

DESCRIPCIÓN

Inhibidores de MAGL

Referencia cruzada

5 Esta solicitud reivindica el beneficio de la Solicitud Provisional de Estados Unidos No. 62/423,095, presentada el 16 de noviembre de 2016, que se incorpora en este documento mediante referencia en su totalidad.

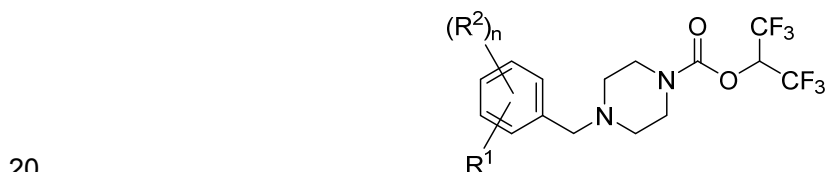
Antecedentes

10 La monoacilglicerol lipasa (MAGL) es una enzima responsable de hidrolizar endocannabinoides tal como el 2-AG (2-araquidonoilglicerol), un lípido a base de araquidonato, en el sistema nervioso.

Breve resumen de la invención

15 Esta divulgación proporciona, por ejemplo, compuestos y composiciones que son moduladores de MAGL, y su uso como agentes medicinales, procesos para su preparación, y composiciones farmacéuticas que incluyen los compuestos divulgados como por lo menos un ingrediente activo. La divulgación también proporciona el uso de los compuestos divulgados como medicamentos y/o en la fabricación de medicamentos para la inhibición de la actividad de MAGL en animales de sangre caliente tales como humanos.

En un aspecto es un compuesto de la Fórmula (I):



Fórmula (I);

en la que:

R^1 es $-N(R^3)(R^5)$ o $-NH(R^4)$;

25 cada R^2 se selecciona independientemente de halógeno, alquilo C_{1-6} , $-CN$, haloalquilo C_{1-6} , y $-OR^6$;

R^3 es $-CH_2CO_2H$, $-CH_2CH_2CO_2H$, o $-CH(CH_3)CO_2H$;

R^4 es $-(CH_2)_m-CO_2H$;

R^5 es H o alquilo C_{1-3} ;

cada R^6 se selecciona independientemente de H, alquilo C_{1-6} , y haloalquilo C_{1-6} ;

30 n es 0, 1, 2, 3, o 4; y

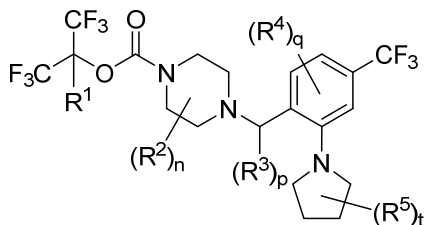
m es 3;

o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo.

35 En algunas realizaciones es un compuesto de la Fórmula (I), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que R^1 es $-N(R^3)(R^5)$. En algunas realizaciones es un compuesto de la Fórmula (I), o una sal o solvato farmacéuticamente

- aceptable del mismo, en el que R^5 es H. En algunas realizaciones es un compuesto de la Fórmula (I), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que R^5 es alquilo C_{1-3} . En algunas realizaciones es un compuesto de la Fórmula (I), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que cada R^3 es $-\text{CH}_2\text{CO}_2\text{H}$.
- 5 En algunas realizaciones es un compuesto de la Fórmula (I), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que cada R^3 es $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{H}$. En algunas realizaciones es un compuesto de la Fórmula (I), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que cada R^3 es $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CO}_2\text{H}$. En algunas realizaciones es un compuesto de la Fórmula (I), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que R^1 es $-\text{NH}(\text{R}^4)$. En algunas realizaciones es un compuesto de la Fórmula (I), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que R^2 se selecciona independientemente de alquilo C_{1-6} , halógeno, y haloalquilo C_{1-6} . En algunas realizaciones es un compuesto de la Fórmula (I), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que R^2 es halógeno.
- 10 En algunas realizaciones es un compuesto de la Fórmula (I), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que R^2 es $-\text{Cl}$. En algunas realizaciones es un compuesto de la Fórmula (I), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que R^2 es haloalquilo C_{1-6} . En algunas realizaciones es un compuesto de la Fórmula (I), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que R^2 es $-\text{CF}_3$.
- 20 En algunas realizaciones es un compuesto de la Fórmula (I), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que n es 1.

En otro aspecto es un compuesto de la Fórmula (A):

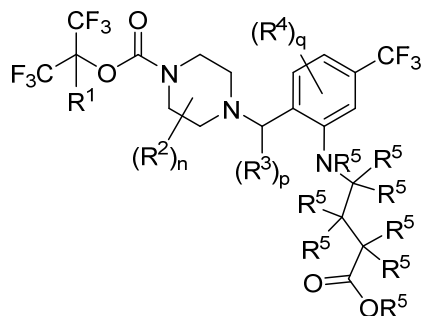


Fórmula (A);

- 25 en la que:
- R^1 es hidrógeno o deuterio;
- cada R^2 , R^3 , R^4 , y R^5 es deuterio;
- n es 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, o 8;
- p es 0, 1, o 2;
- 30 q es 0, 1, 2, o 3; y
- t es 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, o 8;
- en la que cuando R^1 es hidrógeno, entonces por lo menos uno de n, p, q, y t no es 0;
- o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo.
- 35 En algunas realizaciones es un compuesto de la Fórmula (A), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que R^1 es deuterio. En algunas realizaciones es un compuesto de la Fórmula (A), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que R^1 es hidrógeno. En algunas realizaciones es un compuesto de la Fórmula (A), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del

mismo, en la que p es 0, q es 0, y t es 0. En algunas realizaciones es un compuesto de la Fórmula (A), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que n es 0, p es 0, y q es 0.

En otro aspecto es un compuesto de la Fórmula (B):



Fórmula (B);

en la que:

R¹ es hidrógeno o deuterio;

cada R², R³, y R⁴ es deuterio;

10 cada R⁵ es independientemente hidrógeno o deuterio;

n es 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, o 8;

p es 0, 1, o 2; y

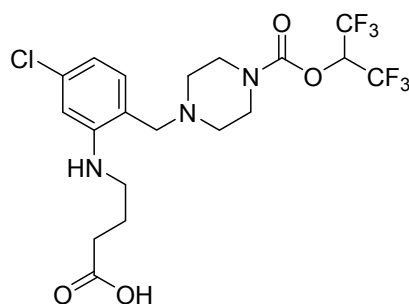
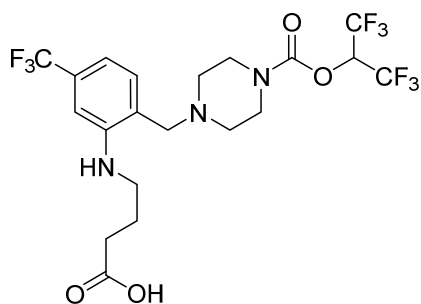
q es 0, 1, 2, o 3;

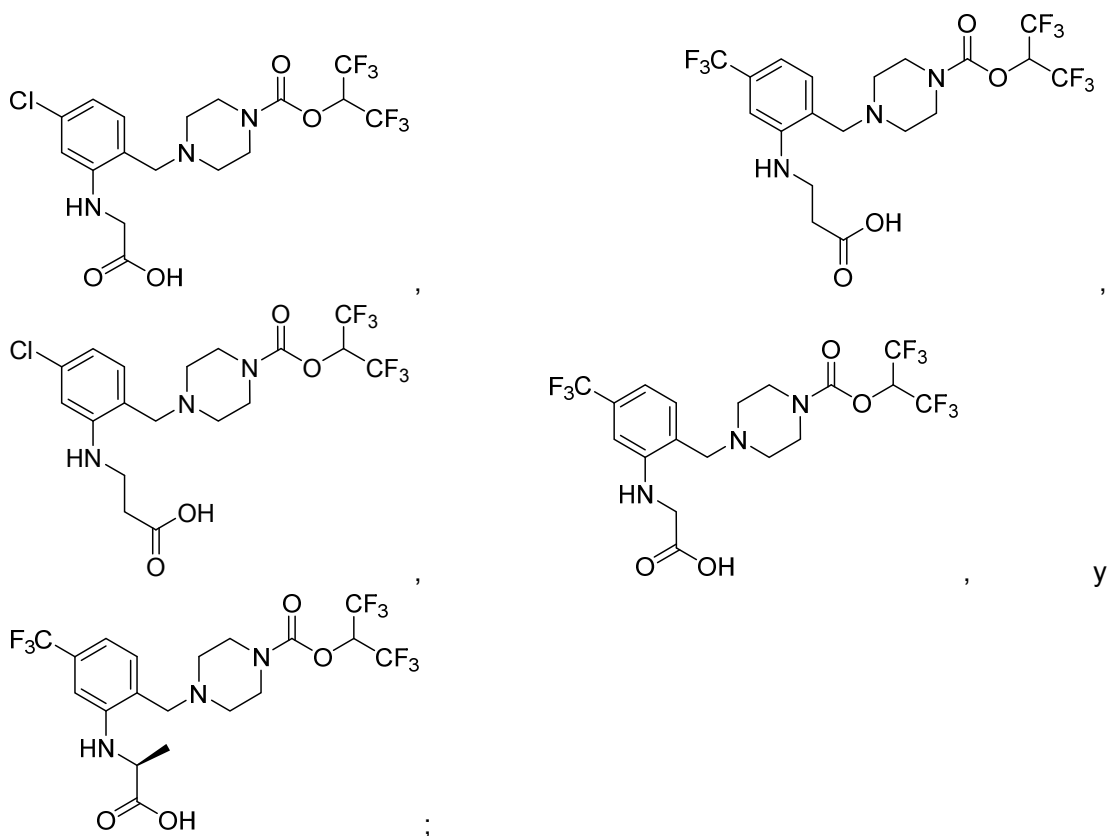
15 en la que cuando R¹ es hidrógeno, entonces por lo menos uno de n, p, y q no es 0, o por lo menos un R⁵ es deuterio;

o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo.

En algunas realizaciones es un compuesto de la Fórmula (B), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que R¹ es deuterio. En algunas realizaciones es un compuesto de la Fórmula (B), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que R¹ es hidrógeno. En algunas realizaciones es un compuesto de la Fórmula (B), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que p es 0, q es 0, y cada R⁵ es hidrógeno. En algunas realizaciones es un compuesto de la Fórmula (B), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que n es 0, p es 0, y q es 0.

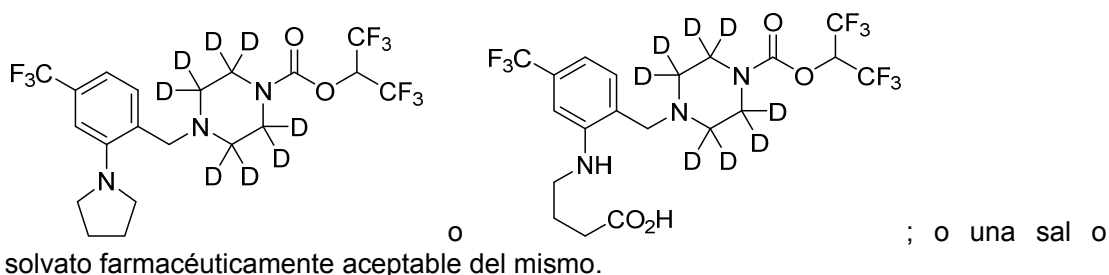
25 En otro aspecto es un compuesto seleccionado de:





o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo.

- 5 En otro aspecto es un compuesto que tiene la estructura:



solvato farmacéuticamente aceptable del mismo.

- 10 En otra realización es una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la Fórmula (I), (A), o (B) descrito en este documento, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, y por lo menos un excipiente farmacéuticamente aceptable del mismo.

- 15 En otra realización es un método para tratar dolor en un paciente en necesidad del mismo que comprende administrar al paciente una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la Fórmula (I), (A), o (B) descrito en este documento, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo. En algunas realizaciones, el dolor es dolor neuropático. En algunas realizaciones, el dolor es dolor inflamatorio.

En otra realización es un método para tratar una enfermedad o trastorno en un paciente en necesidad del mismo que comprende administrar al paciente una cantidad

terapéuticamente efectiva de un compuesto de la Fórmula (I), (A), o (B) descrito en este documento, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que la enfermedad o trastorno se selecciona del grupo que consiste de epilepsia/trastorno convulsivo, esclerosis múltiple, neuromielitis óptica (NMO), síndrome de Tourette, enfermedad de Alzheimer, y dolor abdominal asociado con síndrome del intestino irritable. En algunas realizaciones, la enfermedad o trastorno es epilepsia/trastorno convulsivo. En algunas realizaciones, la enfermedad o trastorno es esclerosis múltiple. En algunas realizaciones, la enfermedad o trastorno es neuromielitis óptica (NMO). En algunas realizaciones, la enfermedad o trastorno es síndrome de Tourette. En algunas realizaciones, la enfermedad o trastorno es enfermedad de Alzheimer. En algunas realizaciones, la enfermedad o trastorno es dolor abdominal asociado con síndrome del intestino irritable.

Descripción detallada de la invención

Esta divulgación se dirige, por lo menos en parte, a compuestos capaces de inhibir MAGL.

Como se utiliza en este documento y en las reivindicaciones adjuntas, las formas singulares “un”, “y” y “el” incluyen referentes plurales, a menos que el contexto indique claramente lo contrario. Así, por ejemplo, la referencia a “un agente” incluye una pluralidad de dichos agentes, y la referencia a “la célula” incluye la referencia a una o más células (o a una pluralidad de celdas) y equivalentes de las mismas. Cuando los rangos se utilizan en este documento para las propiedades físicas, tales como el peso molecular, o las propiedades químicas, tales como las fórmulas químicas, todas las combinaciones y subcombinaciones de rangos y realizaciones específicas en las mismas están destinadas a ser incluidas. El término “aproximadamente” cuando se hace referencia a un número o un rango numérico significa que el número o rango numérico al que se hace referencia es una aproximación dentro de la variabilidad experimental (o dentro del error estadístico experimental), y por lo tanto el número o rango numérico varía entre 1% y 15% del número indicado o rango numérico. El término “que comprende” (y términos relacionados tales como “comprenden” o “comprende” o “que tiene” o “que incluye”) no pretende excluir lo que, en otras ciertas realizaciones, por ejemplo, una realización de cualquier composición de la materia, composición, método, o proceso, o similares, descrito en este documento, puede “consistir en” o “consistir esencialmente en” las características descritas.

Definiciones

Como se utiliza en la especificación y reivindicaciones adjuntas, a menos que se especifique lo contrario, los siguientes términos tienen el significado que se indica a continuación.

Como se utiliza en este documento, C₁-C_x incluye C₁-C₂, C₁-C₃ . . . C₁-C_x. C₁-C_x se refiere a la cantidad de átomos de carbono que constituye la fracción que se designa (que excluye sustituyentes opcionales).

"Amino" se refiere al radical -NH₂.

"Ciano" se refiere al radical -CN.

"Nitro" se refiere al radical -NO₂.

"Oxa" se refiere al radical -O-.

"Oxo" se refiere al radical =O.

"Tioxo" se refiere al radical =S.

"Imino" se refiere al radical =N-H.

"Oximo" se refiere al radical =N-OH.

5 "Alquilo" o "alquileno" se refiere a un radical de cadena de hidrocarburo lineal o ramificado que solo consiste de átomos de carbono e hidrógeno, que no contiene insaturación, que tiene desde uno hasta quince átomos de carbono (*por ejemplo*, alquilo C₁-C₁₅). En ciertas realizaciones, un alquilo comprende uno a trece átomos de carbono (*por ejemplo*, alquilo C₁-C₁₃). En ciertas realizaciones, un alquilo comprende uno a ocho átomos de carbono (*por ejemplo*, alquilo C₁-C₈). En otras realizaciones, un alquilo
10 comprende uno a seis átomos de carbono (*por ejemplo*, alquilo C₁-C₆). En otras realizaciones, un alquilo comprende uno a cinco átomos de carbono (*por ejemplo*, alquilo C₁-C₅). En otras realizaciones, un alquilo comprende uno a cuatro átomos de carbono (*por ejemplo*, alquilo C₁-C₄). En otras realizaciones, un alquilo comprende uno a tres átomos de carbono (*por ejemplo*, alquilo C₁-C₃). En otras realizaciones, un alquilo
15 comprende uno a dos átomos de carbono (*por ejemplo*, alquilo C₁-C₂). En otras realizaciones, un alquilo comprende un átomo de carbono (*por ejemplo*, alquilo C₁). En otras realizaciones, un alquilo comprende cinco a quince átomos de carbono (*por ejemplo*, alquilo C₅-C₁₅). En otras realizaciones, un alquilo comprende cinco a ocho átomos de carbono (*por ejemplo*, alquilo C₅-C₈). En otras realizaciones, un alquilo
20 comprende dos a cinco átomos de carbono (*por ejemplo*, alquilo C₂-C₅). En otras realizaciones, un alquilo comprende tres a cinco átomos de carbono (*por ejemplo*, alquilo C₃-C₅). En otras realizaciones, el grupo alquilo se selecciona de metilo, etilo, 1-propil (*n*-propilo), 1-metiletil (*iso*-propilo), 1-butil (*n*-butilo), 1-metilpropil (*sec*-butilo), 2-metilpropil (*iso*-butilo), 1,1-dimetiletil (*tert*-butilo), 1-pentil (*n*-pentil). El alquilo se une al resto de la molécula mediante un enlace sencillo. A menos que se indique específicamente lo contrario en la especificación, un grupo alquilo se sustituye opcionalmente por uno o más de los siguientes sustituyentes: halo, ciano, nitro, oxo, tioxo, imino, oximo, trimetilsilanilo, -OR^a, -SR^a, -OC(O)R^a, -N(R^a)₂, -C(O)R^a, -C(O)OR^a, -C(O)N(R^a)₂, -N(R^a)C(O)OR^f, -OC(O)-NR^aR^f, -N(R^a)C(O)R^f, -N(R^a)S(O)_tR^f (en el que t es 1 o 2), -S(O)_tOR^a (en el que t es 1 o 2),
30 -S(O)_tR^f (en el que t es 1 o 2) y -S(O)_tN(R^a)₂ (en el que t es 1 o 2) en el que cada R^a es independientemente hidrógeno, alquilo, fluoroalquilo, cicloalquilo, arilo, aralquilo, heterocicloalquilo, heteroarilo o heteroarilalquilo, y cada R^f es independientemente alquilo, fluoroalquilo, cicloalquilo, arilo, aralquilo, heterocicloalquilo, heteroarilo o heteroarilalquilo.

35 "Alcoxi" se refiere a un radical unido a través de un átomo de oxígeno de la fórmula -O-alquilo, en el que el alquilo es una cadena de alquilo como se definió anteriormente.

"Alquenilo" se refiere a un grupo radical de cadena de hidrocarburo lineal o ramificado que solo consiste de átomos de carbono e hidrógeno, que contiene por lo menos un enlace doble carbono-carbono, y que tiene desde dos hasta doce átomos de carbono. En
40 ciertas realizaciones, un alquenilo comprende dos a ocho átomos de carbono. En otras realizaciones, un alquenilo comprende dos a cuatro átomos de carbono. El alquenilo se une al resto de la molécula mediante un enlace sencillo, por ejemplo, etenilo (es *decir*, vinilo), prop-1-enilo (es *decir*, alilo), but-1-enilo, pent-1-enilo, penta-1,4-dienilo, y similares. A menos que se indique específicamente lo contrario en la especificación, un grupo alquenilo se sustituye opcionalmente por uno o más de los siguientes sustituyentes: halo, ciano, nitro, oxo, tioxo, imino, oximo, trimetilsilanilo, -OR^a, -SR^a, -OC(O)-R^f, -N(R^a)₂, -C(O)R^a, -C(O)OR^a, -C(O)N(R^a)₂, -N(R^a)C(O)OR^f, -OC(O)-NR^aR^f, -N(R^a)C(O)R^f, -N(R^a)S(O)_tR^f (en el que t es 1 o 2), -S(O)_tOR^a (en el que t es 1 o 2), -S(O)_tR^f (en el que t es 1 o 2) y -S(O)_tN(R^a)₂ (en el que t es 1 o 2) en el que cada R^a es
45 independientemente hidrógeno, alquilo, fluoroalquilo, cicloalquilo, arilo, aralquilo,
50 independientemente hidrógeno, alquilo, fluoroalquilo, cicloalquilo, arilo, aralquilo,

heterocicloalquilo, heteroarilo o heteroarilalquilo, y cada R^f es independientemente alquilo, fluoroalquilo, cicloalquilo, arilo, aralquilo, heterocicloalquilo, heteroarilo o heteroarilalquilo.

5 "Alquinilo" se refiere a un grupo radical de cadena de hidrocarburo lineal o ramificado que solo consiste de átomos de carbono e hidrógeno, que contiene por lo menos un enlace triple carbono-carbono, que tiene desde dos hasta doce átomos de carbono. En ciertas realizaciones, un alquinilo comprende dos a ocho átomos de carbono. En otras realizaciones, un alquinilo tiene dos a cuatro átomos de carbono. El alquinilo se une al resto de la molécula mediante un enlace sencillo, por ejemplo, etinilo, propinilo, butinilo, pentinilo, hexinilo, y similares. A menos que se indique específicamente lo contrario en la especificación, un grupo alquinilo se sustituye opcionalmente por uno o más de los siguientes sustituyentes: halo, ciano, nitro, oxo, tioxo, imino, oximo, trimetilsilanilo, $-OR^a$, $-SR^a$, $-OC(O)R^a$, $-N(R^a)_2$, $-C(O)R^a$, $-C(O)OR^a$, $-C(O)N(R^a)_2$, $-N(R^a)C(O)OR^f$, $-OC(O)-NR^aR^f$, $-N(R^a)C(O)R^f$, $-N(R^a)S(O)_tR^f$ (en el que t es 1 o 2), $-S(O)_tOR^a$ (en el que t es 1 o 2), $-S(O)_tR^f$ (en el que t es 1 o 2) y $-S(O)_tN(R^a)_2$ (en el que t es 1 o 2) en el que cada R^a es independientemente hidrógeno, alquilo, fluoroalquilo, cicloalquilo, arilo, aralquilo, heterocicloalquilo, heteroarilo o heteroarilalquilo, y cada R^f es independientemente alquilo, fluoroalquilo, cicloalquilo, arilo, aralquilo, heterocicloalquilo, heteroarilo o heteroarilalquilo.

20 "Arilo" se refiere a un radical derivado de un sistema de anillo de hidrocarburo monocíclico o multicíclico aromático al remover un átomo de hidrógeno desde un átomo de carbono en el anillo. El sistema de anillo de hidrocarburo monocíclico o multicíclico aromático solo contiene hidrógeno y carbono desde seis hasta dieciocho átomos de carbono, en los que por lo menos uno de los anillos en el sistema de anillos está completamente insaturado, es *decir*, contiene un sistema $(4n+2)$ π -electrón cíclico, deslocalizado de acuerdo con la teoría de Hückel. El sistema de anillos del cual se derivan los grupos arilo incluyen, pero no se limitan a, grupos tales como benceno, fluoreno, indano, indeno, tetralina y naftaleno. A menos que se indique específicamente lo contrario en la especificación, el término "arilo" o el prefijo "ar-" (tal como en "aralquilo") significa que incluye radicales arilo opcionalmente sustituidos por uno o más sustituyentes independientemente seleccionados de alquilo, alquenilo, alquinilo, halo, haloalquilo, ciano, nitro, arilo, aralquilo, aralquenilo, aralquinilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, $-R^b-OR^a$, $-R^b-OC(O)-R^a$, $-R^b-OC(O)-OR^a$, $-R^b-OC(O)-N(R^a)_2$, $-R^b-N(R^a)_2$, $-R^b-C(O)R^a$, $-R^b-C(O)OR^a$, $-R^b-C(O)N(R^a)_2$, $-R^b-O-R^c$, $-C(O)N(R^a)_2$, $-R^b-N(R^a)C(O)OR^a$, $-R^b-N(R^a)C(O)R^a$, $-R^b-N(R^a)S(O)_tR^a$ (en el que t es 1 o 2), $-R^b-S(O)_tOR^a$ (en el que t es 1 o 2), $-R^b-S(O)_tR^a$ (en el que t es 1 o 2) y $-R^b-S(O)_tN(R^a)_2$ (en el que t es 1 o 2), en el que cada R^a es independientemente hidrógeno, alquilo, fluoroalquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo (opcionalmente sustituido con uno o más grupos halo), aralquilo, heterocicloalquilo, heteroarilo o heteroarilalquilo, cada R^b es independientemente un enlace directo o una cadena de alquilenos o alquenileno lineal o ramificada, y R^c es una cadena de alquilenos o alquenileno lineal o ramificada.

"Ariloxi" se refiere a un radical unido a través de un átomo de oxígeno de la fórmula $-O$ -arilo, en el que el arilo es como se definió anteriormente.

45 "Aralquilo" se refiere a un radical de la fórmula $-R^c$ -arilo en el que R^c es una cadena de alquilenos como se definió anteriormente, por ejemplo, metileno, etileno, y similares. La parte de la cadena de alquilenos del radical aralquilo se sustituye opcionalmente como se describió anteriormente para una cadena de alquilenos. La parte arilo del radical aralquilo se sustituye opcionalmente como se describió anteriormente para un grupo arilo.

50 "Aralquiloxi" se refiere a un radical unido a través de un átomo de oxígeno de la fórmula $-O$ -aralquilo, en el que el aralquilo es como se definió anteriormente.

5 "Aralquenilo" se refiere a un radical de la fórmula $-R^d$ -arilo en el que R^d es una cadena alquenileno como se definió anteriormente. La parte arilo del radical aralquenilo se sustituye opcionalmente como se describió anteriormente para un grupo arilo. La parte de la cadena alquenileno del radical aralquenilo se sustituye opcionalmente como se definió anteriormente para un grupo alquenileno.

10 "Aralquinilo" se refiere a un radical de la fórmula $-R^e$ -arilo, en el que R^e es una cadena alquinileno como se definió anteriormente. La parte arilo del radical aralquinilo se sustituye opcionalmente como se describió anteriormente para un grupo arilo. La parte de cadena alquinileno del radical aralquinilo se sustituye opcionalmente como se definió anteriormente para es una cadena alquinileno.

