1 y n es 0, 1 o 2; o m es 2 y n es 0, 1 o 2.

En variantes adicionales que son aplicables a cualquiera de los anteriores,  $R^1$  es hidroxil y al menos uno de  $R^2$  y  $R^3$  es hidrógeno. En aún otras variantes de los mismos, tanto  $R^2$  como  $R^3$  son hidrógeno. En otras variantes en las que  $R^1$  es hidroxil,  $R^2$  y  $R^3$  se seleccionan independientemente entre alquilo ( $\text{C}_1\text{-C}_3$ ) sustituido o no sustituido (por ejemplo, metilo, etilo, propilo) y H. En otras de estas variantes, m es 0 y n es 0, 1, 2; m es 1 y n es 0, 1, 2; o m es 2 y n es 0, 1, 2.

Aún en otras variantes adicionales que son aplicables a cualquiera de los anteriores,  $R^6$  es ciclohexilo sustituido o no sustituido. Los sustituyentes para el ciclohexilo incluyen alquilo (por ejemplo, metilo, etilo), halo (F, Cl, I, Br y preferiblemente F o Cl) y trifluorometilo. En otra de estas variantes, m es 0 y n es 0, 1, 2; m es 1 y n es 0, 1, 2; o m es 2 y n es 0, 1, 2.

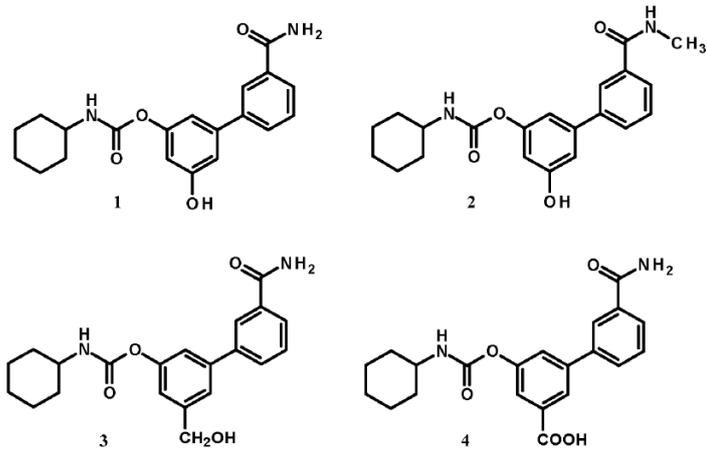
En una variante particularmente preferida,  $R^1$  es hidroxil o hidroxil alquilo ( $\text{C}_1\text{-C}_3$ ) o un éster fisiológicamente hidrolizable del mismo en el que la hidrólisis libera el compuesto correspondiente en el que  $R^1$  es hidroxilo o hidroxil alquilo ( $\text{C}_1\text{-C}_3$ ),  $R^6$  es ciclohexilo no sustituido, m es 0 y n es 0, 1 o 2; o m es 1 y n es 0, 1 o 2, o m es 2 y n es 0, 1 o 2. En aún otras variantes,  $R^2$  y  $R^3$  son cada uno H. En algunas variantes de los mismos, el éster es de la fórmula  $-\text{OC}(\text{O})\text{R}^{10}$  en la que  $R^{10}$  es hidrocarbilo sustituido o no sustituido, más preferiblemente, alquilo, alquenilo, cicloalquilo, heteroalquilo, heterocicloalquilo, heteroalquenilo, heterocicloalquenilo y heterocicloalquilo sustituido o no sustituido, y aún más preferiblemente, alquilo ( $\text{C}_1\text{-C}_3$ ) sustituido o no sustituido (por ejemplo, metilo, etilo, propilo, trifluorometilo) o un hidrocarbilo ( $\text{C}_1\text{-C}_3$ ) sustituido o no sustituido seleccionado de alquenilo, cicloalquilo, heteroalquilo, heterocicloalquilo, heteroalquenilo, heterocicloalquenilo y cicloalquenilo. En algunas variantes adicionales,  $R^{10}$  es hidrocarbilo no sustituido, alquilo no sustituido, alquenilo no sustituido, cicloalquilo no sustituido, heteroalquilo no sustituido, heterocicloalquilo no sustituido, heteroalquenilo no sustituido, heterocicloalquenilo no sustituido o cicloalquenilo no sustituido; o alquilo ( $\text{C}_1\text{-C}_3$ ) no sustituido (por ejemplo, metilo, etilo, propilo, trifluorometilo) o hidrocarbilo ( $\text{C}_1\text{-C}_3$ ) no sustituido seleccionado de alquenilo, cicloalquilo, heteroalquilo, heterocicloalquilo, heteroalquenilo, heterocicloalquenilo y cicloalquenilo.

En algunas variantes de fórmula (I),  $R^5$  es independientemente hidrógeno, halógeno, hidroxil y sus ésteres fisiológicamente hidrolizables, carboxi y sus ésteres fisiológicamente hidrolizables, hidroxil-alquilo ( $\text{C}_1\text{-C}_3$ ) y sus ésteres fisiológicamente hidrolizables, alcoxi ( $\text{C}_1\text{-C}_3$ ), o  $-\text{NR}^{20}\text{R}^{21}$ ; y  $R^{20}$  y  $R^{21}$  se seleccionan independientemente de hidrógeno o alquilo ( $\text{C}_1\text{-C}_3$ ). En algunas otras variantes,  $R^5$  se selecciona independientemente de hidrógeno o halógeno. En ciertas variantes,  $R^5$  es independientemente hidrógeno, halógeno o hidroxil y sus ésteres fisiológicamente hidrolizables. En otras variantes,  $R^5$  es independientemente hidroxil y sus ésteres fisiológicamente hidrolizables, carboxi y sus ésteres fisiológicamente hidrolizables, hidroxil-alquilo ( $\text{C}_1\text{-C}_3$ ) y sus ésteres fisiológicamente hidrolizables, o alcoxi ( $\text{C}_1\text{-C}_3$ ). En aún otras variantes,  $R^5$  es hidroxil y sus ésteres fisiológicamente hidrolizables. En aún otras variantes,  $R^5$  es carboxi y sus ésteres fisiológicamente hidrolizables. En otras variantes,  $R^5$  es hidroxil-alquilo ( $\text{C}_1\text{-C}_3$ ) y los ésteres fisiológicamente hidrolizables de los mismos. En algunas variantes,  $R^5$  es -alcoxi ( $\text{C}_1\text{-C}_3$ ). En algunas otras variantes,  $R^5$  es  $-\text{NR}^{20}\text{R}^{21}$  y  $R^{20}$  y  $R^{21}$  se seleccionan independientemente entre hidrógeno o alquilo ( $\text{C}_1\text{-C}_3$ ). En algunas variantes,  $R^5$  es  $-\text{NR}^{20}\text{R}^{21}$  y  $R^{20}$  y  $R^{21}$  son hidrógeno. En aún otras variantes,  $R^5$  es como se describe en este documento y m es 1.

En algunas variantes de fórmula (I),  $R^5$  es independientemente alcoxi ( $\text{C}_1\text{-C}_3$ ) o  $-\text{NR}^{20}\text{R}^{21}$ ; y  $R^{20}$  y  $R^{21}$  se seleccionan independientemente de hidrógeno o alquilo ( $\text{C}_1\text{-C}_3$ ). En otras variantes de fórmula (I),  $R^5$  es independientemente hidrógeno, halógeno, hidroxil y sus ésteres fisiológicamente hidrolizables, o carboxi y sus ésteres fisiológicamente hidrolizables. En algunas variantes de la fórmula (I),  $R^5$  es independientemente hidrógeno, hidroxil y sus ésteres fisiológicamente hidrolizables, carboxi y sus ésteres fisiológicamente hidrolizables, o hidroxil-alquilo ( $\text{C}_1\text{-C}_3$ ) y los ésteres fisiológicamente hidrolizables de los mismos.

En algunas variantes,  $R^5$  es hidroxilo. En ciertas variantes,  $R^5$  es hidroxilo y m es 1. En algunas variantes,  $R^5$  es  $\text{COOH}$ . En ciertas otras variantes,  $R^5$  es  $\text{COOH}$  y m es 1. En algunas otras variantes,  $R^5$  es  $\text{CH}_2\text{OH}$ . En algunas variantes,  $R^5$  es  $\text{CH}_2\text{OH}$  y m es 1. En algunas otras variantes,  $R^5$  es  $\text{OCH}_3$ . En otras variantes,  $R^5$  es  $\text{OCH}_3$  y m es 1. En ciertas variantes,  $R^5$  es  $\text{CH}_3$ . En algunas otras variantes,  $R^5$  es  $\text{CH}_3$  y m es 1. En algunas variantes,  $R^5$  es F. En ciertas variantes,  $R^5$  es F y m es 1. En otras variantes,  $R^5$  es  $\text{NH}_2$ . En algunas otras variantes,  $R^5$  es  $\text{NH}_2$  y m es 1.

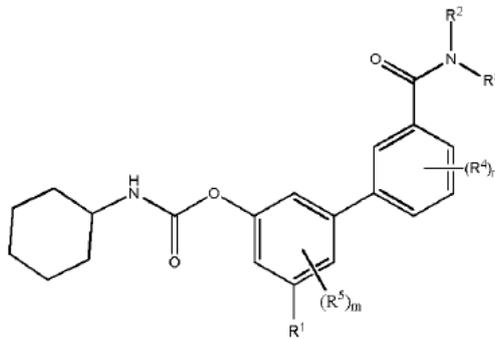
En una realización particularmente preferida, el compuesto tiene una fórmula seleccionada del grupo que consiste en:



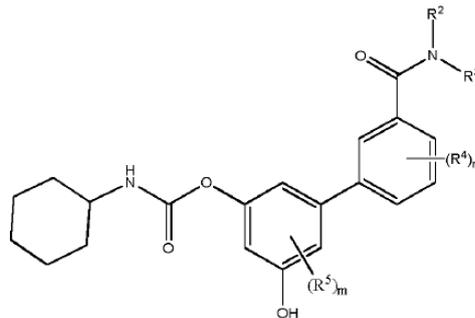
En variantes adicionales, el compuesto anterior se proporciona como un éster fisiológicamente hidrolizable como se describe anteriormente.

Las variantes preferidas de cualquiera de los compuestos anteriores son compuestos restringidos periféricamente.

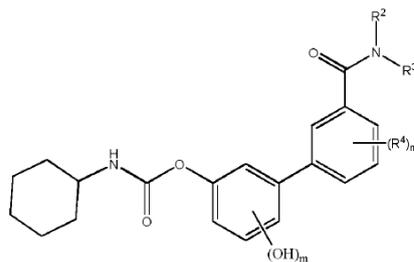
- 5 En algunas variantes, la presente divulgación proporciona un compuesto que tiene la siguiente estructura:



En otras variantes, la presente divulgación proporciona un compuesto que tiene la siguiente estructura:

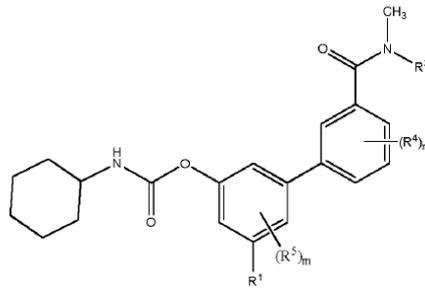


En algunas otras variantes, la presente divulgación proporciona un compuesto que tiene la siguiente estructura:

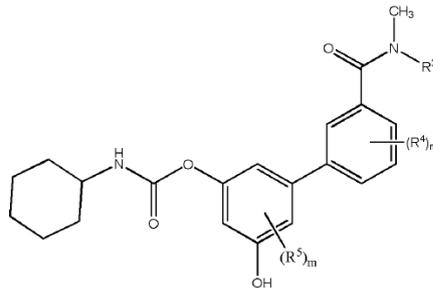


10

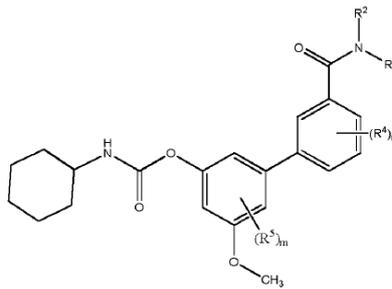
En ciertas variantes, la presente divulgación proporciona un compuesto que tiene la siguiente estructura:



En algunas variantes, la presente divulgación proporciona un compuesto que tiene la siguiente estructura:

