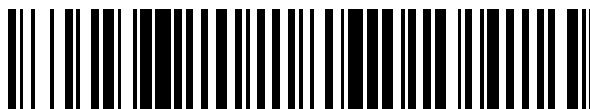


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 802 049**

51 Int. Cl.:

C07C 67/08	(2006.01) A61K 31/36	(2006.01)
C07C 69/753	(2006.01) A61P 25/00	(2006.01)
C07C 69/76	(2006.01)	
C07C 211/58	(2006.01)	
C07C 233/11	(2006.01)	
C07C 233/58	(2006.01)	
C07C 235/38	(2006.01)	
C07C 235/40	(2006.01)	
A61K 31/085	(2006.01)	
A61K 31/21	(2006.01)	

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **19.07.2013 PCT/US2013/051337**
- 87 Fecha y número de publicación internacional: **23.01.2014 WO14015276**
- 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **19.07.2013 E 13820647 (9)**
- 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **25.03.2020 EP 2874987**

54 Título: **Derivados de ácido alfa- y gamma-truxílico y composiciones farmacéuticas de los mismos**

30 Prioridad:

20.07.2012 US 201261674108 P

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

15.01.2021

73 Titular/es:

**THE RESEARCH FOUNDATION OF STATE
UNIVERSITY OF NEW YORK (100.0%)
35 State Street
Albany, NY 12201-0009, US**

72 Inventor/es:

**OJIMA, IWAO;
DEUTSCH, DALE;
KACZOCHA, MARTIN;
BERGER, WILLIAM T.;
RIZZO, ROBERT y
BALIUS, TRENT E.**

74 Agente/Representante:

GONZÁLEZ PECES, Gustavo Adolfo

ES 2 802 049 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

Derivados de ácido alfa- y gamma-truxílico y composiciones farmacéuticas de los mismos

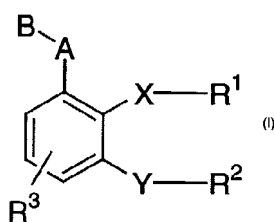
La presente invención se realizó con apoyo gubernamental en virtud de las subvenciones números DA032232, DA026953 y DA016419 concedidas por los National Institutes of Health. El Gobierno tiene ciertos derechos sobre la presente invención.

Antecedentes de la invención

Los lípidos, debido a su insolubilidad en agua, requieren diversas chaperonas o transportadores de proteínas de unión a ácidos grasos (FABP) para llevarlos a través de las células (Furuhashi, M y col., 2008). Las FABP forman parte de la ruta de la inactivación de la anandamida por la amida hidrolasa de ácidos grasos (FAAH), una enzima localizada dentro de la célula en el retículo endoplasmático. La anandamida endocannabinoide (araquidonoil etanolamida o AEA) es un lípido neuromodulador sin carga que se inactiva a través de su captación celular por FABP y la posterior hidrólisis por FAAH en etanolamina y ácido araquidónico.

Los cannabinoides como la anandamida tienen amplios efectos sobre el sistema nervioso central (SNC) e influyen sobre, por ejemplo, el movimiento, la memoria, la nocicepción, la regulación endocrina, la termorregulación, la percepción sensorial, las funciones cognitivas y el estado de ánimo. De manera similar, los estudios genéticos y farmacológicos han revelado un papel amplio para la señalización endocannabinoide en diversos procesos fisiológicos, incluyendo la liberación del neuromodulador, el aprendizaje motor, la plasticidad sináptica, el apetito y la sensación de dolor. La anandamida produce la mayoría de sus efectos farmacológicos al unirse y activar el receptor de cannabinoides (CB-1 y CB-2) dentro del SNC. El aumento de la anandamida extracelular causado por la inhibición de las FABP desencadena la activación de la ruta del receptor cannabinoide de tipo 1 (CB-1) que conduce al alivio del dolor neurogénico e inflamatorio.

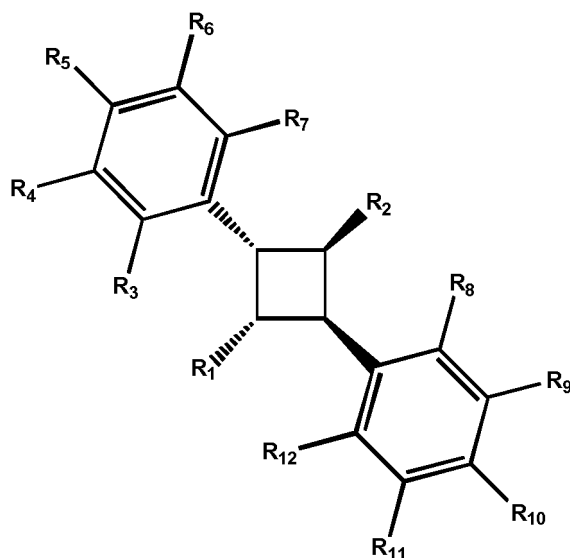
Recientemente, se ha demostrado que la anandamida (un endocannabinoide) usa las FABP, tal como FABP5 (E-FABP) y FABP7 (B-FABP), como transportadores intracelulares (Kaczocha, M. y col., 2009). Las FABP son objetivos farmacológicos similares a la FAAH, ya que los inhibidores de cada uno disminuyen la hidrólisis de anandamida y su captación en las células, elevando los niveles de anandamida extracelular (Figura 1) (Howlett, A.C. y col., 2011; Kaczocha, M. y col., 2012; Ahn, K. y col., 2009). Se han descrito pocos inhibidores específicos de FABP. Hay aquellos que se diseñaron específicamente para FABP4, tales como BMS309403, que son importantes por los efectos protectores que ejercen en el síndrome metabólico y la aterosclerosis (Barf, T. y col., 2009; Sulsky, R. y col., 2007). BMS309403 también se une a otras FABP, tales como FABP5 y FABP7, que transportan anandamida, al igual que otros inhibidores diseñados originalmente para inhibir un supuesto transportador transmembrana de anandamida (Kaczocha, M. y col., 2012). CN101838239 describe un compuesto que tiene la estructura de ácido graso de tipo adipocito como inhibidor de la proteína de unión FABP y una sal farmacéuticamente aceptable o estereoisómero del mismo o una molécula de profármaco del mismo para el tratamiento o prevención de enfermedades metabólicas. Por último, el documento WO03/043624 describe compuestos que son inhibidores dobles de α P2/k-FABP que tienen la fórmula (I):



y un procedimiento para tratar la diabetes y enfermedades relacionadas, especialmente la diabetes de tipo II, empleando inhibidores dobles de α P2/k-FABP solos o junto con al menos otro agente antidiabético, tal como metformina, gliburida, troglitazona y/o insulina.

Sumario de la invención

En una primera realización, la presente invención proporciona un compuesto que tiene la estructura:



en la que

uno de R_1 o R_2 es $-C(=O)R_{13}$, $-(C=O)OR_{13}$ o $-(C=O)NRR_{13}$,

en la que R_{13} es arilo o heteroarilo; o

uno de R_1 o R_2 es $-\text{alquil}-C(=O)R_{13}$, $-\text{alquil}-C(=O)OR_{13}$, $-\text{alquil}-C(=O)NHR_{13}$, $-\text{alquil}-OC(=O)R_{13}$, $-\text{alquil}-OR_{13}$ o $-\text{alquil}-NHR_{13}$,

en el que R_{13} es H, arilo o heteroarilo; y

el otro de R_1 o R_2 es $-C(=O)OR_{13}$,

en el que R_{13} es H,

en el que cada aparición de arilo o heteroarilo está sin sustituir o sustituido y cuando está sustituido está sustituido con un halo, hidroxilo, mercapto, amino, carboxi, ciano o carbamoilo;

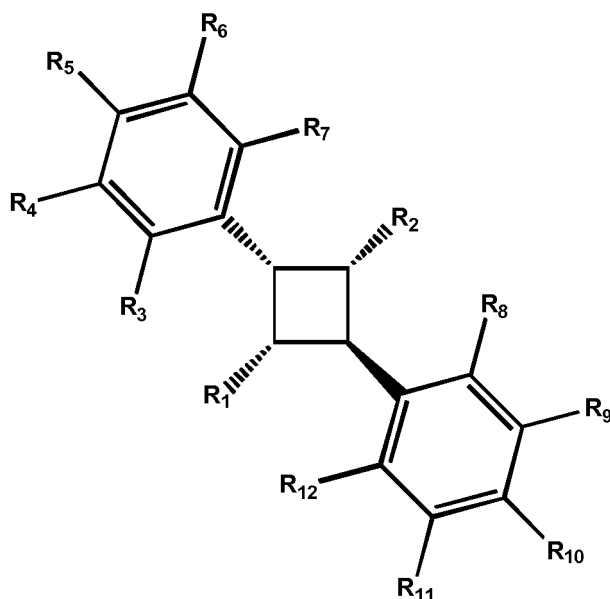
R_3 , R_4 , R_5 , R_6 , R_7 , R_8 , R_9 , R_{10} , R_{11} y R_{12} son cada uno independientemente, H, halógeno, $-\text{NO}_2$, $-\text{CN}$, $-\text{NHR}_{15}$, $-\text{NR}_{15}R_{16}$, $-\text{SR}_{15}$, $-\text{SO}_2R_{15}$, $-\text{OR}_{15}$, $-\text{CO}_2R_{15}$, CF_3 , $-\text{alquilo}-\text{NR}_{15}R_{16}$, $-\text{alquil}-\text{OR}_{15}$, alquilo C_{1-10} , alqueno C_{2-10} , alquino C_{2-10} , arilo, heteroarilo o heterociclilo;

en la que R_{15} y R_{16} son cada uno, independientemente, H, CF_3 , alquilo C_{1-10} , alqueno C_{2-10} , alquino C_{2-10} , heteroalquilo, cicloheteroalquilo, arilo, heteroarilo o heterociclilo;

en el que cuando R_3 , R_4 , R_5 , R_6 , R_7 , R_8 , R_9 , R_{10} , R_{11} y R_{12} son cada uno H y uno de R_1 o R_2 es $-C(=O)OH$, el otro de R_1 o R_2 es distinto de $-C(=O)NHR_{13}$ cuando R_{13} es $-\text{fenilo}$;

o un enantiómero o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

En una segunda realización, la presente invención proporciona un compuesto que tiene la estructura:



en la que

uno de R_1 o R_2 es $-C(=O)R_{13}$, $-C(=O)OR_{13}$ o $-C(=O)NHR_{13}$,

en la que R_{13} es arilo o heteroarilo; o

uno de R_1 o R_2 es $-\text{alquil}-C(=O)R_{13}$, $-\text{alquil}-C(=O)OR_{13}$, $-\text{alquil}-C(=O)NHR_{13}$, $-\text{alquil}-OC(=O)OR_{13}$, $-\text{alquil}-OC(=O)R_{13}$, $-\text{alquil}-OR_{13}$ o $-\text{alquil}-NHR_{13}$,

en el que R_{13} es H, arilo o heteroarilo; y

el otro de R_1 o R_2 es $-C(=O)OR_{13}$,

en el que R_{13} es H,

en el que cada aparición de arilo o heteroarilo está sin sustituir o sustituido y cuando está sustituido está sustituido con un halo, hidroxilo, mercapto, amino, carboxi, ciano o carbamoilo;

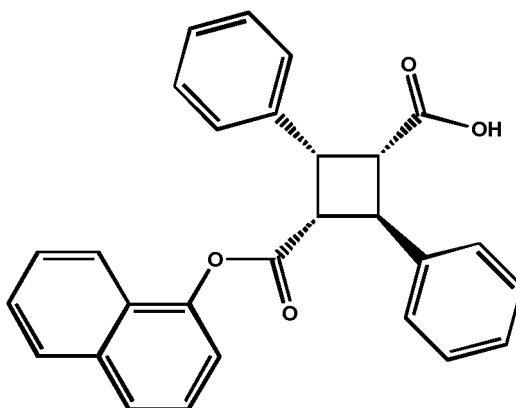
R_3 , R_4 , R_5 , R_6 , R_7 , R_8 , R_9 , R_{10} , R_{11} y R_{12} son cada uno independientemente, H, halógeno, $-\text{NO}_2$, $-\text{CN}$, $-\text{NHR}_{15}$, $-\text{NR}_{15}R_{16}$, $-\text{SR}_{15}$, $-\text{SO}_2R_{15}$, $-\text{OR}_{15}$, $-\text{CO}_2R_{15}$, CF_3 , $-\text{alquilo}-\text{NR}_{15}R_{16}$, $-\text{alquil}-\text{OR}_{15}$, alquilo C_{1-10} , alqueno C_{2-10} , alquino C_{2-10} , arilo, heteroarilo o heterociclilo;

en la que R_{15} y R_{16} son cada uno, independientemente, H, CF_3 , alquilo C_{1-10} , alqueno C_{2-10} , alquino C_{2-10} , heteroalquilo, cicloheteroalquilo, arilo, heteroarilo o heterociclilo;

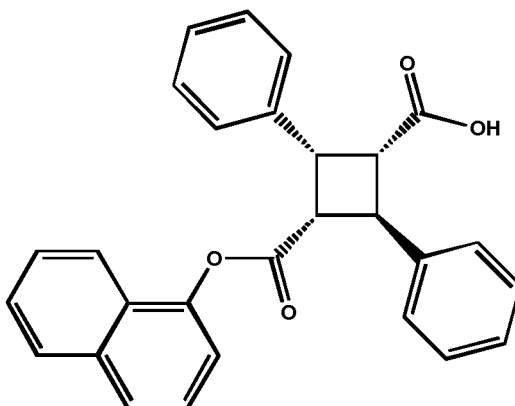
en el que cuando R_3 , R_4 , R_5 , R_6 , R_7 , R_8 , R_9 , R_{10} , R_{11} y R_{12} son cada uno H y uno de R_1 o R_2 es $-C(=O)OH$, el otro de R_1 o R_2 es distinto de $-C(=O)NHR_{13}$ cuando R_{13} es $-\text{fenilo}$;

o un enantiómero o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo

con la condición de que el compuesto no tenga la estructura:

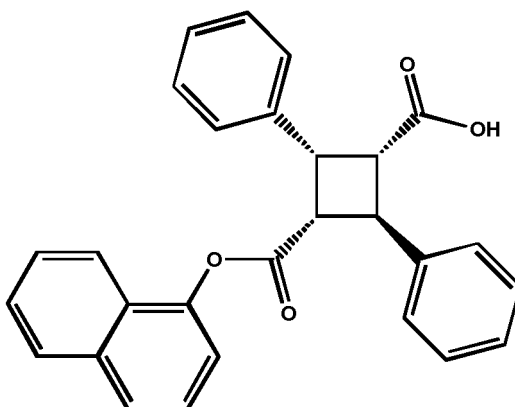


En una tercera realización, la presente invención proporciona un compuesto que tiene la estructura:



para su uso en la inhibición de la actividad de una proteína de unión a ácidos grasos (FABP).

En una cuarta realización, la presente invención proporciona una composición farmacéutica que comprende el compuesto que tiene la estructura:



y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

Breve descripción de las figuras

Figura 1. Esquema que demuestra la inactivación de anandamida y la diana farmacológica de FABP. Anandamida cruza la membrana por difusión, pero requiere FABP para el transporte a través del citoplasma al retículo endoplasmático para la degradación por FAAH. Los inhibidores de FABP evitan que AEA se envíe a FAAH para su degradación, lo que da como resultado un aumento de los niveles de AEA en el receptor.

Figura 2. Ilustración de la puntuación de similitud de la huella digital (a) ligando de referencia (b) que compara la molécula de anclaje con la referencia.

Figura 3. Alineación de secuencia de FABP7 (gris claro) y FABP5 (gris oscuro). Motivo de unión ARG106, ARG126, TYR128 es idéntico entre FABP7 y FABP5 (gris oscuro). MET115 en FABP7 es similar pero no idéntico a VAL115 en FABP5 (en recuadro). El ácido oleico está encapsulado por la FABP.

Figura 4. Un gráfico de flujo que describe el descubrimiento de ligandos mediante ensayo biológico de cribado virtual y química medicinal.

Figura 5. Compuestos principales identificados a través del ensayo de desplazamiento de fluorescencia de alto rendimiento con NBD-estearato. Encima está FABP7 con ácido oleico unido y la superficie molecular de ácido oleico en gris. Cada uno de los compuestos principales está representado en 3D (izquierda) y en 2D (derecha). Mostrados en las estructuras 3D, cada uno de los compuestos principales determinados por ensayo biológico contenía un carboxilato que se unía a ARG106, ARG126, TYR128 un motivo de unión similar del ácido oleico de referencia. Además, se muestra que cada compuesto principal ocupa el mismo espacio químico que el ácido oleico de referencia.

Figura 6. Superposición de la huella VDW y ES de ácido oleico y Compuesto 26. Se puede ver una interacción VDW significativa entre el ácido oleico de referencia y MET115 en la huella de VDW. Esta interacción estérica se ve compensada por las fuertes interacciones de ES en ARG 106, ARG126 y TYR 128 que se observan en la huella de ES. Los ligandos seleccionados DOCK energéticamente de la biblioteca de ChemDiv que no tuvieron interacción desfavorable, tanto VDW como ES, que seleccionó intrínsecamente inhibidores con una buena huella de ES coinciden al tiempo que mitigan la interacción VDW en MET115.

Figura 7. Compuesto 26 acoplado a FABP7 con interacciones clave observadas con restos de aminoácidos ARG126, TYR129 y ARG106. MET115 proporciona cierta selectividad al mostrar la interacción VDW con el sustrato ácido oleico, que es un sustrato de FABP7 conocido.

Figura 8. Análisis de unión del Compuesto 26 (éster 1-naftílico del ácido α -truxílico), Compuesto 49 (éster 1-naftílico del ácido γ -truxílico) y BMS309403. (A) El ensayo por triplicado muestra que el Compuesto 26 alcanza una K_i dentro de los intervalos nanomolares. (B) El compuesto 49 es tan potente como BMS309403. (C) Se descubrió que BMS309403 era ligeramente más potente en este estudio (K_i , 0,75 μ M) que el publicado (K_i , 0,89 μ M), pero aún dentro del intervalo de este valor.

Figura 9. El compuesto 26 inhibe la captación celular de AEA. (A) Captación de AEA en células HeLa de tipo salvaje (sin sombrear) o que expresan ARNsh de FABP5 (sombreado) en presencia o ausencia del Compuesto 26. (B) Hidrólisis de AEA en células HeLa transfectadas con FAAH en presencia o ausencia del Compuesto 26 o el inhibidor de FAAH URB597. **, $p < 0,01$; ***, $p < 0,001$ ($n = 3$).

Figura 10. Efectos antinociceptivos del Compuesto 26. (A) El Compuesto 26 (20 mg/kg, i.p.) reduce el dolor asociado con la primera fase (panel izquierdo) pero no con la segunda fase (panel derecho) de la prueba de formalina. *, $p < 0,05$ ($n = 6$). (B) El Compuesto 26 (20 mg/kg, i.p.) alivia la hiperalgesia térmica inducida por carragenina en ratones. La administración simultánea de rimonabant y SR144528 (SR1/SR2) bloqueó los efectos

antinociceptivos del Compuesto 26. **, $p < 0,01$ frente a animales a los que se ha inyectado carragenina; ##, $p < 0,01$ frente a animales tratados con SR1/SR2 ($n = 6-9$). (C) El Compuesto 26 (20 mg/kg, i.p.) reduce el edema de la pata inducido por carragenina. *, $p < 0,05$ ($n = 6-9$).

Figura 11. El compuesto 26 es un agonista débil en los receptores PPAR α y PPAR γ . (A) Activación de PPAR α por el Compuesto 26 y el agonista de PPAR α GW7647. (B) Activación de receptores PPAR γ por el Compuesto 26 en comparación con el agonista de PPAR γ rosiglitazona ($n = 3$).

Figura 12. Ensayo de desplazamiento de fluorescencia de alto rendimiento con NBD-estearato. En azul se muestra el complejo de NBD-estearato FABP5 en ausencia de inhibidor, en negro se muestra el ácido araquidónico, un potente inhibidor de FABP5, y en rojo los cuatro compuestos principales.

Figura 13. Verificación de los resultados de ensayo de desplazamiento de fluorescencia de alto rendimiento. (A) Las pruebas replicadas de los compuestos principales muestran que el Compuesto 26 exhibe la mejor inhibición de FABP5. (B) Los controles muestran que ninguno de los compuestos principales exhibió fluorescencia detectable en el ensayo ni añadió significativamente a la fluorescencia de la sonda de NBD-estearato. *, $p < 0,05$; **, $p < 0,01$; ***, $p < 0,001$ ($n = 3$).

Figura 14. Resultados *in vitro* publicados de BMS480404. En rojo se destacar el grupo funcional esencial requerido para la unión. La tendencia parece ser alfa cetoácido > ácido carboxílico > alfa hidroxiácido.

Figura 15. Unión propuesta de BMS480404-5 con enlaces de hidrógeno mediados por agua entre el oxígeno alfa y ARG106 a través de enlaces de hidrógeno mediados por agua.

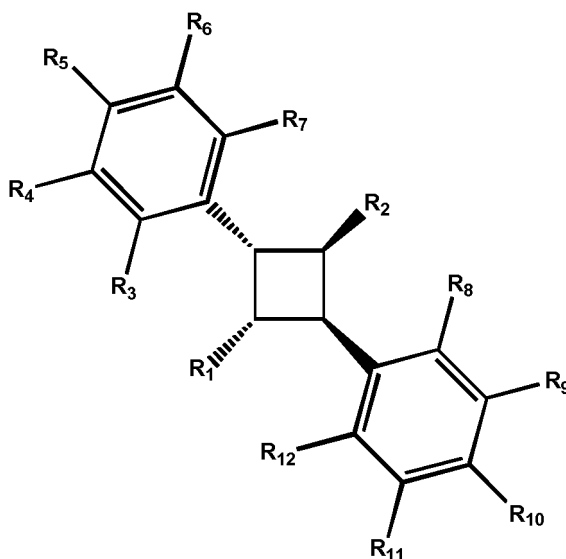
Figura 16. Efectos de los inhibidores de FABP sobre la nocicepción en ratones. (A) Los Compuestos 26 y 54 (20 mg/kg, i.p.) redujeron la hiperalgesia térmica inducida por carragenina (panel izquierdo) y el edema de la pata (panel derecho) en ratones. Las mediciones se realizaron 24 horas después de la administración del inhibidor. *, $p < 0,05$; **, $p < 0,01$. (B) Los compuestos 26 y 54 reducen la primera fase (panel izquierdo) y la segunda fase (panel derecho) de la nocicepción inducida por formalina en ratones. *, $p < 0,05$; **, $p < 0,01$. (C) El compuesto 26 reduce el retorcimiento inducido por ácido acético en ratones. **, $p < 0,01$. (D) Respuesta a la dosis de la inhibición mediada por el Compuesto 26 de retorcimiento por ácido acético en ratones. **, $p < 0,01$. (E) Los efectos antinociceptivos del Compuesto 26 son revertidos por el antagonista del receptor 1 de cannabinoides SR141716 (SR1, 3 mg/kg) y el antagonista del receptor alfa activado por el proliferador de peroxisomas GW6471 (4 mg/kg). *, $p < 0,05$; **, $p < 0,01$ frente al control. ##, $p < 0,01$; ###, $p < 0,001$ frente a ratones tratados con el Compuesto 26.

Figura 17. Propiedades farmacocinéticas. El Compuesto 26 eleva los niveles cerebrales de la anandamida endocannabinoide (AEA). *, $p < 0,05$.

Figura 18. Propiedades farmacocinéticas. Curso temporal del Compuesto 26 en plasma (panel izquierdo) y cerebro (panel derecho) después de una sola inyección (20 mg/kg, i.p.).

Descripción detallada de la invención

En una realización principal, la presente invención proporciona un compuesto que tiene la estructura:



en la que

uno de R_1 o R_2 es $-C(=O)R_{13}$, $-C(=O)OR_{13}$ o $-C(=O)NHR_{13}$,

en la que R_{13} es arilo o heteroarilo; o

uno de R_1 o R_2 es $-\text{alquil}-C(=O)R_{13}$, $-\text{alquil}-C(=O)OR_{13}$, $-\text{alquil}-C(=O)NHR_{13}$, $-\text{alquil}-OC(=O)OR_{13}$, $-\text{alquil}-OC(=O)R_{13}$, $-\text{alquil}-OR_{13}$ o $-\text{alquil}-NHR_{13}$,

en el que R_{13} es H, arilo o heteroarilo; y

el otro de R_1 o R_2 es $-C(=O)OR_{13}$,

en el que R_{13} es H,

en el que cada aparición de arilo o heteroarilo está sin sustituir o sustituido y cuando está sustituido está sustituido con un halo, hidroxilo, mercapto, amino, carboxi, ciano o carbamoilo;

R_3 , R_4 , R_5 , R_6 , R_7 , R_8 , R_9 , R_{10} , R_{11} y R_{12} son cada uno independientemente, H, halógeno, $-\text{NO}_2$, $-\text{CN}$, $-\text{NHR}_{15}$, $-\text{NR}_{15}R_{16}$, $-\text{SR}_{15}$, $-\text{SO}_2R_{15}$, $-\text{OR}_{15}$, $-\text{CO}_2R_{15}$, CF_3 , $-\text{alquilo}-\text{NR}_{15}R_{16}$, $-\text{alquil}-\text{OR}_{15}$, alquilo C_{1-10} , alquenilo C_{2-10} , alquinilo C_{2-10} , arilo, heteroarilo o heterociclilo;

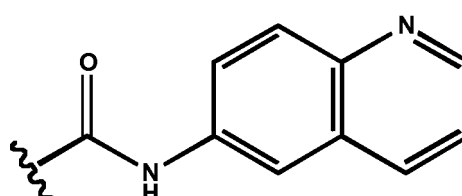
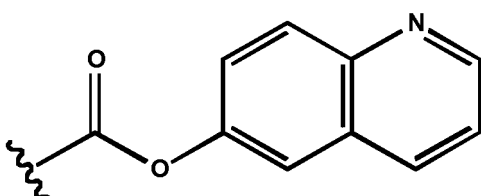
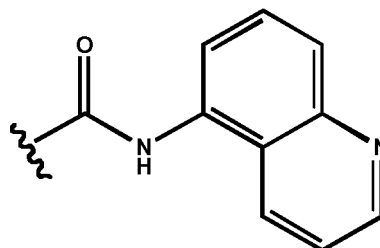
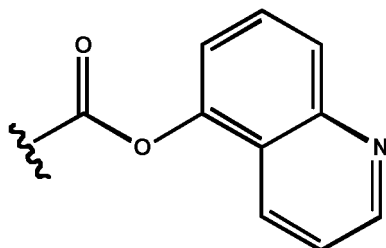
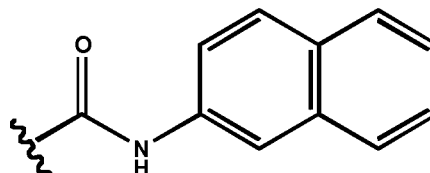
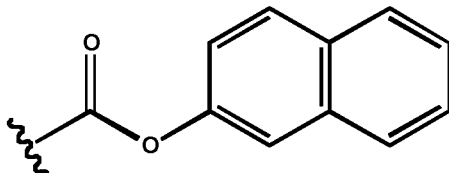
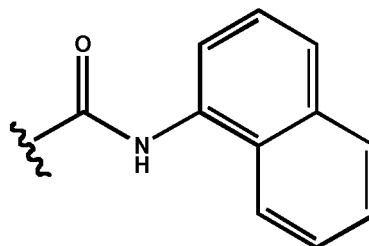
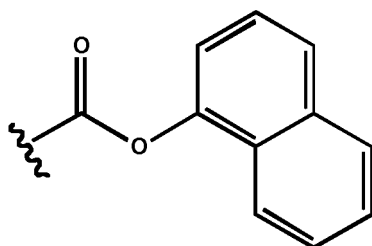
en la que R_{15} y R_{16} son cada uno, independientemente, H, CF_3 , alquilo C_{1-10} , alquenilo C_{2-10} , alquinilo C_{2-10} , heteroalquilo, cicloheteroalquilo, arilo, heteroarilo o heterociclilo;

en el que cuando R_3 , R_4 , R_5 , R_6 , R_7 , R_8 , R_9 , R_{10} , R_{11} y R_{12} son cada uno H y uno de R_1 o R_2 es $-C(=O)OH$, el otro de R_1 o R_2 es distinto de $-C(=O)NHR_{13}$ cuando R_{13} es $-\text{fenilo}$;

o un enantiómero o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

En una realización más particular, la invención proporciona el compuesto en el que

uno de R_1 o R_2 es



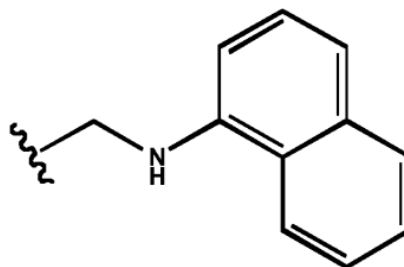
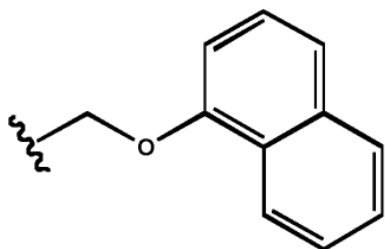
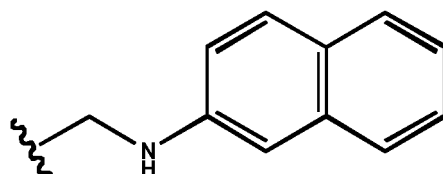
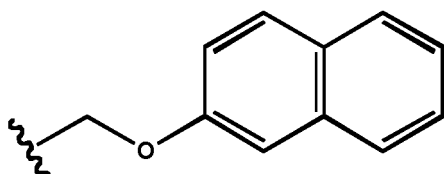
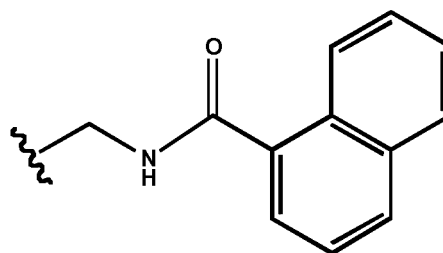
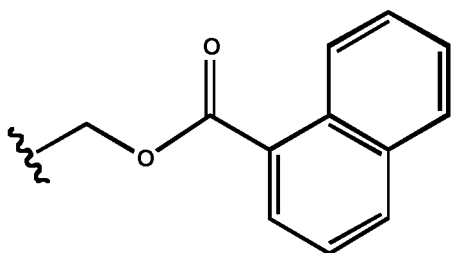
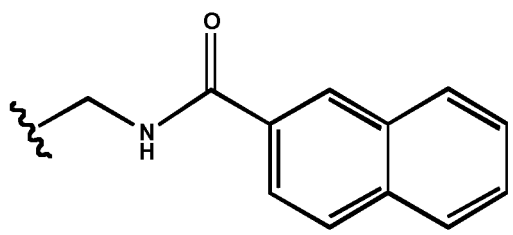
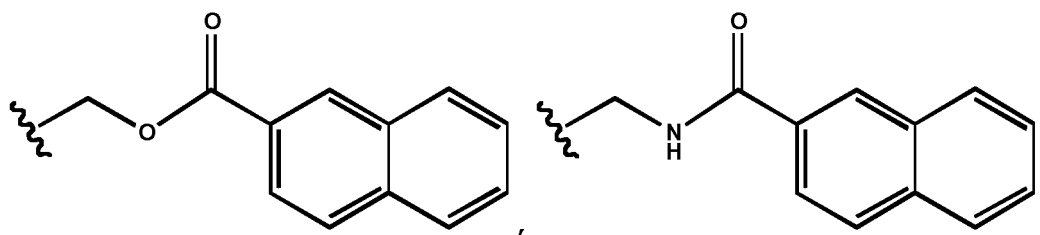
y

el otro de R_1 o R_2 es $-C(=O)OH$,

o un enantiómero o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

En otra realización más particular, la invención proporciona el compuesto en el que

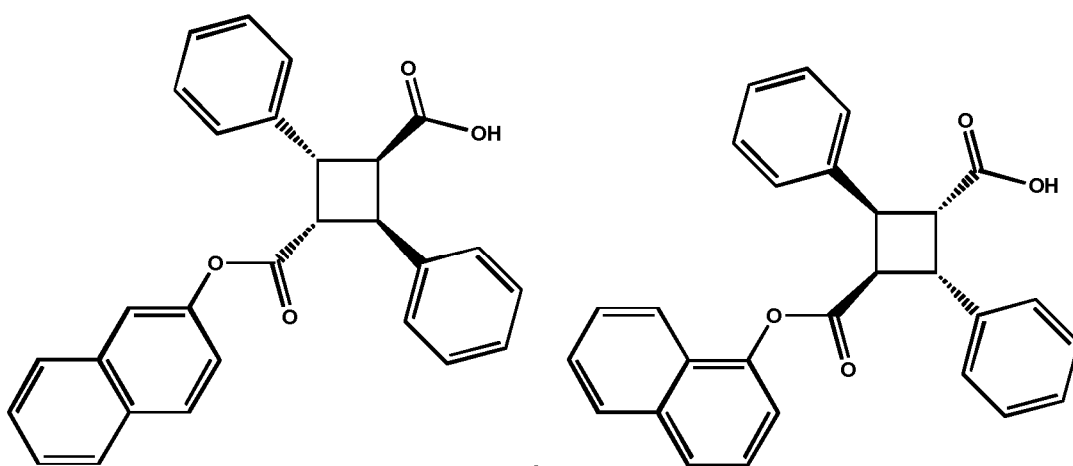
uno de R_1 o R_2 es



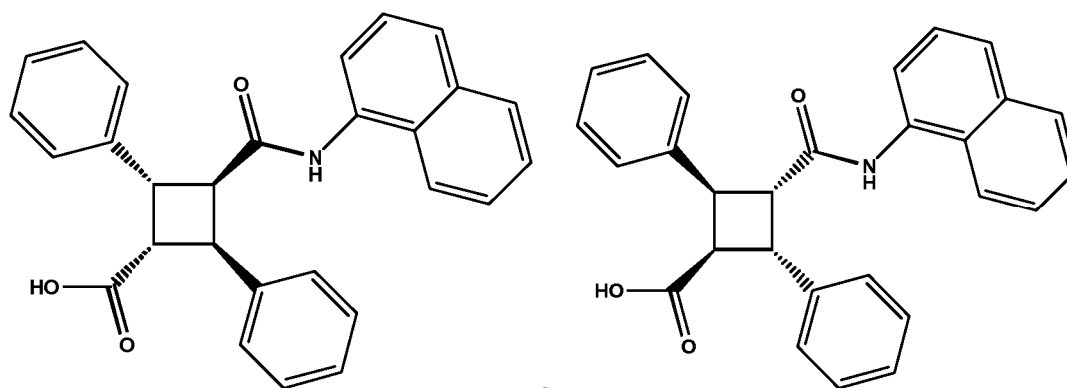
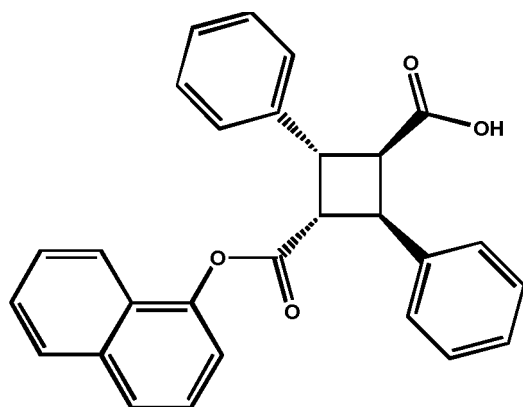
5 y
el otro de R₁ o R₂ es -C(=O)OH,

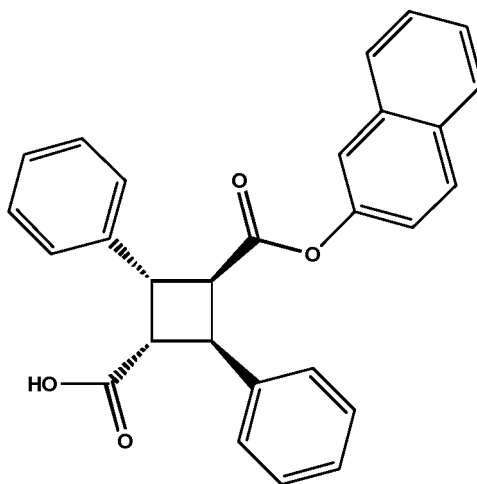
o un enantiómero o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

En una realización particular de la invención, el compuesto tiene la estructura:



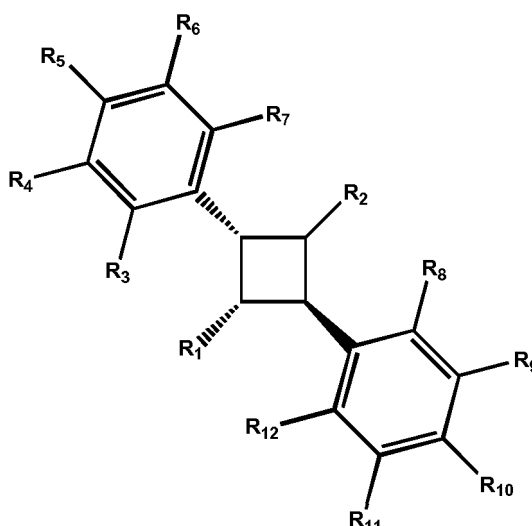
o





o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

También se describe un compuesto que tiene la estructura:



5 en la que

R_1 y R_2 son diferentes y son cada uno $-C(=O)R_{13}$, $-C(=O)OR_{13}$, $-C(=O)NR_{13}R_{14}$, $-alquil-C(=O)R_{13}$, $-alquil-C(=O)OR_{13}$, $-alquil-C(=O)NR_{13}R_{14}$, $-alquil-OC(=O)OR_{13}$, $-alquil-OC(=O)R_{13}$, $-alquil-OR_{13}$, $-alquilo-NR_{13}R_{14}$, $-alquil-NHC(=O)R_{13}$, $-alquil-NHC(=O)OR_{13}$, $-alquil-NHC(=O)NR_{13}R_{14}$, $-alquil-NHC(=S)NR_{13}R_{14}$, $-alquil-NHC(=NR_{13})NR_{13}R_{14}$, $-C(-OH)C(=O)OR_{13}$, $-C(=O)C(=O)OR_{13}$ o $-C=C-R_{13}$,

10 en la que R_{13} y R_{14} son cada uno, independientemente, H, CF_3 , alquilo C_{1-10} , alquenilo C_{2-10} , alquinilo C_{2-10} , heteroalquilo, cicloalquilo, arilo, heteroarilo, heterociclilo o se combinan para formar un cicloalquilo o heterociclilo;

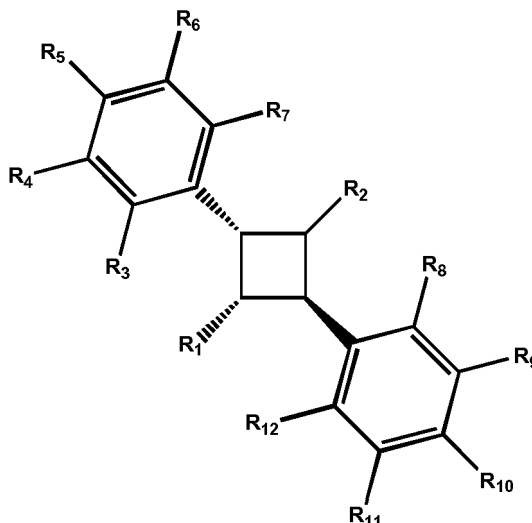
R_3 , R_4 , R_5 , R_6 , R_7 , R_8 , R_9 , R_{10} , R_{11} y R_{12} son cada uno independientemente, H, halógeno, $-NO_2$, $-CN$, $-NHR_{15}$, $-NR_{15}R_{16}$, $-SR_{15}$, $-SO_2R_{15}$, $-OR_{15}$, $-CO_2R_{15}$, CF_3 , $-alquilo-NR_{15}R_{16}$, $-alquil-OR_{15}$, alquilo C_{1-10} , alquenilo C_{2-10} , alquinilo C_{2-10} , arilo, heteroarilo o heterociclilo;

15 en la que R_{15} y R_{16} son cada uno, independientemente, H, CF_3 , alquilo C_{1-10} , alquenilo C_{2-10} , alquinilo C_{2-10} , heteroalquilo, cicloheteroalquilo, arilo, heteroarilo o heterociclilo;

cuando uno de R_1 o R_2 es $-C(=O)OH$ y R_3 , R_4 , R_5 , R_6 , R_7 , R_8 , R_9 , R_{10} , R_{11} y R_{12} son cada uno H, el otro de R_1 o R_2 es distinto de $-C(=O)OR_{13}$ cuando R_{13} es $-CH_3$, $-CH_2CH_3$, toli- o propil-1-bromo-1-metilpropanoiloibutil éster, o $-C(=O)NR_{13}R_{14}$ cuando uno de R_{13} o R_{14} es fenilo y el otro es $-H$, o ambos R_{13} y R_{14} son $-H$; y cuando uno de R_1 o R_2 es $-C(=O)OCH_3$ y R_3 , R_4 , R_5 , R_6 , R_7 , R_8 , R_9 , R_{10} , R_{11} y R_{12} son cada uno H, el otro de R_1 o R_2 es distinto de $-C(=O)NR_{13}R_{14}$ cuando uno de R_{13} y R_{14} es $-H$ y el otro es (2-metilmercapto)fenilo;

o un enantiómero o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

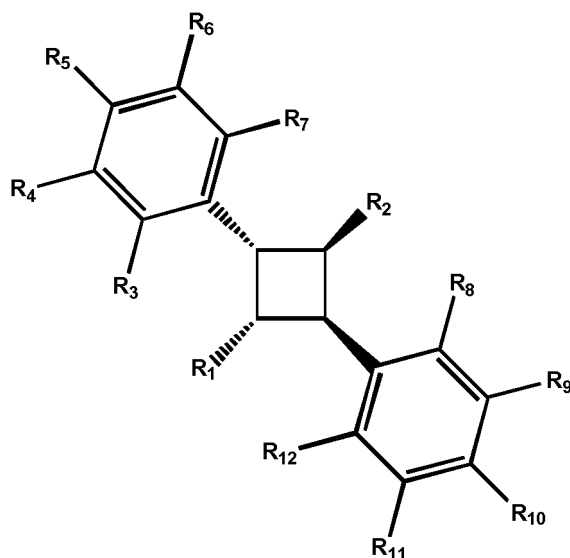
También se describe un compuesto que tiene la estructura:



en la que

- 5 R_1 y R_2 son diferentes y son cada uno $-C(=O)R_{13}$, $-C(=O)OR_{13}$, $-C(=O)NR_{13}R_{14}$, $-alquil-C(=O)R_{13}$, $-alquil-C(=O)OR_{13}$, $-alquil-C(=O)NR_{13}R_{14}$, $-alquil-OC(=O)OR_{13}$, $-alquil-OC(=O)R_{13}$, $-alquil-OR_{13}$, $-alquilo-NR_{13}R_{14}$, $-alquil-NHC(=O)R_{13}$, $-alquil-NHC(=O)OR_{13}$, $-alquil-NHC(=O)R_{13}$, $-alquil-NHC(=O)NR_{13}R_{14}$, $-alquil-NHC(=S)NR_{13}R_{14}$, $-alquil-NHC(=NR_{13})NR_{13}R_{14}$, $-C(-OH)C(=O)OR_{13}$, $-C(=O)C(=O)OR_{13}$ o $-C=C-R_{13}$,
- 10 en la que R_{13} y R_{14} son cada uno, independientemente, H, CF_3 , alquilo C_{1-10} , alquenilo C_{2-10} , alquinilo C_{2-10} , heteroalquilo, cicloalquilo, arilo, heteroarilo, heterociclilo o se combinan para formar un cicloalquilo o heterociclilo;
- 10 R_3 , R_4 , R_5 , R_6 , R_7 , R_8 , R_9 , R_{10} , R_{11} y R_{12} son cada uno independientemente, H, halógeno, $-NO_2$, $-CN$, $-NHR_{15}$, $-NR_{15}R_{16}$, $-SR_{15}$, $-SO_2R_{15}$, $-OR_{15}$, $-CO_2R_{15}$, CF_3 , $-alquilo-NR_{15}R_{16}$, $-alquil-OR_{15}$, alquilo C_{1-10} , alquenilo C_{2-10} , alquinilo C_{2-10} , arilo, heteroarilo o heterociclilo;
- 15 en la que R_{15} y R_{16} son cada uno, independientemente, H, CF_3 , alquilo C_{1-10} , alquenilo C_{2-10} , alquinilo C_{2-10} , heteroalquilo, cicloheteroalquilo, arilo, heteroarilo o heterociclilo;
- 15 cuando uno de R_1 o R_2 es $-C(=O)OH$ y R_3 , R_4 , R_5 , R_6 , R_7 , R_8 , R_9 , R_{10} , R_{11} y R_{12} son cada uno H, el otro de R_1 o R_2 es distinto de $-C(=O)OR_{13}$ cuando R_{13} es $-CH_3$, $-CH_2CH_3$, $-(CH_2)_4CH_3$, $-(CH_2)_7CH_3$, $-CH_2(CH_3)_2$, $-CH_2C(O)CH_3$, toluilo, 1-Naftol o propil-1-bromo-1-metilpropanoiloibutil ester, o $-C(=O)NR_{13}R_{14}$ cuando uno de R_{13} o R_{14} es fenilo y el otro es $-H$, o ambos R_{13} y R_{14} son $-H$; y
- 20 cuando uno de R_1 o R_2 es $-C(=O)OCH_3$ y R_3 , R_4 , R_5 , R_6 , R_7 , R_8 , R_9 , R_{10} , R_{11} y R_{12} son cada uno H, el otro de R_1 o R_2 es distinto de $-C(=O)NR_{13}R_{14}$ cuando uno de R_{13} y R_{14} es $-H$ y el otro es (2-metilmercapto)fenilo;
- o un enantiómero o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

También se describe un compuesto que tiene la estructura:



en la que

5 R_1 y R_2 son diferentes y son cada uno $-C(=O)R_{13}$, $-C(=O)OR_{13}$, $-C(=O)NR_{13}R_{14}$, $-alquil-C(=O)R_{13}$, $-alquil-C(=O)OR_{13}$, $-alquil-C(=O)NR_{13}R_{14}$, $-alquil-OC(=O)OR_{13}$, $-alquil-OC(=O)R_{13}$, $-alquil-OR_{13}$, $-alquilo-NR_{13}R_{14}$, $-alquil-NHC(=O)R_{13}$, $-alquil-NHC(=O)OR_{13}$, $-alquil-NHC(=O)NR_{13}R_{14}$, $-alquil-NHC(=O)NR_{13}R_{14}$, $-C(-OH)C(=O)OR_{13}$, $-C(=O)C(=O)OR_{13}$ o $-C=C-R_{13}$,

en la que R_{13} y R_{14} son cada uno, independientemente, H, CF_3 , alquilo C_{1-10} , alqueno C_{2-10} , alquino C_{2-10} , heteroalquilo, cicloalquilo, arilo, heteroarilo, heterociclilo o se combinan para formar un cicloalquilo o heterociclilo;

10 R_3 , R_4 , R_5 , R_6 , R_7 , R_8 , R_9 , R_{10} , R_{11} y R_{12} son cada uno independientemente, H, halógeno, $-NO_2$, $-CN$, $-NR_{15}R_{16}$, $-SR_{15}$, $-SO_2R_{15}$, $-OR_{15}$, $-CO_2R_{15}$, CF_3 , $-alquil-NHR_{15}$, $-alquil-NHR_{15}R_{16}$, $-alquil-OR_{15}$, alquilo C_{1-10} , alqueno C_{2-10} , alquino C_{2-10} , arilo, heteroarilo o heterociclilo;