15 "Cicloalquilo" se refiere a un radical de hidrocarburo monocíclico o policíclico no aromático estable que solo consiste de átomos de carbono e hidrógeno, que incluye sistemas de anillos fusionados o puenteados, que tiene desde tres hasta quince átomos de carbono. En ciertas realizaciones, un cicloalquilo comprende tres a diez átomos de carbono. En otras realizaciones, un cicloalquilo comprende cinco a siete átomos de carbono. El cicloalquilo se une al resto de la molécula mediante un enlace sencillo. Los cicloalquilos son saturados, (es decir, contienen solo enlaces C-C sencillos) o parcialmente insaturados (es decir, contienen uno o más enlaces dobles o enlaces triples.) Ejemplos de cicloalquilos monocíclicos incluyen, *por ejemplo*, ciclopropilo, 20 ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, y ciclooctilo. En ciertas realizaciones, un cicloalquilo comprende tres a ocho átomos de carbono (*por ejemplo*, cicloalquilo C_3-C_8). En otras realizaciones, un cicloalquilo comprende tres a siete átomos de carbono (*por ejemplo*, cicloalquilo C_3-C_7). En otras realizaciones, un cicloalquilo comprende tres a seis átomos de carbono (*por ejemplo*, cicloalquilo C_3-C_6). En otras realizaciones, un cicloalquilo comprende tres a cinco átomos de carbono (*por ejemplo*, cicloalquilo C_3-C_5). En otras realizaciones, un cicloalquilo comprende tres a cuatro átomos de carbono (*por ejemplo*, cicloalquilo C_3-C_4). Un cicloalquilo parcialmente insaturado también se menciona como "cicloalquenilo". Ejemplos de cicloalquenilos monocíclicos incluyen, *por ejemplo*, 25 ciclopentenilo, ciclohexenilo, cicloheptenilo, y ciclooctenilo. Los radicales cicloalquilo policíclicos incluyen, *por ejemplo*, adamantilo, norbornilo (es decir, biciclo[2.2.1]heptanilo), norbornenilo, decalinilo, 7,7-dimetil-biciclo[2.2.1]heptanilo, y similares. A menos que específicamente se indique lo contrario en la especificación, el término "cicloalquilo" significa que incluye radicales cicloalquilo opcionalmente sustituidos por uno o más sustituyentes independientemente seleccionados de alquilo, alquenilo, alquinilo, halo, 35 haloalquilo, ciano, nitro, arilo, aralquilo, aralquenilo, aralquinilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, $-R^b-OR^a$, $-R^b-OC(O)-R^a$, $-R^b-OC(O)-OR^a$, $-R^b-OC(O)-N(R^a)_2$, $-R^b-N(R^a)_2$, $-R^b-C(O)R^a$, $-R^b-C(O)OR^a$, $-R^b-C(O)N(R^a)_2$, $-R^b-O-R^c$, $-C(O)N(R^a)_2$, $-R^b-N(R^a)C(O)OR^a$, $-R^b-N(R^a)C(O)R^a$, $-R^b-N(R^a)S(O)_tR^a$ (en el que t es 1 o 2), $-R^b-S(O)_tOR^a$ (en el que t es 1 o 2), $-R^b-S(O)_tR^a$ (en el que t es 1 o 2) y $-R^b-S(O)_tN(R^a)_2$ (en el que t es 1 o 2), en el que cada R^a es independientemente hidrógeno, alquilo, fluoroalquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo (opcionalmente sustituido con uno o más grupos halo), aralquilo, heterocicloalquilo, heteroarilo o heteroarilalquilo, cada R^b es independientemente un enlace directo o una cadena de alquilenos o alquenileno lineal o ramificada, y R^c es una cadena de alquilenos o alquenileno lineal o ramificada.

45 "Halo" o "halógeno" se refiere a sustituyentes de bromo, cloro, fluoro o yodo.

"Haloalquilo" se refiere a un radical alquilo, como se definió anteriormente, que se sustituye por uno o más radicales halo, como se definió anteriormente.

50 "Fluoroalquilo" se refiere a un radical alquilo, como se definió anteriormente, que se sustituye por uno o más radicales fluoro, como se definió anteriormente, *por ejemplo*, trifluorometilo, difluorometilo, fluorometilo, 2,2,2-trifluoroetilo, 1-fluorometil-2-fluoroetilo, y

similares. La parte alquilo del radical fluoroalquilo se sustituye opcionalmente como se definió anteriormente para un grupo alquilo.

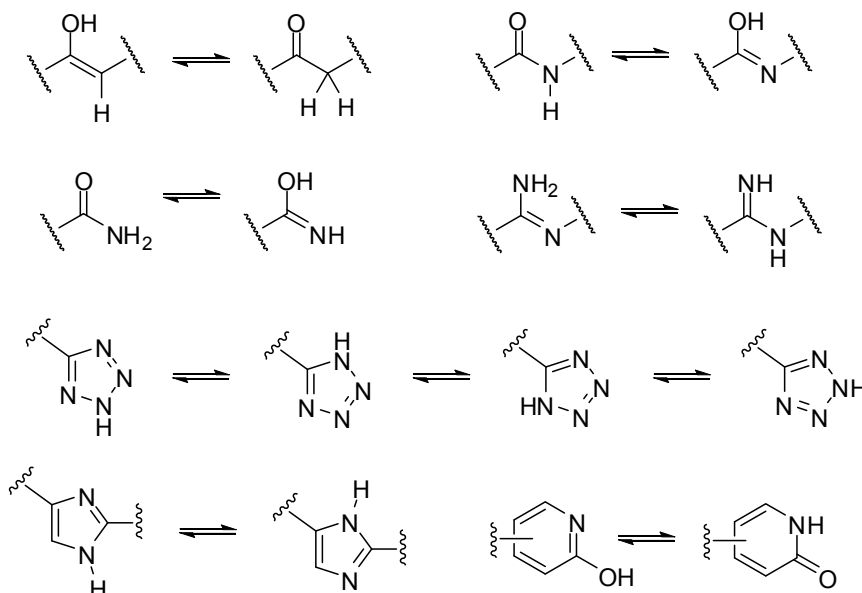
"Haloalcoxi" se refiere a un radical alcoxi, como se definió anteriormente, que se sustituye por uno o más radicales halo, como se definió anteriormente.

5 "Heterocicloalquilo" se refiere a un radical de anillo no aromático estable de 3 a 18 miembros que comprende dos a doce átomos de carbono y desde uno hasta seis heteroátomos seleccionados de nitrógeno, oxígeno y azufre. A menos que se indique específicamente lo contrario en la especificación, el radical heterocicloalquilo es un sistema de anillo monocíclico, bicíclico, tricíclico o tetracíclico, que incluye sistemas de
10 anillo fusionado, espiro o con puenteado. Los heteroátomos en el radical heterocicloalquilo se oxidan opcionalmente. Uno o más átomos, si están presentes, se cuaternizan opcionalmente. El radical heterocicloalquilo es parcialmente o completamente saturado. En algunas realizaciones, el heterocicloalquilo se une al resto de la molécula a través de cualquier átomo de los anillos. Ejemplos de dichos radicales heterocicloalquilo incluyen, pero no se limitan a, dioxolanilo, tienil[1,3]ditianilo, decahidroisoquinolilo, imidazolinilo, imidazolidinilo, isotiazolidinilo, isoxazolidinilo, morfolinilo, octahidroindolilo, octahidroisoindolilo, 2-oxopiperazinilo, 2-oxopiperidinilo, 2-oxopirrolidinilo, oxazolidinilo, piperidinilo, piperazinilo, 4-piperidonilo, pirrolidinilo, pirazolidinilo, quinuclidinilo, tiazolidinilo, tetrahidrofurilo, tritiano, tetrahidropiranilo, tiomorfolinilo, tiamorfolinilo, 1-oxo-tiomorfolinilo, y 1,1-dioxo-tiomorfolinilo. A menos que se indique específicamente lo contrario en la especificación, el término "heterocicloalquilo" significa que incluye radicales heterocicloalquilo como se definió anteriormente que se sustituyen
20 opcionalmente por uno o más sustituyentes seleccionados de alquilo, alqueno, alquino, halo, haloalquilo, oxo, tio, ciano, nitro, arilo, aralquilo, aralqueno, aralquino, cicloalquilo, heterocicloalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, $-R^b-OR^a$, $-R^b-OC(O)-R^a$, $-R^b-OC(O)-OR^a$, $-R^b-OC(O)-N(R^a)_2$, $-R^b-N(R^a)_2$, $-R^b-C(O)R^a$, $-R^b-C(O)OR^a$, $-R^b-C(O)N(R^a)_2$, $-R^b-O-R^c-C(O)N(R^a)_2$, $-R^b-N(R^a)C(O)OR^a$, $-R^b-N(R^a)C(O)R^a$, $-R^b-N(R^a)S(O)_tR^a$ (en el que t es 1 o 2), $-R^b-S(O)_tOR^a$ (en el que t es 1 o 2), $-R^b-S(O)_tR^a$ (en el que t es 1 o 2) y $-R^b-S(O)_tN(R^a)_2$ (en el que t es 1 o 2), en el que cada R^a es independientemente hidrógeno, alquilo, fluoroalquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo, aralquilo, heterocicloalquilo, heteroarilo o heteroarilalquilo, cada R^b es independientemente un enlace directo o una cadena de alqueno o alqueno lineal o ramificada, y R^c es una cadena de alqueno o alqueno lineal o ramificada.

35 "Heteroarilo" se refiere a un radical derivado de un radical de anillo aromático de 5 a 18 miembros que comprende uno a diecisiete átomos de carbono y desde uno hasta seis heteroátomos seleccionados de nitrógeno, oxígeno y azufre. Como se utiliza en este documento, el radical heteroarilo es un sistema de anillos monocíclico, bicíclico, tricíclico o tetracíclico, en el que por lo menos uno de los anillos en el sistema de anillos está completamente insaturado, es decir, contiene un sistema $(4n+2)$ π -electrón cíclico, deslocalizado de acuerdo con la teoría de Hückel. El heteroarilo incluye sistemas de anillos fusionados o puenteados. Se oxida opcionalmente el heteroátomo(s) en el radical heteroarilo. Uno o más átomos, si están presentes, se cuaternizan opcionalmente. El heteroarilo se une al resto de la molécula a través de cualquier átomo de los anillos. A menos que se indique específicamente lo contrario en la especificación, el término
40 "heteroarilo" significa que incluye radicales heteroarilo como se definió anteriormente que se sustituyen opcionalmente por uno o más sustituyentes seleccionados de alquilo, alqueno, alquino, halo, haloalquilo, oxo, tio, ciano, nitro, arilo, aralquilo, aralqueno, aralquino, cicloalquilo, heterocicloalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, $-R^b-OR^a$, $-R^b-OC(O)-R^a$, $-R^b-OC(O)-OR^a$, $-R^b-OC(O)-N(R^a)_2$, $-R^b-N(R^a)_2$, $-R^b-C(O)R^a$, $-R^b-C(O)OR^a$, $-R^b-C(O)N(R^a)_2$, $-R^b-O-R^c-C(O)N(R^a)_2$, $-R^b-N(R^a)C(O)OR^a$, $-R^b-N(R^a)C(O)R^a$, $-R^b-N(R^a)S(O)_tR^a$ (en el que t es 1 o 2), $-R^b-S(O)_tOR^a$ (en el que t es 1 o 2), $-R^b-S(O)_tR^a$ (en el que t es 1 o 2) y $-R^b-S(O)_tN(R^a)_2$ (en el que t es 1 o 2), en el que cada R^a es independientemente hidrógeno, alquilo, fluoroalquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo, aralquilo, heterocicloalquilo, heteroarilo o heteroarilalquilo, cada R^b es independientemente un enlace directo o una cadena de alqueno o alqueno lineal o ramificada, y R^c es una cadena de alqueno o alqueno lineal o ramificada.

- 2) y $-R^b-S(O)_tN(R^a)_2$ (en el que t es 1 o 2), en el que cada R^a es independientemente hidrógeno, alquilo, fluoroalquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo, aralquilo, heterocicloalquilo, heteroarilo o heteroarilalquilo, cada R^b es independientemente un enlace directo o una cadena de alquileo o alquenileno lineal o ramificada, y R^c es una
- 5 cadena de alquileo o alquenileno lineal o ramificada.
- "N-heteroarilo" se refiere a un radical heteroarilo como se definió anteriormente que contiene por lo menos un nitrógeno y en el que el punto de unión del radical heteroarilo al resto de la molécula es a través de un átomo de nitrógeno en el radical heteroarilo. Un radical N-heteroarilo se sustituye opcionalmente como se describió anteriormente para
- 10 radicales heteroarilo.
- "C-heteroarilo" se refiere a un radical heteroarilo como se definió anteriormente y en el que el punto de unión del radical heteroarilo al resto de la molécula es a través de un átomo de carbono en el radical heteroarilo. Un radical C-heteroarilo se sustituye opcionalmente como se describió anteriormente para radicales heteroarilo.
- 15 "Heteroariloxi" se refiere un radical unido a través de un átomo de oxígeno de la fórmula -O-heteroarilo, en la que el heteroarilo es como se definió anteriormente.
- "Heteroarilalquilo" se refiere a un radical de la fórmula $-R^c$ -heteroarilo, en el que R^c es una cadena de alquileo como se definió anteriormente. Si el heteroarilo es un heteroarilo que contiene nitrógeno, el heteroarilo se une opcionalmente al radical alquilo en el átomo
- 20 de nitrógeno. La cadena de alquileo del radical heteroarilalquilo se sustituye opcionalmente como se definió anteriormente para una cadena de alquileo. La parte heteroarilo del radical heteroarilalquilo se sustituye opcionalmente como se definió anteriormente para un grupo heteroarilo.
- "Heteroarilalcoxi" se refiere a un radical unido a través de un átomo de oxígeno de la fórmula $-O-R^c$ -heteroarilo, en el que R^c es una cadena de alquileo como se definió anteriormente. Si el heteroarilo es un heteroarilo que contiene nitrógeno, el heteroarilo se une opcionalmente al radical alquilo en el átomo de nitrógeno. La cadena de alquileo del radical heteroarilalcoxi se sustituye opcionalmente como se definió anteriormente para una cadena de alquileo. La parte heteroarilo del radical heteroarilalcoxi se sustituye
- 25 opcionalmente como se definió anteriormente para un grupo heteroarilo.
- 30 En algunas realizaciones, los compuestos divulgados en este documento contienen uno o más centros asimétricos y, por lo tanto, dan lugar a enantiómeros, diastereómeros y otras formas estereoisoméricas que se definen, en términos de estereoquímica absoluta, como (*R*)- o (*S*)-. A menos que se indique lo contrario, se pretende que todas las formas estereoisoméricas de los compuestos divulgados en el presente documento estén contempladas en esta divulgación. Cuando los compuestos descritos en el presente documento contienen dobles enlaces de alqueno y, a menos que se especifique lo contrario, se pretende que esta divulgación incluya los isómeros geométricos *E* y *Z* (*por ejemplo, cis o trans.*) Del mismo modo, todos los isómeros posibles, así como sus formas racémicas y ópticamente puras, y todas las formas tautoméricas también se deben incluir. El término "isómero geométrico" se refiere a los isómeros geométricos *E* o *Z* (*por ejemplo, cis o trans*) de un doble enlace alqueno. El término "isómero de posición" se refiere a los isómeros estructurales alrededor de un anillo central, tal como los isómeros *orto*, *meta* y *para*- alrededor de un anillo de benceno.
- 35
- 40
- 45 Un "tautómero" se refiere a una molécula en la que es posible un cambio de protones de un átomo de una molécula a otro átomo de la misma molécula. En ciertas realizaciones, los compuestos presentados en el presente documento existen como tautómeros. En circunstancias en las que la tautomerización es posible, existirá un equilibrio químico de los tautómeros. La relación exacta de los tautómeros depende de varios factores, que

incluyen el estado físico, temperatura, solvente y pH. Algunos ejemplos de equilibrio tautomérico incluyen:



- "Opcional" u "opcionalmente" significa que un evento o circunstancia posteriormente descrito puede o no ocurrir y que la descripción incluye casos en que ocurre el evento o circunstancia y casos en los que no. Por ejemplo, "arilo opcionalmente sustituido" significa que el radical arilo está o no está sustituido y que la descripción incluye tanto radicales arilo sustituidos como radicales arilo que no tienen sustitución.
- 5
- "Sal farmacéuticamente aceptable" incluye tanto sales de adición de ácido como de base.
- 10 Una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los compuestos de pirazol descritos en el presente documento pretende abarcar cualquiera y todas las formas de sal farmacéuticamente adecuadas. Las sales farmacéuticamente aceptables preferidas de los compuestos descritos en el presente documento son sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables y sales de adición de base farmacéuticamente aceptables.
- 15 "Sal de adición de ácido farmacéuticamente aceptable" se refiere a aquellas sales que retienen la efectividad biológica y las propiedades de las bases libres, que no son biológicamente o de otra manera indeseables, y que se forman con ácidos inorgánicos tales como el ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido fosfórico, ácido hidroxilódico, ácido fluorhídrico, ácido fosforoso y similares. También se
- 20 incluyen sales que se forman con ácidos orgánicos tales como ácidos mono y dicarboxílicos alifáticos, ácidos alcanoidicos sustituidos con fenilo, ácidos hidroxialcananoicos, ácidos alcanodioicos, ácidos aromáticos, ácidos sulfónicos alifáticos y aromáticos, etc. e incluyen, por ejemplo, ácido acético, ácido trifluoroacético, ácido propiónico, ácido glicólico, ácido pirúvico, ácido oxálico, ácido maleico, ácido malónico, ácido succínico, ácido fumárico, ácido tartárico, ácido cítrico, ácido benzoico, ácido cinámico, ácido mandélico, ácido metanosulfónico, ácido etanosulfónico, ácido *p*-toluenosulfónico, ácido salicílico y similares. Las sales de ejemplo incluyen, por lo tanto,
- 25 sulfatos, piro-sulfatos, bisulfatos, sulfitos, bisulfitos, nitratos, fosfatos, monohidrogenofosfatos, dihidrogenofosfatos, metafosfatos, pirofosfatos, cloruros, parásitos de la piel, repuestos, yoduros, peras, peras, peras, peras, peras, perosfosfato, pirofosfatos, cloruros, bromuros, yoduros, acetatos, trifluoroacetatos, propionatos, caprilatos, isobutiratos, oxalatos, malonatos, suberatos de succinato, sebacatos, fumaratos, maleatos, mandelatos, benzoatos, clorobenzoatos, metilbenzoatos,
- 30

dinitrobenzoatos, ftalatos, bencenosulfonatos, toluenosulfonatos, fenilacetatos, citratos, lactatos, malatos, tartratos, metanosulfonatos, y similares. También se contemplan sales de aminoácidos, tales como arginatos, gluconatos y galacturonatos (véase, por ejemplo, Berge S.M. et al., "Pharmaceutical Salts," *Journal of Pharmaceutical Science*, 66:1-19 (1997)).

5 Las sales de adición de ácidos de compuestos básicos se preparan al poner en contacto las formas de base libre con una cantidad suficiente del ácido deseado para producir la sal.

"Sal de adición de base farmacéuticamente aceptable" se refiere a aquellas sales que conservan la efectividad biológica y las propiedades de los ácidos libres, que no son biológicamente o de otra manera indeseables. Estas sales se preparan a partir de la adición de una base inorgánica o una base orgánica al ácido libre. En algunas realizaciones, las sales de adición de bases farmacéuticamente aceptables se forman con metales o aminas, tales como metales alcalinos y alcalinotérreos o aminas orgánicas.

10 Las sales derivadas de bases inorgánicas incluyen, pero no se limitan a, sales de sodio, potasio, litio, amonio, calcio, magnesio, hierro, zinc, cobre, manganeso, aluminio y similares. Las sales derivadas de bases orgánicas incluyen, pero no se limitan a, sales de aminas primarias, secundarias y terciarias, aminas sustituidas que incluyen aminas naturales sustituidas, aminas cíclicas y resinas básicas de intercambio iónico, por ejemplo, isopropilamina, trimetilamina, dietilamina, trietilamina, tripropilamina, etanolamina, dietanolamina, 2-dimetilaminoetanol, 2-dietilaminoetanol, dicitclohexilamina,

20 lisina, arginina, histidina, cafeína, procaína, *N,N*-dibenciletilendiamina, cloroprocaína, hidrabamina, colina, betaína, etilendiamina, etilenodianilina, *N*-metilglucamina, glucosamina, metilglucamina, teobromina, purinas, piperazina, piperidina, *N*-etilpiperidina, resinas de poliamina y similares. Véase Berge et al., *Supra*.

25 Como se utiliza en este documento, "tratamiento" o "tratar" o "paliar" o "mejorar" se utilizan indistintamente en este documento. Estos términos se refieren a un enfoque para obtener resultados beneficiosos o deseados que incluyen, pero no se limitan a, beneficios terapéuticos y/o beneficios profilácticos. Por "beneficio terapéutico" se entiende la erradicación o la mejora del trastorno subyacente que se va a tratar. También, se logra un

30 beneficio terapéutico con la erradicación o el alivio de uno o más de los síntomas fisiológicos asociados con el trastorno subyacente, de tal manera que se observa una mejora en el paciente, a pesar de que el paciente todavía está afectado por el trastorno subyacente. Para beneficio profiláctico, las composiciones se administran a un paciente con riesgo de desarrollar una enfermedad particular, o a un paciente que informa uno o

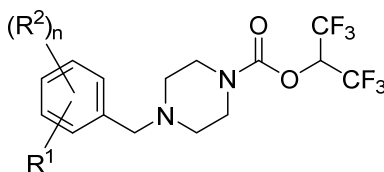
35 más de los síntomas fisiológicos de una enfermedad, aunque no se haya hecho un diagnóstico de esta enfermedad.

Compuestos

Los compuestos de la Fórmula (I), (Ia), (Ib), (A), o (B) descritos en este documento que son moduladores de MAGL. Estos compuestos, y composiciones que comprenden estos

40 compuestos, son útiles para el tratamiento del dolor. En algunas realizaciones, los compuestos de la Fórmula (I), (Ia), (Ib), (A), o (B) descritos en este documento son útiles para tratar epilepsia/trastorno convulsivo, esclerosis múltiple, neuromielitis óptica (NMO), síndrome de Tourette, enfermedad de Alzheimer, o dolor abdominal asociado con síndrome del intestino irritable.

45 En algunas realizaciones es un compuesto de la Fórmula (I):



Fórmula (I);

en la que:

R^1 es $-N(R^3)(R^5)$ o $-NH(R^4)$;

- 5 cada R^2 se selecciona independientemente de halógeno, alquilo C_{1-6} , $-CN$, haloalquilo C_{1-6} , y $-OR^6$;

R^3 es $-CH_2CO_2H$, $-CH_2CH_2CO_2H$, o $-CH(CH_3)CO_2H$;

R^4 es $-(CH_2)_m-CO_2H$;

R^5 es H o alquilo C_{1-3} ;

- 10 cada R^6 se selecciona independientemente de H, alquilo C_{1-6} , y haloalquilo C_{1-6} ;

n es 0, 1, 2, 3, o 4; y

m es 3;

o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo.

- 15 En algunas realizaciones de un compuesto de la Fórmula (I), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que R^1 es $-N(R^3)(R^5)$. En algunas realizaciones de un compuesto de la Fórmula (I), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que R^1 es $-N(R^3)(R^5)$ y R^5 es H. En algunas realizaciones de un compuesto de la Fórmula (I), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que R^1 es $-N(R^3)(R^5)$, R^5 es H, y R^3 es $-CH_2CO_2H$. En algunas realizaciones de un compuesto de la Fórmula (I), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que R^1 es $-N(R^3)(R^5)$, R^5 es H, y R^3 es $-CH_2CH_2CO_2H$. En algunas realizaciones de un compuesto de la Fórmula (I), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que R^1 es $-N(R^3)(R^5)$, R^5 es H, y R^3 es $-CH(CH_3)CO_2H$.

- 25 En algunas realizaciones de un compuesto de la Fórmula (I), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que R^1 es $-N(R^3)(R^5)$ y R^5 es alquilo C_{1-3} . En algunas realizaciones de un compuesto de la Fórmula (I), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que R^1 es $-N(R^3)(R^5)$, R^5 es alquilo C_{1-3} , y R^3 es $-CH_2CO_2H$. En algunas realizaciones de un compuesto de la Fórmula (I), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que R^1 es $-N(R^3)(R^5)$, R^5 es alquilo C_{1-3} , y R^3 es $-CH_2CH_2CO_2H$. En algunas realizaciones de un compuesto de la Fórmula (I), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que R^1 es $-N(R^3)(R^5)$, R^5 es alquilo C_{1-3} , y R^3 es $-CH(CH_3)CO_2H$.

- 35 En algunas realizaciones de un compuesto de la Fórmula (I), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que R^1 es $-N(R^3)(R^5)$ y R^5 es $-CH_3$. En algunas realizaciones de un compuesto de la Fórmula (I), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que R^1 es $-N(R^3)(R^5)$, R^5 es $-CH_3$, y R^3 es $-CH_2CO_2H$. En algunas realizaciones de un compuesto de la Fórmula (I), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que R^1 es $-N(R^3)(R^5)$, R^5 es $-CH_3$, y R^3 es $-CH_2CH_2CO_2H$. En algunas realizaciones de un compuesto de la Fórmula (I), o

una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que R^1 es $-N(R^3)(R^5)$, R^5 es $-CH_3$, y R^3 es $-CH(CH_3)CO_2H$.

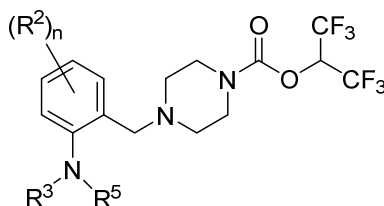
En algunas realizaciones de un compuesto de la Fórmula (I), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que R^1 es $-NH(CH_2)_3CO_2H$.

- 5 En algunas realizaciones de un compuesto de la Fórmula (I), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que n es 0, 1, 2, o 3. En algunas realizaciones de un compuesto de la Fórmula (I), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que n es 0, 1, o 2. En algunas realizaciones de un compuesto de la Fórmula (I), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que n es 1 o 2. En algunas realizaciones de un compuesto de la Fórmula (I), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que n es 0 o 1. En algunas realizaciones de un compuesto de la Fórmula (I), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que n es 0. En algunas realizaciones de un compuesto de la Fórmula (I), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que n es 1. En algunas realizaciones de un compuesto de la Fórmula (I), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que n es 2. En algunas realizaciones de un compuesto de la Fórmula (I), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que n es 3. En algunas realizaciones de un compuesto de la Fórmula (I), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que n es 4.
- 20 En algunas realizaciones es un compuesto de la Fórmula (I), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que n es 1 y R^2 es halógeno, alquilo C_{1-6} , haloalquilo C_{1-6} , o $-OR^6$. En algunas realizaciones es un compuesto de la Fórmula (I), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que n es 1 y R^2 es halógeno, alquilo C_{1-6} , o haloalquilo C_{1-6} . En algunas realizaciones es un compuesto de la Fórmula (I), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que n es 1 y R^2 es $-Cl$. En algunas realizaciones es un compuesto de la Fórmula (I), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que n es 1 y R^2 es $-F$. En algunas realizaciones es un compuesto de la Fórmula (I), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que n es 1 y R^2 es alquilo C_{1-6} . En algunas realizaciones es un compuesto de la Fórmula (I), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que n es 1 y R^2 es $-CH_3$. En algunas realizaciones es un compuesto de la Fórmula (I), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que n es 1 y R^2 es haloalquilo C_{1-6} . En algunas realizaciones es un compuesto de la Fórmula (I), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que n es 1 y R^2 es $-CF_3$. En algunas realizaciones es un compuesto de la Fórmula (I), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que n es 1 y R^2 es alcoxi C_{1-6} . En algunas realizaciones es un compuesto de la Fórmula (I), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que n es 1 y R^2 es $-OCH_3$. En algunas realizaciones es un compuesto de la Fórmula (I), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que n es 1 y R^2 es haloalcoxi C_{1-6} . En algunas realizaciones es un compuesto de la Fórmula (I), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que n es 1 y R^2 es $-OCF_3$. En algunas realizaciones es un compuesto de la Fórmula (I), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que n es 1 y R^2 es $-OH$. En algunas realizaciones es un compuesto de la Fórmula (I), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que n es 1 y R^2 es $-CN$.

