

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 386 760**

51 Int. Cl.:
C07C 235/60 (2006.01)
C07C 235/62 (2006.01)
A61K 31/166 (2006.01)
A61P 25/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 96 Número de solicitud europea: **09781410 .7**
96 Fecha de presentación: **03.08.2009**
97 Número de publicación de la solicitud: **2323971**
97 Fecha de publicación de la solicitud: **25.05.2011**

54 Título: **Derivados salicilamida como moduladores nicotínicos alfa 7**

30 Prioridad:
12.08.2008 US 88108 P

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
29.08.2012

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
29.08.2012

73 Titular/es:
F. Hoffmann-La Roche AG
Grenzacherstrasse 124
4070 Basel, CH

72 Inventor/es:
ELWORTHY, Todd Richard

74 Agente/Representante:
Isern Jara, Jorge

ES 2 386 760 T3

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

DESCRIPCIÓN

Derivados salicilamida como moduladores nicotínicos $\alpha 7$

5 CAMPO DE LA INVENCION

La presente invención se refiere a receptores nicotínicos de la acetilcolina (nAChR) y en particular a moduladores alostéricos positivos del subtipo $\alpha 7$ de los nAChR, y a métodos de preparación y utilización de dichos compuestos.

10 ANTECEDENTES DE LA INVENCION

Los receptores nicotínicos de la acetilcolina (nAChR) son miembros de la familia de canales iónicos activados por ligando. En estado activado, la conductancia de los iones a través de los canales iónicos nicotínicos se incrementa. El receptor nicotínico $\alpha 7$ (nAChR $\alpha 7$) forma un canal homopentamérico *in vitro* que es altamente permeable a los cationes calcio. Cada nAChR $\alpha 7$ presenta cuatro dominios transmembranales, conocidos como M1, M2, M3 y M4. Se ha sugerido que el dominio M2 forma la pared de revestimiento del canal. La alineación de secuencias demuestra que nAChR $\alpha 7$ se encuentra evolutivamente muy conservado. El dominio M2 de revestimiento del canal es idéntico en secuencia proteínica en pollo y ser humano. El receptor nAChR $\alpha 7$ se describe en Revah *et al.*, Nature 353:846-849, 1991; Galzi *et al.*, Nature 359:500-505, 1992; Fucile *et al.* PNAS 97(7):3643-3648, 2000; Briggs *et al.*, Eur. J. Pharmacol. 366 (2-3):301-308, 1999; y Gopalakrishnan *et al.*, Eur. J. Pharmacol. 290 (3):237-246, 1995.

El canal nAChR $\alpha 7$ se expresa en diversas regiones cerebrales y se cree que participa en muchos procesos biológicos importantes en el sistema nervioso central (SNC), incluyendo el aprendizaje, la memoria y la atención (Levin *et al.*, Psychopharmacology 138:217-230, 1998). El nAChR $\alpha 7$ se localiza en terminales tanto presinápticos como postsinápticos y se ha sugerido que participa en la modulación de la transmisión sináptica. Se ha demostrado que los agonistas de nAChR $\alpha 7$ mejoran la atención y la cognición en la enfermedad de Alzheimer y en los trastornos de déficit de atención (Wilens *et al.*, Am. J. Psychiatry 156(12):1931-1937, 1999).

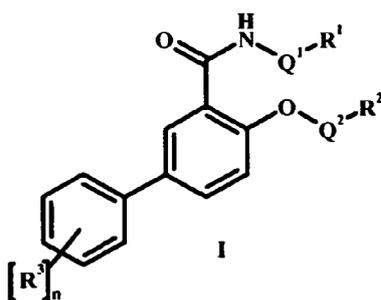
Los efectos analgésicos de la nicotina se han conocido desde hace mucho tiempo. Se ha demostrado que los agonistas del receptor nAChR $\alpha 7$ modulan la producción de citoquinas proinflamatorias, incluyendo las interleuquinas (ILs), el factor de necrosis tumoral (TNF) α y la caja del grupo de alta movilidad (HMGB-1) y que inhiben la señalización inflamatoria en el SNC (de Jonge *et al.*, Br. J. Pharmacol., 1-15, 2007). El receptor nAChR $\alpha 7$ presenta un papel en la modulación de la transmisión del dolor del SNC, y los agonistas de nAChR $\alpha 7$ se ha demostrado que presentan un efecto antinociceptivo en un modelo de dolor agudo (Damaj *et al.*, Neuropharmacol., 39:2785-2791, 2000).

Debido a que la acetilcolina (ACh) es un agonista endógeno del nAChR $\alpha 7$, los agonistas que actúan en el mismo sitio que ACh pueden estimular, y posiblemente bloquear, la actividad de receptor mediante procesos de desensibilización y bloqueo competitivo (Forman *et al.*, Biophysical J. 54(1):149-158, 1988) y conducir a una inactivación prolongada del receptor (Buisson *et al.*, J. Neurosci. 21(6):1819-1829, 2001). La desensibilización limita el periodo durante el que el canal iónico sigue activado durante la aplicación del agonista. De esta manera, el incremento de la actividad de nAChR $\alpha 7$ proporcionado por dichos agonistas también incrementará la competición con ACh, y por lo tanto limitará la utilidad de los agonistas como fármacos.

Los moduladores alostéricos positivos del canal del receptor nicotínico $\alpha 7$ incrementan la actividad de la ACh y de otros agonistas del receptor nicotínico $\alpha 7$. Los moduladores alostéricos positivos activan el nAChR $\alpha 7$ en el caso de que se encuentre un nivel suficiente de ACh en el sistema nervioso central. De esta manera, los moduladores alostéricos positivos de los nAChRs $\alpha 7$ resultan útiles para el tratamiento del SNC, el dolor y las enfermedades o condiciones inflamatorias, para regular las funciones del SNC, tales como la cognición, el aprendizaje, el humor, las emociones y la atención, y para controlar la producción de las citoquinas proinflamatorias asociadas con el dolor y las condiciones inflamatorias. Los agonistas del receptor nicotínico $\alpha 7$ como potenciales fármacos terapéuticos para la esquizofrenia se conocen, por ejemplo, de Hashimoto *et al.*, Curr. Med. Chem. 5:171-184, 2005. De acuerdo con lo anteriormente expuesto, existe una necesidad de nuevos moduladores alostéricos positivos del canal del receptor nicotínico $\alpha 7$.

55 DESCRIPCIÓN RESUMIDA DE LA INVENCION

La solicitud proporciona un compuesto de Fórmula I:



en la que:

- 5 Q^1 es $[CH_{2,q}]$;
 q es 0, 1 ó 2;
 Q^2 es $[CH_{2,r}]$;
 r es 1 ó 2;
 R^1 es $R^{1'}$ o $R^{1''}$;
 $R^{1'}$ es fenilo opcionalmente sustituido con halógeno;
 $R^{1''}$ es cicloalquilo opcionalmente sustituido con alquilo;
10 R^2 es $R^{2'}$ o $R^{2''}$;
 $R^{2'}$ es fenilo opcionalmente sustituido con alcoxi inferior;
 $R^{2''}$ es cicloalquilo;
15 R^3 es alcoxi inferior o alquilo inferior; y
 n es 0, 1 ó 2.

- En una realización de Fórmula I, Q^1 es metileno.
20 En una realización de Fórmula I, R^1 es $R^{1''}$.
En una realización de Fórmula I, Q^1 es metileno y R^1 es $R^{1''}$.
En una realización de Fórmula I, $R^{1''}$ es ciclopropilo.
25 En una realización de Fórmula I, $R^{1''}$ es ciclopropilo y Q^1 es metileno.
En una realización de Fórmula I, Q^2 es metileno.
30 En una realización de Fórmula I, R^2 es fenilo.
En una realización de Fórmula I, R^2 es fenilo y Q^2 es metileno.
En una realización de Fórmula I, R^2 es 4-metoxi-fenilo.
35 En una realización de Fórmula I, q es 0.
En una realización de Fórmula I, R^1 es ciclopentilo.
40 En una realización de Fórmula I, q es 0 y R^1 es ciclopentilo.
En una realización de Fórmula I, Q^2 es etileno.
En una realización de Fórmula I, R^2 es fenilo.
45 En una realización de Fórmula I, R^2 es fenilo y Q^2 es etileno.
En una realización de Fórmula I, n es 2.
50 En una realización de Fórmula I, cada R^3 es, independientemente, metilo o metoxi.
En una realización de Fórmula I, n es 2 y cada R^3 es, independientemente, metilo o metoxi.

- En una realización de Fórmula I, Q¹ es etileno.
- En una realización de Fórmula I, R¹ es R^{1'}.
- 5 En una realización de Fórmula I, Q¹ es etileno y R¹ es R^{1'}.
- En una realización de Fórmula I, R^{1'} es 2-fluoro-fenilo.
- 10 En una realización de Fórmula I, Q¹ es etileno y R^{1'} es 2-fluoro-fenilo.
- En una realización de Fórmula I, Q² es metileno.
- En una realización de Fórmula I, R² es R^{2'}.
- 15 En una realización de Fórmula I, Q² es metileno y R² es R^{2'}.
- En una realización de Fórmula I, R² es R^{2''}.
- En una realización de Fórmula I, Q² es metileno y R² es R^{2''}.
- 20 En una realización de Fórmula I, n es 1.
- En una realización de Fórmula I, R³ es metoxi.
- 25 En una realización de Fórmula I, n es 1 y R³ es metoxi.
- En una realización de Fórmula I, n es 2.
- En una realización de Fórmula I, cada R³ es, independientemente, metilo o metoxi.
- 30 En una realización de Fórmula I, n es 2 y cada R³ es, independientemente, metilo o metoxi.
- En una realización de Fórmula I, R² es R^{2''}, n es 2 y cada R³ es, independientemente, metilo o metoxi.
- 35 En una realización de Fórmula I, Q² es metileno, n es 2 y cada R³ es, independientemente, metilo o metoxi.
- En una realización de Fórmula I, R² es R^{2''}, Q² es metileno, n es 2 y cada R³ es, independientemente, metilo o metoxi.
- 40 En una realización de Fórmula I, q es 0.
- En una realización de Fórmula I, R¹ es R^{1''}.
- En una realización de Fórmula I, q es 0 y R¹ es R^{1''}.
- 45 En una realización de Fórmula I, R^{1''} es 1-etinil-ciclohexilo.
- En una realización de Fórmula I, q es 0 y R^{1''} es 1-etinil-ciclohexilo.
- 50 En una realización de Fórmula I, Q² es metileno.
- En una realización de Fórmula I, R² es ciclopropilo.
- En una realización de Fórmula I, Q² es metileno y R² es ciclopropilo.
- 55 En una realización de Fórmula I, R² es ciclopropilo, n es 2 y cada R³ es, independientemente, metilo o metoxi.
- En una realización de Fórmula I, Q² es metileno, R² es ciclopropilo, n es 2 y cada R³ es, independientemente, metilo o metoxi.
- 60 La solicitud también proporciona un compuesto de Fórmula I seleccionado de entre el grupo que consiste de:

ciclopropilmetil-amida de ácido 4-benciloxi-2'-metoxi-bifenil-3-carboxílico, [2-(2-fluoro-fenil)-etil]-amida de ácido 4-benciloxi-2'-metoxi-bifenil-3-carboxílico, ciclopentilamida de ácido 4'-metoxi-2'-metil-4-

fenetiloxi-bifenil-3-carboxílico, [2-(2-fluorofenil)-etil]-amida de ácido 4'-metoxi-2'-metil-4-fenetiloxi-bifenil-3-carboxílico, ciclopropilmetil-amida de ácido 4'-metoxi-4-(4-metoxi-benciloxi)-2'-metil-bifenil-3-carboxílico, (1-etinil-ciclohexil)-amida de ácido 4-ciclopropilmetoxi-4'-metoxi-2'-metil-bifenil-3-carboxílico y [2-(2-fluorofenil)-etil]-amida de ácido 4-ciclopropilmetoxi-4'-metoxi-2'-metil-bifenil-3-carboxílico.

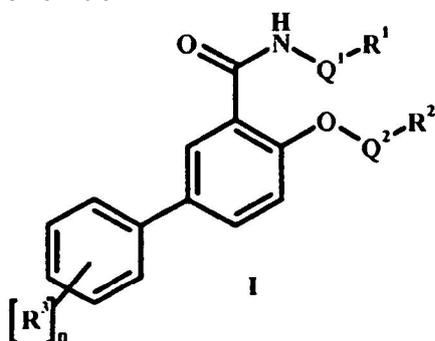
La solicitud también proporciona un método para mejorar la cognición en un sujeto que lo necesita, comprendiendo dicho método la administración en dicho sujeto de una cantidad efectiva de un compuesto de Fórmula I.

La solicitud también proporciona el método anteriormente indicado, en el que dicho sujeto presenta la enfermedad de Alzheimer.

La solicitud también proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto de Fórmula I mezclada con por lo menos un portador, diluyente o excipiente farmacéuticamente aceptable.

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION

La solicitud proporciona compuestos de Fórmula I:



en la que Q¹, Q², R¹, R², R³ y n se definen tal como se indica en la presente memoria. También se proporcionan composiciones farmacéuticas, métodos de utilización y métodos de preparación de los compuestos de la invención.