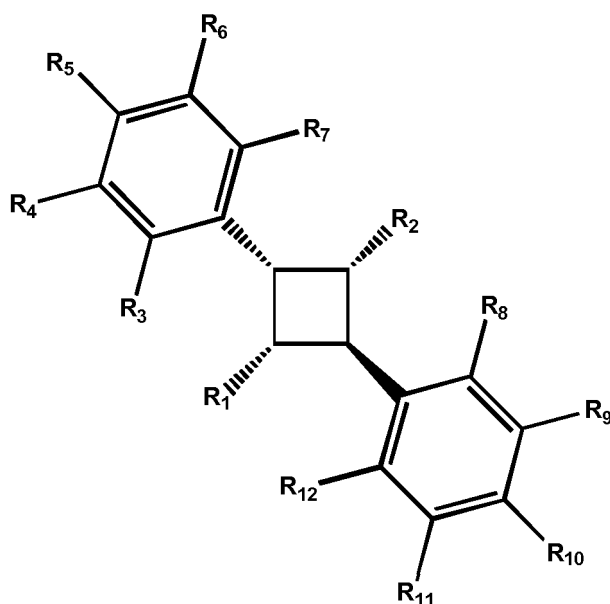
en la que R_{15} y R_{16} son cada uno, independientemente, H, CF_3 , alquilo C_{1-10} , alqueno C_{2-10} , alquino C_{2-10} , heteroalquilo, cicloheteroalquilo, arilo, heteroarilo o heterociclilo;

15 cuando uno de R_1 o R_2 es $-C(=O)OH$ y R_3 , R_4 , R_5 , R_6 , R_7 , R_8 , R_9 , R_{10} , R_{11} y R_{12} son cada uno H, el otro de R_1 o R_2 es distinto de $-C(=O)OR_{13}$ cuando R_{13} es $-CH_2CH_3$ o propil 1-bromo-1-metilpropanoiloibutil ester;

cualquiera de R_1 o R_2 es $-C(=O)OCH_3$ y R_3 , R_4 , R_5 , R_6 , R_7 , R_8 , R_9 , R_{10} , R_{11} y R_{12} son cada uno H, el otro de R_1 o R_2 es distinto de $-C(=O)NR_{13}R_{14}$ cuando uno de R_{13} y R_{14} es $-H$ y el otro es (2-metilmercapto)fenilo;

o un enantiómero o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

También se describe un compuesto que tiene la estructura:



en la que

R_1 y R_2 son diferentes y son cada uno $-C(=O)R_{13}$, $-C(=O)OR_{13}$, $-C(=O)NR_{13}R_{14}$, $-\text{alquil}-C(=O)R_{13}$, $-\text{alquil}-C(=O)OR_{13}$, $-\text{alquil}-C(=O)NR_{13}R_{14}$, $-\text{alquil}-OC(=O)OR_{13}$, $-\text{alquil}-OC(=O)R_{13}$, $-\text{alquil}-OR_{13}$, $-\text{alquilo}-NR_{13}R_{14}$, $-\text{alquil}-NHC(=O)R_{13}$, $-\text{alquil}-NHC(=O)OR_{13}$, $-\text{alquil}-NHC(=O)R_{13}$, $-\text{alquil}-NHC(=O)NR_{13}R_{14}$, $-\text{alquil}-NHC(=S)NR_{13}R_{14}$, $-\text{alquil}-NHC(=NR_{13})NR_{13}R_{14}$, $-C(-OH)C(=O)OR_{13}$, $-C(=O)C(=O)OR_{13}$ o $-C=C-R_{13}$,
 5 en la que R_{13} y R_{14} son cada uno, independientemente, H, CF_3 , alquilo C_{1-10} , alquenilo C_{2-10} , alquinilo C_{2-10} , heteroalquilo, cicloalquilo, arilo, heteroarilo, heterociclilo o se combinan para formar un cicloalquilo o heterociclilo;

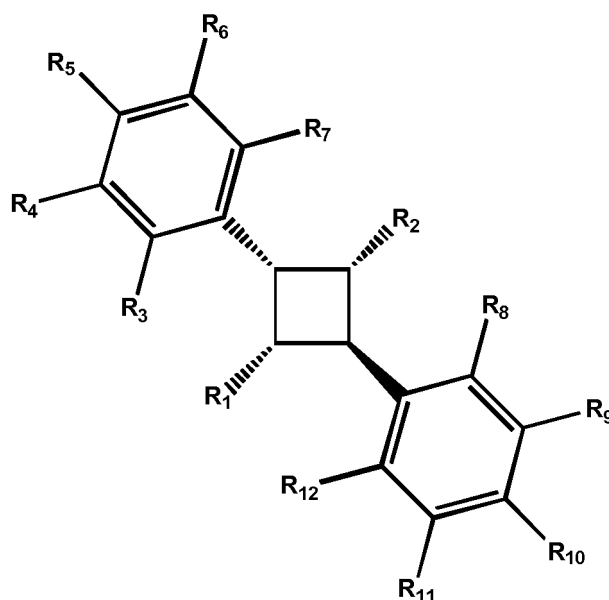
R_3 , R_4 , R_5 , R_6 , R_7 , R_8 , R_9 , R_{10} , R_{11} y R_{12} son cada uno independientemente, H, halógeno, $-NO_2$, $-CN$, $-NHR_{15}$, $-NR_{15}R_{16}$, $-SR_{15}$, $-SO_2R_{15}$, $-OR_{15}$, $-CO_2R_{15}$, CF_3 , $-\text{alquil}-NHR_{15}$, $-\text{alquil}-NHR_{15}R_{16}$, $-\text{alquil}-OR_{15}$, alquilo C_{1-10} , alquenilo C_{2-10} , alquinilo C_{2-10} , arilo, heteroarilo o heterociclilo;

en la que R_{15} y R_{16} son cada uno, independientemente, H, CF_3 , alquilo C_{1-10} , alquenilo C_{2-10} , alquinilo C_{2-10} , heteroalquilo, cicloheteroalquilo, arilo, heteroarilo o heterociclilo;

cuando uno de R_1 o R_2 es $-C(=O)OH$ y R_3 , R_4 , R_5 , R_6 , R_7 , R_8 , R_9 , R_{10} , R_{11} y R_{12} son cada uno H, el otro de R_1 o R_2 es distinto de $-C(=O)OR_{13}$ cuando R_{13} es $-CH_3$ o toliilo o $-C(=O)NR_{13}R_{14}$ cuando ambos R_{13} y R_{14} son $-H$;

o un enantiómero o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

En una segunda realización principal, la presente invención proporciona un compuesto que tiene la estructura:



en la que

uno de R_1 o R_2 es $-C(=O)R_{13}$, $-C(=O)OR_{13}$ o $-C(=O)NHR_{13}$,

en la que R_{13} es arilo o heteroarilo; o

uno de R_1 o R_2 es $-\text{alquil}-C(=O)R_{13}$, $-\text{alquil}-C(=O)OR_{13}$, $-\text{alquil}-C(=O)NHR_{13}$, $-\text{alquil}-OC(=O)OR_{13}$, $-\text{alquil}-OC(=O)R_{13}$, $-\text{alquil}-OR_{13}$ o $-\text{alquil}-NHR_{13}$,

en el que R_{13} es H, arilo o heteroarilo; y

el otro de R_1 o R_2 es $-C(=O)OR_{13}$,

en el que R_{13} es H,

en el que cada aparición de arilo o heteroarilo está sin sustituir o sustituido y cuando está sustituido está sustituido con un halo, hidroxilo, mercapto, amino, carboxi, ciano o carbamilo;

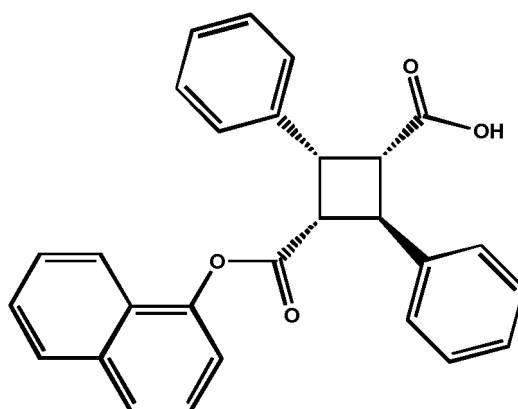
R_3 , R_4 , R_5 , R_6 , R_7 , R_8 , R_9 , R_{10} , R_{11} y R_{12} son cada uno independientemente, H, halógeno, $-NO_2$, $-CN$, $-NHR_{15}$, $-NR_{15}R_{16}$, $-SR_{15}$, $-SO_2R_{15}$, $-OR_{15}$, $-CO_2R_{15}$, CF_3 , $-\text{alquilo}-NR_{15}R_{16}$, $-\text{alquil}-OR_{15}$, alquilo C_{1-10} , alquenilo C_{2-10} , alquinilo C_{2-10} , arilo, heteroarilo o heterociclilo;

en la que R_{15} y R_{16} son cada uno, independientemente, H, CF_3 , alquilo C_{1-10} , alquenilo C_{2-10} , alquinilo C_{2-10} , heteroalquilo, cicloheteroalquilo, arilo, heteroarilo o heterociclilo;

en el que cuando R_3 , R_4 , R_5 , R_6 , R_7 , R_8 , R_9 , R_{10} , R_{11} y R_{12} son cada uno H y uno de R_1 o R_2 es $-C(=O)OH$, el otro de R_1 o R_2 es distinto de $-C(=O)NHR_{13}$ cuando R_{13} es $-\text{fenilo}$;

o un enantiómero o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo

con la condición de que el compuesto no tenga la estructura:

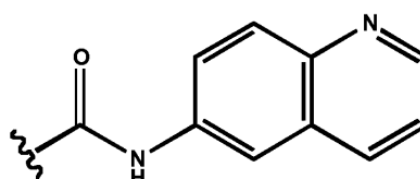
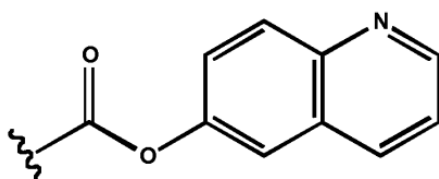
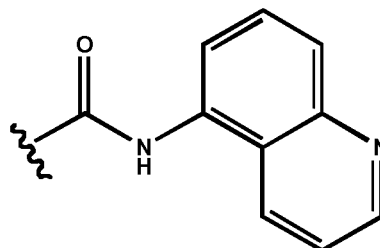
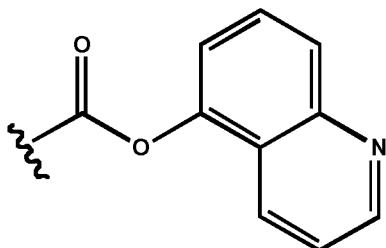
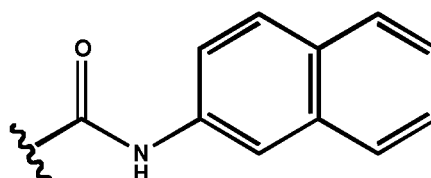
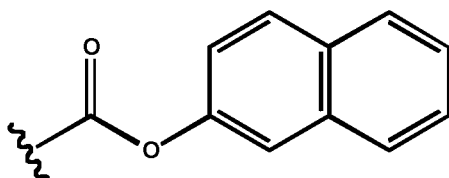
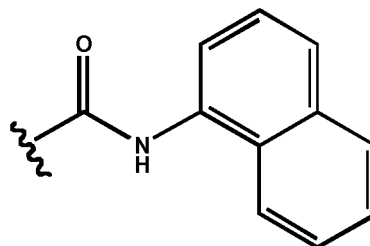
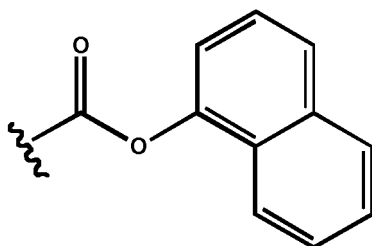


En una realización particular, la invención proporciona el compuesto en el que cuando uno de R_1 o R_2 es $-C(=O)OH$ y $R_3, R_4, R_5, R_6, R_7, R_8, R_9, R_{10}, R_{11}$ y R_{12} son cada uno H, el otro de R_1 o R_2 es distinto de $-C(=O)OR_{13}$ cuando R_{13} es 1-Naftol.

5 En algunas realizaciones, el compuesto en el que

uno de R_1 o R_2 es $-C(=O)R_{13}$, $-C(=O)OR_{13}$ o $-C(=O)NHR_{13}$,
 en la que R_{13} es arilo o heteroarilo; y
 el otro de R_1 o R_2 es $-C(=O)OR_{13}$,
 en donde R_{13} es H.

10 En una realización más particular del compuesto de la invención, uno de R_1 o R_2 es

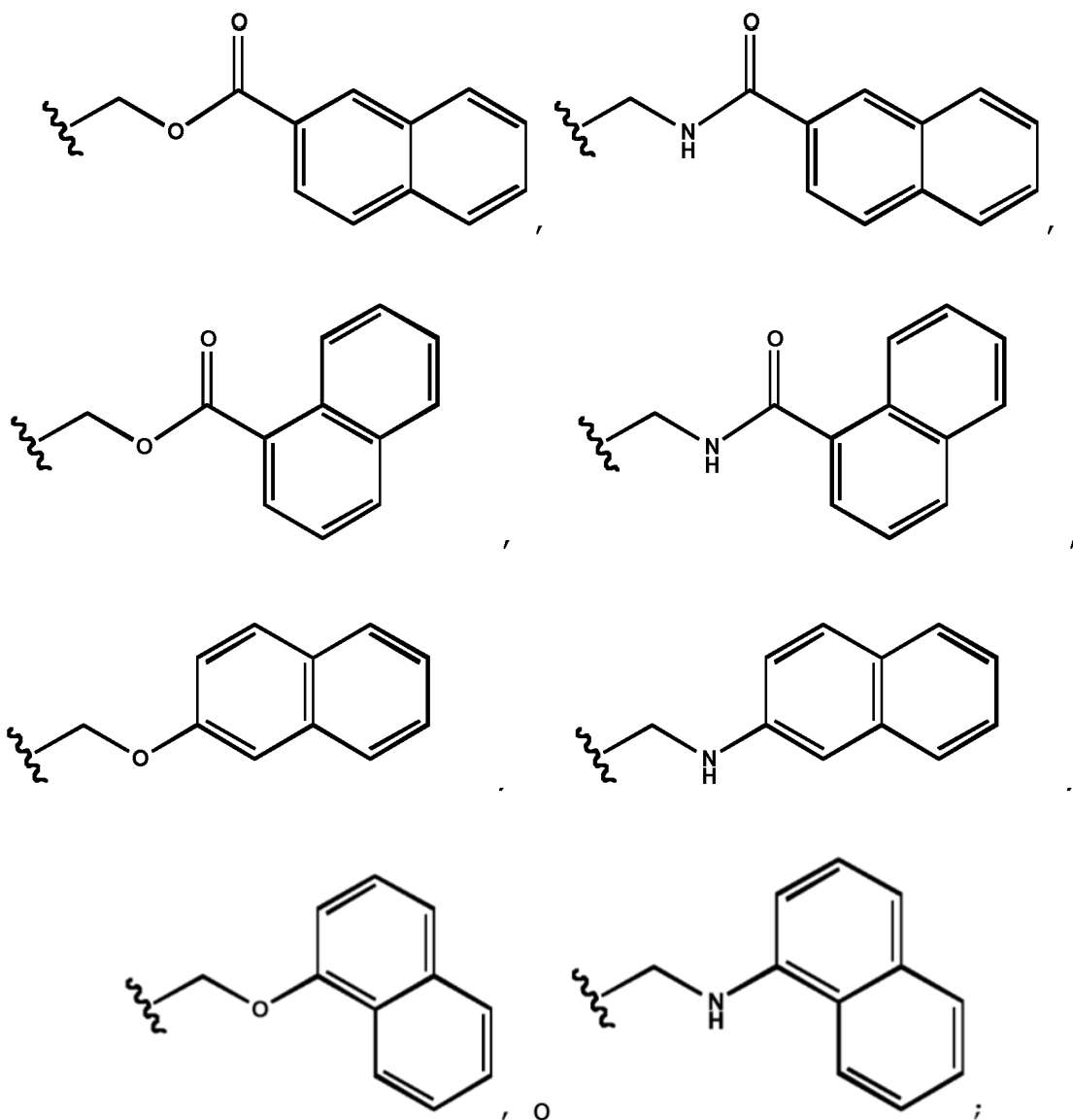


y
el otro de R₁ o R₂ es -C(=O)OH,
o un enantiómero o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

En algunas realizaciones, el compuesto en el que

- 5 uno de R₁ o R₂ es -alquil-C(=O)R₁₃, -alquil-C(=O)OR₁₃, -alquil-C(=O)NHR₁₃, -alquil-OC(=O)OR₁₃, -alquil-OC(=O)R₁₃, -alquil-OR₁₃, -alquil-NHR₁₃,
en el que R₁₃ es H, arilo o heteroarilo; y
el otro de R₁ o R₂ es -C(=O)OR₁₃,
en donde R₁₃ es H.

- 10 En una realización más particular de la invención, el compuesto en el que uno de R₁ o R₂ es



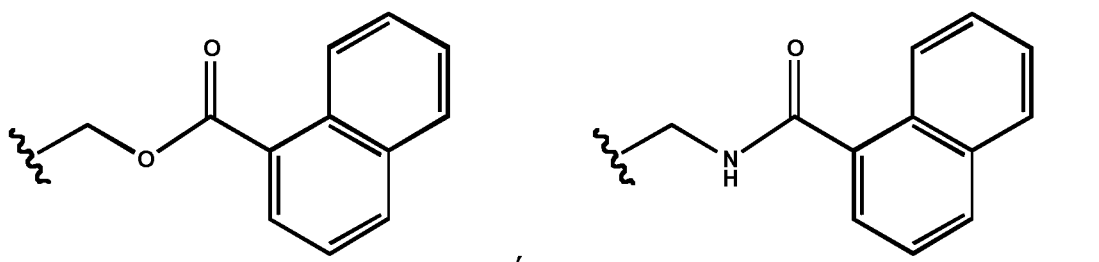
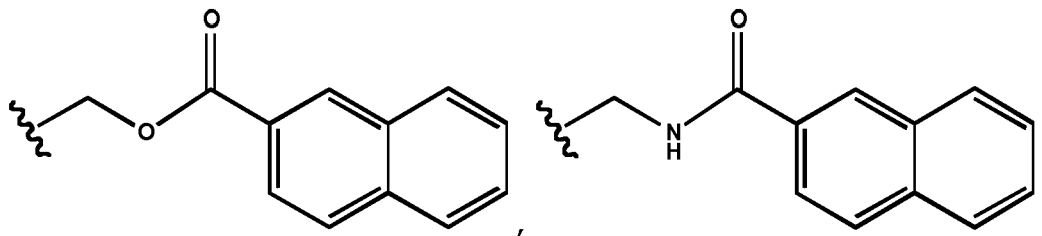
- 15 y
el otro de R₁ o R₂ es -C(=O)OH,
o un enantiómero o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

También se describe un compuesto en el que

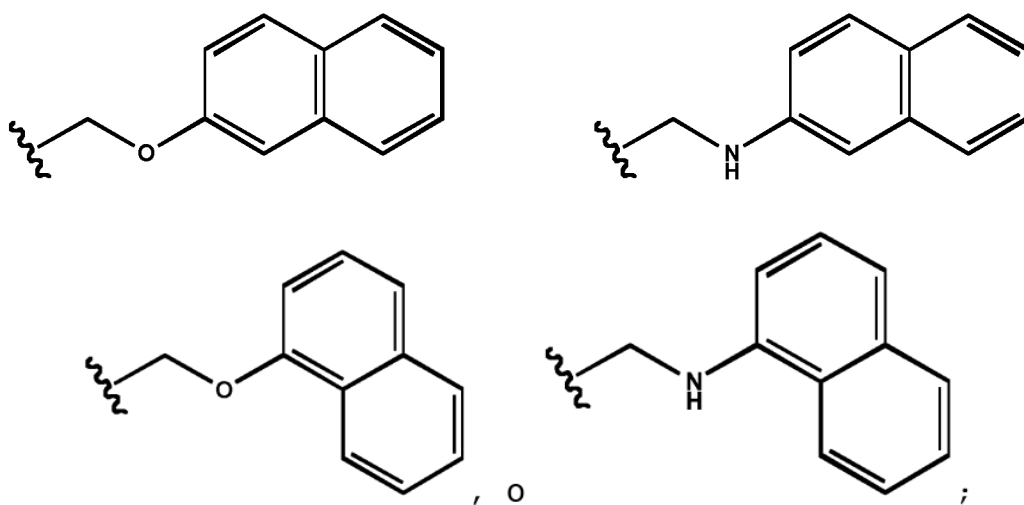
- 20 uno de R₁ o R₂ es -alquil-C(=O)R₁₃, -alquil-C(=O)OR₁₃, -alquil-C(=O)NHR₁₃, -alquil-OC(=O)OR₁₃, -alquil-OC(=O)R₁₃, -alquil-OR₁₃, -alquil-NHR₁₃,
en el que R₁₃ es H, arilo o heteroarilo; y

el otro de R_1 o R_2 es $-C(-OH)C(=O)OR_{13}$ o $-C(=O)C(=O)OR_{13}$,
en la que R_{13} es H o alquilo.

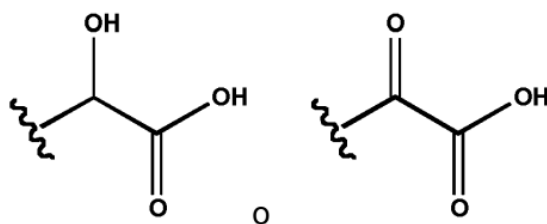
También se describe el compuesto en el que uno de R_1 o R_2 es



5

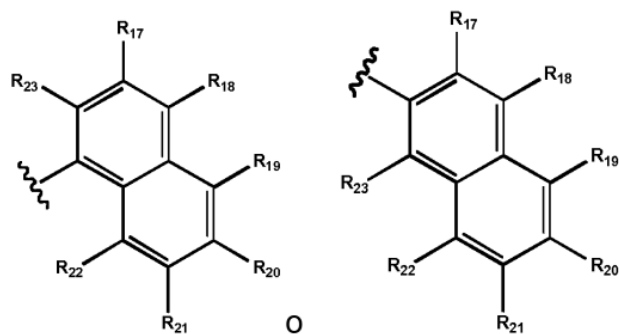


y
el otro de R_1 o R_2 es



10

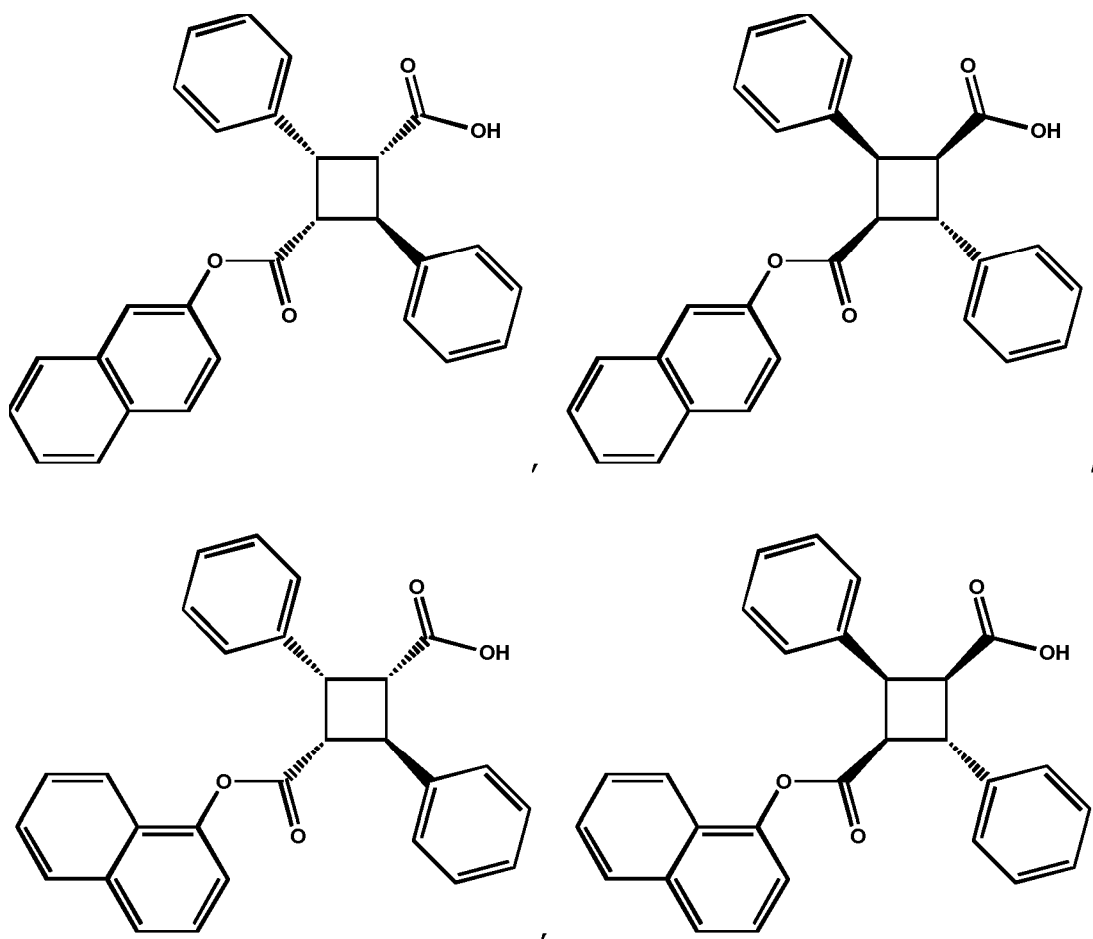
También se describe el compuesto en el que R_{13} es

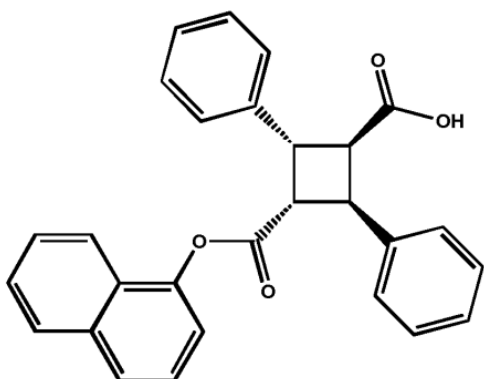


en el que cada uno de X, Y, X son independientemente, H, halógeno, -NO₂, -CN, -NHR₁₅, -NR₁₅R₁₆, -SR₁₅, -SO₂R₁₅, -OR₁₅, -CO₂R₁₅, CF₃, -alquil-NR₁₅R₁₆, -alquil-OR₁₅, alquilo C₁₋₁₀, alquenilo C₂₋₁₀, alquinilo C₂₋₁₀, arilo, heteroarilo o heterociclilo; en la que R₁₅ y R₁₆ son cada uno, independientemente, H, CF₃, alquilo C₁₋₁₀, alquenilo C₂₋₁₀, alquinilo C₂₋₁₀, heteroalquilo, cicloheteroalquilo, arilo, heteroarilo o heterociclilo;

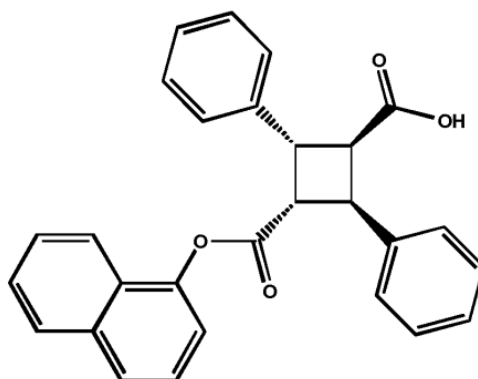
5

También se describe el compuesto que tiene la estructura:



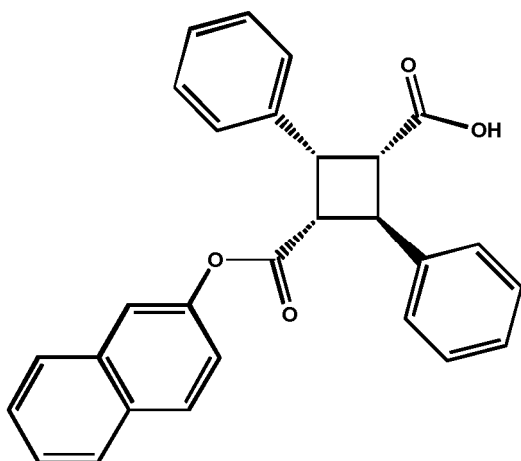


, 0

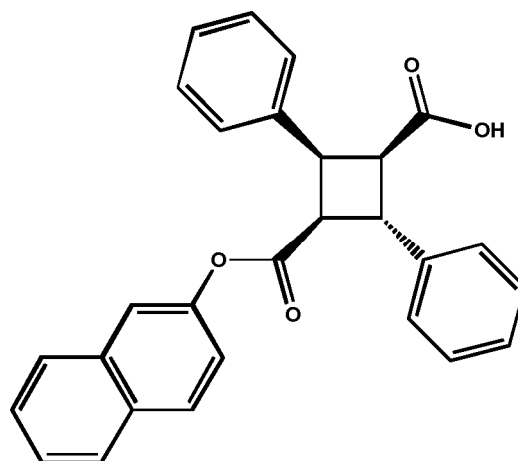


.

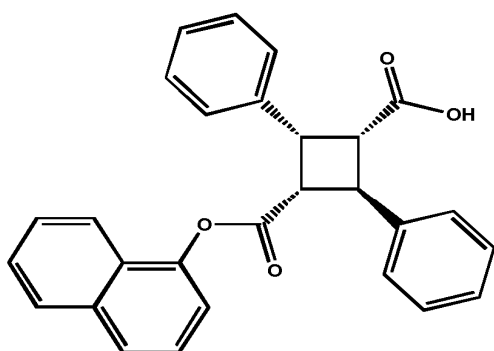
También se describe el compuesto que tiene la estructura:



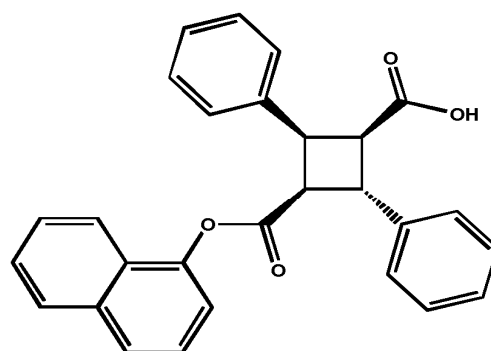
,



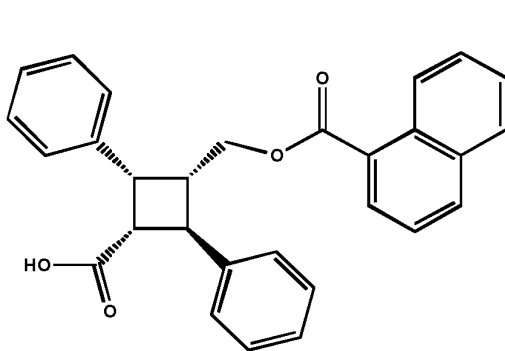
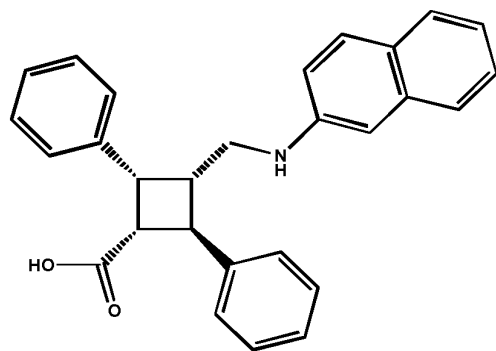
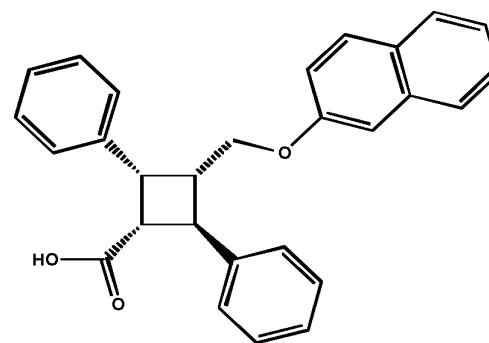
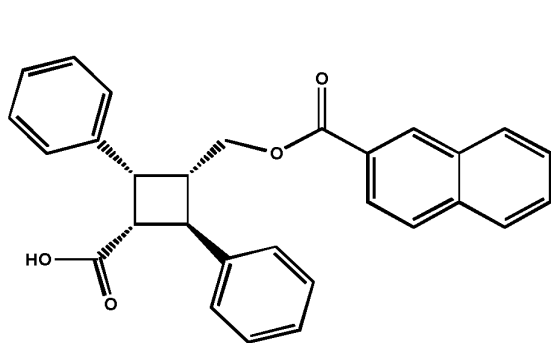
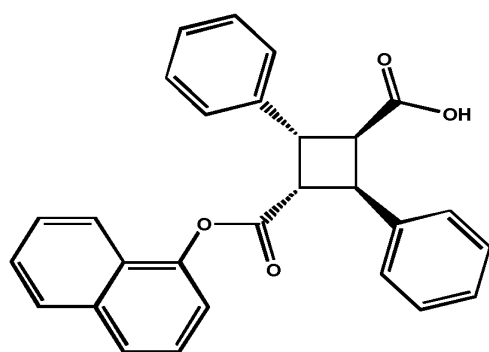
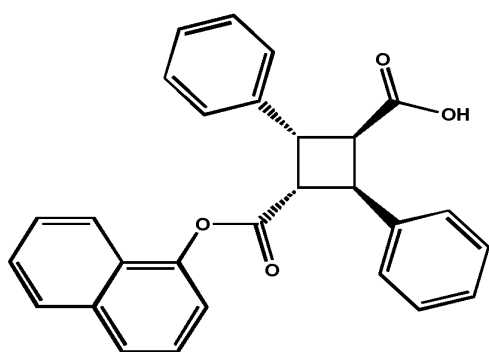
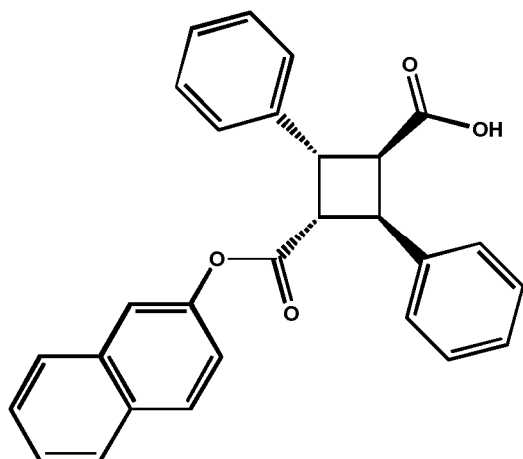
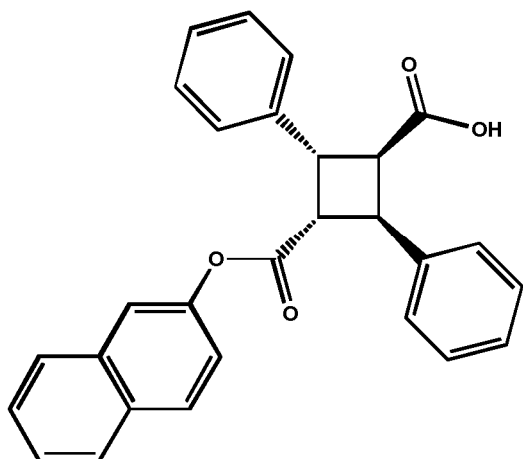
,

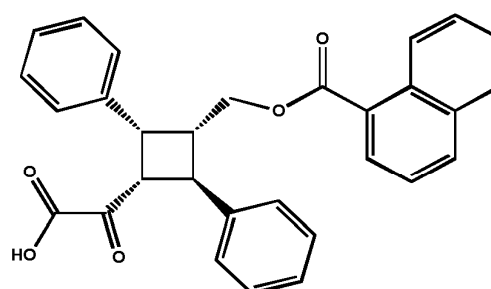
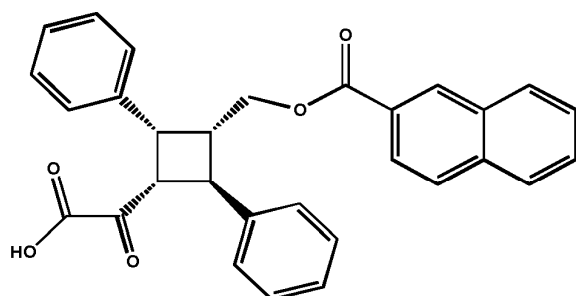
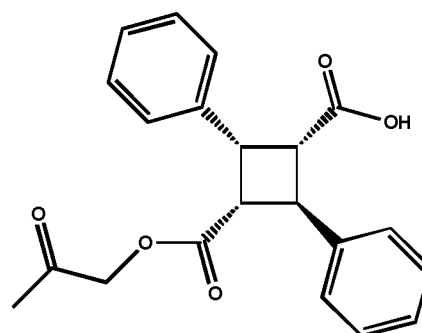
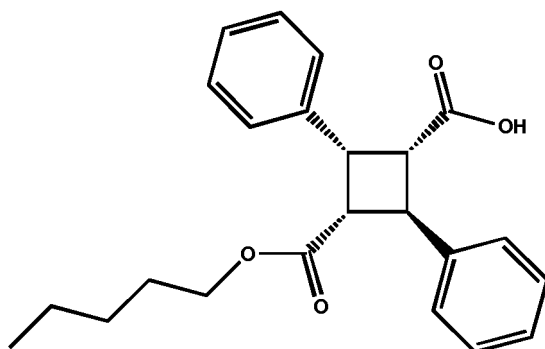
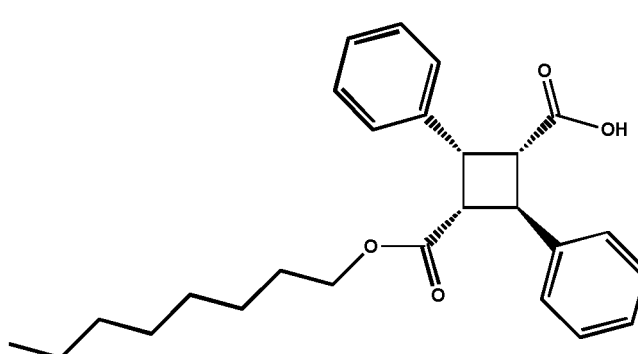
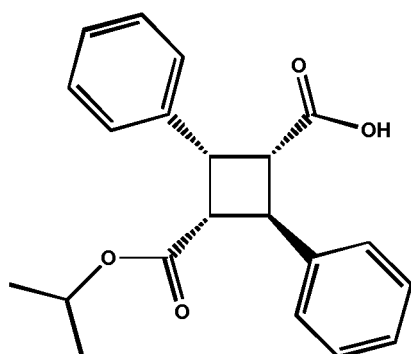
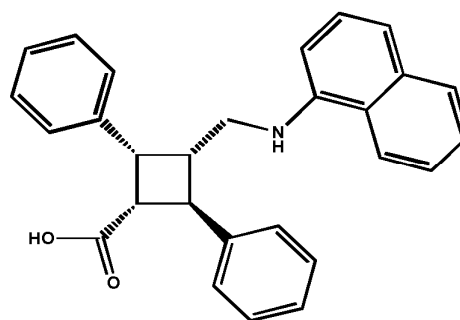
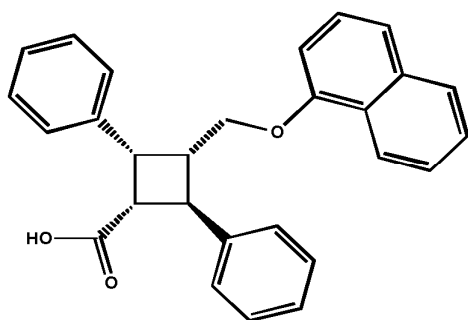


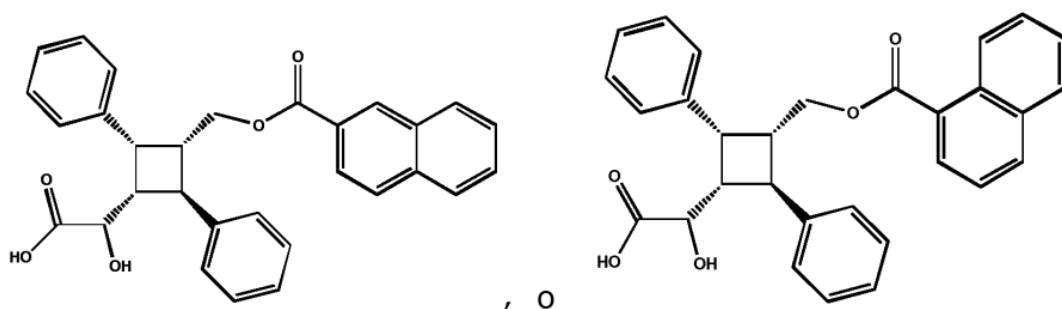
,



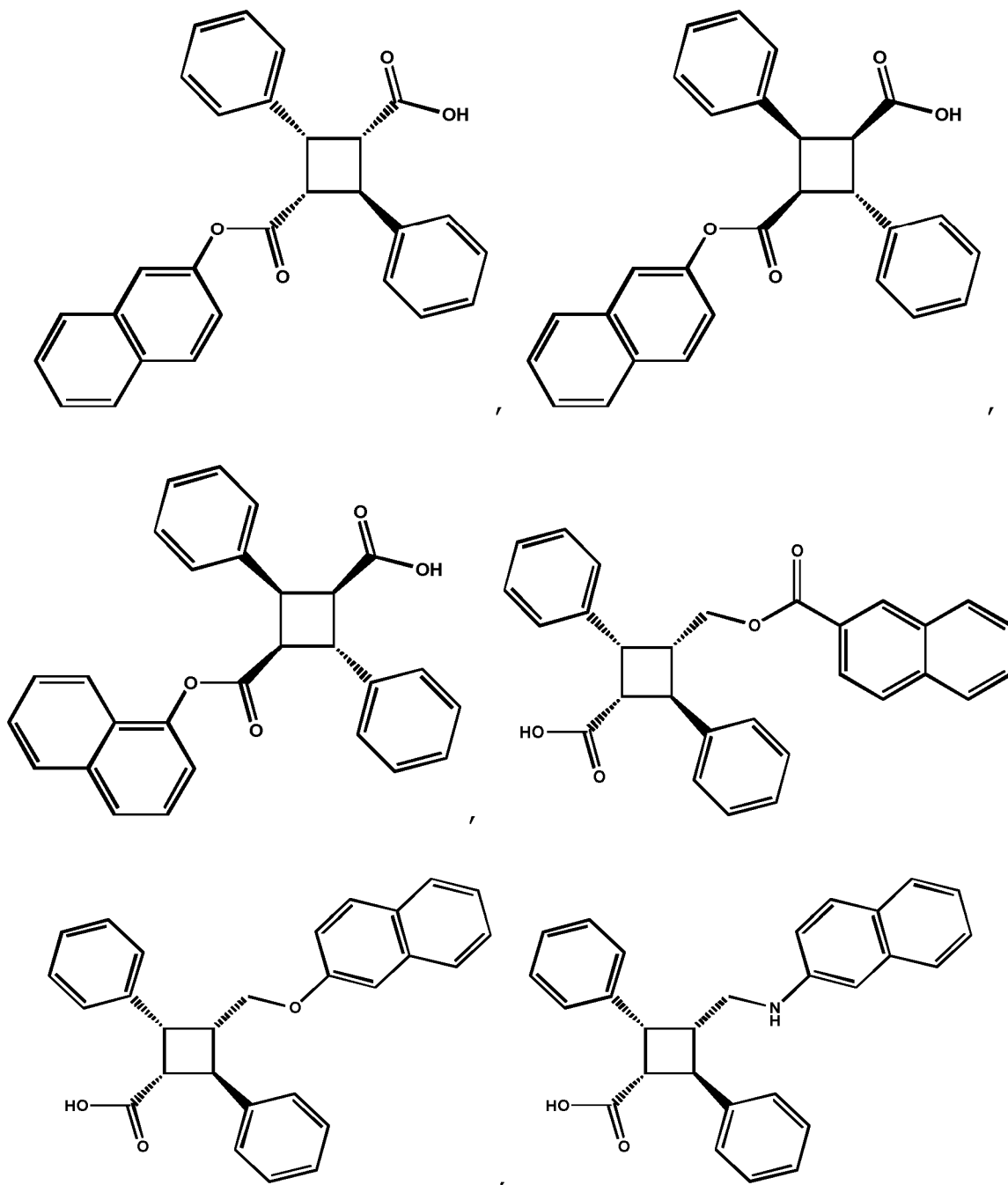
,

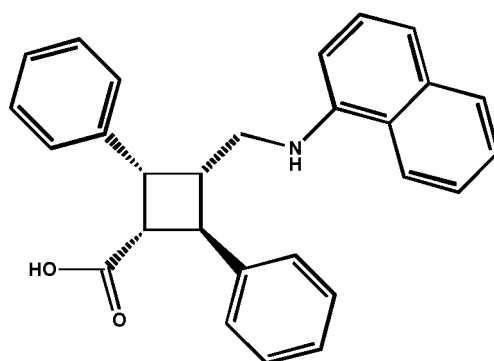
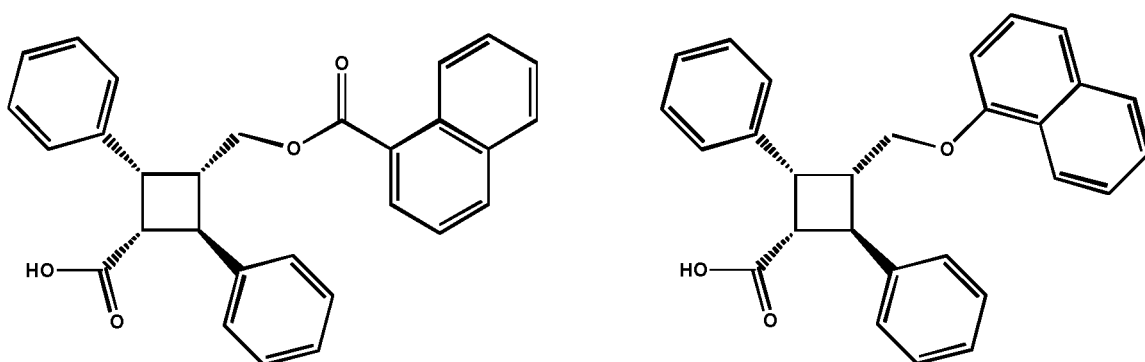






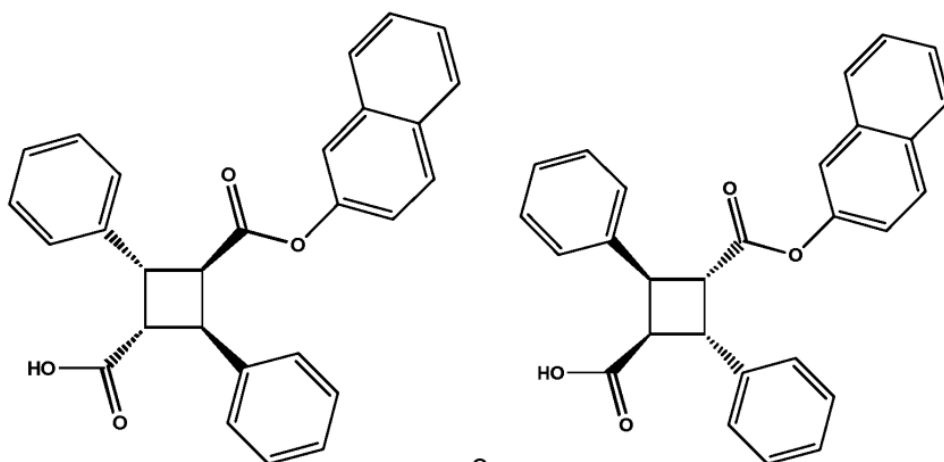
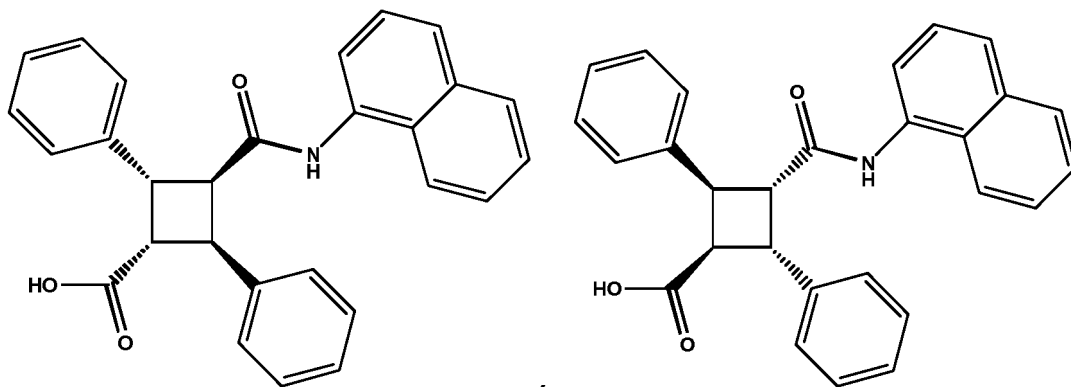
En una realización particular de la invención, el compuesto tiene la siguiente estructura:





o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

También se describe el compuesto que tiene la estructura:

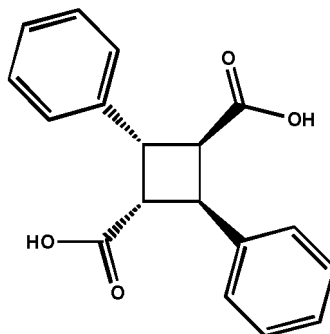


0

o un enantiómero o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

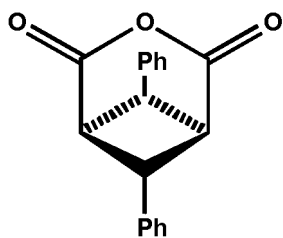
En otra realización principal, la presente invención proporciona un procedimiento para producir el compuesto de la presente invención que comprende:

(a) poner en contacto un compuesto que tiene la estructura:

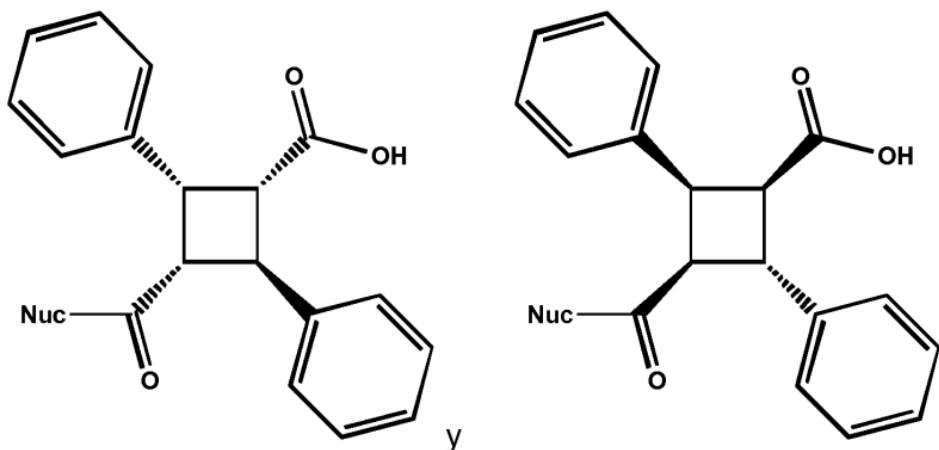


5

con anhídrido acético en presencia de acetato de sodio para producir un compuesto que tiene la estructura:

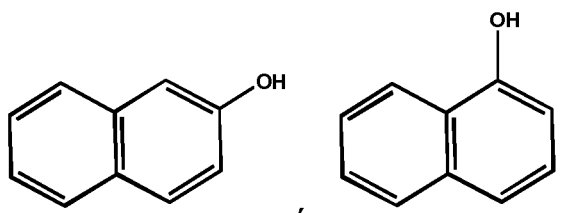


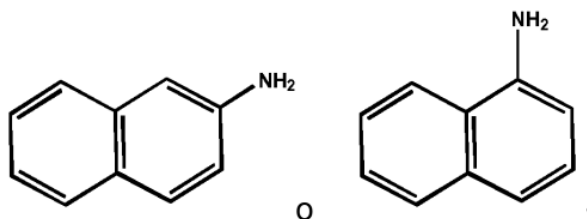
(b) hacer reaccionar el producto de la etapa (a) con un nucleófilo (Nuc) en un primer disolvente adecuado en presencia de una base de amina para producir una mezcla de enantiómeros que tienen las estructuras:



10

En una realización particular del procedimiento de la invención, el nucleófilo usado en la etapa (b) es



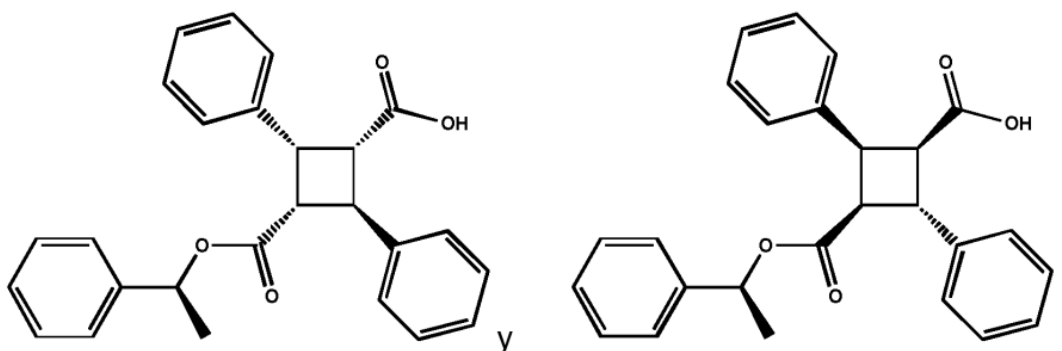


En otra realización particular del procedimiento de la invención, el nucleófilo utilizado en la etapa (b) es un nucleófilo quiral.