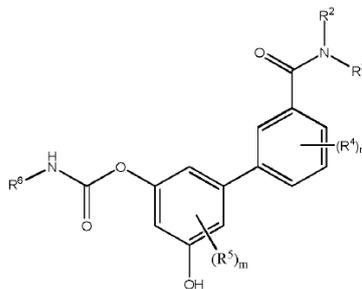


En otras variantes, la presente divulgación proporciona un compuesto que tiene la siguiente estructura:

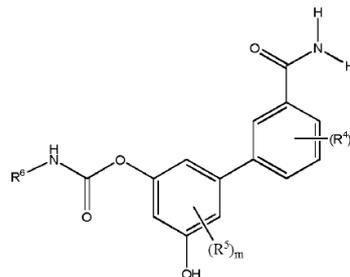


5

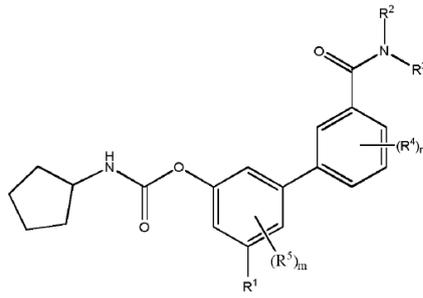
En algunas otras variantes, la presente divulgación proporciona un compuesto que tiene la siguiente estructura:



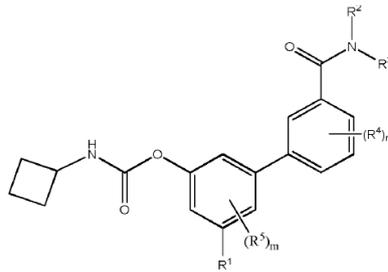
En aún otras variantes, la presente divulgación proporciona un compuesto que tiene la siguiente estructura:



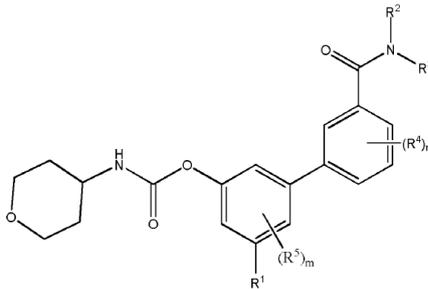
10 En ciertas variantes, la presente divulgación proporciona un compuesto que tiene la siguiente estructura:



En otras variantes, la presente divulgación proporciona un compuesto que tiene la siguiente estructura:

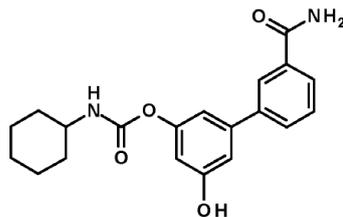


En algunas variantes, la presente divulgación proporciona un compuesto que tiene la siguiente estructura:

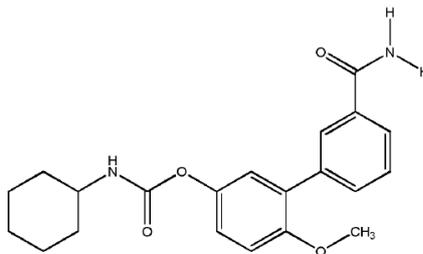


5

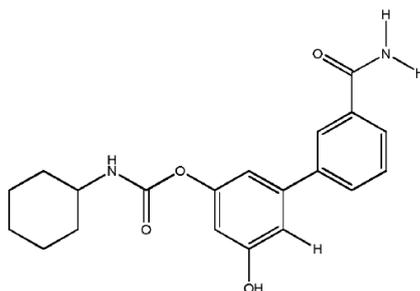
En algunas realizaciones, la presente invención proporciona un compuesto que tiene la siguiente estructura:



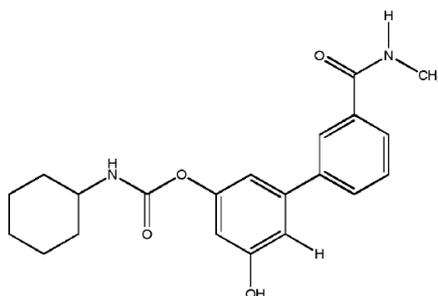
En algunas realizaciones, la presente invención proporciona un compuesto que tiene la siguiente estructura:



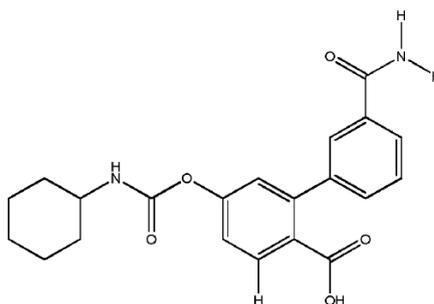
10 En algunas otras realizaciones, la presente invención proporciona un compuesto que tiene la siguiente estructura:



En aún otras realizaciones, la presente invención proporciona un compuesto que tiene la siguiente estructura:

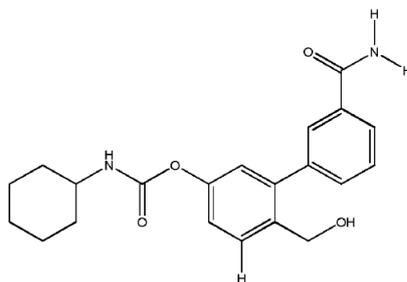


En algunas realizaciones, la presente invención proporciona un compuesto que tiene la siguiente estructura:



5

En otras realizaciones, la presente invención proporciona un compuesto que tiene la siguiente estructura:



10

La invención proporciona composiciones farmacéuticas como se expone en las reivindicaciones. En algunas otras variantes, la presente divulgación proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto, como se expuso anteriormente, con un excipiente farmacéuticamente aceptable. La presente divulgación proporciona una composición farmacéutica que comprende una sal farmacéuticamente aceptable de un compuesto, como se expuso anteriormente. La presente divulgación proporciona un medicamento para tratar una enfermedad o afección como se expone en el presente documento en la que el medicamento incluye un compuesto como se expone en el presente documento.

15

Los compuestos de la invención y otros compuestos de la divulgación pueden contener uno o más centros asimétricos y, por lo tanto, pueden presentarse como racematos y mezclas racémicas, enantiómeros individuales, mezclas diastereoméricas y diastereómeros individuales. La presente invención y la divulgación pretenden comprender todas estas formas isómeras de los compuestos.

Los compuestos de la invención y otros compuestos de la divulgación incluyen cualquier diastereoisómero o pares de cualquier enantiómero. Los diastereoisómeros, por ejemplo, se pueden obtener por cristalización fraccionada en un disolvente adecuado, por ejemplo, metanol o acetato de etilo o una mezcla de los mismos. Los enantiómeros pueden separarse en estereoisómeros individuales por medios convencionales, por ejemplo, mediante el uso de un ácido ópticamente activo como agente de resolución.

Alternativamente, cualquier enantiómero de tal compuesto puede obtenerse mediante síntesis estereoespecífica usando materiales de partida ópticamente puros de configuración conocida.

Los compuestos de la presente invención y otros compuestos de la divulgación pueden tener relaciones no naturales de isótopos atómicos en uno o más de sus átomos. Por ejemplo, los compuestos pueden estar marcados en forma radioactiva con isótopos, como el tritio o el carbono 14. Todas las variaciones isotópicas de los compuestos de la presente invención, ya sean radiactivos o no, están dentro del alcance de la presente invención.

Los presentes compuestos se pueden aislar en forma de sus sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables, tales como las sales derivadas del uso de ácidos orgánicos e inorgánicos. Tales ácidos pueden incluir clorhídrico, nítrico, sulfúrico, fosfórico, fórmico, acético, trifluoroacético, propiónico, maleico, succínico, malónico y similares. Además, ciertos compuestos que contienen una función ácida pueden estar en forma de su sal inorgánica en la que el contraión puede seleccionarse entre sodio, potasio, litio, calcio, magnesio y similares, así como entre bases orgánicas. El término "sales farmacéuticamente aceptables" se refiere a sales preparadas a partir de bases o ácidos no tóxicos farmacéuticamente aceptables, incluyendo bases o ácidos inorgánicos y bases o ácidos orgánicos.

La divulgación también proporciona profármacos de los presentes compuestos, que en la administración experimentan una conversión química por procesos metabólicos antes de convertirse en sustancias farmacológicas activas. En general, tales profármacos se derivarán de los presentes compuestos que se pueden convertir *in vivo* fácilmente en un compuesto funcional de la invención. Los procedimientos convencionales para la selección y preparación de derivados de profármacos adecuados se describen, por ejemplo, en "Design of Prodrugs", ed. H. Bundgaard, Elsevier, 1985.

Algunos de los compuestos descritos en el presente documento contienen dobles enlaces olefínicos, y, a menos que se especifique lo contrario, se pretende que incluyan los isómeros geométricos E y Z.

Algunos de los compuestos descritos en el presente documento pueden existir con diferentes puntos de unión de hidrógeno, denominados tautómeros. Un ejemplo de este tipo puede ser una cetona y su forma enol conocida como tautómeros ceto-enol. Los tautómeros individuales, así como las mezclas de los mismos, están abarcados por las Fórmulas de la invención.

#### 4. Ensayos de inhibición de FAAH de alto rendimiento

Los ensayos para compuestos descritos en el presente documento son susceptibles de selección de alto rendimiento. Los ensayos preferidos detectan, por lo tanto, la unión del inhibidor a FAAH o la liberación de un producto de reacción (por ejemplo, amida de ácido graso o etanolamina) producido por la hidrólisis de un sustrato tal como oleoiletanolamida o anandamida. El sustrato puede estar marcado para facilitar la detección de los productos de reacción liberados. Los expertos en la técnica conocen bien los ensayos de alto rendimiento para la presencia, ausencia o cuantificación de productos de reacción particulares. Así, por ejemplo, la patente de Estados Unidos No. 5.559.410 divulga métodos de selección de alto rendimiento para proteínas, y las patentes de Estados Unidos Nos. 5.576.220 y 5.541.061 divulgan métodos de alto rendimiento de selección para la unión de ligando/anticuerpo.

Además, los sistemas de selección de alto rendimiento están disponibles comercialmente (véase, por ejemplo, Zymark Corp., Hopkinton, MA; Air Technical Industries, Mentor, OH; Beckman Instruments, Inc. Fullerton, CA; Precision Systems, Inc., Natick, MA, etc.). Estos sistemas generalmente automatizan procedimientos completos que incluyen todas las muestras y el pipeteado de reactivos, la dispensación de líquidos, las incubaciones programadas y las lecturas finales de la microplaca en el detector o detectores adecuados para el ensayo. Estos sistemas configurables proporcionan un alto rendimiento y un inicio rápido, así como un alto grado de flexibilidad y personalización. Los fabricantes de tales sistemas proporcionan protocolos detallados de los diversos altos rendimientos. Así, por ejemplo, Zymark Corp. proporciona boletines técnicos que describen sistemas de detección para detectar la modulación de la transcripción de genes, la unión a ligandos y similares.

#### 5. Mecanismo de actividad

Los receptores de cannabinoides periféricos ejercen un poderoso control inhibitorio sobre la iniciación del dolor, pero se desconoce la señal de cannabinoides endógenos que normalmente activa este mecanismo analgésico intrínseco. Se ha encontrado que el compuesto de referencia URB937, expuesto en los siguientes ejemplos, que es un nuevo inhibidor restringido periféricamente de la amida de ácido graso hidrolasa (FAAH), la enzima responsable de la degradación de la anandamida endocannabinoide, suprimió la actividad de FAAH y aumentó los niveles de anandamida fuera del sistema nervioso central (SNC). Vale la pena señalar que se encontró que el compuesto de referencia URB937 es sorprendentemente susceptible a una salida del cerebro mediada por el sistema de transporte. A pesar de una sorprendente incapacidad relativa para acceder al cerebro y la médula espinal, el compuesto de

referencia URB937 atenuó las respuestas de comportamiento indicativas de dolor persistente en modelos de inflamación de roedores y lesiones nerviosas periféricas, y suprime la activación neuronal provocada por estímulos nocivos en las regiones de la médula espinal implicadas en el procesamiento nociceptivo. El bloqueo del receptor CB<sub>1</sub> previene estos efectos. Los resultados indicaron que la señalización mediada por anandamida en los receptores CB<sub>1</sub> periféricos controla la transmisión de información sobre el dolor al SNC. En consecuencia, los inhibidores de FAAH relativamente resistentes al cerebro, que refuerzan este mecanismo de activación, ofrecen un nuevo enfoque para la

5 terapia del dolor (consultar la solicitud de patente provisional de Estados Unidos No. 61/368,500, presentada el 28 de julio de 2010 con respecto a los métodos para evaluar los inhibidores de la FAAH por sus propiedades biológicas y farmacéuticas, y las propiedades farmacológicas de los inhibidores de FAAH restringidos periféricamente en general).

