

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 443 290**

51 Int. Cl.:

C07D 257/04 (2006.01)

C07D 401/10 (2006.01)

C07D 403/10 (2006.01)

C07D 405/12 (2006.01)

C07D 409/10 (2006.01)

A61K 31/4439 (2006.01)

A61P 25/28 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **24.09.2008 E 08804701 (4)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **23.10.2013 EP 2205573**

54 Título: **Derivados arilamida sustituidos con tetrazol y usos de los mismos**

30 Prioridad:

04.10.2007 US 997597 P

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

18.02.2014

73 Titular/es:

**F. HOFFMANN-LA ROCHE AG (100.0%)
GRENZACHERSTRASSE, 124
4070 BASEL, CH**

72 Inventor/es:

**DU BOIS, DAISY JOE;
ELWORTHY, TODD RICHARD;
MAAG, HANS y
SAHDEO, SUNIL**

74 Agente/Representante:

ISERN JARA, Jorge

ES 2 443 290 T3

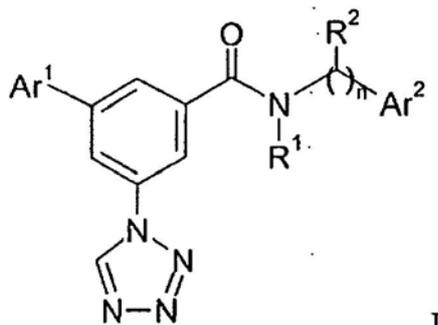
Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar 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 arilamida sustituidos con tetrazol y usos de los mismos

- 5 La presente invención se refiere a receptores nicotínicos de la acetilcolina (nAChR) y en particular a moduladores alostéricos positivos del subtipo alfa-7 de nAChR y a métodos de preparación y utilización de estos compuestos.

La presente invención proporciona compuestos de fórmula I:



10

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que:

- 15 n es un número entre 2 y 3, Ar¹ y Ar², cada uno independientemente, son arilo sustituido opcionalmente o heteroarilo sustituido opcionalmente, R¹ es hidrógeno o alquilo C₁₋₆, R² es hidrógeno o R² puede formar un puente alquileo con Ar², con la condición de que en el caso de que n sea 2, R² y R³ son hidrógenos y Ar¹ es fenilo ó 2-metoxifenilo, Ar² no sea 4-metoxifenilo ó 3,4-dimetoxifenilo.

20

La invención proporciona además composiciones farmacéuticas, métodos de utilización y métodos de preparación de los compuestos anteriormente indicados.

- 25 Los receptores nicotínicos de acetilcolina (nAChR) son miembros de la familia de los canales iónicos activados por ligandos. En estado activado, se incrementa la conductancia de los iones a través de los canales iónicos nicotínicos. El receptor nicotínico alfa-7 (nAChR alfa-7) forma un canal homopentamérico in vitro que es altamente permeable a los cationes calcio. Cada nAChR alfa-7 presenta cuatro dominios transmembranales, conocidos como M1, M2, M3 y M4. Se ha sugerido que el dominio M2 forma la pared que reviste el canal. La alineación de secuencias muestra que nAChR alfa-7 se ha encontrado altamente conservada durante la evolución. El dominio M2 que reviste el canal presenta una secuencia proteica idéntica en el pollo y el ser humano. nAChR alfa-7 ha sido descrito por 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).

30

- 35 El canal nAChR alfa-7 se expresa en diversas regiones cerebrales y se cree que participa en muchos procesos biológicos importantes en el sistema nervioso central (SCN), incluyendo el aprendizaje, la memoria y la atención (Levin et al., Psychopharmacology 138:217-230, 1998). nAChR alfa-7 se encuentra localizado 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 alfa-7 mejoran la atención y la cognición en la enfermedad de Alzheimer y en el trastorno de déficit de atención (Wilens et al., Am. J. Psychiatry 156(12):1931-1937, 1999).

40

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

45

- 50 Debido a que la acetilcolina (ACh) es un agonista endógeno de los agonistas de nAChR alfa-7 que actúan en el mismo sitio que la ACh, pueden estimular y posiblemente bloquear la actividad de los receptores mediante procesos de desensibilización y bloqueo competitivo (Forman et al., Biophysical J. 54(1):149-158, 1988) y conducir a una

inactivación prolongada de los receptores (Buisson et al., J. Neurosci. 21(6):1819-1829, 2001). La desensibilización limita el periodo de tiempo durante el que el canal iónico permanece activado durante la aplicación de agonista. De esta manera, la mejora de la actividad de nAChR alfa-7 proporcionada por dichos agonistas también incrementará la competencia con ACh, y por lo tanto limitará la utilidad de los agonistas como fármacos.

Los moduladores alostéricos positivos del canal del receptor nicotínico alfa-7 incrementan la actividad de la ACh y de otros agonistas del receptor nicotínico alfa-7. Los moduladores alostéricos positivos activan nAChR alfa-7 en el caso de que se encuentre presente suficiente ACh en el sistema nervioso central. De esta manera, los moduladores alostéricos positivos de los nAChR alfa-7 resultan útiles para el tratamiento del SNC, el dolor y las enfermedades o condiciones inflamatorias, en la regulación de funciones del SNC, tales como la cognición, el aprendizaje, el humor, la emoción y la atención, y en el control de las citoquinas proinflamatorias asociadas al dolor y a condiciones inflamatorias. De acuerdo con lo anteriormente expuesto, existe una necesidad de nuevos moduladores alostéricos positivos del canal del receptor nicotínico alfa-7. El documento WO n° 2004/029050 describe ligandos de nAChR estructuralmente diferentes.

Definiciones

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

El término "alquilo" se refiere a una fracción de hidrocarburo saturado lineal o ramificado 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, butilo, isobutilo, sec-butilo, terc-butilo, pentilo, hexilo, octilo, dodecilo y similares. Son ejemplos de "alquilo ramificado", isopropilo, isobutilo, terc-butilo y similares. Un alquilo preferente es alquilo inferior tal como se define en la presente memoria.

El término "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.

El término "alcoxialquilo" se refiere a una fracción de fórmula -R'-R'', en la que R' es alquilenilo y R'' es alcoxi tal como se define en la presente memoria. Entre los grupos alcoxialquilo ejemplares se incluyen, a título de ejemplo, 2-metoxietilo, 3-metoxipropilo, 1-metil-2-metoxietilo, 1-(2-metoxietil)-3-metoxipropilo y 1-(2-metoxietil)-3-metoxipropilo.

El término "alquilcarbonilo" se refiere a una fracción de fórmula -C(O)-R, en la que R es alquilo tal como se define en la presente memoria.

El término "alcoxycarbonilo" se refiere a una fracción de fórmula -C(O)-R, en la que R es alcoxi tal como se define en la presente memoria.

El término "alquilsulfanilo" se refiere a una fracción de fórmula -S-R, en la que R es alquilo tal como se define en la presente memoria. El término "alquilsulfonilo" se refiere a una fracción de fórmula -SO₂-R', en la que R' es alquilo tal como se define en la presente memoria.

El término "alquilendioxi" se refiere a un grupo de fórmula:



en la que n es 1 (metilendioxi) ó 2 (alquilendioxi). En el caso de que alquilendioxi sea un sustituyente en un grupo arilo tal como fenilo, alquilendioxi ocupa dos átomos anulares contiguos. Por ejemplo, fenilo sustituido con metilendioxi es benzo[1,3]dioxol, y fenilo sustituido con etilendioxi es 2,3-dihidrobenczo[1,4]dioxina.

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

El término "aminosulfonilo" se refiere a una fracción de fórmula -SO₂-R', en la que R' es amino tal como se define en la presente memoria.

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

5 El término "arilo" se refiere a una fracción de hidrocarburo aromático cíclico monovalente que consiste de un anillo aromático mono-, bi- o tri-cíclico. El grupo arilo puede sustituirse opcionalmente tal como se define en la presente memoria. Entre los arilos preferentes se incluyen fenilo sustituido opcionalmente y naftilo sustituido opcionalmente. Un arilo preferente es fenilo sustituido opcionalmente.

10 El término "heteroarilo" se refiere a un radical monocíclico, bicíclico o tricíclico con 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 los átomos anulares restantes, en el entendimiento de que el punto de unión del radical heteroarilo se encontrará en un anillo aromático. El grupo heteroarilo puede sustituirse opcionalmente tal como se define en la presente memoria. Entre los ejemplos de fracciones heteroarilo se incluyen, aunque sin limitarse a ellas,
 15 furanilo, piranilo, piridinilo, pirrolilo, pirazolilo, pirimidilo, quinolinilo, isoquinolinilo, benzofurilo (es decir, benzofuranilo), benzotiofenilo, benzotiopiranilo, benzimidazolilo, benzoxazolilo, benzoaxadiazolilo, benzotiazolilo, benzotiadiazolilo, benzopiranilo, indolilo, isoindolilo, triazolilo, triazinilo, quinoxalinilo, purinilo, quinazolinilo, quinolizínilo, naftiridinilo, pteridinilo, carbazolilo, azepinilo, diazepinilo, acridinilo y similares, cada una de las 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. Resultan heteroarilos particularmente preferentes, piridinilo, pirimidinilo, tienilo (es decir tiofenilo) y pirrolilo, cada uno de los cuales se sustituye opcionalmente tal como se indica en la presente memoria.

25 El término "haloalquilo" se refiere a alquilo tal como se define en la presente memoria en el que se ha sustituido uno o más hidrógenos con un número igual o diferente de halógenos. Entre los haloalquilos ejemplares se incluyen -CH₂Cl, -CH₂CF₃, -CH₂CCl₃, perfluoroalquilo (por ejemplo -CF₃) y similares.

30 El término "hidroxialquilo" se refiere a un subgrupo de heteroalquilo y se refiere en particular a una fracción alquilo tal como se define en la presente memoria que se sustituye con uno o más, preferentemente uno, dos o tres grupos hidroxilo, con la condición de que el mismo átomo de carbono no porte más de un grupo hidroxilo. Entre los ejemplos representativos se incluyen, aunque sin limitarse a ellos, hidroximetilo, 2-hidroxietilo, 2-hidroxipropilo, 3-hidroxipropilo, 1-(hidroximetil)-2-metilpropilo, 2-hidroxibutilo, 3-hidroxibutilo, 4-hidroxibutilo, 2,3-dihidroxipropilo, 2-hidroxil-1-hidroximetiletilo, 2,3-dihidroxibutilo, 3,4-dihidroxibutilo y 2-(hidroximetil)-3-hidroxipropilo.

35 La expresión "sustituido opcionalmente", utilizado en asociación con "arilo" y "heteroarilo" se refiere a un arilo o heteroarilo que se encuentra sustituido opcionalmente de manera independiente con uno a tres sustituyentes, preferentemente uno o dos sustituyentes seleccionados de entre alquilo, cicloalquilo, alcoxi, halo, haloalquilo, haloalcoxi, ciano, nitro, amino, hidroxialquilo, alcoxialquilo, alquilsulfonilo, alquilsulfonamido, benciloxi, cicloalquilalquilo, cicloalcoxi, cicloalquilalcoxi y alquilsulfonilo. Entre determinados sustituyentes opcionales
 40 preferentes para "arilo" o "heteroarilo" se incluyen alquilo, halo, haloalquilo, alcoxi, ciano, amino, aminosulfonilo, alquilsulfonilo, alquilsulfanilo, alcoxicarbonilo, alquilcarbonilo, hidroxilo, hidroxialquilo y alquilendioxilo. Son sustituyentes más preferentes, metilo, etilo, fluoro, cloro, trifluorometilo, metoxi, etoxi, amino, aminosulfonilo, metanosulfonilo, metilsulfanilo, acetilo (es decir -C(O)Me), hidroximetilo, hidroxilo, -C(O)OEt, C(O)O-terc-butilo y ciano.

45 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.

50 El término "opcional" u "opcionalmente" se refiere a que un suceso o circunstancia indicado posteriormente puede producirse, aunque ello no necesariamente, y que la descripción incluye casos en los que se produce el suceso o circunstancia y casos en los que no se produce. Por lo tanto, la expresión "sustituido opcionalmente" se refiere a no sustituido o sustituido con uno o más de los sustituyentes indicados en la presente memoria.

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

60 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, tetrahidrofurano, 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.

La expresión "farmacéuticamente aceptable" se refiere a que resulta útil para preparar una composición farmacéutica, que es generalmente segura, no tóxica y no resulta ni biológica ni de otro modo indeseable, e incluye la que resulta aceptable para el uso veterinario, así como para el uso farmacéutico humano.