Definiciones

A menos que se indique lo contrario, los términos siguientes utilizados en la presente solicitud, incluyendo la memoria y las reivindicaciones, presentan las definiciones proporcionadas posteriormente. Debe indicarse que, tal como se utiliza en la memoria y en las reivindicaciones adjuntas, las formas singulares "un", "una" y "el" o "la" incluyen los referentes plurales, a menos que el contexto indique claramente lo contrario.

El término "agonista" se refiere a un compuesto que incrementa la actividad de otro compuesto o sitio receptor.

El término "alquilo" se refiere a la fracción hidrocarburo saturada lineal o ramificada monovalente, que consiste únicamente de átomos de carbono e hidrógeno, que presenta entre uno y doce átomos de carbono. La expresión "alquilo inferior" se refiere a un grupo alquilo con uno a seis átomos de carbono, es decir, alquilo C₁-C₆. Entre los ejemplos de grupos alquilo se incluyen, aunque sin limitarse a ellos, metilo, etilo, propilo, isopropilo, isobutilo, sec-butilo, terc-butilo, pentilo, n-hexilo, octilo, dodecilo y similares. La expresión "alquilo ramificado" se refiere a isopropilo, isobutilo, terc-butilo.

El término "alquilenilo" o "alquilenilo" se refiere a un radical hidrocarburo divalente saturado lineal con uno a seis átomos de carbono o un radical hidrocarburo divalente saturado ramificado con tres a seis átomos de carbono, por ejemplo metileno, etileno, 2,2-dimetiletileno, propileno, 2-metilpropileno, butileno, pentileno y similares.

El término "alcoxi" se refiere a una fracción de fórmula -OR, en la que R es una fracción alquilo tal como se define en la presente memoria. Entre los ejemplos de fracciones alcoxi se incluyen, aunque sin limitarse a ellas, metoxi, etoxi, isopropoxi, terc-butoxi y similares. La expresión "alcoxi inferior" se refiere a una fracción de fórmula -OR, en la que R es una fracción alquilo inferior tal como se define en la presente memoria. Entre los ejemplos de fracciones de alcoxi inferior se incluyen, aunque sin limitarse a ellas, metoxi, etoxi, isopropoxi, terc-butoxi y similares.

El término "alquinilo", solo o en combinación con otros grupos, se refiere a un residuo hidrocarburo de cadena lineal o ramificada que comprende un triple enlace y hasta 12, preferentemente hasta 6 átomos de carbono, tal como, por ejemplo, etinilo ó 2-propinilo.

El término "amino" se refiere a una fracción de fórmula -NRR', en la que R y R' son, cada uno independientemente, hidrógeno o alquilo tal como se define en la presente memoria.

El término "antagonista" se refiere a un compuesto que reduce o evita la acción de otro compuesto o sitio receptor.

El término "arilo" se refiere a una fracción hidrocarburo aromático cíclico monovalente de un anillo aromático monocíclico, bicíclico o tricíclico. El grupo arilo puede sustituirse opcionalmente tal como se define en la presente memoria. Entre los ejemplos de fracciones arilo se incluyen, aunque sin limitarse a ellos, fenilo, naftilo, fenantrilo, fluorenilo, indenilo, pentalenilo, azuleno, oxidifenilo, bifenilo, metilendifenilo, aminodifenilo, difenilsulfidilo, difenilsulfonilo, difenilisopropilidenilo, benzodioxanilo, benzofuranilo, benzodioxililo, benzopirano, benzoxazinilo, benzoxazinonilo, benzopiperadinilo, benzopiperazinilo, benzopirrolidinilo, benzomorfolino, metilendioxifenilo, etilendioxifenilo y similares, incluyendo los derivados parcialmente hidrogenados de los mismos, cada uno de los cuales puede encontrarse opcionalmente sustituido. El arilo preferente incluye fenilo opcionalmente sustituido y naftilo opcionalmente sustituido. Un arilo preferente es fenilo opcionalmente sustituido.

Los términos "arilalquilo" y "aralquilo", que pueden utilizarse intercambiamente, se refieren a un radical R^aR^b , en el que R^a es un grupo alquileo y R^b es un grupo arilo tal como se define en la presente memoria; por ejemplo, los fenilalquilos, tales como bencilo, feniletilo, 3-(3-clorofenil)-2-metilpentilo y similares, son ejemplos de arilalquilo.

El término "cicloalquilo" se refiere a una fracción carbocíclica saturada monovalente que consiste de anillos monocíclicos o bicíclicos. El cicloalquilo puede sustituirse opcionalmente con uno o más sustituyentes, en el que cada sustituyente es, independientemente, hidroxilo, alquilo, alcoxi, halo, haloalquilo, amino, monoalquilamino o dialquilamino, a menos que se indique específicamente lo contrario. Entre los ejemplos de fracciones cicloalquilo se incluyen, aunque sin limitarse a ellos, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo y similares, incluyendo derivados parcialmente insaturados de los mismos.

El término "cicloalquilalquilo" se refiere a una fracción de fórmula -R'-R'', en la que R' es alquileo y R'' es cicloalquilo tal como se define en la presente memoria.

El término "heteroalquilo" se refiere a un radical alquilo tal como se define en la presente memoria, incluyendo un alquilo C₄-C₇ ramificado, en el que uno, dos o tres átomos de hidrógeno han sido sustituido con un sustituyente seleccionado independientemente de entre el grupo que consiste de OR³, -NR^bR^c y -S(O)_nR^d (en el que n es un número entero entre 0 y 2), en donde el punto de unión del radical heteroalquilo es mediante un átomo de carbono, en el que R^a es hidrógeno, acilo, alquilo, cicloalquilo o cicloalquilalquilo; R^b y R^c son, independientemente, hidrógeno, acilo, alquilo, cicloalquilo o cicloalquilalquilo, y en el caso de que n sea 1 ó 2, R^d es alquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, amino, acilamino, monoalquilamino o dialquilamino. Entre los ejemplos representativos se incluyen, aunque sin limitarse a ellos, 2-hidroxietilo, 3-hidroxipropilo, 2-hidroximetilpropilo, 2,3-dihidroxipropilo, 1-hidroximetilpropilo, 3-hidroxibutilo, 2,3-dihidroxibutilo, 2-hidroximetilpropilo, 2-aminoetilo, 3-aminopropilo, 2-metilsulfonietilo, aminosulfonietilo, aminosulfonilpropilo, metilaminosulfonilpropilo, metilaminosulfonilpropilo y similares.

El término "heteroarilo" se refiere a un radical monocíclico, bicíclico o tricíclico de 5 a 12 átomos anulares que presenta por lo menos un anillo aromático que contiene uno, dos o tres heteroátomos anulares seleccionados de entre N, O o S, siendo C el resto de los átomos anulares, en donde el punto de unión del radical heteroarilo se encuentra en un anillo aromático. El anillo heteroarilo puede sustituirse opcionalmente tal como se define en la presente memoria. Entre los ejemplos de fracciones heteroarilo se incluyen, aunque sin limitarse a ellos, imidazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo, pirazinilo, tienilo, tiofenilo, furanilo, piranilo, piridinilo, pirrolilo, pirazolilo, pirimidilo, quinolinilo, isoquinolinilo, benzofurilo, benzofuranilo, benzotiofenilo, benzotiofuranilo, benzimidazolilo, benzoxazolilo, benzoxadiazolilo, benzotiazolilo, benzotiadiazolilo, benzopirano, indolilo, isoindolilo, triazolilo, triazinilo, quinoxalinilo, purinilo, quinazolinilo, quinolizínico, naftiridinilo, pteridinilo, carbazolilo, azepinilo, diazepinilo, acridinilo y similares, incluyendo derivados parcialmente hidrogenados de los mismos, cada uno de los cuales puede sustituirse opcionalmente. Entre los heteroarilos preferentes se incluyen indolilo, piridinilo, pirimidinilo, tienilo, furanilo, pirrolilo, imidazolilo y pirazolilo, cada uno de los cuales puede sustituirse opcionalmente.

Los términos "heteroarilalquilo" y "heteroaralquilo", que pueden utilizarse intercambiamente, se refieren a un radical R^aR^b , en el que R^a es un grupo alquileo y R^b es un grupo heteroarilo tal como se define en la presente memoria.

Los términos "halo" y "halógeno", que pueden utilizarse intercambiamente, se refieren a un sustituyente fluoro, cloro, bromo o yodo.

El término "haloalquilo" se refiere a alquilo tal como se define en la presente memoria en el que uno o más hidrógenos han sido sustituidos con el mismo halógeno o halógenos diferentes. Entre los haloalquilos ejemplares se

incluyen $-\text{CH}_2\text{Cl}$, $-\text{CH}_2\text{CF}_3$, $-\text{CH}_2\text{CCl}_3$, perfluoroalquilo (por ejemplo $-\text{CF}_3$) y similares.

5 El término "heterociclilo" o "heterocicloalquilo" se refiere a una fracción saturada monovalente, que consiste de uno a tres anillos, que incorpora uno, dos, tres o cuatro heteroátomos (seleccionados de entre nitrógeno, oxígeno o azufre). El anillo heterociclilo puede sustituirse opcionalmente tal como se define en la presente memoria. Entre los ejemplos de fracciones heterociclilo se incluyen, aunque sin limitarse a ellos, piperidinilo, piperazinilo, homopiperazinilo, azepinilo, pirrolidinilo, pirazolidinilo, imidazolinilo, imidazolidinilo, piridinilo, piridazinilo, pirimidinilo, oxazolidinilo, isoxazolidinilo, morfolinilo, tiazolidinilo, isotiazolidinilo, quinuclidinilo, quinolinilo, isoquinolinilo, bencimidazolilo, tiadiazolidinilo, benzotiazolidinilo, benzoazolidinilo, dihidrofurilo, tetrahydrofurilo, dihidropiranilo, tetrahidropiranilo, tiamorfolinilo, tiamorfolinilsulfóxido, tiamorfolinilsulfona, dihidroquinolinilo, dihidroisoquinolinilo, tetrahydroquinolinilo, tetrahydroisoquinolinilo opcionalmente sustituidos y similares.

15 La expresión "opcionalmente sustituido", utilizada en asociación con "arilo", "fenilo", "heteroarilo" (incluyendo indolilo, tal como indol-1-ilo, indol-2-ilo e indol-3-ilo, 2,3-dihidroindolo, tal como 2,3-dihidroindol-1-ilo, 2,3-dihidroindol-2-ilo y 2,3-dihidroindol-3-ilo, indazolilo, tal como indazol-1-ilo, indazol-2-ilo e indazol-3-ilo; bencimidazolilo, tal como bencimidazol-1-ilo y bencimidazol-2-ilo; benzofuranilo, tal como benzofurán-2-ilo y benzofurán-3-ilo; benzotiofenilo, tal como benzotiofén-2-ilo y benzotiofén-3-ilo, benzoxazol-2-ilo, benzotiazol-2-ilo, tienilo, furanilo, piridinilo, pirimidinilo, piridazinilo, pirazinilo, oxazolilo, tiazolilo, isoxazolilo, isotiazolilo, imidazolilo, pirazolilo y quinolinilo) o "heterociclilo" se refieren a un arilo, fenilo, heteroarilo o heterociclilo que se sustituye opcionalmente de manera independiente con uno a cuatro sustituyentes, preferentemente uno o dos sustituyentes, seleccionados de entre alquilo, cicloalquilo, alcoxi, halo, haloalquilo, haloalcoxi, ciano, nitro, heteroalquilo, amino, monoalquilamino, dialquilamino, hidroxialquilo, alcoxialquilo, alquilsulfonilo, alquilsulfonamido, benciloxi, cicloalquilalquilo, cicloalcoxi, cicloalquilalcoxi, alquilsulfonilo, tienilo opcionalmente sustituido, pirazolilo opcionalmente sustituido, piridinilo opcionalmente sustituido, morfolinocarbonilo, $-(\text{CH}_2)_q-\text{S}(\text{O})_r\text{R}^f$, $-(\text{CH}_2)_q-\text{NR}^g\text{R}^h$; $-(\text{CH}_2)_q-\text{C}(=\text{O})-\text{NR}^g\text{R}^h$; $-(\text{CH}_2)_q-\text{C}(=\text{O})-\text{C}(=\text{O})-\text{NR}^g\text{R}^h$; $-(\text{CH}_2)_q-\text{SO}_2-\text{NR}^g\text{R}^h$; $-(\text{CH}_2)_q-\text{N}(\text{R}^f)-\text{C}(=\text{O})-\text{R}^i$; $-(\text{CH}_2)_q-\text{C}(=\text{O})-\text{R}^i$; or $-(\text{CH}_2)_q-\text{N}(\text{R}^f)-\text{SO}_2-\text{R}^g$; en los que q es 0 ó 1, r es 0 a 2, R^f , R^g y R^h son, cada uno independientemente, hidrógeno o alquilo, y cada R^i es, independientemente, hidrógeno, alquilo, hidroxilo o alcoxi. Entre determinados sustituyentes opcionales preferentes para "arilo", "fenilo", "heteroarilo", "cicloalquilo" o "heterociclilo" se incluyen alquilo, halo, haloalquilo, alcoxi, ciano, amino, aminosulfonilo y alquilsulfonilo. Son sustituyentes más preferentes, metilo, fluoro, cloro, trifluorometilo, metoxi, amino, aminosulfonilo y metanosulfonilo.