- 50 En algunas realizaciones es un compuesto de la Fórmula (I), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que n es 2 y cada R^2 es independientemente halógeno, alquilo C_{1-6} , haloalquilo C_{1-6} , o $-OR^6$. En algunas realizaciones es un compuesto de la Fórmula (I), o una sal o solvato farmacéuticamente

En algunas realizaciones es un compuesto de la Fórmula (I), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que n es 4 y cada R² es independientemente halógeno, alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, y -OR⁶.

En algunas realizaciones es un compuesto de la Fórmula (Ia):



Fórmula (Ia);

en la que:

cada R² se selecciona independientemente de halógeno, alquilo C₁₋₆, -CN, haloalquilo C₁₋₆, y -OR⁶;

10 R³ es -CH₂CO₂H, -CH₂CH₂CO₂H, o -CH(CH₃)CO₂H;

R⁵ es H o alquilo C₁₋₃;

cada R⁶ se selecciona independientemente de H, alquilo C₁₋₆, y haloalquilo C₁₋₆; y

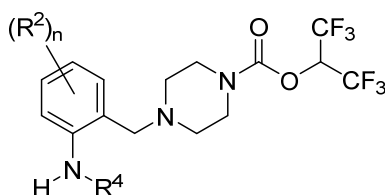
n es 0, 1, 2, 3, o 4;

o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo.

15 En algunas realizaciones de un compuesto de la Fórmula (Ia), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que R⁵ es H. En algunas realizaciones de un compuesto de la Fórmula (Ia), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que R⁵ es H, y R³ es -CH₂CO₂H. En algunas realizaciones de un compuesto de la Fórmula (Ia), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que R⁵ es H, y R³ es -CH₂CH₂CO₂H. En algunas realizaciones de un compuesto de la Fórmula (Ia), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que R⁵ es H, y R³ es -CH(CH₃)CO₂H.

25 En algunas realizaciones de un compuesto de la Fórmula (Ia), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que R⁵ es alquilo C₁₋₃. En algunas realizaciones de un compuesto de la Fórmula (Ia), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que R⁵ es alquilo C₁₋₃, y R³ es -CH₂CO₂H. En algunas realizaciones de un compuesto de la Fórmula (Ia), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que R⁵ es alquilo C₁₋₃, y R³ es -CH₂CH₂CO₂H. En algunas realizaciones de un compuesto de la Fórmula (Ia), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que R⁵ es alquilo C₁₋₃, y R³ es -CH(CH₃)CO₂H.

35 En algunas realizaciones de un compuesto de la Fórmula (Ia), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que R⁵ es -CH₃. En algunas realizaciones de un compuesto de la Fórmula (Ia), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que R⁵ es -CH₃, y R³ es -CH₂CO₂H. En algunas realizaciones de un compuesto de la Fórmula (Ia), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que R⁵ es -CH₃, y R³ es -CH₂CH₂CO₂H. En algunas realizaciones de un compuesto de la Fórmula (Ia), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que R⁵ es -CH₃, y R³ es -CH(CH₃)CO₂H.



Fórmula (Ib);

en la que:

- 5 cada R^2 se selecciona independientemente de halógeno, alquilo C_{1-6} , -CN, haloalquilo C_{1-6} , y -OR⁶;
- R^4 es $-(CH_2)_m-CO_2H$;
- cada R^6 se selecciona independientemente de H, alquilo C_{1-6} , y haloalquilo C_{1-6} ;
- n es 0, 1, 2, 3, o 4; y
- m es 3;
- 10 o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo.

En algunas realizaciones de un compuesto de la Fórmula (Ib), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que n es 0, 1, 2, o 3. En algunas realizaciones de un compuesto de la Fórmula (Ib), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que n es 0, 1, o 2. En algunas realizaciones de un compuesto de la Fórmula (Ib), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que n es 1 o 2. En algunas realizaciones de un compuesto de la Fórmula (Ib), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que n es 0 o 1. En algunas realizaciones de un compuesto de la Fórmula (Ib), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que n es 0. En algunas realizaciones de un compuesto de la Fórmula (Ib), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que n es 1. En algunas realizaciones de un compuesto de la Fórmula (Ib), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que n es 2. En algunas realizaciones de un compuesto de la Fórmula (Ib), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que n es 3. En algunas realizaciones de un compuesto de la Fórmula (Ib), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que n es 4.

En algunas realizaciones es un compuesto de la Fórmula (Ib), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que n es 1 y R^2 es halógeno, alquilo C_{1-6} , haloalquilo C_{1-6} , o -OR⁶. En algunas realizaciones es un compuesto de la Fórmula (Ib), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que n es 1 y R^2 es halógeno, alquilo C_{1-6} , o haloalquilo C_{1-6} . En algunas realizaciones es un compuesto de la Fórmula (Ib), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que n es 1 y R^2 es halógeno. En algunas realizaciones es un compuesto de la Fórmula (Ib), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que n es 1 y R^2 es -Cl. En algunas realizaciones es un compuesto de la Fórmula (Ib), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que n es 1 y R^2 es -F. En algunas realizaciones es un compuesto de la Fórmula (Ib), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que n es 1 y R^2 es alquilo C_{1-6} . En algunas realizaciones es un compuesto de la Fórmula (Ib), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que n es 1 y R^2 es -CH₃. En algunas realizaciones es un compuesto de la Fórmula (Ib), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que n es 1 y R^2 es haloalquilo C_{1-6} . En algunas realizaciones es un compuesto de la Fórmula (Ib), o

- una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que n es 3 y cada R² es independientemente halógeno o haloalquilo C₁₋₆. En algunas realizaciones es un compuesto de la Fórmula (Ib), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que n es 3 y cada R² es independientemente halógeno o alquilo C₁₋₆. En algunas realizaciones es un compuesto de la Fórmula (Ib), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que n es 3 y cada R² es independientemente halógeno. En algunas realizaciones es un compuesto de la Fórmula (Ib), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que n es 3 y cada R² es independientemente alquilo C₁₋₆. En algunas realizaciones es un compuesto de la Fórmula (Ib), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que n es 3 y cada R² es independientemente haloalquilo C₁₋₆.

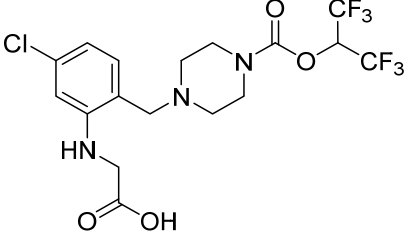
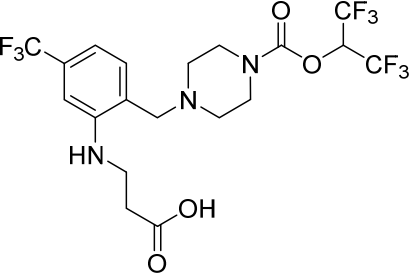
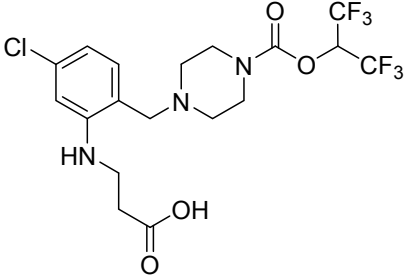
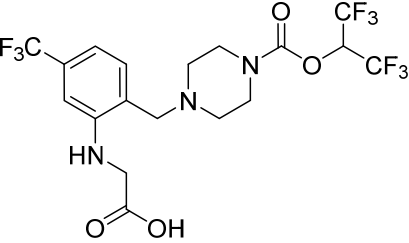
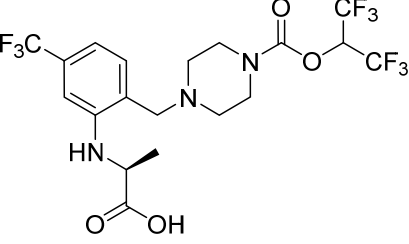
En algunas realizaciones es un compuesto de la Fórmula (Ib), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que n es 4 y cada R² es independientemente halógeno, alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, y -OR⁶.

- Las realizaciones adicionales proporcionadas en este documento incluyen combinaciones de una o más de las realizaciones particulares establecidas anteriormente.

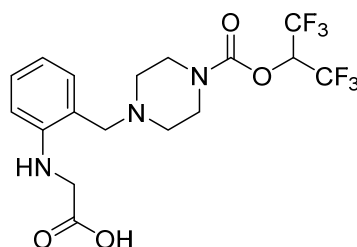
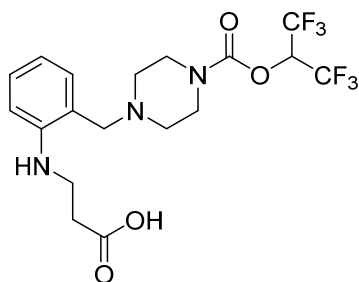
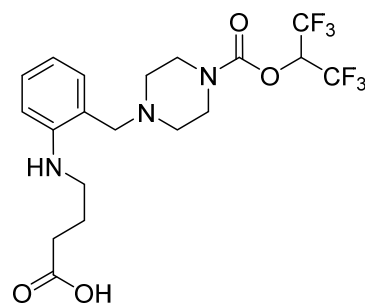
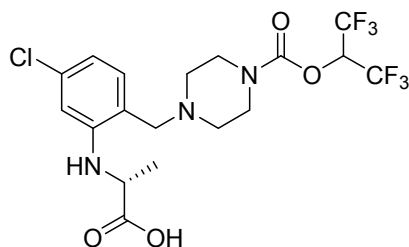
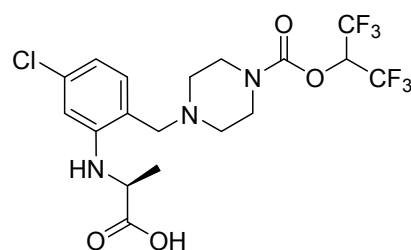
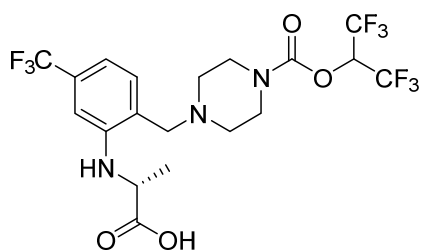
En algunas realizaciones, el compuesto divulgado en este documento tiene la estructura proporcionada en la Tabla 1.

Tabla 1

Ejemplo de Síntesis de Química	Estructura	Nombre
1		ácido 4-((2-((4-(((1,1,1,3,3,3-Hexafluoropropan-2-il)oxi)carbonil)piperazin-1-il)metil)-5-(trifluorometil)fenil)amino)butanoico
2		ácido 4-((5-Cloro-2-((4-(((1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-il)oxi)carbonil)piperazin-1-il)metil)fenil)amino)butanoico

Ejemplo de Síntesis de Química	Estructura	Nombre
3		(5-Cloro-2-((4-(((1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-yl)oxy)carbonyl)piperazin-1-yl)metil)fenil)glicina
4		ácido 3-((2-((4-(((1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-yl)oxy)carbonyl)piperazin-1-yl)metil)-5-(trifluorometil)fenil)amino)propanoico
5		ácido 3-((5-Cloro-2-((4-(((1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-yl)oxy)carbonyl)piperazin-1-yl)metil)fenil)amino)propanoico
6		(2-((4-(((1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-yl)oxy)carbonyl)piperazin-1-yl)metil)-5-(trifluorometil)fenil)glicina
7		(2-((4-(((1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-yl)oxy)carbonyl)piperazin-1-yl)metil)-5-(trifluorometil)fenil)-L-alanina

En algunas realizaciones el compuesto divulgado en este documento se selecciona de:



, y ; o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo.

5 Preparación de los compuestos

Los compuestos utilizados en las reacciones descritas en este documento se elaboran de acuerdo con técnicas de síntesis orgánica conocidas, que parten de químicos disponibles comercialmente y/o de los compuestos descritos en la literatura química. "Químicos disponibles comercialmente" se obtienen de fuentes comerciales estándar que incluyen

- 10 Acros Organics (Geel, Bélgica), Aldrich Chemical (Milwaukee, WI, including Sigma Chemical and Fluka), Apin Chemicals Ltd. (Milton Park, Reino Unido), Ark Pharm, Inc. (Libertyville, IL), Avocado Research (Lancashire, Reino Unido), BDH Inc. (Toronto, Canadá), Bionet (Cornwall, Reino Unido), Chemservice Inc. (West Chester, PA), Combi-blocks (San Diego, CA), Crescent Chemical Co. (Hauppauge, NY), eMolecules (San Diego, CA), Fisher Scientific Co. (Pittsburgh, PA), Fisons Chemicals (Leicestershire, Reino Unido),
- 15 Frontier Scientific (Logan, UT), ICN Biomedicals, Inc. (Costa Mesa, CA), Key Organics (Cornwall, Reino Unido), Lancaster Synthesis (Windham, NH), Matrix Scientific, (Columbia, SC), Maybridge Chemical Co. Ltd. (Cornwall, Reino Unido), Parish Chemical Co. (Orem, UT), Pfaltz & Bauer, Inc. (Waterbury, CN), Polyorganix (Houston, TX), Pierce Chemical Co. (Rockford, IL), Riedel de Haen AG (Hanover, Germany), Ryan Scientific, Inc. (Mount Pleasant, SC), Spectrum Chemicals (Gardena, CA), Sundia Meditech, (Shanghai, China),
- 20 TCI America (Portland, OR), Trans World Chemicals, Inc. (Rockville, MD), y WuXi (Shanghai, China).

- 25 Los libros y tratados de consulta adecuados que detallan la síntesis de reactivos útiles en la preparación de los compuestos descritos en este documento, o proporcionan referencias a los artículos que describen la preparación, incluyen por ejemplo, "Synthetic Organic Chemistry", John Wiley-& Sons, Inc., New York; S. R. Sandler et al., "Organic Functional Group Preparations," 2nd Ed., Academic Press, New York, 1983; H. O. House, "Modern

Synthetic Reactions", 2nd Ed., W. A. Benjamin, Inc. Menlo Park, Calif. 1972; T. L. Gilchrist, "Heterocyclic Chemistry", 2nd Ed., John Wiley-& Sons, New York, 1992; J. March, "Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms and Structure", 4th Ed., Wiley-Interscience, New York, 1992. Los libros y tratados de consulta adecuados adicionales que detallan la síntesis de reactivos útiles en la preparación de los compuestos descritos en este documento, o proporcionan referencias a los artículos que describen la preparación, incluyen por ejemplo, Fuhrhop, J. and Penzlin G. "Organic Synthesis: Concepts, Métodos, Starting Materials", Second, Revised y Enlarged Edition (1994) John Wiley-& Sons ISBN: 3-527-29074-5; Hoffman, R.V. "Organic Chemistry, An Intermediate Text" (1996) Oxford University Press, ISBN 0-19-509618-5; Larock, R. C. "Comprehensive Organic Transformations: A Guide to Functional Group Preparations" 2nd Edition (1999) Wiley-VCH, ISBN: 0-471-19031-4; March, J. "Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms, and Structure" 4th Edition (1992) John Wiley-& Sons, ISBN: 0-471-60180-2; Otera, J. (editor) "Modern Carbonil Chemistry" (2000) Wiley-VCH, ISBN: 3-527-29871-1; Patai, S. "Patai's 1992 Guide to the Chemistry of Functional Groups" (1992) Interscience ISBN: 0-471-93022-9; Solomons, T. W. G. "Organic Chemistry" 7th Edition (2000) John Wiley-& Sons, ISBN: 0-471-19095-0; Stowell, J.C., "Intermediate Organic Chemistry" 2nd Edition (1993) Wiley-Interscience, ISBN: 0-471-57456-2; "Industrial Organic Chemicals: Starting Materials and Intermediates: An Ullmann's Encyclopedia" (1999) John Wiley-& Sons, ISBN: 3-527-29645-X, in 8 volumes; "Organic Reactions" (1942-2000) John Wiley-& Sons, in over 55 volumes; y "Chemistry of Functional Groups" John Wiley-& Sons, in 73 volumes.

Los reactivos y análogos específicos también se identifican a través de los índices de productos químicos conocidos preparados por Chemical Abstract Service de la American Chemical Society, que están disponibles en la mayoría de las bibliotecas públicas y universitarias, así como a través de bases de datos en línea (la American Chemical Society, Washington, D.C., se puede contactar para más detalles). Las sustancias químicas conocidas, pero no disponibles comercialmente en catálogos son preparadas opcionalmente por empresas de síntesis química personalizada, en las que muchas de las casas de suministro de productos químicos estándar (por ejemplo, las enumeradas anteriormente) proporcionan servicios de síntesis personalizada. Una referencia para la preparación y selección de sales farmacéuticas de los carbamatos de piperazina descritos en este documento es P. H. Stahl-& C. G. Wermuth "Handbook de Pharmaceutical Salts", Verlag Helvetica Chimica Acta, Zurich, 2002.

Formas adicionales de compuestos de carbamato divulgados en este documento

Isómeros

Adicionalmente, en algunas realizaciones, los compuestos descritos en el presente documento existen como isómeros geométricos. En algunas realizaciones, los compuestos descritos en el presente documento poseen uno o más enlaces dobles. Los compuestos presentados en este documento incluyen todos los isómeros cis, trans, syn, anti, entgegen (E) y zusammen (Z), así como las mezclas correspondientes de los mismos. En algunas situaciones, los compuestos existen como tautómeros. Los compuestos descritos en el presente documento incluyen todos los tautómeros posibles dentro de las fórmulas descritas en el presente documento. En algunas situaciones, los compuestos descritos en este documento poseen uno o más centros quirales y cada centro existe en la configuración R, o la configuración S. Los compuestos descritos en el presente documento incluyen todas las formas diastereoméricas, enantioméricas y epiméricas, así como las mezclas correspondientes de los mismos. En realizaciones adicionales de los compuestos y métodos proporcionados en el presente documento, las mezclas de enantiómeros y/o diastereoisómeros, que resultan de una sola etapa preparativa, combinación o interconversión son útiles para las aplicaciones descritas en el

presente documento. En algunas realizaciones, los compuestos descritos en el presente documento se preparan como enantiómeros ópticamente puros por resolución cromatográfica quiral de la mezcla racémica. En algunas realizaciones, los compuestos descritos en el presente documento se preparan como sus estereoisómeros individuales al hacer reaccionar una mezcla racémica del compuesto con un agente de resolución ópticamente activo para formar un par de compuestos diastereoisómeros, separar los diastereoisómeros y recuperar los enantiómeros ópticamente puros. En algunas realizaciones, se prefieren complejos disociables (por ejemplo, sales diastereoméricas cristalinas). En algunas realizaciones, los diastereómeros tienen propiedades físicas distintas (por ejemplo, puntos de fusión, puntos de ebullición, solubilidades, reactividad, etc.) y se separan al tomar ventaja de estas diferencias. En algunas realizaciones, los diastereómeros se separan mediante cromatografía quiral, o preferiblemente, mediante técnicas de separación/resolución basadas en diferencias en la solubilidad. En algunas realizaciones, el enantiómero ópticamente puro se recupera, junto con el agente de resolución, por cualquier medio práctico que no dé lugar a racemización.

Compuestos marcados

También se proporcionan en este documento análogos enriquecidos isotópicamente en sus formas marcadas isotópicamente. En algunas realizaciones, los compuestos descritos en el presente documento existen en sus formas marcadas isotópicamente. En algunas realizaciones, los métodos divulgados en el presente documento incluyen métodos para tratar enfermedades al administrar dichos compuestos marcados isotópicamente. En algunas realizaciones, los métodos divulgados en el presente documento incluyen métodos para tratar enfermedades al administrar dichos compuestos marcados isotópicamente como composiciones farmacéuticas. Por lo tanto, en algunas realizaciones, los compuestos divulgados en el presente documento incluyen compuestos marcados isotópicamente, que son idénticos a aquellos enumerados en este documento, pero por el hecho de que uno o más átomos se reemplazan por un átomo que tiene una masa atómica o un número de masa diferente de la masa atómica o número masivo usualmente encontrado en la naturaleza. Los ejemplos de isótopos que se incorporan en los compuestos de la invención incluyen isótopos de hidrógeno, carbono, nitrógeno, oxígeno, fósforo, azufre, flúor y cloruro, tales como ^2H , ^3H , ^{13}C , ^{14}C , ^{15}N , ^{18}O , ^{17}O , ^{31}P , ^{32}P , ^{35}S , ^{18}F , y ^{36}Cl , respectivamente. Los compuestos descritos en el presente documento, y las sales, ésteres, solvatos, hidratos o derivados farmacéuticamente aceptables de los mismos que contienen los isótopos mencionados anteriormente y/u otros isótopos de otros átomos están dentro del alcance de esta invención. Ciertos compuestos marcados con isótopos, por ejemplo, aquellos en los que se incorporan isótopos radiactivos, como ^3H y ^{14}C , son útiles en ensayos de distribución de tejidos de fármacos y/o sustratos. Los isótopos tritiados, es decir, ^3H y carbono 14, es decir, ^{14}C , son particularmente preferidos por su facilidad de preparación y detectabilidad. Adicionalmente, la sustitución con isótopos pesados tales como el deuterio, es decir, ^2H , produce ciertas ventajas terapéuticas que resultan de una mayor estabilidad metabólica, por ejemplo, aumento de vida media in vivo o requisitos de dosificación reducida. En algunas realizaciones, los compuestos marcados isotópicamente, sales, ésteres, solvatos, hidratos o derivados farmacéuticamente aceptables de los mismos se preparan mediante cualquier método adecuado.

El enriquecimiento isotópico (por ejemplo, deuteración) de productos farmacéuticos para mejorar los perfiles de farmacocinética ("PK"), farmacodinámica ("PD"), y toxicidad, se ha demostrado previamente con algunas clases de fármacos. Véase, por ejemplo, Lijinsky et. al., Food Cosmet. Toxicol., 20: 393 (1982); Lijinsky et. al., J. Nat. Cancer Inst., 69: 1127 (1982); Mangold et. al., Mutation Res. 308: 33 (1994); Gordon et. al., Drug Metab. Dispos., 15: 589 (1987); Zello et. al., Metabolism, 43: 487 (1994); Gately et. al., J. Nucl.

Med., 27: 388 (1986); Wade D, Chem. Biol. Interact. 117: 191 (1999).

5 Sin estar limitado por ninguna teoría particular, el enriquecimiento isotópico de un fármaco se puede utilizar, por ejemplo, para (1) reducir o eliminar los metabolitos no deseados, (2) aumentar la vida media del fármaco original, (3) disminuir el número de las dosis necesarias para lograr un efecto deseado, (4) disminuir la cantidad de una dosis necesaria para lograr un efecto deseado, (5) aumentar la formación de metabolitos activos, si se forman, y/o (6) disminuir la producción de metabolitos nocivas en tejidos específicos y/o crean un fármaco más efectivo y/o un fármaco más seguro para la terapia de combinación, ya sea que la terapia de combinación sea intencional o no.

10 El reemplazo de un átomo por uno de sus isótopos a menudo resultará en un cambio en la velocidad de reacción de una reacción química. Este fenómeno se conoce como el efecto de isótopo cinético ("KIE"). Por ejemplo, si un enlace C-H se rompe durante una etapa que determina la velocidad en una reacción química (es decir, la etapa con la energía de estado de transición más alta), la sustitución de un deuterio por ese hidrógeno
15 provocará una disminución en la velocidad de reacción y proceso se ralentizará. Este fenómeno se conoce como el efecto isótopo cinético de deuterio ("DKIE"). (Véase, por ejemplo, Foster et al., Adv. Drug Res., Vol. 14, pp. 1-36 (1985); Kushner et al., Can. J. Physiol. Pharmacol., Vol. 77, pp. 79-88 (1999)).

20 La magnitud del DKIE se puede expresar como la relación entre las velocidades de una reacción dada en la que se rompe un enlace C-H, y la misma reacción en la que el deuterio se sustituye por hidrógeno. El DKIE puede variar desde aproximadamente 1 (sin efecto de isótopos) hasta números muy grandes, como 50 o más, lo que significa que la reacción puede ser cincuenta o más veces más lenta cuando el deuterio se sustituye por hidrógeno. Sin estar limitado por una teoría particular, los valores altos de DKIE pueden
25 deberse en parte a un fenómeno conocido como tunelización, que es una consecuencia del principio de incertidumbre. La tunelización se atribuye a la pequeña masa de un átomo de hidrógeno, y se produce porque los estados de transición que involucran un protón a veces se pueden formar en ausencia de la energía de activación requerida. Debido a que el deuterio tiene más masa que el hidrógeno, estadísticamente tiene una
30 probabilidad mucho menor de experimentar este fenómeno.

El tritio ("T") es un isótopo radioactivo del hidrógeno, utilizado en investigación, reactores de fusión, generadores de neutrones y radiofármacos. El tritio es un átomo de hidrógeno que tiene 2 neutrones en el núcleo y tiene un peso atómico cercano a 3. Se produce naturalmente en el ambiente en concentraciones muy bajas, que se encuentran más
35 comúnmente como T₂O. El tritio se descompone lentamente (vida media = 12.3 años) y emite una partícula beta de baja energía que no puede penetrar la capa externa de la piel humana. La exposición interna es el principal peligro asociado con este isótopo, sin embargo, debe ingerirse en grandes cantidades para representar un riesgo significativo para la salud. En comparación con el deuterio, se debe consumir una menor cantidad de
40 tritio antes de que alcance un nivel peligroso. La sustitución de tritio ("T") por hidrógeno resulta en un enlace más fuerte que el deuterio y da efectos de isótopos numéricamente más grandes.

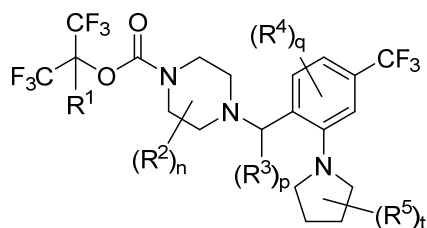
De forma similar, la sustitución de isótopos por otros elementos, que incluyen, pero no se limitan a, ¹³C o ¹⁴C para carbono, ³³S, ³⁴S o ³⁶S para azufre, ¹⁵N para nitrógeno y
45 ¹⁷O o ¹⁸O para oxígeno, proporcionará efectos de isótopos cinéticos similares.