5 La expresión "sales farmacéuticamente aceptables" de un compuesto se refiere a sales que resultan farmacéuticamente aceptables, tal como se define en la presente memoria, y que presenta la actividad farmacológica deseada del compuesto parental. Entre dichas sales se incluyen:

10 sales de adición de ácido formadas con ácidos inorgánicos, tales como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, 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

15 sales formadas en el caso de que un protón ácido presente en el compuesto parental sea sustituido por un ión metálico, por ejemplo un ión de metal alcalino, un ión de metal alcalinotérreo o un ión de aluminio, o se coordine 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.

20 Las sales farmacéuticamente aceptables preferentes son las sales formadas a partir de ácido acético, ácido clorhídrico, ácido sulfúrico, ácido metanosulfónico, ácido maleico, ácido fosfórico, ácido tartárico, ácido cítrico, sodio, potasio, calcio, cinc y magnesio.

25 Debe entenderse que todas las referencias a sales farmacéuticamente aceptables incluyen formas de adición de solvente (solvatos) o formas cristalinas (polimorfos) tal como se define en la presente memoria, de la misma sal de adición de ácido.

30 El término "cognición" se refiere a cualquier proceso mental asociado con la adquisición y conservación de conocimiento. Un "trastorno de la cognición" se refiere a cualquier alteración del proceso o procesos mentales relacionados con el pensamiento, razonamiento, juicio y memoria. Pueden resultar o, de otro modo, encontrarse asociados los trastornos de la cognición 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 anorexia, bulimia y obesidad, ataques de pánico, acatisia, trastorno por déficit de atención e hiperactividad (TDAH), trastorno de déficit de atención (TDA), abstinencia por abuso de drogas tales como cocaína, etanol, nicotina y benzodiazepinas, esquizofrenia y también trastornos asociados a traumatismo espinal y/o lesiones en la cabeza, tales como hidrocefalia.

40 Las expresiones "definidas anteriormente" y "definidas anteriormente en la presente memoria" en referencia a una variable incorpora por referencia la definición amplia de la variable, así como definiciones particulares, más particulares y todavía más particulares, en caso de existir alguna.

45 Nomenclatura y estructuras

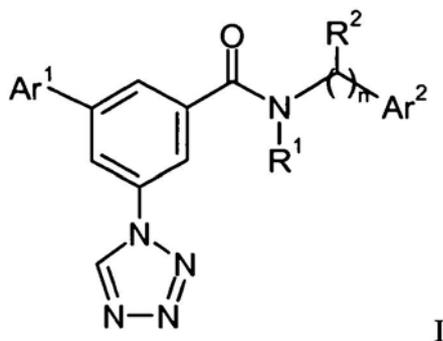
50 En general, la nomenclatura utilizada en la presente solicitud se basa en AutoNomTM v. 4.0, un sistema computerizado del Beilstein Institute para la generación de nomenclatura sistemática de la IUPAC. Las estructuras químicas mostradas en la presente memoria se prepararon utilizando el programa ISIS[®] 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.

55 Siempre que se encuentre presente un carbono quiral en una estructura química, se pretende que al estructura comprenda todos los estereoisómeros asociados a dicho carbono quiral.

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

60 Compuestos de la invención

La presente invención proporciona compuestos de fórmula I:



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo,
en las que:

- 5 n es un número entre 1 y 3,
Ar¹ y Ar², cada uno independientemente, es arilo sustituido opcionalmente o heteroarilo sustituido opcionalmente,
R¹ es hidrógeno o alquilo C₁₋₆,
R² es hidrógeno o R² puede formar un puente alquileno con Ar²,
10 con la condición de que, en el caso de que Ar¹ sea 4-metilfenilo, 5-metilpiridinilo ó 5-cloropiridinilo, n es 2 ó 3, y
con la condición de que, en el caso de que n sea 2, R² y R³ sean hidrógenos y Ar¹ sea fenilo ó 2-metoxifenilo, Ar² no
es 4-metoxifenilo ó 3,4-dimetoxifenilo.

En determinadas realizaciones de la fórmula I, n es 1.

- 15 En determinadas realizaciones de la fórmula I, n es 2.

En determinadas realizaciones de la fórmula I, n es 3.

- 20 En determinadas realizaciones de la fórmula I, R¹ es hidrógeno.

En determinadas realizaciones de la fórmula I, R² es hidrógeno.

- 25 En determinadas realizaciones de fórmula I, Ar¹ y Ar² son, cada uno independientemente, fenilo, piridinilo,
pirimidinilo, pirrolidinilo o tienilo, cada uno sustituido opcionalmente de manera independiente una, dos o tres veces,
preferentemente una o dos veces, con un grupo o grupos seleccionados independientemente de entre halo, alquilo,
haloalquilo, alcoxi, ciano, amino, aminosulfonilo, alcoxicarbonilo, alquilcarbonilo, alquilsulfanilo, alquilsulfonilo,
hidroxi, hidroxialquilo o alquilendioxo.

En determinadas realizaciones de la fórmula I, Ar¹ es

- 30 fenilo, sustituido opcionalmente una, dos o tres veces, preferentemente una o dos veces, con un grupo o grupos
seleccionados independientemente de entre alquil C₁₋₆-carbonilo, halo, ciano, alcoxi-C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆-carbonilo,
alquilo C₁₋₆, hidroxialquilo C₁₋₆, alquil C₁₋₆-sulfanilo o alquil C₁₋₆-sulfonilo, o
piridinilo, sustituido opcionalmente una, dos o tres veces, preferentemente una o dos veces, con un grupo o grupos
35 seleccionados independientemente de entre alcoxi C₁₋₆, alquil C₁₋₆-sulfonilo o halo C₁₋₆-alquilo, o
piridinilo, sustituido opcionalmente con alcoxi C₁₋₆, o
pirrolilo, sustituido opcionalmente con alquilo C₁₋₆, o
tienilo, sustituido opcionalmente con alcoxicarbonilo C₁₋₆.

- 40 En determinadas realizaciones de fórmula I, Ar¹ es arilo sustituido opcionalmente.

En determinadas realizaciones de fórmula I, Ar¹ es fenilo sustituido opcionalmente.

- 45 En determinadas realizaciones de fórmula I, Ar¹ es fenilo, sustituido opcionalmente una, dos o tres veces,
preferentemente una o dos veces, con un grupo o grupos seleccionados independientemente de entre haloalquilo
C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, alquilcarbonilo C₁₋₆, alcoxicarbonilo C₁₋₆, alquilsulfonilo C₁₋₆, alquilsulfanilo C₁₋₆,
amino, hidroxialquilo C₁₋₆, hidroxialquilo, alquilendioxo y ciano.

- 50 En determinadas realizaciones de fórmula I, Ar¹ es fenilo sustituido opcionalmente una o dos veces con un grupo o
grupos seleccionados independientemente de entre fluoro, cloro, metilo, etilo, metoxi, etoxi, acetilo, metanosulfonilo,
metanosulfanilo, hidroximetilo, hidroxialquilo, etoxicarbonilo y ciano.

En determinadas realizaciones de fórmula I, Ar¹ es fenilo, 2-metoxi-fenilo, 3-metoxi-fenilo, 4-metoxi-fenilo, 2-cloro-fenilo, 3-cloro-fenilo, 4-cloro-fenilo, 2-metil-fenilo, 3-metil-fenilo, 4-metil-fenilo, 2-fluoro-fenilo, 3-fluoro-fenilo, 4-fluoro-fenilo, 2-etoxi-fenilo, 2-acetil-fenilo, 2, 3-dimetoxi-fenilo, 2, 4-dimetoxi-fenilo, 2, 5-dimetoxi-fenilo, 3, 4-dimetoxi-fenilo, 3, 5-dimetoxi-fenilo, 3, 6-dimetoxi-fenilo, 2, 3-dicloro-fenilo, 2, 4-dicloro-fenilo, 2, 5-dicloro-fenilo, 3, 4-dicloro-fenilo, 3, 5-dicloro-fenilo, 3, 6-dicloro-fenilo, 2, 3-difluoro-fenilo, 2, 4-difluoro-fenilo, 2, 5-difluoro-fenilo, 3, 4-difluoro-fenilo, 3, 5-difluoro-fenilo, 3,6-difluoro-fenilo, 2, 3-dimetil-fenilo, 2, 4-dimetil-fenilo, 2, 5-dimetil-fenilo, 3, 4-dimetil-fenilo, 3,5-dimetil-fenilo, 3,6-dimetil-fenilo, 3-cloro-2-metoxi-fenilo, 4-cloro-2-metoxi-fenilo, 5-cloro-2-metoxi-fenilo, 6-cloro-2-metoxi-fenilo, 2-cloro-3-metoxi-fenilo, 4-cloro-3-metoxi-fenilo, 5-cloro-3-metoxi-fenilo, 6-cloro-3-metoxi-fenilo, 2-cloro-4-metoxi-fenilo, 2-cloro-5-metoxi-fenilo, 3-fluoro-2-metoxi-fenilo, 4-fluoro-2-metoxi-fenilo, 5-fluoro-2-metoxi-fenilo, 6-fluoro-2-metoxi-fenilo, 2-fluoro-3-metoxi-fenilo, 4-fluoro-3-metoxi-fenilo, 5-fluoro-3-metoxi-fenilo, 6-fluoro-3-metoxi-fenilo, 2-fluoro-4-metoxi-fenilo, 2-fluoro-5-metoxi-fenilo, 3-metil-2-metoxi-fenilo, 4-metil-2-metoxi-fenilo, 5-metil-2-metoxi-fenilo, 6-metil-2-metoxi-fenilo, 2-metil-3-metoxi-fenilo, 4-metil-3-metoxi-fenilo, 5-metil-3-metoxi-fenilo, 6-metil-3-metoxi-fenilo, 2-metil-4-metoxi-fenilo, 2-metil-5-metoxi-fenilo, 2-metanosulfanil-fenilo, 2-metanosulfonil-fenilo, 2-hidroxi-fenilo, 4-etoxicarbonil-fenilo, 2-etil-fenilo, 2-ciano-fenilo ó 4-metanosulfonil-fenilo.

En determinadas realizaciones de fórmula I, Ar¹ es 3-metoxi-fenilo, 4-metoxi-fenilo, 2-cloro-fenilo, 3-cloro-fenilo, 4-cloro-fenilo, 2-metil-fenilo, 3-metil-fenilo, 4-metil-fenilo, 2-fluoro-fenilo, 3-fluoro-fenilo, 4-fluoro-fenilo, 2-etoxi-fenilo, 2-acetil-fenilo, 2,3-dimetoxi-fenilo, 2,4-dimetoxi-fenilo, 2, 5-dimetoxi-fenilo, 3,4-dimetoxi-fenilo, 3,5-dimetoxi-fenilo, 3,6-dimetoxi-fenilo, 2,3-dicloro-fenilo, 2,4-dicloro-fenilo, 2,5-dicloro-fenilo, 3,4-dicloro-fenilo, 3,5-dicloro-fenilo, 3,6-dicloro-fenilo, 2,3-difluoro-fenilo, 2,4-difluoro-fenilo, 2,5-difluoro-fenilo, 3,4-difluoro-fenilo, 3,5-difluoro-fenilo, 3,6-difluoro-fenilo, 2,3-dimetil-fenilo, 2,4-dimetil-fenilo, 2,5-dimetil-fenilo, 3,4-dimetil-fenilo, 3,5-dimetil-fenilo, 3,6-dimetil-fenilo, 3-cloro-2-metoxi-fenilo, 4-cloro-2-metoxi-fenilo, 5-cloro-2-metoxi-fenilo, 6-cloro-2-metoxi-fenilo, 2-cloro-3-metoxi-fenilo, 4-cloro-3-metoxi-fenilo, 5-cloro-3-metoxi-fenilo, 6-cloro-3-metoxi-fenilo, 2-cloro-4-metoxi-fenilo, 2-cloro-5-metoxi-fenilo, 3-fluoro-2-metoxi-fenilo, 4-fluoro-2-metoxi-fenilo, 5-fluoro-2-metoxi-fenilo, 6-fluoro-2-metoxi-fenilo, 2-fluoro-3-metoxi-fenilo, 4-fluoro-3-metoxi-fenilo, 5-fluoro-3-metoxi-fenilo, 6-fluoro-3-metoxi-fenilo, 2-fluoro-4-metoxi-fenilo, 2-fluoro-5-metoxi-fenilo, 3-metil-2-metoxi-fenilo, 4-metil-2-metoxi-fenilo, 5-metil-2-metoxi-fenilo, 6-metil-2-metoxi-fenilo, 2-metil-3-metoxi-fenilo, 4-metil-3-metoxi-fenilo, 5-metil-3-metoxi-fenilo, 6-metil-3-metoxi-fenilo, 2-metil-4-metoxi-fenilo, 2-metil-5-metoxi-fenilo, 2-metanosulfanil-fenilo, 2-metanosulfonil-fenilo, 2-hidroxi-fenilo, 4-etoxicarbonil-fenilo, 2-etil-fenilo, 2-ciano-fenilo ó 4-metanosulfonil-fenilo.