35 La expresión "grupo saliente" se refiere al grupo que presenta el significado convencionalmente asociado al mismo en la química orgánica sintética, es decir, un átomo o grupo desplazable bajo condiciones de reacción de sustitución. Entre los ejemplos de grupos salientes se incluyen, aunque sin limitarse a ellos, halógeno, alcanosulfonilo o arilenosulfonilo, tal como metanosulfonilo, etanosulfonilo, tiometilo, bencenosulfonilo, tosilo y tienilo, dihalofosfinoilo, benciloxi opcionalmente sustituido, isopropilo, aciloxi y similares.

40 El término "modulador" se refiere a una molécula que interactúa con una diana. Entre las interacciones se incluyen, aunque sin limitarse a ellas, agonista, antagonista y similares, tal como se define en la presente memoria.

El término "opcional" u "opcionalmente" se refiere a que el suceso o circunstancia indicado posteriormente puede producirse o no producirse, y a que la descripción incluye casos en los que se produce el suceso o circunstancia y casos en los que no se produce.

45 Las expresiones "enfermedad" y "estado de enfermedad" se refiere a cualquier enfermedad, condición, síntoma, trastorno o indicación.

50 La expresión "solvente orgánico inerte" o "solvente inerte" se refiere a que el solvente es inerte bajo las condiciones de reacción descritas conjuntamente con el mismo, incluyendo, por ejemplo, benceno, tolueno, acetonitrilo, tetrahydrofurano, N,N-dimetilformamida, cloroformo, cloruro de metileno o diclorometano, dicloroetano, éter dietílico, acetato de etilo, acetona, metiletilcetona, metanol, etanol, propanol, isopropanol, terc-butanol, dioxano, piridina y similares. A menos que se indique lo contrario, los solventes utilizados en las reacciones de la presente invención son solventes inertes.

55 La expresión "farmacéuticamente aceptable" se refiere al que resulta útil en la preparación de una composición farmacéutica que es generalmente segura, no tóxica y ni biológicamente ni de otra manera no deseable, e incluye aquella que resulta aceptable para el uso farmacéutico veterinario, así como humano.

60 La expresión "sales farmacéuticamente aceptables" de un compuesto se refiere a sales que son farmacéuticamente aceptables, tal como se define en la presente memoria, y que presentan la actividad farmacológica deseada del compuesto parental. Entre dichas sales se incluyen: sales de adición de ácido formadas con ácidos inorgánicos, tales como ácido hidrocórico, ácido hidrobromico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido fosfórico y similares, o formadas con ácidos orgánicos, tales como ácido acético, ácido bencenosulfónico, ácido benzoico, ácido canforsulfónico, ácido cítrico, ácido etanosulfónico, ácido fumárico, ácido glucoheptónico, ácido glucónico, ácido glutámico, ácido glicólico, ácido hidroxinaftoico, ácido 2-hidroxietanosulfónico, ácido láctico, ácido maleico, ácido

málico, ácido malónico, ácido mandélico, ácido metanosulfónico, ácido mucónico, ácido 2-naftalensulfónico, ácido propiónico, ácido salicílico, ácido succínico, ácido tartárico, ácido p-toluenosulfónico, ácido trimetilacético, y similares; o sales formadas en el caso de que un protón ácido presente en el compuesto parental resulte sustituido por un ión metálico, por ejemplo un ión de metal alcalino, un ión de metal alcalinotérreo o un ión aluminio, o compuestos coordinados con una base orgánica o inorgánica. Entre las bases orgánicas aceptables se incluyen dietanolamina, etanolamina, N-metilglucamina, trietanolamina, trometamina y similares. Entre las bases inorgánicas aceptables se incluyen hidróxido de aluminio, hidróxido de calcio, hidróxido potásico, carbonato sódico e hidróxido sódico. Las sales farmacéuticamente aceptables preferentes son las sales formadas a partir de ácido acético, ácido hidroclicórico, ácido sulfúrico, ácido metanosulfónico, ácido maleico, ácido fosfórico, ácido tartárico, ácido cítrico, sodio, potasio, calcio, cinc y magnesio. Debe entenderse que todas las referencias a sales farmacéuticamente aceptables incluyen formas de adición de solvente (solvatos) o formas cristalinas (polimorfos) tal como se definen en la presente memoria, de la misma sal de adición de ácido.

La expresión "grupo protector" se refiere al grupo que bloquea selectivamente un sitio reactivo en un compuesto multifuncional de manera que puede llevarse a cabo una reacción química selectivamente en otro sitio reactivo desprotegido según el significado asociado convencionalmente al mismo en la química sintética. Determinados procedimientos de la presente invención se basan en los grupos protectores para bloquear los átomos reactivos de nitrógeno y/o oxígeno presentes en los reactivos. Por ejemplo, las expresiones "grupo protector de amino" y "grupo protector de nitrógeno" se utilizan intercambiabilmente en la presente memoria y se refieren a aquellos grupos orgánicos destinados a proteger el átomo de nitrógeno frente a reacciones no deseables durante los procedimientos sintéticos. Entre los grupos protectores de nitrógeno ejemplares se incluyen, aunque sin limitarse a ellos, trifluoroacetilo, acetamido, bencilo (Bn), benciloxicarbonilo (carbobenciloxi, CBZ), p-metoxibenciloxicarbonilo, p-nitrobenciloxicarbonilo, terc-butoxicarbonilo (BOC) y similares. El experto en la materia conocerá cómo seleccionar un grupo por su facilidad de eliminación y por su capacidad de resistir las reacciones siguientes.

El término "solvatos" se refiere a formas de adición de solvente que contienen cantidades estequiométricas o no estequiométricas de solvente. Algunos compuestos presentan una tendencia a atrapar una proporción molar fija de moléculas de solvente en el estado sólido cristalino, formando de esta manera un solvato. En el caso de que el solvente sea agua, el solvato formado es un hidrato; en el caso de que el solvente sea alcohol, el solvato formado es un alcoholato. Los hidratos se forman mediante la combinación de una o más moléculas de agua con una de las sustancias en las que el agua conserva su estado molecular de H₂O, siendo capaz dicha combinación de formar uno o más hidratos.

El término "sujeto" se refiere a mamíferos y a no mamíferos. El término "mamíferos" se refiere a cualquier miembro de la clase Mammalia, incluyendo, aunque sin limitación, seres humanos; primates no humanos, tales como chimpancés y otras especies de simios y monos; animales de granja, tales como vacas, caballos, ovejas, cabras y cerdos; animales domésticos, tales como conejos, perros y gatos; animales de laboratorio, incluyendo roedores, tales como ratas, ratones y cobayas, y similares. Entre los ejemplos de no mamíferos se incluyen, aunque sin limitación, aves y similares. El término "sujeto" no se refiere a ninguna edad o sexo particular.

El término "dolor" y condiciones (estados) de dolor tal como se utilizan en la presente memoria se refieren a dolor asociado a cualquiera de una amplia diversidad de causas, incluyendo, aunque sin limitación, dolor inflamatorio, dolor quirúrgico, dolor visceral, dolor dental, dolor premenstrual, dolor central, dolor debido a quemaduras, migraña o cefaleas en racimo, lesión nerviosa, neuritis, neuralgias, envenenamiento, lesión isquémica, cistitis intersticial, dolor del cáncer, infección vírica, parasitaria o bacteriana, lesiones post-traumáticas (incluyendo fracturas y lesiones deportivas) y dolor asociado a trastornos intestinales funcionales, tales como el síndrome del intestino irritable.

El término "inflamación" se refiere a cualquier proceso patológica caracterizado por la lesión o destrucción de tejidos resultante de reacciones citológicas, reacciones químicas u otras causas. La inflamación puede manifestarse en indicios de dolor, calor, rojez, hinchazón y pérdida de función. Entre las indicaciones de inflamación se incluyen, aunque sin limitación, infecciones bacterianas, fúngicas o víricas, artritis reumatoide, osteoartritis, cirugía, infección de la vejiga o inflamación idiopática de la vejiga, sobreutilización, edad avanzada o deficiencias alimentarias, prostatitis y conjuntivitis.

El término "cognición" se refiere a cualquier proceso mental asociado a la adquisición y conservación del conocimiento. Un "trastorno de la cognición" se refiere a cualquier perturbación del proceso o procesos mentales relacionados con el pensamiento, el razonamiento, el juicio y la memoria. Los trastornos de la cognición pueden resultar o estar asociados a enfermedad de Parkinson, enfermedad de Huntington, ansiedad, depresión, síndrome maníaco-depresivo, psicosis, epilepsia, trastornos obsesivo-compulsivos, trastornos del humor, migraña, enfermedad de Alzheimer, trastornos del sueño, trastornos de la alimentación, tales como la anorexia, la bulimia y la obesidad, los ataques de pánico,

acatisia, trastorno de hiperactividad por déficit de atención (ADHD), trastorno de déficit de atención (ADD), abstinencia por supresión del abuso de drogas, tales como la cocaína, el etanol, la nicotina y las benzodiazepinas; la esquizofrenia, y también trastornos asociados a traumatismos espinales y/o lesiones de la cabeza, tales como la

hidrocefalia.

5 La expresión "cantidad terapéuticamente efectiva" se refiere a una cantidad de un compuesto que, administrada en un sujeto para tratar un estado de enfermedad, resulta suficiente para llevar a cabo dicho tratamiento para el estado de enfermedad. La expresión "cantidad terapéuticamente efectiva" varía dependiendo del compuesto, estado de enfermedad bajo tratamiento, la severidad de la enfermedad bajo tratamiento, la edad y salud relativa del sujeto, la vía y forma de administración, el criterio del médico o veterinario responsable, y otros factores.

10 Las expresiones "aquellos definidos anteriormente" y "aquellos definidos en la presente memoria" en referencia a una variable incorporan como referencia la definición amplia de la variable, así como las definiciones preferentes, más preferentes y todavía más preferentes, en caso de existir.

El término "tratar" o "tratamiento" de un estado de enfermedad incluye:

15 (i) prevenir el estado de enfermedad, es decir, provocar que los síntomas clínicos del estado de enfermedad no se desarrollen en un sujeto que puede encontrarse expuesto o predispuesto al estado de enfermedad pero que todavía no experimenta o manifiesta síntomas del estado de enfermedad.

(ii) inhibir el estado de enfermedad, es decir, detener el desarrollo del estado de enfermedad o de sus síntomas clínicos, o

20 (iii) inhibir el estado de enfermedad, es decir, provocar la regresión temporal o permanente del estado de enfermedad o de sus síntomas clínicos.

(iv)

25 Los términos "tratar", "contactar" y "reaccionar" en referencia a una reacción química se refieren a la adición o mezcla de dos o más reactivos bajo condiciones apropiadas para producir el producto indicado y/o deseado. Debe apreciarse que la reacción que produce el producto indicado y/o deseado puede no resultar necesariamente de manera directa de la combinación de dos reactivos añadidos inicialmente, es decir, puede existir uno o más intermediarios producidos en la mezcla que finalmente conduzcan a la formación del producto indicado y/o deseado.

30 Nomenclatura y estructuras

En general, la nomenclatura utilizada en la presente solicitud se basa en AUTONOM™ v. 4.0, un sistema computarizado del Beilstein Institute para la generación de nomenclatura sistemática de la IUPAC. Las estructuras químicas mostradas en la presente invención se prepararon utilizando el programa ISIS® versión 2.2. Cualquier valencia abierta que aparezca en un átomo de carbono, oxígeno, azufre o nitrógeno en las estructuras de la presente invención indica la presencia de un átomo de hidrógeno.

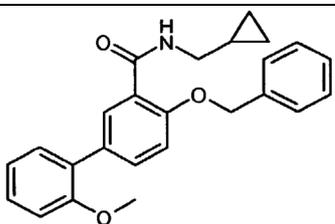
35 En el caso de que se encuentre presente un carbono quiral en una estructura química, se pretende que todos los estereoisómeros asociados con ese carbono quiral se encuentren comprendidos en la estructura.