En algunas realizaciones, el nucleófilo utilizado en la etapa (b) es (S)-(-)-1-feniletanol.

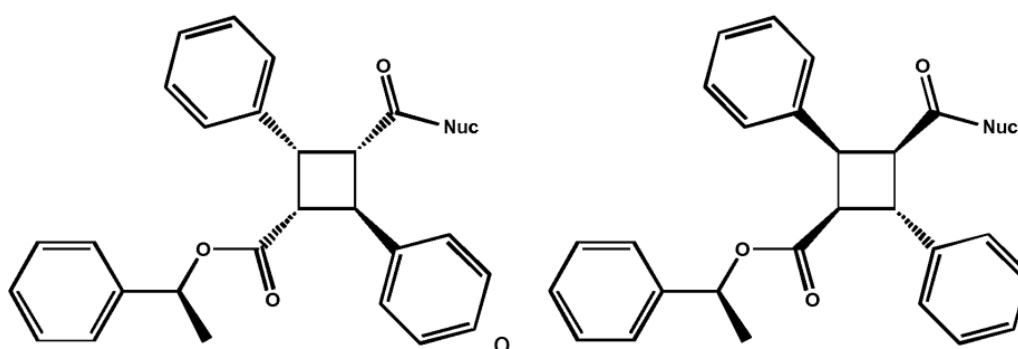
- 5 En algunas realizaciones, el procedimiento comprende además separar los productos diastereoméricos de la etapa (b).

En algunas realizaciones, los productos de la etapa (b) son

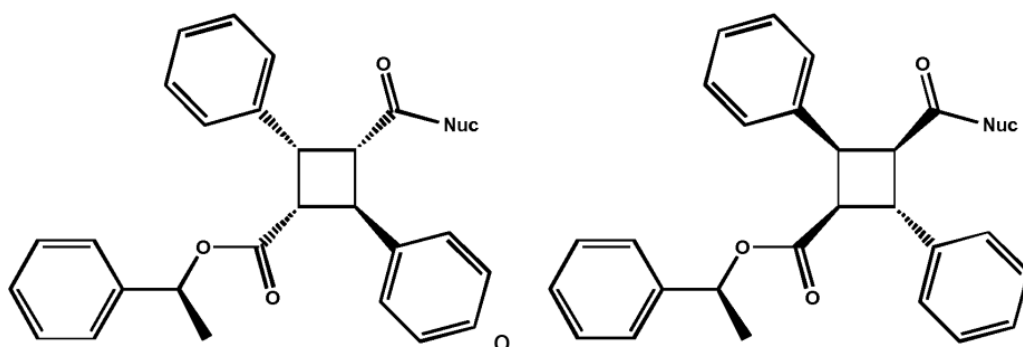


En algunas realizaciones, el procedimiento comprende además

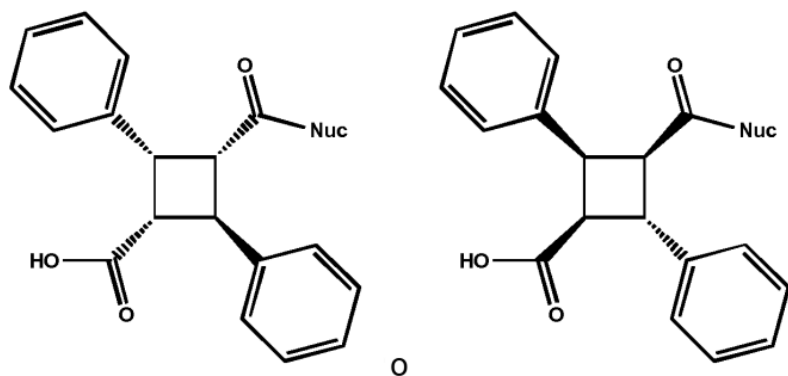
- 10 (c) separar los productos diastereoméricos de la etapa (b) para producir compuestos enantiopuros que tienen la estructura:



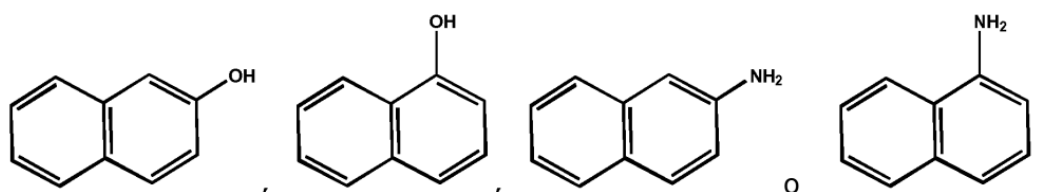
(d) hacer reaccionar un producto de la etapa (c) con un reactivo de acoplamiento en presencia de un nucleófilo en un segundo disolvente adecuado para producir compuestos enantiopuros que tengan la estructura:



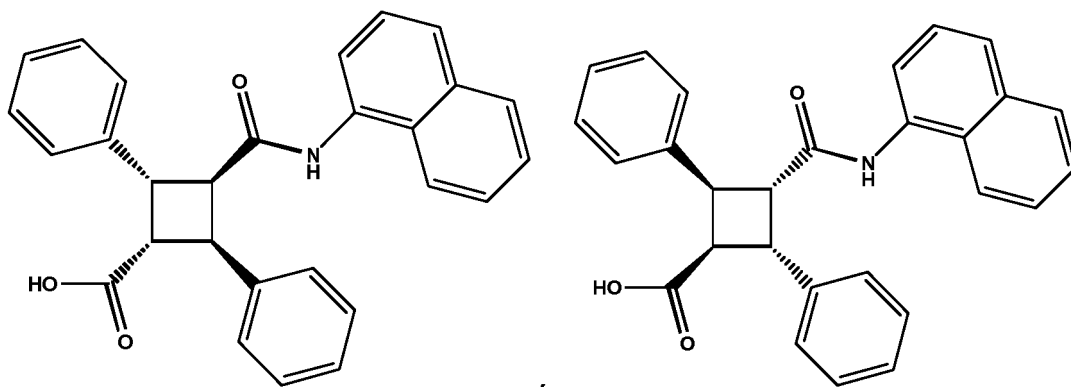
(e) hacer reaccionar el producto de la etapa (d) con hidrógeno en presencia de paladio sobre carbono para producir un compuesto enantiopuro que tiene la estructura:

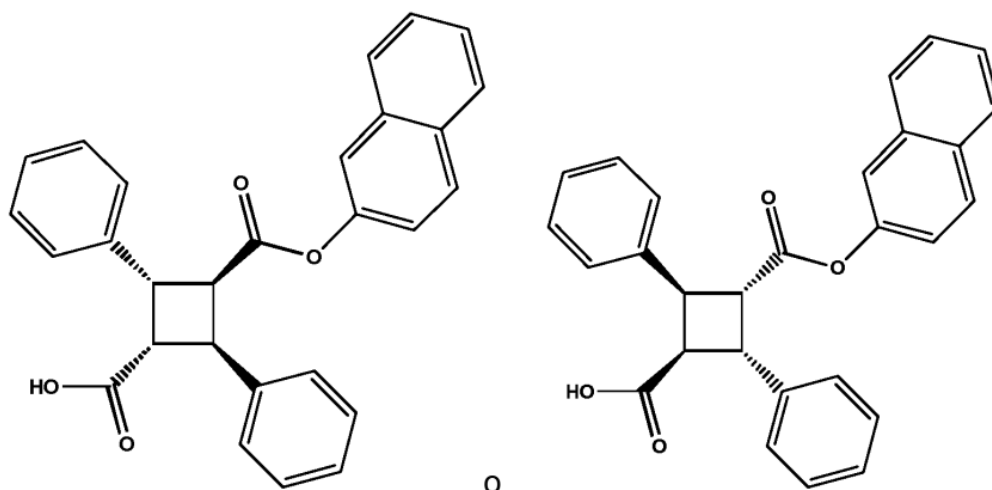


5 En algunas realizaciones, el nucleófilo usado en la etapa (d) es



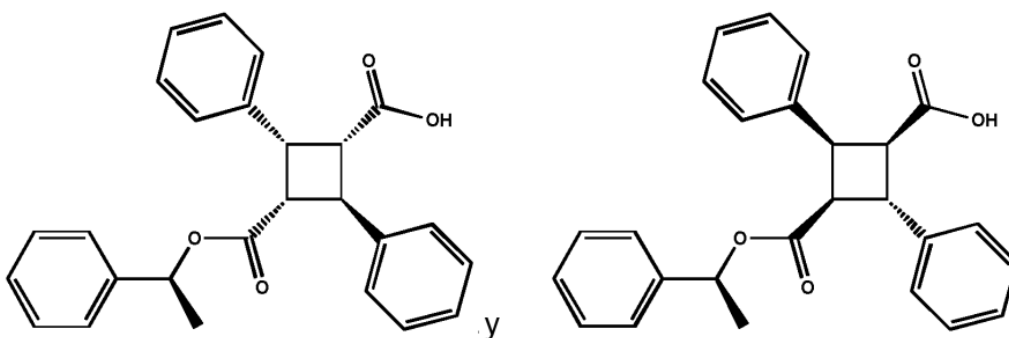
En algunas realizaciones del procedimiento anterior, el compuesto producido tiene la estructura:





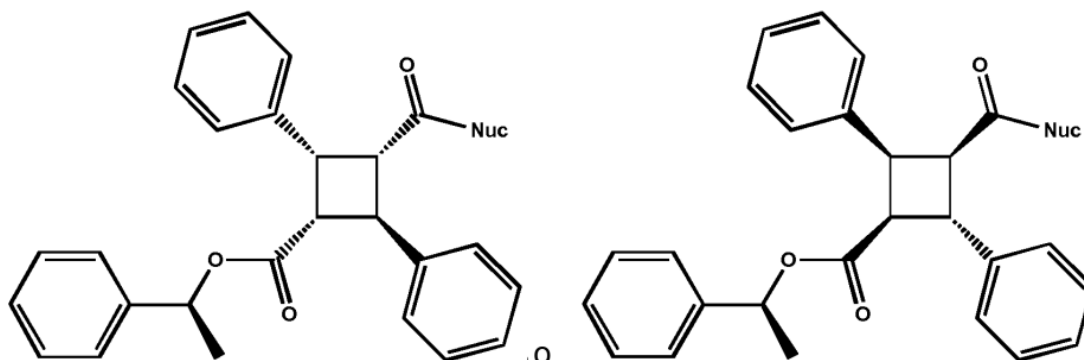
o un enantiómero del mismo.

En una realización particular del procedimiento de la invención, los productos de la etapa (b) son

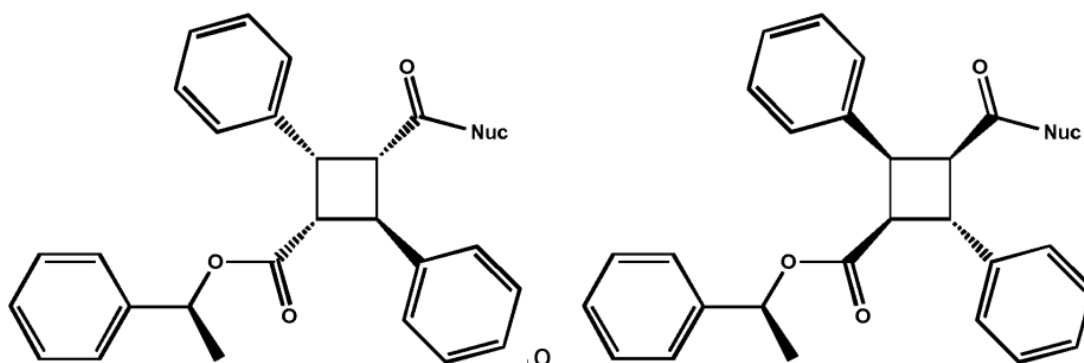


5 y el nucleófilo en la etapa (b) es (S)-(-)-1-feniletanol; y que además comprende

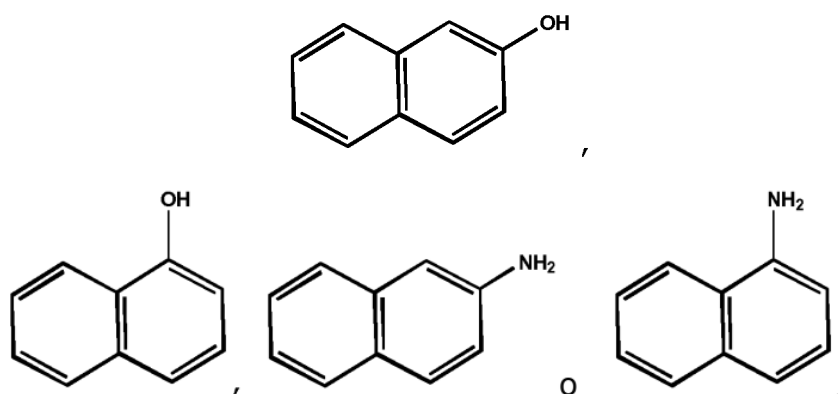
(c) separar los productos diastereoméricos de la etapa (b) para producir compuestos enantiopuros que tienen la estructura:



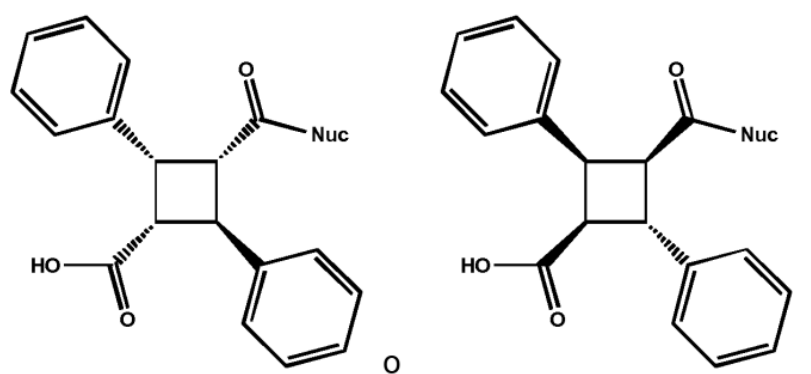
10 (d) hacer reaccionar un producto de la etapa (c) con un reactivo de acoplamiento en presencia de un nucleófilo (Nuc) en un segundo disolvente adecuado para producir compuestos enantiopuros que tienen la estructura:



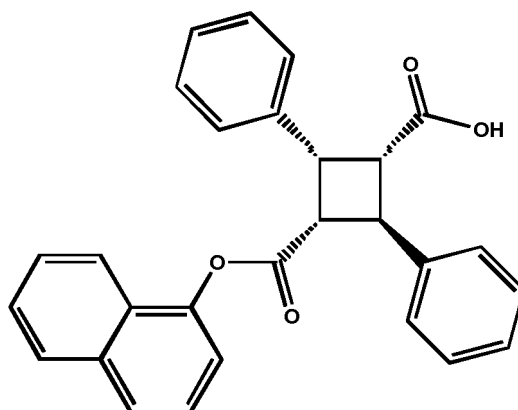
en la que el nucleófilo en la etapa (d) es



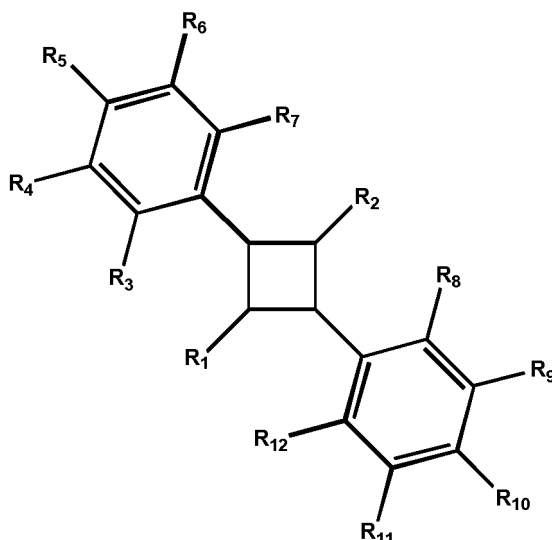
- 5 (e) hacer reaccionar el producto de la etapa (d) con hidrógeno en presencia de paladio sobre carbono para producir un compuesto enantiopuro que tiene la estructura:



en la que el compuesto enantiopuro producido en la etapa (e) es distinto de



También se describe un compuesto para su uso en la inhibición de la actividad de una proteína de unión a ácidos grasos (FABP) que comprende poner en contacto la FABP con el compuesto que tiene la estructura:



5 en la que

R₁ y R₂ son diferentes y son cada uno -C(=O)R₁₃, -C(=O)OR₁₃, -C(=O)NR₁₃R₁₄, -alquil-C(=O)R₁₃, -alquil-C(=O)OR₁₃, -alquil-C(=O)NR₁₃R₁₄, -alquil-OC(=O)OR₁₃, -alquil-OC(=O)R₁₃, -alquil-OR₁₃, -alquilo-NR₁₃R₁₄, -alquil-NHC(=O)R₁₃, -alquil-NHC(=O)OR₁₃, -alquil-NHC(=O)R₁₃, -alquil-NHC(=O)NR₁₃R₁₄, -alquil-NHC(=S)NR₁₃R₁₄, -alquil-NHC(=NR₁₃)NR₁₃R₁₄, -C(-OH)C(=O)OR₁₃, -C(=O)C(=O)OR₁₃ o -C=C-R₁₃,

10 en la que R₁₃ y R₁₄ son cada uno, independientemente, H, CF₃, alquilo C₁₋₁₀, alqueno C₂₋₁₀, alquino C₂₋₁₀, heteroalquilo, cicloalquilo, arilo, heteroarilo, heterociclilo o se combinan para formar un cicloalquilo o heterociclilo;

R₃, R₄, R₅, R₆, R₇, R₈, R₉, R₁₀, R₁₁ y R₁₂ son cada uno independientemente, H, halógeno, -NO₂, -CN, -NHR₁₅, -NR₁₅R₁₆, -SR₁₅, -SO₂R₁₅, -OR₁₅, -CO₂R₁₅, CF₃, -alquil-NHR₁₅, -alquil-NHR₁₅R₁₆, -alquil-OR₁₅, alquilo C₁₋₁₀, alqueno C₂₋₁₀, alquino C₂₋₁₀, arilo, heteroarilo o heterociclilo;

15 en la que R₁₅ y R₁₆ son cada uno, independientemente, H, CF₃, alquilo C₁₋₁₀, alqueno C₂₋₁₀, alquino C₂₋₁₀, heteroalquilo, arilo, heteroarilo o heterociclilo;

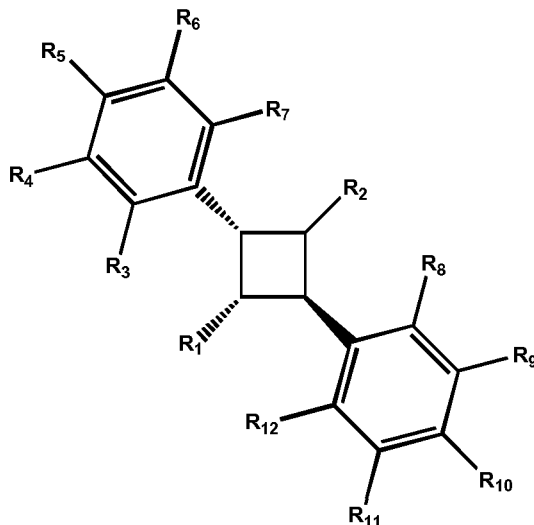
cuando uno de R₁ o R₂ es -C(=O)OH o -C(=O)OCH₃, el otro de R₁ o R₂ es distinto de -C(=O)OR₁₃ cuando R₁₃ es alquilo, heteroalquilo, fenilo o bencilo sustituido, -C(=O)NHR₁₃R₁₄ cuando uno de R₁₃ o R₁₄ es -H, fenilo o fenilo sustituido y el otro es -H, o -C(=O)NR₁₃R₁₄ cuando R₁₃ y R₁₄ se combinan para formar una piperidina o morfolina;

20 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

También se describe el compuesto para su uso en la inhibición de la actividad de una proteína de unión a ácidos grasos (FABP), en la que cuando uno de R₁ o R₂ es -C(=O)OH o -C(=O)OCH₃ y R₃, R₄, R₅, R₆, R₇, R₈, R₉, R₁₀, R₁₁ y R₁₂ son cada uno H, el otro de R₁ o R₂ es distinto de -C(=O)OR₁₃ cuando R₁₃ es alquilo, heteroalquilo, fenilo o bencilo sustituido, -C(=O)NHR₁₃R₁₄ cuando uno de R₁₃ o R₁₄ es -H, fenilo o fenilo sustituido y el otro es -H, o -C(=O)NR₁₃R₁₄ cuando R₁₃ y R₁₄ se combinan para formar una piperidina o morfolina.

En algunas realizaciones del compuesto para su uso en la inhibición de la actividad de una proteína de unión a ácidos

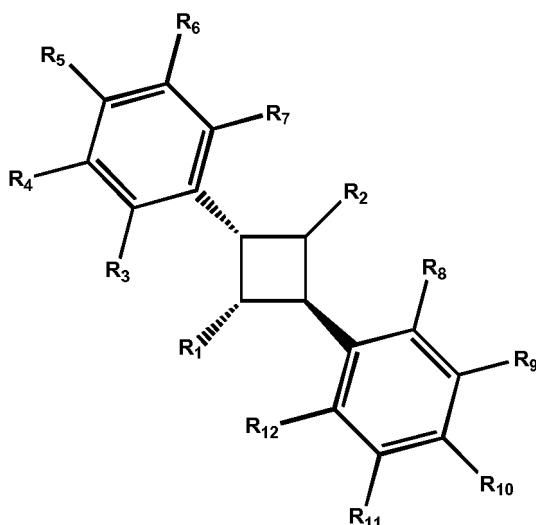
grasos (FABP), en el que el compuesto tiene la estructura:



en la que

- 5 R_1 y R_2 son diferentes y son cada uno $-C(=O)R_{13}$, $-C(=O)OR_{13}$, $-C(=O)NR_{13}R_{14}$, $-\text{alquil}-C(=O)R_{13}$, $-\text{alquil}-C(=O)OR_{13}$, $-\text{alquil}-C(=O)NR_{13}R_{14}$, $-\text{alquil}-OC(=O)OR_{13}$, $-\text{alquil}-OC(=O)R_{13}$, $-\text{alquil}-OR_{13}$, $-\text{alquilo}-NR_{13}R_{14}$, $-\text{alquil}-NHC(=O)R_{13}$, $-\text{alquil}-NHC(=O)OR_{13}$, $-\text{alquil}-NHC(=O)R_{13}$, $-\text{alquil}-NHC(=O)NR_{13}R_{14}$, $-\text{alquil}-NHC(=S)NR_{13}R_{14}$, $-\text{alquil}-NHC(=NR_{13})NR_{13}R_{14}$, $-C(-OH)C(=O)OR_{13}$, $-C(=O)C(=O)OR_{13}$ o $-C=C-R_{13}$, en la que R_{13} y R_{14} son cada uno, independientemente, H, CF_3 , alquilo C_{1-10} , alqueno C_{2-10} , alquino C_{2-10} , heteroalquilo, cicloalquilo, arilo, heteroarilo, heterociclilo o se combinan para formar un cicloalquilo o heterociclilo;
- 10 R_3 , R_4 , R_5 , R_6 , R_7 , R_8 , R_9 , R_{10} , R_{11} y R_{12} son cada uno independientemente, H, halógeno, $-NO_2$, $-CN$, $-NHR_{15}$, $-NR_{15}R_{16}$, $-SR_{15}$, $-SO_2R_{15}$, $-OR_{15}$, $-CO_2R_{15}$, CF_3 , $-\text{alquilo}-NR_{15}R_{16}$, $-\text{alquil}-OR_{15}$, alquilo C_{1-10} , alqueno C_{2-10} , alquino C_{2-10} , arilo, heteroarilo o heterociclilo; en la que R_{15} y R_{16} son cada uno, independientemente, H, CF_3 , alquilo C_{1-10} , alqueno C_{2-10} , alquino C_{2-10} , heteroalquilo, cicloheteroalquilo, arilo, heteroarilo o heterociclilo;
- 15 cuando uno de R_1 o R_2 es $-C(=O)OH$ y R_3 , R_4 , R_5 , R_6 , R_7 , R_8 , R_9 , R_{10} , R_{11} y R_{12} son cada uno H, el otro de R_1 o R_2 es distinto de $-C(=O)OR_{13}$ cuando R_{13} es $-CH_3$, $-CH_2CH_3$, $-(CH_2)_4CH_3$, $-(CH_2)_7CH_3$, $-CH_2(CH_3)_2$, $-CH_2C(O)CH_3$, toliilo, 1-Naftol o propil 1-bromo-1-metilpropanoiloibutil éster, o $-C(=O)NR_{13}R_{14}$ cuando uno de R_{13} o R_{14} es fenilo y el otro es $-H$, o ambos R_{13} y R_{14} son $-H$; y
- 20 cuando uno de R_1 o R_2 es $-C(=O)OCH_3$ y R_3 , R_4 , R_5 , R_6 , R_7 , R_8 , R_9 , R_{10} , R_{11} y R_{12} son cada uno H, el otro de R_1 o R_2 es distinto de $-C(=O)NR_{13}R_{14}$ cuando uno de R_{13} y R_{14} es $-H$ y el otro es (2-metilmercapto)fenilo;
- o un enantiómero o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

También se describe el compuesto para su uso en la inhibición de la actividad de una proteína de unión a ácidos grasos (FABP), en el que el compuesto tiene la estructura:



en la que

R₁ y R₂ son diferentes y son cada uno -C(=O)R₁₃, -C(=O)OR₁₃, -C(=O)NR₁₃R₁₄, -alquil-C(=O)R₁₃, -alquil-C(=O)OR₁₃, -alquil-C(=O)NR₁₃R₁₄, -alquil-OC(=O)OR₁₃, -alquil-OC(=O)R₁₃, -alquil-OR₁₃, -alquilo-NR₁₃R₁₄, -alquil-NHC(=O)R₁₃, -alquil-NHC(=O)OR₁₃, -alquil-NHC(=O)R₁₃, -alquil-NHC(=O)NR₁₃R₁₄, -alquil-NHC(=S)NR₁₃R₁₄, -alquil-NHC(=NR₁₃)NR₁₃R₁₄, -C(OH)C(=O)OR₁₃, -C(=O)C(=O)OR₁₃ o -C=C-R₁₃, en la que R₁₃ y R₁₄ son cada uno, independientemente, H, CF₃, alquilo C₁₋₁₀, alqueno C₂₋₁₀, alquino C₂₋₁₀, heteroalquilo, cicloalquilo, arilo, heteroarilo, heterociclilo o se combinan para formar un cicloalquilo o heterociclilo;

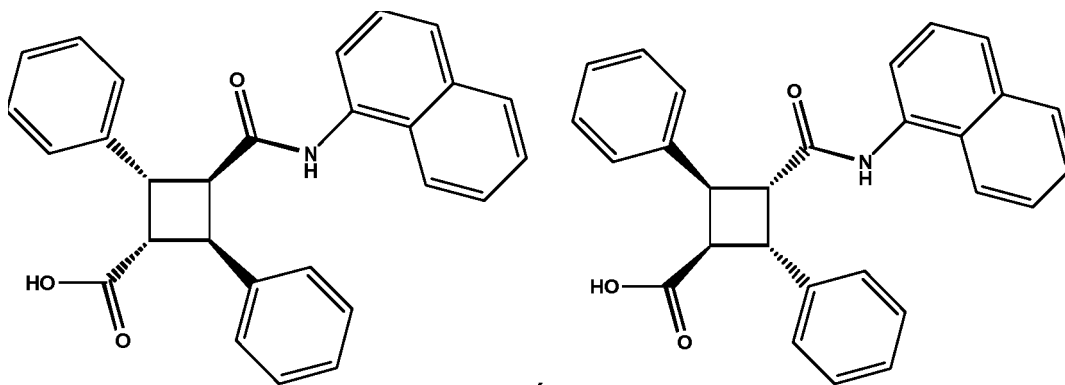
R₃, R₄, R₅, R₆, R₇, R₈, R₉, R₁₀, R₁₁ y R₁₂ son cada uno independientemente, H, halógeno, -NO₂, -CN, -NHR₁₅, -NR₁₅R₁₆, -SR₁₅, -SO₂R₁₅, -OR₁₅, -CO₂R₁₅, CF₃, -alquil-NHR₁₅, -alquil-NHR₁₅R₁₆, -alquil-OR₁₅, alquilo C₁₋₁₀, alqueno C₂₋₁₀, alquino C₂₋₁₀, arilo, heteroarilo o heterociclilo; en la que R₁₅ y R₁₆ son cada uno, independientemente, H, CF₃, alquilo C₁₋₁₀, alqueno C₂₋₁₀, alquino C₂₋₁₀, heteroalquilo, cicloheteroalquilo, arilo, heteroarilo o heterociclilo;

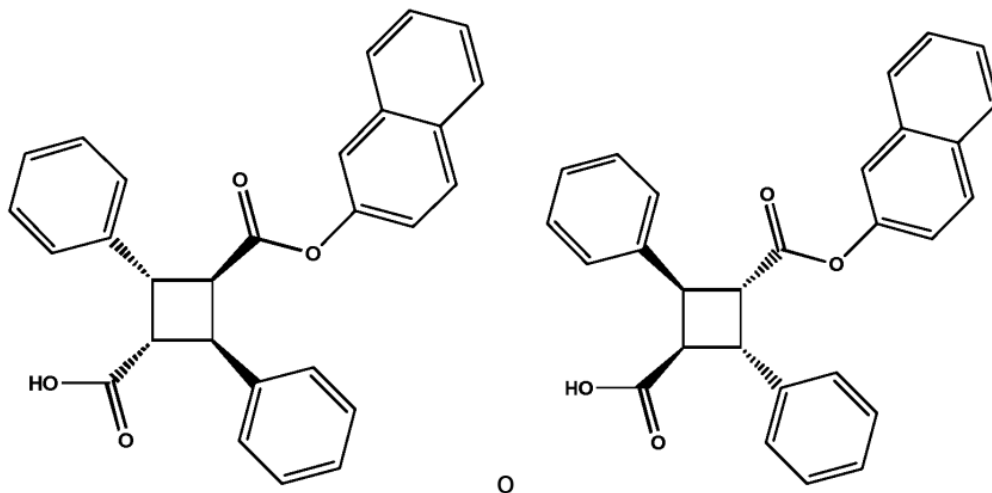
cuando uno de R₁ o R₂ es -C(=O)OH y R₃, R₄, R₅, R₆, R₇, R₈, R₉, R₁₀, R₁₁ y R₁₂ son cada uno H, el otro de R₁ o R₂ es distinto de -C(=O)OR₁₃ cuando R₁₃ es -CH₃, -CH₂CH₃, toli- o propil-1-bromo-1-metilpropanoiloibutí éster, o -C(=O)NR₁₃R₁₄ cuando uno de R₁₃ o R₁₄ es fenilo y el otro es -H, o ambos R₁₃ y R₁₄ son -H; y

cuando uno de R₁ o R₂ es -C(=O)OCH₃ y R₃, R₄, R₅, R₆, R₇, R₈, R₉, R₁₀, R₁₁ y R₁₂ son cada uno H, el otro de R₁ o R₂ es distinto de -C(=O)NR₁₃R₁₄ cuando uno de R₁₃ y R₁₄ es -H y el otro es (2-metilmercapto)fenilo;

o un enantiómero o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

En algunas realizaciones de cualquiera de los compuestos anteriores para su uso, el compuesto que tiene la estructura:





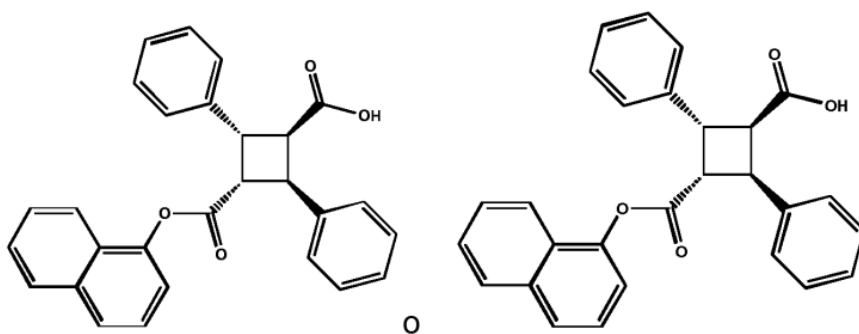
o un enantiómero o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

En algunas realizaciones del compuesto para su uso en la inhibición de la actividad de una proteína de unión a ácidos grasos (FABP), en el que el compuesto inhibe la unión de un ligando de FABP a la FABP.

- 5 En algunas realizaciones del compuesto para su uso en la inhibición de la actividad de una proteína de unión a ácidos grasos (FABP), en el que el ligando de FABP es un ligando endocannabinoide.

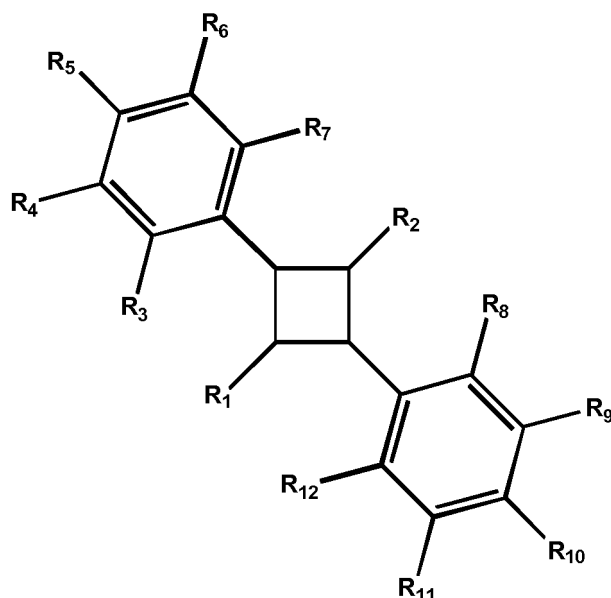
En algunas realizaciones del compuesto para su uso en la inhibición de la actividad de una proteína de unión a ácidos grasos (FABP), en el que el ligando de FABP es anandamida (AEA) o 2-araquidonoilglicerol (2-AG).

- 10 En una realización, un compuesto para identificar un agente que inhibe la actividad de una proteína de unión a ácidos grasos (FABP) que comprende poner en contacto una proteína de unión a ácidos grasos (FABP) expresada en el SNC con el agente y, por separado, con el compuesto que tiene la estructura



y comparar la actividad inhibidora de FABP del agente con la actividad inhibidora de FABP del compuesto para identificar un agente en el que la actividad inhibidora de FABP es mayor que la del compuesto.

- 15 También se describe un compuesto para su uso en la inhibición de la actividad de una proteína de unión a ácidos grasos (FABP) que comprende poner en contacto la FABP con el compuesto que tiene la estructura:

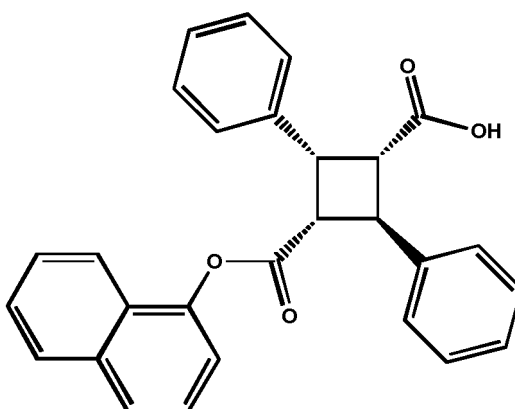


en la que

- 5 R₁ y R₂ son cada uno independientemente -C(=O)R₁₃, -C(=O)OR₁₃, -C(=O)NR₁₃R₁₄, -alquil-C(=O)R₁₃, -alquil-C(=O)OR₁₃, -alquil-C(=O)NR₁₃R₁₄, -alquil-OC(=O)OR₁₃, -alquil-OC(=O)R₁₃, -alquil-OR₁₃, -alquilo-NR₁₃R₁₄, -alquil-NHC(=O)R₁₃, -alquil-NHC(=O)OR₁₃, -alquil-NHC(=O)R₁₃, -alquil-NHC(=O)NR₁₃R₁₄, -alquil-NHC(=S)NR₁₃R₁₄, -alquil-NHC(=NR₁₃)NR₁₃R₁₄, -C(-OH)C(=O)OR₁₃, -C(=O)C(=O)OR₁₃ o -C=C-R₁₃,
 en la que R₁₃ y R₁₄ son cada uno, independientemente, H, CF₃, alquilo C₁₋₁₀, alquenilo C₂₋₁₀, alquinilo C₂₋₁₀, heteroalquilo, cicloalquilo, arilo, heteroarilo, heterociclilo o se combinan para formar un cicloalquilo o heterociclilo;
 10 R₃, R₄, R₅, R₆, R₇, R₈, R₉, R₁₀, R₁₁ y R₁₂ son cada uno independientemente, H, halógeno, -NO₂, -CN, -NHR₁₅, -NR₁₅R₁₆, -SR₁₅, -SO₂R₁₅, -OR₁₅, -CO₂R₁₅, CF₃, -alquil-NHR₁₅, -alquil-NHR₁₅R₁₆, -alquil-OR₁₅, alquilo C₁₋₁₀, alquenilo C₂₋₁₀, alquinilo C₂₋₁₀, arilo, heteroarilo o heterociclilo;
 en la que R₁₅ y R₁₆ son cada uno, independientemente, H, CF₃, alquilo C₁₋₁₀, alquenilo C₂₋₁₀, alquinilo C₂₋₁₀, heteroalquilo, arilo, heteroarilo o heterociclilo;
 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

- 15 En otra realización principal, la invención comprende el compuesto de la invención para su uso en la inhibición de la actividad de una proteína de unión a ácidos grasos (FABP).

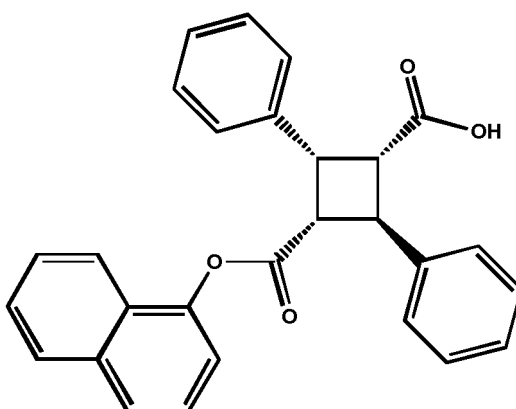
En otra realización principal, la presente invención proporciona un compuesto que tiene la estructura:



para su uso en la inhibición de la actividad de una proteína de unión a ácidos grasos (FABP).

- 20 En una realización particular de la invención, el compuesto para su uso inhibe la unión de un ligando de FABP a la FABP; o inhibe la unión de un ligando endocannabinoide a una FABP; o inhibe la unión de un ligando de anandamida (AEA) a una FABP; o inhibe la unión de un ligando de 2-araquidonoilglicerol (2-AG) a una FABP.

En otra realización principal, la presente invención proporciona una composición farmacéutica que comprende el compuesto que tiene la estructura:

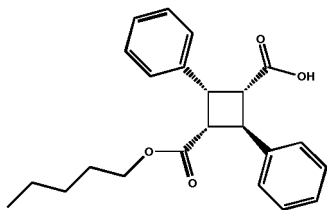
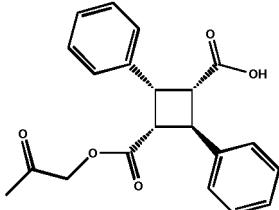


y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

Los siguientes compuestos están disponibles en ChemDiv (San Diego, CA, EE. UU.):

Estructura	Número de identificación en ChemDiv
	8009-2334
	8009-3434
	8010-1995
	8010-1996
	8010-1997

(continuación)

Estructura	Número de identificación en ChemDiv
	8008-6749
	8008-8584

En algunas realizaciones, un compuesto para su uso en el tratamiento de un trastorno neurológico afecta al menos a uno del movimiento, la memoria, el estado de ánimo, el apetito, la nocicepción, la regulación endocrina, la termorregulación, la percepción sensorial o las funciones cognitivas.

En algunas realizaciones, un compuesto para su uso en el tratamiento de un trastorno neurológico asociado con la drogadicción, la depresión, el comportamiento compulsivo, el dolor neuropático o un trastorno del movimiento.

En algunas realizaciones, un compuesto para su uso en el tratamiento de la drogadicción, la depresión, el comportamiento compulsivo, dolor neuropático, el dolor inflamatorio o un trastorno del movimiento.

En algunas realizaciones, un compuesto para su uso en el tratamiento del dolor, el dolor neuropático o el dolor inflamatorio.

Tal como se usa en el presente documento, la expresión "endocannabinoides" incluye cualquier molécula que activa los receptores cannabinoides. Los ejemplos de tales receptores son CB1 y CB2. Los ejemplos de endocannabinoides son araquidonoil etanolamida (AEA) y 2-araquidonoil glicerol (2-AG).

Tal como se usa en el presente documento, la expresión "proteína de unión a ácidos grasos" o "FABP" se refiere a las proteínas de unión a ácidos grasos (FABP) que funcionan como transportadoras intracelulares que transportan los cannabinoides (y, por extensión, las amidas de ácidos grasos (FAA)) a FAAH, donde los cannabinoides se hidrolizan y degradan. Además, la captación de endocannabinoides (y por extensión FAA) por parte de la célula y la posterior hidrólisis de endocannabinoides (y por extensión FAA) se ven potenciados por las FABP, e inhibir la interacción de endocannabinoides (y por extensión FAA) con las FABP reduce la captación y la hidrólisis de endocannabinoides (y por extensión FAA). Las FABPS incluyen, por ejemplo, proteína 1 de unión a ácidos grasos (FABP 1), proteína 2 de unión a ácidos grasos (FABP 2), proteína 3 de unión a ácidos grasos (FABP 3), proteína 4 de unión a ácidos grasos (FABP 4), proteína 5 de unión a ácidos grasos (FABP 5), proteína 6 de unión a ácidos grasos (FABP 6), proteína 7 de unión a ácidos grasos (FABP 7), proteína 8 de unión a ácidos grasos (FABP 8), proteína 9 de unión a ácidos grasos (FABP 9), proteína 10 de unión a ácidos grasos (FABP 10), proteína 11 de unión a ácidos grasos (FABP 11), proteína de unión a ácidos grasos similar a 5 (FABP 1 similar a 5), proteína 2 de unión a ácidos grasos similar a 5 (FABP 2 similar a 5), proteína 3 de unión a ácidos grasos similar a 5 (FABP 3 similar a 5), proteína 4 de unión a ácidos grasos similar a 5 (FABP 4 similar a 5), proteína 5 de unión a ácidos grasos similar a 5 (FABP 5 similar a 5), proteína 6 de unión a ácidos grasos similar a 5 (FABP 6 similar a 5) y proteína 7 de unión a ácidos grasos similar a 5 (FABP 7 similar a 5) (véase Chmurzynska y col., 2006 y la publicación de solicitud internacional PCT N.º WO 2010/083532 A1).