En determinadas realizaciones de fórmula I, Ar¹ es fenilo, 2-metoxi-fenilo, 4-metoxi-fenilo, 4-cloro-fenilo, 4-metil-fenilo, 2-metil-fenilo, 2-cloro-fenilo, 2-fluoro-fenilo, 2-etoxi-fenilo, 2-acetil-fenilo, 2,4-dimetoxi-fenilo, 3,6-dimetoxi-fenilo, 5-fluoro-2-metoxi-fenilo, 5-cloro-2-metoxi-fenilo, 2, 5-dicloro-fenilo, 2-hidroximetil-fenilo, 2,3-dicloro-fenilo, 2-methanesulfanil-fenilo, 2,3-difluoro-fenilo, 2, 4-dicloro-fenilo, 2-hidroxi-fenilo, 4-etoxicarbonil-fenilo, 2-etil-fenilo, 2-ciano-fenilo, 2,3-dimetoxi-fenilo, 4-metoxi-2-metil-fenilo ó 4-metanosulfonil-fenilo.

En determinadas realizaciones de fórmula I, Ar¹ es 4-metoxi-fenilo, 4-cloro-fenilo, 4-metil-fenilo, 2-metil-fenilo, 2-cloro-fenilo, 2-fluoro-fenilo, 2-etoxi-fenilo, 2-acetil-fenilo, 2,4-dimetoxi-fenilo, 3,6-dimetoxi-fenilo, 5-fluoro-2-metoxi-fenilo, 5-cloro-2-metoxi-fenilo, 2,5-dicloro-fenilo, 2-hidroximetil-fenilo, 2,3-dicloro-fenilo, 2-metanosulfanil-fenilo, 2,3-difluoro-fenilo, 2,4-dicloro-fenilo, 2-hidroxi-fenilo, 4-etoxicarbonil-fenilo, 2-etil-fenilo, 2-ciano-fenilo, 2,3-dimetoxi-fenilo, 4-metoxi-2-metil-fenilo ó 4-metanosulfonil-fenilo.

En determinadas realizaciones de fórmula I, Ar¹ es 2-metoxi-fenilo que se encuentra sustituido opcionalmente una vez en la posición 3, 4, 5 ó 6 con fluoro, cloro, metilo o metoxi.

En determinadas realizaciones de fórmula I, Ar¹ es 2-metoxi-fenilo que se encuentra sustituido una vez en la posición 3, 4, 5 ó 6 con fluoro, cloro, metilo o metoxi.

En determinadas realizaciones de fórmula I, Ar¹ es 2-metoxi-fenilo.

En determinadas realizaciones de fórmula I, Ar¹ es heteroarilo sustituido opcionalmente.

En determinadas realizaciones de fórmula I, Ar¹ es piridinilo, pirimidinilo, tiofenilo o pirrolilo, cada uno de los cuales se encuentra sustituido opcionalmente una o dos veces con un grupo o grupos seleccionados independientemente de entre halo, alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, alquilcarbonilo C₁₋₆, alcoxycarbonilo C₁₋₆, alquilsulfonilo C₁₋₆, aminosulfonilo, alquilsulfanilo C₁₋₆, hidroxialquilo C₁₋₆, amino, hidroxilo, alquilendioxi y ciano.

En determinadas realizaciones de fórmula I, Ar¹ es piridinilo, pirimidinilo, tiofenilo o pirrolilo, cada uno opcionalmente sustituido una o dos veces con un grupo o grupos seleccionados independientemente de entre fluoro, cloro, metilo, etilo, metoxi, etoxi, acetilo, metanosulfonilo, metanosulfanilo, hidroximetilo, etoxicarbonilo y ciano.

En determinadas realizaciones de fórmula I, Ar¹ es piridinilo sustituido opcionalmente.

- 5 En determinadas realizaciones de fórmula I, Ar¹ es piridinilo sustituido opcionalmente una o dos veces con un grupo o grupos seleccionados independientemente de entre halo, alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, alquilcarbonilo C₁₋₆, alcoxicarbonilo C₁₋₆, alquilsulfonilo C₁₋₆, aminosulfonilo, alquilsulfanilo C₁₋₆, hidroxialquilo C₁₋₆, amino, hidroxilo, alquilendioxi y ciano.
- 10 En determinadas realizaciones de fórmula I, Ar¹ es piridinilo sustituido opcionalmente una o dos veces con un grupo o grupos seleccionados independientemente de entre fluoro, cloro, metilo, etilo, metoxi, etoxi, acetilo, metanosulfonilo, metanosulfanilo, hidroximetilo, etoxicarbonilo y ciano.
- 15 En determinadas realizaciones de fórmula I, Ar¹ es piridín-2-ilo o piridín-3-ilo sustituido opcionalmente con metoxi o trifluorometilo.
- En determinadas realizaciones de fórmula I, Ar¹ es 3-metoxi-piridín-2-ilo, 5-trifluorometil-piridín-2-ilo ó 2-metoxi-piridín-3-ilo.
- 20 En determinadas realizaciones de la invención, Ar² es fenilo, sustituido opcionalmente una, dos o tres veces, preferentemente una o dos veces, con un grupo o grupos seleccionados independientemente de entre alcoxi C₁₋₆, alquilo C₁₋₆, alquilsulfonilo C₁₋₆, amino, aminosulfonilo, alquilendioxi y halo o piridinilo.
- En determinadas realizaciones de fórmula I, Ar² es fenilo sustituido opcionalmente.
- 25 En determinadas realizaciones de fórmula I, Ar² es fenilo sustituido opcionalmente una o dos veces con un grupo o grupos seleccionados independientemente de entre halo, alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, alquilcarbonilo C₁₋₆, alcoxicarbonilo C₁₋₆, alquilsulfonilo C₁₋₆, alquilsulfanilo C₁₋₆, hidroxialquilo C₁₋₆, amino, hidroxilo, alquilendioxi y ciano.
- 30 En determinadas realizaciones de fórmula I, Ar² es fenilo sustituido opcionalmente una o dos veces con un grupo o grupos seleccionados independientemente de entre fluoro, cloro, bromo, metilo, metoxi, aminosulfonilo, dimetilamino, metanosulfonilo o metilendioxi.
- 35 En determinadas realizaciones de fórmula I, Ar² es fenilo, 2-metoxi-fenilo, 3-metoxi-fenilo, 4-metoxi-fenilo, 2-cloro-fenilo, 3-cloro-fenilo, 4-cloro-fenilo, 2-metil-fenilo, 3-metil-fenilo, 4-metil-fenilo, 2-fluoro-fenilo, 3-fluoro-fenilo, 4-fluoro-fenilo, 2-etoxi-fenilo, 2-acetil-fenilo, 2,3-dimetoxi-fenilo, 2,4-dimetoxi-fenilo, 2,5-dimetoxi-fenilo, 3,4-dimetoxi-fenilo, 3,5-dimetoxi-fenilo, 3,6-dimetoxi-fenilo, 2,3-dicloro-fenilo, 2,4-dicloro-fenilo, 2,5-dicloro-fenilo, 3,4-dicloro-fenilo, 3,5-dicloro-fenilo, 3,6-dicloro-fenilo, 2,3-difluoro-fenilo, 2,4-difluoro-fenilo, 2,5-difluoro-fenilo, 3,4-difluoro-fenilo, 3,5-difluoro-fenilo, 3,6-difluoro-fenilo, 2,3-dimetil-fenilo, 2,4-dimetil-fenilo, 2,5-dimetil-fenilo, 3,4-dimetil-fenilo, 3,5-dimetil-fenilo, 3,6-dimetil-fenilo, 3-cloro-2-metoxi-fenilo, 4-cloro-2-metoxi-fenilo, 5-cloro-2-metoxi-fenilo, 6-cloro-2-metoxi-fenilo, 2-cloro-3-metoxi-fenilo, 4-cloro-3-metoxi-fenilo, 5-cloro-3-metoxi-fenilo, 6-cloro-3-metoxi-fenilo, 2-cloro-4-metoxi-fenilo, 2-cloro-5-metoxi-fenilo, 3-fluoro-2-metoxi-fenilo, 4-fluoro-2-metoxi-fenilo, 5-fluoro-2-metoxi-fenilo, 6-fluoro-2-metoxi-fenilo, 2-fluoro-3-metoxi-fenilo, 4-fluoro-3-metoxi-fenilo, 5-fluoro-3-metoxi-fenilo, 6-fluoro-3-metoxi-fenilo, 2-fluoro-4-metoxi-fenilo, 2-fluoro-5-metoxi-fenilo, 3-metil-2-metoxi-fenilo, 4-metil-2-metoxi-fenilo, 5-metil-2-metoxi-fenilo, 6-metil-2-metoxi-fenilo, 2-metil-3-metoxi-fenilo, 2-metil-4-metoxi-fenilo, 2-metil-5-metoxi-fenilo, 2-methanesulfanil-fenilo, 2-hidroxi-fenilo, 4-etoxicarbonil-fenilo, 2-etil-fenilo, 2-ciano-fenilo, 4-metanosulfonil-fenilo, 4-aminosulfonil-fenilo, 4-dimetilamino-fenilo ó 3-bromo-4-metoxi-fenilo.
- 40 45
- 50 En determinadas realizaciones de fórmula I, Ar² es fenilo, 2-metoxi-fenilo, 3-metoxi-fenilo, 4-metoxi-fenilo, 2-cloro-fenilo, 3-cloro-fenilo, 4-cloro-fenilo, 2-metil-fenilo, 3-metil-fenilo, 4-metil-fenilo, 2-fluoro-fenilo, 3-fluoro-fenilo, 4-fluoro-fenilo, 2-etoxi-fenilo, 2-acetil-fenilo, 2,3-dimetoxi-fenilo, 2,4-dimetoxi-fenilo, 2,5-dimetoxi-fenilo, 3,5-dimetoxi-fenilo, 3,6-dimetoxi-fenilo, 2,3-dicloro-fenilo, 2,4-dicloro-fenilo, 2,5-dicloro-fenilo, 3,4-dicloro-fenilo, 3,5-dicloro-fenilo, 3,6-dicloro-fenilo, 2, 3-difluoro-fenilo, 2, 4-difluoro-fenilo, 2,5-difluoro-fenilo, 3,4-difluoro-fenilo, 3,5-difluoro-fenilo, 3,6-difluoro-fenilo, 2,3-dimetil-fenilo, 2,4-dimetil-fenilo, 2,5-dimetil-fenilo, 3,4-dimetil-fenilo, 3,5-dimetil-fenilo, 3,6-dimetil-fenilo, 3-cloro-2-metoxi-fenilo, 4-cloro-2-metoxi-fenilo, 5-cloro-2-metoxi-fenilo, 6-cloro-2-metoxi-fenilo, 2-cloro-3-metoxi-fenilo, 4-cloro-3-metoxi-fenilo, 5-cloro-3-metoxi-fenilo, 6-cloro-3-metoxi-fenilo, 2-cloro-4-metoxi-fenilo, 2-cloro-5-metoxi-fenilo, 3-fluoro-2-metoxi-fenilo, 4-fluoro-2-metoxi-fenilo, 5-fluoro-2-metoxi-fenilo, 6-fluoro-2-metoxi-fenilo, 2-fluoro-3-metoxi-fenilo, 4-fluoro-3-metoxi-fenilo, 5-fluoro-3-metoxi-fenilo, 6-fluoro-3-metoxi-fenilo, 2-fluoro-4-metoxi-fenilo, 2-fluoro-5-metoxi-fenilo, 3-metil-2-metoxi-fenilo, 4-metil-2-metoxi-fenilo, 5-metil-2-metoxi-fenilo, 6-metil-2-metoxi-fenilo, 2-metil-3-metoxi-fenilo, 2-metil-4-metoxi-fenilo, 2-metil-5-metoxi-fenilo, 2-methanesulfanil-fenilo, 2-hidroxi-fenilo, 4-etoxicarbonil-fenilo, 2-etil-fenilo, 2-ciano-fenilo, 4-metanosulfonil-fenilo, 4-aminosulfonil-fenilo, 4-dimetilamino-fenilo ó 3-bromo-4-metoxi-fenilo.
- 55 60