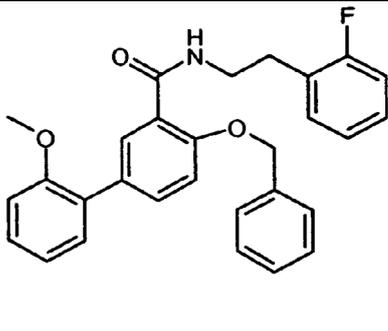
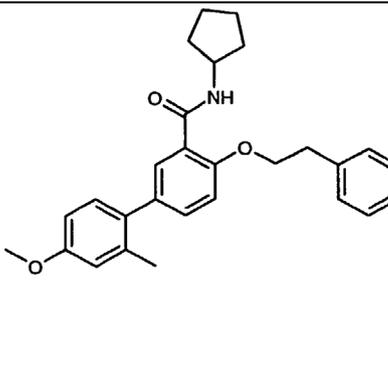
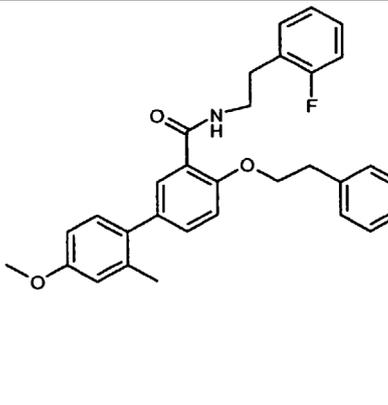
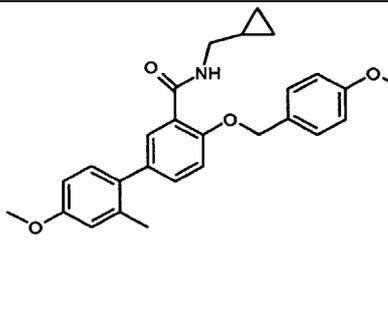
40 Todas las patentes y publicaciones identificadas en la presente memoria se incorporan en la presente memoria como referencia en su totalidad.

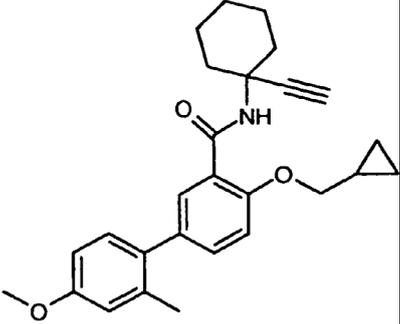
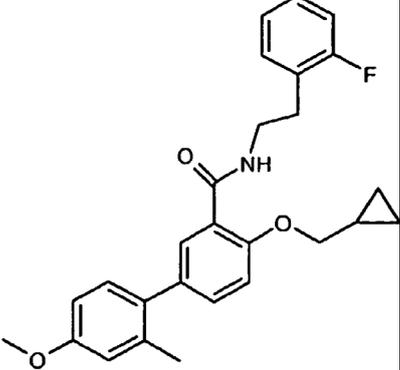
Los compuestos representativos según los métodos de la invención se muestran en la Tabla 1.

45

TABLA 1

Nº	Estructura	Nombre	Ejemplo	lón de la EM (PM)
1-1		Ciclopropilmetil-amida de ácido 4-benciloxi-2'-metoxi-bifenil-3-carboxílico	1	388, M+1 (387)

1-2		[2-(2-fluoro-phenil)-etil]-amida de ácido 4-benciloxi-2'-metoxi-bifenil-3-carboxílico	1	456, M+1 (455)
1-3		Ciclopentilamida de ácido 4'-metoxi-2'-metil-4-feniloxi-bifenil-3-carboxílico	2	430, M+1 (429)
1-4		[2-(2-fluoro-phenil)-etil]-amida de ácido 4-metoxi-2'-metil-4-feniloxi-bifenil-3-carboxílico	2	484, M+1 (483)
1-5		Ciclopropilmetil-amida de ácido 4'-metoxi-4-(4-metoxi-benciloxi)-2'-metil-bifenil-3-carboxílico	2	432, M+1 (431)

I-6		(1-etinil-ciclohexil)-amida de ácido 4-ciclopropilmetoxi-4'-metoxi-2'-metil-bifenil-3-carboxílico	3	418, M+1 (417)
I-7		4-[2-(2-fluorofenil)-etil]-amida de ácido 4'-metoxi-2'-metilbifenil-3-carboxílico	3	434, M+1 (433)

Síntesis

5 Pueden prepararse compuestos de la presente invención mediante una diversidad de métodos ilustrados en los esquemas de reacción sintética ilustrativos mostrados y descritos a continuación.

10 Las materias primas y reactivos utilizados para preparar dichos compuestos generalmente se encuentran disponibles de proveedores comerciales, tales como Aldrich Chemical Co., o se preparan mediante métodos conocidos por el experto en la materia siguiendo procedimientos descritos en referencias tales como Reagents for Organic Synthesis, de Fieser y Fieser, Wiley & Sons: New York, volúmenes 1 a 15, 1991; Chemistry of Carbon Compounds, de Rodd, Elsevier Science Publishers, volúmenes 1 a 5 y suplementos, 1989; y Organic Reactions, Wiley & Sons: New York, volúmenes 1 a 40, 1991. Los esquemas de reacción sintética siguientes son meramente ilustrativos de algunos métodos mediante los que pueden sintetizarse los compuestos de la presente invención, y pueden realizarse diversas modificaciones de dichos esquemas de reacción sintética y que concebirá el experto en la materia tras hacer referencia a la exposición contenida en la presente solicitud.

20 Las materias primas y los intermediarios de los esquemas de reacción sintética pueden aislarse y purificarse si se desea utilizando técnicas convencionales, incluyendo, aunque sin limitación, la filtración, destilación, cristalización, cromatografía y similares. Dichos materiales pueden caracterizarse utilizando medios convencionales, incluyendo constantes físicas y datos espectrales.

25 A menos que se indique lo contrario, las reacciones indicadas en la presente memoria preferentemente se llevan a cabo bajo una atmósfera inerte a presión atmosférica en un intervalo de temperaturas de reacción de entre aproximadamente -78°C y aproximadamente 150°C, más preferentemente de entre aproximadamente 0°C y aproximadamente 125°C, y todavía más preferentemente y convenientemente a aproximadamente temperatura de laboratorio (o ambiente), por ejemplo a aproximadamente 20°C.

Utilidad

30 Los compuestos de la invención son utilizables para el tratamiento de enfermedades o condiciones asociadas al receptor nicotínico $\alpha 7$ (nACh $\alpha 7$), incluyendo el tratamiento de enfermedades psicóticas, enfermedades neurodegenerativas y alteraciones cognitivas que implican una disfunción del sistema colinérgico, y condiciones de alteraciones de la memoria y/o de la cognición, incluyendo, por ejemplo, la esquizofrenia, ansiedad, manía, depresión, síndrome maniaco-depresivo, síndrome de Tourette, enfermedad de Parkinson, enfermedad de

Huntington, trastornos cognitivos (tales como la enfermedad de Alzheimer, demencia con cuerpos de Lewy, esclerosis lateral amiotrófica, alteraciones de la memoria, pérdida de memoria, déficit de la cognición, déficit de atención, trastorno de hiperactividad por déficit de atención), y otros usos tales como el tratamiento de la adicción a la nicotina, que induce el cese del tabaquismo, el tratamiento del dolor (es decir, el uso analgésico), la neuroprotección y el tratamiento del "jet lag". Los compuestos de la invención resultan útiles para mejorar la cognición en los pacientes de Alzheimer y en pacientes que presentan una alteración cognitiva o trastornos cognitivos asociados a esquizofrenia, ansiedad, manía, depresión, síndrome maniaco-depresivo, síndrome de Tourette, enfermedad de Parkinson, enfermedad de Huntington, demencia con cuerpos de Lewy, esclerosis lateral amiotrófica, alteraciones de la memoria, pérdida de memoria, déficit de la cognición, déficit de atención o trastorno de hiperactividad por déficit de atención.

De esta manera, la invención proporciona un método de tratamiento de un paciente o sujeto, concretamente un mamífero y especialmente un ser humano, que sufre enfermedades psíquicas, enfermedades neurodegenerativas que implican una disfunción del sistema colinérgico, y condiciones de alteraciones de la memoria y/o la cognición, incluyendo, por ejemplo, esquizofrenia, ansiedad, manía, depresión, síndrome maniaco-depresivo [ejemplos de trastornos psíquicos], síndrome de Tourette, enfermedad de Parkinson, enfermedad de Huntington [ejemplos de enfermedades neurodegenerativas], y/o trastornos cognitivos (tales como la enfermedad de Alzheimer, la demencia con cuerpos de Lewy, la esclerosis lateral amiotrófica, las alteraciones de la memoria, la pérdida de memoria, el déficit de cognición, el déficit de atención, el trastorno de hiperactividad por déficit de atención), que comprende administrar en el paciente una cantidad efectiva de un compuesto de la invención.

Entre los trastornos neurodegenerativos se incluyen, aunque sin limitarse a ellos, el tratamiento y/o la profilaxis de la enfermedad de Alzheimer, la enfermedad de Pick, la enfermedad con cuerpos de Lewy difusos, la parálisis supranuclear progresiva (síndrome de Steel-Richardson), la degeneración multisistema (síndrome de Shy-Drager), las enfermedades de las neuronas motoras, incluyendo la esclerosis lateral amiotrófica, las ataxias degenerativas, la degeneración basal cortical, el complejo de Parkinson-demencia-ELA de Guam, la panencefalitis esclerosante subaguda, la enfermedad de Huntington, la enfermedad de Parkinson, las sinucleinopatías, la afasia progresiva primaria, la degeneración estriatonigral, la ataxia de Machado-enfermedad de Joseph/ataxia espinocerebelar de tipo 3, las degeneraciones olivopontocerebelares, la enfermedad de Gilles De La Tourette, la parálisis bulbar, la parálisis pseudobulbar, la atrofia muscular espinal, la atrofia muscular espinobulbar (enfermedad de Kennedy), la esclerosis lateral primaria, la paraplejia espástica familiar, la enfermedad de Werdnig-Hoffmann, la enfermedad de Kugelberg-Welander, la paraparesis espástica, leucoencefalopatía multifocal progresiva, las enfermedades priónicas (tales como la enfermedad de Creutzfeldt-Jakob, la enfermedad de Gerstmann-Sträussler-Scheinker, Kuru y el insomnio familiar fatal) y los trastornos neurodegenerativos que resultan de isquemia o infarto cerebral, incluyendo la oclusión embólica y la oclusión trombótica, así como la hemorragia intracraneal de cualquier tipo (incluyendo, aunque sin limitación, epidural, subaracnoidea e intracerebral) y las lesiones intracraneales e intravertebrales (incluyendo, aunque sin limitación, contusión, penetración, rozamiento, compresión y laceración).

Además, los compuestos de la invención pueden utilizarse para tratar la demencia relacionada con la edad y otras demencias y condiciones con pérdida de memoria, incluyendo la pérdida de memoria relacionada con la edad, la senilidad, la demencia vascular, la enfermedad de la sustancia blanca difusa (enfermedad de Binswanger), la demencia de origen endocrino o metabólico, la demencia por traumatismo craneal y daño cerebral difuso, la demencia pugilística y la demencia del lóbulo frontal. De esta manera, la invención proporciona un método de tratamiento de un paciente, especialmente un ser humano, que sufre de demencia relacionada con la edad y otras demencias y condiciones con pérdida de la memoria, así como de mejora de la memoria cognitiva en los pacientes de Alzheimer, que comprende administrar en el paciente una cantidad efectiva de un compuesto de la invención.

La invención proporciona métodos de tratamiento de sujetos que sufren alteraciones de la memoria debidas a, por ejemplo, enfermedad de Alzheimer, alteraciones cognitivas leves debidas al envejecimiento, esquizofrenia, enfermedad de Parkinson, enfermedad de Huntington, enfermedad de Pick, enfermedad de Creutzfeldt-Jakob, depresión, envejecimiento, traumatismo craneal, ictus, hipoxia del SNC, senilidad cerebral, demencia multiinfarto y otras condiciones neurológicas, así como VIH y enfermedades cardiovasculares, que comprende administrar una cantidad efectiva de un compuesto de la invención.

La proteína precursora del amiloide (APP) y los péptidos A β derivados a partir de la misma, por ejemplo A β ₁₋₄₀, A β ₁₋₄₂, y otros fragmentos, es conocido que participan en la patología de la enfermedad de Alzheimer. Los péptidos A β ₁₋₄₂ no sólo participan en la neurotoxicidad sino que también es conocido que inhiben la función transmisora colinérgica. Además, se ha determinado que los péptidos A β se unen a receptores nACh α 7. Los agentes que bloquean la unión de los péptidos A β a los nAChRs α -7, de esta manera, resultan útiles para tratar las enfermedades neurodegenerativas. Además, la estimulación de los receptores de ACh α 7 pueden proteger a las neuronas frente a la citotoxicidad asociada a los péptidos A β . De esta manera, la invención proporciona un método de tratamiento y/o prevención de la demencia en un paciente de Alzheimer, que comprende administrar en el sujeto una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto según la Fórmula I con el fin de inhibir la unión de un péptido amiloide β (preferentemente A β ₁₋₄₂) a receptores de nACh, preferentemente receptores de nACh α 7, más preferentemente receptores de nACh α 7 humanos (así como un método para tratar y/o prevenir otras manifestaciones clínicas de la

enfermedad clínicas de la enfermedad de Alzheimer, entre las que se incluyen, aunque sin limitación, déficits cognitivos y del lenguaje, apraxias, depresión, delusiones y otros síntomas y signos neuropsiquiátricos, y anomalías del movimiento y de la marcha).