El cuerpo animal expresa una variedad de enzimas con el propósito de eliminar sustancias extrañas, tales como agentes terapéuticos, de su sistema de circulación. Ejemplos de dichas enzimas incluyen las enzimas citocromo P450 ("CYP"), esterasas, proteasas, reductasas, deshidrogenasas y monoaminooxidasas, para reaccionar y

- convertir estas sustancias extrañas en intermediarios o metabolitos más polares para la excreción renal. Algunas de las reacciones metabólicas más comunes de los compuestos farmacéuticos implican la oxidación de un enlace carbono-hidrógeno (C-H) a un enlace carbono-oxígeno (C-O) o enlace pi carbono-carbono (C-C). Los metabolitos resultantes
- 5 pueden ser estables o inestables bajo condiciones fisiológicas y pueden tener perfiles de toxicidad farmacocinética, farmacodinámica, y aguda y a largo plazo sustancialmente diferentes en relación con los compuestos originales. Para muchos fármacos, dichas oxidaciones son rápidas. Como resultado, estos fármacos a menudo requieren la administración de dosis diarias múltiples o altas.
- 10 El enriquecimiento isotópico en ciertas posiciones de un compuesto proporcionado en este documento puede producir un KIE detectable que afecta los perfiles farmacocinéticos, farmacológicos y/o toxicológicos de un compuesto proporcionado en este documento en comparación con un compuesto similar que tiene una composición isotópica natural. En una realización, el enriquecimiento de deuterio se realiza en el sitio
- 15 de división del enlace C-H durante el metabolismo.

En algunas realizaciones, los compuestos descritos en este documento se marcan por otros medios, que incluyen, pero no se limitan a, el uso de cromóforos o fracciones fluorescentes, marcas bioluminiscentes, o marcas quimioluminiscentes.

En algunas realizaciones es un compuesto de la Fórmula (A):



20

Fórmula (A);

en la que:

R¹ es hidrógeno o deuterio;

cada R², R³, R⁴, y R⁵ es deuterio;

25 n es 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, o 8;

p es 0, 1, o 2;

q es 0, 1, 2, o 3; y

t es 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, o 8;

en la que cuando R¹ es hidrógeno, entonces por lo menos uno de n, p, q, y t no es 0;

30 o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo.

En algunas realizaciones es un compuesto de la Fórmula (A), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que R¹ es hidrógeno. En algunas realizaciones es un compuesto de la Fórmula (A), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que R¹ es deuterio. En algunas realizaciones es un

35 compuesto de la Fórmula (A), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que n es 0. En algunas realizaciones es un compuesto de la Fórmula (A), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que n es 1. En algunas

[illegible]

En algunas realizaciones es un compuesto de la Fórmula (A), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que R¹ es deuterio, n es 0, p es 0, q es 0, y t es 0. En algunas realizaciones es un compuesto de la Fórmula (A), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que R¹ es hidrógeno, n es 1, p es 0, q es 0, y t es 0. En algunas realizaciones es un compuesto de la Fórmula (A), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que R¹ es hidrógeno, n es 0, p es 1, q es 0, y t es 0. En algunas realizaciones es un compuesto de la Fórmula (A), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que R¹ es hidrógeno, n es 0, p es 0, q es 1, y t es 0. En algunas realizaciones es un compuesto de la Fórmula (A), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que R¹ es hidrógeno, n es 0, p es 0, q es 0, y t es 1. En algunas realizaciones es un compuesto de la Fórmula (A), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que R¹ es hidrógeno, n es 8, p es 0, q es 0, y t es 0. En algunas realizaciones es un compuesto de la Fórmula (A), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que R¹ es hidrógeno, n es 0, p es 0, q es 0, y t es 8. En algunas realizaciones es un compuesto de la Fórmula (A), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que R¹

es hidrógeno, n es 8, p es 0, q es 0, y t es 8. En algunas realizaciones es un compuesto de la Fórmula (A), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que R^1 es deuterio, n es 8, p es 2, q es 3, y t es 8.

En algunas realizaciones es un compuesto que tiene la estructura X-Y-Z, en el que X-Y-Z son cualquier combinación de X, Y, y Z definida en las Tablas 2-4.

5

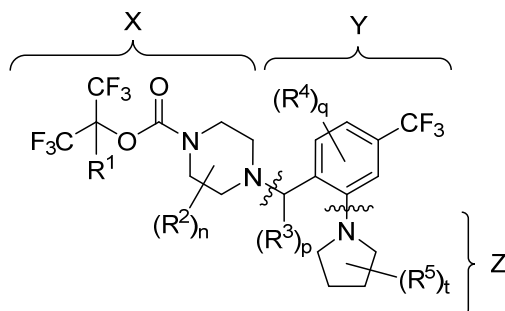


Tabla 2

X	X	X

X	X	X

X	X	X

X	X	X

X	X	X

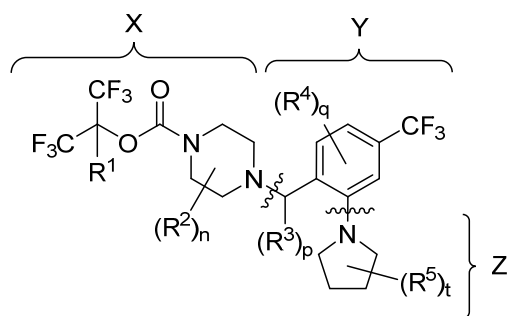
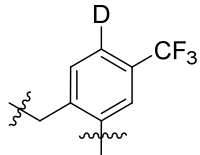
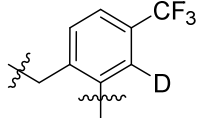
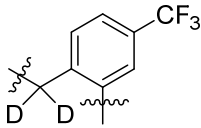
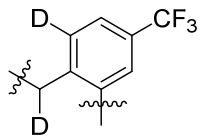
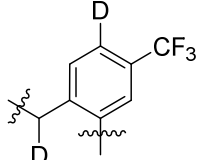
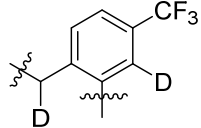
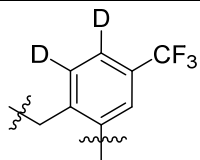
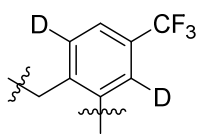
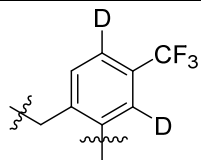
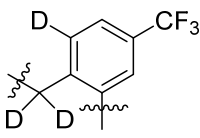
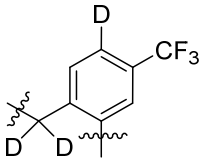
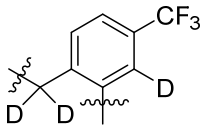
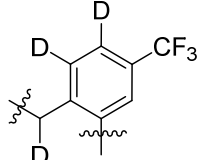
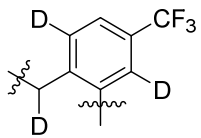
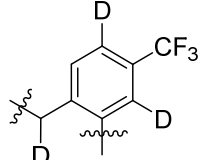
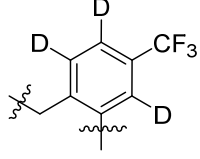
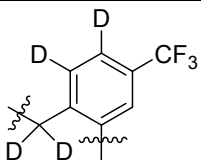
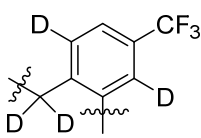
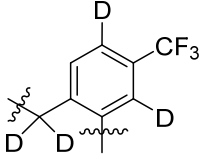
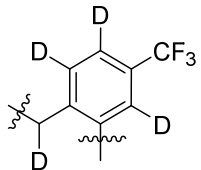
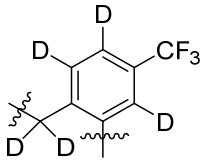


Tabla 3

Y	Y	Y

Y	Y	Y
		
		
		
		
		
		
		

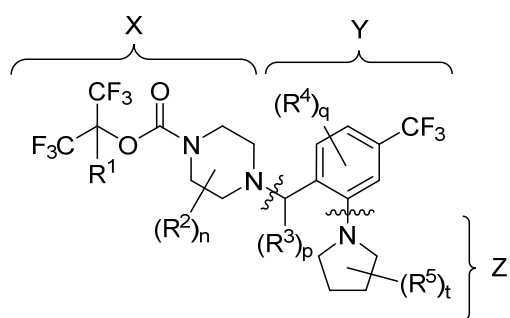


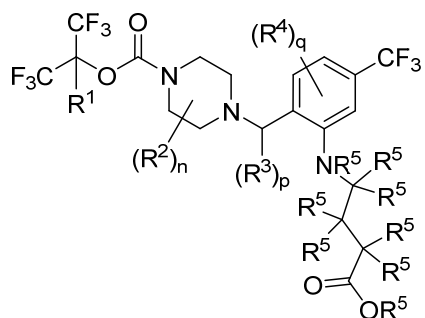
Tabla 4

Z	Z	Z

Z	Z	Z

Z	Z	Z

En algunas realizaciones es un compuesto de la Fórmula (B):



Fórmula (B);

- 5 en la que:
 R^1 es hidrógeno o deuterio;
cada R^2 , R^3 , y R^4 es deuterio;
cada R^5 es independientemente hidrógeno o deuterio;
n es 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, o 8;
- 10 p es 0, 1, o 2; y
q es 0, 1, 2, o 3;
- en la que cuando R^1 es hidrógeno, entonces por lo menos uno de n, p, y q no es 0, o por lo menos un R^5 es deuterio;
- o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo.
- 15 En algunas realizaciones es un compuesto de la Fórmula (B), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que R^1 es hidrógeno. En algunas realizaciones es un compuesto de la Fórmula (B), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que R^1 es deuterio. En algunas realizaciones es un compuesto de la Fórmula (B), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que n es 0. En algunas realizaciones es un compuesto de la Fórmula (B), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que n es 1. En algunas realizaciones es un compuesto de la Fórmula (B), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que n es 2. En algunas realizaciones es un compuesto de la Fórmula (B), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que n es 3. En algunas realizaciones es un compuesto de la Fórmula (B), o una sal o solvato

[illegible]

En algunas realizaciones es un compuesto que tiene la estructura X'-Y'-Z', en la que X'-Y'-Z' son cualquier combinación de X', Y', y Z' definida en las Tablas 5-7.

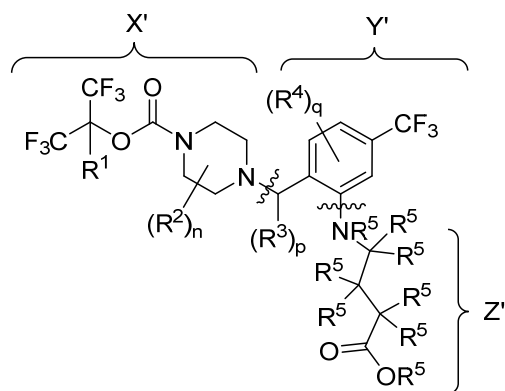


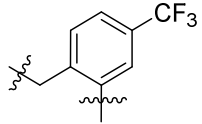
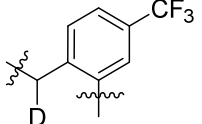
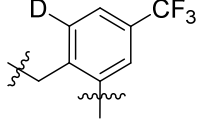
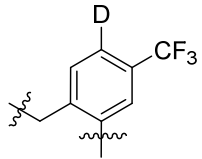
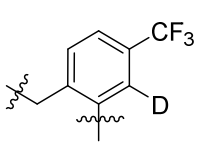
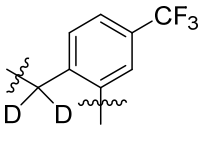
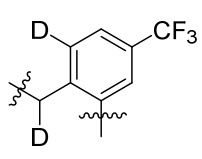
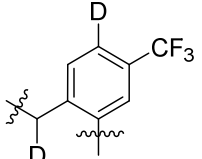
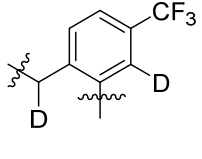
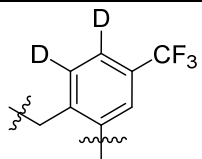
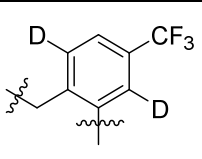
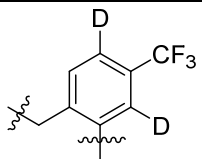
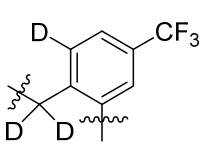
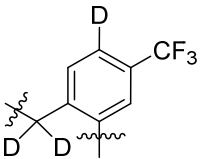
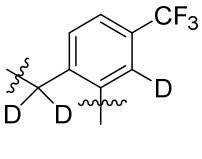
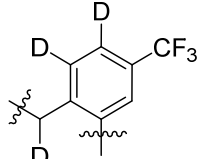
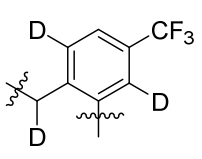
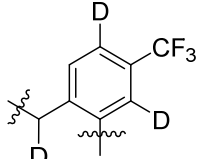
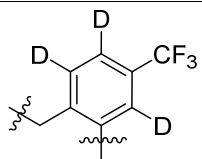
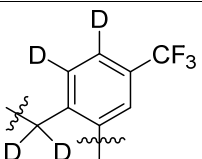
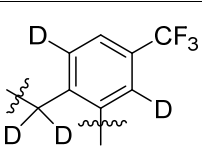
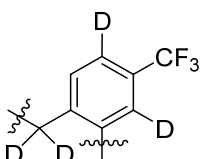
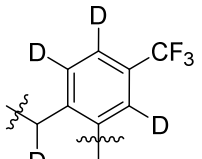
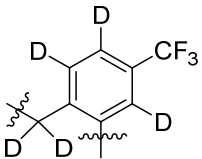
Tabla 5

X'	X'	X'

X'	X'	X'

X'	X'	X'

X'	X'	X'

Y'	Y'	Y'
		
		
		
		
		
		
		
		

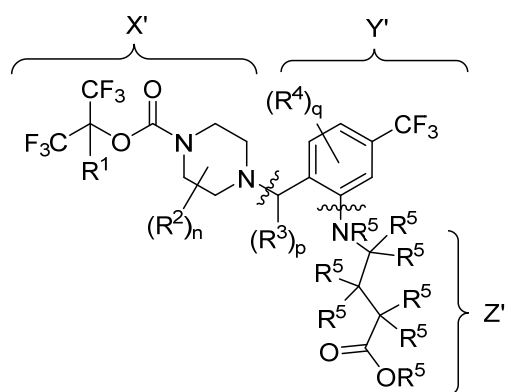
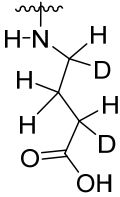
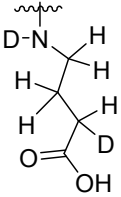
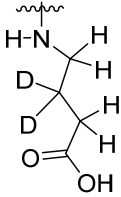
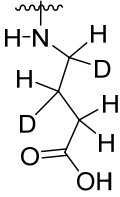
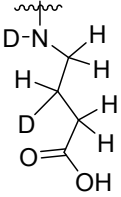
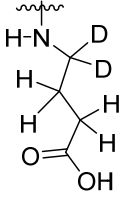
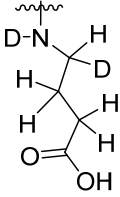
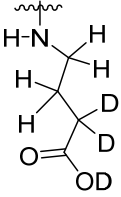
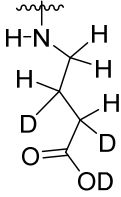
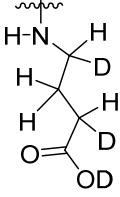
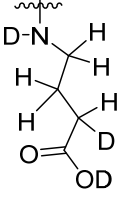
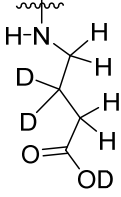
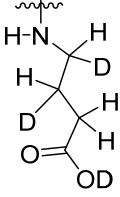
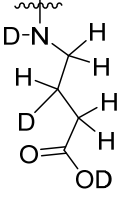
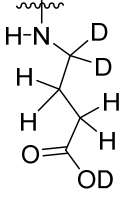
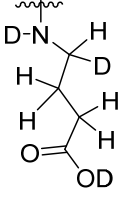
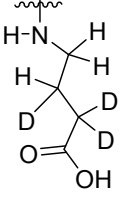
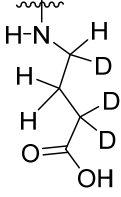
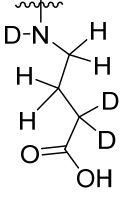
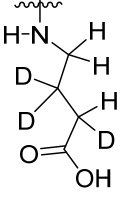
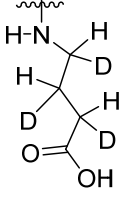
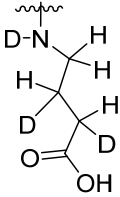
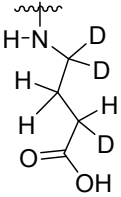
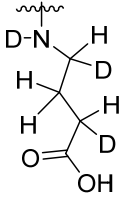
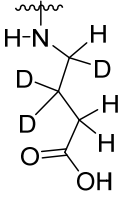
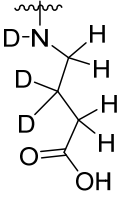
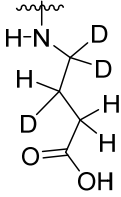
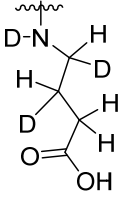
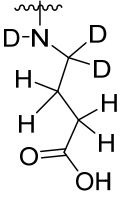
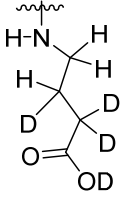
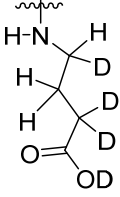
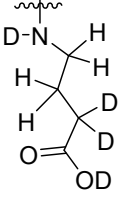
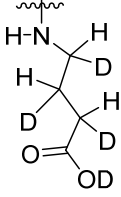
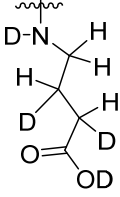
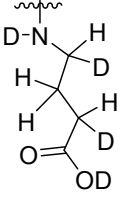
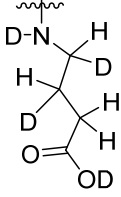
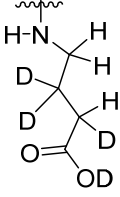
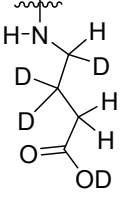
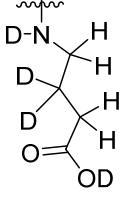
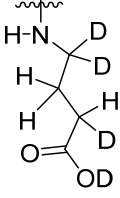
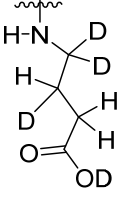
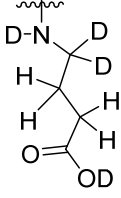
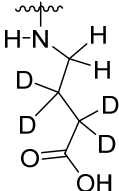
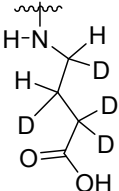
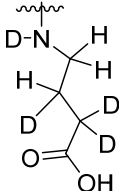
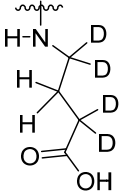
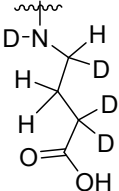
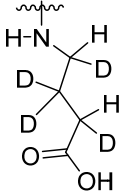
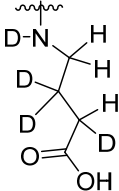
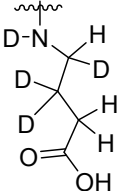
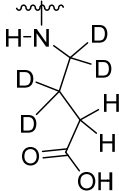
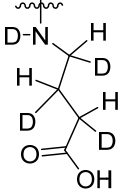
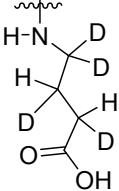
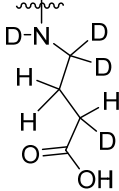
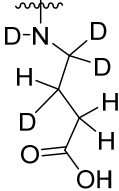
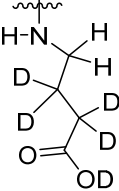
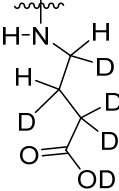
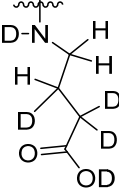
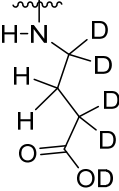
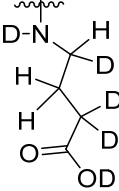
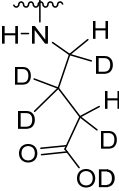
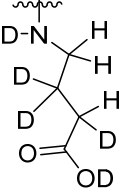
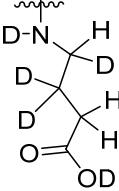


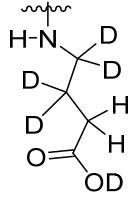
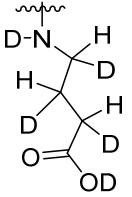
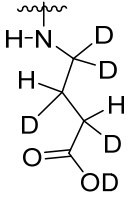
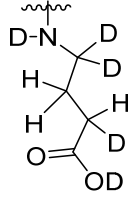
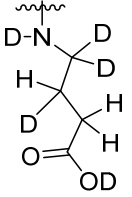
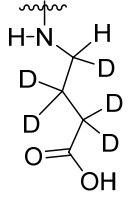
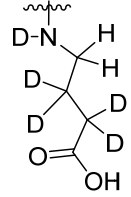
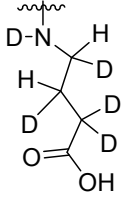
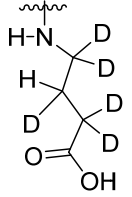
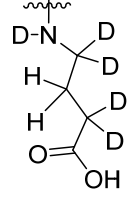
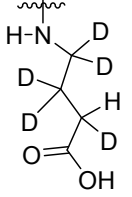
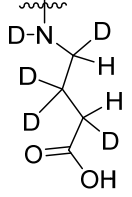
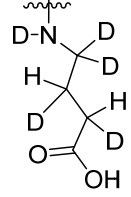
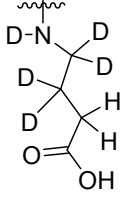
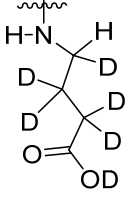
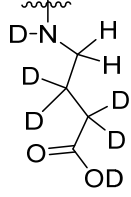
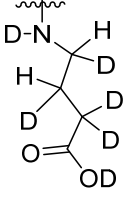
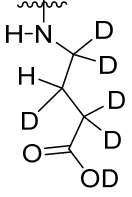
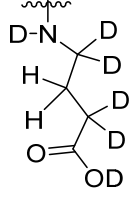
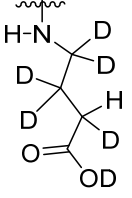
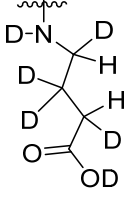
Tabla 7

Z'	Z'	Z'

Z'	Z'	Z'
		
		
		
		
		
		
		

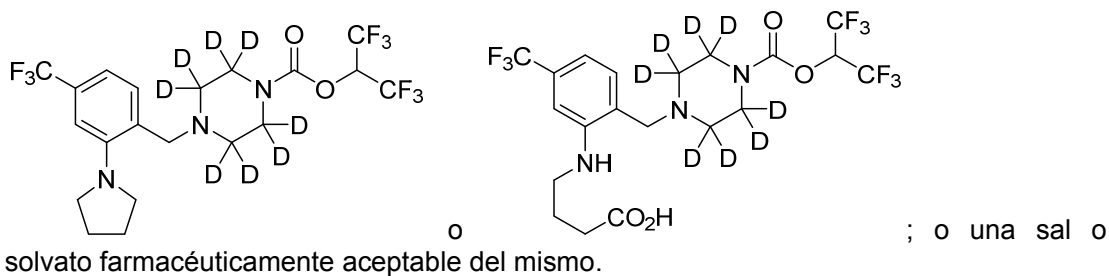
Z'	Z'	Z'
		
		
		
		
		
		
		

Z'	Z'	Z'
		
		
		
		
		
		
		

Z'	Z'	Z'
		
		
		
		
		
		
		

Z'	Z'	Z'

En otro aspecto es un compuesto que tiene la estructura:



5 Sales farmacéuticamente aceptables

En algunas realizaciones, los compuestos descritos en el presente documento existen como sus sales farmacéuticamente aceptables. En algunas realizaciones, los métodos descritos en el presente documento incluyen métodos para tratar enfermedades al administrar dichas sales farmacéuticamente aceptables. En algunas realizaciones, los métodos divulgados en el presente documento incluyen métodos para tratar

enfermedades al administrar dichas sales farmacéuticamente aceptables como composiciones farmacéuticas.

En algunas realizaciones, los compuestos descritos en este documento poseen grupos ácidos o básicos y por lo tanto reaccionan con cualquiera de un número de bases inorgánicas u orgánicas, y ácidos inorgánicos y orgánicos, para formar una sal farmacéuticamente aceptable. En algunas realizaciones, estas sales se preparan in situ durante el aislamiento y purificación final de los compuestos de la invención, o al hacer reaccionar por separado un compuesto purificado en su forma libre con un ácido o base adecuado, y aislar la sal formada de esta manera.

Solvatos

En algunas realizaciones, los compuestos descritos en el presente documento existen como solvatos. La invención proporciona métodos para tratar enfermedades mediante la administración de dichos solvatos. La invención proporciona adicionalmente métodos para tratar enfermedades al administrar dichos solvatos como composiciones farmacéuticas.

Los solvatos contienen cantidades estequiométricas o no estequiométricas de un solvente y, en algunas realizaciones, se forman durante el proceso de cristalización con solventes farmacéuticamente aceptables tales como agua, etanol y similares. Los hidratos se forman cuando el solvente es agua, o los alcoholatos se forman cuando el solvente es alcohol. Los solvatos de los compuestos descritos en el presente documento se preparan o forman convenientemente durante los procesos descritos en el presente documento. Solo a modo de ejemplo, los hidratos de los compuestos descritos en el presente documento se preparan convenientemente por recristalización de una mezcla de solvente acuoso/orgánico, utilizando solventes orgánicos que incluyen, pero no se limitan a, dioxano, tetrahidrofurano o metanol. Adicionalmente, los compuestos proporcionados en este documento existen en formas no solvatadas y solvatadas. En general, las formas solvatadas se consideran equivalentes a las formas no solvatadas para los propósitos de los compuestos y métodos proporcionados en este documento.

Profármacos

En algunas realizaciones, los compuestos descritos en el presente documento existen en forma de profármaco. La invención proporciona métodos para tratar enfermedades al administrar dichos profármacos. La invención proporciona además métodos para tratar enfermedades administrando tales profármacos como composiciones farmacéuticas.