Tal como se usa en el presente documento, la expresión "agente terapéutico" se refiere a cualquier agente utilizado para tratar una enfermedad o que proporciona un efecto terapéutico beneficioso para un sujeto.

Tal como se usa en el presente documento, la frase "inhibe la interacción" se emplea en el presente documento para hacer referencia a cualquier interrupción, parcial o total, del efecto natural de las FABP en el metabolismo de los endocannabinoides.

Tal como se usa en el presente documento, el término "actividad" se refiere a la activación, producción, expresión, síntesis, efecto intercelular y/o efecto patológico o aberrante de la molécula de referencia, ya sea dentro y/o fuera de una célula. Dichas moléculas incluyen, pero sin limitación, citocinas, enzimas, factores de crecimiento, profactores de

- crecimiento, factores de crecimiento activos y proenzimas. Las moléculas tales como citocinas, enzimas, factores de crecimiento, profactores de crecimiento, factores de crecimiento activos y proenzimas se pueden producir, expresar o sintetizar dentro de una célula donde pueden ejercer un efecto. Dichas moléculas también pueden transportarse fuera de la célula a la matriz extracelular, donde pueden inducir un efecto sobre la matriz extracelular o en una célula vecina.
- 5 Se entiende que la activación de citocinas inactivas, las enzimas y proenzimas pueden aparecer dentro y/o fuera de una célula y que tanto las formas inactivas como las activas pueden estar presentes en cualquier punto dentro y/o fuera de una célula. También se entiende que las células pueden poseer niveles basales de tales moléculas para la función normal y que niveles anormalmente altos o bajos de tales moléculas activas pueden conducir a efectos patológicos o aberrantes que pueden corregirse mediante intervención farmacológica.
- 10 Tal como se usa en el presente documento, "tratar" significa reducir, ralentizar, detener, prevenir, revertir o de alguna manera mejorar la progresión de una enfermedad o trastorno o un síntoma de la enfermedad o trastorno.
- En algunas realizaciones, los compuestos de la presente invención incluyen todos los hidratos, solvatos y complejos de los compuestos utilizados por la presente invención.
- 15 En algunas realizaciones, si un centro quiral u otra forma de centro isomérico está presente en un compuesto de la presente invención, se pretende todas las formas de tal isómero o isómeros, incluidos enantiómeros y diastereómeros, estén cubiertos por el presente documento.
- En algunas realizaciones, si un centro quiral u otra forma de centro isomérico está presente en un compuesto de la presente invención, se pretende que solo las formas enantioméricas estén cubiertas por el presente documento.
- 20 Los compuestos que contienen un centro quiral pueden usarse como una mezcla racémica, una mezcla enriquecida enantioméricamente o la mezcla racémica puede separarse usando técnicas bien conocidas y un enantiómero individual puede usarse solo. Los compuestos descritos en la presente invención están en forma racémica o como enantiómeros individuales.
- Tal como se usa en el presente documento, los "enantiómeros" son imágenes especulares no idénticas y no superponibles entre sí. Para cualquier compuesto quiral dado, solo existe un par de enantiómeros. Los enantiómeros se pueden separar usando técnicas conocidas, incluidos los descritos en Pure and Applied Chemistry 69, 1469-1474, (1997) IUPAC.
- 25 En los casos en los que los compuestos tienen dobles enlaces carbono-carbono insaturados, los isómeros cis (Z) y trans (E) están dentro del ámbito de la presente invención.
- 30 Los compuestos de la presente invención pueden tener formas tautoméricas espontáneas. En los casos en los que los compuestos pueden existir en formas tautoméricas, tales como los tautómeros ceto-enol, cada forma tautomérica se contempla como incluida dentro de la presente invención, ya sea que exista en equilibrio o predominantemente en una forma.
- 35 En las estructuras compuestas representadas en el presente documento, los átomos de hidrógeno no se muestran para los átomos de carbono que tienen menos de cuatro enlaces a átomos que no son de hidrógeno. Sin embargo, se entiende que existen suficientes átomos de hidrógeno en dichos átomos de carbono para satisfacer la regla del octeto.
- La presente invención también proporciona variantes isotópicas de los compuestos develados en el presente documento, incluyendo en los que el átomo isotópico es ^2H y/o en los que el átomo isotópico ^{13}C . Por consiguiente, en los compuestos proporcionados en el presente documento, el hidrógeno puede estar enriquecido en el isótopo de deuterio. Debe entenderse que la invención abarca todas esas formas isotópicas.
- 40 Se entiende que las estructuras descritas en las realizaciones de los compuestos para su uso anteriormente pueden ser las mismas que las estructuras de los compuestos descritos anteriormente.
- Se entiende que cuando se cita en el presente documento un intervalo numérico, la presente invención contempla cada número entero entre, e incluyendo, los límites superior e inferior, a menos que se indique otra cosa.
- 45 Excepto cuando se especifique lo contrario, si la estructura de un compuesto de la presente invención incluye un átomo de carbono asimétrico, se entiende que el compuesto ocurre como un racemato, mezcla racémica y enantiómero individual aislado. Todas estas formas isoméricas de estos compuestos están expresamente incluidas en la presente invención. Excepto cuando se especifique lo contrario, cada carbono estereogénico puede tener la configuración R o S. Debe entenderse en consecuencia que los isómeros que surgen de tal asimetría (por ejemplo, todos los enantiómeros y diastereómeros) están incluidos dentro del ámbito de la presente invención, a menos que se indique
- 50 lo contrario. Dichos isómeros se pueden obtener en forma sustancialmente pura mediante técnicas de separación clásicas y mediante síntesis estereoquímicamente controlada, como los descritos en "Enantiomers, Racemates and Resolutions" de J. Jacques, A. Collet y S. Wilen, Pub. John Wiley & Sons, NY, 1981. Por ejemplo, la resolución puede llevarse a cabo mediante cromatografía preparativa en una columna quiral.
- La presente invención también pretende incluir todos los isótopos de átomos que aparecen en los compuestos

desvelados en el presente documento. Los isótopos incluyen aquellos átomos que tienen el mismo número atómico pero diferentes números másicos. A modo de ejemplo general y sin limitación, los isótopos de hidrógeno incluyen tritio y deuterio. Los isótopos de carbono incluyen C-13 y C-14.

- 5 Cabe destacar que cualquier notación de carbono en las estructuras a lo largo de la presente solicitud, cuando se usa sin más notación, están destinados a representar todos los isótopos de carbono, tales como ^{12}C , ^{13}C o ^{14}C . Adicionalmente, cualquier compuesto que contenga ^{13}C o ^{14}C puede tener específicamente la estructura de cualquiera de los compuestos desvelados en el presente documento.

- 10 También cabe destacar que cualquier notación de un hidrógeno en las estructuras a lo largo de la presente solicitud, cuando se usa sin más notación, se pretende que represente todos los isótopos de hidrógeno, tales como ^1H , ^2H o ^3H . Adicionalmente, cualquier compuesto que contenga ^2H o ^3H puede tener específicamente la estructura de cualquiera de los compuestos desvelados en el presente documento. Los compuestos marcados isotópicamente pueden prepararse, generalmente, mediante técnicas convencionales conocidas por los expertos en la técnica usando reactivos marcados isotópicamente apropiados en lugar de los reactivos no marcados empleados.

- 15 En los compuestos utilizados en la presente invención, los sustituyentes pueden estar sustituidos o no sustituidos, a menos que se defina específicamente lo contrario.

- 20 Se entiende que los sustituyentes y los patrones de sustitución en los compuestos usados en la presente invención pueden ser seleccionados por un experto en la materia para proporcionar compuestos que sean químicamente estables y que puedan sintetizarse fácilmente mediante técnicas conocidas en la materia a partir de materiales de partida fácilmente disponibles. Si un sustituyente está sustituido con más de un grupo, se entiende que estos grupos múltiples pueden estar en el mismo carbono o en diferentes carbonos, siempre que resulte una estructura estable.

Al elegir los compuestos utilizados en la presente invención, un experto en la materia reconocerá que los diversos sustituyentes, es decir R_1 , R_2 , etc. deben elegirse de conformidad con principios bien conocidos de conectividad de estructura química.

- 25 Tal como se usa en el presente documento, "alquilo" incluye grupos hidrocarbonados alifáticos saturados de cadena lineal y ramificada que tienen el número especificado de átomos de carbono. Por tanto, $\text{C}_1\text{-C}_n$ como en "alquilo $\text{C}_1\text{-C}_n$ " se define de modo que incluya grupos individuales que tienen cada uno de ellos 1, 2, ..., $n-1$ o n carbonos en una disposición lineal o ramificada. Por ejemplo, $\text{C}_1\text{-C}_6$, como en "alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$ " se define de modo que incluya grupos individuales que tienen cada uno 1, 2, 3, 4, 5 o 6 carbonos en una disposición lineal o ramificada, e incluye, específicamente, metilo, etilo, n -propilo, isopropilo, n -butilo, t -butilo, pentilo, hexilo y octilo.

- 30 Tal como se usa en el presente documento, "alquenilo" se refiere a un radical hidrocarbonado no aromático, lineal o ramificado, que contiene al menos 1 enlace doble carbono-carbono y puede estar presente hasta el máximo número posible de enlaces dobles carbono-carbono no aromáticos. Por ejemplo, "alquenilo $\text{C}_2\text{-C}_6$ " significa un radical alquenilo que tiene 2, 3, 4, 5 o 6 átomos de carbono, y hasta 1, 2, 3, 4 o 5 dobles enlaces carbono-carbono respectivamente. Los grupos alquenilo incluyen etenilo, propenilo, butenilo.

- 35 El término "alquinilo" se refiere a un radical hidrocarbonado lineal o ramificado, que contiene al menos 1 enlace triple carbono-carbono y puede estar presente hasta el máximo número posible de enlaces triples carbono-carbono no aromáticos. Por tanto, "Alquinilo $\text{C}_2\text{-C}_6$ " significa un radical alquinilo que tiene 2 o 3 átomos de carbono y 1 enlace triple carbono-carbono, o que tiene 4 o 5 átomos de carbono y hasta 2 enlaces triples carbono-carbono, o que tiene 6 átomos de carbono y hasta 3 triples enlaces carbono-carbono. Los grupos alquinilo incluyen etinilo, propinilo y butinilo.

- 40 "Alquileno", "alquenileno" y "alquinileno" significarán, respectivamente, un radical alcano, alqueno y alquino divalente, respectivamente. Se entiende que un alquileno, alquenileno y alquinileno pueden ser lineales o ramificados.

Tal como se usa en el presente documento, "heteroalquilo" incluye grupos hidrocarbonados alifáticos saturados de cadena lineal y ramificada que tienen el número especificado de átomos de carbono y al menos 1 heteroátomo dentro de la cadena o rama.

- 45 Tal como se usa en el presente documento, se pretende que "heterociclo" o "heterociclilo" como se usa en el presente documento signifique un anillo no aromático de 5 a 10 miembros que contiene de 1 a 4 heteroátomos seleccionados del grupo que consiste en O, N y S, e incluye grupos bicíclicos. Por tanto, "heterociclilo" incluye, pero sin limitaciones, los siguientes: imidazolilo, piperazinilo, piperidinilo, pirrolidinilo, morfolinilo, tiomorfolinilo, tetrahidropirranilo, dihidropiperidinilo, tetrahidrotiofenilo. Si el heterociclo contiene un nitrógeno, se entiende que los correspondientes N-óxidos de los mismos también están abarcados por esta definición.

- 50 Tal como en el presente documento, "cicloalquilo" significará anillos cíclicos de alcanos de tres a ocho átomos de carbono totales, o cualquier número dentro de este intervalo (es decir, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo o ciclooctilo).

- 55 Tal como se usa en el presente documento, "monociclo" incluye cualquier anillo de carbono poliatómico estable de hasta 10 átomos y puede estar no sustituido o sustituido. Los ejemplos de tales elementos monocíclicos no aromáticos

incluyen, pero sin limitaciones: ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo y cicloheptilo. Los ejemplos de tales elementos monocíclicos aromáticos incluyen, pero sin limitaciones: fenilo.

Tal como se usa en el presente documento, "biciclo" incluye cualquier anillo de carbono poliatómico estable de hasta 10 átomos que se fusiona a un anillo de carbono poliatómico de hasta 10 átomos, estando cada anillo independientemente sustituido o no sustituido. Los ejemplos de tales elementos bicíclicos no aromáticos incluyen, pero sin limitaciones: decahidronaftaleno. Los ejemplos de tales elementos bicíclicos aromáticos incluyen, pero sin limitaciones: naftaleno.

Tal como se usa en el presente documento, se pretende que "arilo" significa cualquier anillo de carbono monocíclico, bicíclico o policíclico estable de hasta 10 átomos en cada anillo, en el que al menos un anillo es aromático, y puede estar no sustituido o sustituido. Los ejemplos de tales elementos arilo incluyen fenilo, p-toluenilo (4-metilfenilo), naftilo, tetrahidro-naftilo, indanilo, bifenilo, fenantrilo, antrilo o acenaftilo. En los casos en los que el sustituyente arilo es bicíclico y un anillo no es aromático, se entiende que la unión es a través del anillo aromático.

Tal como se usa en el presente documento, el término "policíclico" se refiere a estructuras de anillos fusionados múltiples insaturados o parcialmente insaturados, que pueden estar sin sustituir o sustituidos.

El término "alquilrilo" se refiere a grupos alquilo como se ha descrito anteriormente en los que uno o más enlaces de hidrógeno contenidos en los mismo se reemplazan por un enlace a un grupo arilo como se ha descrito anteriormente. Se entiende que un grupo "arilalquilo" está conectado a una molécula central a través de un enlace del grupo alquilo y que el grupo arilo actúa como un sustituyente en el grupo alquilo. Los ejemplos de restos arilalquilo incluyen, pero sin limitación, bencil(fenilmetilo), p-trifluorometilbencilo (4-trifluorometilfenilmetilo), 1-feniletilo, 2-feniletilo, 3-fenilpropilo, 2-fenilpropilo.

El término "heteroarilo", tal y como se usa en el presente documento, representa un anillo monocíclico, bicíclico o policíclico estable de hasta 10 átomos en cada anillo, en el que al menos un anillo es aromático y contiene de 1 a 4 heteroátomos seleccionados del grupo que consiste en O, N y S. Los grupos heteroarilo aromáticos bicíclicos incluyen anillos fenilo, piridina, pirimidina o piridizina que están (a) fusionados a un anillo heterocíclico aromático (insaturado) de 6 miembros que tiene un átomo de nitrógeno; (b) fusionados a un anillo heterocíclico aromático (insaturado) de 5 o 6 miembros que tiene dos átomos de nitrógeno; (c) fusionados a un anillo heterocíclico aromático (insaturado) de 5 miembros que tiene un átomo de nitrógeno junto con un átomo de oxígeno o un átomo de azufre; o (d) fusionado a un anillo heterocíclico aromático (insaturado) de 5 miembros que tiene un heteroátomo seleccionado de O, N o S. Los grupos heteroarilo dentro del ámbito de esta definición incluyen, pero sin limitación: benzoimidazolilo, benzofuranilo, benzofurazanilo, benzopirazolilo, benzotriazolilo, benzotiofenilo, benzoxazolilo, carbazolilo, carbolinilo, cinnolinilo, furanilo, indolinilo, indolilo, indolazinilo, indazolilo, isobenzofuranilo, isoindolilo, isoquinolilo, isotiazolilo, isoxazolilo, naftiridinilo, oxadiazolilo, oxazolilo, oxazolina, isoxazolina, oxetanilo, piranilo, pirazinilo, pirazolilo, piridazinilo, piridopiridinilo, piridazinilo, piridilo, pirimidilo, pirrolilo, quinoxalinilo, quinolilo, quinoxalinilo, tetrazolilo, tetrazolopiridilo, tiadiazolilo, tiazolilo, tienilo, triazolilo, azetidino, aziridinilo, 1,4-dioxanilo, hexahidroazepinilo, dihidrobenzoimidazolilo, dihidrobenzofuranilo, dihidrobenzotiofenilo, dihidrobenzoxazolilo, dihidrofuranilo, dihidroimidazolilo, dihidroindolilo, dihidroisooxazolilo, dihidroisotiazolilo, dihidrooxadiazolilo, dihidrooxazolilo, dihidropirazinilo, dihidropirazolilo, dihidropiridinilo, dihidropirimidinilo, dihidropirrolilo, dihidroquinolinilo, dihidrotetrazolilo, dihidrotiadiazolilo, dihidrotiazolilo, dihidrotienilo, dihidrotriazolilo, dihidroazetidino, metilendioxiobenzoilo, tetrahidrofuranilo, tetrahidrotienilo, acridinilo, carbazolilo, cinnolinilo, quinoxalinilo, pirrazolilo, indolilo, benzotriazolilo, benzotiazolilo, benzoxazolilo, isoxazolilo, isotiazolilo, furanilo, tienilo, benzotienilo, benzofuranilo, quinolinilo, isoquinolinilo, oxazolilo, isoxazolilo, indolilo, pirazinilo, piridazinilo, piridinilo, pirimidinilo, pirrolilo, tetrahidroquinolina. En los casos en que el sustituyente heteroarilo es bicíclico y un anillo no es aromático o no contiene heteroátomos, se entiende que la unión se realiza a través del anillo aromático o del anillo que contiene heteroátomos, respectivamente. Si el heteroarilo contiene átomos de nitrógeno, se entiende que los correspondientes N-óxidos de los mismos también están abarcados por esta definición.

El término "alquilheteroarilo" se refiere a grupos alquilo como se ha descrito anteriormente en los que uno o más enlaces al hidrógeno contenido en el mismo se reemplazan por un enlace a un grupo heteroarilo como se ha descrito anteriormente. Se entiende que un grupo "alquilheteroarilo" está conectado a una molécula central a través de un enlace del grupo alquilo y que el grupo heteroarilo actúa como un sustituyente en el grupo alquilo. Los ejemplos de restos alquilheteroarilo incluyen, pero sin limitación, $-\text{CH}_2-(\text{C}_5\text{H}_4\text{N})$, $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-(\text{C}_5\text{H}_4\text{N})$.

El término "heterociclo" o "heterocicilo" se refiere a un sistema de anillo monocíclico o policíclico que puede estar saturado o contiene uno o más grados de insaturación y contiene uno o más heteroátomos. Los heteroátomos preferidos incluyen N, O y/o S, incluidos N-óxidos, óxidos de azufre y dióxidos. Preferentemente, el anillo es de tres a diez miembros y está saturado o tiene uno o más grados de insaturación. El heterociclo puede estar no sustituido o sustituido, estando permitidos múltiples grados de sustitución. Dichos anillos pueden estar fusionados opcionalmente con uno o más de otros anillo(s) "heterocíclicos", anillo(s) heteroarilo, anillo(s) arilo o anillo(s) cicloalquilo. Los ejemplos de heterociclos incluyen, pero sin limitación, tetrahidrofuranilo, pirano, 1,4-dioxano, 1,3-dioxano, piperidina, piperazina, pirrolidina, morfolina, tiomorfolina, tetrahidrotiopirano, tetrahidrotiofeno, 1,3-oxatiolano.

Tal como se usa en el presente documento, el término "halógeno" se refiere a F, Cl, Br y I.

Los términos "sustitución", "sustituido" y "sustituyente" se refieren a un grupo funcional como se ha descrito anteriormente en el que uno o más enlaces a un átomo de hidrógeno contenido en el mismo se reemplazan por un enlace a átomos que no son de hidrógeno o de carbono, con la condición de que las valencias normales se mantengan y que la sustitución dé como resultado un compuesto estable. Los grupos sustituidos también incluyen grupos en los que uno o más enlaces a uno o más átomos de carbono o de hidrógeno se reemplazan por uno o más enlaces, incluyendo enlaces dobles o triples, a un heteroátomo. Los ejemplos de grupos sustituyentes incluyen los grupos funcionales descritos anteriormente y halógenos (es decir, F, Cl, Br y I); grupos alquilo, tal como metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, *terc*-butilo y trifluorometilo; hidroxilo; grupos alcoxi, tales como metoxi, etoxi, n-propoxi e isopropoxi; grupos arilo, tal como fenoxi; arilalquilo, tales como benciloxi (fenilmetoxi) y p-trifluorometilbenciloxi (4-trifluorometilfenilmetoxi); grupos heteroarilo; grupos sulfonilo, tales como trifluorometanosulfonilo, metanosulfonilo y p-toluenosulfonilo; nitro, nitrosilo; mercapto; grupos sulfanilo, tales como metilsulfanilo, etilsulfanilo y propilsulfanilo; ciano; grupos amino, tales como amino, metilamino, dimetilamino, etilamino y dietilamino; y carboxilo. Cuando se desvelan o reivindican múltiples restos sustituyentes, el compuesto sustituido puede estar independientemente sustituido con uno o más de los restos sustituyentes desvelados o reivindicados, uno o varios. Por sustituido independientemente, se entiende que los (dos o más) sustituyentes pueden ser iguales o diferentes.

El término "tolilo" se refiere a uno de los tres grupos isoméricos $\text{CH}_3\text{C}_6\text{H}_4$ - obtenidos a partir de tolueno.

El término "piperidina" se refiere a una amina heterocíclica que consiste en un anillo de seis miembros que contiene cinco unidades de metileno y un átomo de nitrógeno.

El término "morfolina" se refiere a una amina heterocíclica que consiste en un anillo de seis miembros que contiene cuatro unidades de metileno, un átomo de nitrógeno y un átomo de oxígeno, en el que hay dos pares de unidades de metileno que unen el átomo de nitrógeno y el átomo de oxígeno.

Se entiende que los sustituyentes y los patrones de sustitución en los compuestos de la presente invención pueden ser seleccionados por un experto en la materia para proporcionar compuestos que sean químicamente estables y que puedan sintetizarse fácilmente mediante técnicas conocidas en la materia, así como los procedimientos establecidos a continuación, a partir de materiales de partida fácilmente disponibles. Si un sustituyente está sustituido con más de un grupo, se entiende que estos grupos múltiples pueden estar en el mismo carbono o en diferentes carbonos, siempre que resulte una estructura estable.

Al elegir los compuestos de la presente invención, un experto en la materia reconocerá que los diversos sustituyentes, es decir R_1 , R_2 , etc. deben elegirse de conformidad con principios bien conocidos de conectividad de estructura química. Los diversos grupos R unidos a los anillos aromáticos de los compuestos desvelados en el presente documento pueden añadirse a los anillos mediante procedimientos estándar, por ejemplo los establecidos en *Advanced Organic Chemistry: Parte B: Reaction and Synthesis*, Francis Carey y Richard Sundberg, (Springer) 5ª ed. Edición. (2007).

Los compuestos usados en la presente invención pueden prepararse mediante técnicas bien conocidas en síntesis orgánica y familiares para un profesional normalmente experto en la materia. Sin embargo, estos pueden no ser los únicos medios para sintetizar u obtener los compuestos deseados.

Los compuestos utilizados en la presente invención pueden prepararse mediante técnicas descritas en *Vogel's Textbook of Practical Organic Chemistry*, A.I. Vogel, A.R. Tatchell, B.S. Furnis, A.J. Hannaford, P.W.G. Smith, (Prentice Hall) 5ª Edición (1996), *March's Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms, and Structure*, Michael B. Smith, Jerry March, (Wiley-Interscience) 5ª edición (2007), y referencias en ellos.

Otro aspecto de la invención comprende un compuesto usado en la presente invención como una composición farmacéutica.

En algunas realizaciones de la invención, una composición farmacéutica que comprende el compuesto de la presente invención y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

Tal como se usa en el presente documento, la expresión "agente farmacéuticamente activo" significa cualquier sustancia o compuesto adecuado para la administración a un sujeto y proporciona actividad biológica u otro efecto directo en el tratamiento, cura, mitigación, diagnóstico o prevención de enfermedades, o afecta a la estructura o cualquier función del sujeto. Los agentes farmacéuticamente activos incluyen, pero sin limitación, sustancias y compuestos descritos en *Physicians' Desk Reference (PDR Network, LLC; 64ª edición; 15 de noviembre de 2009)* y *"Approved Drug Products with Therapeutic Equivalence Evaluations"* (U.S. Department Of Health And Human Services, 30ª edición, 2010). Los agentes farmacéuticamente activos que tienen grupos de ácido carboxílico colgantes pueden modificarse de acuerdo con la presente invención usando reacciones de esterificación estándar y procedimientos fácilmente disponibles y conocidos por los expertos en la técnica de la síntesis química. Cuando un agente farmacéuticamente activo no posee un grupo ácido carboxílico, el experto en la materia será capaz de diseñar e incorporar un grupo de ácido carboxílico en el agente farmacéuticamente activo en el que la esterificación puede llevarse a cabo posteriormente siempre que la modificación no interfiera con la actividad o efecto biológico del agente farmacéuticamente activo.

Los compuestos usados en la presente invención pueden estar en forma de sal. Tal como se usa en el presente

documento, una "sal" es una sal de los presentes compuestos que se ha modificado haciendo sales ácidas o básicas de los compuestos. En el caso de compuestos utilizados para tratar una infección o enfermedad causada por un patógeno, la sal es farmacéuticamente aceptable. Los ejemplos de sales farmacéuticamente aceptables incluyen, pero sin limitación, sales minerales u orgánicas de residuos básicos tales como aminas; sales alcalinas u orgánicas de restos ácidos, tales como fenoles. Las sales se pueden hacer usando un ácido orgánico o inorgánico. Dichas sales ácidas son cloruros, bromuros, sulfatos, nitratos, fosfatos, sulfonatos, formiatos, tartratos, maleatos, malatos, citratos, benzoatos, salicilatos, ascorbatos. Las sales de fenolato son las sales de metales alcalinotérreos, sodio, potasio o litio. La expresión "sal farmacéuticamente aceptable" a este respecto, se refiere a las sales de adición de ácido o base orgánicas e inorgánicas relativamente no tóxicas de compuestos de la presente invención. Estas sales pueden prepararse *in situ* durante el aislamiento y la purificación finales de los compuestos de la invención, o haciendo reaccionar por separado un compuesto purificado de la invención en su forma de base libre o de ácido libre con un ácido o base orgánico o inorgánico adecuado, y aislando la sal formada de esta manera. Las sales representativas incluyen las sales bromhidrato, clorhidrato, sulfato, bisulfato, fosfato, nitrato, acetato, valerato, oleato, palmitato, estearato, laurato, benzoato, lactato, fosfato, tosilato, citrato, maleato, fumarato, succinato, tartrato, naftilato, mesilato, glucoheptonato, lactobionato y laurilsulfonato. (Véase, por ejemplo, Berge y col., (1977) "Pharmaceutical Salts", J. Pharm. Sci. 66:1-19). Los compuestos de la presente invención también pueden formar sales con aminoácidos básicos, tales como lisina, arginina, etc. y con azúcares básicos, tales como N-metilglucamina, 2-amino-2-desoxiglucosa, etc. y cualquier otra sustancia básica fisiológicamente no tóxica.

Los compuestos usados en la presente invención pueden administrarse en diversas formas, incluidos los detallados en el presente documento. El tratamiento con el compuesto puede ser un componente de una terapia combinada o una terapia complementaria, es decir, el sujeto o paciente que necesita el fármaco es tratado o se le administra otro fármaco para la enfermedad junto con uno o más de los presentes compuestos. Esta terapia combinada puede ser una terapia secuencial, en la que el paciente es tratado primero con un fármaco y luego el otro o los dos fármacos se administran simultáneamente. Estos pueden administrarse independientemente por la misma ruta o por dos o más rutas de administración diferentes dependiendo de las formas de dosificación empleadas.

Tal como se usa en el presente documento, un "vehículo farmacéuticamente aceptable" es un disolvente farmacéuticamente aceptable, agente de suspensión o vehículo, para administrar los presentes compuestos al animal o ser humano. El vehículo puede ser líquido o sólido y se selecciona teniendo en cuenta la forma de administración planificada. Los liposomas también son un vehículo farmacéuticamente aceptable, como lo son los vehículos de liberación lenta.

La dosificación de los compuestos administrados en el tratamiento variará dependiendo de factores tales como las características farmacodinámicas de un agente quimioterapéutico específico y su modo y vía de administración; la edad, el sexo, la tasa metabólica, la eficiencia de absorción, la salud y el peso del receptor; la naturaleza y el alcance de los síntomas; el tipo de tratamiento concurrente que se administra; la frecuencia del tratamiento; y el efecto terapéutico deseado.

Una unidad de dosificación de los compuestos usados en la presente invención puede comprender un único compuesto o mezclas de los mismos con agentes antitumorales adicionales. Los compuestos pueden administrarse en formas de dosificación oral, como comprimidos, cápsulas, píldoras, polvos, gránulos, elixires, tinturas, suspensiones, jarabes y emulsiones. Los compuestos también pueden administrarse por vía intravenosa (bolo o infusión), intraperitoneal, subcutánea o intramuscular, o introducirse directamente, por ejemplo, mediante inyección, aplicación tópica u otros procedimientos, en el interior o tópicamente en un sitio de enfermedad o lesión, usando todas las formas de dosificación bien conocidas por los expertos en la técnica farmacéutica.

Los compuestos usados en la presente invención pueden administrarse mezclados con diluyentes farmacéuticos adecuados, expansores, excipientes o en vehículos tales como las nuevas nanoesferas multicompartimentales de liberación sostenida programables (denominadas colectivamente en el presente documento vehículos farmacéuticamente aceptables) adecuadamente seleccionados con respecto a la forma de administración prevista y de acuerdo con las prácticas farmacéuticas convencionales. La unidad estará en una forma adecuada para administración oral, nasal, rectal, tópica, intravenosa o inyección directa o administración parenteral. Los compuestos pueden administrarse solos o mezclados con un vehículo farmacéuticamente aceptable. Este vehículo puede ser sólido o líquido, y el tipo de vehículo generalmente se elige en función del tipo de administración que se utiliza. El agente activo puede coadministrarse en forma de comprimido o cápsula, liposomas, como un polvo aglomerado o en forma líquida. Los ejemplos de vehículos sólidos adecuados incluyen lactosa, sacarosa, gelatina y agar. Las cápsulas o comprimidos se pueden formular fácilmente y se pueden tragar o masticar fácilmente; otras formas sólidas incluyen gránulos y polvos a granel. Los comprimidos pueden contener aglutinantes adecuados, lubricantes, diluyentes, agentes disgregantes, agentes colorantes, agentes aromatizantes, agentes inductores de flujo y agentes de fusión. Los ejemplos de formas de dosificación líquidas adecuadas incluyen soluciones o suspensiones en agua, grasas y aceites farmacéuticamente aceptables, alcoholes u otros disolventes orgánicos, incluidos ésteres, emulsiones, jarabes o elixires, suspensiones, soluciones y/o suspensiones reconstituidas a partir de gránulos no efervescentes y preparaciones efervescentes reconstituidas a partir de gránulos efervescentes. Dichas formas de dosificación líquidas pueden contener, por ejemplo, disolventes adecuados, conservantes, agentes emulsionantes, agentes de suspensión, diluyentes, edulcorantes, espesantes y agentes de fusión. Las formas de dosificación oral opcionalmente contienen aromatizantes y agentes colorantes. Las formas parenterales e intravenosas también pueden incluir minerales y otros

materiales para que sean compatibles con el tipo de inyección o sistema de administración elegido.

Las técnicas y composiciones para hacer que las formas de dosificación sean útiles en la presente invención se describen en las siguientes referencias: 7 Modern Pharmaceuticals, Capítulos 9 y 10 (Banker & Rhodes, Editors, 1979); Pharmaceutical Dosage Forms: Tablets (Lieberman y col., 1981); Ansel, Introduction to Pharmaceutical Dosage Forms 2ª Edición (1976); Remington's Pharmaceutical Sciences, 17ª edición (Mack Publishing Company, Easton, Pa., 1985); Advances in Pharmaceutical Sciences (David Ganderton, Trevor Jones, Eds., 1992); Advances in Pharmaceutical Sciences Vol. 7. (David Ganderton, Trevor Jones, James McGinity, Eds., 1995); Aqueous Polymeric Coatings for Pharmaceutical Dosage Forms (Drugs and the Pharmaceutical Sciences, Series 36 (James McGinity, Ed., 1989); Pharmaceutical Particulate Carriers: Therapeutic Applications: Drugs and the Pharmaceutical Sciences, Vol 61 (Alain Rolland, Ed., 1993); Drug Delivery to the Gastrointestinal Tract (Ellis Horwood Books in the Biological Sciences. Series in Pharmaceutical Technology; J. G. Hardy, S. S. Davis, Clive G. Wilson, Eds.); Modern Pharmaceuticals Drugs and the Pharmaceutical Sciences, Vol 40 (Gilbert S. Banker, Christopher T. Rhodes, Eds.).

Los comprimidos pueden contener aglutinantes adecuados, lubricantes, agentes disgregantes, agentes colorantes, agentes aromatizantes, agentes inductores de flujo y agentes de fusión. Por ejemplo, para administración oral en forma de unidad de dosificación de un comprimido o cápsula, el componente de fármaco activo puede combinarse con un vehículo inerte oral, no tóxico, farmacéuticamente aceptables, tal como lactosa, gelatina, agar, almidón, sacarosa, glucosa, metilcelulosa, estearato de magnesio, fosfato dicálcico, sulfato de calcio, manitol, sorbitol. Los aglutinantes adecuados incluyen almidón, gelatina, azúcares naturales tales como glucosa o beta-lactosa, edulcorantes de maíz, gomas naturales y sintéticas, tales como goma arábica, tragacanto o alginato de sodio, carboximetilcelulosa, polietilenglicol, ceras. Los lubricantes usados en estas formas de dosificación incluyen oleato de sodio, estearato de sodio, estearato de magnesio, benzoato de sodio, acetato de sodio, cloruro de sodio. Los disgregantes incluyen, sin limitación, almidón, metilcelulosa, agar, bentonita, goma xantana.

Los compuestos usados en la presente invención también pueden administrarse en forma de sistemas de administración en liposomas, tales como vesículas unilamelares pequeñas, vesículas unilamelares grandes y vesículas multilamelares. Los liposomas se pueden formar a partir de diversos fosfolípidos, tales como lecitina, esfingomielina, proteolípidos, vesículas encapsuladas en proteínas o de colesterol, estearilamina o fosfatidilcolinas. Los compuestos pueden administrarse como componentes de emulsiones dirigidas a tejidos.

Los compuestos usados en la presente invención también se pueden acoplar a polímeros solubles como portadores de fármacos dirigibles o como un profármaco. Dichos polímeros incluyen polivinilpirrolidona, copolímero de pirano, polihidroxilpropilmetacrilamida-fenol, polihidroxietilapartamidafenol, o polietilénóxido-polilisina sustituido con residuos de palmitoilo. Adicionalmente, los compuestos se pueden acoplar a una clase de polímeros biodegradables útiles para lograr la liberación controlada de un fármaco, por ejemplo, ácido poliláctico, ácido poliglicólico, copolímeros de ácido poliláctico y poliglicólico, poliépsilon caprolactona, ácido polihidroxibutírico, poliortoésteres, poliacetales, polihidropiranos, policianoacilatos y copolímeros de bloque de hidrogeles reticulados o anfipáticos.

Las cápsulas de gelatina pueden contener compuestos de principios activos y vehículos en polvo, tales como lactosa, almidón, derivados de celulosa, estearato de magnesio, ácido esteárico y similares. Para elaborar comprimidos compactados pueden usarse diluyentes similares. Tanto los comprimidos como las cápsulas se pueden fabricar como productos de liberación inmediata o como productos de liberación sostenida para proporcionar la liberación continua de medicamentos durante un período de horas. Los comprimidos pueden recubrirse con azúcar o con una película para ocultar cualquier sabor desagradable y proteger al comprimido de la atmósfera, o pueden tener un recubrimiento entérico para la disgregación selectiva en el tubo digestivo.

Para administración oral en forma de dosificación líquida, los componentes del fármaco oral se combinan con cualquier vehículo inerte oral no tóxico farmacéuticamente aceptable, tal como etanol, glicerol, agua y similares. Los ejemplos de formas de dosificación líquidas adecuadas incluyen soluciones o suspensiones en agua, grasas y aceites farmacéuticamente aceptables, alcoholes u otros disolventes orgánicos, incluidos ésteres, emulsiones, jarabes o elixires, suspensiones, soluciones y/o suspensiones reconstituidas a partir de gránulos no efervescentes y preparaciones efervescentes reconstituidas a partir de gránulos efervescentes. Dichas formas de dosificación líquidas pueden contener, por ejemplo, disolventes adecuados, conservantes, agentes emulsionantes, agentes de suspensión, diluyentes, edulcorantes, espesantes y agentes de fusión.

Las formas de dosificación líquidas para la administración oral pueden contener colorantes y saborizantes para aumentar la aceptación del paciente. En general, agua, aceite adecuado, solución salina, solución acuosa de dextrosa (glucosa) y soluciones de azúcares relacionados y glicoles tales como propilenglicol o polietilenglicoles son vehículos adecuados para las soluciones parenterales. Las soluciones para administración parenteral contienen preferentemente una sal soluble en agua del principio activo, agentes estabilizantes adecuados y, si es necesario, sustancias tamponantes. Los agentes antioxidantes tales como, bisulfito de sodio, sulfito de sodio o ácido ascórbico, solos o combinados, son agentes estabilizantes adecuados. También se usan ácido cítrico y sus sales y EDTA sódico. Además, las soluciones parenterales pueden contener conservantes, tales como cloruro de benzalconio, metil- o propilpabareno y clorobutanol. Los vehículos adecuados se describen en Remington's Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Company, un texto de referencia convencional en este campo.

Los compuestos usados en la presente invención también pueden administrarse en forma intranasal mediante el uso de vehículos intranasales adecuados, o por vías transdérmicas, usando las formas de parches transdérmicos para la piel bien conocidos por los expertos en la materia. Para administrarse en forma de un sistema de administración transdérmica, la administración de la dosis generalmente será continua en lugar de intermitente a lo largo del régimen de dosificación.

Las formas parenterales e intravenosas también pueden incluir minerales y otros materiales, tales como solutol y/o etanol para hacerlos compatibles con el tipo de inyección o sistema de administración elegido.

Los compuestos y composiciones de la presente invención pueden administrarse en formas de dosificación oral como comprimidos, cápsulas, píldoras, polvos, gránulos, elixires, tinturas, suspensiones, jarabes y emulsiones. Los compuestos también pueden administrarse por vía intravenosa (bolo o infusión), intraperitoneal, subcutánea o intramuscular, o introducirse directamente, por ejemplo, por administración tópica, inyección u otros procedimientos, a la zona afectada, tal como una herida, incluyendo úlceras de la piel, usando todas las formas de dosificación bien conocidas por los expertos en la técnica farmacéutica.

Los ejemplos específicos de vehículos y excipientes farmacéuticamente aceptables que pueden usarse para formular formas de dosificación oral de la presente invención se describen en la patente de Estados Unidos n.º 3,903,297 de Robert, emitida el 2 de septiembre de 1975. Las técnicas y composiciones para hacer que las formas de dosificación sean útiles en la presente invención se describen en las siguientes referencias: 7 Modern Pharmaceutics, Capítulos 9 y 10 (Banker & Rhodes, Editors, 1979); Pharmaceutical Dosage Forms: Tablets (Lieberman y col., 1981); Ansel, Introduction to Pharmaceutical Dosage Forms 2ª Edición (1976); Remington's Pharmaceutical Sciences, 17ª edición (Mack Publishing Company, Easton, Pa., 1985); Advances in Pharmaceutical Sciences (David Ganderton, Trevor Jones, Eds., 1992); Advances in Pharmaceutical Sciences Vol 7. (David Ganderton, Trevor Jones, James McGinity, Eds., 1995); Aqueous Polymeric Coatings for Pharmaceutical Dosage Forms (Drugs and the Pharmaceutical Sciences, Series 36 (James McGinity, Ed., 1989); Pharmaceutical Particulate Carriers: Therapeutic Applications: Drugs and the Pharmaceutical Sciences, Vol 61 (Alain Rolland, Ed., 1993); Drug Delivery to the Gastrointestinal Tract (Ellis Horwood Books in the Biological Sciences. Series in Pharmaceutical Technology; J. G. Hardy, S. S. Davis, Clive G. Wilson, Eds.); Modern Pharmaceutics Drugs and the Pharmaceutical Sciences, Vol 40 (Gilbert S. Banker, Christopher T. Rhodes, Eds.).

El término "profármaco" como se usa en el presente documento se refiere a cualquier compuesto que cuando se administra a un sistema biológico genera el compuesto de la invención, como resultado de una o más reacciones químicas espontáneas, reacciones químicas catalizadas por enzimas, fotólisis y/o una o más reacciones químicas metabólicas. Por lo tanto, un profármaco es una forma análoga o latente modificada covalentemente de un compuesto de la invención.

El principio activo puede administrarse por vía oral en formas de dosificación sólidas, tales como cápsulas, comprimidos, polvos y chicles; o en formas de dosificación líquidas, tales como elixires, jarabes y suspensiones, incluidos, pero sin limitación, colutorios y pastas de dientes. También se puede administrar por vía parental, en formas de dosificación líquidas estériles.

Las formas de dosificación sólidas, tales como cápsulas y comprimidos, pueden tener un recubrimiento entérico para evitar la liberación de los compuestos principios activos antes de que lleguen al intestino delgado. Los materiales que pueden usarse como recubrimientos entéricos incluyen, pero sin limitación, azúcares, ácidos grasos, sustancias proteicas, tales como gelatina, ceras, goma laca, acetato ftalato de celulosa (CAP), copolímeros de acrilato de metilo y ácido metacrílico, succinato acetato de celulosa, ftalato de hidroxipropilmetilcelulosa, succinato acetato de hidroxipropilmetilcelulosa (succinato acetato de hipromelosa), ftalato acetato de polivinilo (PVAP) y copolímeros de metacrilato de metilo y ácido metacrílico.

Los compuestos y composiciones de la invención pueden recubrirse con endoprótesis vasculares para su implantación temporal o permanente en el sistema cardiovascular de un sujeto.

La presente invención se entenderá mejor con referencia a los detalles experimentales que siguen, pero los expertos en la materia apreciarán fácilmente que los experimentos específicos detallados son solo ilustrativos de la invención como se describe más completamente en las reivindicaciones que siguen a continuación.

Detalles experimentales

Materiales y procedimientos

Los expertos en la técnica de la síntesis orgánica apreciarán que las modificaciones a los procedimientos generales y las rutas sintéticas contenidas en esta solicitud pueden usarse para producir derivados adicionales y compuestos estructuralmente diversos. Las transformaciones orgánicas adecuadas se describen en March's Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms, and Structure (Wiley-Interscience; 6ª edición, 2007).

Productos químicos

El 12-NBD-estearato [ácido 12-*N*-metil-(7-nitrobenz-2-oxa-1,3-diazo)aminoesteárico] era de Avanti Polar Lipids (Alabaster, AL). BMS309403 era de EMD Chemicals (San Diego, CA). El ácido araquidónico era de Cayman Chemical (Ann Arbor, MI). 48 compuestos de prueba virtualmente seleccionados de ChemDiv, Inc. (Moscow, Russia). 1-naftil éster de ácido α -truxílico (Compuesto 26) y 1-naftil éster de ácido γ -truxílico (Compuesto 49) se sintetizaron en el

Ensayo de desplazamiento de fluorescencia de alto rendimiento con NBD-estearato

FABP5 se purificó y deslipidó como se ha descrito previamente (Kaczocha, M. y col., 2012). FABP5 (30 μ g), NBD-estearato (1 μ M) y un compuesto de prueba de la competencia se incubaron en Tris-HCl 30 mM, tampón de NaCl 100 mM (pH 7,6). Los competidores incluyeron ácido araquidónico, BMS309403, 48 compuestos de prueba de la biblioteca de ChemDiv, Compuesto 26 y Compuesto 49. El ensayo inicial se realizó con tampón (tampón Tris-HCl 30 mM), controles negativos (tampón y NBD-estearato), controles positivos (tampón, NBD-estearato, FABP5) y pocillos experimentales con un compuesto de prueba variable añadido (ácido araquidónico o uno de los 48 compuestos de prueba) a 10 μ M. Los compuestos de prueba que produjeron una alta inhibición y demostraron ser estadísticamente significativos se añadieron al ensayo de fluorescencia a 10 μ M y se probaron por triplicado para verificar su éxito. El compuesto de prueba más efectivo y el BMS309403 se midieron en concentraciones crecientes (0,01-50 μ M), al igual que el Compuesto 26 y el 1-naftil éster de ácido γ -truxílico, que se descubrieron después de la prueba. Los ensayos de fluorescencia se probaron en los pocillos de placas de ensayo de 96 pocillos Microtest, Optilux (BD Biosciences, Franklin Lakes, NJ) y la pérdida de intensidad de fluorescencia se midió con un espectrofluorómetro FLUOstar OPTIMA ajustado a longitudes de onda de excitación y emisión de 460 nm y 544 nm, respectivamente. Para los compuestos de prueba más efectivos, se calcularon los valores de CI_{50} con GraphPad Prism. GraphPad Prism también se usó para determinar la K_i de estos competidores seleccionados a partir de la ecuación $K_i = CI_{50} / (1 + ([NBD\text{-}estearato]/K_d))$. La K_d de NBD-estearato para FABP5 se había determinado previamente mediante la incubación de FABP5 con concentraciones crecientes de NBD-estearato. Un análisis de unión al sitio en GraphPad Prism indicó que la K_d de NBD-estearato para FABP5 fue de 0,16 μ M (Kaczocha, M. y col., 2012).

Electrofisiología de fijación de membranas en cortes cerebrales

Se realizaron registros de fijación de voltaje de células enteras de neuronas de serotonina (5-HT) del rafe dorsal (DR) como se ha descrito anteriormente [33]. Brevemente, las neuronas del DR se visualizaron usando un microscopio vertical (BX 51 WI, Olympus, Tokio, Japón) equipado con un contraste de interferencia diferencial y un sistema de imágenes infrarrojas. Los registros somáticos de las neuronas del DR se obtuvieron con electrodos adhesivos (3-5 m Ω) rellenados con solución interna a base de gluconato de potasio de la siguiente composición: gluconato de potasio 120 mM, KCl 10 mM, Na₂fosfocreatina 10 mM, HEPES 10 mM, MgCl₂ 1 mM, EGTA 1 mM, Na₂ATP 2 mM, Na-GTP 0,25 mM, pH 7,3 (ajustado con KOH; Osmolaridad, de 280 a 290 mOsm/l). Todos los registros se realizaron en presencia del antagonista del receptor de GABA_A picrotoxina (100 μ M). Las corrientes postsinápticas excitadoras (EPSC) se evocaron con un solo estímulo cuadrado (intensidad, de 1 a 10 V, duración, de 100 a 200 μ s) liberados mediante un electrodo estimulante de vidrio. Las EPSC se amplificaron con un Multiclamp 700B (Molecular Devices, Union City, CA, EE. UU.) y se adquirieron con el software pClamp 10 (Molecular Devices).

Análisis de datos

La amplitud de las EPSC se determinó midiendo la corriente promedio durante un período de 2 ms en el pico de cada EPSC y restando de la corriente de referencia determinada durante una ventana de tiempo de 5 ms antes del estímulo. Las amplitudes de todas las EPSC se normalizaron a la amplitud media de referencia registrada durante al menos 10 minutos antes de la aplicación del fármaco. Los resultados en el texto y las figuras se presentan como la media $\pm$ SEM. El análisis estadístico se realizó utilizando la prueba *t* pareada de Student.

Captación de AEA

Los ensayos de captación de AEA en células HeLa de tipo salvaje y atenuación de FABP5 se realizaron exactamente como se ha descrito (Kaczocha, M. y col., 2012).

Ensayo enzimático de FAAH

Los ensayos enzimáticos que miden la hidrólisis de [¹⁴C]AEA en presencia del Compuesto 26 o el inhibidor de FAAH URB597 se llevaron a cabo en homogeneizados de HeLa que expresan FAAH de rata como se ha descrito (Kaczocha, M. y col., 2009).

Transactivación de PPAR

Los ensayos de transactivación de PPAR α y PPAR γ se realizaron en células HeLa exactamente como se ha descrito (Kaczocha, M. y col., 2012). Brevemente, las células se transfectaron con el sistema indicador de PPAR, se incubaron con GW7647, rosiglitazona o el Compuesto 26 durante 6 horas, seguido de la medición de la actividad de luciferasa y β -galactosidasa utilizando un luminómetro como se ha descrito (Kaczocha, M. y col., 2012).