- 5 En determinadas realizaciones de fórmula I, Ar² es fenilo, 3-metoxi-fenilo, 4-metoxi-fenilo, 3, 4-dimetoxi-fenilo, 4-aminosulfonil-fenilo, 4-cloro-fenilo, 3, 4-dicloro-fenilo, 3-bromo-4-metoxi-fenilo, 2-fluoro-fenilo, 3, 4-difluoro-fenilo, 4-metil-fenilo, 3-metil-fenilo, 4-fluoro-fenilo, 4-dimetilamino-fenilo, 2-metil-fenilo, 3,4-etilenedioxi-fenilo ó 4-metanosulfonilfenilo.
- 10 En determinadas realizaciones de fórmula I, Ar² is fenilo, 3-metoxi-fenilo, 4-metoxi-fenilo, 4-aminosulfonil-fenilo, 4-cloro-fenilo, 3, 4-dicloro-fenilo, 3-bromo-4-metoxi-fenilo, 2-fluoro-fenilo, 3, 4-difluoro-fenilo, 4-metil-fenilo, 3-metil-fenilo, 4-fluoro-fenilo, 4-dimetilamino-fenilo, 2-metil-fenilo, 3, 4-etilenedioxi-fenilo ó 4-metanosulfonilfenilo.
- 15 En determinadas realizaciones de fórmula I, Ar² es heteroarilo sustituido opcionalmente.
- En determinadas realizaciones de fórmula I, Ar² es piridinilo, pirimidinilo, tiofenilo o pirrolilo, cada uno de los cuales se encuentra sustituido opcionalmente una o dos veces con un grupo o grupos seleccionados independientemente de entre halo, alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, alquilcarbonilo C₁₋₆, alcoxycarbonilo C₁₋₆, alquilsulfonilo C₁₋₆, aminosulfonilo, alquilsulfanilo C₁₋₆, hidroxialquilo C₁₋₆, amino, hidroxí, alquilendioxi y ciano.
- 20 En determinadas realizaciones de fórmula I, Ar² es piridinilo, pirimidinilo, tiofenilo o pirrolilo, cada uno de los cuales se encuentra sustituido opcionalmente una o dos veces con un grupo o grupos seleccionados independientemente de entre fluoro, cloro, metilo, etilo, metoxi, etoxi, acetilo, metanosulfonilo, metanosulfanilo, hidroximetilo, etoxicarbonilo y ciano.
- En determinadas realizaciones de fórmula I, Ar² es piridinilo sustituido opcionalmente.
- 25 En determinadas realizaciones de fórmula I, Ar² es piridinilo sustituido opcionalmente una o dos veces con un grupo o grupos seleccionados independientemente de entre halo, alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, alquilcarbonilo C₁₋₆, alcoxycarbonilo C₁₋₆, alquilsulfonilo C₁₋₆, alquilsulfanilo C₁₋₆, hidroxialquilo C₁₋₆, amino, hidroxí, alquilendioxi y ciano.
- 30 En determinadas realizaciones de fórmula I, Ar² es piridinilo sustituido opcionalmente una o dos veces con un grupo o grupos seleccionados independientemente de entre fluoro, cloro, bromo, metilo, metoxi, aminosulfonilo, metanosulfonilo o metilendioxi.
- En determinadas realizaciones de fórmula I, Ar² es piridín-2-ilo o piridín-3-ilo o piridín-4-ilo.
- 35 En determinadas realizaciones la invención proporciona compuestos de fórmula I, en la que:
n es 2 ó 3,
R¹ es hidrógeno,
R² es hidrógeno,
Ar¹ es 2-metoxi-fenilo, 3-metoxi-fenilo, 4-metoxi-fenilo, 2-cloro-fenilo, 3-cloro-fenilo, 4-cloro-fenilo, 2-metil-fenilo, 3-metil-fenilo, 4-metil-fenilo, 2-fluoro-fenilo, 3-fluoro-fenilo, 4-fluoro-fenilo, 2-etoxi-fenilo, 2-acetil-fenilo, 2,3-dimetoxi-fenilo, 2,4-dimetoxi-fenilo, 2,5-dimetoxi-fenilo, 3,4-dimetoxi-fenilo, 3,5-dimetoxi-fenilo, 3,6-dimetoxi-fenilo, 2,3-dicloro-fenilo, 2,4-dicloro-fenilo, 2,5-dicloro-fenilo, 3,4-dicloro-fenilo, 3,5-dicloro-fenilo, 3,6-dicloro-fenilo, 2,3-difluoro-fenilo, 2,4-difluoro-fenilo, 2,5-difluoro-fenilo, 3,4-difluoro-fenilo, 3,5-difluoro-fenilo, 3,6-difluoro-fenilo, 2,3-dimetil-fenilo, 2,4-dimetil-fenilo, 2,5-dimetil-fenilo, 3,4-dimetil-fenilo, 3,5-dimetil-fenilo, 3,6dimetil-fenilo, 3-cloro-2-metoxi-fenilo, 4-cloro-2-metoxi-fenilo, 5-cloro-2-metoxi-fenilo, 6-cloro-2-metoxi-fenilo, 2-cloro-3-metoxi-fenilo, 4-cloro-3-metoxi-fenilo, 5-cloro-3-metoxi-fenilo, 6-cloro-3-metoxi-fenilo, 2-cloro-4-metoxi-fenilo, 2-cloro-5-metoxi-fenilo, 3-fluoro-2-metoxi-fenilo, 4-fluoro-2-metoxi-fenilo, 5-fluoro-2-metoxi-fenilo, 6-fluoro-2-metoxi-fenilo, 2-fluoro-3-metoxi-fenilo, 4-fluoro-3-metoxi-fenilo, 5-fluoro-3-metoxi-fenilo, 6-fluoro-3-metoxi-fenilo, 2-fluoro-4-metoxi-fenilo, 2-fluoro-5-metoxi-fenilo, 3-metil-2-metoxi-fenilo, 4-metil-2-metoxi-fenilo, 5-metil-2-metoxi-fenilo, 6-metil-2-metoxi-fenilo, 2-metil-3-metoxi-fenilo, 4-metil-3-metoxi-fenilo, 5-metil-3-metoxi-fenilo, 6-metil-3-metoxi-fenilo, 2-metil-4-metoxi-fenilo, 2-metil-5-metoxi-fenilo, 2-methanesulfanil-fenilo, 2-metanosulfonil-fenilo, 2-hidroxí-fenilo, 4-etoxicarbonil-fenilo, 2-etil-fenilo, 2-ciano-fenilo, ó 4-methanesulfonil-fenilo; y
Ar² es fenilo, 2-metoxi-fenilo, 3-metoxi-fenilo, 4-metoxi-fenilo, 2-cloro-fenilo, 3-cloro-fenilo, 4-cloro-fenilo, 2-metil-fenilo, 3-metil-fenilo, 4-metil-fenilo, 2-fluoro-fenilo, 3-fluoro-fenilo, 4-fluoro-fenilo, 2-etoxi-fenilo, 2-acetil-fenilo, 2,3-dimetoxi-fenilo, 2,4-dimetoxi-fenilo, 2, 5-dimetoxi-fenilo, 3,5-dimetoxi-fenilo, 3,6-dimetoxi-fenilo, 2,3-dicloro-fenilo, 2,4-dicloro-fenilo, 2,5-dicloro-fenilo, 3,4-dicloro-fenilo, 3,5-dicloro-fenilo, 3,6-dicloro-fenilo, 2,3-difluoro-fenilo, 2,4-difluoro-fenilo, 2,5-difluoro-fenilo, 3,4-difluoro-fenilo, 3,5-difluoro-fenilo, 3,6-difluoro-fenilo, 2, 3-dimetil-fenilo, 2,4-dimetil-fenilo, 2,5-dimetil-fenilo, 3,4-dimetil-fenilo, 3,5-dimetil-fenilo, 3,6-dimetil-fenilo, 3-cloro-2-metoxi-fenilo, 4-cloro-2-metoxi-fenilo, 5-cloro-2-metoxi-fenilo, 6-cloro-2-metoxi-fenilo, 2-cloro-3-metoxi-fenilo, 4-cloro-3-metoxi-fenilo, 5-cloro-3-metoxi-fenilo, 6-cloro-3-metoxi-fenilo, 2-cloro-4-metoxi-fenilo, 2-cloro-5-metoxi-fenilo, 3-fluoro-2-metoxi-fenilo, 4-fluoro-2-metoxi-fenilo, 5-fluoro-2-metoxi-fenilo, 6-fluoro-2-metoxi-fenilo, 2-fluoro-3-metoxi-fenilo, 4-fluoro-3-metoxi-fenilo, 5-fluoro-3-metoxi-fenilo, 6-fluoro-3-metoxi-fenilo, 2-fluoro-4-metoxi-fenilo, 2-fluoro-5-metoxi-fenilo, 3-metil-2-metoxi-fenilo, 4-metil-2-metoxi-fenilo, 5-metil-2-metoxi-fenilo, 6-metil-2-metoxi-fenilo, 2-metil-3-metoxi-fenilo, 4-metil-

3-metoxi-fenilo, 5-metil-3-metoxi-fenilo, 6-metil-3-metoxi-fenilo, 2-metil-4-metoxi-fenilo, 2-metil-5-metoxi-fenilo, 2-metanosulfanil-fenilo, 2-hidroxi-fenilo, 4-etoxicarbonil-fenilo, 2-etil-fenilo, 2-ciano-fenilo, 4-metanosulfonil-fenilo, 4-aminosulfonil-fenilo, 4-dimetilamino-fenilo ó 3-bromo-4-metoxi-fenilo.

5 En determinadas realizaciones la invención proporciona compuestos de fórmula I, en la que:

n es 2 ó 3,

R¹ es hidrógeno,

R² es hidrógeno,

10 Ar¹ es 3-metoxi-fenilo, 4-metoxi-fenilo, 2-cloro-fenilo, 3-cloro-fenilo, 4-cloro-fenilo, 2-metil-fenilo, 3-metil-fenilo, 4-metil-fenilo, 2-fluoro-fenilo, 3-fluoro-fenilo, 4-fluoro-fenilo, 2-etoxi-fenilo, 2-acetil-fenilo, 2, 3-dimetoxi-fenilo, 2,4-dimetoxi-fenilo, 2,5-dimetoxi-fenilo, 3,4-dimetoxi-fenilo, 3,5-dimetoxi-fenilo, 3,6-dimetoxi-fenilo, 2,3-dicloro-fenilo, 2,4-dicloro-fenilo, 2,5-dicloro-fenilo, 3,4-dicloro-fenilo, 3,5-dicloro-fenilo, 3,6-dicloro-fenilo, 2,3-difluoro-fenilo, 2,4-difluoro-fenilo, 2,5-difluoro-fenilo, 3,4-difluoro-fenilo, 3,5-difluoro-fenilo, 3,6-difluoro-fenilo, 2,3-dimetil-fenilo, 2,4-dimetil-fenilo, 2,5-dimetil-fenilo, 3,4-dimetil-fenilo, 3,5-dimetil-fenilo, 3,6-dimetil-fenilo, 3-cloro-2-metoxi-fenilo, 4-cloro-2-metoxi-fenilo, 5-cloro-2-metoxi-fenilo, 6-cloro-2-metoxi-fenilo, 2-cloro-3-metoxi-fenilo, 4-cloro-3-metoxi-fenilo, 5-cloro-3-metoxi-fenilo, 6-cloro-3-metoxi-fenilo, 2-cloro-4-metoxi-fenilo, 2-cloro-5-metoxi-fenilo, 3-fluoro-2-metoxi-fenilo, 4-fluoro-2-metoxi-fenilo, 5-fluoro-2-metoxi-fenilo, 6-fluoro-2-metoxi-fenilo, 2-fluoro-3-metoxi-fenilo, 4-fluoro-3-metoxi-fenilo, 5-fluoro-3-metoxi-fenilo, 6-fluoro-3-metoxi-fenilo, 2-fluoro-4-metoxi-fenilo, 2-fluoro-5-metoxi-fenilo, 3-metil-2-metoxi-fenilo, 4-metil-2-metoxi-fenilo, 5-metil-2-metoxi-fenilo, 6-metil-2-metoxi-fenilo, 2-metil-3-metoxi-fenilo, 4-metil-3-metoxi-fenilo, 5-metil-3-metoxi-fenilo, 6-metil-3-metoxi-fenilo, 2-metil-4-metoxi-fenilo, 2-metil-5-metoxi-fenilo, 2-metanosulfanil-fenilo, 2-metanosulfonil-fenilo, 2-hidroxi-fenilo, 4-etoxicarbonil-fenilo, 2-etil-fenilo, 2-ciano-fenilo, ó 4-metanosulfonil-fenilo; y