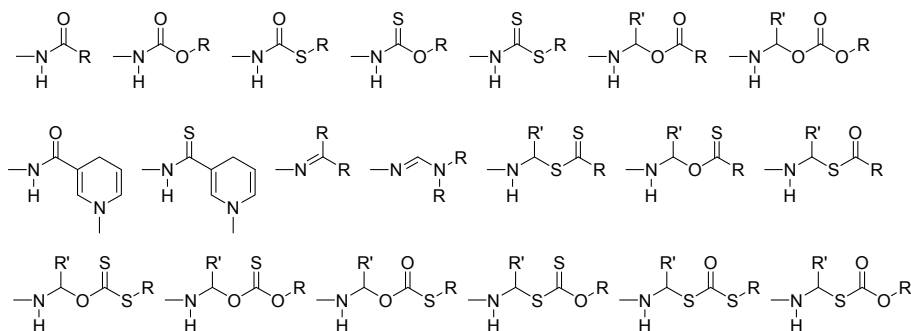
En algunas realizaciones, los profármacos incluyen compuestos en los que un residuo de aminoácidos, o una cadena polipeptídica de dos o más (por ejemplo, dos, tres o cuatro) residuos de aminoácidos se une covalentemente a través de un enlace amida o éster a un grupo amino, grupo hidroxilo o ácido carboxílico de los compuestos de la presente invención. Los residuos de aminoácidos incluyen, pero no se limitan a, los aminoácidos de origen natural y también incluyen 4 hidroxiprolina, hidroxilisina, demosina, isodemosina, 3-metilhistidina, norvalina, beta-alanina, ácido gamma-aminobutírico, cirtulina, homocisteína, homoserina, ornitina y metionina sulfona. En otras realizaciones, los profármacos incluyen compuestos en los que un residuo de ácido nucleico, o un oligonucleótido de dos o más (por ejemplo, dos, tres o cuatro) residuos de ácidos nucleicos se une covalentemente a un compuesto de la presente invención.

Los profármacos farmacéuticamente aceptables de los compuestos descritos en el presente documento también incluyen, pero no se limitan a, ésteres, carbonatos,

5 tiocarbonatos, derivados de N-acilo, derivados de N-aciloxialquilo, derivados cuaternarios de aminas terciarias, bases de N Mannich, bases de Schiff, conjugados de aminoácidos, ésteres de fosfato, sales metálicas y ésteres de sulfonato. En algunas realizaciones, los compuestos que tienen grupos amino, amido, hidroxilo o carboxílicos libres se convierten en profármacos. Por ejemplo, los grupos carboxilo libres se derivan como amidas o ésteres alquílicos. En ciertos casos, todas estas fracciones de profármacos incorporan grupos que incluyen, pero no se limitan a funcionalidades de éter, amina y ácido carboxílico.

10 Los profármacos hidroxilo incluyen ésteres, tales como, aunque no limitados a, ésteres de aciloxialquilo (por ejemplo, aciloximetilo, aciloxietilo), ésteres de alcocarboniloxialquilo, ésteres de alquilo, ésteres de arilo, ésteres de fosfato, ésteres de sulfonato, ésteres de sulfato y ésteres que contienen disulfuro; éteres, amidas, carbamatos, hemisuccinatos, dimetilaminoacetatos y fosforiloximetiloxycarbonilos, como se describe en *Advanced Drug Delivery Reviews* 1996, 19, 115.

15 Los profármacos derivados de aminas incluyen, pero no se limitan a los siguientes grupos y combinaciones de grupos:



así como sulfonamidas y fosfonamidas.

20 En ciertos casos, los sitios en cualquier porción de anillos aromáticos son susceptibles a diversas reacciones metabólicas, por lo tanto, la incorporación de sustituyentes apropiados en las estructuras de anillo aromático, reducen, minimizan o eliminan esta ruta metabólica

Composiciones farmacéuticas

25 En ciertas realizaciones, el compuesto de la Fórmula (I), (Ia), (Ib), (A), o (B) como se describe en este documento se administra como un producto químico puro. En algunas realizaciones, el compuesto de la Fórmula (I), (Ia), (Ib), (A), o (B) descrito en este documento se combina con un portador farmacéuticamente adecuado o aceptable (también denominado en este documento como un excipiente farmacéuticamente adecuado (o aceptable), fisiológicamente adecuado (o aceptable) excipiente, o portador

30 fisiológicamente adecuado (o aceptable) seleccionado sobre la base de una ruta de administración elegida y una práctica farmacéutica estándar como se describe, por ejemplo, en *Remington: The Science and Practice of Pharmacy* (Gennaro, 21st Ed. Mack Pub. Co., Easton, PA (2005)).

35 De acuerdo con lo anterior, se proporciona en este documento una composición farmacéutica que comprende por lo menos un compuesto de la Fórmula (I), (Ia), (Ib), (A), o (B) descrito en este documento, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, junto con uno o más portadores farmacéuticamente aceptables. Los portadores (o excipientes) es aceptable o adecuado si el portador es compatible con los otros ingredientes de la composición y no perjudicial para el receptor (es decir, el sujeto) de la

composición.

Una realización proporciona una composición farmacéutica que comprende un excipiente farmacéuticamente aceptable del mismo y un compuesto de la Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

- 5 Una realización proporciona una composición farmacéutica que comprende un excipiente farmacéuticamente aceptable del mismo y un compuesto de la Fórmula (Ia), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

- Una realización proporciona una composición farmacéutica que comprende un excipiente farmacéuticamente aceptable del mismo y un compuesto de la Fórmula (Ib), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.
- 10

Una realización proporciona una composición farmacéutica que comprende un excipiente farmacéuticamente aceptable del mismo y un compuesto de la Fórmula (II), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

- 15 Otra realización proporciona una composición farmacéutica que consiste esencialmente de un excipiente farmacéuticamente aceptable del mismo y un compuesto de la Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. Otra realización proporciona una composición farmacéutica que consiste esencialmente de un excipiente farmacéuticamente aceptable del mismo y un compuesto de la Fórmula (Ia), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. Otra realización proporciona una composición farmacéutica que consiste esencialmente de un excipiente farmacéuticamente aceptable del mismo y un compuesto de la Fórmula (Ib), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. Otra realización proporciona una composición farmacéutica que consiste esencialmente de un excipiente farmacéuticamente aceptable del mismo y un compuesto de la Fórmula (II), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.
- 20

- 25 En ciertas realizaciones, el compuesto de la Fórmula (I), (Ia), (Ib), (A), o (B) como se describe en este documento es sustancialmente puro, en que contiene menos de aproximadamente 5%, o menos de aproximadamente 1%, o menos de aproximadamente 0.1%, de otras moléculas pequeñas orgánicas, tales como intermedios contaminantes o subproductos que se crean, por ejemplo, en uno o más de las etapas de un método de síntesis.
- 30

Estas composiciones farmacéuticas incluyen aquellas adecuadas para administración oral, rectal, tópica, bucal, parenteral (por ejemplo, subcutánea, intramuscular, intradérmica o intravenosa) vaginal, oftálmica o en aerosol.

- 35 Las composiciones farmacéuticas de ejemplo se utilizan en forma de una preparación farmacéutica, por ejemplo, en forma sólida, semisólida o líquida, que incluye uno o más de un compuesto divulgado, como un ingrediente activo, en una mezcla con un portador o excipiente orgánico o inorgánico. Adecuado para aplicaciones externas, enterales o parenterales. En algunas realizaciones, el ingrediente activo se compone, por ejemplo, con los portadores farmacéuticamente aceptables, no tóxicos, habituales para comprimidos, píldoras, cápsulas, supositorios, soluciones, emulsiones, suspensiones y cualquier otra forma adecuada para uso. El compuesto objeto activo se incluye en la composición farmacéutica en una cantidad suficiente para producir el efecto deseado sobre el proceso o condición de la enfermedad.
- 40

- 45 En algunas realizaciones para preparar composiciones sólidas tales como comprimidos, el ingrediente activo principal se mezcla con un portador farmacéutico, por ejemplo, ingredientes de formación de comprimidos convencionales tales como almidón de maíz, lactosa, sacarosa, sorbitol, talco, ácido esteárico, estearato de magnesio, fosfato de

- dicalcio o gomas, y otros diluyentes farmacéuticos, por ejemplo, agua, para formar una composición de preformulación sólida que contiene una mezcla homogénea de un compuesto divulgado o una sal farmacéuticamente aceptable no tóxica del mismo. Cuando se hace referencia a estas composiciones de preformulación como homogéneas, se entiende que el ingrediente activo se dispersa uniformemente en toda la composición, de modo que la composición se subdivide fácilmente en formas de dosificación unitaria igualmente efectivas, tales como comprimidos, píldoras y cápsulas.
- En las formas de dosificación sólidas para administración oral (cápsulas, comprimidos, píldoras, grageas, polvos, gránulos y similares), la composición objeto se mezcla con uno o más portadores farmacéuticamente aceptables, tales como citrato de sodio o fosfato de dicalcio, y/o cualquiera de los siguientes: (1) rellenos o extensores, tales como almidones, celulosa, celulosa microcristalina, celulosa microcristalina silicificada, lactosa, sacarosa, glucosa, manitol y/o ácido silícico; (2) aglutinantes, tales como, por ejemplo, carboximetilcelulosa, hipromelosa, alginatos, gelatina, polivinilpirrolidona, sacarosa y/o acacia; (3) humectantes, tales como glicerol; (4) agentes disgregantes, tales como crospovidona, croscarmelosa de sodio, almidón glicolato de sodio, agar-agar, carbonato de calcio, almidón de papa o tapioca, ácido algínico, ciertos silicatos y carbonato de sodio; (5) agentes retardantes de solución, tales como parafina; (6) aceleradores de absorción, tales como compuestos de amonio cuaternario; (7) agentes humectantes, tales como, por ejemplo, docusato de sodio, alcohol cetílico y monoestearato de glicerol; (8) absorbentes, tales como caolín y arcilla de bentonita; (9) lubricantes, tales como talco, estearato de calcio, estearato de magnesio, polietilenglicoles sólidos, laurilsulfato de sodio y mezclas de los mismos; y (10) agentes colorantes. En el caso de cápsulas, comprimidos y píldoras, en algunas realizaciones, las composiciones comprenden agentes tamponantes. En algunas realizaciones, las composiciones sólidas de un tipo similar también se emplean como rellenos en cápsulas de gelatina rellenas blandas y duras que utilizan excipientes como la lactosa o azúcares lácteos, así como polietilenglicoles de alto peso molecular y similares.
- En algunas realizaciones, un comprimido se fabrica por compresión o moldeo, opcionalmente con uno o más ingredientes accesorios. En algunas realizaciones, las tabletas comprimidas se preparan utilizando aglutinante (por ejemplo, gelatina o hidroxipropilmetilcelulosa), lubricante, diluyente inerte, conservante, desintegrante (por ejemplo, glicolato de almidón de sodio o carboximetilcelulosa de sodio reticulada), agente surfactante o dispersante. En algunas realizaciones, los comprimidos moldeados se fabrican moldeando en una máquina adecuada una mezcla de la composición objeto humedecida con un diluyente líquido inerte. En algunas realizaciones, los comprimidos y otras formas de dosificación sólidas, tales como grageas, cápsulas, píldoras y gránulos, se clasifican o preparan con recubrimientos y cubiertas, tales como recubrimientos entéricos y otros recubrimientos.
- Las composiciones para inhalación o insuflación incluyen soluciones y suspensiones en solventes acuosos u orgánicos, farmacéuticamente aceptables, o mezclas de los mismos, y polvos. Las formas de dosificación líquidas para administración oral incluyen emulsiones, microemulsiones, soluciones, suspensiones, jarabes y elixires farmacéuticamente aceptables. Además de la composición objeto, en algunas realizaciones, las formas de dosificación líquidas contienen diluyentes inertes, tales como, por ejemplo, agua u otros solventes, agentes solubilizantes y emulsionantes, tales como alcohol etílico, alcohol isopropílico, carbonato de etilo, acetato de etilo, alcohol bencílico, benzoato de bencilo, propilenglicol, 1,3-butilenglicol, aceites (en particular, semillas de algodón, maní, maíz, germen, aceite de oliva, ricino y sésamo), glicerol, alcohol tetrahidrofurílico, polietilenglicoles y ésteres de ácidos grasos de sorbitán, ciclodextrinas y sus mezclas.

En algunas realizaciones, las suspensiones, además de la composición objeto, contienen agentes de suspensión como, por ejemplo, alcoholes isoestearílicos etoxilados, polioxietilen sorbitol y ésteres de sorbitán, celulosa microcristalina, metahidróxido de aluminio, bentonita, agar-agar y tragacanto, y mezclas de los mismos.

- 5 En algunas realizaciones, las formulaciones para administración rectal o vaginal se presentan como un supositorio, que se prepara al mezclar una composición objeto con uno o más excipientes o portadores adecuados no irritantes que comprenden, por ejemplo, manteca de cacao, polietilenglicol, una cera de supositorio o un salicilato, que es sólido a temperatura ambiente, pero líquido a temperatura corporal y, por lo tanto, se fundirá en la cavidad corporal y liberará el agente activo.
- 10

- Las formas de dosificación para administración transdérmica de una composición de sujeto incluyen polvos, pulverizadores, pomadas, pastas, cremas, lociones, geles, soluciones, parches e inhalantes. En algunas realizaciones, el componente activo se mezcla bajo condiciones estériles con un portador farmacéuticamente aceptable, y con cualquier conservante, tampón o propelente según sea necesario.
- 15

En algunas realizaciones, los ungüentos, pastas, cremas y geles contienen, además de una composición objeto, excipientes, tales como grasas animales y vegetales, aceites, ceras, parafinas, almidón, tragacanto, derivados de celulosa, polietilenglicoles, siliconas, bentonitas, ácido silícico, talco y óxido de zinc, o mezclas de los mismos.

- 20 En algunas realizaciones, los polvos y aerosoles contienen, además de una composición objeto, excipientes tales como lactosa, talco, ácido silícico, hidróxido de aluminio, silicatos de calcio y poliamida en polvo, o mezclas de estas sustancias. En algunas realizaciones, los aerosoles contienen adicionalmente propelentes habituales, tales como clorofluorohidrocarburos e hidrocarburos volátiles no sustituidos, tales como butano y propano.
- 25

En algunas realizaciones, los compuestos descritos en el presente documento se formulan como gotas oculares para administración oftálmica.

- Las composiciones y compuestos divulgados en el presente documento se administran alternativamente mediante aerosol. Esto se logra al preparar un aerosol acuoso, una preparación liposomal o partículas sólidas que contienen el compuesto. En algunas realizaciones, una suspensión no acuosa (por ejemplo, propelente de fluorocarbono). En algunas realizaciones, se utilizan nebulizadores sónicos porque minimizan la exposición del agente al corte, lo que da como resultado la degradación de los compuestos contenidos en las composiciones objeto. Normalmente, se elabora un aerosol acuoso al formular una solución o suspensión acuosa de una composición objeto junto con portadores y estabilizantes farmacéuticamente aceptables convencionales. Los portadores y estabilizadores varían con los requisitos de la composición objeto en particular, pero normalmente incluyen surfactantes no iónicos (Tweens, Pluronic o polietilenglicol), proteínas inocuas como albúmina sérica, ésteres de sorbitán, ácido oleico, lecitina, aminoácidos tales como glicina, tampones, sales, azúcares o alcoholes de azúcar. Los aerosoles generalmente se preparan a partir de soluciones isotónicas.
- 30
- 35
- 40

- Las composiciones farmacéuticas adecuadas para la administración parenteral comprenden una composición objeto en combinación con una o más soluciones, dispersiones, suspensiones o emulsiones isotónicas o estériles isotónicas farmacéuticamente aceptables, o polvos estériles que se reconstituyen en soluciones o dispersiones inyectables estériles justo antes de uso, que, en algunas realizaciones, contienen antioxidantes, tampones, bacteriostáticos, solutos que hacen que la formulación sea isotónica con la sangre del receptor deseado o agentes espesantes o de suspensión.
- 45

5 Ejemplos de portadores acuosos y no acuosos adecuados que se emplean en las composiciones farmacéuticas incluyen agua, etanol, polioles (tales como glicerol, propilenglicol, polietilenglicol y similares), y mezclas adecuadas de los mismos, aceites vegetales, tales como aceite de oliva, y ésteres orgánicos inyectables, tales como oleato de etilo y ciclodextrinas. La fluidez adecuada se mantiene, por ejemplo, mediante el uso de materiales de recubrimiento, tales como lecitina, mediante el mantenimiento del tamaño de partícula requerido en el caso de dispersiones y mediante el uso de surfactantes.

10 También se contemplan formulaciones farmacéuticas enterales que incluyen un compuesto divulgado y un material entérico; y un portador o excipiente farmacéuticamente aceptable del mismo. Los materiales entéricos se refieren a polímeros que son sustancialmente insolubles en el ambiente ácido del estómago y que son predominantemente solubles en fluidos intestinales a pH específicos. El intestino delgado es la parte del tracto gastrointestinal (intestino) que se encuentra entre el estómago y el
15 intestino grueso e incluye el duodeno, el yeyuno y el íleon. El pH del duodeno es aproximadamente 5.5, el pH del yeyuno es aproximadamente 6.5 y el pH del íleon distal es aproximadamente 7.5. De acuerdo con lo anterior, los materiales entéricos no son solubles, por ejemplo, hasta un pH de aproximadamente 5.0, de aproximadamente 5.2, de aproximadamente 5.4, de aproximadamente 5.6, de aproximadamente 5.8, de
20 aproximadamente 6.0, de aproximadamente 6.2, de aproximadamente 6.4, de aproximadamente 6.6, de aproximadamente 6.8, de aproximadamente 7.0, de aproximadamente 7.2, de aproximadamente 7.4, de aproximadamente 7.6, de aproximadamente 7.8, de aproximadamente 8.0, de aproximadamente 8.2, de aproximadamente 8.4, de aproximadamente 8.6, de aproximadamente 8.8, de
25 aproximadamente 9.0, de aproximadamente 9.2, de aproximadamente 9.4, de aproximadamente 9.6, de aproximadamente 9.8, o de aproximadamente 10.0. Ejemplos de materiales entéricos se incluyen: ftalato de acetato de celulosa (CAP), ftalato de hidroxipropil metilcelulosa (HPMCP), ftalato de acetato de polivinilo (PVAP), acetato succinato de hidroxipropil metilcelulosa (HPMCAS), acetato trimelitato de celulosa, succinato de hidroxipropil metilcelulosa, acetato succinato de celulosa, acetato hexahidroftalato de celulosa, propionato ftalato de celulosa, acetato maleato de celulosa, acetato butirato de celulosa, acetato propionato de celulosa, copolímero de ácido metilmetacrílico y metacrilato de metilo, copolímero de acrilato de metilo, metacrilato de metilo y ácido metacrílico, copolímero de metil vinil éter y anhídrido maleico (serie ES Gantrez), copolímero de metacrilato de etilo-metacrilato de metilo- acrilato de etilo de
35 clorotrimetilamonio, resinas naturales tales como zeina, shellac y coloforio de copal, y varios sistemas de dispersión entérica disponibles comercialmente (por ejemplo, , Eudragit L30D55, Eudragit FS30D, Eudragit L100, Eudragit S100, Kollicoat EMM30D, Estacryl 30D, Coateric, y Aquateric). La solubilidad de cada uno de los materiales
40 anteriores es conocida o se puede determinar in vitro.

La dosis de la composición que comprende por lo menos un compuesto de Fórmula (I), (Ia), (Ib), (A) o (B) como se describe aquí difiere, dependiendo de la condición del paciente (por ejemplo, humano), es decir, etapa de la enfermedad, estado de salud general, edad y otros factores.

45 Las composiciones farmacéuticas se administran de una manera apropiada para la enfermedad que se va a tratar (o prevenir). Una dosis apropiada y una duración y frecuencia de administración adecuadas serán determinadas por factores tales como la condición del paciente, el tipo y gravedad de la enfermedad del paciente, la forma particular del ingrediente activo y el método de administración. En general, una dosis y
50 régimen de tratamiento adecuados proporcionan la(s) composición(es) en una cantidad suficiente para proporcionar un beneficio terapéutico y/o profiláctico (por ejemplo, un

5 resultado clínico mejorado, como remisiones parciales o completas más frecuentes, o más tiempo sin enfermedad y/o la supervivencia general, o una disminución de la gravedad de los síntomas. Las dosis óptimas generalmente se determinan utilizando modelos experimentales y/o ensayos clínicos. En algunas realizaciones, la dosis óptima depende de la masa corporal, el peso o el volumen de sangre del paciente.

Las dosis orales normalmente varían desde aproximadamente 1.0 mg hasta aproximadamente 1000 mg, de una a cuatro veces, o más, por día.

Métodos

10 Se divulgan en este documento métodos para modular la actividad de MAGL. Los métodos contemplados, por ejemplo, comprenden exponer dicha enzima a un compuesto descrito en el presente documento. En algunas realizaciones, el compuesto utilizado por uno o más de los métodos anteriores es uno de los compuestos genéricos, subgenéricos o específicos descritos en este documento, como un compuesto de Fórmula (I), (Ia), (Ib), (A), o (B). La capacidad de los compuestos descritos en este documento para modular o
15 inhibir MAGL se evalúa mediante procedimientos conocidos en la técnica y/o descritos en este documento. Otro aspecto de esta divulgación proporciona métodos para tratar una enfermedad asociada con la expresión o actividad de MAGL en un paciente.

20 También se divulgan en el presente documento métodos para tratar y/o prevenir en un paciente que lo necesite un trastorno tal como uno o más de dolor agudo o crónico y neuropatía. Los métodos divulgados incluyen administrar una cantidad farmacéuticamente efectiva de un compuesto descrito en el presente documento.

25 En otra realización es un método para tratar dolor en un paciente en necesidad del mismo, que comprende administrar al paciente una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la Fórmula (I), (Ia), (Ib), (A), o (B) descrito en este documento, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo. En otra realización es un método para tratar dolor neuropático en un paciente en necesidad del mismo, que comprende administrar al paciente una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la Fórmula (I), (Ia), (Ib), (A), o (B) descrito en este documento, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo. En otra realización es un método para tratar
30 dolor inflamatorio en un paciente en necesidad del mismo, que comprende administrar al paciente una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la Fórmula (I), (Ia), (Ib), (A), o (B) descrito en este documento, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo. En otra realización es un método para tratar síndrome de dolor regional complejo en un paciente en necesidad del mismo, que comprende administrar al
35 paciente una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la Fórmula (I), (Ia), (Ib), (A), o (B) descrito en este documento, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo.

40 En otra realización es un método para tratar una enfermedad o trastorno en un paciente en necesidad del mismo, que comprende administrar al paciente en necesidad del mismo una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la Fórmula (I), (Ia), (Ib), (A), o (B) descrito en este documento, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que la enfermedad o trastorno se selecciona del grupo que consiste de epilepsia/trastorno convulsivo, esclerosis múltiple, neuromielitis óptica (NMO), síndrome de Tourette, enfermedad de Alzheimer, y dolor abdominal asociado con síndrome del
45 intestino irritable. En otra realización es un método para tratar epilepsia/trastorno convulsivo en un paciente en necesidad del mismo, que comprende administrar al paciente una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la Fórmula (I), (Ia), (Ib), (A), o (B) descrito en este documento, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo. En otra realización es un método para tratar esclerosis múltiple en

un paciente en necesidad del mismo, que comprende administrar al paciente una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la Fórmula (I), (Ia), (Ib), (A), o (B) descrito en este documento, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo. En otra realización es un método para tratar neuromielitis óptica (NMO) en un paciente en necesidad del mismo, que comprende administrar al paciente una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la Fórmula (I), (Ia), (Ib), (A), o (B) descrito en este documento, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo. En otra realización es un método para tratar síndrome de Tourette en un paciente en necesidad del mismo, que comprende administrar al paciente una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la Fórmula (I), (Ia), (Ib), (A), o (B) descrito en este documento, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo. En otra realización es un método para tratar enfermedad de Alzheimer en un paciente en necesidad del mismo, que comprende administrar al paciente una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la Fórmula (I), (Ia), (Ib), (A), o (B) descrito en este documento, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo. En otra realización es un método para tratar dolor abdominal asociado con síndrome del intestino irritable en un paciente en necesidad del mismo, que comprende administrar al paciente una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la Fórmula (I), (Ia), (Ib), (A), o (B) descrito en este documento, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo.

En otra realización es un método para tratar dolor agudo, dolor inflamatorio, dolor por cáncer, dolor provocado por neuropatía periférica, dolor central, fibromialgia, migraña, crisis oclusivas dolorosas en la enfermedad de células falciformes, espasticidad, dolor, trastornos del sueño, o disfunción de vejiga asociada con esclerosis múltiple, dolor de pecho funcional, artritis reumatoide, osteoartritis, o dispepsia funcional en un paciente en necesidad del mismo, que comprende administrar al paciente una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la Fórmula (I), (Ia), (Ib), (A), o (B) descrito en este documento, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo. En otra realización es un método para tratar dolor agudo en un paciente en necesidad del mismo, que comprende administrar al paciente una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la Fórmula (I), (Ia), (Ib), (A), o (B) descrito en este documento, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo. En otra realización es un método para tratar dolor inflamatorio en un paciente en necesidad del mismo, que comprende administrar al paciente una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la Fórmula (I), (Ia), (Ib), (A), o (B) descrito en este documento, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo. En otra realización es un método para tratar dolor por cáncer en un paciente en necesidad del mismo, que comprende administrar al paciente una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la Fórmula (I), (Ia), (Ib), (A), o (B) descrito en este documento, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo. En otra realización es un método para tratar dolor provocado por neuropatía periférica en un paciente en necesidad del mismo, que comprende administrar al paciente una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la Fórmula (I), (Ia), (Ib), (A), o (B) descrito en este documento, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo. En otra realización es un método para tratar dolor central en un paciente en necesidad del mismo, que comprende administrar al paciente una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la Fórmula (I), (Ia), (Ib), (A), o (B) descrito en este documento, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo. En otra realización es un método para tratar fibromialgia en un paciente en necesidad del mismo, que comprende administrar al paciente una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la Fórmula (I), (Ia), (Ib), (A), o (B) descrito en este documento, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo. En otra realización es un método para tratar migraña en un paciente en necesidad del mismo, que comprende administrar al paciente una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la Fórmula (I), (Ia),

(Ib), (A), o (B) descrito en este documento, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo. En otra realización es un método para tratar crisis oclusivas dolorosas en la enfermedad de células falciformes en un paciente en necesidad del mismo, que comprende administrar al paciente una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la Fórmula (I), (Ia), (Ib), (A), o (B) descrito en este documento, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo. En otra realización es un método para tratar espasticidad, dolor, trastornos del sueño, o disfunción de vejiga asociada con esclerosis múltiple en un paciente en necesidad del mismo, que comprende administrar al paciente una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la Fórmula (I), (Ia), (Ib), (A), o (B) descrito en este documento, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo. En otra realización es un método para tratar dolor de pecho funcional en un paciente en necesidad del mismo, que comprende administrar al paciente una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la Fórmula (I), (Ia), (Ib), (A), o (B) descrito en este documento, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo. En otra realización es un método para tratar artritis reumatoide en un paciente en necesidad del mismo, que comprende administrar al paciente una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la Fórmula (I), (Ia), (Ib), (A), o (B) descrito en este documento, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo. En otra realización es un método para tratar osteoartritis en un paciente en necesidad del mismo, que comprende administrar al paciente una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la Fórmula (I), (Ia), (Ib), (A), o (B) descrito en este documento, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo. En otra realización es un método para tratar dispepsia funcional en un paciente en necesidad del mismo, que comprende administrar al paciente una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la Fórmula (I), (Ia), (Ib), (A), o (B) descrito en este documento, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo.