5 La invención también proporciona métodos de tratamiento de otras enfermedades de amiloidosis, por ejemplo la angiopatía cerebral hereditaria, el amiloide hereditario no neuropático, el síndrome de Down, la macroglobulinemia, la fiebre mediterránea familiar secundaria, el síndrome de Muckle-Wells, el mieloma múltiple, las amiloidosis pancreática y cardíaca, la artropatía de hemodiálisis crónica y las amiloidosis de tipo finlandés y de Iowa.

10 Se han implicado los receptores nicotínicos en la respuesta del cuerpo a la ingestión de alcohol, y los compuestos de la invención resultan útiles en el tratamiento de la abstinencia del alcohol y en terapia antiintoxicación.

15 Los agonistas de los subtipos del receptor nACh $\alpha 7$ también pueden utilizarse para la neuroprotección frente a los daños asociados a ictus e isquemia y a la excitotoxicidad inducida por glutamato, y de esta manera la invención proporciona un método para tratar un paciente con el fin de proporcionarle neuroprotección frente a los daños asociados a ictus e isquemia y a la excitotoxicidad inducida por glutamato, que comprende administrar en el paciente una cantidad efectiva de un compuesto de la invención.

20 También pueden utilizarse agonistas para los subtipos del receptor nACh $\alpha 7$ en el tratamiento de la adicción a la nicotina, la inducción al cese del tabaquismo, el tratamiento del dolor y el tratamiento del "jet lag", la obesidad, la diabetes y la inflamación, y de esta manera la invención proporciona un método de tratamiento de un paciente que sufre de adicción a la nicotina, dolor, "jet lag", obesidad, diabetes y/o inflamación, o un método de inducción al cese del tabaquismo en un paciente, que comprende administrar en el paciente una cantidad efectiva de un compuesto de la invención.

25 El reflejo inflamatorio es una respuesta del sistema nervioso autónomo a una señal inflamatoria. Al detectar un estímulo inflamatorio, el sistema nervioso autónomo responde a través del nervio vago mediante la liberación de acetilcolina y la activación de receptores nicotínicos $\alpha 7$ sobre los macrófagos. Estos macrófagos, a su vez, liberan citoquinas. Las disfunciones en esta ruta se han asociado a enfermedades inflamatorias humanas, incluyendo la artritis reumatoide, la diabetes y la sepsis. Los macrófagos expresan el receptor nicotínico $\alpha 7$ y es probable que este receptor sea un mediador en la respuesta antiinflamatoria colinérgica. Por lo tanto, los compuestos de la invención pueden resultar útiles para tratar un paciente (por ejemplo un mamífero, tal como un ser humano) que sufre una enfermedad o trastorno inflamatorio, tal como, aunque sin limitación, artritis reumatoide, diabetes o sepsis.

35 Los compuestos de la invención se espera que resulten útiles como analgésicos en el tratamiento de enfermedades y asociadas a dolor de una amplia diversidad de causas, incluyendo, aunque sin limitación, dolor inflamatorio, dolor quirúrgico, dolor visceral, dolor dental, dolor premenstrual, dolor central, dolor debido a quemaduras, migraña o cefaleas en racimo, lesión nerviosa, neuritis, neuralgias, envenenamiento, lesión isquémica, cistitis intersticial, dolor del cáncer, infección vírica, parasitaria o bacteriana, lesiones post-traumáticas (incluyendo fracturas y lesiones deportivas) y dolor asociado a trastornos intestinales funcionales, tales como el síndrome del intestino irritable.

40 Además, los compuestos de la invención resultan útiles para tratar trastornos respiratorios, incluyendo el trastorno pulmonar obstructivo crónico (COPD), el asma, el broncoespasmo y similares.

45 Además, debido a su afinidad para los receptores nACh $\alpha 7$, pueden utilizarse derivados marcados de los compuestos de Fórmula I (por ejemplo derivados marcados con C^{11} o F^{18}) en la obtención de neuroimágenes de los receptores dentro, por ejemplo, del cerebro. De esta manera, mediante la utilización de dichos agentes marcados puede llevarse a cabo la obtención de imágenes *in vivo* de los receptores utilizando, por ejemplo, las técnicas de imagen PET.

50 La invención también proporciona un método de tratamiento de un paciente que sufre de, por ejemplo, alteraciones cognitivas leves (MCI), demencia vascular (VaD), declive cognitivo asociado a la edad (AACD), amnesia asociada a la cirugía a corazón abierto, fallo cardíaco y/o anestesia general, déficits de la memoria por la exposición precoz a agentes anestésicos, alteraciones cognitivas inducidas por la privación de sueño, síndrome de fatiga crónica, narcolepsia, demencia relacionada con el SIDA, alteraciones cognitivas relacionadas con la epilepsia, síndrome de Down, demencia relacionada con el alcoholismo, alteraciones de la memoria inducidas por fármacos/sustancias, demencia pugilística (síndrome del boxeador) y demencia animal (por ejemplo perros, gatos, caballos, etc.), que comprende administrar en el paciente una cantidad efectiva de un compuesto de la invención.

60 Asimismo, la invención se refiere a compuestos tal como se ha definido anteriormente, para la utilización como sustancias terapéuticamente activas, particularmente para la utilización como sustancias terapéuticamente activas para el tratamiento y/o profilaxis de enfermedades asociadas al receptor nicotínico $\alpha 7$ (nACh $\alpha 7$).

65 La invención se refiere además a la utilización de compuestos tal como se ha definido anteriormente, para la preparación de medicamentos destinados al tratamiento terapéutico y/o profiláctico de enfermedades asociadas al

receptor nicotínico $\alpha 7$ (nACh $\alpha 7$), particularmente para la preparación de medicamentos destinados a la mejora cognitiva.

Administración y composición farmacéutica

5 La invención incluye composiciones farmacéuticas que comprenden por lo menos un compuesto de la presente invención, o un isómero individual, una mezcla racémica o no racémica de isómeros o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable de los mismos, conjuntamente con por lo menos un portador farmacéuticamente aceptable, y opcionalmente otros ingredientes terapéuticos y/o profilácticos.

10 En general, los compuestos de la invención se administran en una cantidad terapéuticamente efectiva mediante cualquiera de los modos de administración aceptados para los agentes que sirven a utilidades similares. Los intervalos de dosis adecuados son de típicamente 1 a 500 mg diarios, preferentemente de 1 a 100 mg diarios, y más preferentemente 1 a 30 mg diarios, dependiendo de numerosos factores, tales como la severidad de la enfermedad que debe tratarse, la edad y salud relativa del sujeto, la potencia del compuesto utilizado, la vía y forma de administración, la indicación a la que está destinada la administración, y las preferencias y experiencia del médico participante. El experto ordinario en la materia del tratamiento de dichas enfermedades podrá, sin necesidad de experimentación indebida y basándose en conocimientos personales y la exposición de la presente solicitud, determinar una cantidad terapéuticamente efectiva de los compuestos de la presente invención para una enfermedad dada.

20 Los compuestos de la invención pueden administrarse como formulaciones farmacéuticas, incluyendo aquéllas adecuadas para la administración oral (incluyendo la bucal y sublingual), rectal, nasal, tópica, pulmonar, vaginal o parenteral (incluyendo intramuscular, intraarterial, intratecal, subcutánea e intravenosa) o en una forma adecuada para la administración mediante inhalación o insuflado. El modo de administración preferente es generalmente oral utilizando un régimen conveniente de dosificación diaria que puede ajustarse según el grado de la enfermedad.

30 Un compuesto o compuestos de la invención, conjuntamente con uno o más adyuvantes, portadores o diluyentes convencionales pueden prepararse en forma de composiciones y dosis unitarias farmacéuticas. Las composiciones y formas de dosificación unitaria farmacéuticas pueden comprender ingredientes convencionales en proporciones convencionales, con o sin compuestos o principios activos adicionales, y las formas de dosificación unitaria pueden contener cualquier cantidad efectiva adecuada del ingrediente activo acorde con el intervalo de dosis diarias que se pretende utilizar. Las composiciones farmacéuticas pueden utilizarse en forma de sólidos, tales como tabletas o cápsulas rellenas, semisólidos, polvos, formulaciones de liberación sostenida, o líquidas, tales como soluciones, suspensiones, emulsiones, elixires o cápsulas rellenas para la utilización oral, o en forma de supositorios para la administración rectal o vaginal, o en forma de soluciones inyectables estériles para la utilización parenteral. Las formulaciones que contienen aproximadamente un (1) miligramo de ingrediente activo o, más ampliamente, entre aproximadamente 0,01 y aproximadamente cien (100) miligramos, en cada tableta, son, por consiguiente, formas de dosificación unitaria representativas adecuadas.

40 Los compuestos de la invención pueden formularse en una amplia diversidad de formas de dosificación de administración oral. Las composiciones farmacéuticas y formas de dosificación pueden comprender un compuesto o compuestos de la presente invención o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos a modo del componente activo. Los portadores farmacéuticamente aceptables pueden ser sólidos o líquidos. Entre las preparaciones en forma sólida se incluyen polvos, tabletas, píldoras, cápsulas, sellos, supositorios y gránulos dispersables. Un portador sólido puede ser una o más sustancias que también pueden actuar como diluyentes, agentes saborizantes, solubilizadores, lubricantes, agentes de suspensión, ligantes, conservantes, agentes desintegrantes de tableta o un material de encapsulado. En los polvos, el portador generalmente es un sólido finamente dividido que es una mezcla con el componente activo finamente dividido. En las tabletas, el componente activo generalmente se mezcla con el portador que presenta la capacidad de unión necesaria en proporciones adecuadas y se compacta en la forma y tamaño deseados. Los polvos y tabletas preferentemente contienen entre aproximadamente uno (1) y aproximadamente setenta (70) por ciento del compuesto activo. Entre los portadores adecuados se incluyen, aunque sin limitarse a ellos, carbonato de magnesio, estearato de magnesio, talco, azúcar, lactosa, pectina, dextrina, almidón, gelatina, tragacanto, metilcelulosa, carboximetilcelulosa sódica, una cera de bajo punto de fusión, manteca de cacao y similares. El término "preparación" pretende incluir la formulación del compuesto activo con material de encapsulado como portador, proporcionando una cápsula en la que el componente activo, con o sin portadores, se encuentra rodeado por un portador, que se encuentra asociado al mismo. De manera similar, se encuentran incluidos sobres y pastillas. Las tabletas, polvos, cápsulas, píldoras, sellos y pastillas pueden encontrarse como formas sólidas adecuadas para la administración oral.

60 Entre otras formas adecuadas para la administración oral se incluyen preparaciones en forma líquida, incluyendo emulsiones, jarabes, elixires, soluciones acuosas, suspensiones acuosas, o preparaciones en forma sólida destinadas a convertirse poco antes de su utilización en preparaciones en forma líquida. Las emulsiones pueden prepararse en soluciones, por ejemplo en soluciones de propilenglicol acuoso o pueden contener agentes emulsionantes, por ejemplo, tales como lecitina, monooleato de sorbitán o acacia. Pueden prepararse soluciones

65

5 acuosas mediante la disolución del componente activo en agua y añadiendo colorantes, saborizantes, estabilizadores y agentes espesantes adecuados. Pueden prepararse suspensiones acuosas mediante dispersión del componente activo finamente dividido en agua con material viscoso, tal como gomas naturales o sintéticas, resinas, metilcelulosa, carboximetilcelulosa sódica y otros agentes de suspensión bien conocidos. Entre las preparaciones en forma sólida se incluyen soluciones, suspensiones y emulsiones, y pueden contener, además del componente activo, colorantes, saborizantes, estabilizadores, tampones, edulcorantes artificiales y naturales, dispersantes, espesantes, agentes solubilizadores y similares.

10 Los compuestos de la invención pueden formularse para la administración parenteral (por ejemplo mediante inyección, por ejemplo la inyección de bolo o la infusión continua) y pueden presentarse en forma de dosis unitaria en ampollas, jeringas prerellenas, infusión de volumen reducido o en recipientes multidosis con un conservante añadido. Las composiciones pueden presentarse en formas tales como suspensiones, soluciones o emulsiones en vehículos aceitosos o acuosos, por ejemplo soluciones en polietilenglicol acuoso. Entre los ejemplos de portadores aceites o no acuosos, diluyentes, solventes o vehículos se incluyen propilenglicol, polietilenglicol, aceites vegetales (por ejemplo aceite de oliva) y ésteres orgánicos inyectables (por ejemplo oleato de etilo) y pueden contener agentes de formulación, tales como agentes conservantes, humectantes, emulsionantes o de suspensión, estabilizadores y/o dispersantes. Alternativamente, el ingrediente activo puede encontrarse en forma de polvos, obtenido mediante aislamiento aséptico de un sólido estéril o mediante liofilización a partir de la solución para la constitución antes de la utilización, con un vehículo adecuado, por ejemplo agua estéril sin pirógenos.