Animales

Los investigadores usaron ratones C57B16 macho (22-30 g, Taconic Farms) para todos los experimentos. Los animales se alojaron en grupo a temperatura ambiente y se mantuvieron en un ciclo de luz oscuridad de 12:12 horas con acceso *ad libitum* a agua y comida. Se habituó a los animales a la sala experimental durante una semana antes de la prueba. Todos los experimentos fueron aprobados por el Comité Institucional de Cuidado y Uso de Animales de la Universidad Stony Brook. El investigador estaba enmascarado a las condiciones de tratamiento de cada animal.

Edema de la pata inducido por carragenina e hiperalgesia térmica

El edema de la pata se indujo inyectando 1 % de λ -carragenina (20 μ l, en solución salina estéril) en la superficie plantar de la pata trasera izquierda y una solución de control de solución salina en la pata trasera derecha con una aguja de calibre 27. Los diámetros de la pata se midieron antes de la inyección de carragenina y 4 horas después de la inyección usando calibradores electrónicos digitales (Fisher) y se expresaron a $\pm$ 0,01 mm más cercano. El Compuesto 26 (20 mg/kg, i.p.) se disolvió en etanol: emulforo: solución salina (1:1:18) con requisito de ultrasonidos y calentamiento suave para solubilizar y se administró 45 minutos antes de la inyección de carragenina. Los antagonistas de los receptores cannabinoides, rimonabant y SR144528 (3 mg/kg, i.p.), en etanol:emulforo:solución salina (1:1:18) se inyectaron 15 minutos antes del inhibidor de FABP. El edema se indica como el cambio en el diámetro de la pata a las 4 horas sobre el valor de referencia. Los cambios en el diámetro de la pata de las patas contralaterales a las que se inyectó solución salina fueron insignificantes. La hiperalgesia térmica midió la latencia para retirar la pata de un haz enfocado de calor radiante aplicado a la superficie plantar de la pata trasera usando un aparato plantar Hargreaves (Ugo Basile) configurado a una intensidad de 3,0. Para cada ratón, las latencias promedio consistieron en tres ensayos separados por al menos 5 minutos. Se habituó a los ratones en la cámara de prueba durante 30 minutos. El tiempo de corte se estableció en 30 segundos.

Prueba de formalina

Se habituó a los ratones a la cámara de observación (caja de plexiglás, 25 cm x 25 cm x 25 cm) durante 30 minutos antes de la inyección de formalina. Posteriormente, los ratones recibieron una inyección de formalina (2,5 % en solución salina, 20 μ l) en la superficie plantar de la pata trasera derecha con una aguja de calibre 27. Se volvió a colocar a los animales inmediatamente en la cámara de observación y se registró un comportamiento nocifensivo (tiempo dedicado a lamer o morder la pata) durante 60 minutos. La prueba de formalina consiste en dos fases, de modo que la primera fase (0-5 min) refleja la activación de los nociceptores y la segunda fase (15-45 min) refleja una respuesta inflamatoria al dolor.

Análisis estadístico

Los datos de comportamiento se presentan como medias $\pm$ S.E.M. para los grupos tratados con vehículo y los tratados con inhibidor, cada uno compuesto por al menos 6 animales. La significación estadística entre los grupos de vehículo e inhibidor se determinó usando pruebas t no pareadas o ANOVA unidireccional seguido del análisis post hoc de Dunnett. En todos los casos, las diferencias de $p < 0,05$ se consideraron significativas.

Cribado virtual de alto rendimiento

Se realizó un cribado virtual de alto rendimiento de más de un millón de moléculas del subconjunto de ChemDiv de la base de datos ZINC (<http://zinc.docking.org>) en New York Blue, un superordenador paralelo masiva IBM Blue Gene/ de 18 bastidores ubicada en el Brookhaven National Laboratory con DOCK versión 6.5. Antes de acoplar, la base de datos ChemDiv más actualizada se descargó y clasificó previamente mediante enlaces rotativos y se dividió en 10 subconjuntos de $\sim$ 100.000 moléculas utilizando el filtro de base de datos DOCK. Posteriormente, se generó una cuadrícula de energía para FABP7 (PDB:1FE3) usando el programa e cuadrículas. Después, cada molécula se acopló de manera flexible a la cuadrícula de FABP7 (protocolo DOCK FLX) y se mantuvo la pose de energía más baja.

Reclasificación basada en la huella

Después del cribado virtual de alto rendimiento, se implementó la metodología de reclasificación basada en la huella desarrollada por Rizzo y col. para enriquecer la biblioteca de moléculas acopladas. En primer lugar, el ácido oleico del ligando cocrystalizado (referencia) se minimizó en las coordenadas cartesianas del receptor dentro del bolsillo de unión. Esto se implementó utilizando una optimización de hidrógeno seguida de una minimización restringida débil (restricción de 10 kcal/mol). Después de la minimización de referencia, cada molécula de la biblioteca acoplada se minimizó posteriormente en el espacio cartesiano utilizando el protocolo de minimización restringido. Finalmente, se calcularon puntuaciones de similitud de huellas de las fuerzas electrostáticas, de van der Waals y enlaces de hidrógeno usando la distancia euclidiana normalizada para cada molécula acoplada frente a la referencia usando DOCK 6.5.

Agrupación de bases de datos y selección de compuestos

En primer lugar, los subconjuntos 1 a 5 y el subconjunto 6 a 10 que contienen $\sim$ 500.000 moléculas se ordenaron por rango según la puntuación de energía cartesiana DOCK (DCE). Las 45.000 principales de cada subconjunto combinado de 500.000 moléculas ($\sim$ 10 % del total de 90.000) se agruparon usando huellas digitales MACCS, tal como se implementa en el programa MOE con el coeficiente de tanimoto de 0,75. Las cabezas del agrupamiento resultantes obtenidas se ordenaron después por rango: (i) puntuación DOCK Estándar (DCE_{VDW+ES}), (ii) puntuación de similitud

de la huella de van der Waals (FPS_{VDW}), (iii) puntuación de la similitud de la huella electrostática (FPS_{ES}), (iv) puntuación de la similitud de la huella de enlace H (FPS_{HB}), (v) la suma de la puntuación de la similitud de la huella de las fuerzas de Van der Waals y electrostática (FPS_{VDW+ES}). A continuación, las 250 moléculas principales ordenadas por rango según cada criterio se representaron en MathPlotLib y se examinaron mediante inspección visual y coherencia con la huella de referencia. Este procedimiento de análisis permitió ver visualmente las interacciones clave dentro del bolsillo de unión mientras se observaron simultáneamente las magnitudes de esas interacciones clave dentro de las huellas de cada molécula. Según este enfoque, se seleccionaron 48 compuestos adquiridos para pruebas biológicas contra FABP5. El cribado biológico de estos compuestos para la actividad contra FABP7 está en marcha.

Reacoplamiento de los compuestos coincidentes afectados por FABP7 en FABP5

Las 48 moléculas seleccionadas del cribado virtual de FABP7 anterior se volvieron a acoplar utilizando la versión 6.5 de DOCK en un servidor Quad Core Xeon Linux. Una cuadrícula de energía para FABP5 (PDB: 1B56, 2.05 Å) se generó utilizando el programa de cuadrícula. Después, cada molécula se acopló de manera flexible a la cuadrícula de FABP5 (protocolo DOCK FLX) y se mantuvo la pose de energía más baja.

Ejemplo 1. Identificación de los compuestos principales *in silico*

El cribado virtual (Irwin, J.J. y col., 2005) se realizó para dilucidar nuevas estructuras principales potenciales que podrían inhibir el transporte de anandamida por FABP5 y FABP7. Utilizando un algoritmo de puntuación de la similitud de la huella recién desarrollada (FPS) en DOCK 6.5 (Balius, T.E. y col., 2011), se enriqueció una biblioteca de ligandos en función de su capacidad para igualar las interacciones clave observadas entre el ácido oleico del sustrato natural y FABP7. Recientemente, se ha empleado una metodología similar para el descubrimiento de inhibidores de HIVgp41 (Holden, P.M. y col., 2012).

El cribado virtual de alto rendimiento en el descubrimiento de fármacos se ha convertido cada vez más en un enfoque poderoso y práctico para el cribado previo de bibliotecas de ligandos para moléculas biológicamente relevantes (Kuntz, I.D. 1992; Jorgensen, W.L. 2004; Shoichet, B.K. 2004). Tradicionalmente, los programas de acoplamiento intentan aproximar la energía de unión intermolecular entre un ligando y un receptor. Para ahorrar tiempo de cálculo, a menudo, los enfoques basados en la cuadrícula proporcionan el mejor compromiso entre la precisión y el tiempo de muestreo (Meng, E.C. y col., 1992). A pesar de tener tasas de éxito moderadas, el acoplamiento tradicional generalmente favorece a las moléculas más grandes debido a la correlación directa entre el aumento de la energía de la fuerza de van der Waals y el número de átomos en una molécula (Balius, T.E. y col., 2011; Kuntz, I.D. y col., 1999). A menudo, se tiene en cuenta una pequeña consideración de la orientación de unión específica; traducido principalmente a través de interacciones electrostáticas favorables. Las huellas moleculares consisten en representaciones bidimensionales del receptor-ligando como una descomposición por residuo de la puntuación de energía DOCK estándar (Figura 2). Por tanto, los inventores llevaron a cabo un cribado virtual basado en la hipótesis de que la coincidencia de la huella molecular entre una biblioteca acoplada y una molécula de referencia se traduciría en una mayor tasa de éxito de DOCK, específicamente la capacidad única de enriquecer para compuestos activos (positivos) que son energéticamente similares a una referencia (Balius, T.E. y col., 2011).

El receptor de CB-1 se expresa predominantemente en el cerebro y, por lo tanto, FABP5 y FABP7 se consideraron ambas relevantes para el cribado virtual de los inventores. FABP5 o proteína de unión a ácidos grasos epidérmica (E-FABP) típicamente se encuentra dispersa por todo el cuerpo (lengua, tejido adiposo, células dendríticas, glándula mamaria, neuronas cerebrales, riñón, hígado, pulmón y testículos) y se encuentran abundantemente en las células epidérmicas de la piel. FABP7 o proteína de unión a ácidos grasos cerebral (B-FABP) se expresa típicamente a niveles altos durante el desarrollo embrionario a medio plazo, pero no está presente en las neuronas. El alineamiento estructural (0.93 RMSD) de FABP7 (PDB: 1FE3, 2.8 Å) y FABP5 (PDB: 1B56, 2.05 Å) reveló una identidad de secuencia del 47 % y una similitud del 66 % (Figura 3). Adicionalmente, tanto FABP7 como FABP5 se unen a sustratos de ácidos grasos con alta afinidad; aunque FABP7 típicamente muestra una mayor afinidad de unión *in vitro*. Por tanto, FABP7 se seleccionó como el objetivo de los inventores para cribado virtual. El análisis de acoplamiento adicional ha demostrado que las puntuaciones DOCK obtenidas de las coincidencias de cribado de FABP7 (48 compuestos), tendía a ser más favorables cuando se vuelven a acoplar en FABP5.

Reclasificación basada en la huella

El cribado virtual de alto rendimiento utilizando el procedimiento de reclasificación de huellas se realizó en FABP7 usando ácido oleico como molécula de referencia. Esto implicaba: 1) configuración de la cuadrícula y acoplamiento 2) minimización de cada molécula acoplada y molécula de referencia en las coordenadas cartesianas del receptor, 3) cálculo de las huellas moleculares de todas las moléculas acopladas y referencia, 4) cálculo de una puntuación de similitud de huella (FPS) para cada una de las moléculas acopladas frente al el ácido oleico de referencia, 5) agrupación de huellas MACCS, 6) ordenamiento por rangos basado en cada criterio de puntuación, 7) análisis y selección de compuestos de cada uno de los 250 cabezales de agrupación generados para cada uno de los criterios de puntuación (Figura 4) usando inspección visual de poses y huellas de unión.

En primer lugar, los subconjuntos 1 a 5 y el subconjunto 6 a 10 que contienen ~ 500.000 moléculas se ordenaron por rango según la puntuación de energía cartesiana DOCK (DCE). Los 45.000 principales de cada subconjunto

combinado de 500.000 moléculas (~ 10 % del total de 90.000 moléculas) se agruparon después usando huellas digitales MACCS, tal como se implementa en el programa MOE con el coeficiente de tanimoto de 0,75. Las cabezas del agrupamiento resultantes obtenidas se ordenaron después por rango: (i) puntuación estándar DOCK (DCE_{VDW+ES}), (ii) puntuación de similitud de la huella de van der Waals (FPS_{VDW}), (iii) puntuación de la similitud de la huella electrostática (FPS_{ES}), (iv) puntuación de similitud de huella de enlace H ($FPS_{ENLACEH}$), (v) la suma o puntuación de la similitud de la huella de van der Waals y electrostática (FPS_{VDW+ES}).

Como resultado del cribado virtual, se seleccionaron 48 compuestos y se analizaron *in vitro* contra FABP5. De los 48 compuestos probados, 23 mostraron al menos un 25 % de inhibición y 4 compuestos, 19, 26, 27 y 31 (número de identificación de ChemDiv: 5511-0235, 8009-2334, 8009-7646 y C075-0064), mostraron aproximadamente un 50 % de inhibición o más (Figura 5). Tal como se observa en la Tabla 1, el compuesto 26 tuvo la correlación más alta entre todos los compuestos principales y la huella electrostática del ácido oleico con interacción favorable en ARG106, ARG126, TYR128 (Figura 6). Adicionalmente, el Compuesto 26 también tuvo una buena superposición de VDW que contribuyó a su baja puntuación de la huella ($FPS_{VDW+ES} = -56,76, -68,27$) a pesar de una interacción significativa visto en la estructura cristalina del ácido oleico en MET 115. Crucial para la unión del Compuesto 26, un carboxilato libre similar al observado en ácido oleico fue esencial, específicamente para la unión a la secuencia de ARG106, ARG126, TYR128.

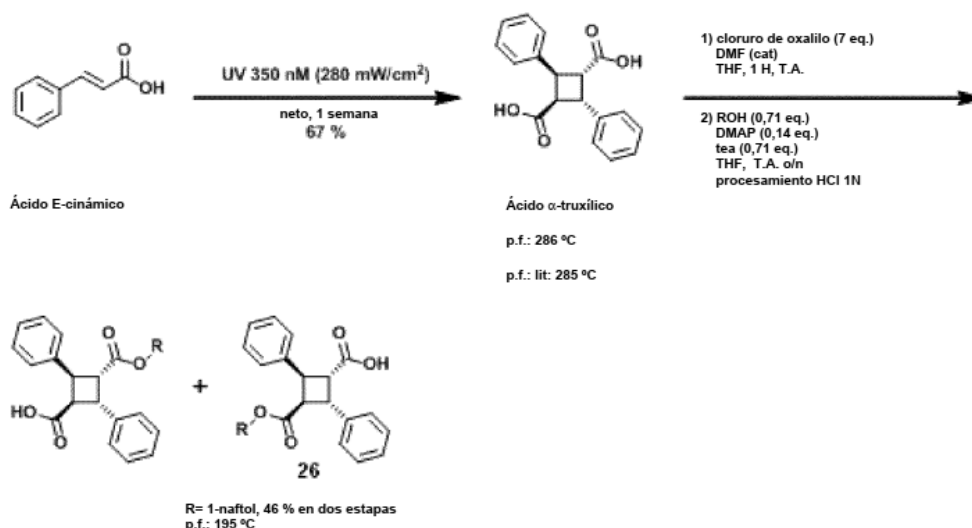
Tabla 1. Puntuaciones de energía DOCK para FABP7 y FABP5 y valores experimentales para FABP5

ID	procedimiento	DCE_{FABP7}	FP_{VDW+ES}	FP_{VDW}	FP_{ES}	DCE_{FABP5}	% I ID de CDiv	K_i (μ M)
19	FPS_{VDW+ES}	-56,56	1,09	0,81	0,28	-64,38	67,5, 5511-0235	ND
26	FPS_{VDW+ES}	-56,76	1,01	0,87	0,14	-68,27	78,12 N/A	1,19
27	FPS_{ES}	-53,34	1,21	1,00	0,21	-65,91	49,57, 8009-7646	ND
31	FPS_{VDW+ES}	-53,77	1,12	0,73	0,39	-71,20	49,93 C075-0064	ND
Prom.		-55,11	1,11	0,85	0,26	-67,44	61,28	-

Ejemplo 2. Síntesis de monoésteres de ácido α -truxílico

Como se muestra a continuación (Esquema 1), a partir de la irradiación del ácido E-(trans)-cinámico en estado sólido, estimula la cicloadición [2 + 2] para proporcionar el ácido α -truxílico del dímero de cabeza a cola con buenos rendimientos y excelente pureza. La modificación adicional del ácido α -truxílico para producir monoésteres de ácido α -2,4-difenil-ciclobutano-1,3-dicarboxílico avanza a través del intermedio de cloruro de di-acilo seguido de la adición de un sustituyente de alcohol o amina para formar los productos de éster y amida respectivamente. Los productos de monosustitución y disustitución se ven para la sustitución con 1-naftol en una proporción de 2,5 a favor de la monosustitución. El tratamiento con HCl 1N convierte el cloruro de acilo restante en el correspondiente ácido carboxílico libre.

Esquema 1.



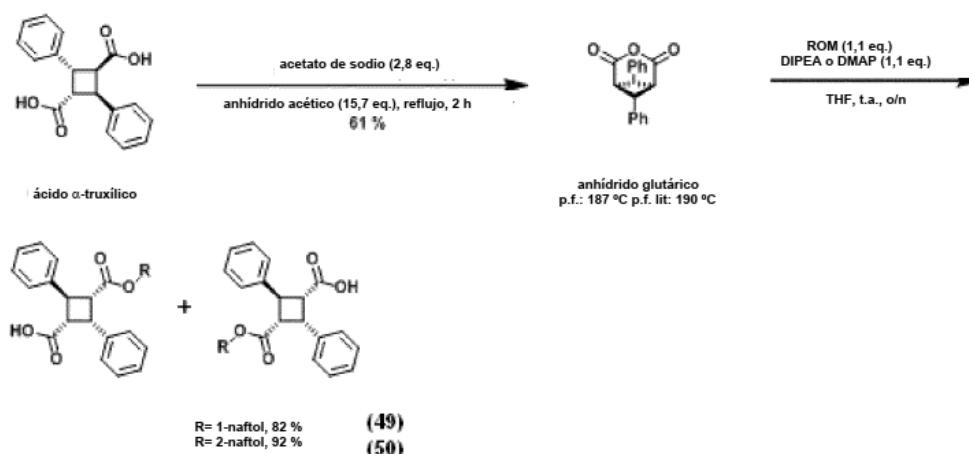
Ácido α -2,4-difenil-ciclobutano-1,3-dicarboxílico (ácido α -truxílico): El ácido ϵ -cinámico, 1,272 g (8,59 mmol) se colocó en una placa de pyrex y se expuso a la luz a 350 nm y una intensidad de 280 mW/cm² durante 1 semana con agitación periódica. Este procedimiento se realizó en estado sólido y se pudo controlar mediante ¹H RMN. Una vez completado, el sólido blanco se lavó con éter dietílico (200 ml) y se dejó secar. A continuación, el sólido se recrystalizó en etanol puro para dar ácido α -truxílico 1,006 g (3,39 mmol), 79 % de rendimiento como un sólido blanco. Pf. 276 - 277 °C (lit. 274 - 278 °C) ¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ 12,12 (s, 2H), 7,32 (m, 8H), 7,24 (m, 2H), 4,28 (dd, *J* = 7,2 Hz, 10,1 Hz, 2H) 3,81 (dd, *J* = 7,2 Hz, 10,1 Hz, 2H). ¹³C RMN (75 MHz, DMSO-*d*₆): δ 173,00, 139,47, 128,19, 127,67, 126,69, 46,17, 41,06. Los datos son consistentes con los valores de la literatura (Yang, J.L. y col., 2007)

Mono-(1-naftol)éster de ácido α -2,4-difenil-ciclobutano-1,3-dicarboxílico (Compuesto 26): A 500 mg (1,69 mmol) de ácido α -truxílico puro, se añadieron 20 ml de tetrahidrofurano junto con 1,01 ml (11,81 mmol) de cloruro de oxalilo. Mientras se agitaba, se añadió 1 gota de DMF y la solución se dejó agitar a temperatura ambiente durante 1 hora. Después de completarse, la reacción se concentró *al vacío* para eliminar todos los volátiles. Al sólido amarillo crudo hecho previamente, se añadieron 20 ml de tetrahidrofurano seguido de la adición de 0,19 ml (1,34 mmol) de trietilamina y 84 mg (0,69 mmol) de DMAP. Mientras se agitaba, se añadieron gota a gota 173 mg (1,20 mmol) de 1-naftol previamente disuelto en 10 ml de tetrahidrofurano. La reacción se dejó agitar durante la noche a temperatura ambiente y se detuvo con HCl 1N al finalizar. A continuación, la mezcla de reacción se extrajo usando 100 ml de diclorometano y se lavó con 100 ml de salmuera. La capa orgánica resultante se secó con MgSO₄ y se concentró al vacío para dar un aceite parduzco que luego se purificó usando cromatografía ultrarrápida con acetato de etilo al 20 % en hexanos seguido de hexanos de acetato de etilo al 30 % para dar 210 mg de éster mono-(1-naftol) de ácido α -2,4-difenil-ciclobutano-1,3-dicarboxílico (0,50 mmol), 42 % de rendimiento como un sólido blanco. Pf. 195 °C ¹H RMN (500 MHz, DMSO-*d*₆): δ 12,24 (s, 1H), 7,88 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 7,73 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 7,57 (d, *J* = 7,0 Hz, 2H), 7,52 (d, *J* = 7,5 Hz, 2H), 7,48 - 7,37 (m, 6 H), 7,34 - 7,27 (m, 3 H), 7,06 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 6,38 (d, *J* = 7,5 Hz, 1H) 4,61 - 4,49 (m, 3H), 3,98 (dd, *J* = 7,0 Hz *J* = 10,0 Hz, 1H). ¹³C RMN (75 MHz, DMSO-*d*₆): δ 172,73, 170,93, 146,17, 139,23, 139,03, 133,92, 128,74, 128,25, 128,19, 127,89, 127,67, 127,40, 126,90, 126,47, 126,22, 125,85, 125,45, 121,13, 117,86, 46,17, 41,54, 41,11. HRMS (ESI) *m/e* calculado para C₂₈H₂₃O₄H⁺: 423,1589- Observado: 423,1596 (Δ = 1,7 ppm)

Ejemplo 3. Síntesis de monoésteres de ácido γ -truxílico:

Como se muestra a continuación (Esquema 2), a partir de la isomerización del ácido α -truxílico a alta temperatura y la formación del anhídrido mediante la adición de anhídrido acético proporciona el precursor del ácido γ -truxílico del anhídrido glutárico. A continuación, este producto intermedio de anhídrido puede proporcionar cualquier monoéster o monoamida del ácido γ -2,4-difenil-ciclobutano-1,3-dicarboxílico mediante la activación con DMAP a temperatura ambiente y la adición de un alquilo o amina o alcohol aromático.

Esquema 2.



3-oxabicyclo[3.1.1]heptano-2,4-diona, 6,7-difenil(anhídrido γ -truxílico): A 600 mg (2,02 mmol) de ácido α -truxílico puro, se añadieron 775 mg de acetato de sodio anhídrido y 5 ml de anhídrido acético a un matraz de fondo redondo de 20 ml. La solución se calentó a reflujo a 150 °C durante 24 horas. Una vez completada, la solución se dejó enfriar a temperatura ambiente. El sólido blanco se lavó y se filtró con 100 ml de agua. El sólido resultante se secó y luego se disolvió primero en cloroformo (10 ml) y luego, tras la adición de 100 ml de etanol, se formaron cristales blancos. Los cristales blancos se secaron y produjeron 398 mg (1,43 mmol), 71 % del compuesto deseado. Pf 187 °C (lit. 190 °C) ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): δ 7,51-7,39 (m, 4H), 7,37 - 26 (m, 4H), 7,09 - 7,06 (m, 2H), 4,34 (t, *J* = 5,7 Hz, 1H) 4,07 (d, *J* = 5,1 Hz, 2H), 3,99 (s, 1H).

Mono-(1-naftil)éster de ácido γ -2,4-difenil-ciclobutano-1,3-dicarboxílico (Compuesto 49): A 50 mg (0,18 mmol)

de 3-oxabicyclo[3.1.1]heptano-2,4-diona puro, 6,7-difenilo, se añadió 1 ml de tetrahidrofurano junto con 29 mg (0,20 mmol) de 1-naftol. Mientras se agitaba, se añadieron 0,03 ml (0,20 mmol) de diisopropiletilamina y la solución se dejó agitar a temperatura ambiente durante 15 horas. Después de completarse, la reacción se concentró *al vacío* para eliminar todos los volátiles. A continuación, la mezcla de reacción se extrajo usando 100 ml de diclorometano y se lavó con 100 ml de salmuera. La capa orgánica resultante se secó con MgSO_4 y se concentró al vacío para dar un sólido parduzco que luego se purificó usando cromatografía ultrarrápida con 20 % de acetato de etilo en hexanos seguido de 30 % de hexanos de acetato de etilo para dar mono-(1-naftol)éster de ácido γ -2,4-difenil-ciclobutano-1,3-dicarboxílico 61 mg (0,14 mmol), rendimiento del 80 % en forma de un sólido de color blanco. ^1H RMN (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 12,27 (b, 1H), 7,87 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H), 7,73 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,48 - 7,24 (m, 13 H), 6,88 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 6,46 (d, $J = 7,5$ Hz, 1H), 4,59 (t, $J = 10,5$ Hz, 1H), 4,47 (t, $J = 10,0$ Hz, 1H), 4,37 (t, $J = 10,5$ Hz, 1H), 3,85 (t, $J = 10,5$ Hz, 1H).

Mono-(2-naftil)éster de ácido γ -2,4-difenil-ciclobutano-1,3-dicarboxílico (Compuesto 50): A 50 mg (0,18 mmol) de 3-oxabicyclo[3.1.1]heptano-2,4-diona puro, 6,7-difenilo, se añadió 1 ml de tetrahidrofurano junto con 29 mg (0,20 mmol) de 2-naftol. Mientras se agitaba, se añadieron 0,03 ml (0,20 mmol) de diisopropiletilamina y la solución se dejó agitar a temperatura ambiente durante 15 horas. Después de completarse, la reacción se concentró *al vacío* para eliminar todos los volátiles. A continuación, la mezcla de reacción se extrajo usando 100 ml de diclorometano y se lavó con 100 ml de salmuera. La capa orgánica resultante se secó con MgSO_4 y se concentró al vacío para dar un sólido parduzco que luego se purificó usando cromatografía ultrarrápida con acetato de etilo al 20 % en hexanos seguido de 30 % de hexanos de acetato de etilo, para dar 70 mg el mono-(2-naftil)éster de γ -2,4-difenilo -ciclobutano-1,3-dicarboxilato (0,17 mmol), rendimiento del 92 % en forma de un sólido de color blanco. ^1H RMN (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 7,85 (d, $J = 7,2$ Hz, 1H), 7,76 (d, $J = 9,0$ Hz, 1H), 7,66 (d, $J = 7,2$ Hz, 1H), 7,51 - 7,24 (m, 12 H), 6,77 (s, 1H), 6,43 (d, $J = 8,7$ Hz, 1H), 4,55 (t, $J = 10,8$ Hz, 1H), 4,40 (t, $J = 10,0$ Hz, 1H), 4,16 (t, $J = 10,5$ Hz, 1H), 3,84 (t, $J = 10,2$ Hz, 1H).

Ejemplo 4. Compuesto 26 unido a FABP7

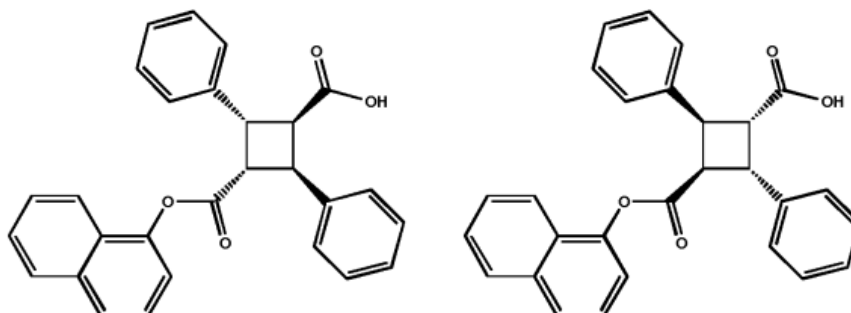
El carboxilato libre del Compuesto 1 se une principalmente a TYR129 y ARG126 de manera similar a los sustratos de ácidos grasos (Figura 7). Adicionalmente, ARG106 tiene cierta alguna interacción como se ve en la huella electrostática (ES). Sin embargo, la larga distancia entre el carboxilato y ARG106 disminuye esta interacción y sugiere posibles enlaces de hidrógeno mediados por agua. Finalmente, MET115 proporciona un impedimento estérico con el ácido oleico sustrato natural (K_i 0,35 $\mu\text{M} \pm 0,04$ FABP7) y proporciona selectividad para el núcleo de ácido truxílico.

Ejemplo 5. Determinación de K_i

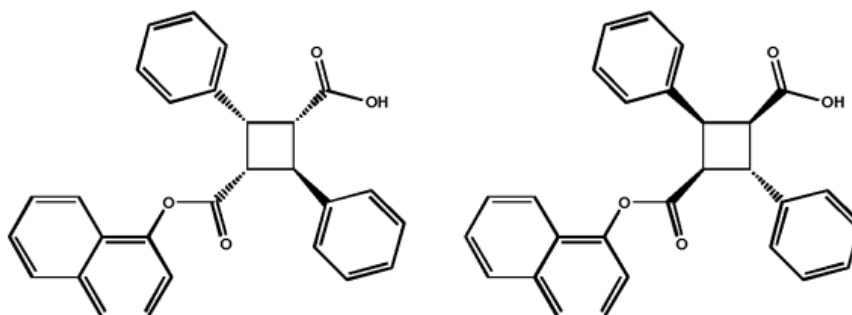
La determinación de K_i se obtuvo del cálculo usando la K_d de ácido esteárico (Esquema 1). Se determinó que BMS309403, que se ha analizado previamente utilizando este ensayo, tiene una K_i de 0,89 $\mu\text{M} \pm 0,31$ frente a FABP5. En comparación, tanto el éster mono-(1-naftol)éster de ácido α -2,4-difenil-ciclobutano-1,3-dicarboxílico (Compuesto 26) como el mono-(1-naftol)éster de ácido γ -2,4-difenil-ciclobutano-1,3-dicarboxílico (Compuesto 49), cada uno aislado como una mezcla de enantiómeros, se probaron por triplicado y produjeron valores inhibitorios de K_i dependientes de la dosis de 0,93 $\mu\text{M} \pm 0,07$ y 0,75 $\mu\text{M} \pm 0,07$ contra FABP5, respectivamente (Figuras 8A y 8B). Así, el mono-(1-naftol)éster de ácido γ -2,4-difenil-ciclobutano-1,3-dicarboxílico fue el mejor inhibidor. Los valores de K_i dependientes de la dosis inhibitoria de BMS309403 fueron 0,75 $\mu\text{M} \pm 0,164$ contra FABP5 (Figura 8C).

Esquema 3.

Compuesto 26 (mezcla de enantiómeros)
 $K_i = 0,93 \pm 0,07 \mu\text{M}$



Compuesto 49 (mezcla de enantiómeros)
 $K_i = 0,747 \pm 0,068 \mu\text{M}$



Ejemplo 6. Efectos del Compuesto 26 sobre la transmisión sináptica mediada por glutamato

La activación de los receptores cannabinoides CB1 inhibe la transmisión sináptica glutamatérgica en numerosas áreas del cerebro, incluyendo el ganglio de la raíz dorsal DR (Haj-Dahmane, S. y col., 2009). Por lo tanto, para probar si el Compuesto 26 exhibe propiedades agonistas en los receptores CB1, los autores examinaron sus efectos sobre la amplitud de las corrientes postsinápticas excitatorias mediadas por glutamato (EPSC) registradas de las neuronas DR 5-HT. Los inventores descubrieron que la aplicación en baño del Compuesto 26 (10 μM) no inhibía la amplitud de los EPSC ($107 \pm 6,7$ % del valor de referencia, $n = 8$ (Figura 8A-B). Tal hallazgo sugiere que el Compuesto 26 no es un agonista del receptor CB1.

Ejemplo 7. Efecto del Compuesto 26 sobre la captación de AEA en las células

Anteriormente, los inventores han demostrado que las FABP son vehículos intracelulares que transportan endocannabinoides y N-aciletanolaminas relacionadas a sitios intracelulares, tales como FAAH para hidrólisis (Kaczocha, M. y col., 2009; Kaczocha, M. y col., (2012). La inhibición farmacológica o genética de las FABP reduce el catabolismo de AEA en las células, lo que confirma un papel esencial para estas proteínas en la inactivación endocannabinoide. Por lo tanto, los inventores examinaron si el nuevo inhibidor de FABP Compuesto 26 reduce la captación de AEA mediada por FABP en las células. De hecho, el compuesto 26 inhibió significativamente la acumulación de AEA celular. Confirmando su selectividad para los FABP, el Compuesto 26 no logró reducir la captación de AEA en las células portadoras de atenuación de FABP5 (Figura 9A), la FABP principal se expresó en células HeLa. Además, el Compuesto 26 no inhibe la FAAH (Figura 9B). Conjuntamente, estos resultados indican que el Compuesto 26 es un inhibidor selectivo de FABP.

Ejemplo 8. El Compuesto 26 produce efectos antinociceptivos y antiinflamatorios en ratones.

Similar a los agonistas de los receptores de cannabinoides, los inhibidores de la inactivación endocannabinoide producen efectos antiinflamatorios y antinociceptivos (Cravatt, B.F. y col., 2001; Lichtman, A.H. 1990). Cabe destacar que, los inhibidores de la FAAH carecen de los efectos psicotrópicos adversos de los agonistas de los receptores de

cannabinoides (Cravatt, B.F. y col., 2004), lo que destacar la ventaja terapéutica de la inactivación endocannabinoide farmacológicamente dirigida. Debido a que la inhibición del transporte de AEA a FAAH reduce la inactivación de AEA, los inventores hipotetizado que los inhibidores de FABP también pueden poseer propiedades antinociceptivas y antiinflamatorias. Por lo tanto, los inventores examinaron los efectos del Compuesto 26 utilizando dos modelos

5 nociceptivos: la prueba de formalina y la hiperalgesia térmica inducida por carragenina. En la prueba de formalina, la inyección de formalina da como resultado la inducción de dos fases de dolor temporalmente distintas: la primera fase (0-5 min) representa la activación de los nociceptores y la segunda fase (15-45 min) representa el dolor inflamatorio y la sensibilización central. Tal como se muestra en la Figura 10A, el Compuesto 26 redujo significativamente el comportamiento nocifensivo solo durante la primera fase de la prueba de formalina.

10 A continuación, los inventores exploraron si el Compuesto 26 alivia el dolor inflamatorio inducido por la inyección intraplantar de X-carragenina. De hecho, el Compuesto 26 (20 mg/kg, i.p.) redujo significativamente la hiperalgesia térmica inducida por carragenina (Figura 10B) y el edema de la pata (Figura 10C). Para establecer un mecanismo de acción mediado por el receptor cannabinoide, los ratones fueron pretratados con una combinación de los antagonistas de los receptores 1 y 2 de cannabinoides, rimonabant y SR144528, respectivamente. Los efectos antinociceptivos y

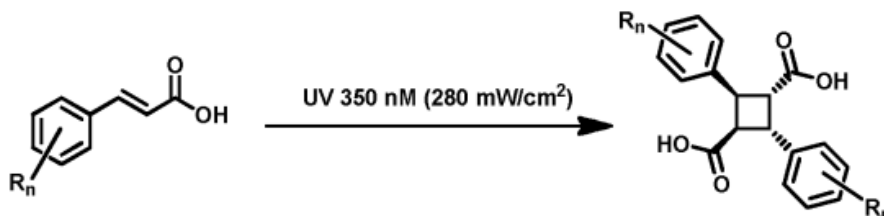
15 antiedematosos del Compuesto 26 fueron completamente revertidos por rimonabant y SR144528 (Figura 10B y 10C). Informes anteriores indican que los derivados del ácido α -truxílico activan el receptor y activado por el proliferador de peroxisomas (PPAR γ), que junto con PPAR α , modulan la nocicepción (Steri, R. y col., 2010; Loverme, J. y col., (2006); Churi, S.B. y col., 2008). En las manos de los inventores, el compuesto 26 sirvió como agonista débil en ambos receptores, mostrando una multiplicación por 2 de la activación de PPAR α y una multiplicación por 3 de la activación de PPAR γ (Figura 11).

Ejemplo 10. Derivados adicionales

Un aspecto adicional de la invención proporciona análogos de los Compuestos 1, 2 y 3 que son activos como inhibidores de FABP. Los análogos de los Compuestos 1, 2 y 3 descritos a continuación en los Esquemas 4-10 tienen actividad análoga a la del Compuesto 26.

25 Se sabe que la cicloadición [2 + 2] de los derivados del ácido trans-cinámico procede a través de la fotociclación inducida por la luz. Por lo tanto, los análogos fenilo sustituidos correspondientes del ácido α -truxílico pueden sintetizarse y, como alternativa, convertirse en análogos γ -truxílico por isomerización. R_n puede incluir cualquier alquilo, arilo, heteroarilo, hidroxilo, tiol, amina, amida, carbamato, urea, halógeno, hidrazida, etc. (Esquema 4).

Esquema 4.

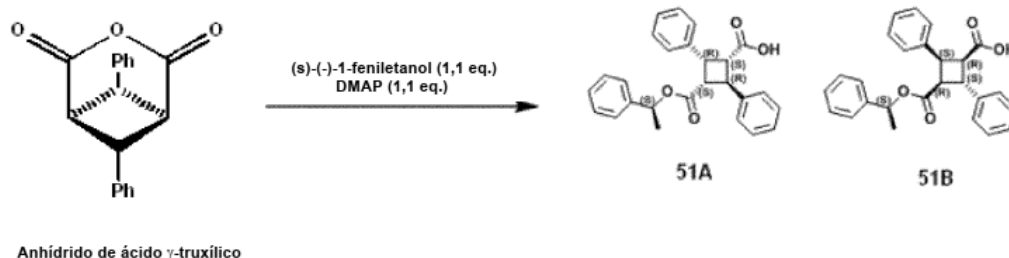


30 Los ácidos α - y γ -truxílico son moléculas simétricas y, por lo tanto, son enantiopuras inherentemente por simetría. Sin embargo, tras la funcionalización, la desimetrización crea una quiralidad inducida por la misma posibilidad de que ocurra la sustitución nucleofílica de acilo en cualquiera de los carbonilos. Por tanto, mediante el uso de un nucleófilo enantiopuro, se pueden formar dos distereómeros en lugar de dos enantiómeros que facilitan la separación de los distereómeros correspondientes mediante cromatografía ultrarrápida o HPLC preparativa. (S)-(-)-1-feniletanol puede

35 servir tanto como un buen grupo quiral auxiliar y de protección con eliminación selectiva por Pd/C.

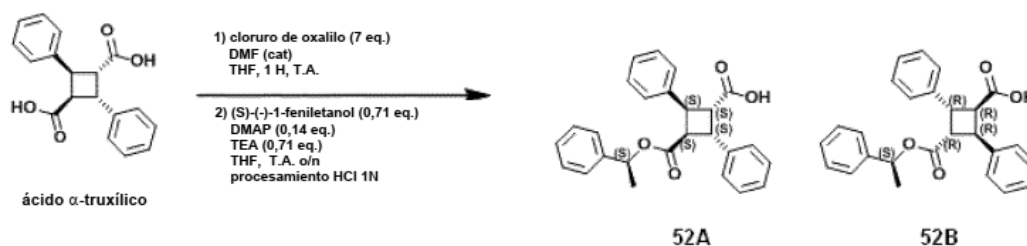
Para los ácidos γ -truxílicos, específicamente el anhídrido glutárico intermedio, la adición de (S)-(-)-1-feniletanol se puede lograr a temperatura ambiente mediante la adición de DMAP (Esquema 5).

Esquema 5.



Para los ácidos α -truxílicos, la adición de (S)-(-)-1-feniletanol para producir el mono-éster se logra formando primero el intermedio de cloruro de di-acilo con cloruro de oxalilo y luego la posterior sustitución nucleofílica de acilo en presencia de TEA (Esquema 6).

Esquema 6.

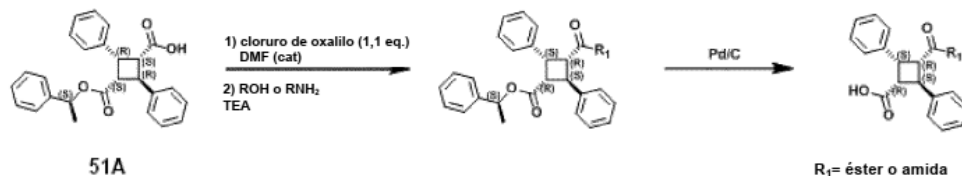


5

Cualquiera de los compuestos 51A, 51B, 52A o 52B, una vez separados de su correspondiente diastereómero, se usan como intermedios en el camino hacia una variedad de análogos enantiopuros que tienen actividad análoga a la del Compuesto 26. Los Compuestos 51A, 51B, 52A o 52B pueden hacerse reaccionar con cloruro de oxalilo en presencia de naftalen-1-ol para formar ambos enantiómeros, separables, del Compuesto 26 o el Compuesto 49.

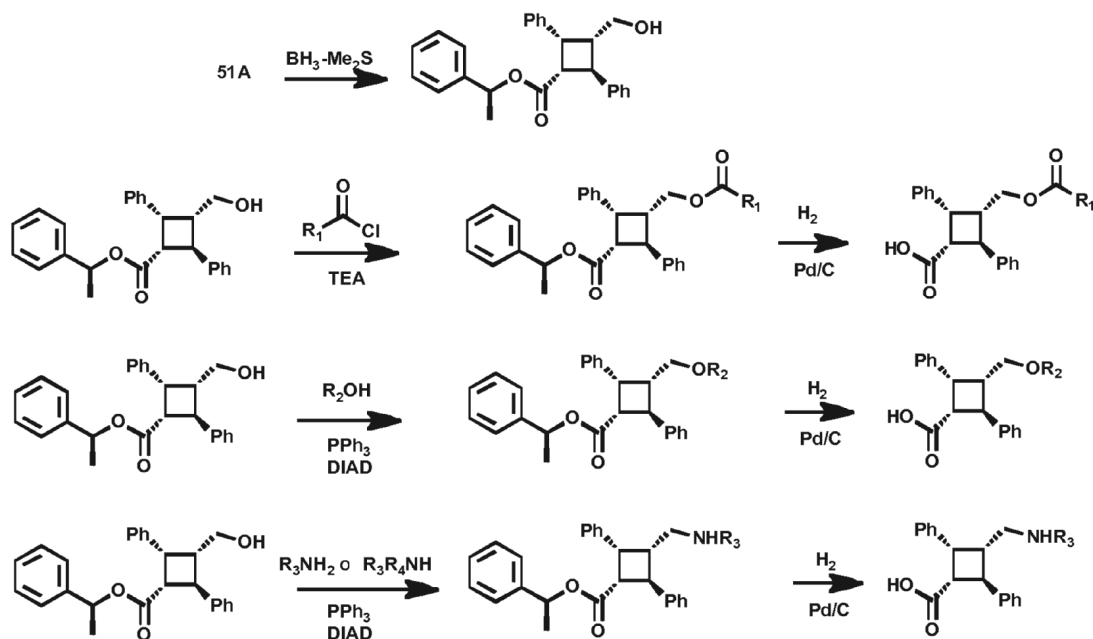
- 10 Por ejemplo, tras la separación del ácido enantiopuro truxílico 51A enantiopuro, se realiza una modificación adicional generando primero el cloruro de acilo seguido de la adición de una amina o alcohol con TEA para proporcionar el compuesto hetero-disustituido. La desprotección selectiva del grupo bencílico por Pd/C proporciona de este modo monoésteres o amidas enantiopuros (Esquema 7).

Esquema 7.



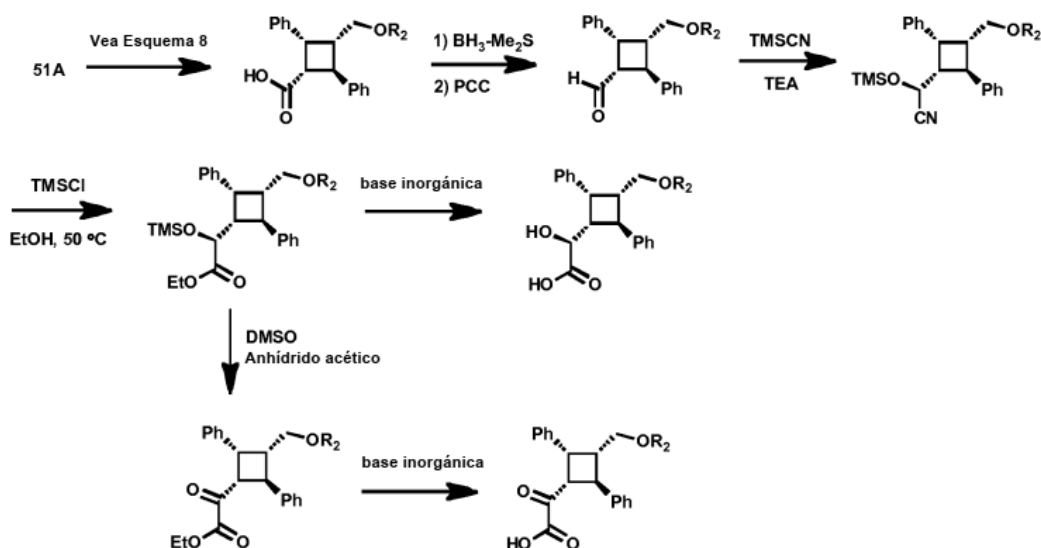
- 15 La diversificación adicional de los compuestos principales de ácido truxílico se investiga mediante la reducción selectiva del ácido carboxílico libre con sulfuro de dimetilborano que proporciona el alcohol primario correspondiente de, por ejemplo, 51A (esquema 8). Al alcohol se añaden cloruros de acilo disponibles comercialmente en presencia de TEA seguido de desprotección de Pd/C para proporcionar análogos de "éster invertido". Además, cualquier alcohol arílico se acopla mediante la reacción de Mitsunobu para formar los análogos de éter correspondientes después de la
- 20 desprotección por Pd/C.

Esquema 8.



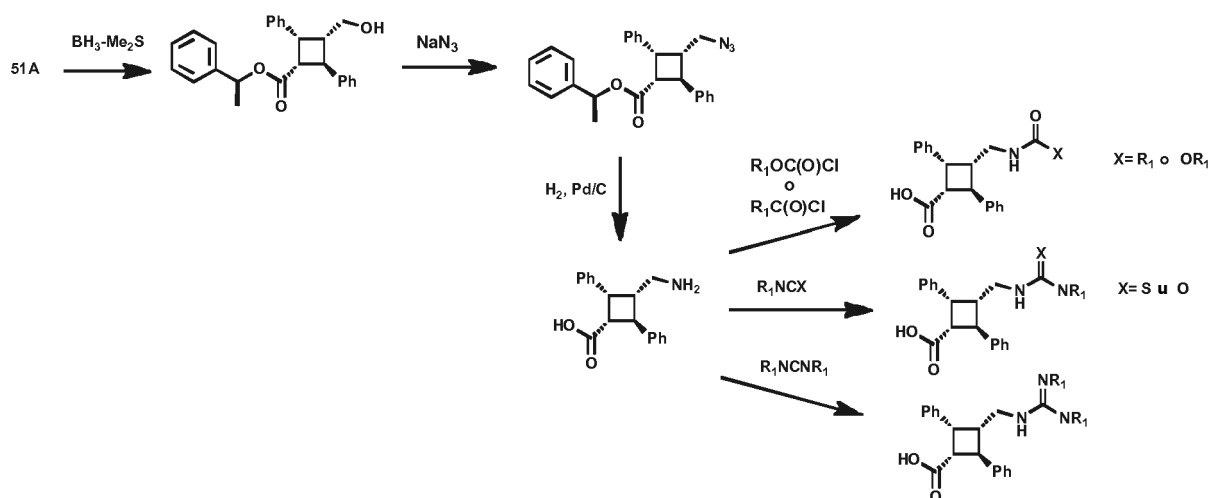
La sustitución del ácido carboxílico libre por un alfa-hidroxi o alfa-cetoácido proporciona enlaces de hidrógeno adicionales mediados por agua. Por tanto, estas estructuras son prometedoras como una divergencia del núcleo tradicional de ácido truxílico. Después de la eterificación selectiva, el ácido carboxílico libre se reduce selectivamente al alcohol correspondiente. Después de la reducción, la oxidación con PCC proporciona el aldehído que luego puede someterse a la reacción de Strecker seguido de hidrólisis para formar los alfa-hidroxiácidos correspondientes (Esquema 9). La modificación adicional del alfa-cetoácido se logra mediante la oxidación de Pummerer antes de la última etapa de hidrólisis (Esquema 9).