10 La percepción del dolor puede controlarse eficazmente por neurotransmisores que operan dentro del SNC. Esta modulación se ha caracterizado bien en el cuerno dorsal de la médula espinal, donde los impulsos llevados por las fibras nociceptivas (que detectan el dolor) se procesan antes de que se transmitan al cerebro. Además de estos mecanismos centrales, el control intrínseco de la transmisión del dolor puede ocurrir en los terminales de las fibras nerviosas aferentes fuera del SNC. Un ejemplo destacado de regulación periférica lo proporcionan los opioides

15 endógenos, que se liberan de las células inmunitarias activadas durante la inflamación e inhiben el inicio del dolor al interactuar con los receptores opioides localizados en las terminaciones nerviosas sensoriales.

Un inhibidor de FAAH restringido periféricamente es un inhibidor de FAAH que no ingresa fácilmente al SNC y, por lo tanto, interrumpe principalmente la desactivación de la anandamida solo en los tejidos periféricos. A pesar de este intervalo de acción restringido, los inhibidores de FAAH restringidos periféricamente causan efectos antinociceptivos

20 marcados en modelos de roedores de dolor agudo y persistente, que se evitan mediante el bloqueo del receptor cannabinoide CB<sub>1</sub>. Estos hallazgos indican que la inhibición de la actividad de FAAH periférica magnifica un mecanismo analgésico endógeno que regula la transmisión de entradas nociceptivas emergentes a la médula espinal y al cerebro. Es probable que el mecanismo esté mediado por la anandamida u otro cannabinoide de amida de ácido graso endógeno.

25 Se piensa que la señalización de anandamida periférica sirve como un sistema paracrino difuso que modula la intensidad de los estímulos del dolor a medida que surgen en los tejidos dañados. Por ejemplo, las señales generadas por la inflamación y la lesión neural pueden desencadenar la liberación local de anandamida. Además, la despolarización de la membrana y la activación de los canales de TRPV-1 estimulan la producción de anandamida en cultivos de neuronas sensoriales, mientras que la activación del receptor proinflamatorio, el receptor tipo Toll 4, causa un efecto similar en los macrófagos. Estas señales, y otras aún por identificar, pueden contribuir a las elevaciones en anandamida periférica documentadas en modelos animales de lesión e inflamación del nervio espinal, así como en condiciones humanas dolorosas como el síndrome de dolor regional complejo y la artritis. Además, aunque son particularmente abundantes en el cerebro, los receptores CB<sub>1</sub> están ampliamente distribuidos en los tejidos y órganos de los mamíferos. En particular, se expresan en neuronas sensoriales primarias de gran tamaño y se transportan a terminaciones nerviosas periféricas, donde pueden ser necesarias para mantener los umbrales de dolor normales y suficientes para ejercer efectos antinociceptivos marcados. Los receptores CB<sub>1</sub> en los terminales sensibles al dolor pueden mediar las acciones analgésicas de la anandamida producida localmente, y también podrían estar implicados en la actividad antiinflamatoria de este mediador lipídico a través de su influencia inhibitoria en la liberación de neuropéptidos excitadores. Sin embargo, es razonable suponer que otros receptores cannabinoides y similares a los

30 cannabinoide también contribuyen, directa o indirectamente, a la señalización de anandamida en respuesta a una lesión. Dos posibles candidatos son los receptores CB<sub>2</sub>, que pueden activarse mediante anandamida o 2-AG, y los receptores activados por el proliferador de peroxisoma tipo  $\alpha$ , que son activados por la PEA y otros mediadores derivados de los lípidos. Estos receptores y sus ligandos endógenos están presentes en las neuronas sensoriales periféricas y las células inmunes, y se han implicado en la modulación de la nocicepción y la inflamación.

45 Los ratones mutantes en los que la FAAH se elimina selectivamente en células no neuronales, pero se conserva en las neuronas centrales y periféricas, muestran un fenotipo sorprendente en el que la transmisión nociceptiva normal se acompaña de una respuesta reducida a los desencadenantes proinflamatorios. Una posible explicación de este hallazgo, que es consistente con los resultados actuales, es que la actividad de señalización de la anandamida en los nociceptores periféricos está regulada por la FAAH localizada en los propios nociceptores, en lugar de en las células vecinas no neuronales. Esto es consistente con la observación de que la axotomía periférica induce la expresión de FAAH en neuronas sensoriales de gran tamaño, una respuesta que se espera que amplíe la colocalización de FAAH con los receptores CB<sub>1</sub>.

50

Los agonistas de acción directa de los receptores opioides ejercen profundos efectos analgésicos en modelos de dolor experimentales en animales y humanos. Los resultados aquí expuestos muestran que es posible lograr una analgesia significativa también al aumentar la actividad de un mecanismo basado en anandamida involucrado en el mantenimiento de la homeostasis nociceptiva. La presente invención proporciona métodos para el control intrínseco del dolor que pueden explotarse terapéuticamente. La presente invención también proporciona métodos para desarrollar analgésicos eficaces en gran medida sin efectos secundarios centrales. La presente invención proporciona además analgésicos eficaces en gran medida sin efectos secundarios centrales.

55

60 6. Métodos

Los compuestos y composiciones expuestas en el presente documento son útiles para tratar trastornos en los que es deseable la inhibición de FAAH periférica. Dichos trastornos incluyen, entre otros, dolor, inflamación, trastornos autoinmunes, obesidad, trastornos de la alimentación y control del apetito, trastornos metabólicos, esteatosis hepática y asma. Ciertas composiciones y compuestos expuestos en el presente documento ofrecen una ventaja significativa sobre los inhibidores de FAAH restringidos periféricamente, tales como el compuesto de referencia URB937, que puede formar una fracción benzoquinona tóxica a través de la oxidación en el hígado de la fracción para-hidroxi bifenilo.

La presente divulgación proporciona métodos para tratar trastornos que incluyen, entre otros, dolor, inflamación, trastornos autoinmunes, obesidad, trastornos de la alimentación y control del apetito, trastornos metabólicos, esteatosis hepática y asma, en los que los métodos incluyen la administración a un paciente que lo necesita, una composición farmacéutica que tiene un compuesto como se expone en el presente documento. La presente divulgación proporciona métodos para tratar el dolor, en los que los métodos incluyen administrar a un paciente que lo necesite una composición farmacéutica que tiene un compuesto como se expone en el presente documento. La presente divulgación proporciona métodos para tratar la inflamación, en donde los métodos incluyen administrar a un paciente que lo necesite una composición farmacéutica que tiene un compuesto como se expone en el presente documento. La presente divulgación proporciona métodos para tratar un trastorno autoinmune, en el que los métodos incluyen administrar a un paciente que lo necesite una composición farmacéutica que tiene un compuesto como se expone en el presente documento. La presente divulgación proporciona métodos para tratar la obesidad, en donde los métodos incluyen administrar a un paciente que lo necesite una composición farmacéutica que tiene un compuesto como se expone en el presente documento. La presente divulgación proporciona métodos para tratar un trastorno alimentario, en el que los métodos incluyen administrar a un paciente que lo necesite una composición farmacéutica que tiene un compuesto como se expone en el presente documento. La presente divulgación proporciona métodos para tratar el control del apetito, en los que los métodos incluyen administrar a un paciente que lo necesite una composición farmacéutica que tiene un compuesto como se expone en el presente documento. La presente divulgación proporciona métodos para tratar un trastorno metabólico, en el que los métodos incluyen administrar a un paciente que lo necesite una composición farmacéutica que tiene un compuesto como se expone en el presente documento. La presente divulgación proporciona métodos para tratar la esteatosis hepática, en los que los métodos incluyen administrar a un paciente que lo necesite una composición farmacéutica que tiene un compuesto como se expone en el presente documento. La presente divulgación proporciona métodos para tratar el asma, en los que los métodos incluyen administrar a un paciente que lo necesite una composición farmacéutica que tiene un compuesto como se expone en el presente documento.

La presente divulgación también expone métodos en los que los inhibidores de FAAH aceleran en gran medida la velocidad y la calidad de la cicatrización de heridas. El término heridas como se usa en este documento se ejemplifica, pero no se limita a, daño a la piel. Otros tipos de heridas, como se contemplan en el presente documento, pueden implicar daños o lesiones en un tejido u órgano interno tal como el pulmón, el riñón, el corazón, el intestino, un tendón o el hígado. Las heridas pueden ser agudas (tales como, pero no limitadas a, lesiones penetrantes, quemaduras, daño nervioso o cirugía electiva) o crónicas (tales como, pero no limitadas a, diabetes, ulceraciones por decúbito) u ocurrir en individuos con problemas de cicatrización (tales como, pero no limitado a, personas de edad avanzada, personas tratadas con GC, los malnutridos). Las heridas pueden resultar de un traumatismo, uso excesivo de los tejidos, cirugía o enfermedad, incluidas lesiones en los órganos internos, las extremidades y la piel. En algunas realizaciones, los compuestos y composiciones expuestas en el presente documento tienen propiedades de cicatrización de heridas. En ciertas realizaciones, los compuestos y composiciones expuestas en el presente documento son útiles para acelerar la cicatrización de heridas quirúrgicas, úlceras diabéticas y, o úlceras por presión.

Por consiguiente, la presente divulgación proporciona un método para acelerar la velocidad o la calidad de la cicatrización de heridas o lesiones tisulares en un sujeto que lo necesite, comprendiendo dicho método administrar al sujeto una dosis terapéuticamente eficaz de un inhibidor de FAAH restringido periféricamente y/o de acción general. Por ejemplo, la cicatrización puede reducir el tiempo que tarda una herida en cicatrizar en un 25%, 40%, 60% en comparación con una herida de control o sin tratamiento (por ejemplo, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8 o 9 días menos que una herida no tratada o de control). Por ejemplo, la calidad mejorada de la cicatrización puede proporcionar una mayor retención de la función en el tejido lesionado o en el lugar de la lesión. La administración puede ser tópica, local, sistémica, oral, subcutánea, transdérmica, rectal, por inhalación, intranasal, intravenosa, intramuscular o intraperitoneal. En cualquiera de las realizaciones anteriores, la herida o lesión tisular puede ser una herida aguda o lesión o puede seleccionarse del grupo que consiste en una herida penetrante, una quemadura, daño nervioso, una herida quirúrgica, una lesión en un órgano interno o lesiones en la piel. La herida o lesión tisular puede ser una afección aguda, crónica o recurrente seleccionada del grupo que consiste en lesiones vasculares o tisulares asociadas con enfermedades metabólicas (por ejemplo, diabetes, hiperuricemia, calcinosis), afecciones autoinmunes (vasculitis, hipodermis gangrenosa, etc.), lesiones degenerativas (por ejemplo, decúbito, enfermedades del tejido conectivo, como artritis reumatoide, lupus eritematoso sistémico, esclerodermia, enfermedad mixta del tejido conectivo, etc.), lesiones causadas por enfermedades infecciosas (por ejemplo, virales, bacterianas, por hongos, mixtas), lesiones cancerosas (carcinomas de células escamosas, melanomas, metástasis cutáneas, etc.) y lesiones hematológicas (crioglobulinemia, trombocitosis, trastornos linfoproliferativos, etc.). La herida o lesión puede ser una herida o una lesión penetrante en un órgano interno. El órgano lesionado puede incluir, entre otros, hígado, intestino, estómago, corazón, pulmón, páncreas, riñón, ojo, oído, músculo o vejiga. Los inhibidores de FAAH se administran a pacientes postquirúrgicos para promover la cicatrización de heridas.

En realizaciones, el inhibidor de FAAH como se expone en el presente documento se formula para administración tópica en forma de crema, gel, cataplasma, pomada, linimento, leche, loción, emulsión, atomización, colirio, gotas o polvo. El inhibidor de FAAH también se puede incorporar en un apósito o implante quirúrgico (por ejemplo, cánula intraluminal, reemplazo artificial de una articulación, sutura). En otras realizaciones, el inhibidor de FAAH se formula para la administración sistémica como una solución inyectable o un supositorio o para administración oral. El inhibidor de FAAH también se puede formular como una suspensión, jarabe, comprimidos, cápsulas o píldoras.