20 Los compuestos de la invención pueden formularse para la administración tópica en la epidermis en forma de pomadas, cremas o lociones, o en forma de un parche transdérmico. Las pomadas y cremas pueden, por ejemplo, formularse con una base acuosa o aceitosa con la adición de agentes espesantes y/o gelificantes adecuados. Pueden formularse lociones con una base acuosa o aceitosa y en general también contendrán uno o más agentes emulsionantes, agentes estabilizadores, agentes dispersantes, agentes de suspensión, agentes espesantes o agentes colorantes. Entre las formulaciones adecuadas para la administración tópica en la boca se incluyen pastillas que comprenden agentes activos en una base saborizada, habitualmente sacarosa y acacia o tragacanto; pastillas que comprenden el ingrediente activo en una base inerte, tal como gelatina y glicerina o sacarosa y acacia; y colutorios bucales que comprenden el ingrediente activo en un portador líquido adecuado.

30 Los compuestos de la invención pueden formularse para la administración en forma de supositorio. En primer lugar se funde una cera de bajo punto de fusión, tal como una mezcla de glicéridos de ácido graso o manteca de cacao y se dispersa homogéneamente el componente activo, por ejemplo mediante agitación. La mezcla homogénea fundida seguidamente se vierte en moldes de tamaño conveniente, se deja enfriar y que se solidifique.

35 Los compuestos de la invención pueden formularse para la administración vaginal. Los pesarios, tampones, cremas, geles, pastas, espumas o aerosoles que contienen, además del ingrediente activo, portadores tales como los conocidos de la técnica como apropiados.

40 Los compuestos de la invención pueden formularse para la administración nasal. Las soluciones o suspensiones se aplican directamente en la cavidad nasal por medios convencionales, por ejemplo con un cuentagotas, pipeta o aerosol. Las formulaciones pueden proporcionarse en una forma individual o multidosis. En el último caso, de un cuentagotas o pipeta, lo anterior puede conseguirse mediante la administración de un volumen predeterminado apropiado de solución o suspensión. En el caso de un aerosol, puede conseguirse mediante, por ejemplo, una bomba atomizadora de dosis medidas.

50 Los compuestos de la invención pueden formularse para la administración en aerosol, en particular en el tracto respiratorio e incluyendo la administración intranasal. El compuesto generalmente presenta un tamaño de partícula pequeño, por ejemplo del orden de cinco (5) micrómetros o inferior. Dicho tamaño de partícula puede obtenerse por medios conocidos de la técnica, por ejemplo mediante micronización. El ingrediente activo se proporciona en un paquete presurizado con un propelente adecuado, tal como clorofluorocarbono (CFC), por ejemplo diclorodifluorometano, triclorofluorometano o diclorotetrafluoroetano, o dióxido de carbono u otro gas adecuado. El aerosol convenientemente también puede contener un surfactante, tal como lecitina. La dosis de fármaco puede controlarse con una válvula dosificadora. Alternativamente, los ingredientes activos pueden proporcionarse en forma de polvos secos, por ejemplo una mezcla de polvos del compuesto en una base de polvos adecuada, tal como lactosa, almidón, derivados de almidón, tal como hidroxipropilmetilcelulosa y polivinilpirrolidona (PVP). El portador de polvos forma un gel en la cavidad nasal. La composición de polvos puede presentarse en forma de dosis unitaria, por ejemplo en cápsulas o cartuchos de, por ejemplo, gelatina o paquetes blíster a partir de los cuales pueden administrarse los polvos por medio de un inhalador.

60 Si se desea, las formulaciones pueden prepararse con recubrimientos entéricos adaptados para la administración de liberación sostenida o controlada del ingrediente activo. Por ejemplo, los compuestos de la presente invención pueden formularse en dispositivos de administración de fármaco transdérmicos o subcutáneos. Estos sistemas de administración resultan ventajosos en el caso de que resulte necesaria la liberación sostenida del compuesto y en el caso de que resulte crucial el cumplimiento del régimen de tratamiento por parte del paciente. Los compuestos en

5 sistemas de administración transdérmica frecuentemente se unen a un soporte sólido adhesivo a la piel. El compuesto de interés también puede combinarse con un intensificador de la penetración, por ejemplo azona (1-dodecilazacicloheptán-2-ona). Los sistemas de administración de liberación sostenida se insertan subcutáneamente en la capa subdérmica mediante cirugía o inyección. Los implantes subdérmicos encapsulan el compuesto en una membrana soluble en lípidos, por ejemplo goma silicona, o en un polímero biodegradable, por ejemplo ácido poliláctico.

10 Las preparaciones farmacéuticas preferentemente se encuentran en formas de dosificación unitaria. En dicha forma, la preparación se subdivide en dosis unitarias que contienen cantidades apropiadas del componente activo. La forma de dosificación unitaria puede ser una preparación empaquetada, conteniendo el paquete cantidades discretas de preparación, tal como tabletas empaquetadas, cápsulas y polvos en viales o ampollas. Además, la forma de dosificación unitaria misma puede ser una cápsula, tableta, sobre o pastilla, o puede ser el número apropiado de cualquiera de ellos en forma empaquetada.

15 Otros portadores farmacéuticos adecuados y sus formulaciones se describen en Remington: The Science and Practice of Pharmacy 1995, editado por E. W. Martin, Mack Publishing Company, 19a edición, Easton, Pennsylvania. Las formulaciones farmacéuticas representativas que contienen un compuesto de la presente invención se describen a continuación.

20 EJEMPLOS

25 Se proporcionan las preparaciones y ejemplos siguientes para permitir que el experto en la materia entienda más claramente y ponga en práctica la presente invención. No debe considerarse que son limitativos del alcance de la invención, sino meramente ilustrativos y representativos de la misma. Pueden utilizarse las abreviaturas siguientes en los Ejemplos.

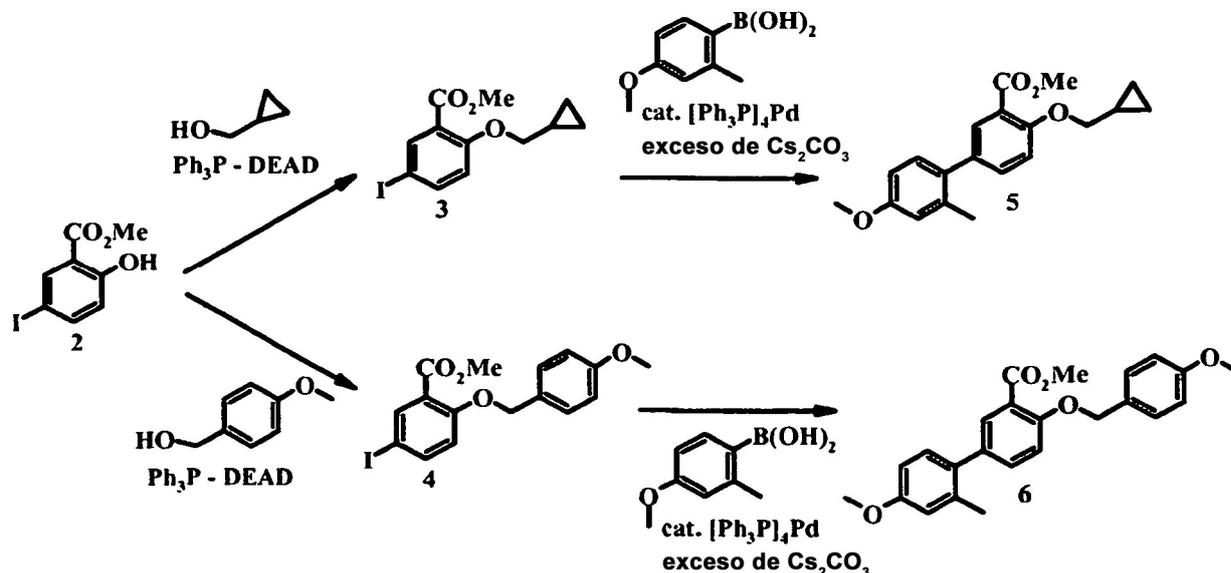
ABREVIATURAS

CDI	1,1-carbonildiimidazol
DCM	cloruro de diclorometano/metileno
DMF	N,N-dimetilformamida
DMAP	4-dimetilaminopiridina
EDCI	1-etil-3-(3'-dimetilaminopropil)carbodiimida
EtOAc	acetato de etilo
EtOH	etanol
tBuOH	terc-butanol
gc	cromatografía de gases
HMPA	hexametilfosforamida
HOAc	ácido acético
HOBt	N-hidroxibenzotriazol
hplc	Cromatografía líquida de alto rendimiento
mCPBA	ácido m-cloroperbenzoico
MeCN	acetonitrilo
MeOH	metanol
NMP	N-metilpirrolidinona
TEA	triethylamina
TFA	ácido trifluoroacético
THF	tetrahidrofurano
LDA	diisopropilamina litio
LHMDS	bis(trimetilsilil)amida de litio
TBAF	fluoruro de tetrabutilamonio
TLC	cromatografía de capa fina

30 En general, la preparación de las nuevas amidas se completó en cuatro operaciones sintéticas. Se subrayan en los Esquemas 1, 2 y 3. Se sometió 5-yodosalicilato de metilo (2, TCI) a condiciones de Mitsunobo (fosfinadiisopropilazodicarboxilato de trifenilo en tolueno) en presencia de un carbinol. Los yoduros de arilo que portaban un éter colgante seguidamente se convirtieron en bifenilos bajo catálisis con paladio. Resultaron ácidos bifenilo parentales en cantidades menores bajo las condiciones de catálisis con paladio y también se generaron bajo condiciones de saponificación estándares. Se prepararon amidas utilizando dos reactivos diferentes: 35 carbonildiimidazol o sal (azabenzotriazol-1-il)uronio (Ejemplo 2 ó 3, respectivamente) en presencia de la

contrapartida amina deseada.

Esquema sintético 1



Ejemplo 1.

5 Se disolvieron 5-yodosalicilato de metilo (TCl, 4,9 g, 17,5 mmoles), ciclopropano carbinol (Aldrich, 1,15 g, 16 mmoles) y trifenilfosfina (Aldrich, 5,45 g, 21 mmoles) en tolueno anhidro

10 (50 ml) y se enfriaron a 0°C. Se añadió gota a gota azodicarboxilato de diisopropilo (Aldrich, 4,1 ml, 21 mmoles disueltos en 20 ml de tolueno) a la solución anteriormente indicada durante 15 minutos. Tras agitar a temperatura ambiente durante 3 días, la mezcla se diluyó con hexano y se cargó directamente sobre un filtro de sílice. El éter deseado (3, 4,63 g, aceite) eluyó con un gradiente de 5% a 20% de acetato de etilo en hexanos y mostró propiedades espectroscópicas consistentes con el material deseado.

15 Se purgaron al vacío con nitrógeno bajo calentamiento el éter 3 (3,0 g, 9,0 mmoles), ácido 4-metoxi-2-metilfenilborónico (Combi-Blocks, 1,65 g, 9,9 mmoles), carbonato de cesio (Aldrich, 7,3 g, 22,5 mmoles), etanol (5 ml), agua (25 ml) y tolueno (70 ml). Se añadió tetrakis(trifenilfosfina)paladio (Strem, 1,04 g, 0,9 mmoles) y la mezcla se calentó a reflujo durante 16 horas bajo agitación vigorosa. Tras enfriar hasta la temperatura ambiente, se separaron las fases extrayendo la capa acuosa con acetato de etilo. Las capas orgánicas agrupadas se almacenaron sobre sulfato sódico anhidro. Tras la eliminación de los volátiles, se aisló el bifenilo deseado (5, 2,23 g, aceite) mediante cromatografía de gel de sílice (eluyente: 5% a 60% de acetato de etilo-hexanos) y mostró propiedades espectroscópicas consistentes con la estructura propuesta.

25 Según el Ejemplo 1 (sustituyendo el alcohol bencílico por ciclopropano carbinol en la etapa 1, sustituyendo después el ácido 2-metoxifenilborónico por ácido 4-metoxi-2-metilfenilborónico en la etapa 2) y después de la saponificación del Ejemplo 2, se preparó ácido 4-benciloxi-2'-metoxi-bifenil-3-carboxílico (9, 820 mg, 1,77 mmoles).

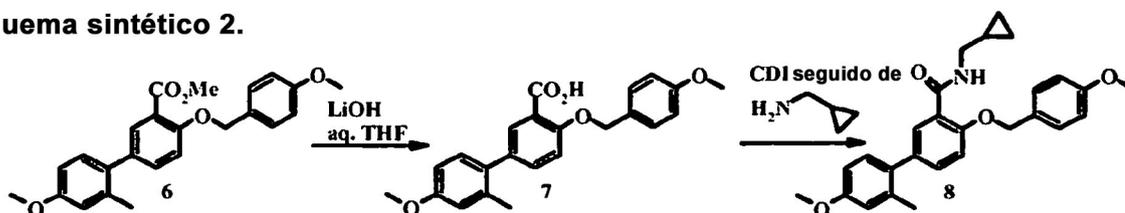


30 Se disolvió el ácido 9 (255 mg, 0,55 mmoles) en N-metil-2-pirrolidinona (5 ml) y se trató con carbonildiimidazol (90 mg, 0,55 mmoles, añadido en una parte). La solución se agitó vigorosamente a temperatura ambiente durante 10 minutos. Se añadió rápidamente aminometilciclopropano (0,12 ml, 1,4 mmoles) y la solución dorada resultante se agitó durante la noche. La mezcla se dividió entre agua (20 ml) y hexano:acetato de etilo (1:1, 4x25 ml), se lavó con agua potable, solución hipersalina y se almacenó sobre sulfato sódico anhidro. Se aisló la amida deseada (10, 86

mg, aceite, EM m/z para el ión parental M^{+1} 388) mediante cromatografía en gel de sílice (eluyente: 10% a 80% acetato de etilo-hexano) con propiedades espectroscópicas consistentes con la estructura indicada.