25 Ar² es fenilo, 2-metoxi-fenilo, 3-metoxi-fenilo, 4-metoxi-fenilo, 2-cloro-fenilo, 3-cloro-fenilo, 4-cloro-fenilo, 2-metil-fenilo, 3-metil-fenilo, 4-metil-fenilo, 2-fluoro-fenilo, 3-fluoro-fenilo, 4-fluoro-fenilo, 2-etoxi-fenilo, 2-acetil-fenilo, 2,3-dimetoxi-fenilo, 2,4-dimetoxi-fenilo, 2,5-dimetoxi-fenilo, 3,4-dimetoxi-fenilo, 3,5-dimetoxi-fenilo, 3,6-dimetoxi-fenilo, 2,3-dicloro-fenilo, 2,4-dicloro-fenilo, 2,5-dicloro-fenilo, 3,4-dicloro-fenilo, 3,5-dicloro-fenilo, 3,6-dicloro-fenilo, 2,3-difluoro-fenilo, 2,4-difluoro-fenilo, 2,5-difluoro-fenilo, 3,4-difluoro-fenilo, 3,5-difluoro-fenilo, 3,6-difluoro-fenilo, 2,3-dimetil-fenilo, 2,4-dimetil-fenilo, 2,5-dimetil-fenilo, 3,4-dimetil-fenilo, 3,5-dimetil-fenilo, 3,6-dimetil-fenilo, 3-cloro-2-metoxi-fenilo, 4-cloro-2-metoxi-fenilo, 5-cloro-2-metoxi-fenilo, 6-cloro-2-metoxi-fenilo, 2-cloro-3-metoxi-fenilo, 4-cloro-3-metoxi-fenilo, 5-cloro-3-metoxi-fenilo, 6-cloro-3-metoxi-fenilo, 2-cloro-4-metoxi-fenilo, 2-cloro-5-metoxi-fenilo, 3-fluoro-2-metoxi-fenilo, 4-fluoro-2-metoxi-fenilo, 5-fluoro-2-metoxi-fenilo, 6-fluoro-2-metoxi-fenilo, 2-fluoro-3-metoxi-fenilo, 4-fluoro-3-metoxi-fenilo, 5-fluoro-3-metoxi-fenilo, 6-fluoro-3-metoxi-fenilo, 2-fluoro-4-metoxi-fenilo, 2-fluoro-5-metoxi-fenilo, 3-metil-2-metoxi-fenilo, 4-metil-2-metoxi-fenilo, 5-metil-2-metoxi-fenilo, 6-metil-2-metoxi-fenilo, 2-metil-3-metoxi-fenilo, 4-metil-3-metoxi-fenilo, 5-metil-3-metoxi-fenilo, 6-metil-3-metoxi-fenilo, 2-metil-4-metoxi-fenilo, 2-metil-5-metoxi-fenilo, 2-metanosulfanil-fenilo, 2-hidroxi-fenilo, 4-etoxicarbonil-fenilo, 2-etil-fenilo, 2-ciano-fenilo, 4-metanosulfonil-fenilo, 4-aminosulfonil-fenilo, 4-dimetilamino-fenilo ó 3-bromo-4-metoxi-fenilo.

En determinadas realizaciones la invención proporciona compuestos de fórmula I, en la que:

n es 2 ó 3,

40 R¹ es hidrógeno,

R² es hidrógeno,

45 Ar¹ es 2-metoxi-fenilo, 4-metoxi-fenilo, 4-cloro-fenilo, 4-metil-fenilo, 2-metil-fenilo, 2-cloro-fenilo, 2-fluoro-fenilo, 2-etoxi-fenilo, 2-acetil-fenilo, 2, 4-dimetoxi-fenilo, 3, 6-dimetoxi-fenilo, 5-fluoro-2-metoxi-fenilo, 5-cloro-2-metoxi-fenilo, 2, 5-dicloro-fenilo, 2-hidroximetil-fenilo, 2, 3-dicloro-fenilo, 2-metanosulfanil-fenilo, 2, 3-difluoro-fenilo, 2, 4-dicloro-fenilo, 2-hidroxi-fenilo, 4-etoxicarbonil-fenilo, 2-etil-fenilo, 2-ciano-fenilo, 2, 3-dimetoxi-fenilo, 4-metoxi-2-metil-fenilo or 4-metanosulfonil-fenilo, y

50 Ar² es fenilo, 3-metoxi-fenilo, 4-metoxi-fenilo, 4-aminosulfonil-fenilo, 4-cloro-fenilo, 3, 4-dicloro-fenilo, 3-bromo-4-metoxi-fenilo, 2-fluoro-fenilo, 3, 4-difluoro-fenilo, 4-metil-fenilo, 3-metil-fenilo, 4-fluoro-fenilo, 4-dimetilamino-fenilo, 2-metil-fenilo, 3, 4-etilenedioxi-fenilo ó 4-metanosulfonil-fenilo.

En determinadas realizaciones la invención proporciona compuestos de fórmula I, en la que:

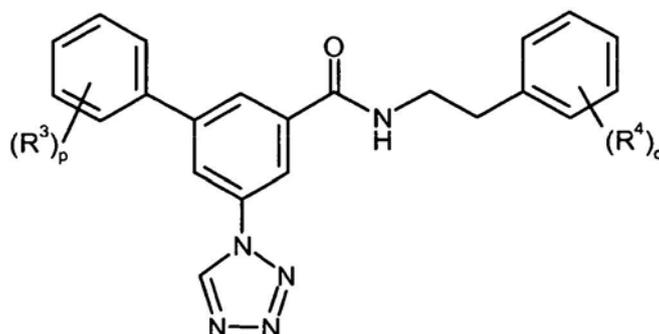
n es 2 ó 3;

R¹ es hidrógeno,

R² es hidrógeno,

55 Ar¹ es 4-metoxi-fenilo, 4-cloro-fenilo, 4-metil-fenilo, 2-metil-fenilo, 2-cloro-fenilo, 2-fluoro-fenilo, 2-etoxi-fenilo, 2-acetil-fenilo, 2, 4-dimetoxi-fenilo, 3,6-dimetoxi-fenilo, 5-fluoro-2-metoxi-fenilo, 5-cloro-2-metoxi-fenilo, 2,5-dicloro-fenilo, 2-hidroximetil-fenilo, 2, 3-dicloro-fenilo, 2-metanosulfanil-fenilo, 2, 3-difluoro-fenilo, 2,4-dicloro-fenilo, 2-hidroxi-fenilo, 4-etoxicarbonil-fenilo, 2-etil-fenilo, 2-ciano-fenilo, 2,3-dimetoxi-fenilo, 4-metoxi-2-metil-fenilo ó 4-metanosulfonil-fenilo, y Ar² es fenilo, 3-metoxi-fenilo, 4-metoxi-fenilo, 3,4-dimetoxi-fenilo, 4-aminosulfonil-fenilo, 4-cloro-fenilo, 3,4-dicloro-fenilo, 3-bromo-4-metoxi-fenilo, 2-fluoro-fenilo, 3,4-difluoro-fenilo, 4-metil-fenilo, 3-metil-fenilo, 4-fluoro-fenilo, 4-dimetilamino-fenilo, 2-metil-fenilo, 3,4-etilenedioxi-fenilo ó 4-metanosulfonil-fenilo.

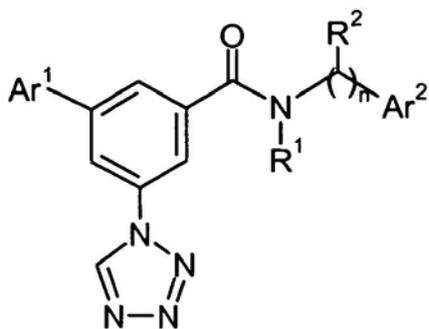
En determinadas realizaciones de la invención los compuestos de la invención son de fórmula II:



II

en las que:

- 5 p es un número entre 1 y 3,
 q es un número entre 0 y 3, y
 cada R^3 y R^4 es, independientemente:
- 10 halo,
 alquilo C_{1-6} ,
 alcoxi C_{1-6} ,
 haloalquilo C_{1-6} ,
 alquilcarbonilo C_{1-6} ,
 alcoxycarbonilo C_{1-6} ,
- 15 alquilsulfonilo C_{1-6} ,
 alquilsulfanilo C_{1-6} ,
 amino,
 hidroxialquilo C_{1-6} ,
 hidroxilo,
 ciano, o
- 20 dos R^3 pueden formar alquilendioxi, o
 dos R^4 pueden formar alquilendioxi,
- 25 con la condición de que, en el caso de que p sea 1, q sea 2 y R^3 sea metoxi en la posición 2 del anillo fenilo al que se encuentra unido, R^4 no es metoxi en las posiciones 3 y 4 del anillo fenilo al que se encuentran unidos.
- En determinadas realizaciones de la fórmula II, p es un número entre 0 y 2.
- 30 En determinadas realizaciones de la fórmula II, p es 1 ó 2.
- En determinadas realizaciones de fórmula II, cada R^3 es, independientemente, flúor, cloro, metilo, etilo, hidroxilo, metoxi, etoxi, acetilo, metanosulfonilo, metanosulfanilo, hidroximetilo, etoxicarbonilo o ciano.
- 35 En determinadas realizaciones de la fórmula II, q es un número entre 0 y 2.
- En determinadas realizaciones de la fórmula II, q es 1 ó 2.
- 40 En determinadas realizaciones de fórmula II, cada R^4 es, independientemente, flúor, cloro, metilo, metilo, metoxi, aminosulfonilo, dimetilamino o metanosulfonilo, o dos R^3 pueden formar metilendioxi.
- 45 En determinadas realizaciones de la fórmula II, p es 1 y R^3 es metoxi.
- La invención proporciona además un método para tratar indicaciones mediadas por un modulador nicotínico alfa-7 o asociadas al mismo, comprendiendo el método la administración en un sujeto que lo necesita de una cantidad eficaz de un compuesto de fórmula I:



I

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que:

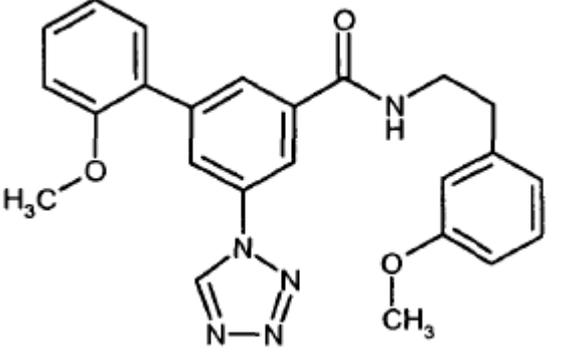
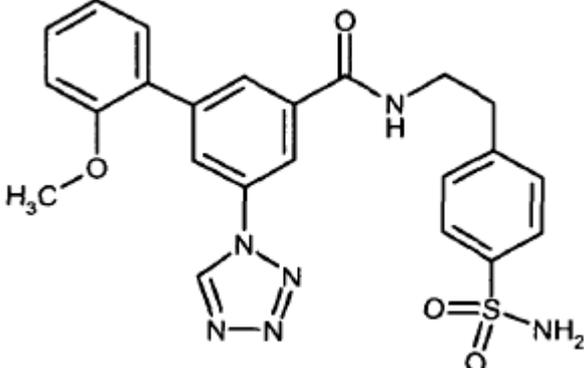
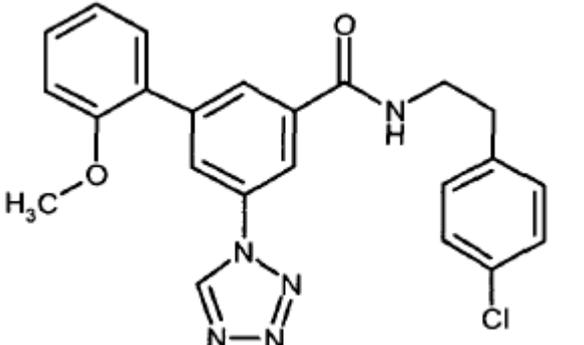
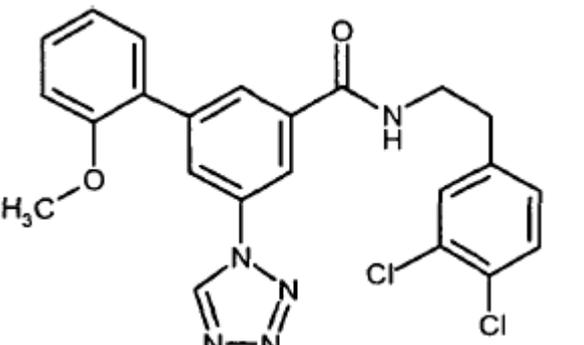
- 5 n es un número entre 1 y 3,
 Ar¹ y Ar², cada uno independientemente, es fenilo sustituido opcionalmente o piridinilo sustituido opcionalmente,
 R¹ es hidrógeno o alquilo C₁₋₆,
 R² es hidrógeno o R² puede formar un puente alquileo con Ar².
- 10 En los que cualquiera de entre R¹, R² y R³ en la presente memoria es alquilo o contiene una fracción alquilo, siendo dicho alquilo preferentemente alquilo inferior, es decir, alquilo C_{1-C6}, y más preferentemente alquilo C_{1-C4}.