Los sujetos a tratar por los métodos expuestos en este documento son pacientes con heridas crónicas (por ejemplo, sujetos con diabetes o úlceras por presión ["llagas de cama"]) a quienes el tratamiento puede administrarse sistémicamente o localmente). La administración puede ser profiláctica. Por ejemplo, una lesión por uso excesivo de músculo o tendón puede prevenirse, retrasarse o evitarse administrando un inhibidor de FAAH al sujeto durante y/o antes del período de uso excesivo. La descripción proporciona métodos en los que la administración de los compuestos y composiciones, como se establece en el presente documento, da como resultado una velocidad de cicatrización que supera la velocidad a la que una lesión por sobreuso sanaría en ausencia de la administración de los compuestos y composiciones expuestas en el presente documento.

## 7. Composiciones farmacéuticas.

La invención también proporciona composiciones farmacéuticas de los compuestos inhibidores de FAAH restringidos periféricamente anteriores. El término "composición", como en la composición farmacéutica, pretende abarcar un producto que comprende el ingrediente o ingredientes activos y el ingrediente o ingredientes inertes que forman el vehículo, así como cualquier producto que resulte, directa o indirectamente, de la combinación, formación de complejo o agregación de cualquiera de los dos o más de los ingredientes, o de la disociación de uno o más de los ingredientes, o de otros tipos de reacciones o interacciones de uno o más de los ingredientes. Por consiguiente, las composiciones farmacéuticas de la presente invención abarcan cualquier composición elaborada mezclando un compuesto de la presente invención y un vehículo farmacéuticamente aceptable. El término "composición farmacéutica" indica una composición adecuada para uso farmacéutico en un sujeto, que incluye un animal o un humano. Una composición farmacéutica generalmente comprende una cantidad eficaz de un agente activo y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

Las composiciones incluyen composiciones adecuadas para administración oral, rectal, tópica, parenteral (incluyendo subcutánea, intramuscular e intravenosa), ocular (oftálmica), pulmonar (inhalación nasal o bucal) o nasal, aunque la vía más adecuada en cualquier caso dado dependerá en parte de la naturaleza y la gravedad de las condiciones que se traten y de la naturaleza del ingrediente activo. Un ejemplo de una vía de administración es la vía oral. Las composiciones pueden presentarse convenientemente en forma de dosis unitaria y prepararse mediante cualquiera de los métodos bien conocidos en la técnica de la farmacia.

En el uso práctico, los compuestos de la invención se pueden combinar como el ingrediente activo en una mezcla íntima con un vehículo farmacéutico de acuerdo con técnicas de elaboración de composiciones farmacéuticas convencionales. El portador puede tomar una amplia variedad de formas dependiendo de la forma de preparación deseada para la administración, por ejemplo, oral o parenteral (incluida la intravenosa). En la preparación de las composiciones para la forma de dosificación oral, se puede emplear cualquiera de los medios farmacéuticos habituales, tales como, por ejemplo, agua, glicoles, aceites, alcoholes, agentes aromatizantes, conservantes, agentes colorantes y similares en el caso de preparaciones líquidas orales, tales como, por ejemplo, suspensiones, elixires y soluciones; o vehículos tales como almidones, azúcares, celulosa microcristalina, diluyentes, agentes de granulación, lubricantes, aglutinantes, agentes desintegrantes y similares en el caso de preparaciones orales sólidas como, por ejemplo, polvos, cápsulas y comprimidos duros y blandos, siendo las preparaciones sólidas orales preferidas sobre las preparaciones líquidas.

Debido a su facilidad de administración, los comprimidos y las cápsulas representan la forma de unidad de dosificación oral más ventajosa, en cuyo caso obviamente se emplean vehículos farmacéuticos sólidos. Si se desea, los comprimidos pueden recubrirse mediante técnicas acuosas o no acuosas estándar. Tales composiciones y preparaciones pueden contener al menos el 0,1 por ciento de compuesto activo. El porcentaje de compuesto activo en estas composiciones puede, por supuesto, variar y convenientemente puede estar entre aproximadamente el 2 por ciento y aproximadamente el 60 por ciento del peso de la unidad. La cantidad de compuesto activo en tales composiciones terapéuticamente útiles es tal que se obtendrá una dosis terapéuticamente eficaz. Los compuestos activos también pueden administrarse por vía intranasal tal como, por ejemplo, gotas líquidas o aerosol.

Los comprimidos, píldoras, cápsulas y similares también pueden contener un aglutinante, tal como goma de tragacanto, goma arábiga, almidón de maíz o gelatina; excipientes tales como fosfato dicálcico; un agente desintegrante tal como almidón de maíz, almidón de patata, ácido algínico; un lubricante tal como estearato de magnesio; y un agente edulcorante tal como sacarosa, lactosa o sacarina. Cuando una forma de dosis unitaria es una cápsula, puede contener, además de los materiales del tipo anterior, un portador líquido tal como un aceite graso.

Varios otros materiales pueden estar presentes como recubrimientos o para modificar la forma física de la unidad de dosificación. Por ejemplo, los comprimidos pueden estar recubiertos con laca, azúcar o ambos. Un jarabe o elixir puede contener, además del ingrediente activo, sacarosa como agente edulcorante, metilo y propilparabenos como

conservantes, un colorante y un saborizante tal como el sabor a cereza o naranja. Para evitar la descomposición durante el tránsito a través de la porción superior del tracto GI, la composición puede ser una formulación con recubrimiento entérico.

5 Con respecto a las formulaciones con relación a cualquier variedad de vías de administración, los métodos y formulaciones para la administración de fármacos se describen en Remington's Pharmaceutical Sciences, 17<sup>a</sup> edición, (Gennaro et al. Eds., Mack Publishing Co., 1985). Remington's Pharmaceutical Sciences, Gennaro AR ed. 20<sup>a</sup> edición, 2000: Williams & Wilkins PA, EE. UU.

10 Los excipientes farmacéuticos sólidos adecuados para usar con la presente invención incluyen almidón, celulosa, talco, glucosa, lactosa, sacarosa, gelatina, malta, arroz, harina, gel de sílice, estearato de magnesio, estearato de sodio, monoestearato de glicerol, cloruro de sodio, leche descremada, y similares. Los excipientes líquidos y semisólidos se pueden seleccionar de agua, etanol, glicerol, propilenglicol y diversos aceites, incluidos los de origen en petróleo, animal, vegetal o sintético (por ejemplo, aceite de cacahuete, aceite de soja, aceite mineral, aceite de sésamo y similares). Los vehículos líquidos preferidos, particularmente para soluciones inyectables, incluyen agua, solución salina, dextrosa acuosa y glicoles.

## 15 8. Administración

Los compuestos expuestos en el presente documento pueden administrarse como composiciones farmacéuticas por una de las siguientes vías: oral, sistémica (por ejemplo, transdérmica, intranasal o por supositorio) o parenteral (por ejemplo, intramuscular, intravenosa o subcutánea). Las composiciones pueden tomar la forma de comprimidos, 20 píldoras, cápsulas, semisólidos, polvos, formulaciones de liberación sostenida, soluciones, suspensiones, elixires, aerosoles o cualquier otra composición apropiada y comprenden, en general, un compuesto como se expone en el presente documento en combinación con al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable. Los excipientes aceptables no son tóxicos, ayudan a la administración y no afectan negativamente el beneficio terapéutico del ingrediente activo. Dicho excipiente puede ser cualquier sólido, líquido, semisólido o, en el caso de una composición de aerosol, un excipiente gaseoso que está generalmente disponible para un experto en la técnica.

25 Los compuestos de la invención también pueden administrarse por vía parenteral. Las soluciones o suspensiones de estos compuestos activos pueden prepararse en agua adecuadamente mezclada con un surfactante tal como hidroxipropilcelulosa. Las dispersiones también se pueden preparar en glicerol, polietilenglicoles líquidos y mezclas de los mismos en aceites. En condiciones normales de almacenamiento y uso, estas preparaciones contienen un conservante para prevenir el crecimiento de microorganismos.

30 Las formas farmacéuticas adecuadas para uso inyectable incluyen soluciones o dispersiones acuosas estériles y polvos estériles para la preparación extemporánea de soluciones o dispersiones inyectables estériles. En todos los casos, la forma debe ser estéril y debe ser fluida de manera que pueda ser inyectada fácilmente. Debe ser estable en las condiciones de fabricación y almacenamiento y debe conservarse contra la acción contaminante de microorganismos tales como bacterias y hongos. El vehículo puede ser un disolvente o medio de dispersión que 35 contenga, por ejemplo, agua, etanol, poliol (por ejemplo, glicerol, propilenglicol y polietilenglicol líquido), mezclas adecuadas de los mismos y aceites vegetales.

Los compuestos de la invención pueden ser eficaces en un amplio intervalo de dosificación. Por ejemplo, en el tratamiento de humanos adultos, pueden ser necesarias dosis de aproximadamente 10 a aproximadamente 1.000 mg, 40 aproximadamente 100 a aproximadamente 500 mg o aproximadamente 1 a aproximadamente 100 mg. Se pueden usar dosis de 0,05 a aproximadamente 100 mg, y más preferiblemente de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 100 mg, por día. Una dosis más preferible es de aproximadamente 0,1 mg a aproximadamente 70 mg por día. Al elegir un régimen para pacientes, con frecuencia puede ser necesario comenzar con una dosis de aproximadamente 2 a aproximadamente 70 mg por día y cuando la condición está bajo control para reducir la dosis hasta un valor tan bajo como de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 10 mg por día. Por ejemplo, en el tratamiento de humanos adultos, 45 se pueden usar dosis de aproximadamente 0,05 a aproximadamente 100 mg, preferiblemente de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 100 mg, por día. La dosis exacta dependerá del modo de administración, de la terapia deseada, de la forma en que se administre, del sujeto a tratar y del peso corporal del sujeto a tratar, y de la preferencia y experiencia del médico o veterinario a cargo.

50 En general, los compuestos de la presente invención se pueden dispensar en una forma de dosificación unitaria que comprende preferiblemente de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 100 mg de ingrediente activo junto con un vehículo farmacéuticamente aceptable por dosis unitaria. Normalmente, las formas de dosificación adecuadas para administración oral, nasal, pulmonar o transdérmica comprenden de aproximadamente 0,001 mg a aproximadamente 100 mg, preferiblemente de aproximadamente 0,01 mg a aproximadamente 50 mg de los compuestos mezclados con un vehículo o diluyente farmacéuticamente aceptable. Para el almacenamiento y uso, estas preparaciones contienen 55 preferiblemente un conservante para prevenir el crecimiento de microorganismos.

La administración de una cantidad apropiada del compuesto candidato puede ser por cualquier medio conocido en la técnica tal como, por ejemplo, oral o rectal, parenteral, intraperitoneal, intravenosa, subcutánea, subdérmica, intranasal o intramuscular. En algunas realizaciones, la administración es transdérmica. Una cantidad o dosis apropiada del

compuesto candidato puede determinarse empíricamente como se conoce en la técnica. Una cantidad apropiada o terapéutica es una cantidad suficiente para proporcionar el efecto terapéutico deseado (por ejemplo, tratar o aliviar el dolor o tratar o reducir la inflamación). El compuesto candidato puede administrarse con la frecuencia que sea necesaria para aliviar el dolor o reducir la inflamación, por ejemplo, cada hora, cada seis, ocho, doce o dieciocho horas, diariamente o semanalmente. En algunos de los métodos expuestos en el presente documento, los métodos incluyen administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto que se expone en el presente documento.

Las formulaciones adecuadas para administración oral pueden consistir en (a) soluciones líquidas, tales como una cantidad eficaz del ácido nucleico envasado suspendido en diluyentes, tales como agua, solución salina o PEG 400; (b) cápsulas, sobres o comprimidos, cada una de las cuales contiene una cantidad predeterminada del ingrediente activo, como líquidos, sólidos, gránulos o gelatina; (c) suspensiones en un líquido apropiado; y (d) emulsiones adecuadas. Las formas de comprimidos pueden incluir uno o más de lactosa, sacarosa, manitol, sorbitol, fosfatos de calcio, almidón de maíz, almidón de patata, celulosa microcristalina, gelatina, dióxido de silicio coloidal, talco, estearato de magnesio, ácido esteárico y otros excipientes, colorantes, rellenos, aglutinantes, diluyentes, agentes reguladores, agentes humectantes, conservantes, agentes aromatizantes, colorantes, agentes desintegrantes y vehículos farmacéuticamente compatibles. Las formas de pastillas pueden comprender el ingrediente activo en un sabor, por ejemplo, sacarosa, así como pastillas que comprenden el ingrediente activo en una base inerte, tal como gelatina y glicerina o sacarosa y emulsiones de acacia, geles y similares que contienen, además de ingrediente activo, portadores conocidos en la técnica.