- 5 Según el Ejemplo 1, se preparó [2-(2-fluorofenil)-etil]amida de ácido 4-benciloxi-2'-metoxi-bifenil-3-carboxílico (1-2, 241 mg, aceite, EM m/z para el ión parental M^{+1} 456) mediante la sustitución de la 2-fluoro- β -fenetilamina por aminometilciclopropano.

Esquema sintético 2.



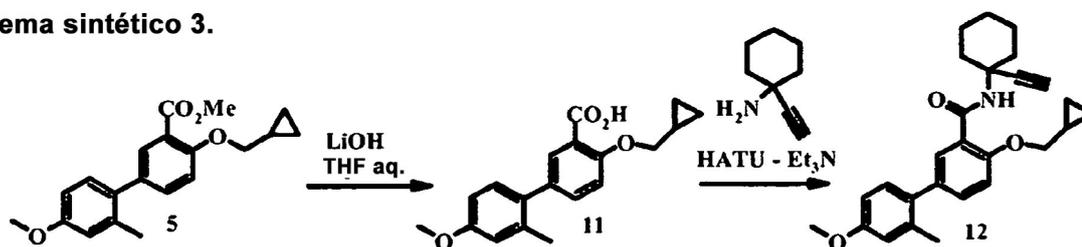
10 Ejemplo 2

Se disolvió éster 6 (preparado según el Ejemplo 1, 1,6 g, 4,1 mmoles) en tetrahidrofurano (60 ml) y metanol (5 ml). La solución se sumergió en un baño de hielo y se trató con hidróxido de litio [(400 mg, aproximadamente 10 mmoles) disuelto en agua (20 ml)] y se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Se eliminaron los volátiles de la mezcla y el residuo se dividió entre agua (50 ml) y éter etílico (2x30 ml). La capa acuosa se refrescó con ácido acético acuoso al 10% y se extrajo con acetato de etilo (3x60 ml) y después se almacenó sobre sulfato sódico anhidro. Se obtuvo el ácido deseado (7, 1,4 g, p.f.: 125°C a 126°C, EM m/z para el ión parental M^{+1} : 377) tras la filtración y eliminación de los volátiles y mostró propiedades espectroscópicas consistentes con la estructura propuesta. Se disolvió el ácido (255 mg, 0,67 mmoles) en N-metil-2-pirrolidiona (4 ml) y se trató con carbonildiimidazol (108 mg, 0,67 mmoles, añadido en una parte). La solución se agitó vigorosamente a temperatura ambiente durante 10 minutos. Se añadió rápidamente aminometilciclopropano (0,12 ml, 1,4 mmoles) y la solución dorada resultante se agitó durante la noche. La mezcla se dividió entre agua (20 ml) y hexano:acetato de etilo (1:1, 4x25 ml), se lavó con agua potable, solución hipersalina y se almacenó sobre sulfato sódico anhidro. Se aisló la amida deseada (8, 185 mg, p.f.: 115,6°C a 116,5°C, EM m/z para el ión parental M^{+1} 432) mediante cromatografía en gel de sílice (eluyente: 10% a 80% acetato de etilo-hexano) con propiedades espectroscópicas consistentes con la estructura indicada.

30 Según el Ejemplo 1, mediante la sustitución del alcohol 2-fenílico por ciclopropano carbinol, se preparó ciclopentilamida de ácido 4'-metoxi-2'-metil-4-feniloxi-bifenil-3-carboxílico (1-3, 55 mg, aceite, EM m/z para el ión parental M^{+1} 430) mediante sustitución de ciclopentilamina por aminometilciclopropano en el Ejemplo 2.

35 Según el Ejemplo 1, mediante la sustitución del alcohol 2-fenílico por ciclopropano carbinol, se preparó [2-(2-fluorofenil)-etil]amida de ácido 4'-metoxi-2'-metil-4-feniloxi-bifenil-3-carboxílico (1-4, 54 mg, p.f.: 83°C a 85°C, EM m/z para el ión parental M^{+1} 484) mediante sustitución de 2-fluoro- β -fenetilamina por aminometilciclopropano en el Ejemplo 2.

Esquema sintético 3.

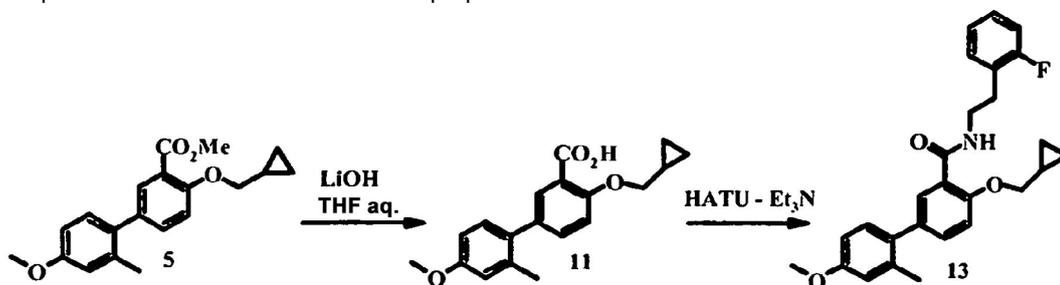


40 Ejemplo 3

Se disolvió éster 5 (2,23 g, 6,8 mmoles) en tetrahidrofurano (60 ml) y metanol (5 ml). La solución se sumergió en un baño de hielo y se trató con hidróxido de litio [(860 mg, aproximadamente 20 mmoles) disuelto previamente en agua (20 ml)] y se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Se eliminaron los volátiles de la mezcla y el residuo se dividió entre agua (50 ml) y éter etílico (2x30 ml). La capa acuosa se refrescó con ácido acético acuoso al 10% y se extrajo con acetato de etilo (3x60 ml) y después se almacenó sobre sulfato sódico anhidro. Se obtuvo el ácido deseado (11, 1,66 g, p.f.: 139°C a 140,5°C, EM m/z para el ión parental M^{+1} : 313) tras la filtración y eliminación de los volátiles y mostró propiedades espectroscópicas consistentes con la estructura propuesta. Se disolvió el ácido (314 mg, 1,0 mmol) en N-metil-2-pirrolidiona (4 ml) y se trató con hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)uronio (4,210 mg, 1,1 mmoles) bajo N_2 . La solución se trató inmediatamente con trietilamina (0,28 ml, 2,0 mmoles) y 1-etilciclohexilamina (0,28 ml, 2,1 mmoles), y se sometió a agitación a temperatura ambiente durante 16 horas. A

continuación se dividió entre hidrogenosulfato potásico 0,2 M (15 ml) y hexano:acetato de etilo (1:1, 3x40 ml). Las capas orgánicas agrupadas se lavaron con agua potable y después solución hipersalina, y se almacenaron sobre sulfato sódico anhidro. Se redujo el volumen del extracto hasta un residuo que se sometió a cromatografía en gel de sílice. La amida deseada (**12**, 235 mg, aceite, EM m/z para el ión parental M^{+1} 418) mostró propiedades espectroscópicas consistentes con la estructura propuesta.

5



Se preparó amida **13** (155 mg, aceite, EM m/z para el ión parental M^{+1} 434) según el Ejemplo 3 mediante sustitución de 1-etilniclohexilamina por 2-fluoro- β -fenetilamina.

10

Formulaciones

Se formularon preparaciones farmacéuticas para la administración por diversas vías tal como se muestra en las Tablas siguientes. La expresión "ingrediente activo" o "compuesto activo" tal como se utiliza en las Tablas se refiere a uno o más de los compuestos de Fórmula I.

15

Composición para la administración oral

Ingrediente	% p/p
Ingrediente activo	20,0%
Lactosa	79,5%
Estearato de magnesio	0,5%

Se mezclaron los ingredientes y se dispensaron en cápsulas que contenían aproximadamente 100 mg cada una; una cápsula es aproximadamente igual a una dosis diaria total.

20

Composición para la administración oral

Ingrediente	% p/p
Ingrediente activo	20,0%
Estearato de magnesio	0,5 %
Croscarmelosa sódica	2,0%
Lactosa	76,5%
PVP (polivinilpirrolidina)	1,0%

Los ingredientes se combinaron y se granularon utilizando un solvente, tal como metanol. A continuación, se secó la formulación y se formaron tabletas (que contenían aproximadamente 20 mg de compuesto activo) con una tableteadora apropiada.

25

Composición para la administración oral

Ingrediente	Cantidad
Compuesto activo	1,0 g
Ácido fumárico	0,5 g
Cloruro sódico	2,0 g
Metilparabén	0,15 g

30

ES 2 386 760 T3

Propilparabén	0,05 g
Azúcar granulado	25,5 g
Sorbitol (solución al 70%)	12,85 g
Veegum K (Vanderbilt Co.)	1,0 g
Saborizante	0,035 ml
Colorantes	0,5 mg
Agua destilada	c.s. para 100 ml

Se mezclaron los ingredientes para formar una suspensión para la administración oral.

Formulación parenteral

5

Ingrediente	% p/p
Ingrediente activo	0,25 g
Cloruro sódico	c.s. para conseguir la isotonicidad
Agua para inyección	100 ml

El ingrediente activo se disolvió en una parte del agua para inyección. A continuación, se añadió una cantidad suficiente de cloruro sódico bajo agitación para conseguir que la solución fuese isotónica. Se alcanzó el peso final de la solución con el resto del agua para inyección, se filtró a través de un filtro de membrana de 0,2 micrómetros y se empaquetó bajo condiciones estériles.

10

Formulación de supositorio

Ingrediente	% p/p
Ingrediente activo	1,0%
Polietilenglicol 1000	74,5%
Polietilenglicol 4000	24,5%

15 Se fundieron juntos los ingredientes y se mezclaron en un baño de vapor, y se vertieron en moldes que contenían 2,5 g de peso total.

Formulación tópica

Ingredientes	gramos
Compuesto activo	0,2-2
Span 60	2
Tween 60	2
Aceite mineral	5
Petrolato	10
Metilparabén	0,15
Propilparabén	0,05
BHA (hidroxianisol butilado)	0,01
Agua	c.s. 100

20

Se combinaron todos los ingredientes excepto el agua y se calentaron hasta aproximadamente 60°C bajo agitación. A continuación, se añadió una cantidad suficiente de agua a aproximadamente 60°C bajo agitación vigorosa con el

fin de emulsionar los ingredientes y después se añadió agua, c.s. para alcanzar aproximadamente 100 g.

Formulaciones de aerosol nasal

5 Se prepararon varias suspensiones acuosas que contenían aproximadamente 0,025 a 0,5 por ciento de compuesto activo en forma de formulaciones de aerosol nasal. Las formulaciones opcionalmente contenían ingredientes inactivos, tales como, por ejemplo, celulosa microcristalina, carboximetilcelulosa sódica, dextrosa y similares. Puede añadirse ácido hidroclicórico para ajustar el pH. Las formulaciones de aerosol nasal pueden administrarse mediante una bomba de aerosol nasal de dosis medidas que administra aproximadamente 50 a 100 microlitros de formulación por cada accionamiento. Un programa de dosificación típico es de 2 a 4 pulverizaciones cada 4 a 12 horas.

Ejemplo 4. Ensayo de modulación de receptor nicotínico $\alpha 7$

Cultivos celulares

15 Medio nutritivo de cultivo celular: Se añadieron medio F10 (Invitrogen), suero de feto bovino al 2,5% (FBS, Summit Biotechnology), suero de caballo donante al 15% inactivado por calor (Invitrogen), higromicina B 250 mg/ml (Invitrogen) y metil-licaconitina 100 nM (MLA, Sigma) a cada cultivo nuevo mediante dilución de 50 veces de solución madre preparada en H₂O a una concentración de 5 mM.

20 Se cultivaron células GH4C1 (línea celular derivada de pituitaria de rata) que expresaba establemente el receptor WT nicotínico $\alpha 7$ humano (clon RPA n° 34.7) en medio nutritivo de cultivo celular (indicado anteriormente) a 37°C en una atmósfera humidificada que contenía 4% de CO₂. Se iniciaron cultivos celulares madre frescos con células a una densidad de entre 0,1x10⁶ y 0,2x10⁶/ml, 50 ml de medio por cada matraz T225 y se cultivaron durante 2 ó 3 días antes de la utilización en un ensayo FLIPR. Las células recolectadas dos días después del inicio del matraz madre típicamente rindieron ~25 x 10⁶/matraz T225, y 3 días después del inicio del matraz madre típicamente rindieron ~40 x 10⁶/matraz T225.