Esquema 9.



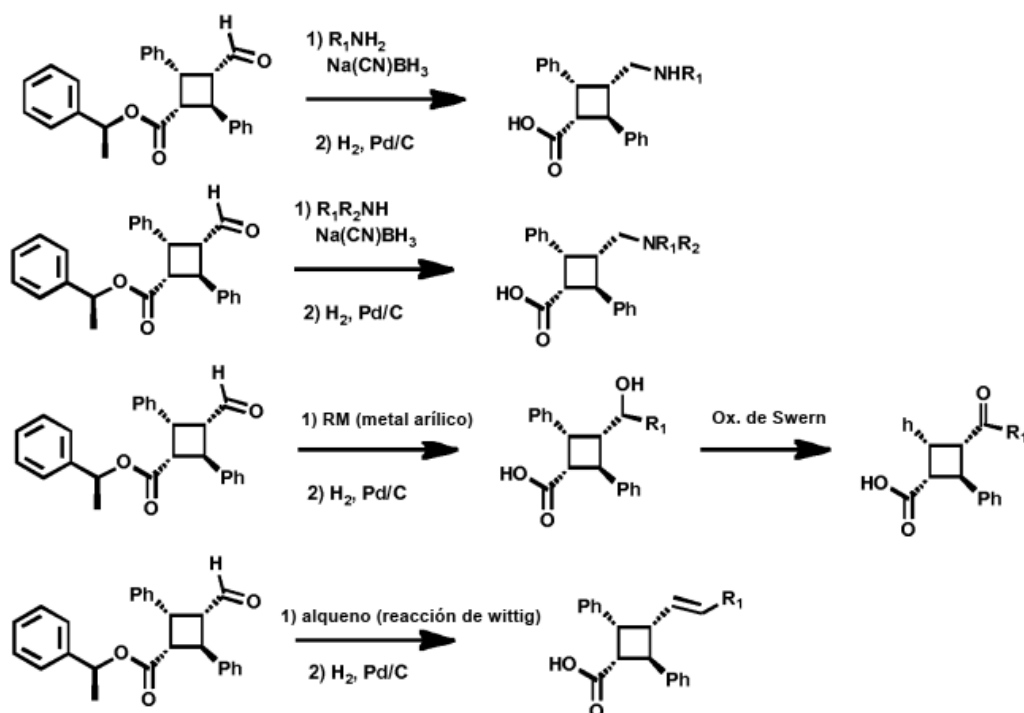
Se sintetizan análogos adicionales de acuerdo con los protocolos del Esquema 10. El compuesto 51 enantiopuro se reduce con sulfuro de dimetilborano que proporciona el alcohol primario correspondiente. El tratamiento con azida de sodio da como resultado la alquil azida, que se reduce a la amina primaria. La amina primaria se convierte en diversos análogos (Esquema 10).

Esquema 10.



Se sintetizan análogos adicionales de acuerdo con los protocolos del Esquema 11. El aldehído enantiopuro (sintetizado por los procedimientos mostrados en el Esquema 9) se convierte en diversos análogos (Esquema 11).

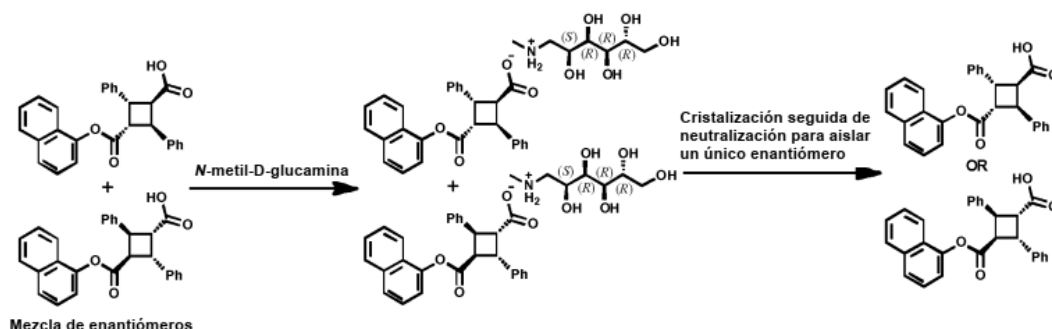
Esquema 11.



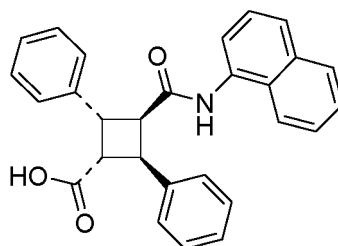
5 Ejemplo 11. Ruta adicional a los análogos enantiopuros

Una forma de resolver los enantiómeros es convertirlos en sus diastereómeros correspondientes y separarlos mediante técnicas de purificación conocidas (como se muestra en los Esquemas 5 y 6). Un procedimiento adicional es convertir los dos enantiómeros de, por ejemplo, el Compuesto 26 en las sales de glucamina correspondientes (Esquema 12), que son separables en función de su diferencia de solubilidad. La cristalización y la neutralización permiten el aislamiento de cualquiera de los enantiómeros puros (Harrington, P.J. y col., 1997).

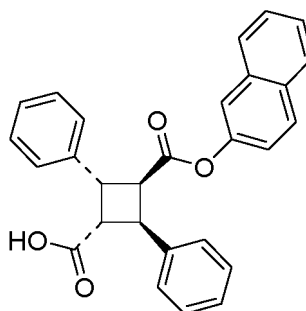
Esquema 12.

**Ejemplo 12. Compuestos 53 y 54**

Los Compuestos 53 y 54 se sintetizaron según los procedimientos sintéticos descritos anteriormente y tienen una actividad de inhibición de FABP análoga a la del Compuesto 26.



Ácido 3-(naftalen-1-ilcarbamoil)-2,4-difenilciclobutanocarboxílico (Compuesto 53): ^1H RMN (300 MHz, DMSO- d_6) δ 12,12 (b, 1H), 9,87 (s, 1H), 7,83 (d, $J = 7,8$ Hz, 1H), 7,66 (d, $J = 8,1$ Hz, 1H), 7,53 (d, $J = 7,2$ Hz, 2H), 7,27-7,47 (m, 12 H), 7,08 (d, $J = 7,2$ Hz, 1H), 4,64 (dd, $J = 2,7$ Hz, $J = 7,5$, 1H), 4,32 (dd, $J = 3,0$ Hz $J = 7,5$ Hz, 1H), 3,59, (t, $J = 6,3$, 1H), 1,74 (m, 1H).



Ácido 3-((naftalen-2-iloxi)carbonil)-2,4-difenilciclobutanocarboxílico (Compuesto 54): ^1H RMN (300 MHz, DMSO- d_6) δ 12,14 (b, 1H), 7,86 (d, $J = 8,1$ Hz, 1H), 7,77 (d, $J = 8,7$ Hz, 1H), 7,67 (d, $J = 7,2$ Hz, 1H), 7,27-7,54 (m, 10 H), 7,23 (d, $J = 6,6$ Hz, 2H), 6,77 (s, 1H), 6,48 (d, $J = 9,0$ Hz, 1H), 4,56 (t, $J = 10,5$ Hz, 1H), 4,47 (t, $J = 10,8$ Hz, 1H), 4,28 (t, $J = 10,2$ Hz, 1H), 3,98 (t, $J = 10,2$ Hz, 1H); MS/MS (modo negativo para ESI) m/e calculado para $\text{C}_{28}\text{H}_{23}\text{O}_4\text{-H}$: 421,1439. Encontrado: 421,1

Ejemplo 13. Estudios adicionales *in vivo* en ratones y datos farmacocinéticos

Los Compuestos 26 y 54 (20 mg/kg, i.p.) redujeron la hiperalgesia térmica inducida por carragenina y el edema de la pata en ratones (Figuras 16A). Los Compuestos 26 y 54 también redujeron la primera y segunda fases de la nocicepción inducida por formalina en ratones (Figura 16B). El Compuesto 26 redujo el retorcimiento inducido por ácido acético en ratones (Figuras 16C-D). El Compuesto 26 también elevó los niveles cerebrales de la anandamida endocannabinoide (AEA) (Figura 17). El Compuesto 26 se administró mediante una única inyección y las concentraciones plasmáticas y cerebrales se analizaron durante 24 horas.

AnálisisCribado virtual y pruebas iniciales

El cribado virtual de alto rendimiento en el descubrimiento de fármacos se ha convertido cada vez más en un enfoque

poderoso y práctico para el cribado previo de bibliotecas de ligandos para moléculas biológicamente relevantes. Tradicionalmente, los programas de acoplamiento intentan aproximar la energía de unión intermolecular entre un ligando y un receptor. Para ahorrar tiempo de cálculo, a menudo, los enfoques basados en cuadrícula proporcionan el mejor compromiso entre la precisión y el tiempo de muestreo. A pesar de tener tasas de éxito moderadas, el acoplamiento tradicional generalmente favorece a las moléculas más grandes debido a la correlación directa entre el aumento de la energía de la fuerza de van der Waals y el número de átomos en una molécula. A menudo, solo se tiene en cuenta una pequeña consideración de la orientación de unión específica, traducido principalmente a través de interacciones electrostáticas favorables. Se ha implementado un procedimiento de reclasificación de compuestos según sus huellas moleculares en el programa DOCK 6.5. Las huellas moleculares son una representación bidimensional del receptor-ligando como una descomposición por residuo de la puntuación de energía DOCK estándar. Por tanto, se realizó un cribado virtual basado en la hipótesis de que la coincidencia de la huella molecular entre una biblioteca acoplada y una molécula de referencia se traduciría en una mayor tasa de éxito de DOCK en función de la capacidad única para enriquecer por verdaderos positivos.

Antes de comenzar el procedimiento de cribado virtual, se consideró seleccionar el objetivo biológico más relevante. El receptor de CB-1 se expresa predominantemente en el cerebro y, por lo tanto, tanto FABP5 como FABP7 se consideraron objetivos relevantes. FABP5 o proteína de unión a ácidos grasos epidérmica (E-FABP) típicamente se encuentra dispersa por todo el cuerpo (lengua, tejido adiposo, células dendríticas, glándula mamaria, neuronas cerebrales, riñón, hígado, pulmón y testículos) y se encuentran abundantemente en las células epidérmicas de la piel. FABP7 o proteína de unión a ácidos grasos cerebral (B-FABP) se expresa típicamente a niveles altos durante el desarrollo embrionario a medio plazo, pero no está presente en las neuronas. Una comparación estructural revela que FABP7 (PDB: 1FE3, 2.8 Å) y FABP5 (PDB: 1B56, 2.05 Å) comparten un 45 % de identidad de secuencia y 63 % de similitud.

Adicionalmente, tanto FABP7 como FABP5 se unen a sustratos de ácidos grasos con alta afinidad: aunque FABP7 típicamente muestra una mayor afinidad de unión *in vitro*. Resulta interesante que el acoplamiento cruzado muestra que las puntuaciones DCE para FABP5 tienden a ser en promedio más bajas que los obtenidos para FABP7. Por tanto, FABP7 se seleccionó como el objetivo de los inventores para cribado virtual. El cribado virtual de alto rendimiento utilizando el procedimiento de reclasificación de huellas se realizó en FABP7 usando ácido oleico como molécula de referencia. Esto implicaba: 1) configuración y acoplamiento de cuadrícula, 2) minimización de cada molécula acoplada y molécula de referencia en las coordenadas cartesianas del receptor, 3) cálculo de las huellas moleculares de todas las moléculas acopladas y de referencia, 4) cálculo de una puntuación de similitud de huella (FPS) para cada una las moléculas acopladas frente al ácido oleico de referencia, 5) agrupación de huellas dactilares MACCS, 6) ordenamiento por rangos según cada criterio de puntuación, 7) análisis y selección de compuestos de cada uno de los 250 cabezales de agrupación generados para cada uno de los criterios de puntuación. Como resultado del cribado virtual, se seleccionaron 48 compuestos por criterios de puntuación para el ensayo *in vitro*.

Un análisis de la huella de muestra del compuesto de referencia ácido oleico y un compuesto de prueba llamado ZINC00695558 de la biblioteca ChemDiv. La puntuación de similitud de huellas implicó fuerzas de van der Waals, coulombicas y de enlace de hidrógeno. Los procedimientos empleados para la puntuación de la huella (FPS) eliminaron aproximadamente 1.057.000 compuestos con la identificación de 48 compuestos seleccionados para el ensayo de unión.

El ensayo de unión utilizó un ensayo de desplazamiento de fluorescencia establecido. En la Figura 12 se muestra el grado en que los compuestos de prueba desplazaron el NBD-estearato (1 μ M) de las FABP. Las dos primeras muestras, el tampón y el NBD-estearato no proporcionan una fluorescencia apreciable, mientras que el NBD-estearato más FABP5 purificado proporciona una señal de fluorescencia apreciable. La cuarta muestra es el control positivo donde el ácido araquidónico (1 μ M), un ácido graso que se une fuertemente a FABP5 (K_i 0,13 μ M) disminuye la señal. Cada muestra en este cribado se midió por duplicado y aproximadamente 1/3 de los compuestos de prueba parecían causar desplazamiento del NBD-estearato con una disminución concomitante de la fluorescencia. Se seleccionaron cuatro de los más potentes (Compuestos 19, 26, 27 y 31) para evaluación adicional (Figuras 16 y 17) y análisis estadístico.

Los cuatro mejores inhibidores de FABP5 discernidos por el cribado inicial donde luego se vuelven a ejecutar en el ensayo fluorescente NBD con mediciones repetidas a 10 μ M. La inhibición de la unión de NBD-estearato a FABP5 por estos compuestos fue altamente significativa con el derivado de naftol truxílico como el más potente (Compuesto 26). En los experimentos de control se observó que los cuatro compuestos de prueba (19, 26, 27 o 31) no brillaban en las condiciones de ensayo a 10 μ M, ni las concentraciones de 10 μ M de estos compuestos inactivaban la fluorescencia de NBD-estearato 16 μ M, eso es, 16 veces la concentración utilizada en el ensayo de rutina (Figura 13). El inhibidor más potente (compuesto 26) se sintetizó para confirmar la estructura de la muestra proporcionada por ChemDiv. Este derivado de ácido α -naftol truxílico se probó en un amplio rango de concentración y una K_i de $0,93 \pm 0,08 \mu$ M (Figura 8A) mientras que el derivado de γ -naftol trixilílico (Compuesto 49) fue más potente con una K_i de $0,75 \pm 0,07 \mu$ M (Figura 8B), sin embargo, el Compuesto 49 era menos soluble que el Compuesto 26. El compuesto BMS tenía una K_i de $0,75 \pm 0,164 \mu$ M (Figura 8C).

Los dos compuestos más potentes, 26 y 49 (los ésteres 1-naftil de ácido α y γ -truxílico), discernidos del cribado *in silico* y biológico de los inventores, pertenecen a una clase de compuestos que se ha descubierto que tienen

propiedades antiinflamatorias y anti-nociceptivas (Chi, Y. y col., 2005; Chi, Y. y col., (2006). Hasta ahora se desconocía el mecanismo por el cual estos efectos estaban mediados. Sin embargo, los inventores pueden especular que estos compuestos inhiben el transporte de anandamida y otras etanolamidas de ácidos grasos, tales como palmitoiletanolamida y oleoiletanolamida. Estos niveles aumentados de NAE conducirían a una mayor señalización en el cannabinoide y potenciarían los efectos hipoalgésicos y antiinflamatorios mediados por NAE, lo que indica que la modulación de la señalización de NAE puede representar una vía terapéutica para el tratamiento del dolor.

Análogos del ácido truxílico

El diseño de compuestos basados en ácido truxílico dirigidos a la etapa temprana (respuesta al dolor neurogénico) y a la etapa tardía (respuesta al dolor inflamatorio) se ha estudiado recientemente de manera coincidente en función de la estructura del producto natural (-)-incavillateína. Este producto natural se aisló por primera vez de la especie vegetal *Incarvillea sinensis*, que se conoce en la medicina tradicional china para tratar el reumatismo y el dolor. Resulta interesante que se ha descubierto que la (-)-incavillateína aislada posee propiedades antinociceptivas en el mismo nivel que la morfina.

Recientemente se han realizado investigaciones (Chi, Y. y col., 2005) para identificar posibles compuestos principales potenciales con fines de comercialización, centrándose en diésteres y derivados de ácido di-carboxílico. A pesar de la falta de identificación del objetivo, se diseñaron diésteres de ácido α y β -truxílico y derivados de ácido di-carboxílico, se sintetizaron y probaron contra el dolor en etapas tempranas y tardías en modelos de ratón inducidos con formalina para estudiar los efectos de cada análogo *in vivo*. Los resultados del estudio SAR mostraron claramente que el ácido α -truxílico solo proporcionaba el mejor agente antinociceptivo tanto en el dolor temprano como tardío. Aunque la funcionalización para-hidroxilo en los anillos de fenilo mejoró ligeramente el alivio del dolor en la etapa tardía, redujo drásticamente el alivio del dolor en la etapa temprana.

Tal como se describe en el presente documento, tanto los monoésteres de ácido α -2,4-difenil-ciclobutano-1,3-dicarboxílico como los monoésteres de ácido γ -2,4-difenil-ciclobutano-1,3-dicarboxílico son inhibidores reversibles de las FABP. Estos compuestos se unen a las FABP y bloquean el desplazamiento de endocannabinoides dentro de la célula y, por lo tanto, aumentan los niveles endógenos del endocannabinoide anandamida al eludir la degradación por la FAAH. El aumento de los niveles de anandamida da como resultado la activación de la vía de CB1 que conduce al alivio del dolor antinociceptivo y la reducción de la inflamación que se ha demostrado en un modelo de ratón inducido con formalina (resultados *in vivo*)

Para ampliar la biblioteca de los inventores de inhibidores de FABP a base de ácido truxílico, se estudiaron otros inhibidores de FABP5 conocidos. Se informa que BMS480404 tiene una K_i de $33 \text{ nM} \pm 2 \text{ nM}$ contra FABP5 y una K_i de $2,5 \text{ nM} \pm 0,1 \text{ nM}$ contra FABP4 determinado mediante un ensayo de desplazamiento de ácido 1-anilinoftaleno-8-sulfónico (1,8-ANS) (Figura 14) (McDonnell, P. y col., 2006). Cabe destacar que los ensayos son diferentes y, por lo tanto, la K_i determinada puede no ser comparable la obtenida con el ensayo de NBD-estearato. Resulta interesante que se muestra que el derivado de ácido carboxílico de BMS480404 posee una K_i mejorada de $3 \text{ nM} \pm 1 \text{ nM}$ y el alfa cetoácido produce una K_i de menos de 2 nM . Por lo tanto, la incorporación de la funcionalidad alfa cetoácido, como en BMS480404-5, en el núcleo de ácido truxílico puede proporcionar unión de adición a través de enlaces de hidrógeno mediados por agua a ARG 106 (Figura 15). La interacción del carboxilato del Compuesto 1 con ARG106 se puede ver a continuación con una energía electrostática entre -2 a -3 kcal/mol (Figura 6). Además, el compuesto BMS480404 contiene dos éteres y, por lo tanto, parecía una buena alternativa al éster que podría ser escindido por esterasas. Finalmente, la quiralidad puede desempeñar un papel importante en la unión y, por lo tanto, la síntesis de ligandos enantiopuros puede ser útil, como ya se puede ver por las diferencias en la K_i para los monoésteres del ácido α y γ -2,4-difenil-ciclobutano-1,3-dicarboxílico, respectivamente.

Tal como se describe en el presente documento, el mono-(1-naftol)éster de ácido α -2,4-difenil-ciclobutano-1,3-dicarboxílico (Compuesto 1) y el mono-(1-naftol)éster de ácido γ -2,4-difenil-ciclobutano-1,3-dicarboxílico (Compuesto 2) se seleccionaron según un cribado virtual. Estos compuestos principales proporcionaron una excelente actividad *in vitro* contra FABP5 con valores de K_i dependientes de la dosis de $0,93 \mu\text{M} \pm 0,08$ y $0,75 \mu\text{M} \pm 0,07$, respectivamente. Además, el mono-(1-naftol)éster de ácido α -2,4-difenil-ciclobutano-1,3-dicarboxílico (Compuesto 2) proporcionó excelentes resultados en modelos de ratones inducidos con formalina. Sobre la base de estos resultados, otros análogos a base de ácido α -truxílico y γ -truxílico dirigidos a FABP tienen actividad análoga a la del Compuesto 2.

Sumario

El presente estudio identifica nuevos inhibidores de molécula pequeña de FABP5 y FABP7 mediante cribado virtual que emplea DOCK y FPS. A pesar de tener distribuciones diferentes dentro del cuerpo, se demostró que la similitud estructural entre FABP5 y FABP7 era tan alta como del 66 % con restos de unión clave completamente conservados. Por lo tanto, los inventores eligieron usar FABP7 para identificar posibles compuestos principales usando DOCK y FPS, y se realizó una coincidencia de similitud entre las huellas VDW y ES de ácido oleico, el sustrato de referencia, y más de un millón de moléculas pequeñas acopladas. Se identificaron cuarenta y ocho moléculas en el cribado virtual y posteriormente se analizaron contra FABP5 utilizando un ensayo de desplazamiento fluorescente de alto rendimiento. En general, se identificaron cuatro compuestos como potenciales inhibidores competitivos de FABP5. El compuesto más potente, el Compuesto 26, se descubrió que poseía un núcleo de difenil-ciclobutano característico del

producto natural conocido (-)-incarvilleína.

Un novedoso 1-naftil-monoéster de ácido α -truxílico, el Compuesto 26, se sintetizó y el ensayo de desplazamiento de NBD-estearato FABP5 de este compuesto mostró un valor de K_i submicromolar. La forma y resintetizada del monoéster-1-naftil de ácido truxílico (Compuesto 49) también mostró eficacia submicromolar contra FABP5, que era considerablemente más potente que la del Compuesto 26, probablemente debido a la diferencia de pureza. Se descubrió que el Compuesto 26 (forma α) y el Compuesto 49 (forma γ) son tan potentes como BMS309403, un conocido inhibidor de FABP. Por lo tanto, con el cribado virtual y biológico, los monoésteres de ácido truxílico se identificaron como una clase única de compuestos dirigidos a las FABP.

Después del cribado biológico y los análisis de unión de estos inhibidores, los inventores han demostrado que el nuevo inhibidor de FABP, Compuesto 26, produce efectos antinociceptivos y antiinflamatorios en ratones. Estos hallazgos están de acuerdo con un estudio previo que demuestra que algunos derivados de ácido α -truxílico exhibieron propiedades antinociceptivas, aunque no se identificó el mecanismo de acción (Chi, T.M. y col., 2006). Posteriormente se informó que ciertos derivados del ácido α -truxílico activan PPAR γ (Steri, R. y col., 2010). Aunque el trabajo de los inventores demuestra que el Compuesto 26 se comporta como un agonista débil en PPAR α y PPAR γ , sus efectos antinociceptivos fueron anulados por los antagonistas de los receptores de cannabinoides. Por lo tanto, los efectos antinociceptivos del Compuesto 26 probablemente resultaron de la potenciación de la señalización endocannabinoide en lugar de la activación de los receptores PPAR. Tomados en conjunto, los resultados de los inventores establecen FABP como nuevos objetivos para el desarrollo de fármacos antinociceptivos. Además de los transportadores FABP descritos en el presente documento, la proteína de choque térmico 70, la albúmina y una proteína de amida hidrolasa de ácido graso truncada también se han descrito como transportadores intracelulares para AEA (Fu, J. y col., 2011; Maccarrone, M. y col., 2010) y esta área ha sido revisada recientemente (Fowler, C.J. 2012). Estos estudios muestran el potencial para el diseño de inhibidores aún más potentes que serán selectivos para las FABP individuales.

Referencias

Arendaruk AP SA, Kharkevich DA (1967) Studies on Cyclobutanedicarboxylic Acids V. Synthesis of Bisquaternary Salts of Alkylamine Esters and Amides of the Stereoisomeric Truxillic Acids. *Khimiko-Farmatsevticheskii Zhurnal*: 18 - 21.

Ahn, K., Johnson, D. S., Mileni, M., Beidler, D., Long, J. Z., McKinney, M. K., Weerapana, E., Sadagopan, N., Liimatta, M., Smith, S. E., Lazerwith, S., Stiff, C., Kamtekar, S., Bhattacharya, K., Zhang, Y., Swaney, S., Van Beceiaere, K., Stevens, R. C. y Cravatt, B. F. (2009) Discovery and characterization of a highly selective FAAH inhibitor Ibat reduces inflammatory pain. *Chem Biol* 16, 411-420.

Balius TE, Mukherjee S, Rizzo RC (2011) Implementation and evaluation of a docking-rescoring method using molecular footprint comparisons. *Journal of computational chemistry*. 10. Holden PM, Kaur H, Gochin M, Rizzo RC (2012) Footprint-based identification of HIVgp41 inhibitors. *Bioorg Med Chem Lett* ss: 3011 - 3016.

Barf, T., Lehmann, F., Hammer, K., Haile, S., Axen, E., Medina, C., Uppenberg, J., Svensson, S., Rondahl, L. y Lundback, T. (2009) N-Benzyl-indolocarboxylic acids: Design and synthesis of potent and selective adipocyte fatty-acid binding protein (A-F ABP) inhibitors. *Bioorg Med Chem Lett*, 19, 1745-1748.

Chi, Y. M., Nakamura, M., Yoshizawa, T., Zhao, X. Y., Yan, W. M., Hashimoto, F., Kinjo, J., Nohara, T. y Sakurada, S. (2005) Anti-inflammatory activities of alpha-truxillic acid derivatives and their monomer components. *Biol Pharm Bull* 28, 1776-1778.

Chi, Y. M., Nakamura, M., Zhao, X. Y., Yoshizawa, T., Yan, W. M., Hashimoto, F., Kinjo, J., Nohara, T. y Sakurada, S. (2006) Antinociceptive activities of alpha-truxillic acid and beta-truxinic acid derivatives. *Biol Pharm Bull* 29, 580584.

Chmurzynska, A. y col., (2006) Chmurzynska A (2006) The multigene family of fatty acid-binding proteins (FABPs): function, structure and polymorphism. *J Appl Genet* 47, 39-48.

Churi SB, Abdel-Aleem OS, Tumber KK, Scuderi-Porter H, Taylor BK (2008) Intrathecal rosiglitazone acts at peroxisome proliferator-activated receptor-gamma to rapidly inhibit neuropathic pain in rats. *J Pain* 9, 639-649.

Cravatt BF, Demarest K, Patricelli MP, Bracey MH, Giang DK, y col., (2001) Supersensitivity to anandamide and enhanced endogenous cannabinoid signaling in mice lacking fatty acid amide hydrolase. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 98, 9371-9376.

Cravatt BF, Lichtman AH (2004) The endogenous cannabinoid system and its role in nociceptive behavior. *Journal of neurobiology* 61, 149-160.

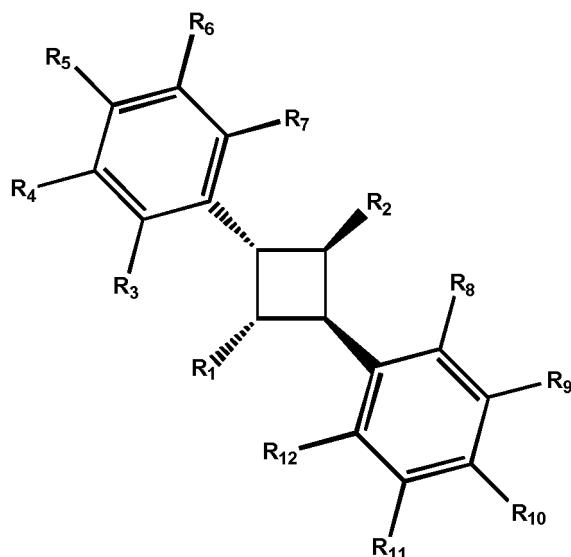
Fowler CJ (2012) Anandamide uptake explained? *Trends Pharmacol Sci* 33, 181-185.

Fu J, Bottegoni G, Sasso O, Bertorelli R, Rocchia W, y col., (2011) A catalytically silent FAAH-1 variant drives anandamide transport in neurons. *Nature Neuroscience* 15, 64-69.

- Furuhashi, M. y Hotamisligil, G. S. (2008) Fatty acid-binding proteins: role in metabolic diseases and potential as drug targets. *Nat Rev Drug Discov* 7, 489-503.
- 5 Haj-Dahmane S, Shen RY (2009) Endocannabinoids suppress excitatory synaptic transmission to dorsal raphe serotonin neurons through the activation of presynaptic CB1 receptors. *The Journal of pharmacology and experimental therapeutics* 331: 186-196.
- Haj-Dahmane S, Shen RY (2005) The wake-promoting peptide orexin-B inhibits glutamatergic transmission to dorsal raphe nucleus serotonin neurons through retrograde endocannabinoid signaling. *J Neurosci* 25, 896-905.
- Harrington, P.J.; Lodewijk, E. (1997) Twenty years of Naproxen Technology. *Organic Process Research & Development*, 1, 72-76.
- 10 Howlett, A. C., Reggio, P. H., Childers, S. R., Hampson, R. E., Ulloa, N. M. y Deutsch, D. G. (2011) Endocannabinoid tone versus constitutive activity of cannabinoid receptors. *Br J Pharmacol* 163, 1329-1343.
- Irwin JJ, Shoichet BK (2005) ZINC - A Free Database of Commercially Available Compounds for Virtual Screening. *J Chem Inf Model* 45: 177-182.
- Jorgensen WL (2004) The many roles of computation in drug discovery. *Science* 303: 1813 - 1818.
- 15 Kaczocha, M., Glaser, S. T. y Deutsch, D. G. (2009) Identification of intracellular carriers for the endocannabinoid anandamide. *Proc Natl Acad Sci USA* 106, 6375-6380.
- Kaczocha, M., Vivieca, S., Sun, J., Glaser, S. T. y Deutsch, D. G. (2012) Fatty Acid-binding Proteins Transport N-Acylethanolamines to Nuclear Receptors and Are Targets of Endocannabinoid Transport Inhibitors. *J Biol Chem* 287, 3415-3424.
- 20 Kuntz ID (1992) Structure-based strategies for drug design and discovery. *Science* 257: 1078 - 1082.
- Lichtman AH, Martin BR (1990) Spinal action of cannabinoid-induced antinociception. *NIDA Res Monogr* 105: 422-424.
- LoVerme J, Russo R, La Rana G, Fu J, Farthing J, y col., (2006) Rapid broad-spectrum analgesia through activation of peroxisome proliferator-activated receptor- α . *J Pharmacol Exp Ther* 319: 1051-1061.
- 25 Maccarrone M, Dainese E, Oddi S (2010) Intracellular trafficking of anandamide: new concepts for signaling. *Trends en biochemical sciences* 35: 601-608.
- McDonnell, P. y col., (2006) NMR Structure of a Potent Small Molecule Inhibitor Bound to Human Keratinocyte Fatty Acid-Binding Protein. 49, 5013-5017.
- 30 Meng EC, Shoichet BK, Kuntz ID (1992) Automated docking with grid-based energy evaluation. *J Comput Chem* 13: 505 - 524.
- Nakamura M, Chi YM, Yan WM, Nakasugi Y, Yoshizawa T, y col., (1999) Strong Antinociceptive Effect of Incarvilleine, a Novel Monoterpene Alkaloid from *Incarvillea sinensis*. *J Nat Prod* 62: 1293 - 1294.
- Shoichet BK (2004) Virtual screening of chemical libraries. *Nature* 432: 862 - 865.
- 35 Steri R, Rupp M, Proschak E, Schroeter T, Zettl H, y col., (2010) Truxillic acid derivatives act as peroxisome proliferator-activated receptor gamma activators. *Bioorg Med Chem Lett* 20: 2920-2923.
- Sulsky, R. y col., (2007) Potent and selective biphenyl azole inhibitors of adipocyte fatty acid binding protein (aFABP). *Bioorg Med Chem Lett* 17, 3511-3515. Yang H JL, Wang Z, Di-Cicco A, Levy D, y col., (2011) Novel Photolabile Diblock Copolymers Bearing Truxillic Acid Derivative Junctions. *Macromolecules*: 159 - 165.

REIVINDICACIONES

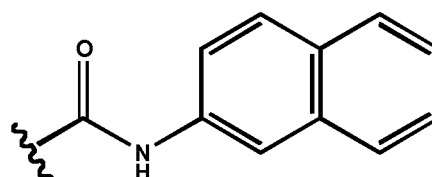
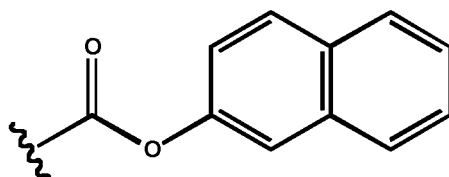
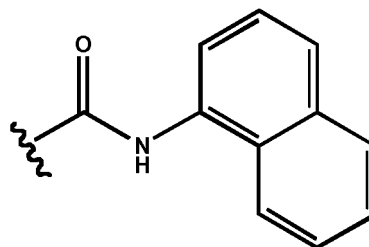
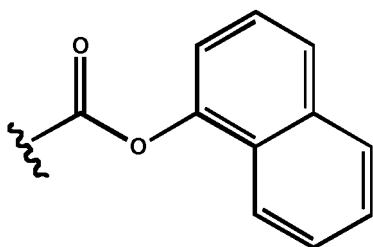
1. El compuesto que tiene la estructura:



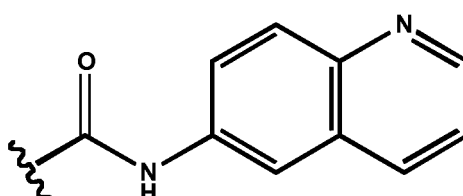
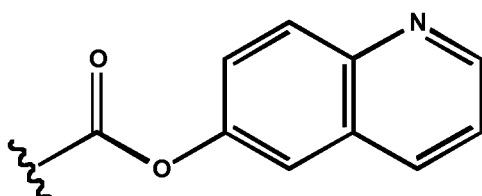
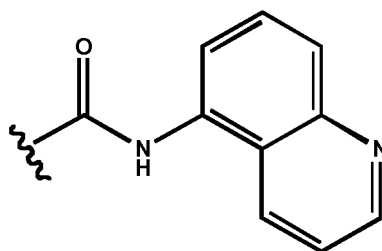
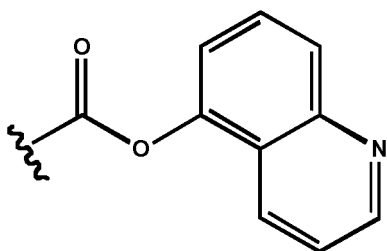
en la que

- 5 uno de R_1 o R_2 es $-C(=O)R_{13}$, $-C(=O)OR_{13}$ o $-C(=O)NHR_{13}$,
 en la que R_{13} es arilo o heteroarilo; o
 uno de R_1 o R_2 es $-alquil-C(=O)R_{13}$, $-alquil-C(=O)OR_{13}$, $-alquil-C(=O)NHR_{13}$, $-alquil-OC(=O)OR_{13}$, $-alquil-OC(=O)R_{13}$, $-alquil-OR_{13}$ o $-alquil-NHR_{13}$,
 en el que R_{13} es H, arilo o heteroarilo; y
 10 el otro de R_1 o R_2 es $-C(=O)OR_{13}$,
 en el que R_{13} es H,
 en el que cada aparición de arilo o heteroarilo está sin sustituir o sustituido y cuando está sustituido está sustituido
 con un halo, hidroxilo, mercapto, amino, carboxi, ciano o carbamilo;
 15 R_3 , R_4 , R_5 , R_6 , R_7 , R_8 , R_9 , R_{10} , R_{11} y R_{12} son cada uno independientemente, H, halógeno, $-NO_2$, $-CN$, $-NHR_{15}$, $-NR_{15}R_{16}$, $-SR_{15}$, $-SO_2R_{15}$, $-OR_{15}$, $-CO_2R_{15}$, CF_3 , $-alquilo-NR_{15}R_{16}$, $-alquil-OR_{15}$, $alquilo\ C_{1-10}$, $alqueno\ C_{2-10}$, $alquino\ C_{2-10}$, $alquino\ C_{2-10}$, arilo, heteroarilo o heterociclilo;
 en la que R_{15} y R_{16} son cada uno, independientemente, H, CF_3 , $alquilo\ C_{1-10}$, $alqueno\ C_{2-10}$, $alquino\ C_{2-10}$, $alquino\ C_{2-10}$, $alquino\ C_{2-10}$, $alquino\ C_{2-10}$, $alquino\ C_{2-10}$, arilo, heteroarilo o heterociclilo;
 en el que cuando R_3 , R_4 , R_5 , R_6 , R_7 , R_8 , R_9 , R_{10} , R_{11} y R_{12} son cada uno H y uno de R_1 o R_2 es $-C(=O)OH$, el otro
 20 de R_1 o R_2 es distinto de $-C(=O)NHR_{13}$ cuando R_{13} es $-fenilo$;
 o un enantiómero o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

2. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en la que
 uno de R_1 o R_2 es

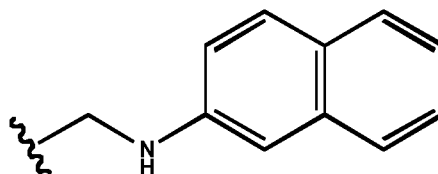
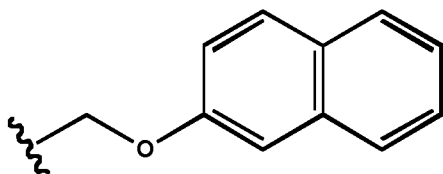
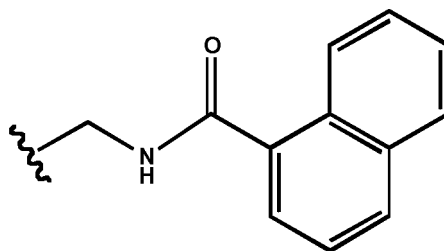
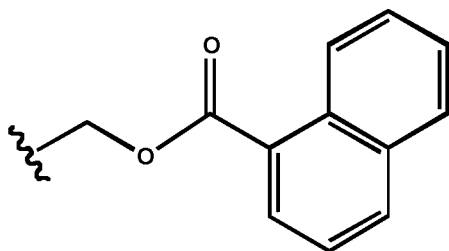
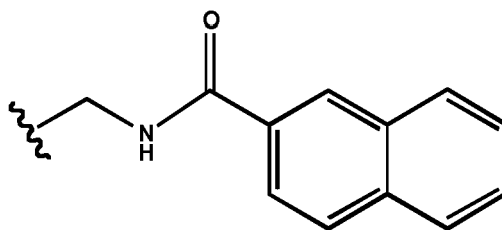
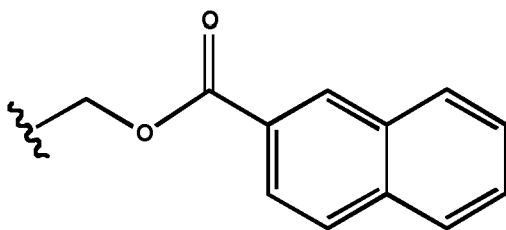


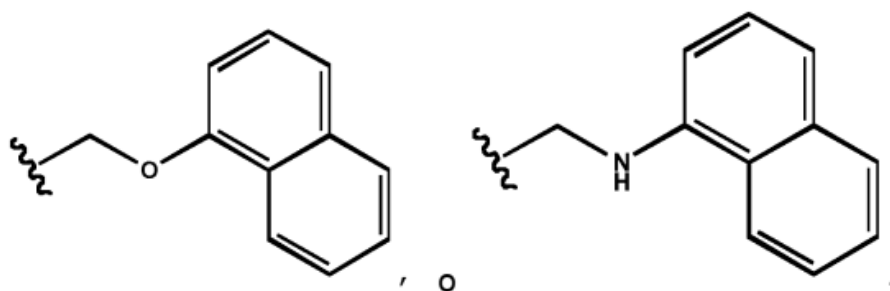
25



- 5 y
el otro de R_1 o R_2 es $-C(=O)OH$,
o un enantiómero o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

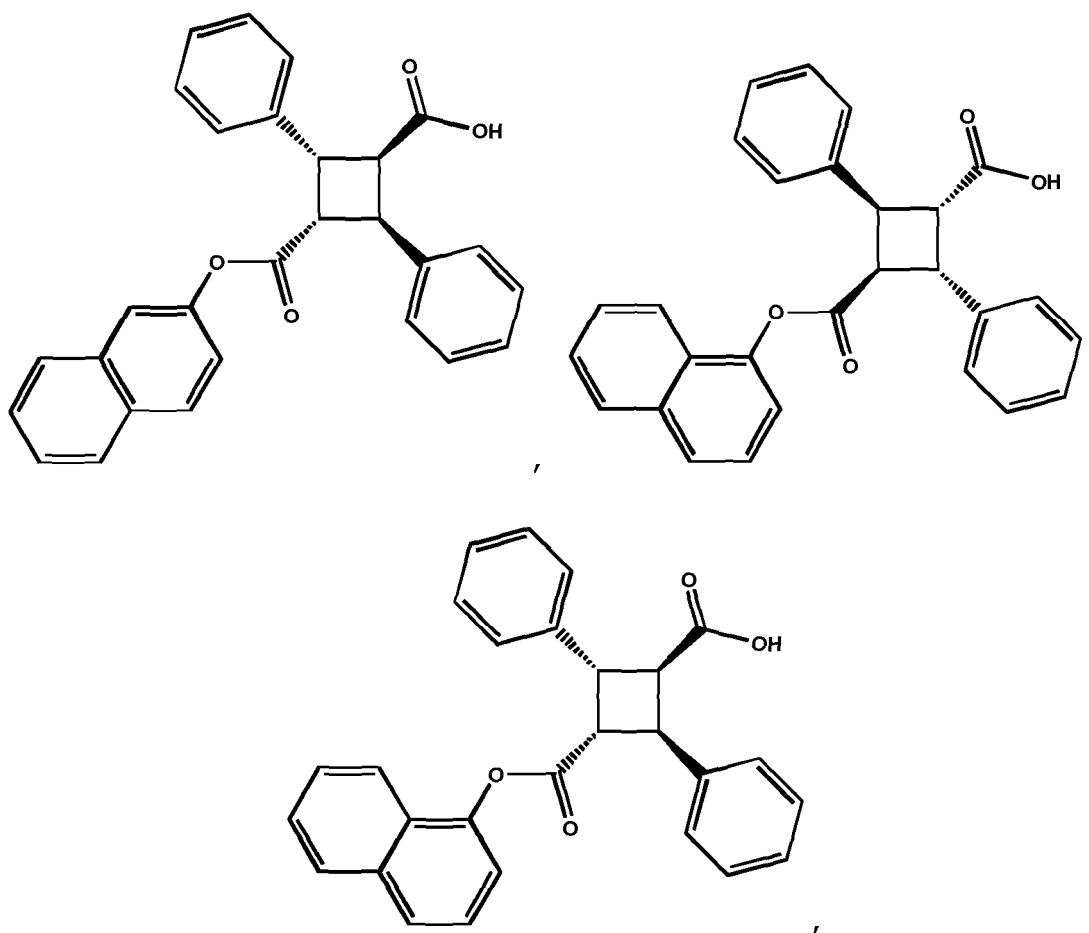
3. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en el que uno de R_1 o R_2 es



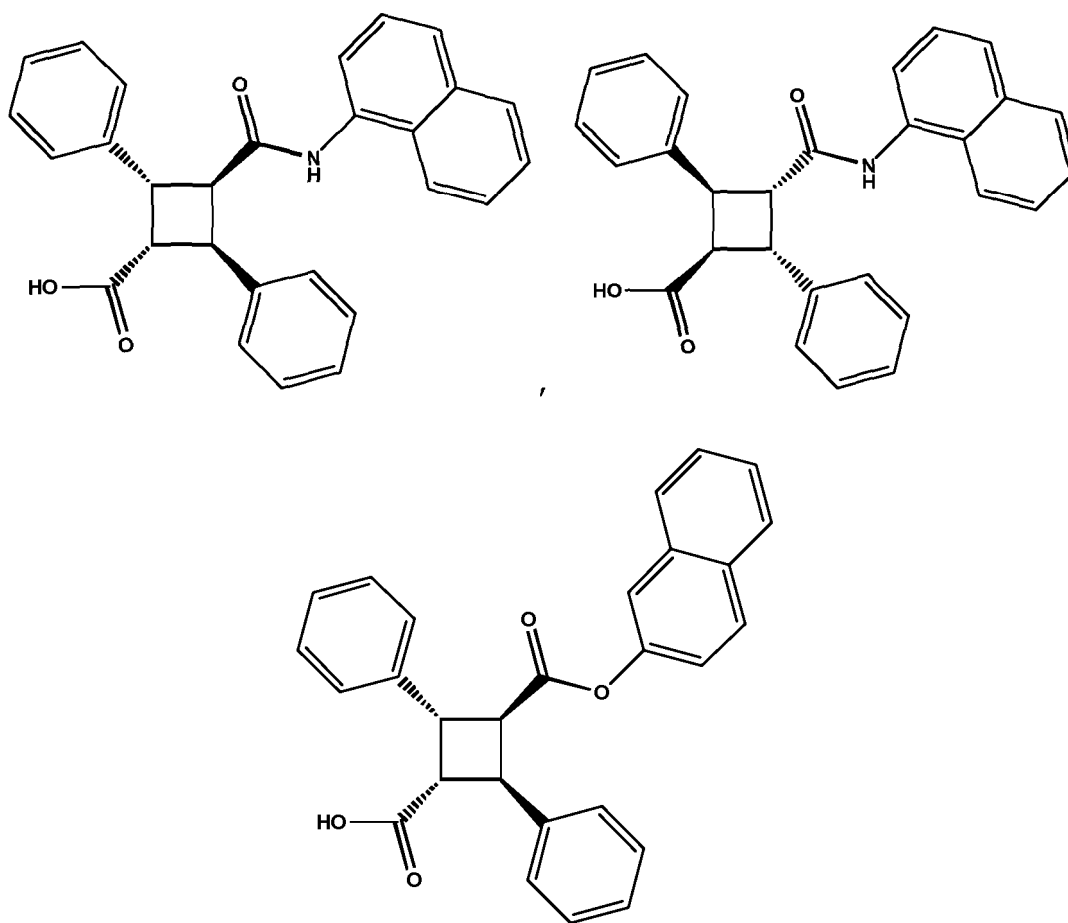


y
el otro de R₁ o R₂ es -C(=O)OH,
o un enantiómero o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

- 5 4. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 que tiene la estructura:

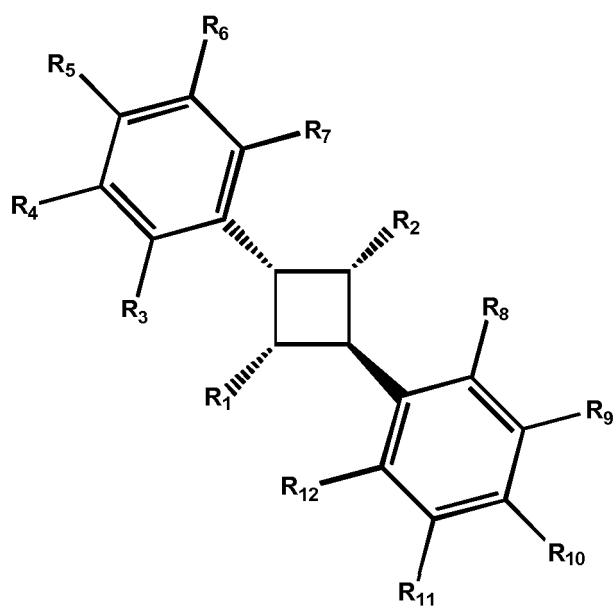


O



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

5. El compuesto que tiene la estructura:



uno de R_1 o R_2 es $-C(=O)R_{13}$, $-C(=O)OR_{13}$ o $-C(=O)NHR_{13}$,

en la que R_{13} es arilo o heteroarilo; o

uno de R_1 o R_2 es $-\text{alquil}-C(=O)R_{13}$, $-\text{alquil}-C(=O)OR_{13}$, $-\text{alquil}-C(=O)NHR_{13}$, $-\text{alquil}-OC(=O)R_{13}$, $-\text{alquil}-OC(=O)R_{13}$, $-\text{alquil}-OR_{13}$ o $-\text{alquil}-NHR_{13}$,

en el que R_{13} es H, arilo o heteroarilo; y

el otro de R_1 o R_2 es $-C(=O)OR_{13}$,

en el que R_{13} es H,

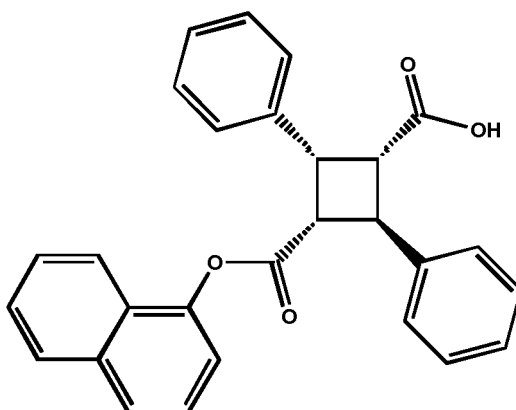
en el que cada aparición de arilo o heteroarilo está sin sustituir o sustituido y cuando está sustituido está sustituido con un halo, hidroxilo, mercapto, amino, carboxi, ciano o carbamoilo;

R_3 , R_4 , R_5 , R_6 , R_7 , R_8 , R_9 , R_{10} , R_{11} y R_{12} son cada uno independientemente, H, halógeno, $-\text{NO}_2$, $-\text{CN}$, $-\text{NHR}_{15}$, $-\text{NR}_{15}R_{16}$, $-\text{SR}_{15}$, $-\text{SO}_2R_{15}$, $-\text{OR}_{15}$, $-\text{CO}_2R_{15}$, CF_3 , $-\text{alquilo}-\text{NR}_{15}R_{16}$, $-\text{alquil}-\text{OR}_{15}$, alquilo C_{1-10} , alquenilo C_{2-10} , alquinilo C_{2-10} , arilo, heteroarilo o heterociclilo;

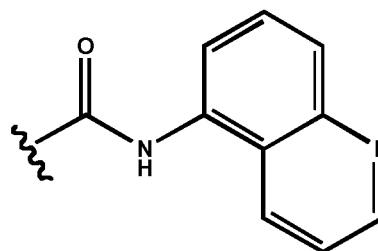
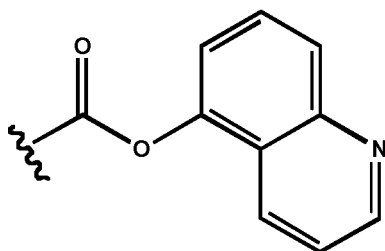
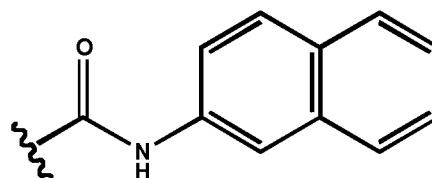
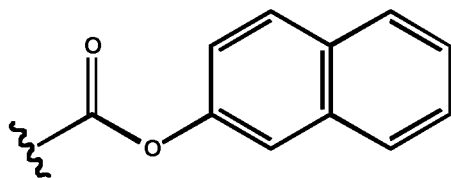
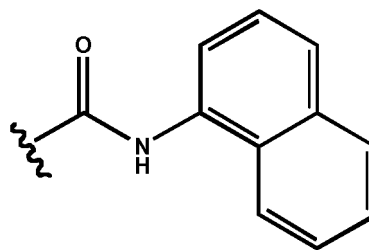
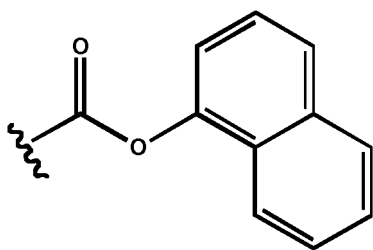
en la que R_{15} y R_{16} son cada uno, independientemente, H, CF_3 , alquilo C_{1-10} , alquenilo C_{2-10} , alquinilo C_{2-10} , heteroalquilo, cicloheteroalquilo, arilo, heteroarilo o heterociclilo;

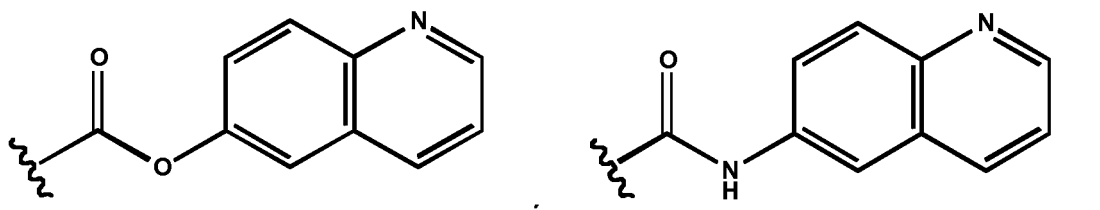
en el que cuando R_3 , R_4 , R_5 , R_6 , R_7 , R_8 , R_9 , R_{10} , R_{11} y R_{12} son cada uno H y uno de R_1 o R_2 es $-C(=O)OH$, el otro de R_1 o R_2 es distinto de $-C(=O)NHR_{13}$ cuando R_{13} es $-\text{fenilo}$;

o un enantiómero o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo con la condición de que el compuesto no tenga la estructura:



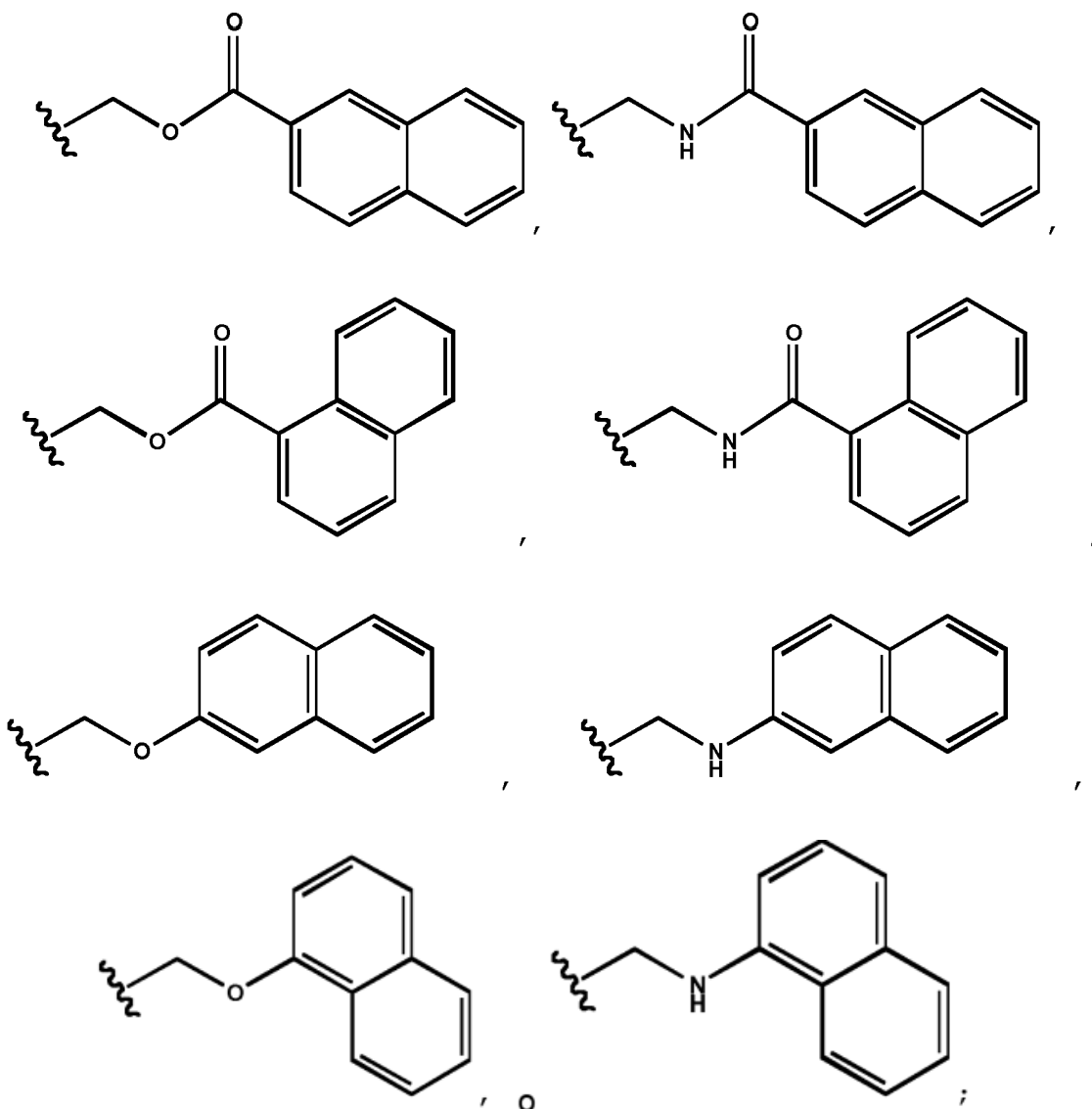
6. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 5, en la que uno de R_1 o R_2 es





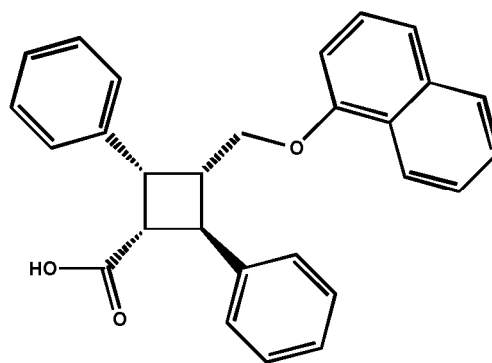
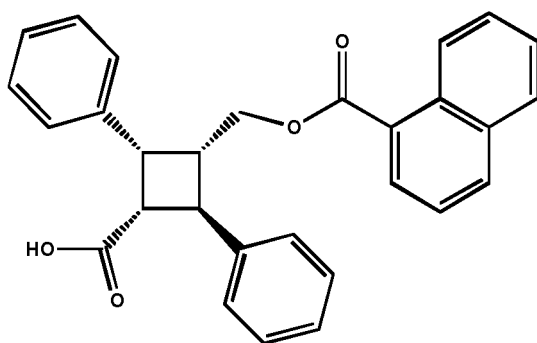
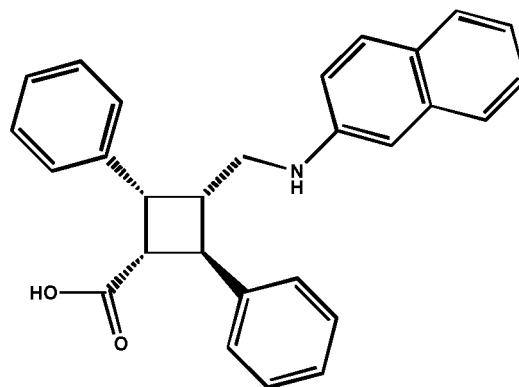
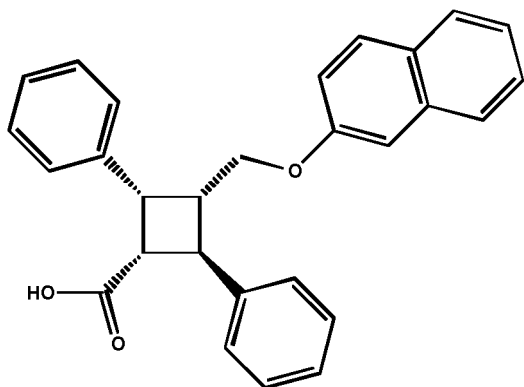
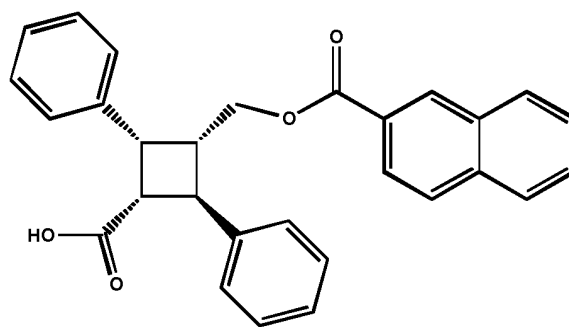
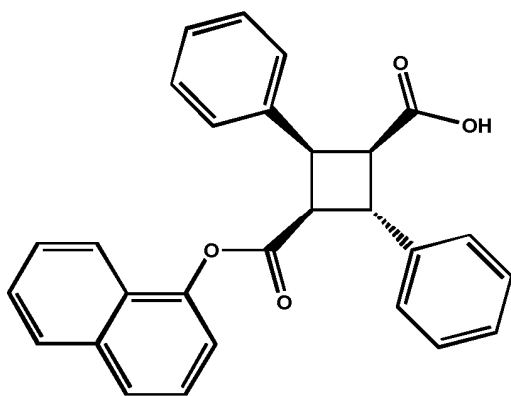
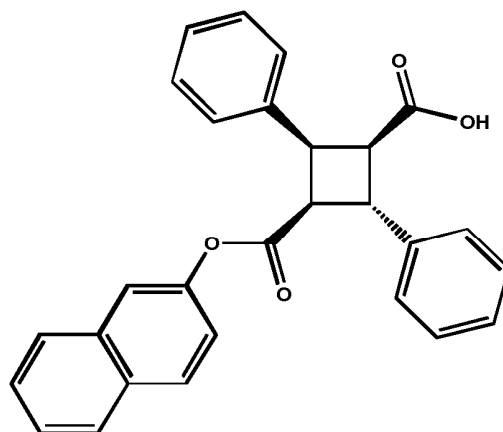
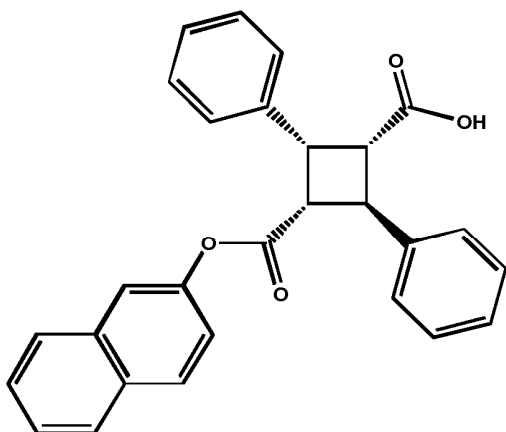
y
el otro de R₁ o R₂ es -C(=O)OH,
o un enantiómero o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

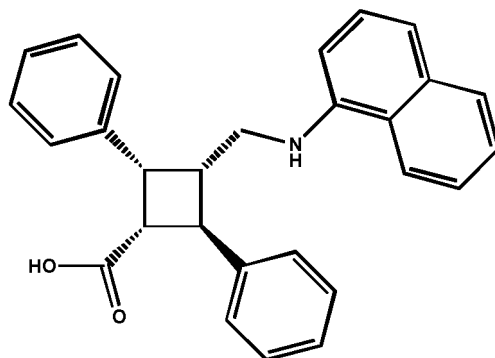
5 7. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 5, en el que uno de R₁ o R₂ es



10 y
el otro de R₁ o R₂ es -C(=O)OH,
o un enantiómero o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

8. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 5 que tiene la estructura:



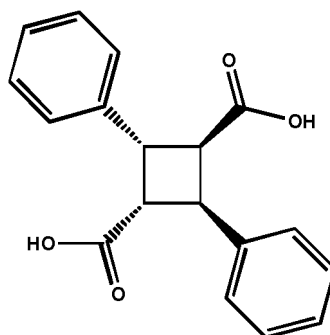


o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

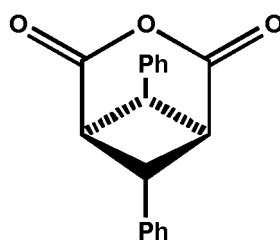
9. Una composición farmacéutica que comprende el compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-8 y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

5 10. Un procedimiento para producir el compuesto de la reivindicación 5 que comprende:

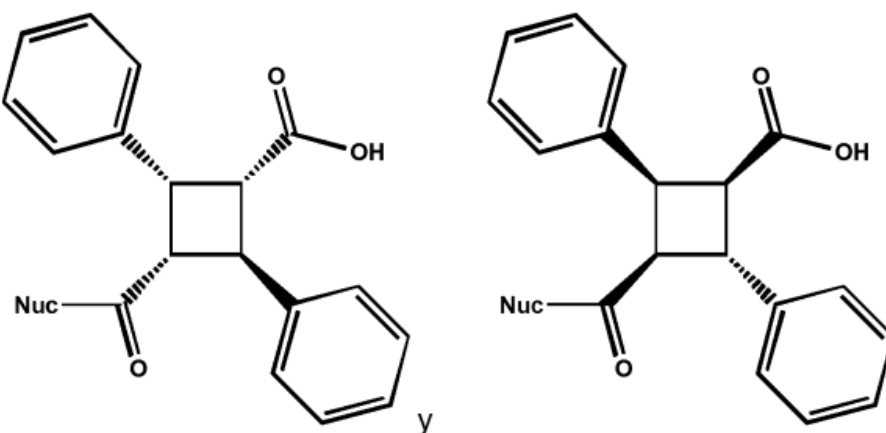
(a) poner en contacto un compuesto que tiene la estructura:



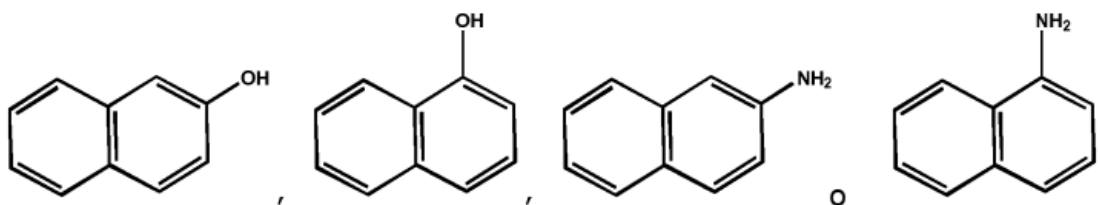
con anhídrido acético en presencia de acetato de sodio para producir un compuesto que tiene la estructura:



10 (b) hacer reaccionar el producto de la etapa (a) con un nucleófilo (Nuc) en un primer disolvente adecuado en presencia de una base de amina para producir una mezcla de enantiómeros que tienen las estructuras:

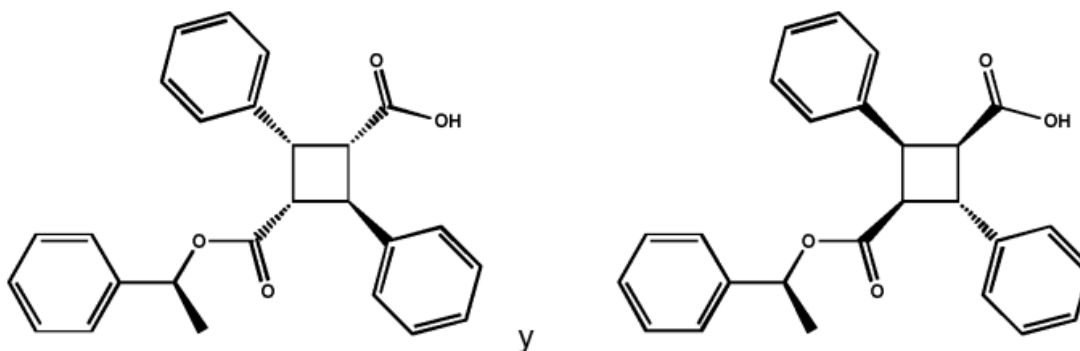


11. El procedimiento de la reivindicación 10, en el que el nucleófilo usado en la etapa (b) es



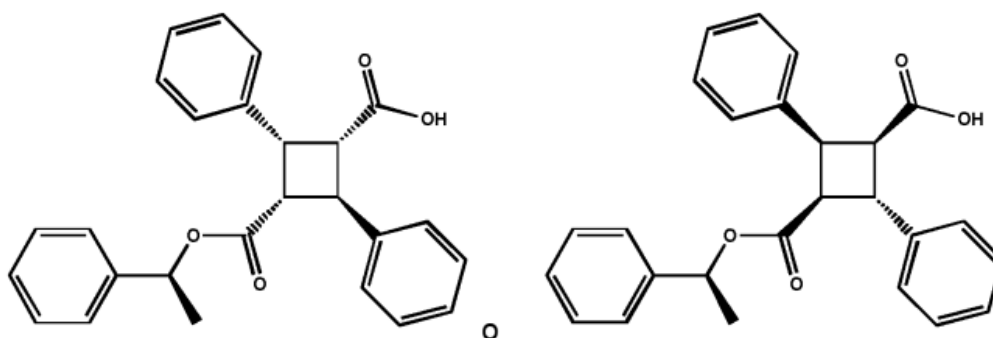
o el nucleófilo usado en la etapa (b) es un nucleófilo quiral.

5 12. El procedimiento de la reivindicación 10, en el que los productos de la etapa (b) son

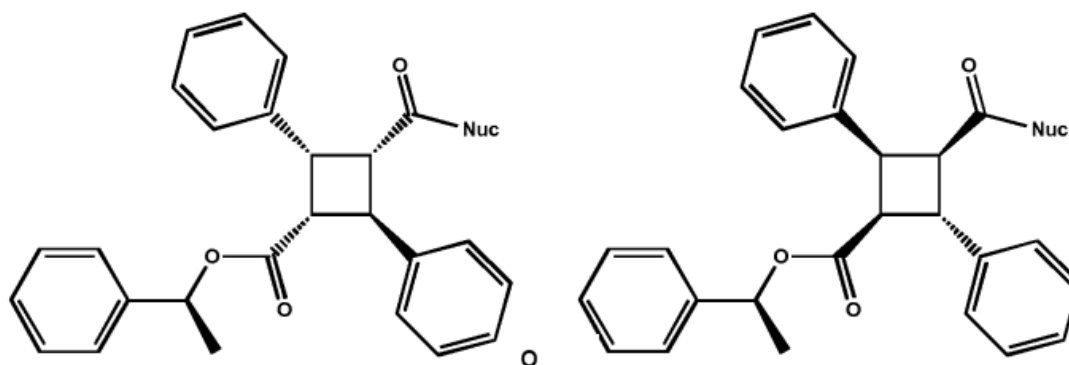


y el nucleófilo en la etapa (b) es (S)-(-)-1-feniletanol; y que además comprende

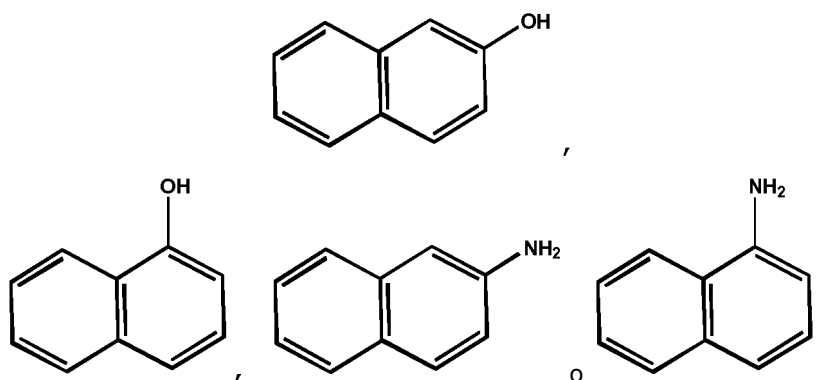
10 (c) separar los productos diastereoméricos de la etapa (b) para producir compuestos enantiopuros que tienen la estructura:



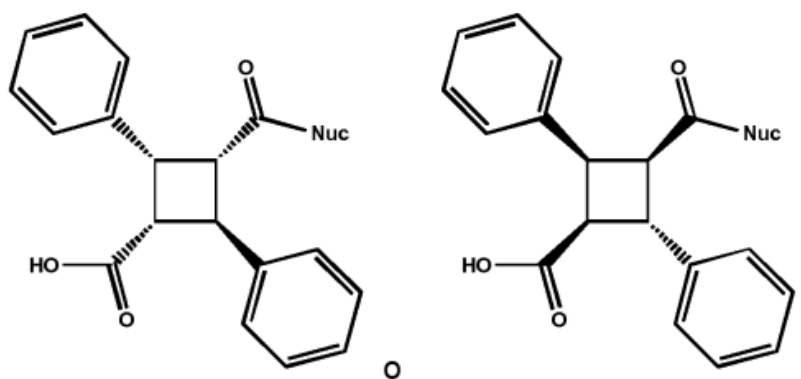
(d) hacer reaccionar un producto de la etapa (c) con un reactivo de acoplamiento en presencia de un nucleófilo (Nuc) en un segundo disolvente adecuado para producir un compuesto enantiopuro que tiene la estructura:



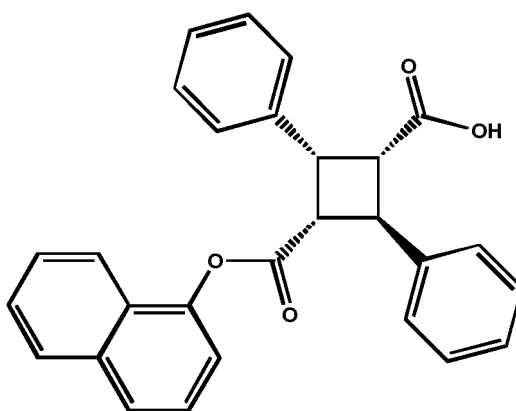
5 en la que el nucleófilo en la etapa (d) es



(e) hacer reaccionar el producto de la etapa (d) con hidrógeno en presencia de paladio sobre carbono para producir un compuesto enantiopuro que tiene la estructura:

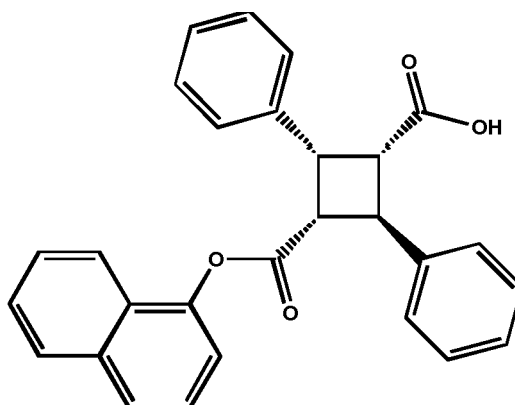


en la que el compuesto enantiopuro producido en la etapa (e) es distinto de



13. El compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-8 para su uso en la inhibición de la actividad de una proteína de unión a ácidos grasos (FABP).

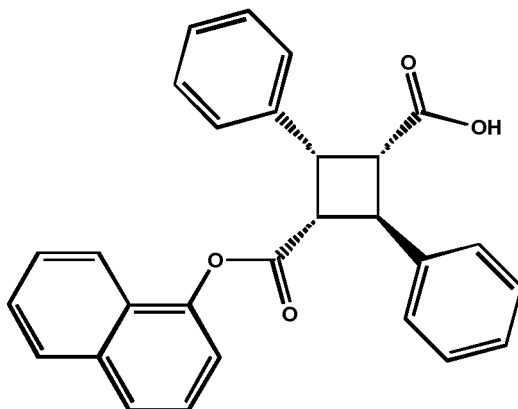
14. El compuesto que tiene la estructura:



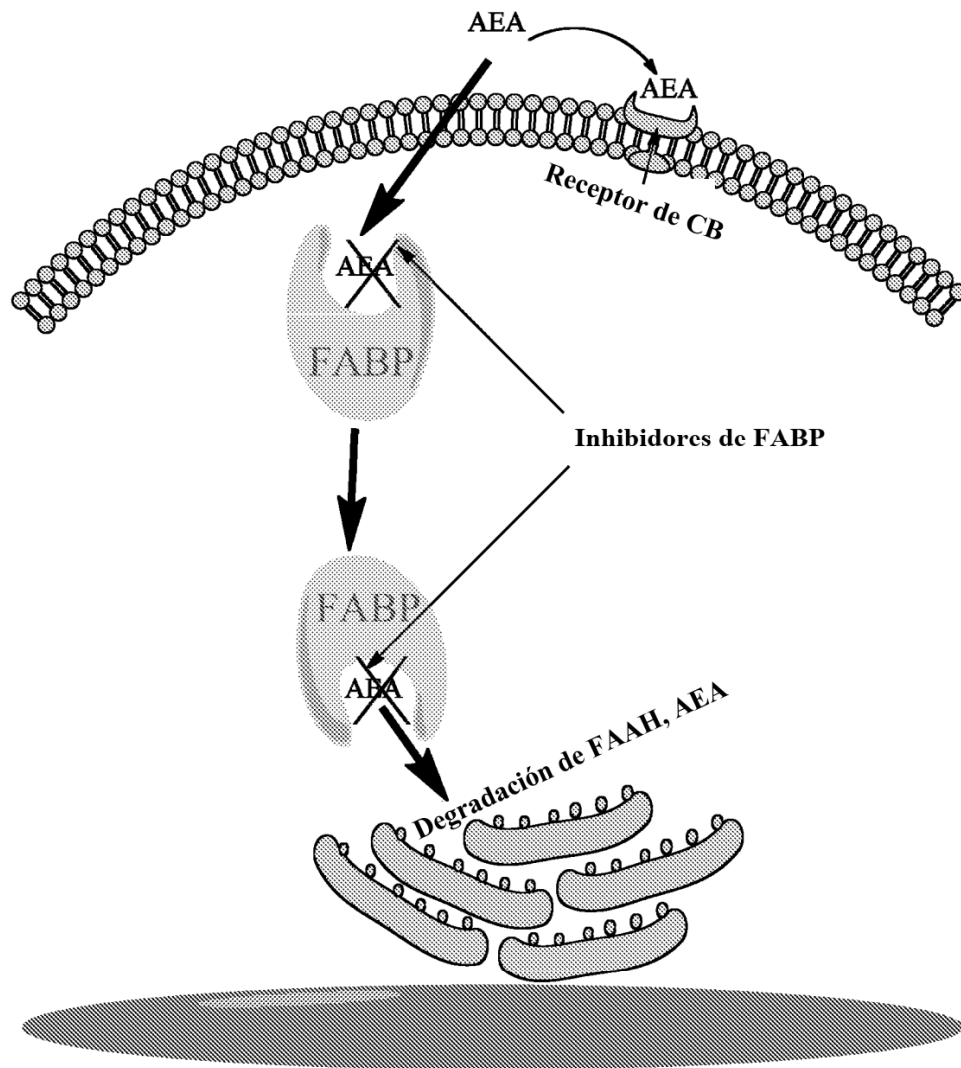
para su uso en la inhibición de la actividad de una proteína de unión a ácidos grasos (FABP).

15. El compuesto para su uso de acuerdo con la reivindicación 13 o 14, en el que el compuesto inhibe la unión de un ligando de FABP a la FABP; o en el que el compuesto inhibe la unión de un ligando endocannabinoide a una FABP; o en el que el compuesto inhibe la unión de un ligando de anandamida (AEA) a una FABP; o en el que el compuesto inhibe la unión de un ligando de 2-araquidonoilglicerol (2-AG) a una FABP.

16. Una composición farmacéutica que comprende el compuesto que tiene la estructura:



y un vehículo farmacéuticamente aceptable.



AEA (Anandamida) FAAH (amida hidrolasa de ácidos grasos)
 FABP (proteína de unión a ácidos grasos, CB (receptor cannabinoide)