Las soluciones y suspensiones para inyección pueden prepararse a partir de polvos, gránulos y comprimidos estériles del tipo descrito anteriormente. Las formulaciones adecuadas para administración parenteral, tales como, por ejemplo, por vía intraarticular (en las articulaciones), intravenosa, intramuscular, intradérmica, intraperitoneal y subcutánea incluyen soluciones de inyección estériles isotónicas acuosas y no acuosas, que pueden contener antioxidantes, reguladores, bacteriostáticos y solutos que hacen que la formulación sea isotónica con la sangre del receptor deseado, y suspensiones estériles acuosas y no acuosas que pueden incluir agentes de suspensión, solubilizantes, agentes espesantes, estabilizantes y conservantes.

Con respecto a las vías de administración transdérmica, los métodos para la administración transdérmica de fármacos se describen en Remington's Pharmaceutical Sciences, Gennaro AR ed. 20ª edición, 2000: Williams & Wilkins PA, EE. UU. Los parches dérmicos o cutáneos son un medio preferido para la administración transdérmica de los compuestos de la invención. Los parches proporcionan preferiblemente un potenciador de la absorción tal como DMSO para aumentar la absorción de los compuestos. Otros métodos para la administración transdérmica de fármacos se describen en las patentes de Estados Unidos Nos. 5.962.012, 6.261.595 y 6.261.595.

Los parches preferidos incluyen aquellos que controlan la velocidad de administración del fármaco a la piel. Los parches pueden proporcionar una variedad de sistemas de dosificación que incluyen un sistema de reservorio o un sistema monolítico, respectivamente. El diseño del reservorio puede tener, por ejemplo, cuatro capas: la capa adhesiva que contacta directamente con la piel, la membrana de control, que controla la difusión de las moléculas del fármaco, el reservorio de las moléculas del fármaco y un soporte resistente al agua.

Tal diseño entrega cantidades uniformes del fármaco durante un período de tiempo específico, la tasa de administración debe ser menor que el límite de saturación de diferentes tipos de piel.

El diseño monolítico, por ejemplo, típicamente tiene solo tres capas: la capa adhesiva, una matriz polimérica que contiene el compuesto y un soporte a prueba de agua. Este diseño aporta una cantidad saturante de medicamento a la piel. De este modo, el suministro es controlado por la piel. A medida que la cantidad de medicamento disminuye en el parche por debajo del nivel de saturación, la tasa de administración disminuye.

Los compuestos de la invención se pueden usar en combinación con otros compuestos de la invención o con otros fármacos que también pueden ser útiles en el tratamiento, prevención, supresión del dolor, inflamación o trastornos inmunitarios. En una realización, el segundo fármaco no es un inhibidor de FAAH y está dirigido al mismo trastorno que el inhibidor de FAAH. Dichos otros fármacos pueden administrarse, por una ruta y en una cantidad comúnmente utilizada para los mismos, al mismo tiempo o secuencialmente con un compuesto de la invención. Cuando un compuesto de la invención se usa simultáneamente con uno o más de otros fármacos, se prefiere una composición farmacéutica en forma de dosificación unitaria que contenga dichos otros fármacos y el compuesto. Cuando se usa en combinación con uno o más ingredientes activos, el compuesto de la presente invención y los otros ingredientes activos se pueden usar en dosis más bajas que cuando cada uno se usa individualmente. Por consiguiente, las composiciones farmacéuticas de la presente invención incluyen aquellas que contienen uno o más ingredientes activos, además de los compuestos descritos anteriormente.

En las composiciones farmacéuticas de la presente invención para administración oral, sublingual, subcutánea, intramuscular, intravenosa, transdérmica, local o rectal, el principio activo, por sí mismo o en asociación con otro principio activo, puede administrarse a animales y seres humanos en formas unitarias de administración mezcladas con portadores farmacéuticos convencionales. Las formas unitarias de administración apropiadas incluyen formas orales tales como comprimidos, cápsulas de gelatina, polvos, gránulos y soluciones o suspensiones para ser tomadas

por vía oral, formas de administración sublingual y bucal, aerosoles, implantes, formas subcutáneas, intramusculares, intravenosas, intranasales o intraoculares de Administración y formas rectales de administración.

5 En otras realizaciones, las composiciones farmacéuticas de la presente invención, el principio activo o los principios activos se formulan generalmente en unidades de dosificación. La unidad de dosificación contiene de 0,5 a 1.000 mg, ventajosamente de 1 a 500 mg y preferiblemente de 2 a 200 mg de inhibidor de FAAH por unidad de dosificación para administración diaria.

10 La presente divulgación establece métodos en los que los métodos incluyen administrar una composición farmacéutica que tiene una unidad de dosificación de un compuesto que se expone en el presente documento. En realizaciones, la presente invención expone composiciones farmacéuticas que tienen una unidad de dosificación de un compuesto que se expone en el presente documento. La unidad de dosificación contiene de 0,5 a 1.000 mg, ventajosamente de 1 a 500 mg y preferiblemente de 2 a 200 mg de un compuesto que se expone en el presente documento. En ciertas realizaciones, la unidad de dosificación es para administración diaria. En otras realizaciones, la unidad de dosificación es para administración semanal. En aún otras realizaciones, la unidad de dosificación es para administración mensual. En otras realizaciones más, la unidad de dosificación es para una administración irregular. En algunas realizaciones, la unidad de dosificación incluye 0,5; 0,6; 0,7; 0,8; 0,9; 1,0; 1,1; 1,2; 1,3; 1,4; 1,5; 1,6; 1,7; 1,8; 1,9; 2,0; 2,5; 3,0; 3,5; 4,0; 4,5; 5,0; 6,5; 7,0; 7,5; 8,0; 8,5; 9,0; 10,0; 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49, 50, 55, 60, 65, 70, 75, 80, 85, 90, 95, 100, 105, 110, 115, 120, 125, 130, 135, 140, 145, 150, 200, 250, 300, 350, 400, 450, 500, 550, 600, 650, 700, 750, 800, 850, 900, 950, 975 o 1.000 mg de un compuesto que se expone en el presente documento.

## 20 9. Métodos de tratamiento

### a. Control del dolor

Los compuestos expuestos en el presente documento pueden administrarse para aliviar o tratar el dolor en un sujeto. El tratamiento puede ser profiláctico o terapéutico. El tratamiento puede ser administrado a un sujeto humano. Los compuestos y composiciones de la invención pueden administrarse únicamente con el propósito de reducir la gravedad o la frecuencia o el grado de dolor. El tratamiento se puede administrar en una terapia de combinación con otro analgésico o agente antiinflamatorio. El dolor puede ser un dolor neuropático seleccionado del grupo que consiste en neuralgia posttrigeminal, dolor lumbar neuropático, dolor periférico o polineuropático, síndrome de dolor regional complejo (causalgia y distrofia simpática refleja), neuropatía diabética, neuropatía tóxica y neuropatía crónica causada por agentes quimioterapéuticos. El dolor puede ser dolor renal y cólico hepático, o fibromialgia. En algunas realizaciones de dolor neuropático, la lesión o disfunción primaria del sistema nervioso es causada por una lesión mecánica en un nervio del sujeto. La lesión mecánica puede deberse a la compresión de un nervio, la transección del nervio, la causalgia, la lesión de la médula espinal, el dolor posquirúrgico, el dolor del miembro fantasma o la formación de cicatrices en el sujeto.

35 El dolor puede ser un dolor causado por la inflamación o lesión de un tejido. El dolor inflamatorio se desarrolla en respuesta al daño tisular que se produce por los estímulos nocivos. En respuesta a la lesión tisular, se liberan citoquinas y otros mediadores que refuerzan la nocicepción. Como resultado, se produce una hiperalgesia primaria (aumento de la sensibilidad al dolor) en el área de la lesión y se produce una hiperalgesia secundaria en el tejido que rodea la lesión que sobreviene. La hiperalgesia disminuye con la inflamación a medida que el tejido se cura. La inflamación puede asociarse con edema pulmonar, cálculos renales, lesiones menores, cicatrización de heridas, cicatrización de heridas de la piel, vaginitis, candidiasis, espondilosis lumbar, espondiloartrosis lumbar, enfermedades vasculares, migrañas, dolores de cabeza sinusales, dolores de cabeza por tensión, dolor dental, periarteritis nodosa tiroiditis, anemia aplásica, enfermedad de Hodgkin, esclerodoma, fiebre reumática, diabetes tipo I, diabetes tipo II, miastenia grave, esclerosis múltiple, sarcoidosis, síndrome nefrótico, síndrome de Behçet, polimiositis, gingivitis, hipersensibilidad, inflamación después de una lesión o isquemia miocárdica u osteoartritis.

### 45 b. Control de la inflamación.

Los compuestos de la invención se pueden administrar para aliviar la inflamación en un sujeto. El tratamiento puede ser profiláctico o terapéutico. El tratamiento puede ser administrado a un sujeto humano. Los compuestos y composiciones de la invención pueden administrarse únicamente con el propósito de reducir la gravedad o frecuencia o extensión de la inflamación. El tratamiento se puede administrar en una terapia de combinación con otro analgésico o agente antiinflamatorio.

## 10. Ejemplos

### a. Ejemplo 1

Métodos para seleccionar compuestos para la actividad antinociceptiva: los expertos en la técnica conocen bien los métodos para seleccionar inhibidores de FAAH para un efecto antinociceptivo. Por ejemplo, los compuestos de prueba pueden administrarse a los animales en cuestión en la prueba de placa caliente de ratón y la prueba de formalina de ratón y las reacciones nociceptivas al daño térmico o químico del tejido pueden medirse. Véase también la patente de

Estados Unidos No. 6.326.156, que enseña métodos para seleccionar la actividad antinociceptiva. Véase Cravatt et al., Proc. Natl Acad Sci. USA. 98: 9371-9376 (2001).

b. Ejemplo 2

El perfil farmacológico de los inhibidores de FAAH restringidos periféricamente:

5 Los materiales y métodos incluyen los siguientes.

Ensayos enzimáticos: se realizaron ensayos con FAAH estándar y monoacilglicerol lipasa como se describe (Clapper, JR et al., A second generation of carbamate-based fatty acid amide hydrolase inhibitors with improved activity in vivo. ChemMedChem 4 (9) 1513 (2009); King, AR et al., URB602 inhibits monoacylglycerol lipase and selectively blocks 2-arachidonoylglycerol degradation in intact brain slices. Chem Biol 14 (12), 1357-1365 (2007)), utilizando como  
10 sustratos [<sup>3</sup>H]-anandamida (un obsequio del National Institute on Drug Abuse) y 2-oleoil-sn-glicerol (Nu-Check Prep, Elysian, MN), respectivamente.

Análisis de tejidos: se realizaron extracciones de tejidos y análisis de cromatografía líquida/espectrometría de masas de endocannabinoides como se describe (Astarita, G., Ahmed, F., y Piomelli, D., Identification of biosynthetic precursors for

15 the endocannabinoid anandamide in the rat brain. J Lipid Res 49 (1), 48-57 (2008)).

Inflamación inducida por carragenina en ratones: se indujo inflamación periférica mediante inyección intraplantar (i.pl.) del polisacárido λ-carragenina (i.pl. 1% en peso vol<sup>-1</sup> en agua estéril, 20 μL) en la pata trasera izquierda de ratones machos CD1. Los ratones tratados con carragenina recibieron el compuesto 1 (10, 30 mg/kg, por vía oral) justo antes de la inyección intraplantar de carragenina.

20 Pruebas de comportamiento: las respuestas nocifensivas se midieron mediante inyección intraplantar de carragenina en ratones macho CD1 (LoVerme, J., La Rana, G., Russo, R., Calignano, A., y Piomelli, D., The search for the palmitoylethanolamide receptor. Life Sci 77 (14), 1685-1698 (2005)).

25 Compuestos químicos La [<sup>3</sup>H]-anandamida se adquirió a través de American Radiolabeled Chemicals, Inc. (St. Louis, MO). La anandamida, [<sup>2</sup>H<sub>4</sub>]-anandamida y PEA se sintetizaron en el laboratorio (Fegley, D. et al., Characterization of the fatty acid amide hydrolase inhibitor cyclohexyl carbamic acid 3'-carbamoil-biphenyl-3-yl ester (URB597): effects on anandamide and oleoylethanolamide deactivation. J Pharmacol Exp Ther 313 (1), 352-358 (2005)). La N-ciclohexil bifenil-3-ilacetamida fue donada por Kadmus Pharmaceuticals Inc.