En algunas realizaciones, se divulga en este documento un método para tratar Trastorno del Tic Motor Persistente en un paciente en necesidad del mismo, que comprende administrar al paciente una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la Fórmula (I), (Ia), (Ib), (A), o (B) descrito en este documento, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo. En algunas realizaciones, se divulga en este documento un método para tratar Trastorno del Tic Vocal Persistente en un paciente en necesidad del mismo, que comprende administrar al paciente una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la Fórmula (I), (Ia), (Ib), (A), o (B) descrito en este documento, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo.

En otra realización es un método para reducir la presión del ojo intraocular (IOP) en un paciente en necesidad del mismo, que comprende administrar al paciente una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la Fórmula (I), (Ia), (Ib), (A), o (B) descrito en este documento, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo. En otra realización es un método para tratar glaucoma en un paciente en necesidad del mismo, que comprende administrar al paciente una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la Fórmula (I), (Ia), (Ib), (A), o (B) descrito en este documento, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo.

En otra realización es un método para tratar dermatitis atópica en un paciente en necesidad del mismo, que comprende administrar al paciente una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la Fórmula (I), (Ia), (Ib), (A), o (B) descrito en este documento, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo.

En otra realización es un método para tratar prurito en un paciente en necesidad del mismo, que comprende administrar al paciente una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la Fórmula (I), (Ia), (Ib), (A), o (B) descrito en este documento, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo.

En otra realización es un método para tratar síndrome de Down en un paciente en necesidad del mismo, que comprende administrar al paciente una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la Fórmula (I), (Ia), (Ib), (A), o (B) descrito en este documento, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo.

- 5 En algunas realizaciones, se divulga en este documento un método para potenciar sinérgicamente la actividad de un analgésico opioide en un paciente que se va a tratar con un analgésico opioide, que comprende administrar al paciente una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la Fórmula (I), (Ia), (Ib), (A), o (B) descrito en este documento, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo. En
- 10 algunas realizaciones, se divulga en este documento un método para reducir los efectos secundarios agudos asociados con un analgésico opioide en un paciente que se va a tratar con un analgésico opioide, que comprende administrar al paciente una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la Fórmula (I), (Ia), (Ib), (A), o (B) descrito en este documento, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo.

- 15 En otra realización es un método para tratar distonía en un paciente en necesidad del mismo, que comprende administrar al paciente una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la Fórmula (I), (Ia), (Ib), (A), o (B) descrito en este documento, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo.

- 20 En otra realización es un método para tratar dermatitis atópica en un paciente en necesidad del mismo, que comprende administrar al paciente una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la Fórmula (I), (Ia), (Ib), (A), o (B) descrito en este documento, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo.

- 25 En algunas realizaciones, se divulga en este documento un método para tratar trastorno de hiperactividad y déficit de atención (ADHD) en un paciente en necesidad del mismo, que comprende administrar al paciente una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la Fórmula (I), (Ia), (Ib), (A), o (B) descrito en este documento, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo. En algunas realizaciones, se divulga en este documento un método para tratar trastorno obsesivo- compulsivo (OCD) en un
- 30 paciente en necesidad del mismo, que comprende administrar al paciente una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la Fórmula (I), (Ia), (Ib), (A), o (B) descrito en este documento, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo.

- 35 En algunas realizaciones, se divulga en este documento un método para tratar Enfermedad de Huntington en un paciente en necesidad del mismo, que comprende administrar al paciente una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la Fórmula (I), (Ia), (Ib), (A), o (B) descrito en este documento, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo.

- 40 En algunas realizaciones, se divulga en este documento un método de Enfermedad de Parkinson en un paciente en necesidad del mismo, que comprende administrar al paciente una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la Fórmula (I), (Ia), (Ib), (A), o (B) descrito en este documento, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo.

- 45 En algunas realizaciones, se divulga en este documento un método para mejorar el resultado funcional después de apoplejía en un paciente en necesidad del mismo, que comprende administrar al paciente una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la Fórmula (I), (Ia), (Ib), (A), o (B) descrito en este documento, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo.

En algunas realizaciones, se divulga en este documento un método para tratar lesión cerebral traumática en un paciente en necesidad del mismo, que comprende administrar

al paciente una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la Fórmula (I), (Ia), (Ib), (A), o (B) descrito en este documento, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo.

- 5 En algunas realizaciones, se divulga en este documento un método para tratar neuralgia trigeminal en un paciente en necesidad del mismo, que comprende administrar al paciente una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la Fórmula (I), (Ia), (Ib), (A), o (B) descrito en este documento, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo. En algunas realizaciones, se divulga en este documento un método para tratar neuralgia glossofaríngea en un paciente en necesidad del mismo, que
- 10 comprende administrar al paciente una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la Fórmula (I), (Ia), (Ib), (A), o (B) descrito en este documento, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo.

- En ciertas realizaciones, un compuesto divulgado utilizado por uno o más de los métodos anteriores es uno de los compuestos genéricos, subgenéricos o específicos descritos en este documento, tal como un compuesto de Fórmula (I), (Ia), (Ib), (A), o (B).
- 15

- Los compuestos divulgados se administran a pacientes (animales y humanos) que necesitan dicho tratamiento en dosificaciones que proporcionarán una eficacia farmacéutica óptima. Se apreciará que la dosis requerida para el uso en cualquier aplicación particular variará de un paciente a otro, no solo con el compuesto o la composición particular seleccionada, sino también con la ruta de administración, naturaleza de la afección que se trata, la edad y afección del paciente, medicación concurrente o dietas especiales seguidas por el paciente, y otros factores, siendo la dosificación apropiada a la discreción del médico asistente. Para tratar las afecciones y enfermedades clínicas señaladas anteriormente, un compuesto divulgado contemplado
- 20 en este documento se administra por vía oral, subcutánea, tópica, parenteral, por inhalación en aerosol o por vía rectal en formulaciones de unidades de dosificación que contienen portadores, adyuvantes y vehículos farmacéuticamente aceptables no tóxicos convencionales. La administración parenteral incluye inyecciones subcutáneas, inyecciones intravenosas o intramusculares o técnicas de infusión.
- 25

- En el presente documento también se contemplan terapias de combinación, por ejemplo, la administración conjunta de un compuesto divulgado y un agente activo adicional, como parte de un régimen de tratamiento específico destinado a proporcionar el efecto beneficioso de la acción conjunta de estos agentes terapéuticos. El efecto beneficioso de la combinación incluye, pero no se limita a, la acción farmacocinética o farmacodinámica resultante de la combinación de agentes terapéuticos. La administración de estos agentes terapéuticos en combinación normalmente se lleva a cabo durante un período de tiempo definido (usualmente semanas, meses o años, dependiendo de la combinación seleccionada). La terapia de combinación pretende abarcar la administración de múltiples agentes terapéuticos de manera secuencial, es decir, en la que cada agente terapéutico se administra en un momento diferente, así como la administración de estos agentes terapéuticos, o por lo menos dos de los agentes terapéuticos, en una forma sustancialmente simultánea.
- 30
- 35
- 40

- La administración sustancialmente simultánea se realiza, por ejemplo, al administrar al sujeto una única formulación o composición (por ejemplo, un comprimido o cápsula que tiene una proporción fija de cada agente terapéutico o en múltiples formulaciones individuales (por ejemplo, cápsulas) para cada uno de los agentes terapéuticos. La administración secuencial o sustancialmente simultánea de cada agente terapéutico se efectúa por cualquier ruta apropiada que incluye, pero no se limita a, las rutas orales, rutas intravenosas, rutas intramusculares y la absorción directa a través de los tejidos de las membranas mucosas. Los agentes terapéuticos se administran por la misma ruta o
- 45
- 50

5 por diferentes rutas. Por ejemplo, un primer agente terapéutico de la combinación seleccionada se administra mediante inyección intravenosa mientras que los otros agentes terapéuticos de la combinación se administran por vía oral. Alternativamente, por ejemplo, todos los agentes terapéuticos se administran por vía oral o todos los agentes terapéuticos se administran por inyección intravenosa.

10 La terapia de combinación también abarca la administración de los agentes terapéuticos como se describió anteriormente en combinación adicional con otros ingredientes biológicamente activos y terapias no farmacológicas. Cuando la terapia de combinación comprende adicionalmente un tratamiento no farmacológico, el tratamiento no farmacológico se realiza en cualquier momento adecuado siempre que se logre un efecto beneficioso de la acción conjunta de la combinación de los agentes terapéuticos y el tratamiento no farmacológico. Por ejemplo, en casos apropiados, el efecto beneficioso aún se logra cuando el tratamiento no farmacológico se retira temporalmente de la administración de los agentes terapéuticos, quizás por días o incluso semanas.

15 Los componentes de la combinación se administran a un paciente de forma simultánea o secuencial. Se apreciará que los componentes están presentes en el mismo portador farmacéuticamente aceptable y, por lo tanto, se administran simultáneamente. Alternativamente, los ingredientes activos están presentes en portadores farmacéuticos separados, tales como formas de dosificación oral convencionales, que se administran
20 simultánea o secuencialmente.

Por ejemplo, para el tratamiento del dolor contemplado, un compuesto descrito se coadministra con otro agente terapéutico para el dolor, como un opioide, un modulador del receptor de cannabinoides (CB-1 o CB-2), un inhibidor de COX-2, acetaminofeno, y/o un agente antiinflamatorio no esteroide. Las terapias adicionales ejemplo, por, para el
25 tratamiento del dolor que se coadministran, incluyen morfina, codeína, hidromorfona, hidrocodona, oximorfona, fentanilo, tramadol y levorfanol.

Otras terapias contempladas para la administración conjunta incluyen aspirina, naproxeno, ibuprofeno, salsalato, diflunisal, dexibuprofeno, fenoprofeno, ketoprofeno, oxaprozina, loxoprofen, indometacin, tolmetina sulindac, etodolac, ketorolac, piroxicam,
30 meloxicam, tenoxicam, droxicam, lornoxicam, celecoxib, parecoxib, rimonabant, y/o etoricoxib.

Los siguientes ejemplos se proporcionan solo ilustrativos de varias realizaciones y no se deben interpretar como limitantes de la invención de ninguna manera.

EJEMPLOS

35 Lista de abreviaturas

Como se utilizó anteriormente, y en toda la descripción de la invención, se entenderá que las siguientes abreviaturas, a menos que se indique lo contrario, tienen los siguientes significados:

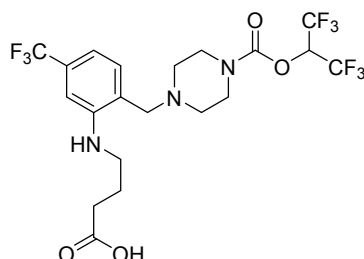
ACN o MeCN	acetonitrilo
Bn	Bencil
	BOC o Boc carbamato de tert-butilo
CDI	1,1'-carbonildiimidazol
Cy	ciclohexilo

DCE	dicloroetano (ClCH ₂ CH ₂ Cl)
DCM	diclorometano (CH ₂ Cl ₂)
DIPEA o DIEA	diisopropiletilamina
DMAP	4-(<i>N,N</i> -dimetilamino)piridina
DMF	dimetilformamida
DMA	<i>N,N</i> -dimetilacetamida
DMSO	dimetilsulfóxido
equiv	equivalente(s)
Et	etilo
EtOH	etanol
EtOAc	acetato de etilo
HATU	hexafluorofosfato de 1-[bis(dimetilamino)metileno]-1 <i>H</i> -1,2,3-triazolo[4,5- <i>b</i>]piridinio 3 óxido
HFIP	1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ol
HPLC	cromatografía líquida de alto desempeño
LAH	hidruro de litio aluminio
Me	metilo
MeOH	metanol
MS	espectroscopia de masas
NMM	<i>N</i> -metilmorfolina
RMN	resonancia magnética nuclear
PMB	<i>para</i> -metoxibencilo
TEA	triethylamina
TFA	ácido trifluoroacético
THF	tetrahidrofurano
TLC	cromatografía de capa fina

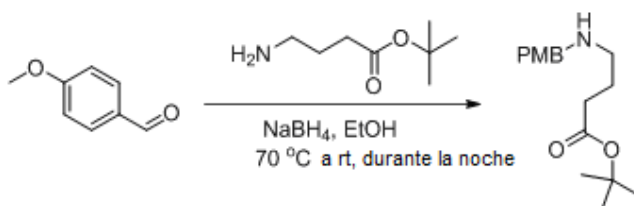
I. Síntesis Química

5 A menos que se indique lo contrario, se utilizaron los reactivos y solventes tal como se recibieron de proveedores comerciales. Se utilizaron solventes anhidros y artículos de vidrio secados al horno para transformaciones sintéticas sensibles a humedad y/o al oxígeno. Los rendimientos no fueron optimizados. Los tiempos de reacción son aproximados y no fueron optimizados. La cromatografía en columna y la cromatografía en capa fina (TLC) se realizaron sobre gel de sílice, a menos que se indique lo contrario. Los espectros se dan en ppm (δ) y las constantes de acoplamiento (*J*) se reportan en Hertz. Para los espectros de protones, el pico de solvente se utilizó como el pico de referencia.

Ejemplo 1: ácido 4-((2-((4-(((1,1,1,3,3,3-Hexafluoropropan-2-il)oxi)carbonil)piperazin-1-il)metil)-5-(trifluorometil)fenil)amino)butanoico



Etapa 1: Preparación de 4-((4-metoxibencil)amino)butanoato de tert-butilo

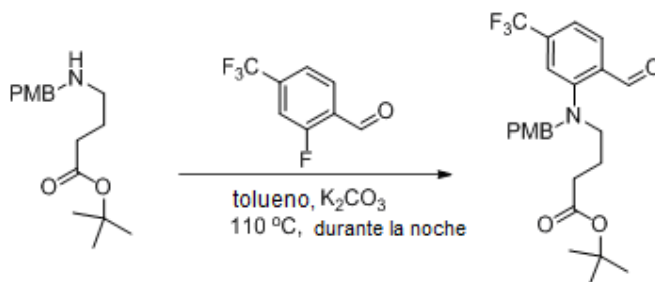


5

En un matraz de fondo redondo de 1 L se colocó 4-metoxibenzaldehído (27.42 g, 201.40 mmol, 1.00 equiv), 4-aminobutanoato de tert-butilo (32.04 g, 201.22 mmol, 1.00 equiv), y EtOH (270 mL). La solución resultante se agitó durante 3 h a 70°C, seguida por la adición de NaBH₄ (4.57 g, 120.80 mmol, 0.60 equiv) en diversas tandas. La mezcla se agitó durante la noche a temperatura ambiente y se concentró bajo presión reducida. El residuo se cromatografió sobre una columna de gel de sílice con EtOAc/éter de petróleo (1:10-1:1) para proporcionar 43 g (76%) de 4-((4-metoxibencil)amino)butanoato de tert-butilo como un aceite incoloro. LCMS (ESI, *m/z*): 280 [M+H]⁺.

Etapa 2: Preparación de 4-((2-formil-5-(trifluorometil)fenil)(4-metoxibencil)amino)butanoato de tert-butilo

15



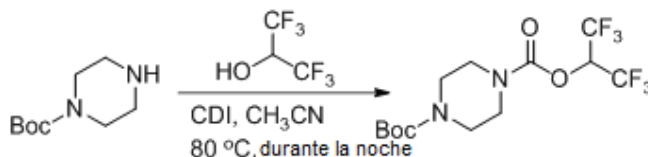
En un matraz de fondo redondo de 1 L se colocó 4-((4-metoxibencil)amino)butanoato de tert-butilo (25.4 g, 90.92 mmol, 1.20 equiv), 2-fluoro-4-(trifluorometil)benzaldehído (14.5 g, 75.48 mmol, 1.00 equiv), tolueno (145 g), y carbonato de potasio (31.4 g, 227.19 mmol, 3.00 equiv). La solución resultante se agitó durante la noche a 110°C. La solución resultante se enfrió a temperatura ambiente y se diluyó con 500 mL de EtOAc y 500 mL de H₂O. La capa orgánica se separó y la capa acuosa se extrajo una vez con 500 mL de EtOAc. Las capas orgánicas se combinaron, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron bajo presión reducida. El residuo se cromatografió sobre una columna de gel de sílice con EtOAc/éter de petróleo (1:50-1:5) para proporcionar 17 g (50%) de 4-((2-formil-5-(trifluorometil)fenil)(4-metoxibencil)amino)butanoato de tert-butilo como un aceite amarillo. ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 10.37 (s, 1H), 7.89 (d, *J* = 7.8

20

25

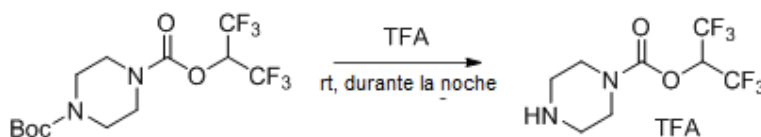
Hz, 1H), 7.33 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 7.06 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H), 6.81 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H), 4.29 (s, 2H), 3.78 (s, 3H), 3.17 - 3.12 (m, 2H), 2.21 - 2.16 (m, 2H), 1.86 - 1.77 (m, 2H), 1.46 (s, 9H).

Etapa 3: Preparación de 4-(1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-il) piperazina-1,4-dicarboxilato de 1-(tert-butilo)



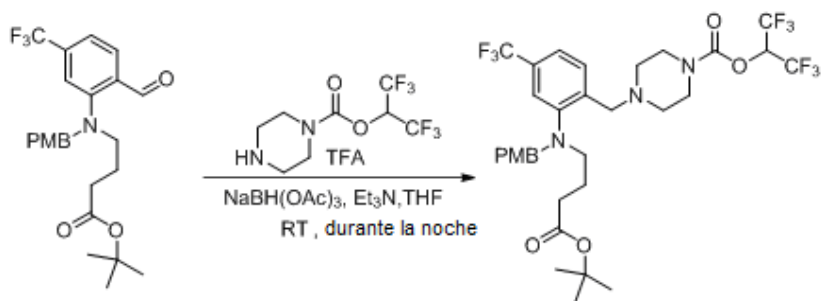
En un matraz de fondo redondo de 2 L se colocó piperazina-1-carboxilato de tert-butilo (163 g, 875.16 mmol, 1.00 equiv), CDI (170.2 g, 1.05 mol, 1.20 equiv), y MeCN (652 mL). La solución resultante se agitó durante 3 horas a temperatura ambiente, seguida por la adición de HFIP (441.3 g, 2.63 mol, 3.00 equiv). La solución resultante se agitó durante la noche a 80°C y luego se enfrió a temperatura ambiente. El producto se precipitó mediante la adición de H₂O (1.2 L), se agitó durante 10 min, y luego se eliminó una porción del solvente *en vacío*. Los sólidos se recolectaron mediante filtración y se lavaron tres veces con 500 mL de H₂O. El producto luego se recogió en 1.6 L de H₂O y se filtró para obtener un sólido blanco. El sólido se secó en un horno bajo presión reducida para proporcionar 310 g (93%) de 4-(1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-il) piperazina-1,4-dicarboxilato de 1-(tert-butilo) como un sólido blanco. ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 5.78 - 5.72 (m, 1H), 3.54 - 3.48 (m, 8H), 1.47 (s, 9H).

Etapa 4: Preparación de piperazina-1-carboxilato de 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ilo, sal de 2,2,2-trifluoroacetato



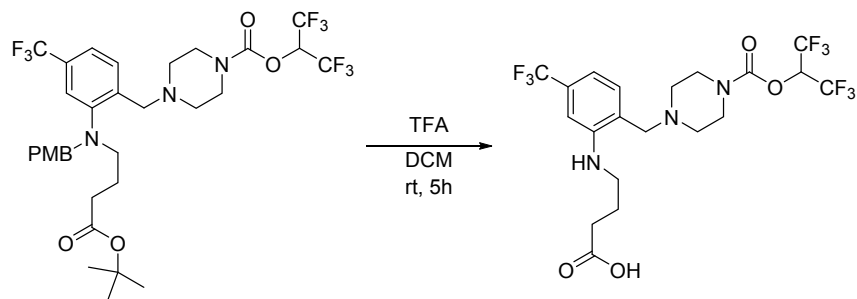
En un matraz de fondo redondo de 2 L se colocó TFA (462 g, 4.09 mol, 5.18 equiv). A la solución de TFA se agregó 4-(1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-il) piperazina-1,4-dicarboxilato de 1-(tert-butilo) (300 g, 788.89 mmol, 1.00 equiv) en diversas tandas. La solución resultante se agitó durante 3 h a temperatura ambiente y luego se diluyó con 3 L de H₂O. La mezcla de reacción se enfrió a 2°C con un baño de hielo y se formó una lechada. Los sólidos se recolectaron mediante filtración y se lavaron con 300 mL de H₂O. Los sólidos se secaron bajo presión reducida para proporcionar 290 g (93%) de piperazina-1-carboxilato de 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ilo, sal de 2,2,2-trifluoroacetato como un sólido blanco. ¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9.00 (s, 2H), 6.71-6.58 (m, 1H), 3.90-3.80 (m, 4H), 3.18-3.05 (m, 4H).

Etapa 5: Preparación de 4-(2-((4-(tert-butoxi)-4-oxobutil)(4-metoxibencil)amino)-4-(trifluorometil)bencil)piperazina-1-carboxilato de 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ilo



En un matraz de fondo redondo de 500 mL se colocó 4-((2-formil-5-(trifluorometil)fenil)(4-metoxibencil)amino)butanoato de tert-butilo (17 g, 37.65 mmol, 1.00 equiv), piperazina-1-carboxilato de 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ilo, sal de 2,2,2-trifluoroacetato (15.62 g, 39.63 mmol, 1.10 equiv), y TEA (4.37 g, 43.19 mmol, 1.15 equiv). Se agregó THF (170 mL) y la mezcla se agitó durante 30 min a 25°C. Luego se agregó triacetoxiborohidruro de sodio (13.97 g, 65.88 mmol, 1.75 equiv) en diversas tandas. La solución resultante se agitó durante la noche a temperatura ambiente y luego se concentró bajo vacío. El residuo se cromatografió sobre una columna de gel de sílice con EtOAc/éter de petróleo (1:20-1:5) para proporcionar 17 g (63%) de 4-((2-((4-(tert-butoxi)-4-oxobutyl)(4-metoxibencil)amino)-4-(trifluorometil)bencil)piperazina-1-carboxilato de 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ilo como un aceite amarillo. LCMS (ESI, m/z): 716 $[M+H]^+$.

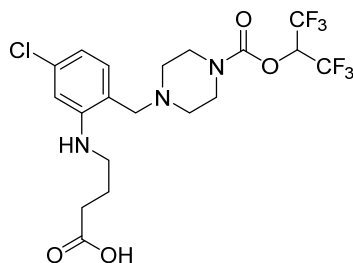
Etapla 6: Preparación de ácido 4-((2-((4-(((1,1,1,3,3,3-Hexafluoropropan-2-il)oxi)carbonil)piperazin-1-il)metil)-5-(trifluorometil)fenil)amino)butanoico



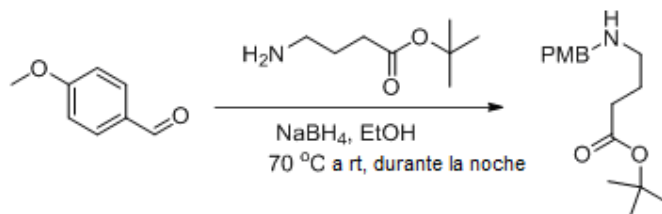
En un matraz de fondo redondo de 1 L se colocó 4-((2-((4-(tert-butoxi)-4-oxobutyl)(4-metoxibencil)amino)-4-(trifluorometil)bencil)piperazina-1-carboxilato de 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ilo (15 g, 20.96 mmol, 1.00 equiv), DCM (200 mL) y TFA (50 mL). La solución resultante se agitó durante 5 h a temperatura ambiente. La reacción luego se inactivó mediante la adición de 500 g de H₂O/hielo. La solución se mantuvo a 0°C y el valor del pH de la solución se ajustó a 5-6 utilizando una solución hidróxido de sodio 3 M. El pH se ajustó adicionalmente a pH de 8 con bicarbonato de sodio acuoso saturado. La solución acuosa se extrajo con 200 mL de DCM dos veces y las capas orgánicas combinadas se lavaron con H₂O (100 mL) seguido por solución salina (100 mL). La mezcla se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante Flash-Prep-HPLC y se secó mediante liofilización para proporcionar 5.07 g (45%) de ácido 4-((2-((4-(((1,1,1,3,3,3-Hexafluoropropan-2-il)oxi)carbonil)piperazin-1-il)metil)-5-(trifluorometil)fenil)amino)butanoico como un sólido verde claro. ¹H RMN (300 MHz, Metanol-*d*₄) δ 7.14 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 6.96 - 6.82 (m, 2H), 6.18 - 6.09 (m, 1H), 3.57 (s, 6H), 3.24 - 3.20 (m, 2H), 2.58 - 2.44 (m, 6H), 2.02 - 1.93 (m, 2H). LCMS (ESI, m/z): 540 $[M+H]^+$.

Ejemplo 2: ácido 4-((5-Cloro-2-((4-(((1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-

il)oxi)carbonil)piperazin-1-il)metil)fenil)amino)butanoico

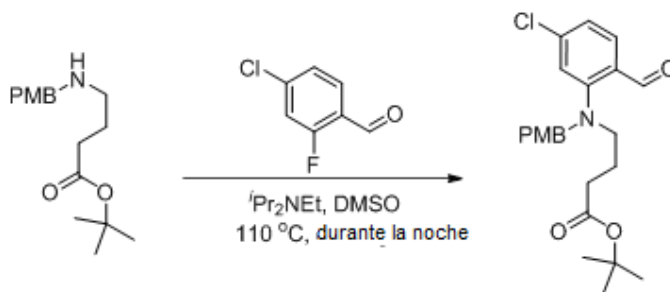


Etapla 1: Preparación de 4-((4-metoxibencil)amino)butanoato de tert-butilo



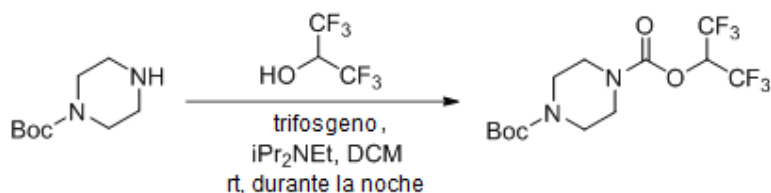
- 5 Se cargó un matraz con 4-metoxibenzaldehído (4.27 g, 31.4 mmol, 1.00 equiv), EtOH (30 mL) y 4-aminobutanoato de tert-butilo (5.00 g, 31.4 mmol, 1.00 equiv). La solución resultante se agitó durante 5 h a 70°C y se enfrió a temperatura ambiente. Se agregó borohidruro de sodio (0.718 g, 18.9 mmol, 0.60 equiv), y la mezcla se agitó durante la noche a temperatura ambiente y se concentró bajo presión reducida. El residuo se
- 10 cromatografió sobre una columna de gel de sílice con EtOAc/éter de petróleo (2/1) para proporcionar 4.55 g (52% de rendimiento) de 4-((4-metoxibencil)amino)butanoato de tert-butilo como un aceite amarillo. LCMS (ESI, m/z): 280 $[M+H]^+$.