Figura 1

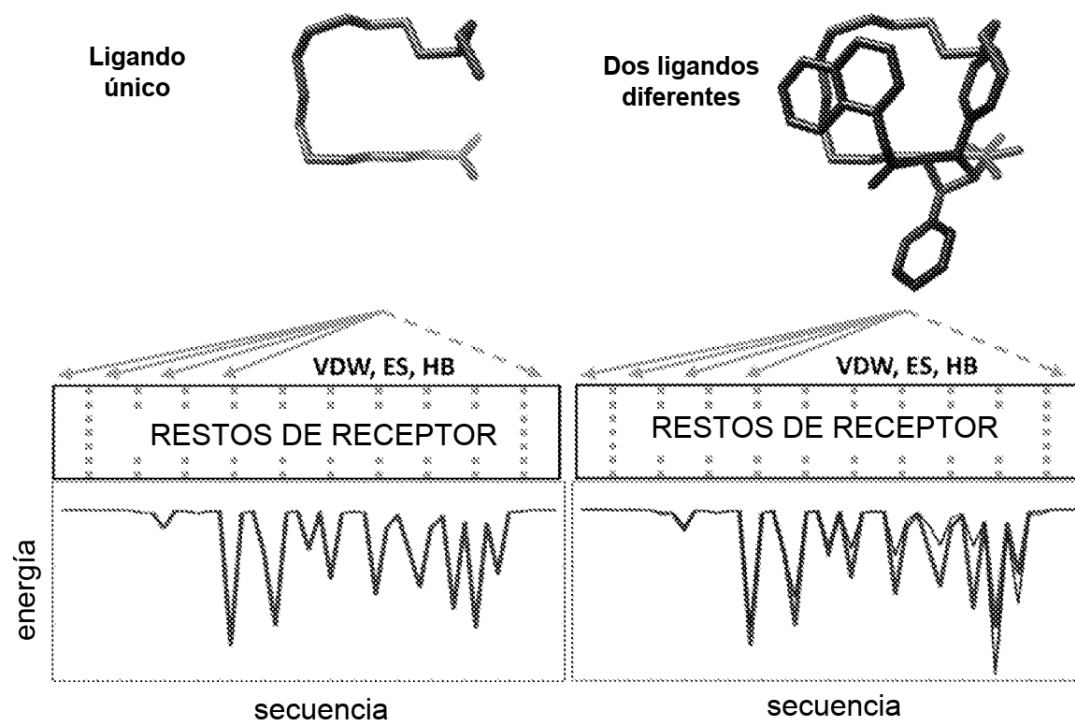


Figura 2

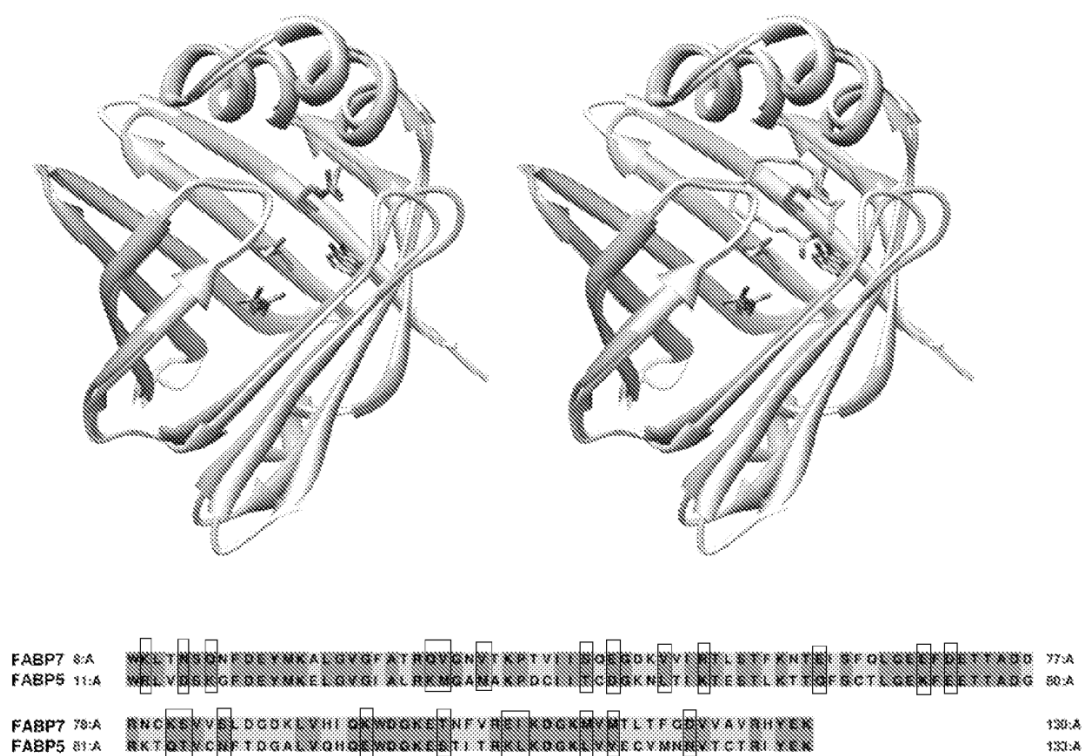


Figura 3

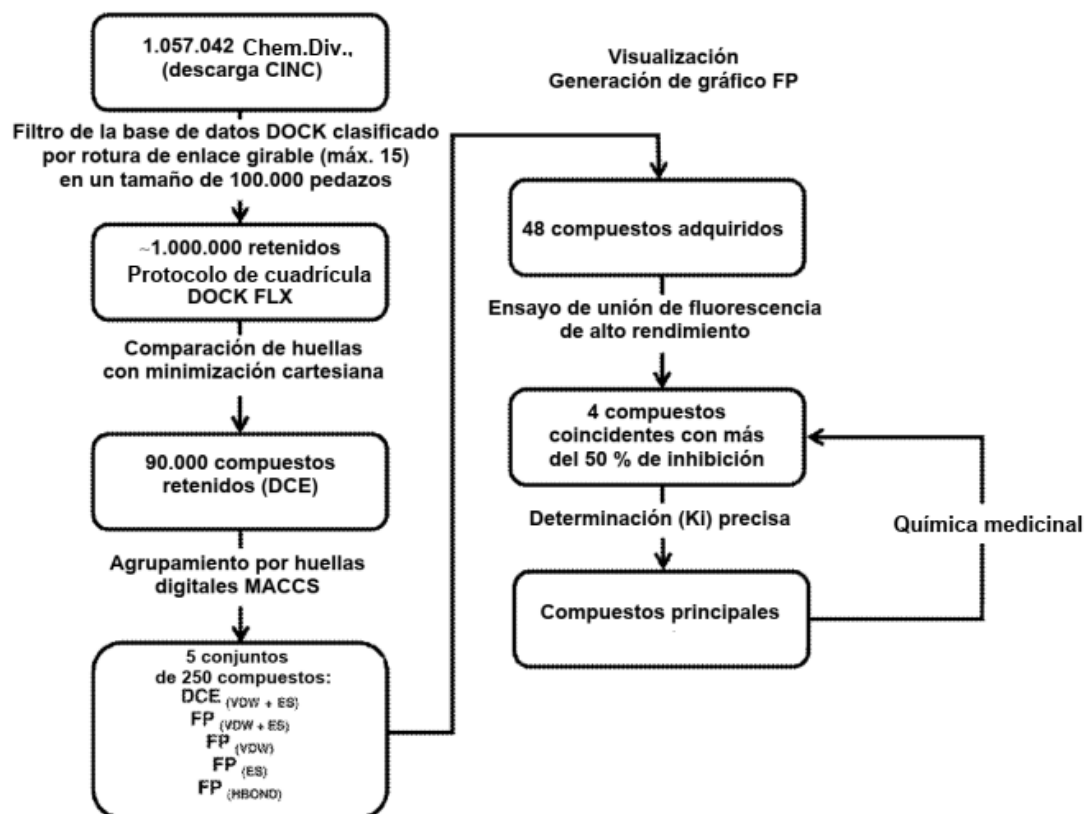


Figura 4

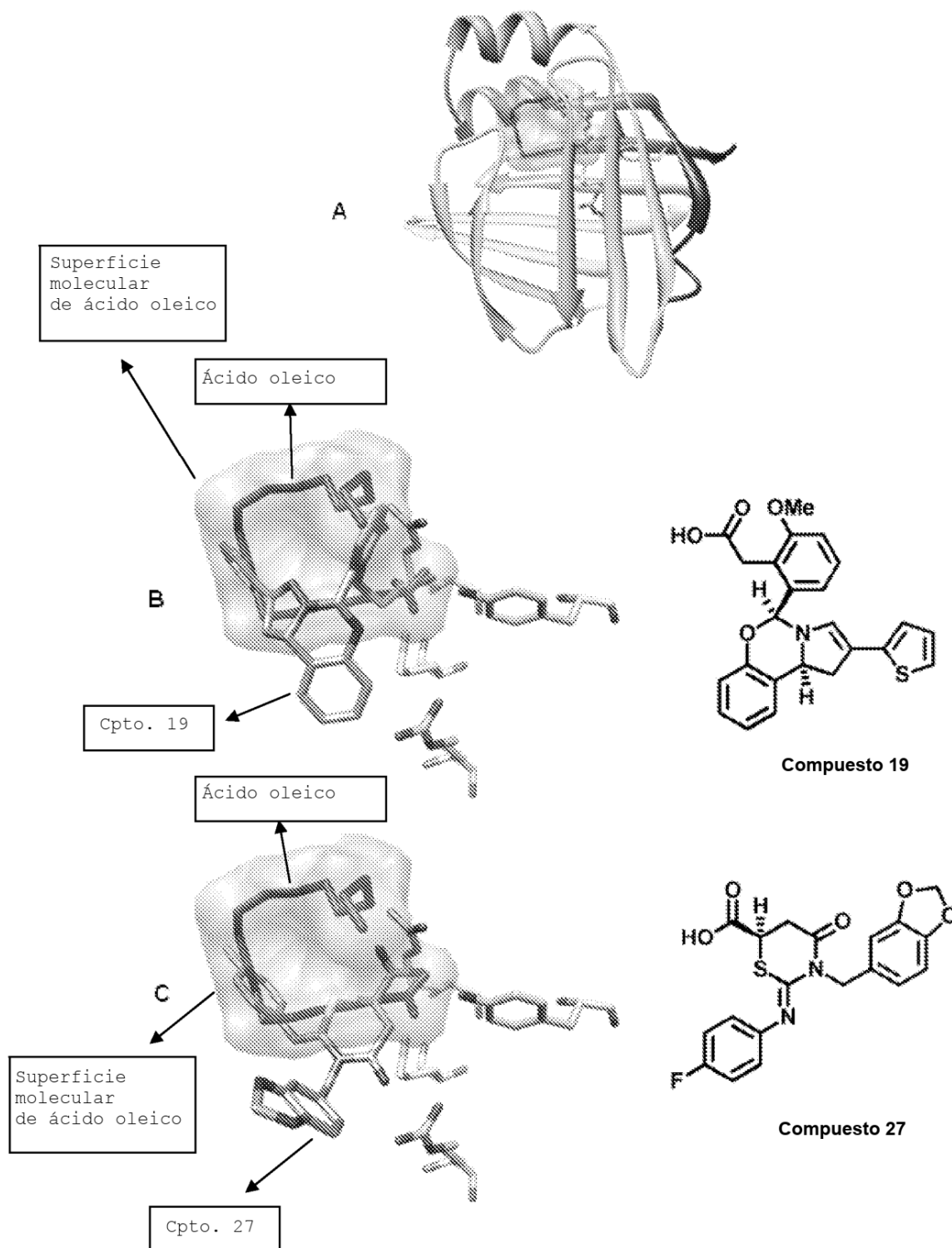


Figura 5A-C

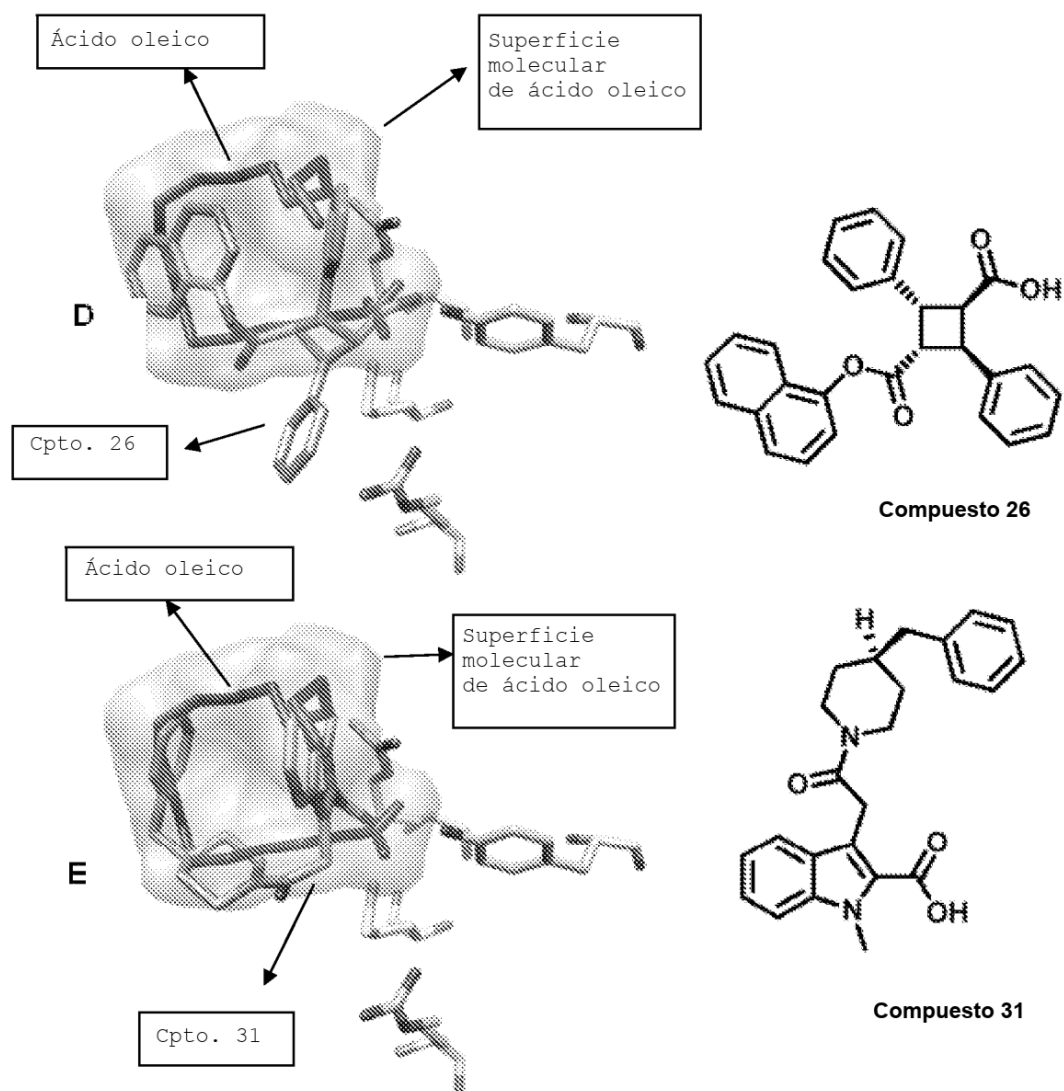


Figura 5D-E

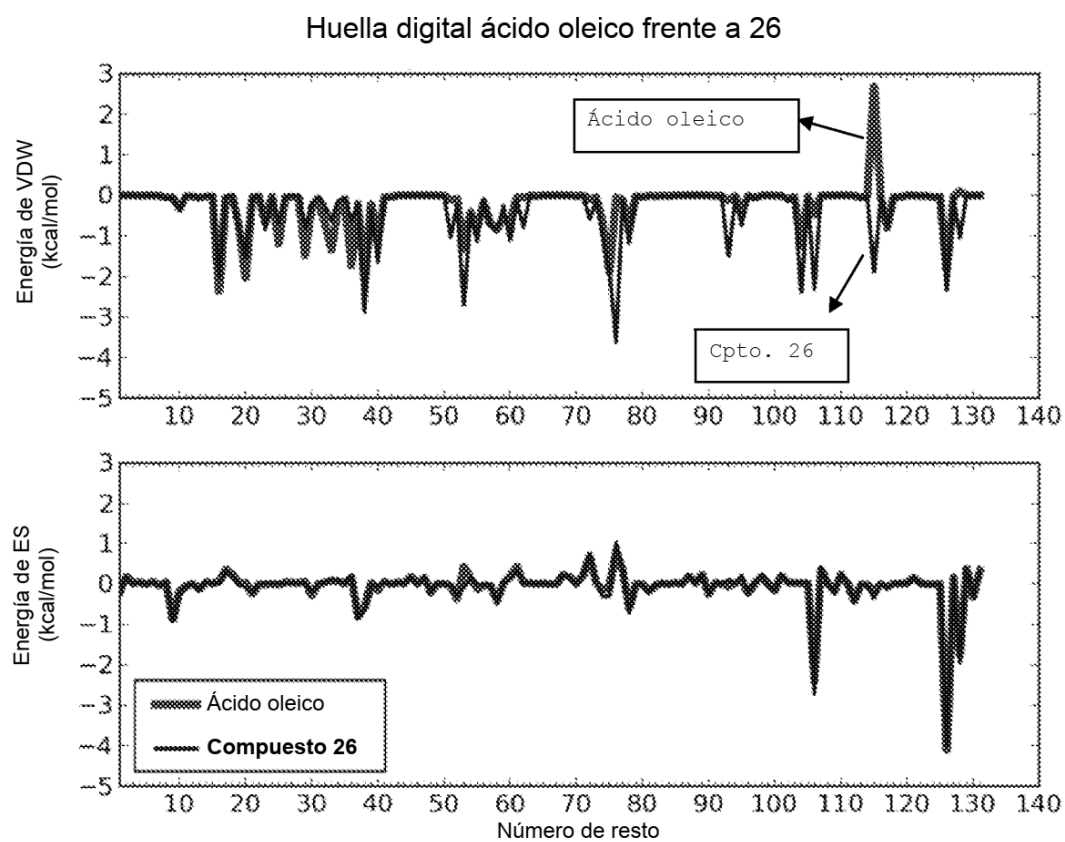


Figura 6

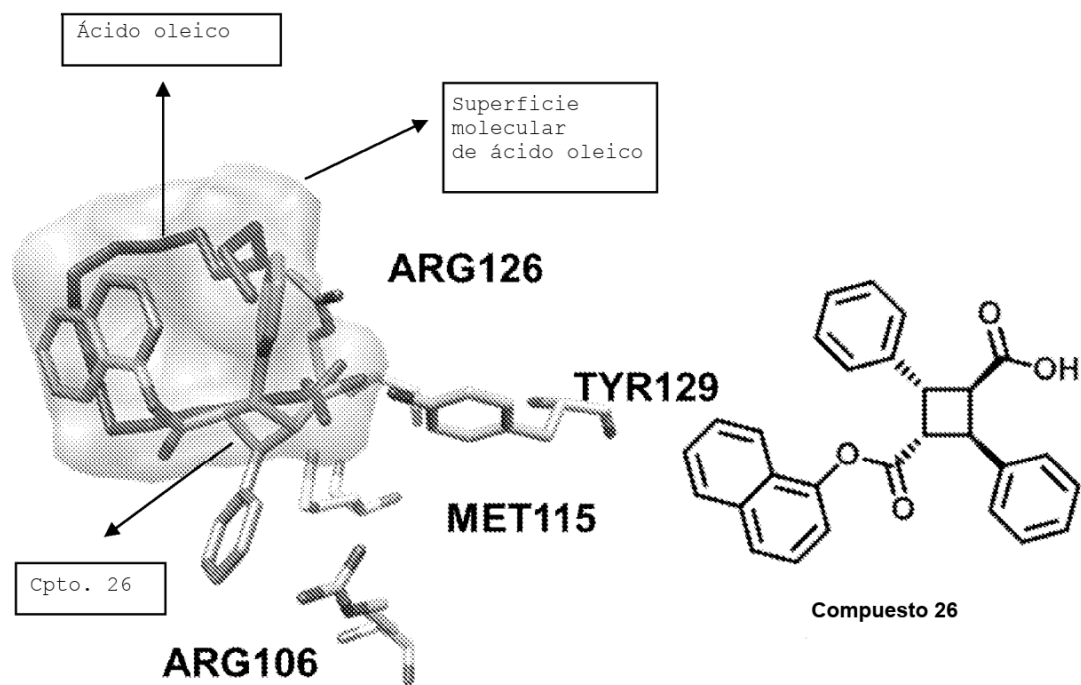


Figura 7

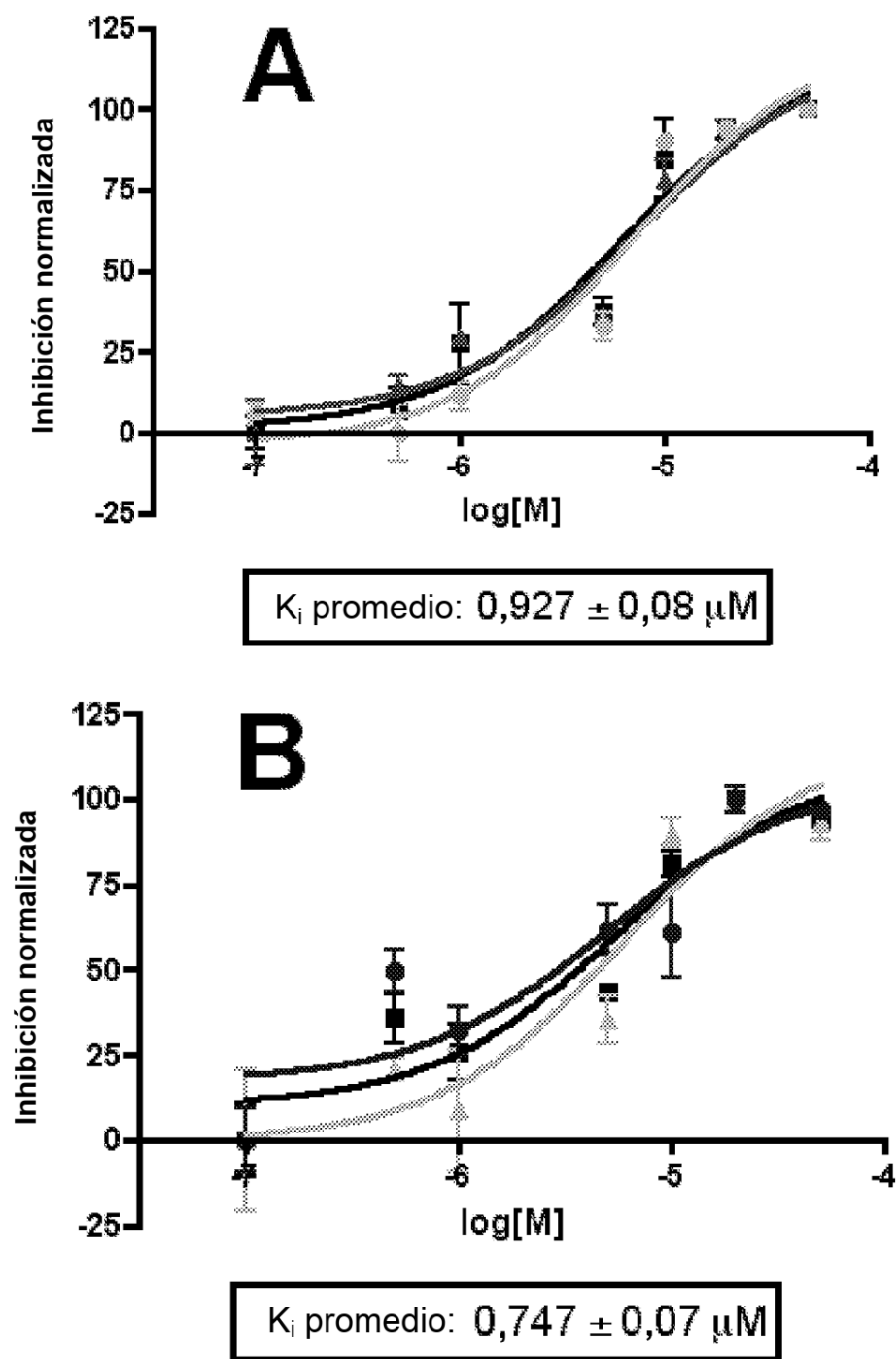


Figura 8A-8B

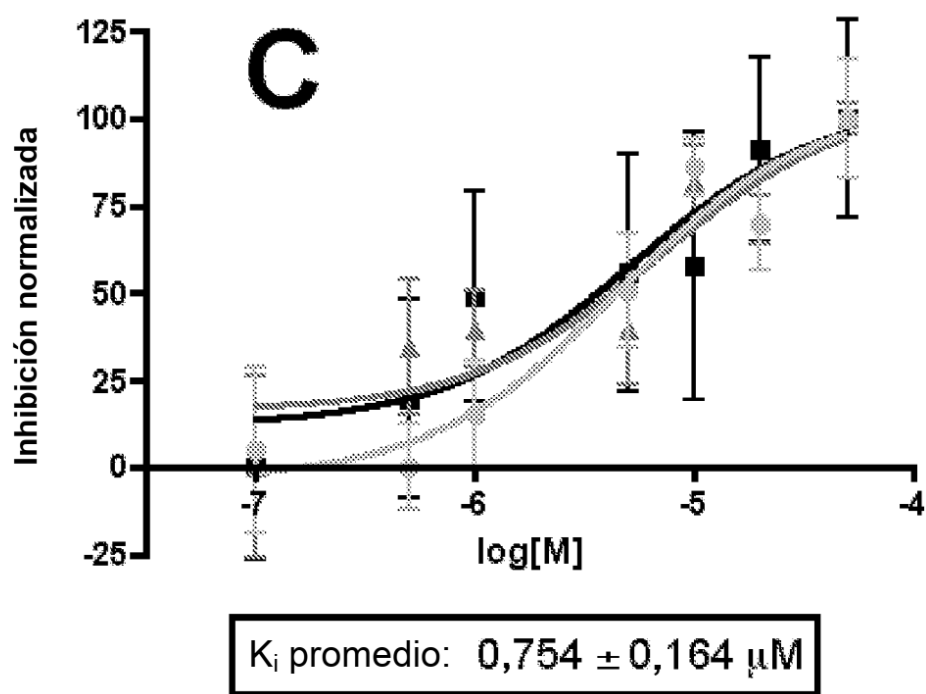


Figura 8C

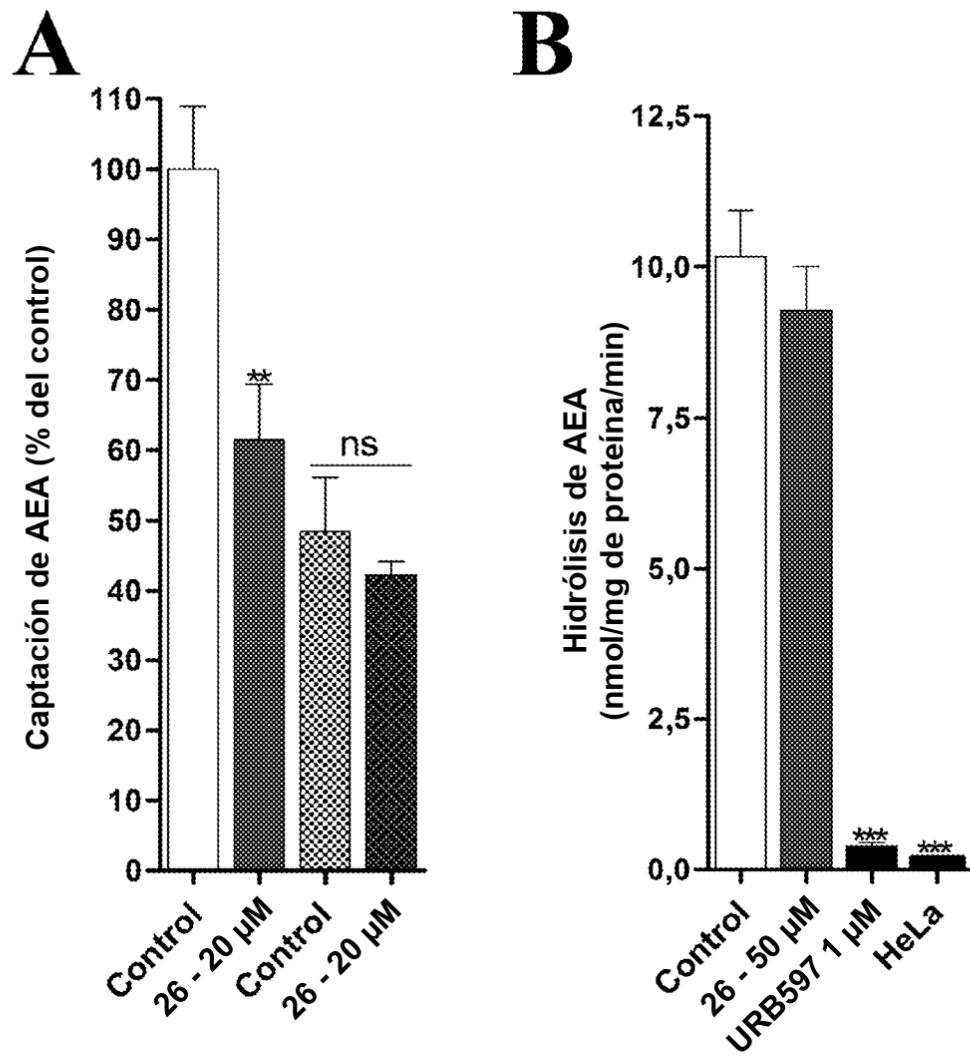


Figura 9A-B

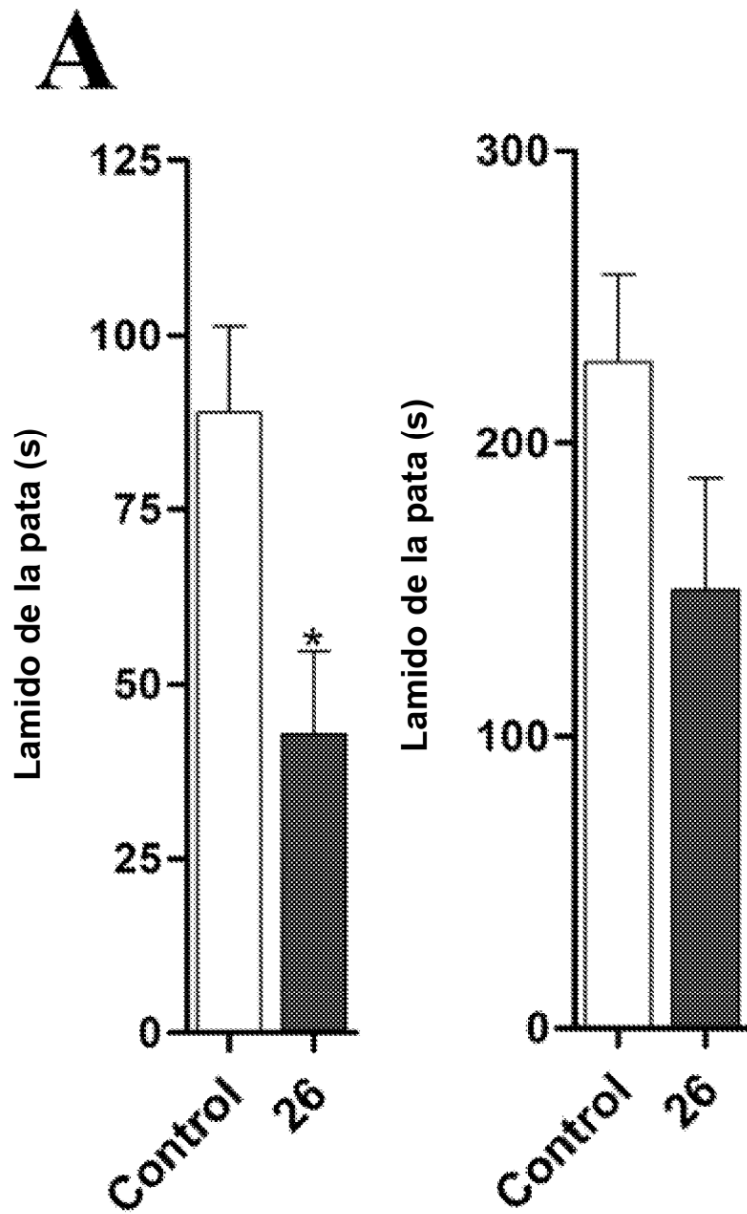


Figura 10A

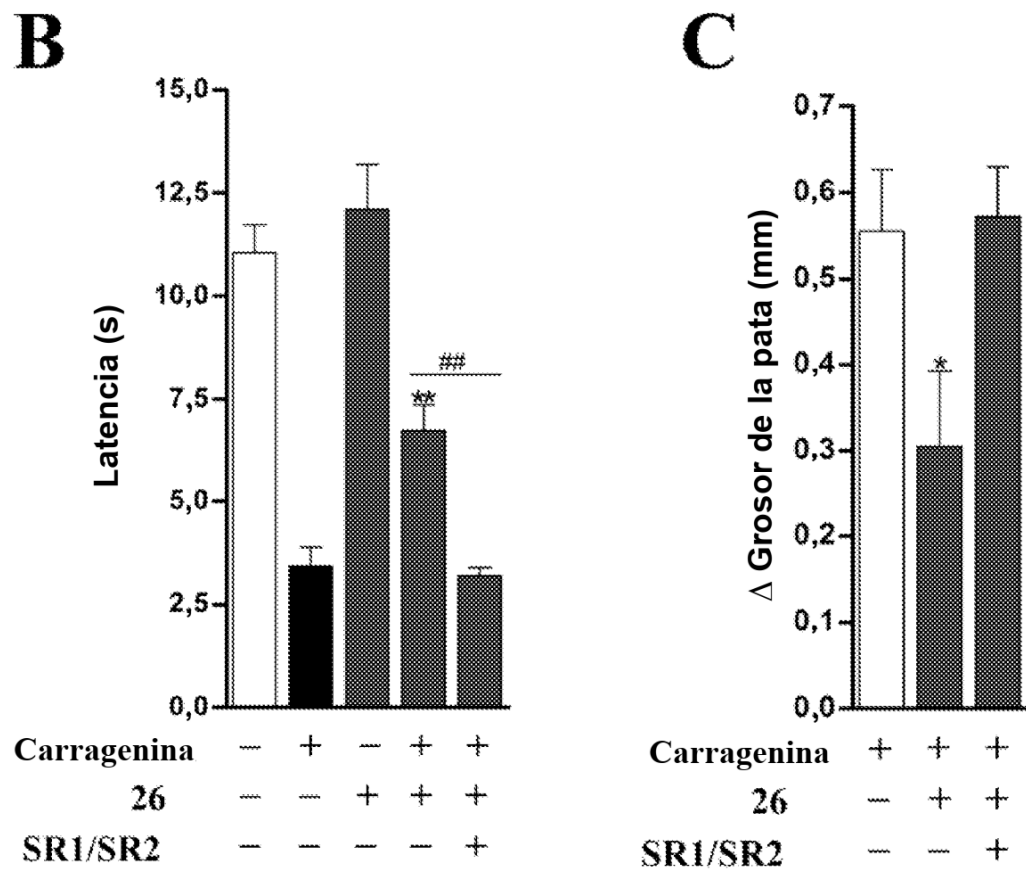


Figura 10B-C

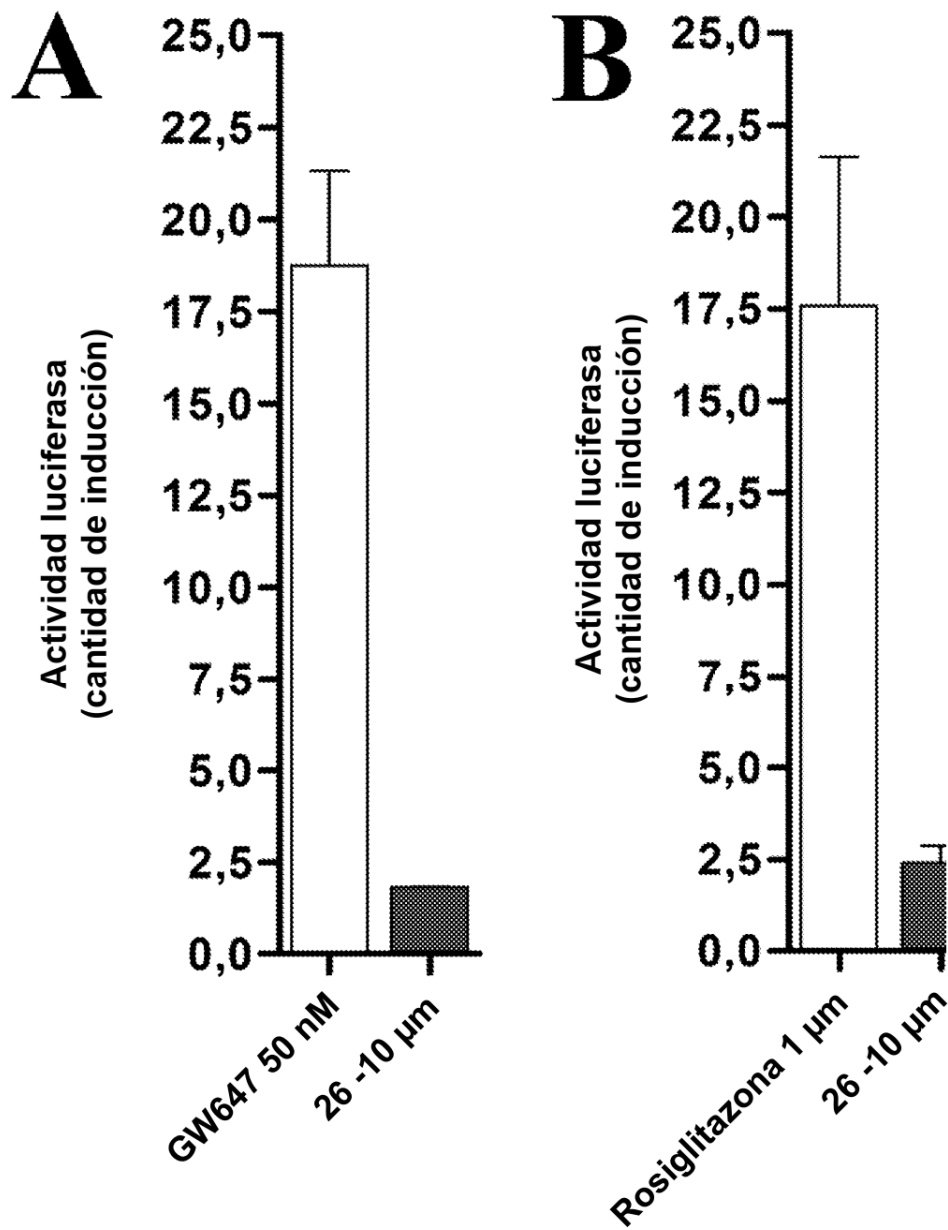


Figura 11A-B

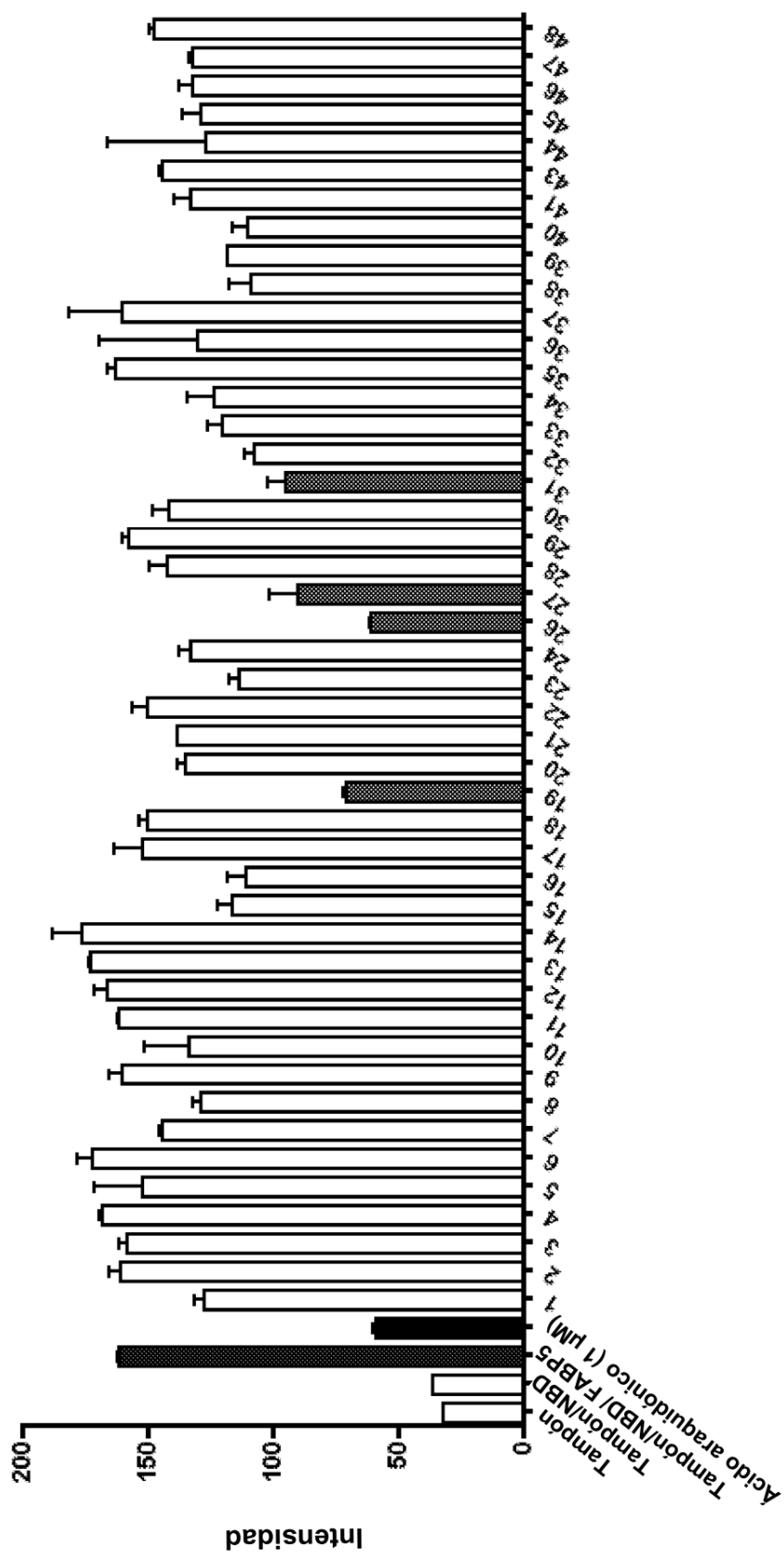


Figura 12

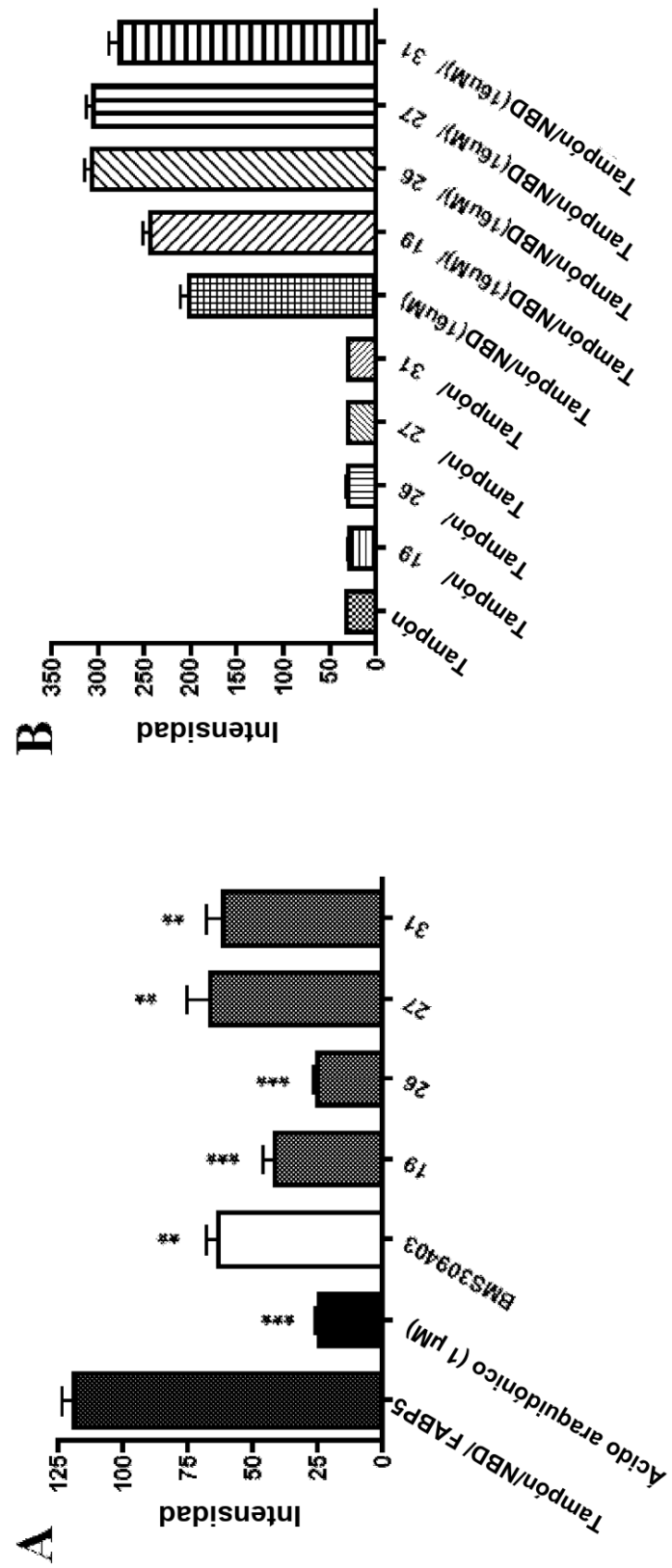
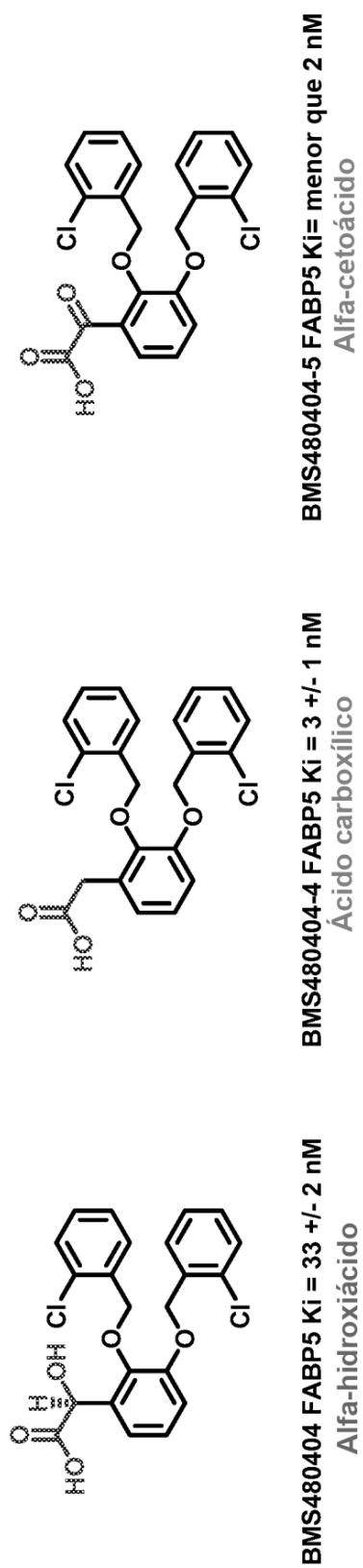


Figura 13A-B



J. Med. Chem. 2006, 49, 5013-5017

Figura 14

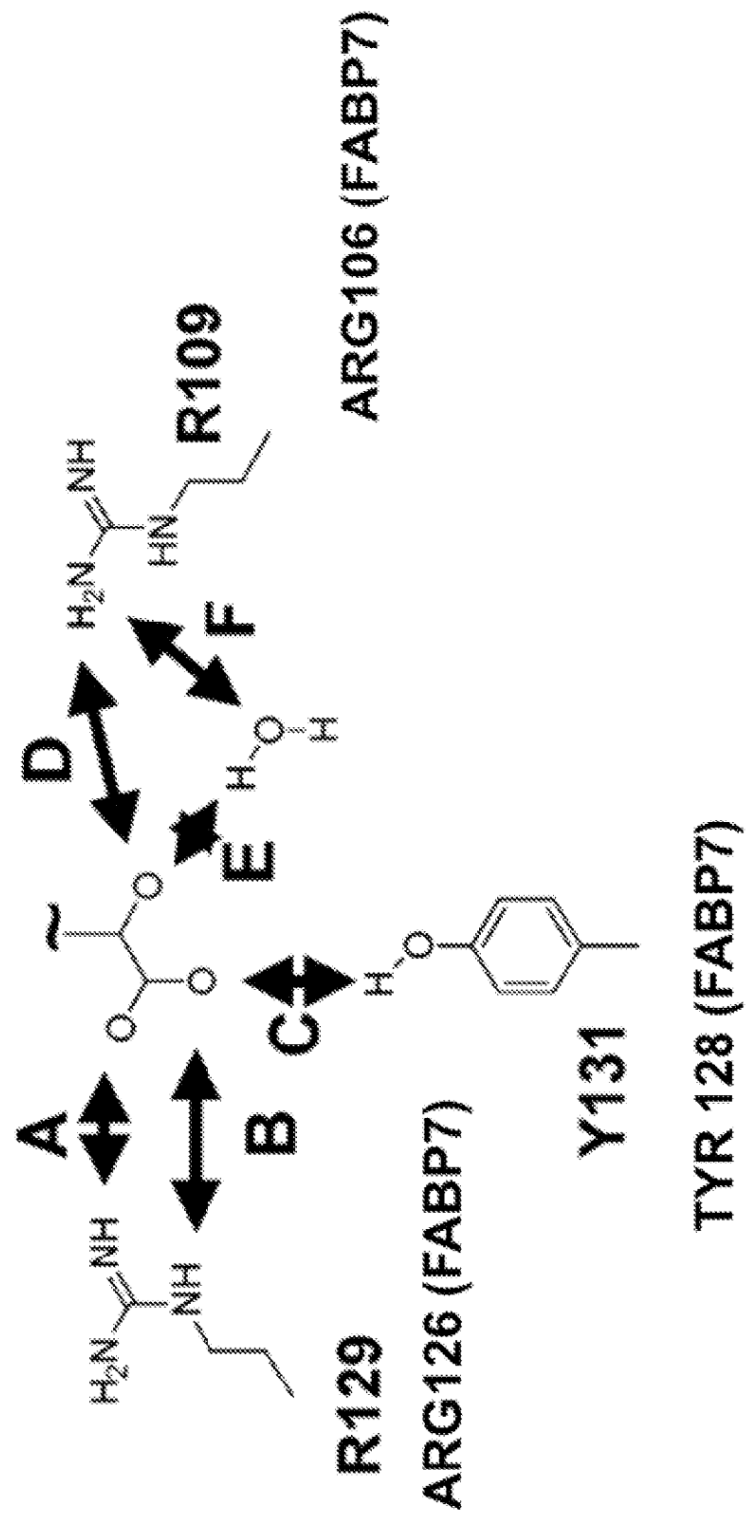


Figura 15

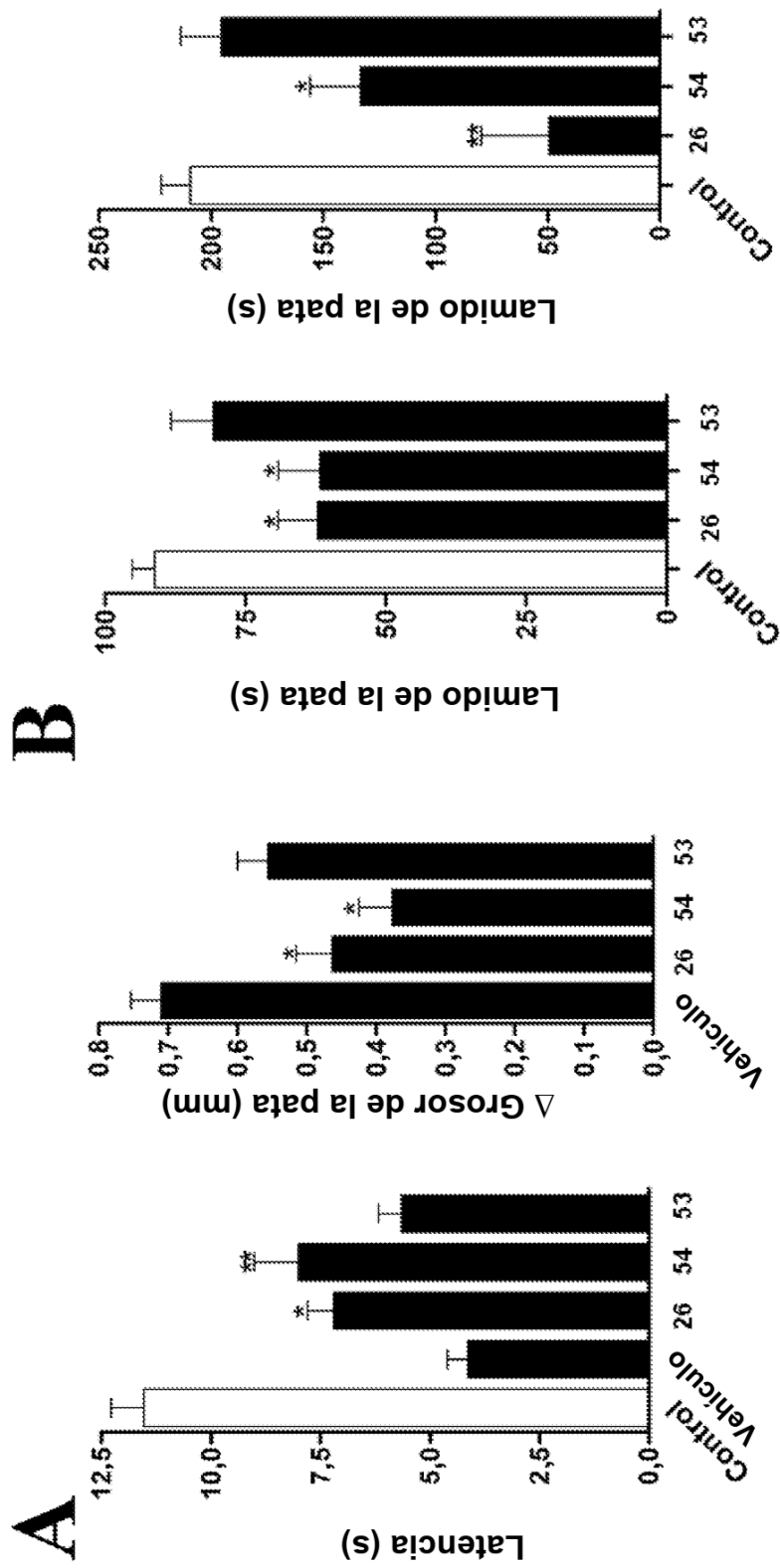


Figura 16A-B

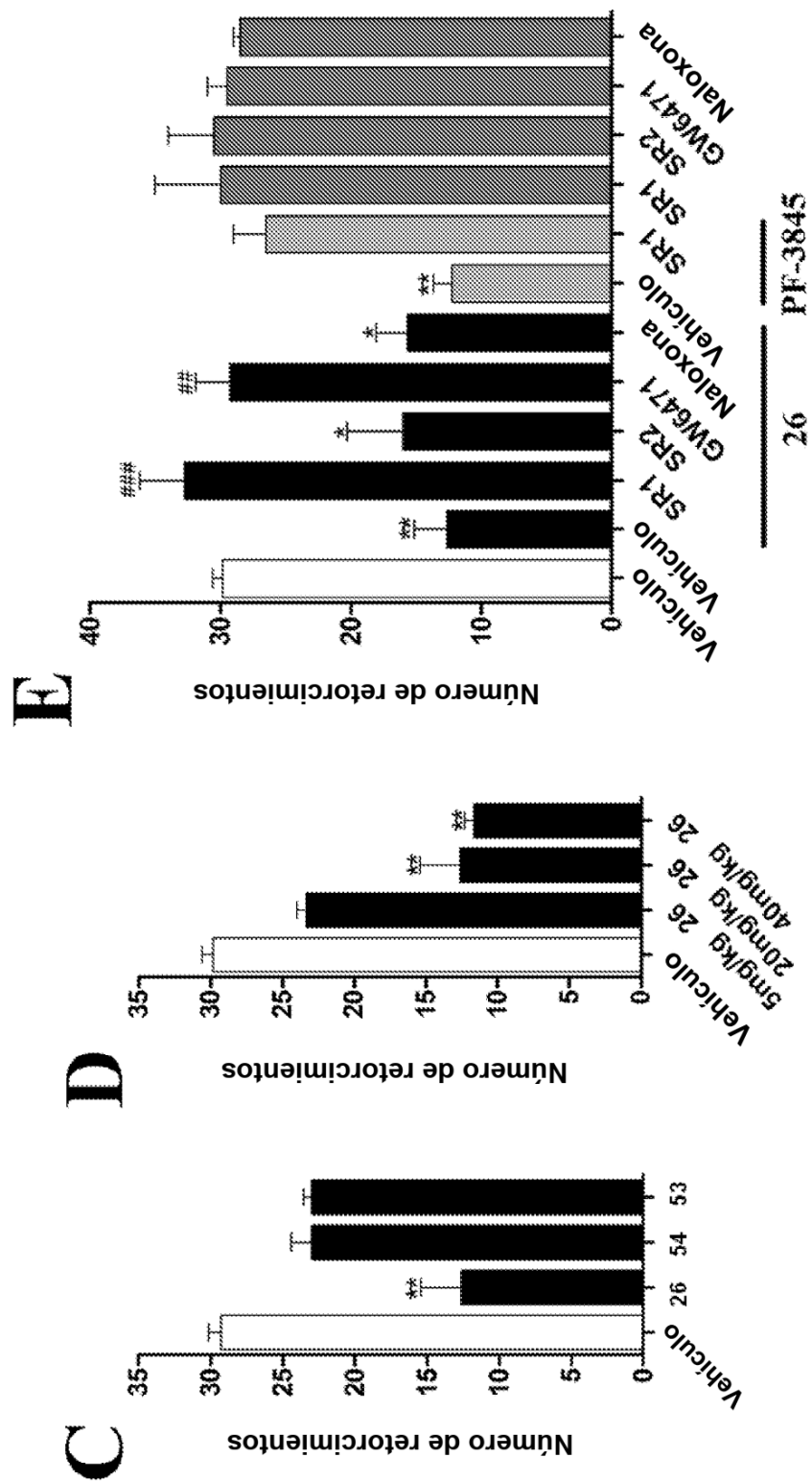


Figura 16C-E

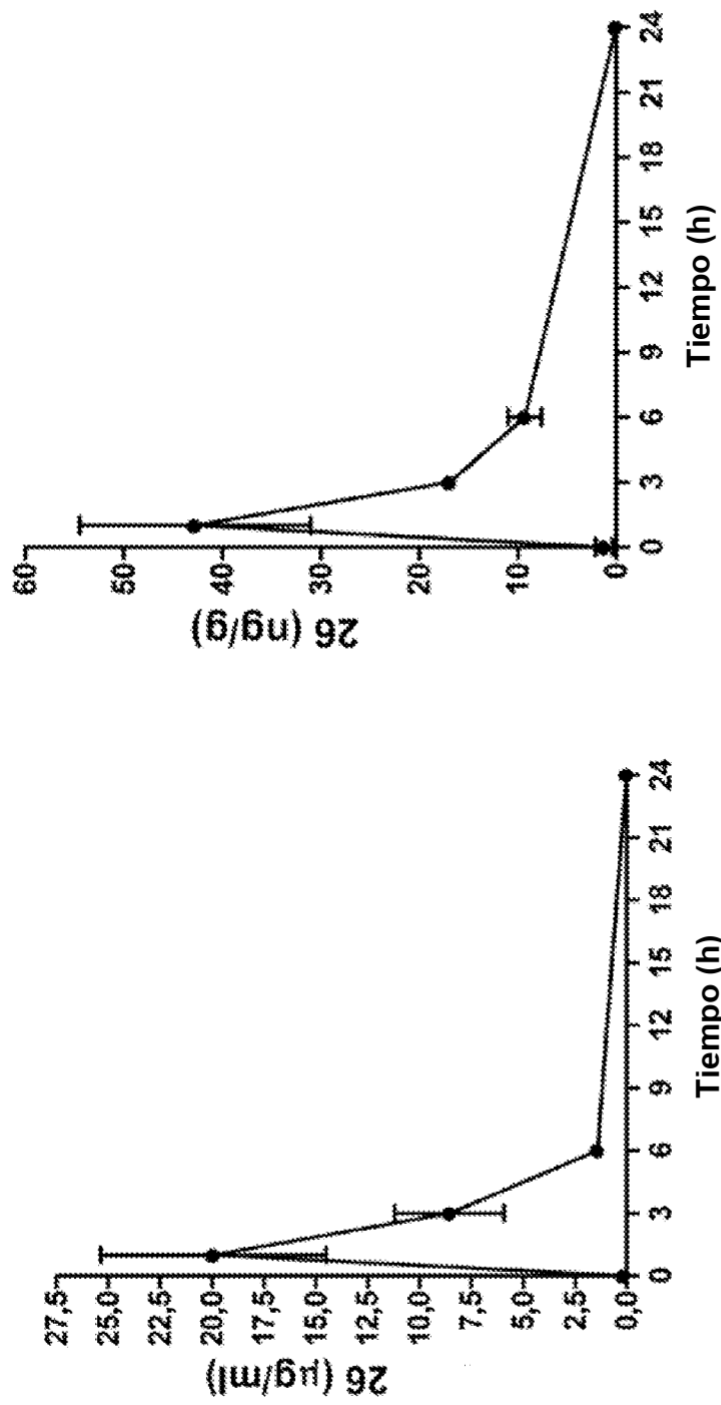


Figura 17

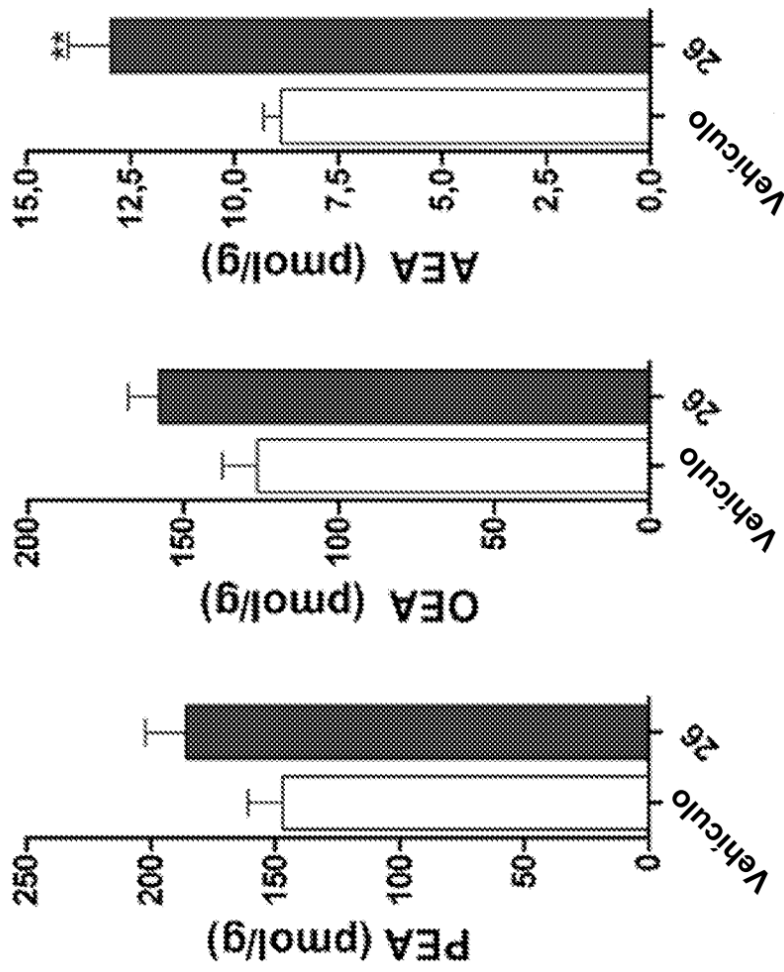


Figura 18