30 Se usaron ratones machos Swiss Webster y CD1 (Charles River, 20-30 g). Los ratones se alojaron en jaulas estándar a temperatura ambiente en un ciclo de luz:oscuridad de 12:12 h con acceso ilimitado a agua y gránulos de comida estándar. Las ratas Wistar se utilizaron típicamente para los estudios de FAAH. Todos los experimentos cumplieron con las pautas de los Institutos Nacionales de Salud para el cuidado y uso de animales de laboratorio, fueron aprobados por el Comité Institucional de Cuidado y Uso de Animales de la Universidad de California, Irvine y la Universidad de Georgia, Atenas, y cumplieron con la Directiva 86 (609) del Consejo de la Comunidad Europea EEC y el protocolo experimental se llevaron a cabo de conformidad con las regulaciones italianas (DL 116/92).

35 Extracciones de tejido. Los ratones se sacrificaron con isofluorano y los tejidos se recogieron y se congelaron inmediatamente en nitrógeno líquido. Los tejidos congelados se pesaron y homogeneizaron en metanol (1 mL) que contenía [2H<sub>4</sub>]-anandamida, [<sup>2</sup>H<sub>4</sub>]-PEA, [<sup>2</sup>H<sub>8</sub>]-2-AG, y N-ciclohexil bifenil-3-ilacetamida como estándares internos. Los analitos se extrajeron con cloroformo (2 vol) y se lavaron con agua (1 vol). Las fases orgánicas se recogieron y se secaron bajo nitrógeno. Para otros análisis, el extracto orgánico se fraccionó por cromatografía en columna de gel de sílice de lecho abierto, como se describe (Cadas, H., di Tomaso, E., y Piomelli, D., Occurrence and biosynthesis of endogenous cannabinoid precursor, N-arachidonoyl phosphatidylethanolamine, in rat brain. J Neurosci 17 (4), 1226-1242 (1997)). Brevemente, el extracto se disolvió en cloroformo y se cargó en pequeñas columnas de vidrio empacadas con Silica Gel G (60~A 230 - 400 Mallas ASTM; Whatman, Clifton, NJ). La anandamida, PEA y 2-AG se eluyeron con cloroformo/metanol (9:1, v/v).

45 Extracciones de suero. Se recogió sangre del tronco de ratones decapitados, se dejó coagular y se colocó en hielo. La sangre coagulada se centrifugó a 18.000 x g durante 10 minutos a 4°C y el suero se transfirió a viales de vidrio y se diluyó con agua destilada hasta 1 mL. Las proteínas se precipitaron con acetona enfriada con hielo (1 mL) que contenía N-ciclohexil-bifenil-3-ilacetamida como estándar interno, y el precipitado se eliminó mediante centrifugación a 3.000 x g durante 10 minutos a 4°C. Las muestras se secaron bajo nitrógeno para eliminar la acetona y se extrajeron  
50 con cloroformo/metanol como se describió anteriormente.

Preparación del fármaco para experimentos *in vivo*. Los fármacos se disolvieron en polietilenglicol 400/Tween-80/solución salina (1/1/18; en volumen) y se administraron en forma i.p. (5-10 mL·kg<sup>-1</sup>). Alternativamente, los fármacos se disolvieron en polietilenglicol 400/Tween-80/solución salina (10/10/80; en volumen) y se administraron por vía oral (10 y 30 mg/Kg).

Pruebas de comportamiento. Se indujo el edema de la pata en ratones mediante inyección en las patas traseras derechas de 50  $\mu$ L de solución salina estéril que contenía 1% de  $\lambda$ -carragenina. Los volúmenes de pata se midieron utilizando un pletismómetro (Ugo Basile, Milán, Italia). El vehículo o compuesto 1 (10 y 30 mg  $\text{kg}^{-1}$ , por vía oral) se administraron inmediatamente antes de la carragenina. El aumento en el volumen de la pata (mL) se evaluó como la diferencia entre el volumen de la pata medido en cada punto de tiempo y el volumen de la pata basal medido inmediatamente antes de la inyección de carragenina.

Hiperalgnesia mecánica: la hiperalgnesia mecánica se determinó midiendo la latencia en segundos para retirar la pata de una presión mecánica constante ejercida sobre la superficie dorsal. Una barra cilíndrica de vidrio calibrada de 15 g (diámetro = 10 mm) colocada en una cámara con un punto cónico (diámetro = 3 mm) se usó para ejercer la fuerza mecánica. El peso se suspendió verticalmente entre dos anillos unidos a un soporte y se podía mover verticalmente. Se utilizó un tiempo de corte de 180 s. El umbral de retiro se midió en la pata ipsilateral inflamada en diferentes momentos después de la administración oral del fármaco. Se incluyeron seis ratones en cada grupo experimental. Se realizaron tres determinaciones en cada ratón, lo que dio como resultado un total de 18 mediciones. La hiperalgnesia térmica se evaluó como se describe (Hargreaves, K., Dubner, R., Brown, F., Flores, C., y Joris, J., A new and sensitive method for measuring thermal nociception in cutaneous hyperalgnesia. *Pain* 32 (1), 77-88 (1988)), midiendo la latencia para retirar la pata trasera de un haz de calor radiante (intensidad térmica: infrarrojo 3.0) aplicado a la superficie plantar utilizando un aparato de prueba plantar (Ugo Basile, Italia). El tiempo de corte se estableció en 30 s. La latencia de retirada se midió en la pata ipsilateral inflamada en diferentes momentos después de la administración oral del fármaco. Se incluyeron seis ratones en cada grupo experimental. Se realizaron tres determinaciones en cada ratón dando como resultado un total de 18 mediciones.

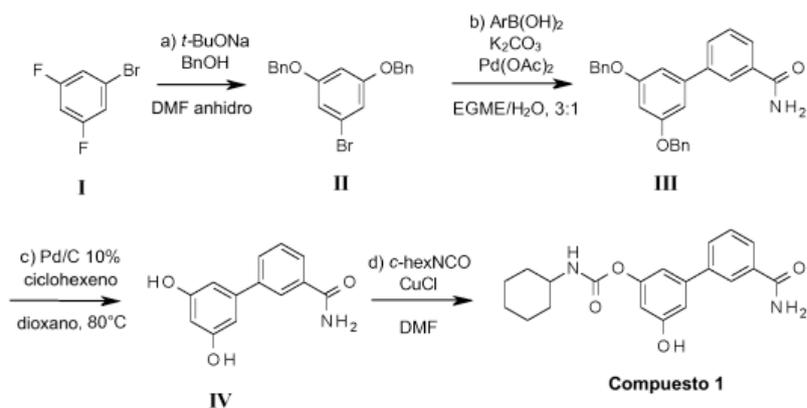
Análisis estadístico: los resultados se expresan como la media  $\pm$  SEM. La significación estadística se determinó mediante la prueba t de Student, un análisis de varianza de una vía o de dos vías (ANOVA) seguido de un test de correlación coincidente de Bonferroni cuando fue apropiado. Las comparaciones de correlación coincidente que no cumplieron con el supuesto de varianza igual se corrigieron por el ajuste fraccionario de grados de libertad. Los análisis se realizaron utilizando el software estadístico SPSS (versión 17.0; SPSS Incorporated, Chicago, IL, EE. UU.).

Métodos analíticos generales: los análisis de UPLC/MS de los compuestos se realizaron en un instrumento ACQUITY UPLC/MS de Waters que consiste en un espectrómetro de masas de cuadrupolo único SQD equipado con una interfaz de ionización de electroaspersión y un detector de matriz de fotodiodos. Los análisis se realizaron en una columna ACQUITY UPLC BEH C18 (50 x 2,1 mm de diámetro interno, tamaño de partícula 1,7  $\mu$ m) con una precolumna VanGuard BEH C18 (5 x 2,1 mm de diámetro interno, tamaño de partícula 1,7  $\mu$ m). Las fases móviles fueron acetato de amonio 10 mM a pH 5 ajustado con ácido acético (A) y acetato de amonio 10 mM en acetonitrilo-agua (95:5) a pH 5 (B). Se utilizó la ionización por electroaspersión en modo positivo y negativo en el intervalo de escaneo de masa 100-500 Da.

Los experimentos de RMN se realizaron en un sistema Bruker Avance III 400 (400,13 MHz para  $^1\text{H}$ ), equipado con una sonda inversa BBI y gradientes Z. A menos que se indique, los espectros se adquirieron a 300 K, utilizando dimetilsulfóxido deuterado ( $\text{DMSO-d}_6$ ) y cloroformo deuterado ( $\text{CDCl}_3$ ) como disolventes.

### c. Ejemplo 3

Síntesis de N-ciclohexilcarbamato de [3-(3-carbamoylfenil)-5-hidroxi-fenil] (Compuesto 1). El compuesto 1 se sintetizó como se describe en el siguiente esquema:



Etapa 1: 1,3-dibenciloxi-5-bromo-benceno (II): en un matraz fondo redondo de 1 L, equipado con un agitador magnético y bajo atmósfera de nitrógeno, se cargaron 200 mL de dimetilformamida anhidra (DMF), seguido de la adición de t-BuONa (5 eq., 207,3 mmol, 19,9 g) y, posteriormente, alcohol bencílico (5 eq., 207,3 mmol, 21,3 mL). Después de 10 min, se añadió I (1 eq., 41,5 mmol, 4,8 mL) y la mezcla de reacción se calentó a 90°C. Después de 3 h, la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se transfirió lentamente, bajo agitación, a un matraz de 3 L, que contenía 600 mL de agua y 500 mL de metil-t-butil éter (MTBE). Después de 30 minutos, la fase orgánica se separó, se lavó

con agua (400 mL) y se secó sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ . La evaporación del disolvente produjo II como un aceite amarillo que cristalizó después de enfriar durante la noche a  $-19^\circ\text{C}$ . El sólido se trató con 180 mL de MeOH, luego se filtró y se lavó con 30 mL de MeOH frío (11 g, 72% de rendimiento). RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,52- 7,31 (m, 10H), 6,80 (d, J = 2,2 Hz, 2H), 6,57 (t, J = 2,2 Hz, 1H), 5,03 (s, 4H). MS (ESI): 367(M-H) $^-$ , 369 (M+2H) $^+$ .

5 Etapa 2: 3-(3,5-dibenciloxifenil)benzamida (III): a una solución de 1,3-dibenciloxi-5-bromo-benceno (II) (1 eq., 29,8 mmol, 11,0 g) en etilenglicol monometil éter (EGME) (152 mL) en un matraz de fondo redondo de 500 mL, se añadió agua (54 mL) gota a gota, seguido de la adición de  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (2 eq., 59,6 mmol, 8,2 g), ácido 3-carbamoylbencenoborónico (1,5 eq., 44,7 mmol, 7,4 g) y  $\text{Pd}(\text{OAc})_2$  (1,2%, 0,36 mmol, 80,3 mg). La mezcla de reacción se agitó a  $60^\circ\text{C}$  durante 20 min. Luego se agregaron 100 mL de agua y se formó un precipitado que se filtró y se lavó con agua (50 mL). El compuesto del título se recrystalizó en 350 mL de una mezcla 5:2 de MeOH/THF (8,5 g, 70% de rendimiento). RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  8,15 (t, J = 1,8 Hz, 1H), 8,12 (bs, 1H), 7,87 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,83 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,61 - 7,30 (m, 12H), 7,00 (d, J = 2,2 Hz, 2H), 6,73 (t, J = 2,2 Hz, 1H), 5,19 (s, 4H). MS (ESI): 410 (M+H) $^+$ , 408 (M-H) $^-$ .

15 Etapa 3: 3-(3,5-dihidroxifenil)benzamida (IV): a una suspensión de 3-(3,5-dibenciloxifenil)benzamida III (8,5 g, 20,8 mmol) en 260 mL de dioxano, en un matraz de fondo redondo de tres bocas de 500 mL, se agregaron 80 mL de ciclohexano y la mezcla se calentó a  $50^\circ\text{C}$  durante 15 minutos para asegurar la disolución completa de los sólidos. La mezcla se enfrió luego a temperatura ambiente y se agregaron 2 g de Pd/C al 10%. La mezcla de reacción se calentó a  $80^\circ\text{C}$  durante 2 h y luego se añadió una cantidad adicional de 2 g de Pd/C. Después de 2 h, la mezcla se enfrió a temperatura ambiente, luego se filtró a través de una pequeña almohadilla de Celite y se lavó con 100 mL de dioxano y 100 mL de etanol absoluto. La solución transparente se concentró a sequedad para proporcionar IV como un sólido amarillo claro esponjoso (4,8 g, cuantitativo). RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  9,38 (s, 2H), 8,10 (bs, 1H), 8,07 - 8,03 (m, 1H), 7,83 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,68 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,50 (t, J = 7,7 Hz, 1H), 7,38 (bs, 1H), 6,55 (d, J = 2,1 Hz, 2H), 6,27 (t, J = 2,1 Hz, 1H). MS (ESI): 230 (M+H) $^+$ , 228 (M-H) $^-$ .