30 Un día antes del ensayo las células se añadieron a medio nutritivo de cultivo celular fresco suplementado con 100 nM de MLA fresco. Para llevar a cabo el cambio de medio, se extrajeron las células en suspensión del cultivo y se añadieron inmediatamente 45 ml de medio nutritivo de cultivo celular fresco (que contenía MLA fresco 100 nM) al matraz madre, ya que un gran número de células queda adherido a la superficie. Las células en suspensión seguidamente se recogieron mediante centrifugación, se resuspendieron en 5 ml de medio nutritivo de cultivo celular fresco y se devolvieron al matraz de cultivo original.

Soluciones tampón

40 Las soluciones tampón utilizadas en el ensayo fueron tampón FLIPR HBSS (Invitrogen), CaCl₂ 2 mM (Sigma), HEPES 10 mM (Invitrogen), probenecida 2,5 mM (Sigma) y BSA al 0,1% (Sigma).

Ensayo FLIPR

45 El ensayo de nAChR $\alpha 7$ es una lectura funcional basada en células diseñada para determinar el efecto de los compuestos de ensayo en la activación directa de los canales receptores nicotínicos y/o en la modulación de la activación por parte del agonista nativo acetilcolina (ACh, Sigma).

50 El día uno del ensayo, se despegaron las células enganchadas utilizando Versene concentración 1x (Gibco, n° de cat. 15040) combinadas con células en suspensión y se recogieron mediante centrifugación (5 minutos, 162 x g). El pellet celular se resuspendió en tampón FLIPR a una densidad de 0,5x10⁶/ml y las células se dispersaron en pocillos de muestra de una placa negra/transparente de 96 pocillos recubierta con poli-d-lisina (Becton Dickinson) a una densidad de 0,5x10⁵ células en cada pocillo. A continuación, los pocillos de muestra se suplementaron con pigmento FLUO-3AM (TefLabs, solución madre preparada a una concentración de 2,5 mM en DMSO anhidro que contenía ácido plurónico al 10%) en tampón FLIPR a una concentración de ensayo final (CEF) de 1 mM. La carga de pigmento de las células se realiza mediante incubación de las placas durante una hora a 37°C en una atmósfera humidificada que contiene 4% de CO₂. Para eliminar el pigmento extracelular, las placas FLIPR se lavan utilizando un lavador de placas EL405 de Biotek, dejando un volumen residual de 0,1 ml de tampón FLIPR en cada pocillo de muestra.

60 El ensayo del efecto del compuesto de ensayo al activarse el canal de receptor nicotínico $\alpha 7$ se llevó a cabo mediante medición de la elevación del [Ca²⁺]_{citosólico} según informa la fluorescencia incrementada de FLUO-3 utilizando un diseño experimental de dos adiciones y FLIPRTM (Molecular Devices). Tras el registro de la línea base durante 30 segundos, se añadieron los compuestos de ensayo a la línea (esquema de diluciones, posteriormente) y se registró la respuesta celular durante 5 minutos adicionales. Tras una segunda adición de ACh (30 mM, CEF), se leyeron las placas durante 4 minutos adicionales.

Preparación de compuestos de ensayo

5 Se examinaron múltiples concentraciones de compuestos de ensayo en paralelo en cada placa de ensayo de 96 pocillos. Con el fin de conseguir 100 mM (10^{-4} M) para la CEF más alta del compuesto de ensayo, se añadieron 24 ml de solución madre de compuesto de ensayo 10 mM (DMSO al 100%) directamente a 576 ml de tampón FLIPR (es decir, [compuesto de ensayo] más alta=0,4 mM=FAC de 4 veces). Partiendo de la muestra de compuesto de ensayo 0,4 mM, a continuación los compuestos de ensayo se diluyeron en serie en tampón FLIPR (utilizando Biomek 2000), resultando en las CEF de compuesto de ensayo siguientes: vehículo, 10^{-4} M, $3,16 \times 10^{-5}$ M, 10^{-5} M, $3,16 \times 10^{-6}$, 10^{-6} M, $3,16 \times 10^{-7}$, 10^{-7} M. CEF máxima para DMSO = 1% en los pocillos de muestra expuestos al CEF más alto de compuesto de ensayo de 100 mM. Se prepararon controles negativos mediante adición de vehículo, seguido de la adición de ACh. Se prepararon controles positivos mediante adición de PNU-120596 1 mM, seguido de la adición de ACh.

15 Actividad de compuesto

Se determinaron los valores de IC_{50}/EC_{50} , la actividad agonista intrínseca y la modulación alostérica positiva de nAChR $\alpha 7$ utilizando el software de análisis de los datos ACTIVITYBASE™. Para los datos de respuesta a las dosis, puede utilizarse el punto medio ajustado de la curva (inflexión) o el punto en el que la curva cruza el valor umbral de actividad (típicamente 50% del control) para determinar IC_{50}/EC_{50} .

25 Utilizando el ensayo anteriormente indicado, se determinó que los compuestos de la invención son moduladores alostéricos positivos de nAChR $\alpha 7$. Por ejemplo, el compuesto (1-etinil-ciclohexil)-amida de ácido 4-ciclopropilmetoxi-4'-metoxi-2'-metil-bifenil-3-carboxílico mostró una EC_{50} de 220 nM y una modulación alostérica positiva del 255%. Se obtuvieron los datos siguientes:

Ejemplo nº	EC_{50} [nM]
I-1	743
I-2	1.520
I-3	9,88
I-4	10,000
I-5	363
I-6	220
I-7	547

Ejemplo 5. Ensayo de dolor con formalina

30 Se introdujeron ratas Sprague Dawley macho (180 a 220 g) en cilindros individuales de Plexiglass y se dejó que se aclimatasen al entorno de ensayo durante 30 minutos. Se administró vehículo, fármaco o control positivo (morfina 2 mg/kg) por vía subcutánea a razón de 5 ml/kg. Quince minutos después de la dosificación, se inyectó formalina (al 5% en 50 ml) en la superficie plantar de la pata trasera derecha utilizando una aguja de calibre 26. Se devolvieron inmediatamente las ratas a la cámara de observación. Los espejos situados en torno a la cámara permiten la observación sin obstáculos de la pata en la que se había inyectado formalina. Se registró la duración del comportamiento nocifensivo de cada animal por parte de un observador ciego al tratamiento, utilizando un temporizador automático de comportamiento. Se registraron separadamente las acciones de lamido de las patas traseras y de agitación/elevación en periodos de 5 minutos durante un total de 60 minutos. La suma del tiempo dedicado a lamer o agitar en segundos entre los tiempos 0 y 5 minutos se consideró la etapa temprana, mientras que la etapa tardía se consideró que era la suma de los segundos dedicados a las acciones de lamer o agitar entre los 15 y 40 minutos. Se recogió una muestra de plasma.

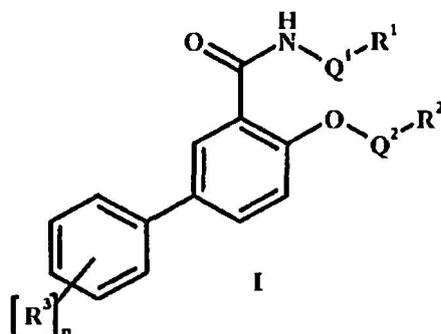
Ejemplo 6. Mejora de la cognición

45 Las propiedades de mejora de la cognición de los compuestos de la invención pueden ser en un modelo de cognición animal: el modelo de tarea de reconocimiento de objetos nuevos. Se utilizaron ratas Wistar macho de 4 meses de edad (Charles River, Países Bajos). Se prepararon los compuestos diariamente y se disolvieron en solución salina fisiológica y se sometieron a ensayo a tres dosis. La administración se realizó en todos los casos por vía i.p. (volumen de inyección: 1 ml/kg) 60 minutos antes de T1. Se inyectó hidrobromuro de escopolamina 30

- 5 minutos después de la inyección de compuesto. Se formaron dos grupos de ensayo iguales de 24 ratas y fueron sometidos a ensayo por dos experimentadores. El orden de ensayo de las dosis se determinó aleatoriamente. Los experimentos se llevaron a cabo utilizando un protocolo de doble ciego. Todas las ratas se trataron una vez con cada condición de dosis. Se llevó a cabo el ensayo de reconocimiento de objetos tal como se describe en Ennaceur A., Delacour J., A new one-trial test for neurobiological studies of memory in rats. 1: Behavioral data. *Behav. Brain Res.* 31:47-59, 1988.

REIVINDICACIONES

1. Compuesto de fórmula I:



5

en la que:

Q^1 es $[CH_2]_q$;

q es 0, 1 ó 2;

Q^2 es $[CH_2]_r$;

r es 1 ó 2;

R^1 es $R^{1'}$ ó $R^{1''}$;

$R^{1'}$ es fenilo opcionalmente sustituido con halógeno;

$R^{1''}$ es cicloalquilo opcionalmente sustituido con alquínilo;

R^2 es $R^{2'}$ o $R^{2''}$;

$R^{2'}$ es fenilo opcionalmente sustituido con alcoxi C_1-C_6 ;

$R^{2''}$ es cicloalquilo;

R^3 es alcoxi C_1-C_6 o alquilo C_1-C_6 ; y

n es 0, 1 ó 2.

10

15

20

30

35

40

45

2. Compuesto según la reivindicación 1, en el que Q^1 es metileno.

3. Compuesto según la reivindicación 2, en el que R^1 es $R^{1''}$.

4. Compuesto según la reivindicación 3, en el que $R^{1''}$ es ciclopropilo.

5. Compuesto según la reivindicación 4, en el que Q^2 es metileno.

6. Compuesto según la reivindicación 5, en el que R^2 es fenilo.

7. Compuesto según la reivindicación 5, en el que R^2 es 4-metoxi-fenilo.

8. Compuesto según la reivindicación 1, en el que q es 0.

9. Compuesto según la reivindicación 8, en el que R^1 es ciclopentilo.

10. Compuesto según la reivindicación 9, en el que Q^2 es etileno.

11. Compuesto según la reivindicación 10, en el que R^2 es fenilo.

12. Compuesto según la reivindicación 11, en el que n es 2.

13. Compuesto según la reivindicación 12, en el que cada R^3 es, independientemente, metilo o metoxi.

14. Compuesto según la reivindicación 1, en el que Q^1 es etileno.

15. Compuesto según la reivindicación 14, en el que R^1 es $R^{1'}$.

16. Compuesto según la reivindicación 15, en el que $R^{1'}$ es 2-fluoro-fenilo.

17. Compuesto según la reivindicación 16, en el que Q^2 es metileno.
18. Compuesto según la reivindicación 17, en el que R^2 es $R^{2'}$.
- 5 19. Compuesto según la reivindicación 18, en el que R^2 es $R^{2''}$.
20. Compuesto según la reivindicación 18, en el que n es 1 y R^3 es metoxi.
21. Compuesto según la reivindicación 19, en el que n es 2 y cada R^3 es, independientemente, metilo o metoxi.
- 10 22. Compuesto según la reivindicación 1, en el que q es 0 y R^1 es $R^{1''}$.
23. Compuesto según la reivindicación 22, en el que $R^{1''}$ es 1-etinil-ciclohexilo.
- 15 24. Compuesto según la reivindicación 23, en el que Q^2 es metileno y R^2 es ciclopropilo.
25. Compuesto según la reivindicación 24, en el que n es 2 y cada R^3 es, independientemente, metilo o metoxi.
- 20 26. Compuesto según la reivindicación 1 seleccionado de entre el grupo que consiste de:
- Ciclopropilmetil-amida de ácido 4-benciloxi-2'-metoxi-bifenil-3-carboxílico,
 [2-(2-fluoro-fenil)-etil]-amida de ácido 4-benciloxi-2'-metoxi-bifenil-3-carboxílico,
 Ciclopentilamida de ácido 4'-metoxi-2'-metil-4-feniloxi-bifenil-3-carboxílico,
 [2-(2-fluoro-fenil)-etil]-amida de ácido 4-metoxi-2'-metil-4-feniloxi-bifenil-3-carboxílico,
 25 Ciclopropilmetil-amida de ácido 4'-metoxi-4-(4-metoxi-benciloxi)-2'-metil-bifenil-3-carboxílico,
 (1-etinil-ciclohexil)-amida de ácido 4-ciclopropilmetoxi-4'-metoxi-2'-metil-bifenil-3-carboxílico,
 [2-(2-fluoro-fenil)-etil]-amida de ácido 4-ciclopropilmetoxi-4'-metoxi-2'-metil-bifenil-3-carboxílico,
- 30 27. Composición farmacéutica que comprende el compuesto según la reivindicación 1 mezclada con por lo menos un portador, diluyente o excipiente farmacéuticamente aceptable.
28. Compuestos según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 26, para la utilización como sustancias activas terapéuticas.
- 35 29. Compuestos según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 26, para la utilización como sustancias activas terapéuticas para la mejora de la cognición.
30. Compuestos según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 26, para la utilización como sustancias activas terapéuticas para la mejora de la cognición en pacientes de la enfermedad de Alzheimer.
- 40 31. Utilización de compuestos según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 26, para la preparación de medicamentos destinados a la mejora de la cognición.
- 45 32. Utilización de compuestos según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 26, para la preparación de medicamentos destinados a la mejora de la cognición en pacientes de la enfermedad de Alzheimer.