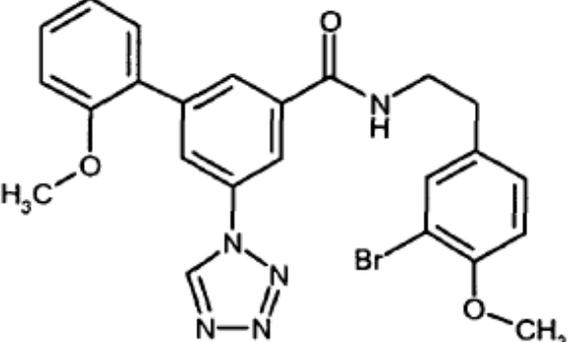
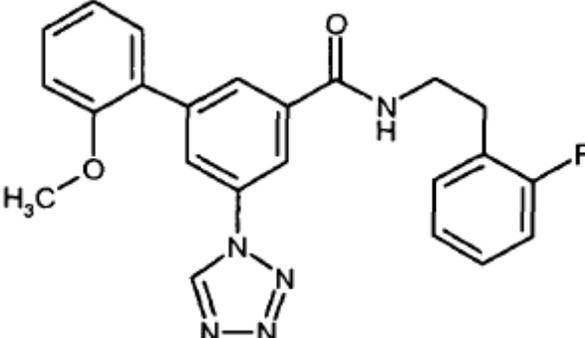
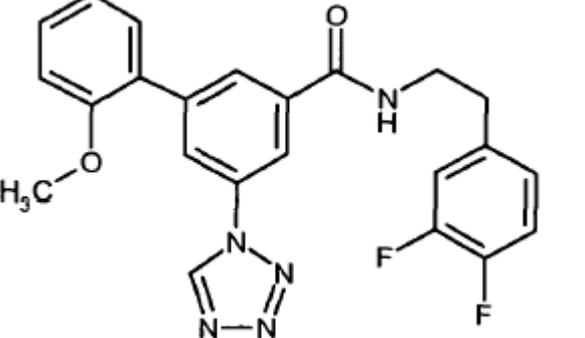
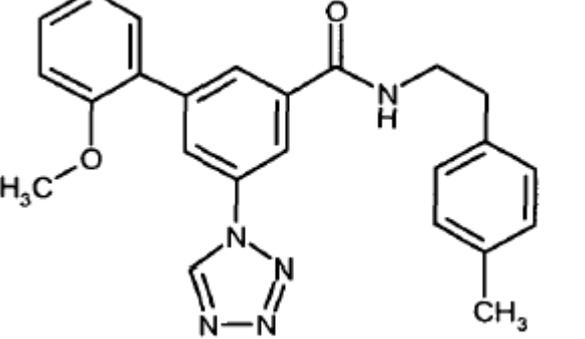
En la Tabla 1 se muestran compuestos representativos según los métodos de la invención.

15

TABLA 1

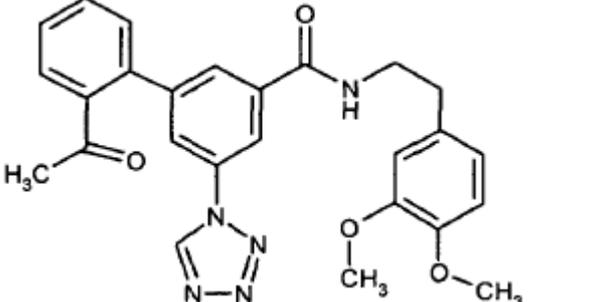
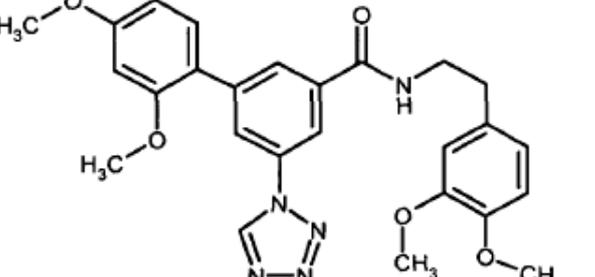
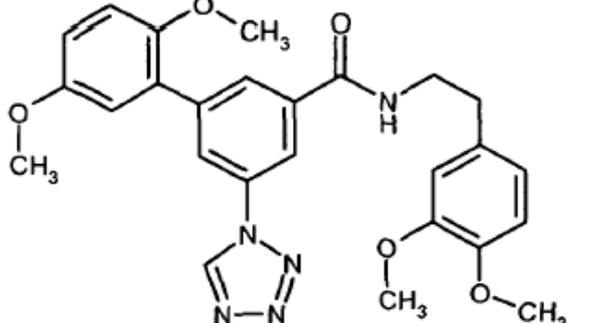
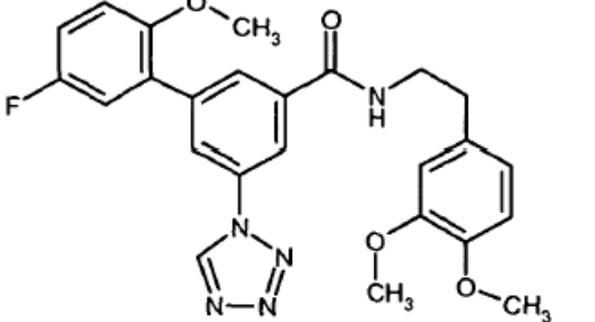
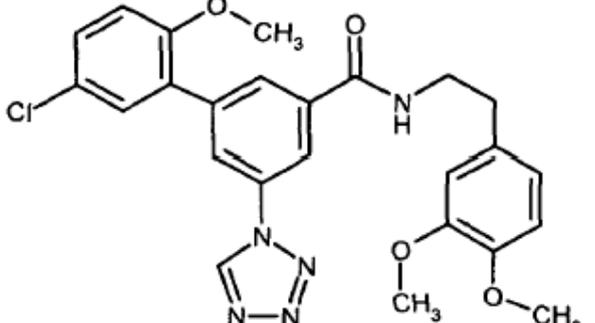
Nº	Estructura	Nombre	M+H
1		fenetil-amida de ácido 2'-metoxi-5-tetrazol-1-il-bifenil-3-carboxílico	400
2		2'-Metoxi-5-tetrazol-1-il-bifenil-3-carboxílico acid [2-(4-metoxifenil)-etil]-amida	430

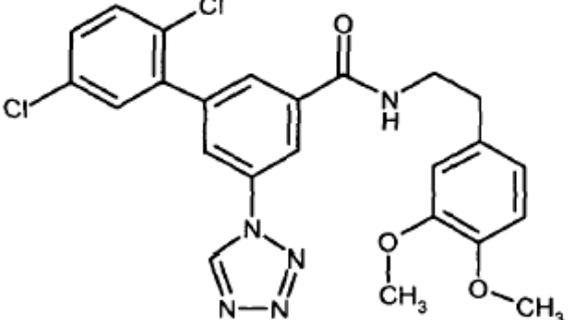
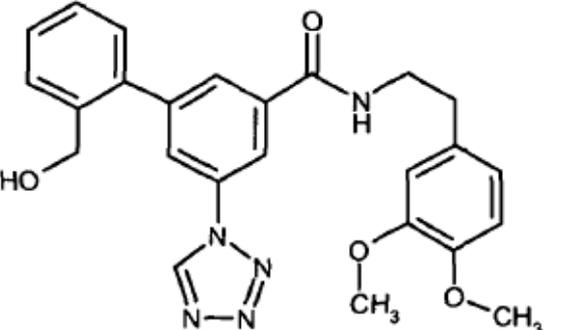
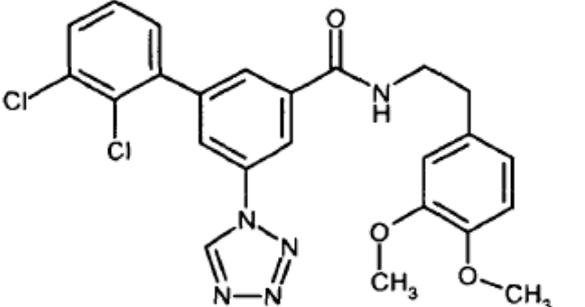
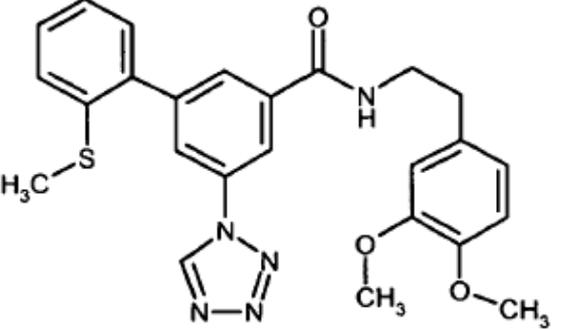
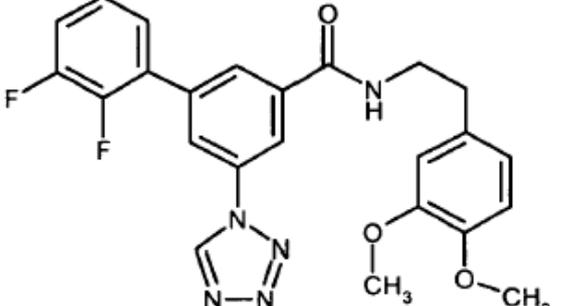
3		[2-(3-metoxi-fenil)-etil]-amida de ácido 2'-metoxi-5-tetrazol-1-il-bifenil-3-carboxílico	430
4		[2-(4-sulfamoil-fenil)-etil]-amida de ácido 2'-metoxi-5-tetrazol-1-il-bifenil-3-carboxílico	479
5		[2-(4-cloro-fenil)-etil]-amida de ácido 2'-metoxi-5-tetrazol-1-il-bifenil-3-carboxílico	434
6		[2-(3,4-dicloro-fenil)-etil]-amida de ácido 2'-metoxi-5-tetrazol-1-il-bifenil-3-carboxílico	468