Etapla 2: Preparación de 4-((5-cloro-2-formilfenil)(4-metoxibencil)amino)butanoato de tert-butilo



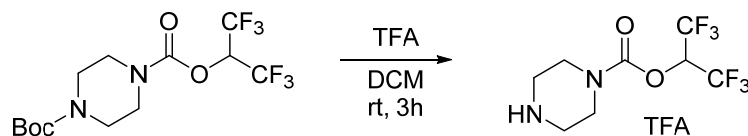
- 15 Se cargó un matraz con 4-((4-metoxibencil)amino)butanoato de tert-butilo (400 mg, 1.43 mmol, 1.00 equiv), DMSO (10 mL), DIPEA (553 mg, 4.28 mmol, 3.00 equiv), y 4-cloro-2-fluorobenzaldehído (225 mg, 1.42 mmol, 1.00 equiv) bajo nitrógeno. La mezcla de reacción se agitó durante la noche a 110°C y se inactivó con agua (30 mL). La solución
- 20 resultante se extrajo con DCM (2 x 50 mL) y las capas orgánicas se combinaron. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con solución salina (2 x 30 mL), se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, filtraron y se concentraron bajo presión reducida. El residuo se cromatografió sobre una columna de gel de sílice con EtOAc/éter de petróleo (1/6) para proporcionar 184 mg (31% de rendimiento) de 4-((5-cloro-2-formilfenil)(4-metoxibencil)amino)butanoato de tert-butilo como un aceite amarillo. LCMS (ESI, m/z):
- 25 418 $[M+H]^+$.

Etapa 3: Preparación de 4-(1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-il) piperazina-1,4-dicarboxilato de 1-(tert-butilo)



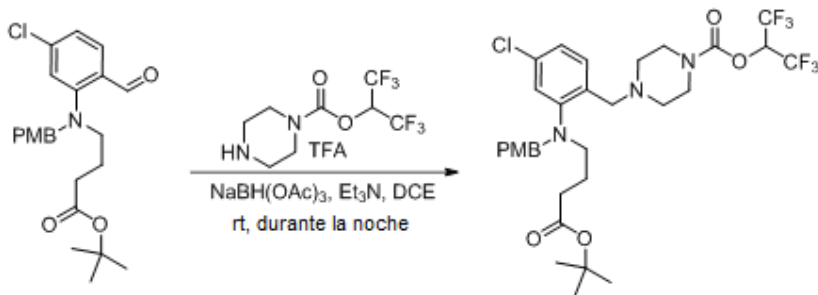
Se cargó un matraz con trifosgeno (7.98 g, 26.9 mmol, 0.50 equiv), DCM (150 mL), y HFIP (18.1 g, 108 mmol, 2.00 equiv) bajo nitrógeno. Se agregó DIPEA (20.8 g, 161 mmol, 3.00 equiv) a 0°C y la solución resultante se agitó durante 2 h antes de agregar piperazina-1-carboxilato de tert-butilo (10.0 g, 53.7 mmol, 1.00 equiv). La mezcla de reacción se agitó durante la noche a temperatura ambiente y se inactivó con agua (150 mL). La solución resultante se extrajo con DCM (2 x 200 mL). Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con solución salina (2 x 150 mL), se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron bajo presión reducida. El residuo se cromatografió sobre una columna de gel de sílice con EtOAc/éter de petróleo (1/4) para proporcionar 15.5 g (76% de rendimiento) de 4-(1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-il) piperazina-1,4-dicarboxilato de 1-(tert-butilo) como un sólido blanco. LCMS (ESI, *m/z*): 381 [M+H]⁺.

Etapa 4: Preparación de piperazina-1-carboxilato de 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ilo, sal de 2,2,2-trifluoroacetato



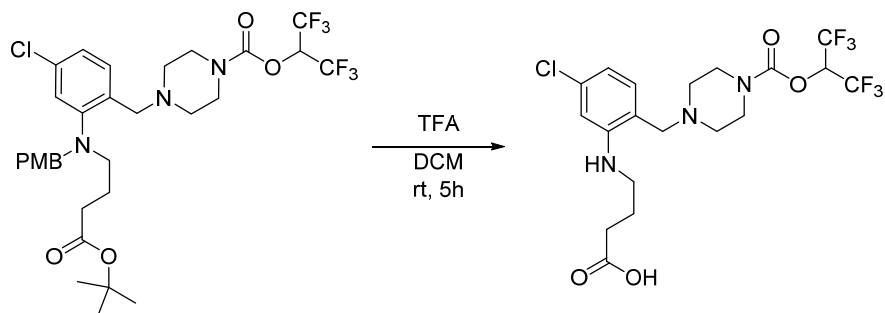
Se cargó un matraz con 4-(1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-il) piperazina-1,4-dicarboxilato de 1-(tert-butilo) (200 mg, 0.530 mmol, 1.00 equiv), DCM (10 mL), y TFA (2 mL). La solución resultante se agitó durante 3 h a temperatura ambiente. El solvente se eliminó en vacío para proporcionar 250 mg de piperazina-1-carboxilato de 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ilo, sal de 2,2,2-trifluoroacetato como un aceite amarillo claro. LCMS (ESI, *m/z*): 281 [M+H]⁺.

Etapa 5: Preparación de 4-(2-((4-(tert-butoxi)-4-oxobutil)(4-metoxibencil)amino)-4-clorobencil)piperazina-1-carboxilato de 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ilo



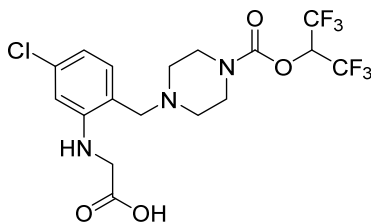
Se cargó un matraz con 4-((5-cloro-2-formilfenil)(4-metoxibencil)amino)butanoato de tert-butilo (184 mg, 0.440 mmol, 1.00 equiv), DCE (10 mL), TEA (133 mg, 1.32 mmol, 3.00 equiv), y piperazina-1-carboxilato de 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ilo, sal de 2,2,2-trifluoroacetato (147 mg, 0.520 mmol, 1.20 equiv). La solución resultante se agitó durante

- 1 h a temperatura ambiente y luego se agregó triacetoxiborohidruro de sodio (280 mg, 1.32 mmol, 3.00 equiv). La mezcla de reacción se agitó durante la noche a temperatura ambiente y se inactivó con agua (30 mL). La solución resultante se extrajo con DCM (2 x 50 mL). Las capas orgánicas se combinaron, lavaron con solución salina (2 x 30 mL), se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron bajo presión reducida. El residuo se cromatografió sobre una columna de gel de sílice con DCM/MeOH (98/2) para proporcionar 250 mg (83% de rendimiento) de 4-(2-((4-(tert-butoxi)-4-oxobutil)(4-metoxibencil)amino)-4-clorobencil)piperazina-1-carboxilato de 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ilo como un aceite amarillo. LCMS (ESI, m/z): 682 [M+H]⁺.
- 10 Etapa 6: Preparación de ácido 4-((5-Cloro-2-((4-(((1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-il)oxi)carbonil)piperazin-1-il)metil)fenil)amino)butanoico



- Se cargó un matraz con 4-(2-((4-(tert-butoxi)-4-oxobutil)(4-metoxibencil)amino)-4-clorobencil)piperazina-1-carboxilato de 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ilo (250 mg, 0.370 mmol, 1.00 equiv), DCM (10 mL), y TFA (2 mL). La solución resultante se agitó durante 5 h a temperatura ambiente. El solvente se eliminó *en vacío* para proporcionar un residuo que se purificó mediante HPLC preparativa para proporcionar 41.8 mg (23% de rendimiento) de ácido 4-((5-Cloro-2-((4-(((1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-il)oxi)carbonil)piperazin-1-il)metil)fenil)amino)butanoico como un sólido blanco. ¹H RMN (400 MHz, Metanol-*d*₄) δ 6.92 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 6.59 (s, 1H), 6.52 - 6.54 (m, 1H), 6.08 - 6.18 (m, 1H), 3.55 - 3.58 (m, 4H), 3.48 (s, 2H), 3.15 (t, *J* = 6.8 Hz, 2H), 2.39 - 2.43 (m, 6H), 1.91 - 1.98 (m, 2H). LCMS (ESI, m/z): 506 [M+H]⁺.

Ejemplo 3: (5-Cloro-2-((4-(((1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-il)oxi)carbonil)piperazin-1-il)metil)fenil)glicina

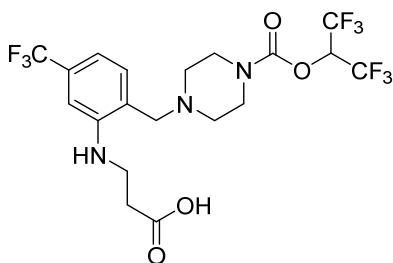


25

- El compuesto título se sintetizó de acuerdo con el procedimiento representativo del Ejemplo 2 utilizando glicinato de tert-butilo comercialmente disponible en la Etapa 1 para proporcionar (5-cloro-2-((4-(((1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-il)oxi)carbonil)piperazin-1-il)metil)fenil)glicina como un sólido blanco. ¹H RMN (400 MHz, Metanol-*d*₄) δ 6.97 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 6.58 - 6.61 (m, 1H), 6.51 - 6.52 (m, 1H), 6.09 - 6.19 (m, 1H), 3.89 (br, 2H), 3.61 (br, 6H), 2.51 (br, 4H). LCMS (ESI, m/z): 478 [M+H]⁺.

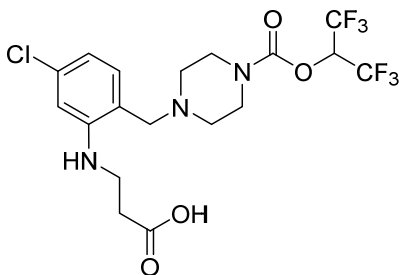
30

Ejemplo 4: ácido 3-((2-((4-(((1,1,1,3,3,3-Hexafluoropropan-2-il)oxi)carbonil)piperazin-1-il)metil)-5-(trifluorometil)fenil)amino)propanoico



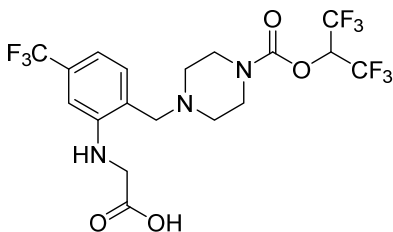
- Se preparó el compuesto del título de acuerdo con el procedimiento representativo del Ejemplo 2 utilizando 3-aminopropanoato de tert-butilo comercialmente disponible en la Etapa 1, 2-fluoro-4-(trifluorometil)benzaldehído en la Etapa 2, y ácido clorhídrico y 1,4-dioxano en la Etapa 6 para proporcionar ácido 3-((2-((4-(((1,1,1,3,3,3-Hexafluoropropan-2-il)oxi)carbonil)piperazin-1-il)metil)-5-(trifluorometil)fenil)amino)propanoico como un sólido blanco. ¹H RMN (300 MHz, Metanol-*d*₄) δ 7.16 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 6.86 - 6.89 (m, 2H), 6.12 - 6.20 (m, 1H), 3.57 - 3.67 (m, 6H), 3.45 (t, *J* = 6.0 Hz, 2H), 2.66 (t, *J* = 5.8 Hz, 2H), 2.41 - 2.46 (m, 4H). LCMS (ESI, *m/z*): 526 [M+H]⁺.

- 10 Ejemplo 5: ácido 3-((5-Cloro-2-((4-(((1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-il)oxi)carbonil)piperazin-1-il)metil)fenil)amino)propanoico

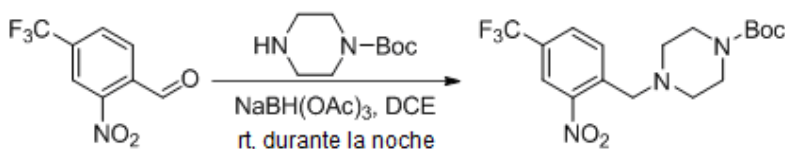


- Se preparó el compuesto del título de acuerdo con el procedimiento representativo del Ejemplo 2 utilizando 3-aminopropanoato de tert-butilo comercialmente disponible en la Etapa 1 y ácido clorhídrico y 1,4-dioxano en la Etapa 6 para proporcionar ácido 3-((5-Cloro-2-((4-(((1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-il)oxi)carbonil)piperazin-1-il)metil)fenil)amino)propanoico como un sólido blanco. ¹H RMN (300 MHz, Metanol-*d*₄) δ 6.93 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 6.65 (s, 1H), 6.56 - 6.60 (m, 1H), 6.09 - 6.22 (m, 1H), 3.57 - 3.70 (m, 4H), 3.48 (s, 2H), 3.32 - 3.41 (m, 2H), 2.64 (t, *J* = 6.0 Hz, 2H), 2.39 - 2.44 (m, 4H). LCMS (ESI, *m/z*): 492 [M+H]⁺.

Ejemplo 6: (2-((4-(((1,1,1,3,3,3-Hexafluoropropan-2-il)oxi)carbonil)piperazin-1-il)metil)-5-(trifluorometil)fenil)glicina

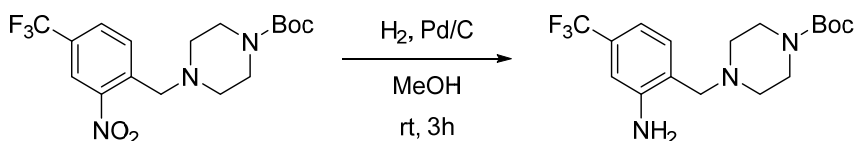


- 25 Etapa 1: Preparación de 4-(2-nitro-4-(trifluorometil)bencil)piperazina-1-carboxilato de tert-butilo



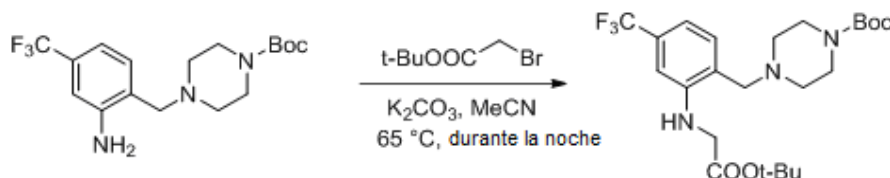
Se cargó un matraz con 2-nitro-4-(trifluorometil)benzaldehído (1.00 g, 4.56 mmol, 1.00 equiv), DCE (15 mL), y piperazina-1-carboxilato de tert-butilo (849 mg, 4.56 mmol, 1.00 equiv). La mezcla se agitó durante 1 h a temperatura ambiente y luego se agregó triacetoxiborohidruro de sodio (2.90 g, 13.7 mmol, 3.00 equiv). La solución resultante se agitó durante la noche a temperatura ambiente y se inactivó con agua (30 mL). La solución se extrajo con DCM (2 x 50 mL). Las capas orgánicas se combinaron, lavaron con solución salina (2 x 30 mL), se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron bajo presión reducida. El residuo se cromatografió sobre una columna de gel de sílice con DCM/MeOH (95/5) para proporcionar 1.00 g (56% de rendimiento) de 4-(2-nitro-4-(trifluorometil)bencil)piperazina-1-carboxilato de tert-butilo como un sólido. LCMS (ESI, m/z): 390 $[M+H]^+$.

Etapla 2: Preparación de 4-(2-amino-4-(trifluorometil)bencil)piperazina-1-carboxilato tert-butilo



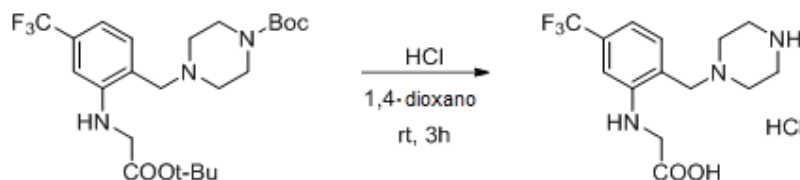
Se cargó un matraz con 4-(2-nitro-4-(trifluorometil)bencil)piperazina-1-carboxilato de tert-butilo (1.70 g, 4.37 mmol, 1.00 equiv), MeOH (10 mL), y paladio sobre carbono al 10% (561 mg). Se introdujo hidrógeno y la mezcla de reacción se agitó durante 3 h a temperatura ambiente antes se filtraron los sólidos. El filtrado se concentró y se aplicó sobre una columna de gel de sílice con DCM/MeOH (9/1). Después de cromatografía en columna, 1.10 g (70% de rendimiento) de 4-(2-amino-4-(trifluorometil)bencil)piperazina-1-carboxilato tert-butilo se obtuvo como un sólido amarillo claro. LCMS (ESI, m/z): 360 $[M+H]^+$.

Etapla 3: Preparación de 4-(2-((2-(tert-butoxi)-2-oxoetil)amino)-4-(trifluorometil)bencil)piperazina-1-carboxilato de tert-butilo



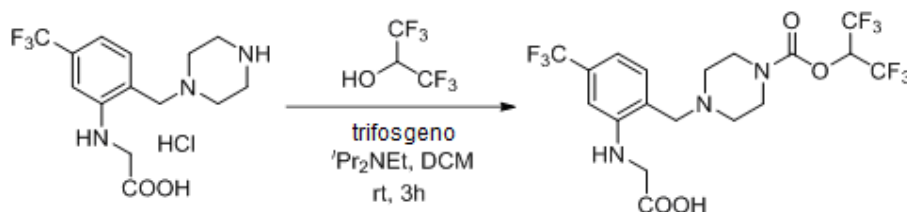
Se cargó un matraz de fondo redondo de 50 mL con 4-(2-amino-4-(trifluorometil)bencil)piperazina-1-carboxilato tert-butilo (500 mg, 1.39 mmol, 1.00 equiv), MeCN (15 mL), 2-bromoacetato de tert-butilo (267 mg, 1.37 mmol, 1.00 equiv), y carbonato de potasio (575 mg, 4.16 mmol, 3.00 equiv). La solución resultante se agitó durante la noche a 65°C y se inactivo con agua (30 mL). La solución resultante se extrajo con DCM (2 x 50 mL). Las capas orgánicas se combinaron, lavaron con solución salina (2 x 30 mL), se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron bajo presión reducida. El residuo se cromatografió sobre una columna de gel de sílice con DCM/MeOH (97/3) para proporcionar 490 mg (74% de rendimiento) de 4-(2-((2-(tert-butoxi)-2-oxoetil)amino)-4-(trifluorometil)bencil)piperazina-1-carboxilato de tert-butilo como un aceite amarillo claro. LCMS (ESI, m/z): 474 $[M+H]^+$.

Etapla 4: Preparación de clorhidrato de (2-(piperazin-1-ilmetil)-5-(trifluorometil)fenil)glicina



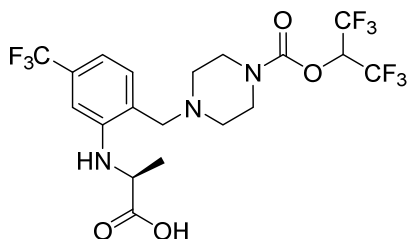
Se cargó un matraz con 4-(2-((2-(tert-butoxi)-2-oxoetil)amino)-4-(trifluorometil)bencil)piperazina-1-carboxilato de tert-butilo (250 mg, 0.53 mmol, 1.00 equiv), 1,4-dioxano (10 mL), y ácido clorhídrico 12.1M (3 mL). La solución resultante se agitó durante 3 h a temperatura ambiente y se concentró para proporcionar 280 mg de clorhidrato de (2-(piperazin-1-ilmetil)-5-(trifluorometil)fenil)glicina como un aceite amarillo claro que se utilizó sin purificación adicional. LCMS (ESI, m/z): 318 $[M+H]^+$.

Etapla 5: Preparación de (2-((4-(((1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-il)oxi)carbonil)piperazin-1-il)metil)-5-(trifluorometil)fenil)glicina

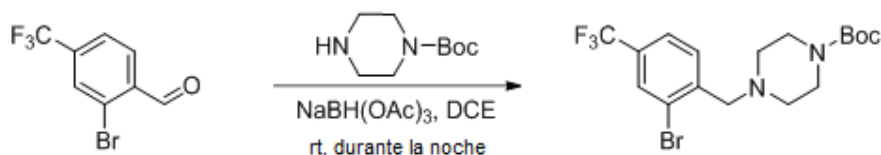


Se cargó un matraz con trifosgeno (79.0 mg, 0.265 mmol, 0.50 equiv), DCM (10 mL), y HFIP (133 mg, 0.790 mmol, 1.50 equiv) bajo nitrógeno. Se agregó DIPEA (205 mg, 1.59 mmol, 3.00 equiv) a 0°C y la mezcla se agitó durante 1 h a temperatura ambiente. Se agregó clorhidrato de (2-(piperazin-1-ilmetil)-5-(trifluorometil)fenil)glicina (167 mg, 0.530 mmol, 1.00 equiv). La solución resultante se agitó durante la noche a temperatura ambiente y se inactivó con agua (30 mL). La solución resultante se extrajo con DCM (2 x 50 mL) y las capas orgánicas se combinaron. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con solución salina (2 x 30 mL), se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, filtraron y se concentraron bajo presión reducida. El producto crudo (300 mg) se purificó mediante HPLC preparativa para proporcionar 85.8 mg (32% de rendimiento) de (2-((4-(((1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-il)oxi)carbonil)piperazin-1-il)metil)-5-(trifluorometil)fenil)glicina como un sólido blanco. ^1H RMN (300 MHz, Metanol- d_4) δ 7.16 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 6.87 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.71 (s, 1H), 6.09 - 6.18 (m, 1H), 3.92 (s, 2H), 3.58 - 3.67 (m, 6H), 2.48 - 2.49 (m, 4H). LCMS (ESI, m/z): 511 $[M+H]^+$.

Ejemplo 7: (2-((4-(((1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-il)oxi)carbonil)piperazin-1-il)metil)-5-(trifluorometil)fenil)-L-alanina

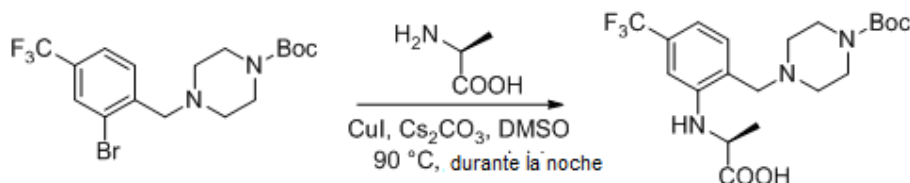


Etapla 1: Preparación de 4-(2-bromo-4-(trifluorometil)bencil)piperazina-1-carboxilato de tert-butilo



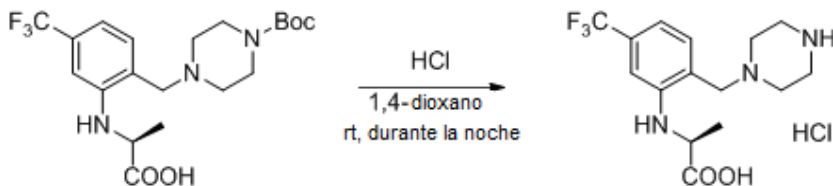
Se cargó un matraz con 2-bromo-4-(trifluorometil)benzaldehído (1.00 g, 3.95 mmol, 1.00 equiv), DCE (15 mL), y piperazina-1-carboxilato de tert-butilo (813 mg, 4.35 mmol, 1.10 equiv). La mezcla se agitó durante 1 h a temperatura ambiente y se agregó triacetoxiborohidruro de sodio (2.52 g, 11.9 mmol, 3.00 equiv). La solución resultante se agitó durante la noche a temperatura ambiente y se inactivó con agua (30 mL). La solución resultante se extrajo con DCM (2 x 50 mL). Las capas orgánicas se combinaron, lavaron con solución salina (2 x 30 mL), se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron bajo presión reducida. El residuo se cromatografió sobre una columna de gel de sílice con DCM/MeOH (98/2) para proporcionar 1.50 g (90% de rendimiento) de 4-(2-bromo-4-(trifluorometil)bencil)piperazina-1-carboxilato de tert-butilo como un aceite amarillo claro. LCMS (ESI, m/z): 423 $[M+H]^+$.

Etapas 2: Preparación de (2-((4-(*tert*-butoxicarbonil)piperazin-1-il)metil)-5-(trifluorometil)fenil)-L-alanina



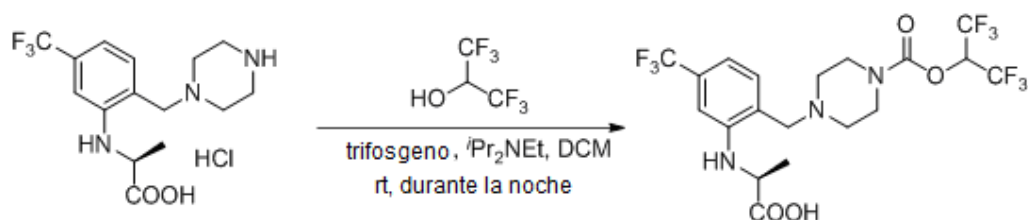
Se cargó un matraz con 4-(2-bromo-4-(trifluorometil)bencil)piperazina-1-carboxilato de tert-butilo (300 mg, 0.710 mmol, 1.00 equiv), DMSO (10 mL), yoduro de cobre (I) (54.0 mg, 0.284 mmol, 0.40 equiv), carbonato de cesio (927 mg, 2.85 mmol, 4.00 equiv), y L-alanina (190 mg, 2.13 mmol, 3.00 equiv) bajo nitrógeno. La solución resultante se agitó durante la noche a 100 °C y se inactivó con agua (1 mL). El producto crudo (500 mg) se purificó mediante HPLC preparativa para proporcionar 270 mg (88% de rendimiento) de (2-((4-(*tert*-butoxicarbonil)piperazin-1-il)metil)-5-(trifluorometil)fenil)-L-alanina como un sólido amarillo claro. LCMS (ESI, m/z): 432 $[M+H]^+$.