25 Etapa 4: N-ciclohexilcarbamato de [3-(3-carbamoylfenil)-5-hidroxi-fenilo], Compuesto 1: Para una solución de 3-(3,5-dihidroxifenil)benzamida IV (1 eq., 11,4 mmol), 2,6 g) en DMF anhidro (30 mL) en un matraz fondo redondo de 500 mL se añadió CuCl (1 eq., 11,4 mmol, 1,1 g). Luego se añadió isocianato de ciclohexilo (1 eq., 11,4 mmol, 1,45 mL) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. A esta solución, se le agregaron luego 200 mL de una mezcla de una solución de ácido cítrico acuoso al 3% y 100 mL de acetato de etilo (EtOAc). La fase orgánica se separó y se secó sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ . La evaporación del disolvente produjo un producto crudo, que se purificó por cromatografía en columna (ciclohexano/EtOAc) para proporcionar el compuesto 1 como un sólido blanco. El sólido se volvió a disolver en 75 mL de una mezcla 65:20:15 de agua/acetona/etanol. A esta solución, se agregaron luego 30 mL de agua para producir un precipitado que se filtró para proporcionar el compuesto 1 como un sólido blanco (1,17 g, rendimiento del 29%). RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  9,86 (s, 1H), 8,13 (bs, 1H), 8,11 - 8,09 (m, 1H), 7,86 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 7,75 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 7,70 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 7,53 (t, J = 7,7 Hz, 1H), 7,41 (bs, 1H), 6,95 (t, J = 1,9 Hz, 1H), 6,89 (t, J = 1,9 Hz, 1H), 6,53 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 3,46 - 3,32 (m, 1H), 1,99 - 1,46 (m, 6H), 1,46 - 0,99 (m, 4H). MS (ESI): 355 (M+H) $^+$ , 372 (M+NH $_4^+$ ), 353 (M-H) $^-$ .

40 Síntesis de N-ciclohexilcarbamato de [3-hidroxi-5-[3-(metilcarbamoyl)fenil]fenilo], Compuesto 2. El Compuesto 2 se sintetizó utilizando un procedimiento sintético análogo al descrito anteriormente. RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  9,79 (bs, 1H), 8,57 (q, J = 4,4 Hz, 1H), 8,07 - 8,01 (m, 1H), 7,82 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 7,74 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 7,69 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,53 (t, J = 7,7 Hz, 1H), 6,98 - 6,92 (m, 1H), 6,91 - 6,86 (m, 1H), 6,53 (t, J = 2,1 Hz, 1H), 3,39 - 3,31 (m, 1H), 2,82 (d, J = 4,4 Hz, 3H), 1,90 - 1,48 (m, 5H), 1,35 - 1,04 (m, 5H). MS (ESI): 369 (M+H), 386 (M+NH $_4^+$ ); 367 (M-H), 427 (M+AcO).

#### d. Ejemplo 4

45 Comparación de compuestos de acuerdo con la invención con otros inhibidores de FAAH restringidos periféricamente por su capacidad para inhibir FAAH en la periferia. Usando métodos de bioensayo de inhibición de FAAH similares a los descritos para el compuesto de referencia URB937 anterior (véase, también, Clapper et al. Nature Neuroscience 13: 1265-70 (2010)), con respecto a dichos métodos de bioensayo de FAAH, las actividades inhibitorias de FAAH hepática y del SNC de los compuestos posteriores a la administración se compararon con los del compuesto de referencia URB937. En particular (1), los valores de  $\text{IC}_{50}$  se generaron *in vitro* utilizando un ensayo FAAH. Se determinaron los valores de porcentaje de inhibición de FAAH *in vivo* para (2) hígado y (3) cerebro, como sigue. Los ratones recibieron una dosis de 1 mg/kg de cada compuesto por vía intraperitoneal y se sacrificaron 2 h después de la administración. Los tejidos se recogieron y la actividad de FAAH se midió *ex vivo* en extractos de tejido (fracción de membrana) utilizando el ensayo de FAAH. Los datos se presentan en la Tabla 1 a continuación.

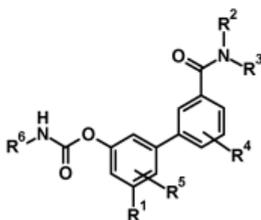
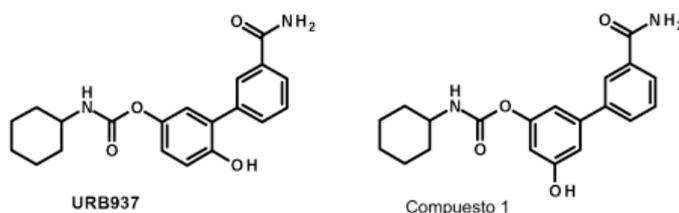


Tabla 1

#	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>	R <sup>5</sup>	R <sup>6</sup>	IC <sub>50</sub> (nM)	Inhibición en hígado de FAAH (%)	Inhibición en cerebro de FAAH (%)
1	OH	H	H	H	H	ciclohexilo	0,8	89,5 ± 1,1	-4,2 ± 2,5
2	OH	CH <sub>3</sub>	H	H	H	ciclohexilo	0,3	69,1 ± 3,5	-1,7 ± 0,2
5	OCH <sub>3</sub>	H	H	H	H	ciclohexilo	2,5	85,8 ± 2,4	82,5 ± 0,4
Compuesto de referencia URB937	H	H	H	H	OH	ciclohexilo	3	91,7 ± 0,7	-3,0 ± 8,0



5 Con base en sus actividades periféricas y centrales de FAAH, los solicitantes han encontrado sorprendentemente que la colocación de un sustituyente polar en la posición meta del anillo de bifenilo proximal también proporciona un inhibidor de FAAH restringido periféricamente. También se espera que el Compuesto 1, y los otros compuestos de la Fórmula reivindicada, tengan una importante ventaja práctica en cuanto a que el metabolismo de estos compuestos *in vivo* probablemente sea mucho menos capaz de conducir a la formación de parabenzoquinonas potencialmente tóxicas.

10

e. Ejemplo 5

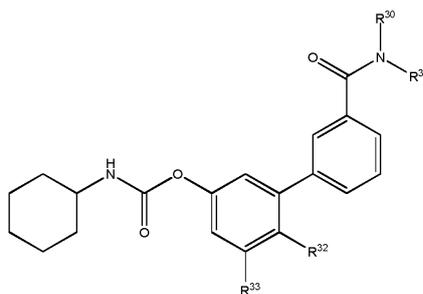


Tabla 2

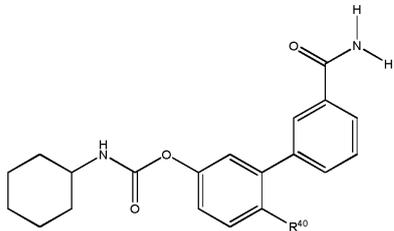
Compuesto	R <sup>30</sup>	R <sup>31</sup>	R <sup>32</sup>	R <sup>33</sup>	IC <sub>50</sub> (nM)	Inhibición en hígado de FAAH (%)	Inhibición en cerebro de FAAH (%)
Compuesto de referencia URB937	H	H	OH	H	3,0	91,7 ± 0,7	-3,0 ± 8,0
ARN1289	H	H	H	OH	0,8	89,5 ± 1,1	-4,2 ± 2,5
ARN14427	H	CH <sub>3</sub>	H	OH	0,3	69,1 ± 3,5	-1,7 ± 0,2
ARN0715	H	H	COOH	H	2.100	86,3 ± 1,3	-2,1 ± 0,5

ARN0716	H	H	CH <sub>2</sub> OH	H	9,4	91,5 ± 1,1	10,5 ± 1,5
---------	---	---	--------------------	---	-----	------------	------------

f. Ejemplo 6

La actividad de los compuestos de la fórmula reivindicada como inhibidores de FAAH restringidos periféricamente se encontró basándose en parte en la polaridad de la fracción p-hidroxifenilo. Se encontró que esta fracción contribuye a la segregación periférica del compuesto de referencia URB937, un modelo de inhibidor de FAAH restringido periféricamente. La Tabla 3 muestra que se encontró que los análogos en los que el sustituyente R<sup>40</sup> era débilmente polar o apolar, los compuestos, por ejemplo, 1c, 1d y 1e, ingresan en el cerebro después de la administración sistémica en ratones, mientras que un análogo en el que R<sup>40</sup> consistía en un grupo amino polar, por ejemplo, el compuesto 1f, se encontró que estaba en gran parte excluido.

10 Tabla 3: Caracterización *in vitro* e *in vivo* de inhibidores de FAAH O-arilcarbamato

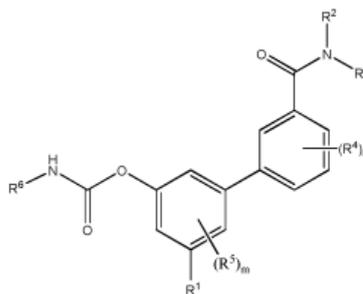
				
Compuesto	R <sup>40</sup>	IC <sub>50</sub> (nM) <sup>a</sup>	Inhibición en hígado de FAAH (%) <sup>b</sup>	Inhibición en cerebro de FAAH (%) <sup>b</sup>
1a (URB597)	H	7,7 ± 1,5	N,D,	96,2 ± 0,4
1b (URB937)	OH	26,8 ± 4,9	91,7 ± 0,7	-3,0 ± 8,0
1c	OCH <sub>3</sub>	45,3 ± 14,1	94,6 ± 0,7	86,4 ± 2,1
1d	CH <sub>3</sub>	20,5 ± 0,6	93,0 ± 1,1	91,9 ± 1,5
1e	F	49,7 ± 5,8	90,7 ± 1,2	89,7 ± 1,3
1f	NH <sub>2</sub>	42,5 ± 4,2	92,2 ± 0,6	23,2 ± 2,1

<sup>a</sup> IC<sub>50</sub> medida en la preparación de membrana de cerebro de rata

<sup>b</sup> Inhibición de FAAH medida *ex vivo* 1 hora después de una única inyección en ratones (1 mg·kg<sup>-1</sup>, i.p.).

11. Información adicional

La divulgación proporciona compuestos, y composiciones farmacéuticas de los compuestos, que tienen la Fórmula I:



Fórmula I

5 En la Fórmula I, R<sup>1</sup> se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, hidroxilo y los ésteres fisiológicamente hidrolizables de los mismos, -SH, carboxi y los ésteres fisiológicamente hidrolizables de los mismos, un grupo hidroxilo alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>) inferior (por ejemplo, -CH<sub>2</sub>OH, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH, y -CH(OH)CH<sub>3</sub>) y los ésteres fisiológicamente hidrolizables de los mismos, -NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup> y -NHSO<sub>2</sub>R<sup>9</sup>; en la que R<sup>7</sup> y R<sup>8</sup> se seleccionan independientemente de hidrógeno o alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>) no sustituido y R<sup>9</sup> es hidrógeno, metilo, etilo, trifluorometilo o trifluoroetilo; R<sup>2</sup> y R<sup>3</sup> son independientemente hidrógeno o alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>) sustituido o no sustituido; cada R<sup>4</sup> es independientemente hidrógeno o alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>) sustituido o no sustituido y n es un número entero de 0 a 4; cada R<sup>5</sup> es independientemente hidrógeno, halógeno, hidroxilo y sus ésteres fisiológicamente hidrolizables, carboxi y sus ésteres fisiológicamente hidrolizables, hidroxil-alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>) y sus ésteres fisiológicamente hidrolizables, alcoxi-(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>), o -NR<sup>20</sup>R<sup>21</sup>; y R<sup>20</sup> y R<sup>21</sup> se seleccionan independientemente de hidrógeno o alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>); m es un número entero de 0 a 3; R<sup>6</sup> es un ciclohexilo, ciclopentilo, ciclobutilo o tetrahidropiran-4-ilo que puede estar sustituido o no sustituido. También se incluyen sus sales farmacéuticamente aceptables. En algunas variantes, m y n son cada uno 0, R<sup>2</sup> y R<sup>3</sup> son cada uno H; y R<sup>1</sup> es hidroxilo, carboxi, hidroximetilo o hidroxietilo; y R<sup>6</sup> es ciclohexilo. En algunas variantes, el ciclohexilo está sustituido o no sustituido. También se incluyen los ésteres fisiológicamente aceptables de los mismos. Los compuestos expuestos en el presente documento tienen la propiedad ventajosa de ser inhibidores de FAAH restringidos periféricamente con un potencial por tanto reducido de efectos secundarios sobre el sistema nervioso central.