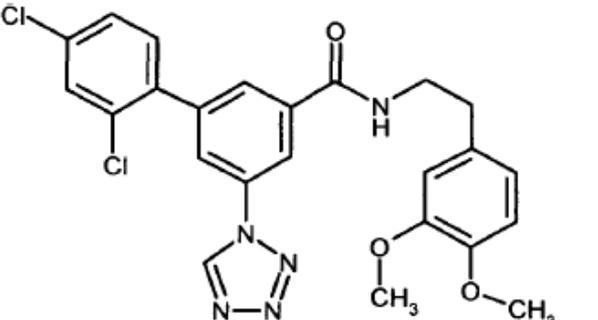
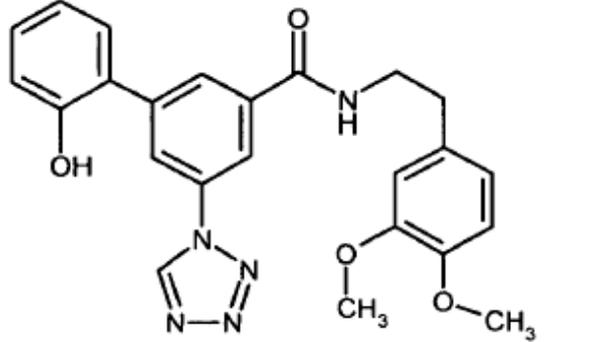
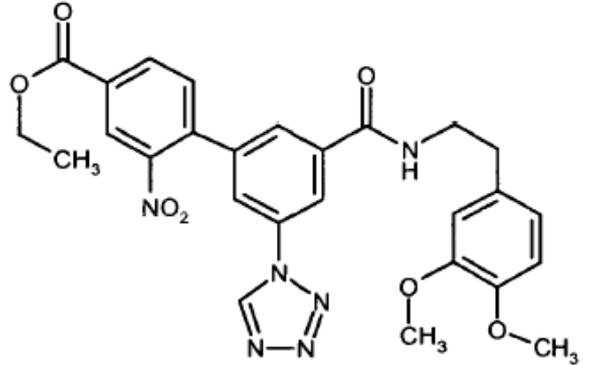
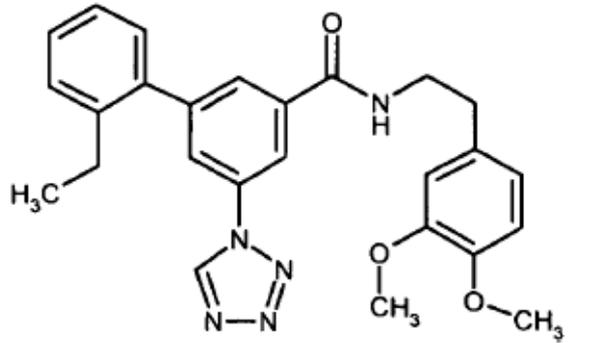
7		[2-(3-bromo-4-metoxi-fenil)-etil]-amida de ácido 2'-metoxi-5-tetrazol-1-il-bifenil-3-carboxílico	509
8		[2-(2-fluoro-fenil)-etil]-amida de ácido 2'-metoxi-5-tetrazol-1-il-bifenil-3-carboxílico	418
9		[2-(3,4-difluoro-fenil)-etil]-amida de ácido 2'-metoxi-5-tetrazol-1-il-bifenil-3-carboxílico	436
10		(2-p-tolil-etil)-amida de ácido 2'-metoxi-5-tetrazol-1-il-bifenil-3-carboxílico	414

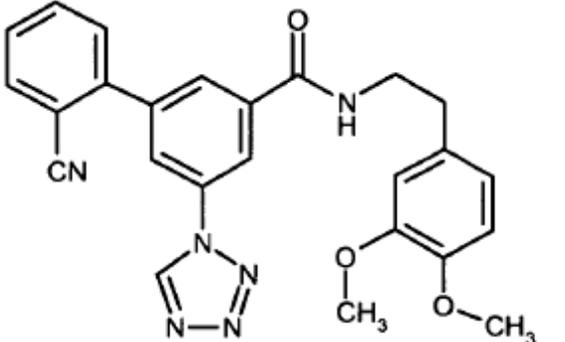
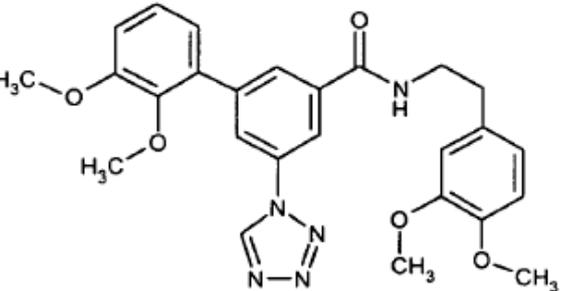
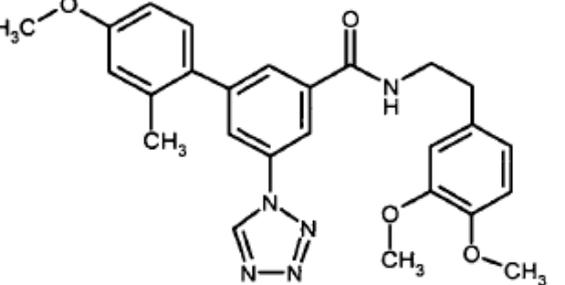
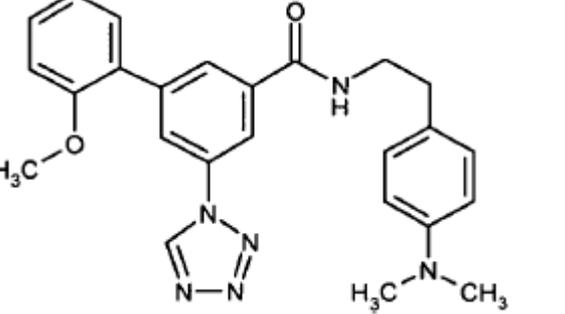
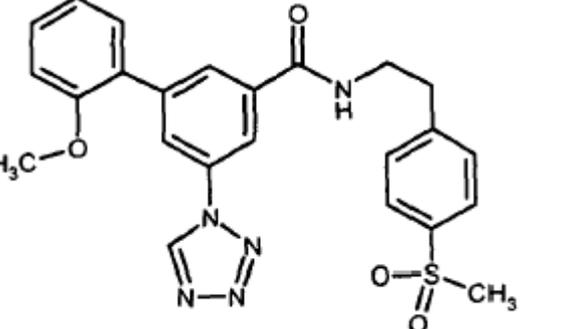
11		(2-o-tolil-etil)-amida de ácido 2'-metoxi-5-tetrazol-1-il-bifenil-3-carboxílico	414
12		(2-benzo[1,3]dioxol-5-il-etil)-amida de ácido 2'-metoxi-5-tetrazol-1-il-bifenil-3-carboxílico	444
13		(2-m-tolil-etil)-amida de ácido 2'-metoxi-5-tetrazol-1-il-bifenil-3-carboxílico	414
14		[2-(3,4-dimetoxi-fenil)-etil]-amida de ácido 4'-metoxi-5-tetrazol-1-il-bifenil-3-carboxílico	138,5-139,5 °C
15		[2-(3,4-dimetoxi-fenil)-etil]-amida de ácido 4'-cloro-5-tetrazol-1-il-bifenil-3-carboxílico	177,8-197,4 °C

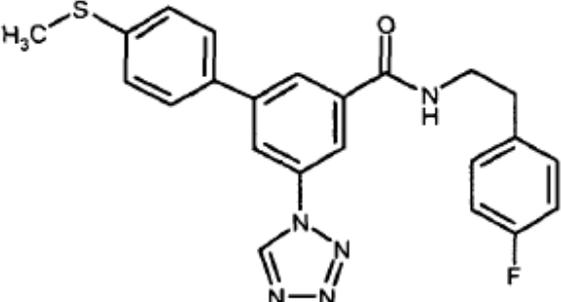
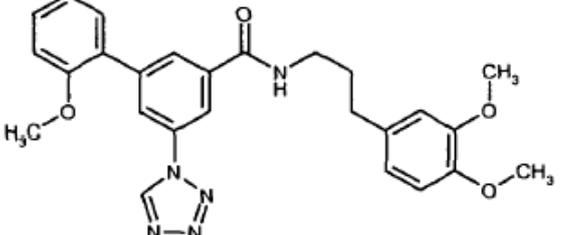
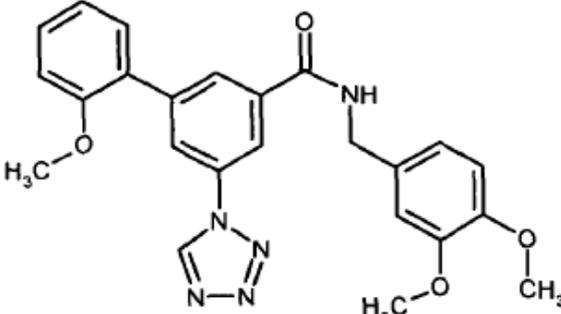
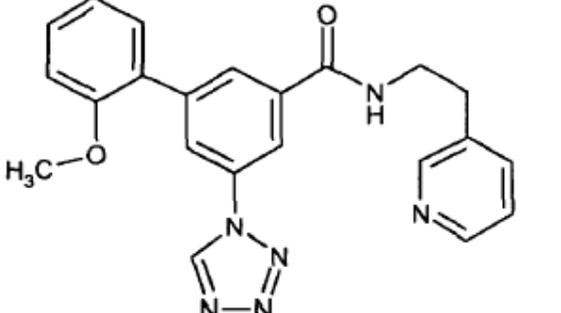
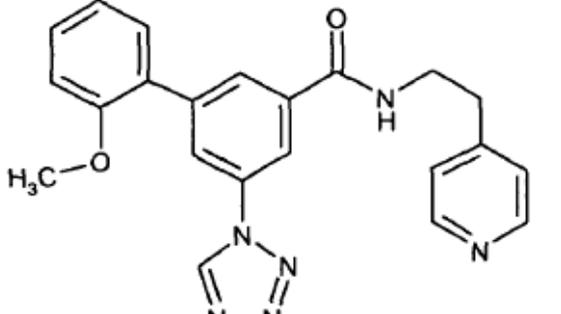
16		[2-(3,4-dimetoxi-fenil)-etil]-amida de ácido 4'-metil-5-tetrazol-1-il-bifenil-3-carboxílico	179,2-181,1 °C
17		[2-(3,4-dimetoxi-fenil)-etil]-amida de ácido 2'-metil-5-tetrazol-1-il-bifenil-3-carboxílico	444
18		[2-(3,4-dimetoxi-fenil)-etil]-amida de ácido 2'-cloro-5-tetrazol-1-il-bifenil-3-carboxílico	464
19		[2-(3,4-dimetoxi-fenil)-etil]-amida de ácido 2'-fluoro-5-tetrazol-1-il-bifenil-3-carboxílico	448
20		[2-(3,4-dimetoxi-fenil)-etil]-amida de ácido 2'-etoxi-5-tetrazol-1-il-bifenil-3-carboxílico	474

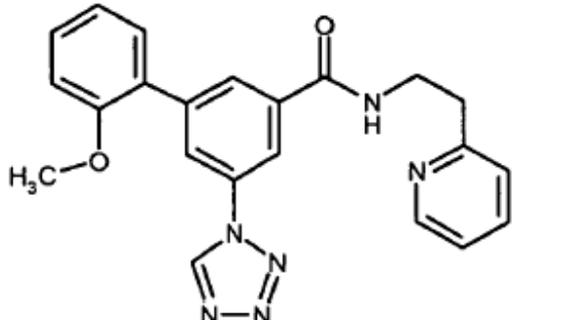
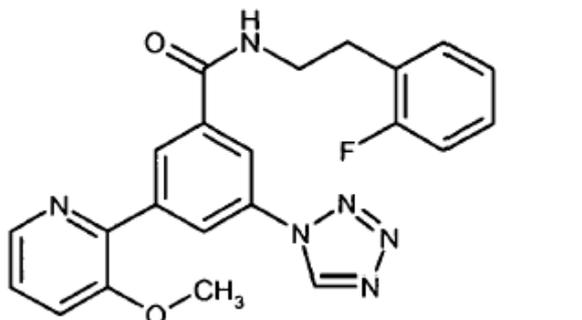
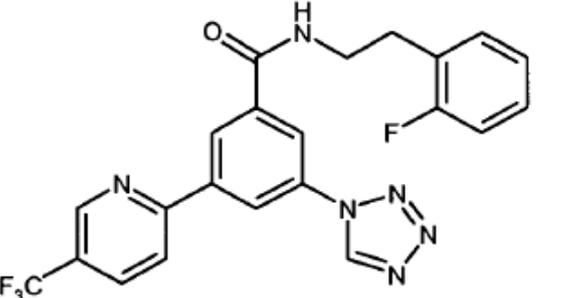
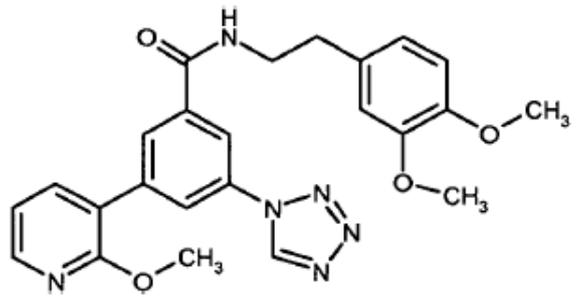
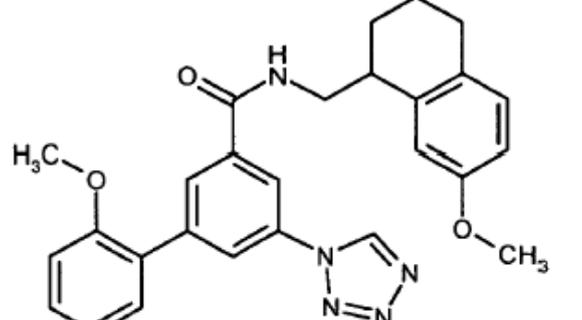
21		[2-(3,4-dimetoxi-fenil)-etil]-amida de ácido 2'-acetil-5-tetrazol-1-il-bifenil-3-carboxílico	472
22		[2-(3,4-dimetoxi-fenil)-etil]-amida de ácido 2',4'-dimetoxi-5-tetrazol-1-il-bifenil-3-carboxílico	490
23		[2-(3,4-dimetoxi-fenil)-etil]-amida de ácido 2',5'-dimetoxi-5-tetrazol-1-il-bifenil-3-carboxílico	490
24		[2-(3,4-dimetoxi-fenil)-etil]-amida de ácido 5'-fluoro-2'-metoxi-5-tetrazol-1-il-bifenil-3-carboxílico	478
25		[2-(3,4-dimetoxi-fenil)-etil]-amida de ácido 5'-cloro-2'-metoxi-5-tetrazol-1-il-bifenil-3-carboxílico	494