Etapas 3: Preparación de clorhidrato de (2-(piperazin-1-ilmetil)-5-(trifluorometil)fenil)-L-alanina



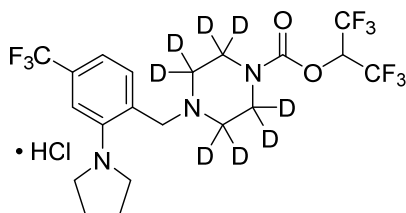
Se cargó un matraz con (2-((4-(*tert*-butoxicarbonil)piperazin-1-il)metil)-5-(trifluorometil)fenil)-L-alanina (200 mg, 0.460 mmol, 1.00 equiv), 1,4-dioxano (10 mL), y ácido clorhídrico 12.1M (3 mL). La solución resultante se agitó durante la noche a temperatura ambiente y se concentró bajo presión reducida para proporcionar 300 mg de clorhidrato de (2-(piperazin-1-ilmetil)-5-(trifluorometil)fenil)-L-alanina como un sólido amarillo claro que se utilizó sin purificación adicional. LCMS (ESI, m/z): 332 $[M+H]^+$.

Etapas 4: Preparación de (2-((4-(((1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-il)oxi)carbonil)piperazin-1-il)metil)-5-(trifluorometil)fenil)-L-alanina

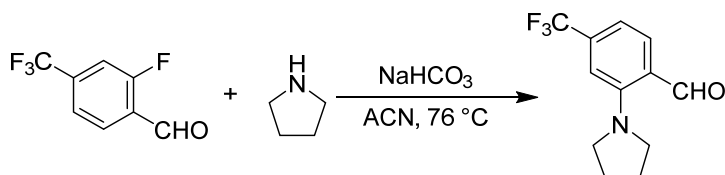


Se cargó un matraz con trifosgeno (94.0 mg, 0.315 mmol, 0.70 equiv), DCM (10 mL), y HFIP (152 mg, 0.900 mmol, 2.00 equiv) bajo nitrógeno. Se agregó DIPEA (175 mg, 1.35 mmol, 3.00 equiv) a 0°C. La mezcla se agitó durante 1 h a temperatura ambiente y se agregó clorhidrato de (2-((4-((1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-il)oxi)carbonil)piperazin-1-il)metil)-5-(trifluorometil)fenil)-L-alanina (150 mg, 0.450 mmol, 1.00 equiv). La solución resultante se agitó durante la noche a temperatura ambiente y se inactivó con agua (30 mL). La solución resultante se extrajo con DCM (2 x 50 mL). Las capas orgánicas se combinaron, lavaron con solución salina (2 x 30 mL), se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa para proporcionar 64.3 mg (27% de rendimiento) de (2-((4-((1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-il)oxi)carbonil)piperazin-1-il)metil)-5-(trifluorometil)fenil)-L-alanina como un sólido blanco. ¹H RMN (300 MHz, Metanol-*d*₄) δ 7.16 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 6.86 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 6.74 (s, 1H), 6.11 - 6.15 (m, 1H), 4.10 - 4.12 (m, 1H), 3.77 - 3.81 (m, 1H), 3.49 - 3.61 (m, 5H), 2.47 - 2.49 (m, 4H), 1.51 (d, *J* = 6.9 Hz, 3H). LCMS (ESI, *m/z*): 526 [M+H]⁺.

Ejemplo 8: 4-(2-(pirrolidin-1-il)-4-(trifluorometil)encil)piperazina-1-carboxilato de 1,1,1,3,3,3-Hexafluoropropan-2-ilo-clorhidrato de 2,2,3,3,5,5,6,6-*d*₈



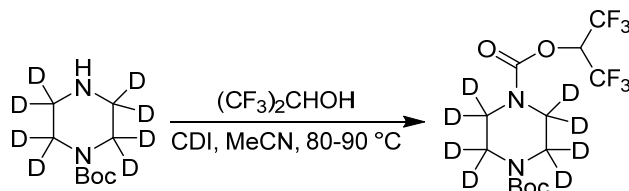
Etapla 1: Síntesis de 2-(pirrolidin-1-il)-4-(trifluorometil)benzaldehído



Se cargó un matraz con 2-fluoro-4-(trifluorometil)benzaldehído (1.0 equiv.), ACN (5.4X Vol), y pirrolidina (1.0 equiv.) La solución se enfrió por debajo de 20°C. Se agregó hidrógeno carbonato de sodio sólido (2.5 equiv.), y la lechada resultante se calentó a 76°C hasta que se completó la reacción mediante análisis LC. La tanda se enfrió y se diluyó con agua (~30X Vol) y EtOAc (~60X Vol), y la capa acuosa se separó y se extrajo con EtOAc (~30X Vol). Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con agua (~30X Vol) y cloruro de sodio acuoso saturado (~30X Vol), y se secaron sobre sulfato de sodio anhidro. El agente de secado se eliminó mediante filtración, se lavó con EtOAc (~60X Vol), y el filtrado y el enjuague se concentraron bajo presión reducida a un aceite. El aceite se diluyó con DCM (~13X Vol) y se adsorbió sobre gel de sílice (~8X Wt). Después de eliminar el solvente bajo presión reducida, el gel de sílice seco se cargó sobre un cartucho de Biotage® Ultra, y el producto se eluyó para proporcionar 2-(pirrolidin-1-il)-4-(trifluorometil)benzaldehído como un aceite amarillo en ~85% de rendimiento. ¹H RMN

(300 MHz, Cloroformo-*d*) δ 10.14 (s, 1H), 7.79 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.05-6.99 (m, 2H), 3.42-3.37 (m, 4H), 2.05-2.01 (m, 4H); MS (ESI, *m/z*): 244.07 [M+H]⁺.

Etapla 2: Síntesis de 4-(1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-il) piperazina-1,4-dicarboxilato de 1-(*tert*-butilo)-*d*₈

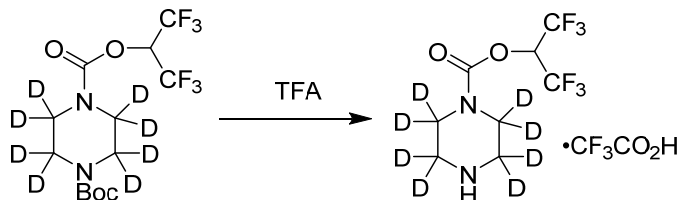


5

Se cargó un matraz con piperazina-1-carboxilato de *tert*-butilo -2,2,3,3,5,5,6,6-*d*₈ (1.0 equiv.), ACN (~5X Vol), y CDI (1.2 equiv.). La solución se agitó durante 3 h a temperatura ambiente. Se agregó 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ol neto (3 equiv.) manteniendo la temperatura de tando por debajo de 35°C. La tando se calentó a 80°C y se agitó durante por lo menos 12 h hasta que se completó. La tando se enfrió a temperatura ambiente. La lechada se trató con agua (~5X Vol), se agitó durante ~10 min, y se concentró bajo presión reducida para eliminar solvente. La lechada se enfrió a 0°C, se agitó durante 1 h, y se filtró. La torta de filtro se lavó con agua (5 x ~1X Vol) y se secó en un horno de vacío bajo presión reducida durante por lo menos 4 h a 45-50°C para suministrar 4-(1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-il) piperazina-1,4-dicarboxilato de 1-(*tert*-butilo)-*d*₈ como un sólido blanco.

15

Etapla 3: Síntesis de piperazina-1-carboxilato de 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ilo-2,2,3,3,5,5,6,6-*d*₈; 2,2,2-ácido trifluoroacético

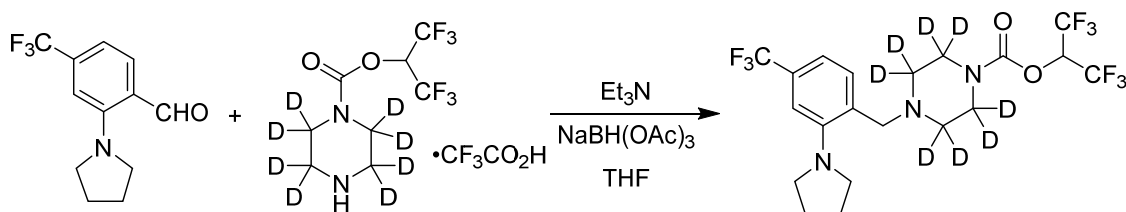


4-(1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-il) piperazina-1,4-dicarboxilato de 1-(*tert*-butilo)-*d*₈ se cargó en forma de porción a un matraz que contiene TFA (5.2 equiv.), manteniendo la temperatura de reacción por debajo de 35°C. La tando se agitó durante por lo menos 3 h, se enfrió a 0-5°C, y se trató lentamente con agua-agua fría (~10X Vol) manteniendo la temperatura de tando 0-5°C. La lechada se agitó a 0-5°C durante por lo menos 30 min y se filtró. La torta de filtro se lavó con agua (~1X Vol) y se secó a 40-45°C en un horno de vacío bajo presión reducida para suministrar piperazina-1-carboxilato de 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ilo-2,2,3,3,5,5,6,6-*d*₈; 2,2,2-ácido trifluoroacético como un sólido blanco en ~96% de rendimiento. ¹H RMN (300 MHz, Cloroformo-*d*) δ 8.90 (s, 2H), 6.65 (sept, *J* = 6.6 Hz, 1H); MS (ESI, *m/z*): 289.06 [M+H]⁺.

25

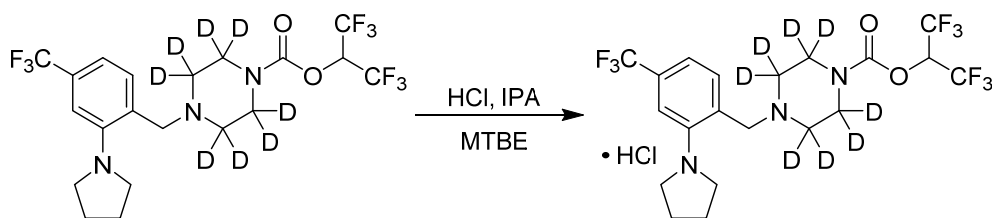
Etapla 4: Síntesis de 4-(2-(pirrolidin-1-il)-4-(trifluorometil)bencil)piperazina-1-carboxilato de 1,1,1,3,3,3-Hexafluoropropan-2-ilo-2,2,3,3,5,5,6,6-*d*₈

30



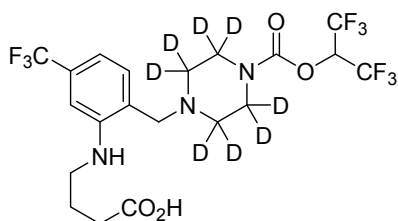
Se cargó un matraz con 2-(pirrolidin-1-il)-4-(trifluorometil)benzaldehído (1 equiv.), piperazina-1-carboxilato de 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ilo-2,2,3,3,5,5,6,6- d_8 ; 2,2,2-ácido trifluoroacético (1.05 equiv.), y THF (~12X Vol). La mezcla se agitó y se trató con trietilamina (1.2 equiv.) a temperatura ambiente. La tanda se agitó durante por lo menos 3.5 h y se trató en forma de porciones con triacetoxiborohidruro de sodio (1.75 equiv.) durante aproximadamente 40 min manteniendo la temperatura de tanda por debajo de 30°C. La tanda se agitó durante por lo menos 12 h hasta que se completó la reacción mediante LC. La mezcla de reacción se trató con EtOAc (~77X Vol) y agua-agua congelada (~58X Vol). La tanda se agitó, y las capas se separaron. La capa acuosa se extrajo con EtOAc (~58X Vol), y las capas orgánicas combinadas se lavaron con cloruro de sodio acuoso saturado (~58X Vol) y se secó sobre sulfato de sodio. El agente de secado se eliminó mediante filtración y enjuagó con EtOAc (~232X Vol). El filtrado y el enjuague se combinaron y se concentró bajo presión reducida. El aceite resultante se diluyó con DCM (~58X Vol), se trató con gel de sílice (~21X Wt), y el solvente se eliminó bajo presión reducida. El gel de sílice resultante se cargó sobre un cartucho de Biotage® Ultra, y el producto se eluyó para proporcionar 4-(2-(pirrolidin-1-il)-4-(trifluorometil)bencil)piperazina-1-carboxilato de 1,1,1,3,3,3-Hexafluoropropan-2-ilo-2,2,3,3,5,5,6,6- d_8 como un sólido amarillo en 95% de rendimiento. ^1H RMN (300 MHz, Cloroformo- d) δ 7.52 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 7.10 (d, J = 6 Hz, 2H), 5.75 (sept, J = 6.6 Hz, 1H), 3.57 (s, 2H), 3.25-3.21 (m, 4H), 1.97-1.93 (m, 4H); MS (ESI, m/z): 516.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Etapas 5: Síntesis de 4-(2-(pirrolidin-1-il)-4-(trifluorometil)bencil)piperazina-1-carboxilato de 1,1,1,3,3,3-Hexafluoropropan-2-ilo-clorhidrato de 2,2,3,3,5,5,6,6- d_8

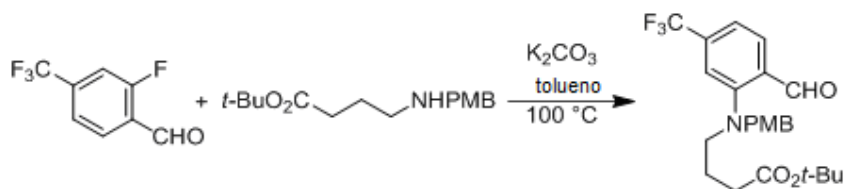


Se cargó un matraz con 4-(2-(pirrolidin-1-il)-4-(trifluorometil)bencil)piperazina-1-carboxilato de 1,1,1,3,3,3-Hexafluoropropan-2-ilo-2,2,3,3,5,5,6,6- d_8 (1.0 equiv.) y MTBE (~21X Vol). La mezcla se trató con una solución de ácido clorhídrico ~4.3 M en isopropanol (1.2 equiv.), manteniendo la temperatura de tanda por debajo de 30°C. La lechada se trató con MTBE (~5X Vol) y se enfría a 0-5°C. La lechada se agitó durante por lo menos 1 h. Los sólidos se filtraron, se lavaron con MTBE (~4X Vol), y se secó a 40-45°C en un horno de vacío bajo presión reducida para suministrar 4-(2-(pirrolidin-1-il)-4-(trifluorometil)bencil)piperazina-1-carboxilato de 1,1,1,3,3,3-Hexafluoropropan-2-ilo-clorhidrato de 2,2,3,3,5,5,6,6- d_8 como un sólido blanco en 99% de rendimiento. ^1H RMN (300 MHz, Metanol- d_4) δ 7.67 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 7.54 (s, 1H), 7.42 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.24 (sept, J = 6.6 Hz, 1H), 4.59 (s, 2H), 3.45-3.35 (m, 4H), 2.09 (s, 4H); MS (ESI, m/z): 516.17 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ejemplo 9: ácido 4-((2-(((4-(((1,1,1,3,3,3-Hexafluoropropan-2-il)oxi)carbonil)piperazin-1-il-2,2,3,3,5,5,6,6- d_8)metil)-5-(trifluorometil)fenil)amino)butanoico

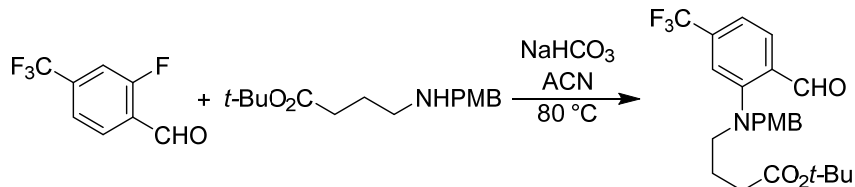


Etapa 1: Síntesis de 4-((2-formil-5-(trifluorometil)fenil)(4-metoxibencil)amino)butanoato de tert-butilo



- 5 2-Fluoro-4-(trifluorometil)benzaldehído (1.0 equiv.), 4-((4-metoxibencil)amino)butanoato de tert-butilo (1.2 equiv.) (preparó mediante métodos conocidos, por ejemplo, como se describe en WO2007/097470), tolueno (10X Vol), y carbonato de potasio (3.0 equiv.) se combinaron y calentaron a 100°C durante por lo menos 12 h. La mezcla de reacción se enfrió y se trató con EtOAc (~35X Vol) y agua (~34X Vol). La capa orgánica se eliminó, y
- 10 la capa acuosa se extrajo con EtOAc (~34X Vol). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio, y el agente de secado se eliminó mediante filtración. El filtrado se concentró bajo presión reducida, y el residuo se purificó mediante cromatografía de columna para proporcionar 4-((2-formil-5-(trifluorometil)fenil)(4-metoxibencil)amino)butanoato de tert-butilo como un aceite amarillo en 50% de
- 15 rendimiento. ¹H RMN (300 MHz, Cloroformo-*d*) δ 10.37 (s, 1H), 7.89 (d, *J* = 7.8Hz, 1H), 7.33 (d, *J* = 8.4Hz, 2H), 7.06 (d, *J* = 8.7Hz, 2H), 6.81 (d, *J* = 8.7Hz, 2H), 4.29 (s, 2H), 3.78 (s, 3H), 3.17-3.12 (m, 2H), 2.21-2.16 (m, 2H), 1.86-1.77 (m, 2H), 1.46 (s, 9H).

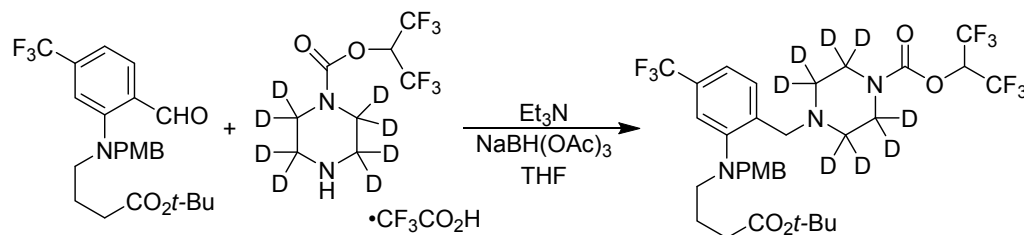
Etapa 1 (síntesis alternativa): Síntesis de 4-((2-formil-5-(trifluorometil)fenil)(4-metoxibencil)amino)butanoato de tert-butilo



20

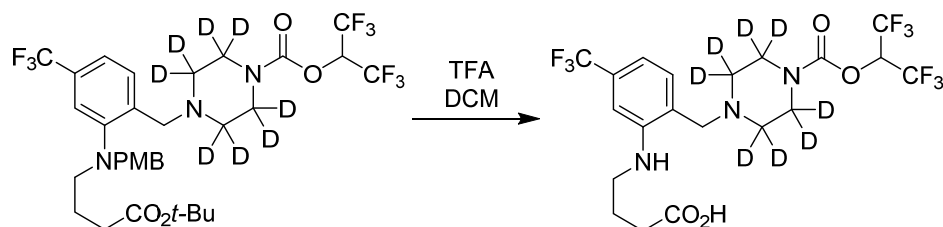
- 2-Fluoro-4-(trifluorometil)benzaldehído (1.0 equiv.), 4-((4-metoxibencil)amino)butanoato de tert-butilo (1.2 equiv.), acetonitrilo (24X Vol), y bicarbonato de sodio (3.0 equiv.) se combinaron y calentaron a ~80°C durante por lo menos 12 h. Se agregó una porción de bicarbonato de sodio adicional (2.0 equiv.) y la tanda se calentó durante ~80°C durante
- 25 por lo menos 12 h. La mezcla de reacción se enfrió, se diluyó con agua (~40X Vol) y acetato de etilo (~40X Vol), y las capas se separaron. La capa orgánica se eliminó, y la capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (~30X Vol). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (~20X Vol) y cloruro de sodio acuoso saturado (~20X Vol). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio, y el agente de secado se
- 30 eliminó mediante filtración. El agente de secado se enjuagó con acetato de etilo (~40X Vol). El filtrado y el enjuague se concentraron bajo presión reducida a un aceite, y el residuo se purificó mediante cromatografía de columna para proporcionar Compuesto 9 como un aceite amarillo en ~51% de rendimiento.

Etapa 2: Síntesis de 4-(2-((4-(tert-butoxi)-4-oxobutil)(4-metoxibencil)amino)-4-(trifluorometil)bencil)piperazina-1-carboxilato de 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ilo-2,2,3,3,5,5,6,6- d_8



- 5 Se cargó un matraz con piperazina-1-carboxilato de 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ilo-2,2,3,3,5,5,6,6- d_8 ; 2,2,2-ácido trifluoroacético (1.0 equiv.), 4-((2-formil-5-(trifluorometil)fenil)(4-metoxibencil)amino)butanoato de tert-butilo (1.05 equiv.), THF (~13X Vol), y trietilamina (1.15 equiv.). Los contenidos se agitaron a temperatura ambiente durante por lo menos 1 h. La mezcla de reacción se trató en forma de porciones con triacetoxiborohidruro de sodio (1.75 equiv.) y se agitó durante por lo menos 12 h. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc, se lavó con agua y solución de cloruro de sodio acuosa saturada. La capa orgánica se concentró y purificó mediante cromatografía de columna para obtener 4-(2-((4-(tert-butoxi)-4-oxobutil)(4-metoxibencil)amino)-4-(trifluorometil)bencil)piperazina-1-carboxilato de 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ilo-2,2,3,3,5,5,6,6- d_8 como un aceite amarillo en 93-98% de rendimiento. ^1H RMN (300 MHz, Cloroformo- d) δ 7.62 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.32 (d, J = 4.5 Hz, 2H), 7.10 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 6.83-6.78 (m, 2H), 5.76 (sept, J = 6.3 Hz, 1H), 4.02 (s, 2H), 3.78 (s, 3H), 3.66 (s, 2H), 2.93 (t, J = 7.4 Hz, 2H), 2.16 (t, J = 6.9 Hz, 2H), 1.71-1.61 (m, 2H), 1.38 (s, 9H); MS (ESI, m/z): 724.30 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

- 20 Etapa 3: Síntesis de ácido 4-(2-((4-(((1,1,1,3,3,3-Hexafluoropropan-2-il)oxi)carbonil)piperazin-1-il-2,2,3,3,5,5,6,6- d_8)metil)-5-(trifluorometil)fenil)amino)butanoico



- 4-(2-((4-(tert-butoxi)-4-oxobutil)(4-metoxibencil)amino)-4-(trifluorometil)bencil)piperazina-1-carboxilato de 1,1,1,3,3,3-Hexafluoropropan-2-ilo-2,2,3,3,5,5,6,6- d_8 (1 equiv.) en DCM (15X Vol) se trató con TFA (3X Vol). La mezcla de reacción se agitó durante por lo menos 5 h. La mezcla de reacción se trató con agua helada (33X Vol), se enfría a 0-5°C y se trató con hidróxido de sodio acuoso 3 N hasta que se obtuvo pH 8. La mezcla de reacción se extrajo con DCM, y la capa orgánica se lavó con solución de cloruro de sodio acuosa saturada y se secó sobre sulfato de sodio. La tanda se filtró, y el filtrado se concentró a un aceite bajo presión reducida. El aceite se purificó mediante cromatografía de columna para obtener ácido 4-(2-((4-(((1,1,1,3,3,3-Hexafluoropropan-2-il)oxi)carbonil)piperazin-1-il-2,2,3,3,5,5,6,6- d_8)metil)-5-(trifluorometil)fenil)amino)butanoico en 45-65% de rendimiento. Alternativamente, el aceite se puede purificar mediante cromatografía de fase inversa, y se pueden combinar las fracciones deseadas, se extrajo con DCM, se secó sobre sulfato de sodio, se filtró para eliminar el agente de secado, y se concentró bajo presión reducida para obtener ácido 4-(2-((4-(((1,1,1,3,3,3-Hexafluoropropan-2-il)oxi)carbonil)piperazin-1-il-2,2,3,3,5,5,6,6- d_8)metil)-5-(trifluorometil)fenil)amino)butanoico

en 40-50% de rendimiento. ¹H RMN (300 MHz, Metanol-*d*₄) δ 7.14 (d, *J* = 7.0 Hz, 1H), 6.85-6.81 (m, 2H), 6.13 (sept, *J* = 6.3 Hz, 1H), 3.57 (s, 2H), 3.22 (t, *J* = 6.7 Hz, 2H), 2.49-2.40 (m, 2H), 1.97 (quin, *J* = 6.9 Hz, 2H); HRMS (ESI, *m/z*): 548.2036 [M+H]⁺.

II. Evaluación biológica

- 5 Los compuestos se probaron para evaluar su actividad de MAGL y de serina hidrolasa utilizando los siguientes ensayos in vitro e in vivo.

Perfil de proteínas basado en la actividad competitiva in vitro (humano)

- 10 Se preincubaron proteomas (corteza prefrontal humana o fracciones de la membrana celular) (50 µL, 1.0-2.0 mg/ml de concentración de proteína total) con concentraciones variables de inhibidores a 37°C. Después de 30 minutos, se agregó FP-Rh o JW912 (1.0 µL, 50 µM en DMSO) y la mezcla se incubó durante otros 30 minutos a temperatura ambiente. Las reacciones se inactivaron con tampón de carga de SDS (15 µL - 4X) y se ejecutaron en SDS-PAGE. Tras la obtención de imágenes del gel, se determinó la
- 15 actividad de serina hidrolasa al medir la intensidad de las bandas de gel correspondientes a MAGL utilizando el software ImageJ 1.49k. Los datos de IC₅₀ de este ensayo se muestran en la Tabla 8.

Tabla 8

Ejemplo	MAGL Humano (IC ₅₀)	Ejemplo	MAGL Humano (IC ₅₀)
1	***	5	***
2	***	6	***
3	***	7	***
4	***		

*** IC₅₀ es menor de 100 nM

- 20 Perfil de proteínas basado en la actividad competitiva in vitro (ratón)

Se preincubaron proteomas (fracción de membrana de cerebro de ratón o lisados celulares) (50 µL, 1.0 mg/mL de concentración de proteína total) con concentraciones variables de inhibidores a 37°C. Después de 30 min, se agregó FP-Rh (1.0 µL, 50 µM en DMSO) y la mezcla se incubó durante otros 30 min a 37°C. Las reacciones se inactivaron

- 25 con tampón de carga de SDS (50 µL - 4X) y se ejecutaron en SDS-PAGE. Luego de la formación de imágenes del gel, se determinó la actividad de la serina hidrolasa al medir la intensidad de las bandas de gel correspondientes a MAGL utilizando el software ImageJ 1.49k.

- 30 Preparación de proteomas cerebrales de ratones a partir de ratones tratados con inhibidores

Los inhibidores se administraron a C57Bl/6J de tipo silvestre mediante sonda oral en un vehículo de polietilenglicol. Cada animal se sacrificó 4 h después de la administración y los proteomas cerebrales se prepararon y analizaron de acuerdo con métodos

- 35 previamente establecidos (Véase Niphakis, MJ, et al. (2011) ACS Chem. Neurosci. and Long, JZ, et al. Nat. Chem. Biol. 5: 37-44). Los datos de porcentaje de inhibición de este ensayo se muestran en la Tabla 9.

Tabla 9

Ejemplo	MAGL % de inhibición en 5 mg/kg (Ratón)	Ejemplo	MAGL % de inhibición en 5 mg/kg (Ratón)
1	###	5	NT
2	##	6	NT
3	##	7	##
4	###		

El % de inhibición: ### es > 75%; ## está entre 25 y 75%; # es < 25%; NT no está probado