20 La descripción proporciona composiciones farmacéuticas que comprenden una cantidad terapéuticamente eficaz de los compuestos de acuerdo con la divulgación. Las composiciones pueden formularse para cualquier vía de administración que incluya las vías oral y parenteral. Además, las composiciones pueden estar en un formato de dosis unitaria.

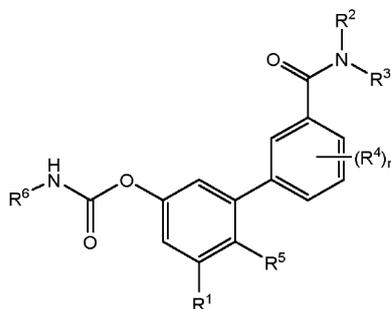
25 La divulgación también proporciona un método para tratar a un sujeto que necesita un inhibidor de FAAH restringido periféricamente (por ejemplo, un compuesto inhibidor de FAAH de acuerdo con la divulgación). En variantes preferidas, el sujeto es un humano. En algunas variantes, la necesidad es con respecto a un tratamiento para el dolor, la inflamación o un trastorno inmunitario del sujeto. En algunas variantes, el dolor puede ser nociceptivo, inflamatorio o neuropático. Preferiblemente, el compuesto inhibidor de FAAH restringido periféricamente es un compuesto de la divulgación.

30 La divulgación también proporciona un método para mejorar la actividad periférica de una amida de ácido graso cannabinoide producida en forma endógena (es decir, un endocannabinoide tal como anandamida, N-araquidonoil dopamina) o proporcionada en forma exógena en un sujeto mediante la administración de un compuesto de acuerdo con la invención. Preferiblemente, la amida de ácido graso es anandamida, N-araquidonoil dopamina, oleoiletanolamida, estearoiletanolamida o palmitoiletanolamida. Cuando la etanolamida grasa se proporciona de forma exógena, la etanolamida de ácido graso puede administrarse al sujeto antes, después o al mismo tiempo con la administración del compuesto de acuerdo con la divulgación. En algunas variantes, el sujeto necesita tratamiento para el dolor, la inflamación o un trastorno inmune. En las variantes preferidas, el dolor puede ser nociceptivo, inflamatorio o neuropático.

40 La divulgación también proporciona una composición farmacéutica para tratar una afección seleccionada de dermatitis, mucositis o la reactividad excesiva de las neuronas sensoriales periféricas, neurodermatitis, vejiga hiperactiva o tos, en la que dicha composición comprende un compuesto de acuerdo con la divulgación y un excipiente farmacéuticamente aceptable. En algunas variantes de cualquiera de los anteriores, la condición es una patología química, inducida por un fármaco o por radiación. En consecuencia, la divulgación también proporciona métodos para tratar una afección seleccionada de dermatitis, mucositis o la hiperreactividad de las neuronas sensoriales periféricas, neurodermatitis, vejiga hiperactiva o dolor por tos y/o inflamación al administrar a un mamífero que lo necesite, una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de acuerdo con la divulgación.

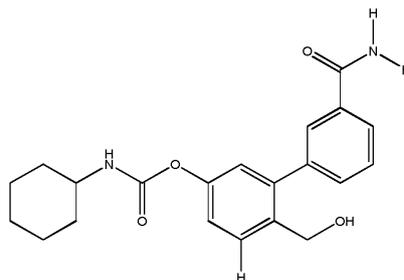
REIVINDICACIONES

1. Un compuesto que tiene la fórmula:

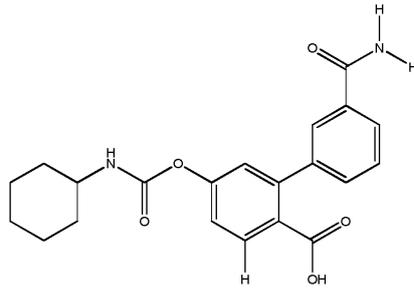


en el que:

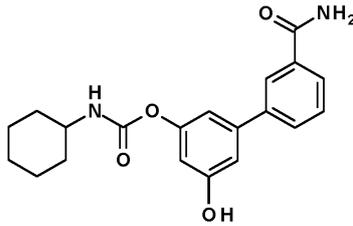
- 5 R<sup>2</sup> y R<sup>3</sup> se seleccionan independientemente del grupo que consiste en hidrógeno y alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>) no sustituido; cada R<sup>4</sup> se selecciona independientemente del grupo que consiste en hidrógeno y alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>) no sustituido y n es un número entero de 0 a 4;
- R<sup>6</sup> es un ciclohexilo, ciclopentilo, ciclobutilo o tetrahidropiran-4-ilo no sustituido; y
- 10 1) R<sup>1</sup> es hidrógeno; y R<sup>5</sup> es independientemente hidroxil-alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>) y sus ésteres fisiológicamente hidrolizables o carboxi y sus ésteres fisiológicamente hidrolizables; o
- 2) R<sup>1</sup> se selecciona del grupo que consiste en hidroxil y sus ésteres fisiológicamente hidrolizables, carboxi y sus ésteres fisiológicamente hidrolizables, hidroxil-alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>) y sus ésteres fisiológicamente hidrolizables, -NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>, R<sup>7</sup> y R<sup>8</sup> se seleccionan independientemente de hidrógeno o alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>); y R<sup>5</sup> es hidrógeno,
- o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.
- 15 2. El compuesto de la reivindicación 1, en el que R<sup>1</sup> es hidrógeno; y R<sup>5</sup> es independientemente hidroxil-alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>) y sus ésteres fisiológicamente hidrolizables o carboxi y sus ésteres fisiológicamente hidrolizables.
3. El compuesto de la reivindicación 1, en el que R<sup>1</sup> se selecciona del grupo que consiste en hidroxil y sus ésteres fisiológicamente hidrolizables, carboxi y sus ésteres fisiológicamente hidrolizables, hidroxil-alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>) y sus ésteres fisiológicamente hidrolizables, -NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>, R<sup>7</sup> y R<sup>8</sup> se seleccionan independientemente de hidrógeno o alquilo
- 20 (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>); y R<sup>5</sup> es hidrógeno.
4. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en el que R<sup>2</sup> y R<sup>3</sup> son cada uno H.
5. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en el que n es 0 o 1.
6. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1, 2, 4 o 5, en el que R<sup>5</sup> es CH<sub>2</sub>OH.
7. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1, 2, 4 o 5, en el que R<sup>5</sup> es COOH.
- 25 8. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, R<sup>6</sup> es un ciclohexilo, ciclopentilo o ciclobutilo no sustituido.
9. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, en el que R<sup>6</sup> es ciclohexilo no sustituido.
10. El compuesto de la reivindicación 1, en el que el compuesto tiene la Fórmula:



11. El compuesto de la reivindicación 1, en el que el compuesto tiene la Fórmula:



12. El compuesto de la reivindicación 1, en el que el compuesto tiene la siguiente fórmula:



13. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12.

5 14. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12 o la composición farmacéutica de la reivindicación 13 para uso en terapia.

10 15. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12 o la composición farmacéutica de la reivindicación 13 para uso en el tratamiento del dolor, inflamación o un trastorno inmune, o en el tratamiento de dermatitis, mucositis o la hiperreactividad de neuronas sensoriales periféricas, neurodermatitis, vejiga hiperactiva, o dolor por tos y/o inflamación, o tos o aceleración de la velocidad y/o calidad de cicatrización de heridas o lesiones tisulares, o aceleración de la velocidad y/o calidad de la cicatrización de una lesión en el intestino o estomago.

Figura 1

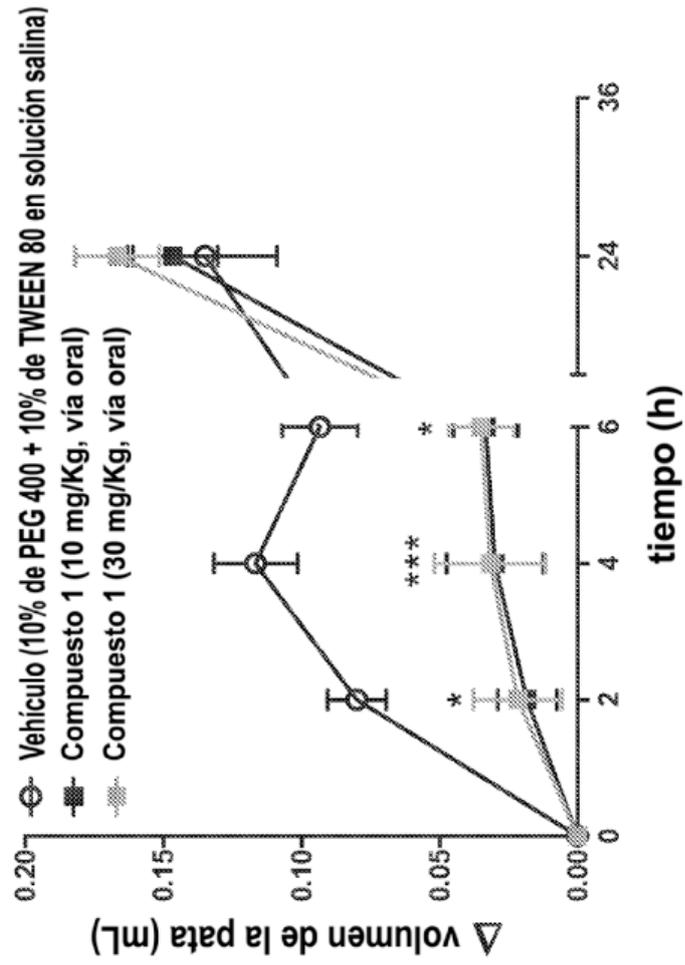


Figura 2

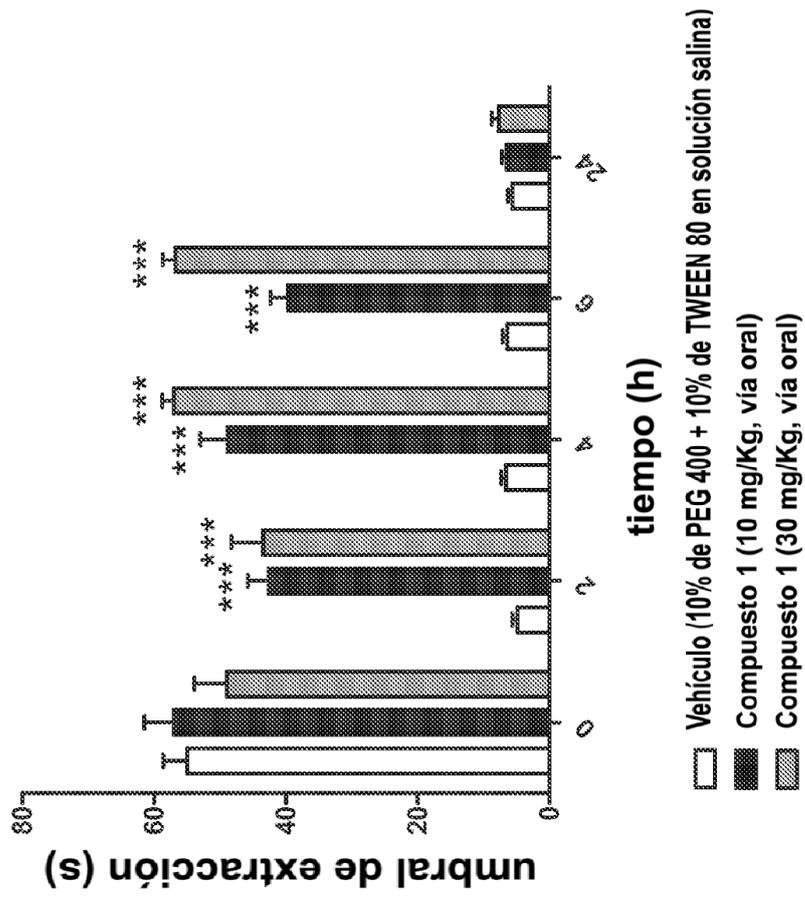


Figura 3