<p>26</p>		<p>[2-(3,4-dimetoxi-fenil)-etil]- amida de ácido 2',5'-dicloro-5- tetrazol-1-il-bifenil-3- carboxílico</p>	<p>498</p>
<p>27</p>		<p>[2-(3,4-dimetoxi-fenil)-etil]- amida de ácido 2'-hidroximetil- 5-tetrazol-1-il-bifenil-3- carboxílico</p>	<p>460</p>
<p>28</p>		<p>[2-(3,4-dimetoxi-fenil)-etil]- amida de ácido 2',3'-dicloro-5- tetrazol-1-il-bifenil-3- carboxílico</p>	<p>498</p>
<p>29</p>		<p>[2-(3,4-dimetoxi-fenil)-etil]- amida de ácido 2'-metilsulfanil- 5-tetrazol-1-il-bifenil-3- carboxílico</p>	<p>476</p>
<p>30</p>		<p>[2-(3,4-dimetoxi-fenil)-etil]- amida de ácido 2',3'-difluoro-5- tetrazol-1-il-bifenil-3- carboxílico</p>	<p>466</p>

31		[2-(3,4-dimetoxi-fenil)-etil]-amida de ácido 2',4'-dicloro-5-tetrazol-1-il-bifenil-3-carboxílico	498
32		[2-(3,4-dimetoxi-fenil)-etil]-amida de ácido 2'-hidroxi-5-tetrazol-1-il-bifenil-3-carboxílico	446
33		Etil-éster de ácido 5'-[2-(3,4-dimetoxi-fenil)-etilcarbamoil]-2-nitro-3'-tetrazol-1-il-bifenil-4-carboxílico	547
34		[2-(3,4-dimetoxi-fenil)-etil]-amida de ácido 2'-etil-5-tetrazol-1-il-bifenil-3-carboxílico	458

<p>35</p>		<p>[2-(3,4-dimetoxi-fenil)-etil]- amida de ácido 2'-ciano-5- tetrazol-1-il-bifenil-3- carboxílico</p>	<p>455</p>
<p>36</p>		<p>[2-(3,4-dimetoxi-fenil)-etil]- amida de ácido 2',3'-dimetoxi- 5-tetrazol-1-il-bifenil-3- carboxílico</p>	<p>490</p>
<p>37</p>		<p>[2-(3,4-dimetoxi-fenil)-etil]- amida de ácido 4'-metoxi-2'- metil-5-tetrazol-1-il-bifenil-3- carboxílico</p>	<p>474</p>
<p>38</p>		<p>[2-(4-dimetilamino-fenil)-etil]- amida de ácido 2'-metoxi-5- tetrazol-1-il-bifenil-3- carboxílico</p>	<p>192,8-194,1 °C</p>
<p>39</p>		<p>[2-(4-metanosulfonyl-fenil)-etil]- amida de ácido 2'-metoxi-5- tetrazol-1-il-bifenil-3- carboxílico</p>	<p>480</p>

40		[2-(2-fluoro-fenil)-etil]-amida de ácido 4'-metilsulfanil-5-tetrazol-1-il-bifenil-3-carboxílico	191,7-192,6 °C
41		[3-(3,4-dimetoxi-fenil)-propil]-amida de ácido 2'-metoxi-5-tetrazol-1-il-bifenil-3-carboxílico	474
42		3,4-dimetoxi-benzilamida de ácido 2'-metoxi-5-tetrazol-1-il-bifenil-3-carboxílico	446
43		(2-piridín-3-il-etil)-amida de ácido 2'-metoxi-5-tetrazol-1-il-bifenil-3-carboxílico	401
44		(2-piridín-4-il-etil)-amida de ácido 2'-metoxi-5-tetrazol-1-il-bifenil-3-carboxílico	401

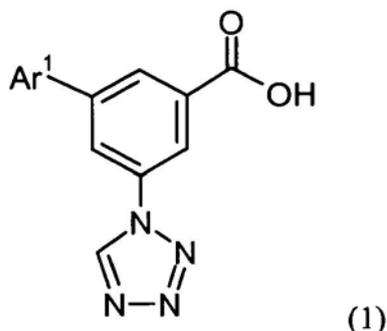
45		(2-piridín-2-il-etil)-amida de ácido 2'-metoxi-5-tetrazol-1-il-bifenil-3-carboxílico	401
46		N[2-(2-Fluoro-fenil)-etil]-3-(3-metoxi-piridín-2-il)-5-tetrazol-1-il-benzamida	419
47		N[2-(2-Fluoro-fenil)-etil]-3-tetrazol-1-il-5-(5-trifluorometil-piridín-2-il)-benzamida	457
48		N[2-(3,4-Dimetoxi-fenil)-etil]-3-(2-metoxi-piridín-3-il)-5-tetrazol-1-il-benzamida	461
49		(7-metoxi-1,2,3,4-tetrahidro-naftalén-1-ilmetil)-amida de ácido 2'-metoxi-5-tetrazol-1-il-bifenil-3-carboxílico	470

50		3-(3-Metoxi-piridin-2-il)-N-(7-metoxi-1,2,3,4-tetrahidro-naftalén-1-ilmetil)-5-tetrazol-1-il-benzamida	135,0-136,0 °C
51		N[2-(2-Fluoro-fenil)-etil]-3-(5-metanosulfonil-piridin-2-il)-5-tetrazol-1-il-benzamida	467
52		N[2-(2-Fluoro-fenil)-etil]-3-(2-metoxi-pirimidín-5-il)-5-tetrazol-1-il-benzamida	420
53		3-(1-Etil-1H-pirrol-3-il)-N-[2-(2-fluoro-fenil)-etil]-5-tetrazol-1-il-benzamida	405
54		terc-butil-éster de ácido 5-{3-[2-(2-fluoro-fenil)-etilcarbamoi]-5-tetrazol-1-il-fenil}-tiofén-2-carboxílico	494

Síntesis

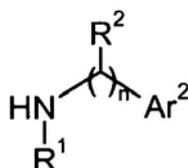
5 Pueden prepararse compuestos de la presente invención mediante una diversidad de métodos ilustrados en los esquemas ilustrativos de reacción sintética mostrados y descritos posteriormente.

En general, los compuestos de la presente invención pueden sintetizarse haciendo reaccionar un compuesto de fórmula (1):



5

con una amina de fórmula (2):



10

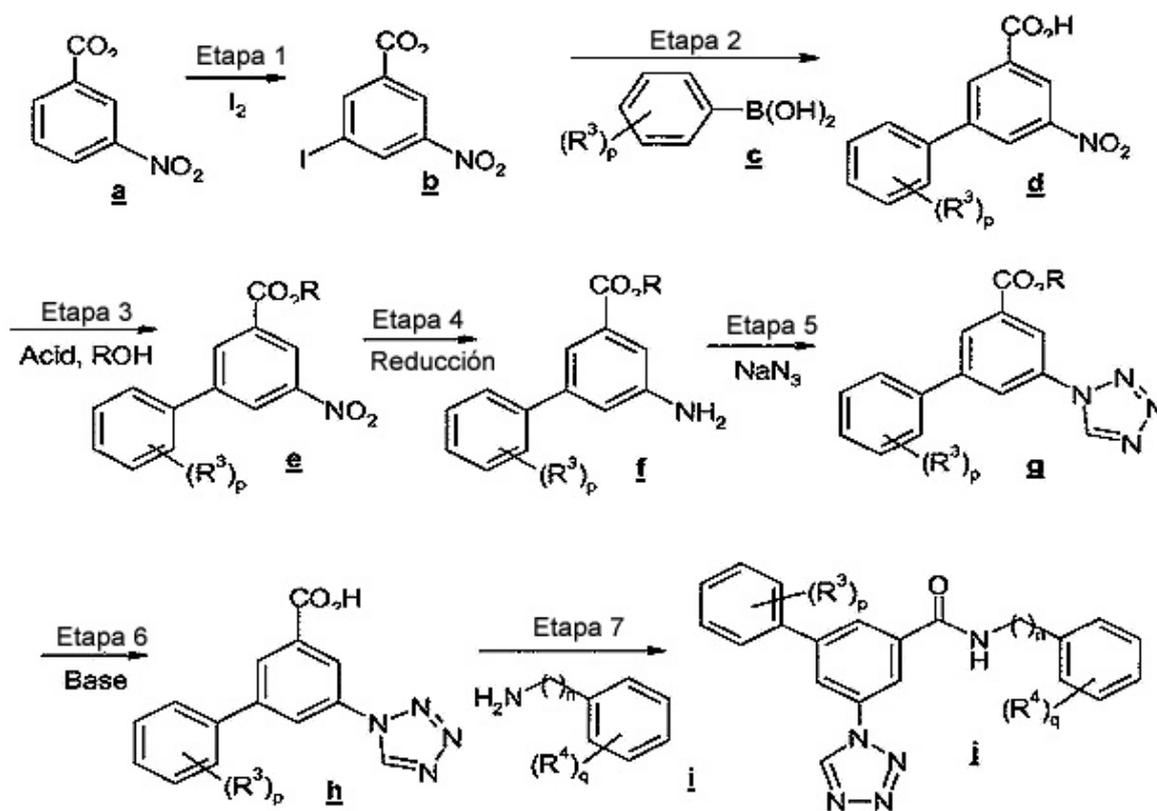
proporcionando un compuesto de fórmula I, en la que Ar¹, Ar², R¹, R² y n son tal como se ha definido anteriormente. Además, la presente invención se refiere a compuestos obtenibles mediante el procedimiento o procedimientos sintéticos tal como se indica en la presente memoria.

15 Los materiales de partida y reactivos utilizados para la preparación de 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 proporcionados en referencias tales como Fieser and Fieser's Reagents for Organic Synthesis, Wiley & Sons: New York, volúmenes 1 a 15, 1991; Rodd's Chemistry of Carbon Compounds, Elsevier Science Publishers, 1989, Volúmenes 1 a 5 y suplementos, 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 llevarse a cabo diversas modificaciones de estos esquemas de reacción sintética y podrán ser concebidos por el experto en la materia tras hacer referencia a la exposición contenida en la presente solicitud.

25 Los materiales de partida y los intermediarios de los esquemas de reacción sintética pueden aislarse y purificarse si se desea utilizando técnicas convencionales, incluyendo, aunque sin limitarse a ellas, la filtración, la destilación, la cristalización, la cromatografía y similares. Dichos materiales pueden caracterizarse utilizando medios convencionales, incluyendo constantes físicas y datos espectrales.

30 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 preferente y convenientemente a aproximadamente la temperatura de laboratorio (o ambiente), por ejemplo aproximadamente 20°C.

35 El Esquema A, a continuación, ilustra un procedimiento sintético utilizable para preparar compuestos de la invención, en el que R es alquilo inferior, y n, p, q, R³ y R⁴ son tal como se define en la presente memoria.



ESQUEMA A

En la etapa 1 del Esquema A, el ácido nitrobenzoico a experimenta yodación, proporcionando ácido nitro-yodobenzoico b. En la etapa 2, el compuesto b se trata con ácido fenilborónico c en presencia de un catalizador de paladio adecuado, proporcionando ácido bifeníl-carboxílico d. El compuesto d experimenta esterificación en la etapa 3 mediante reacción con alcohol inferior ROH en presencia de ácido, proporcionando el compuesto éster de ácido bifeníl-carboxílico e. En la etapa 4 el grupo nitro del compuesto e se reduce a grupo amino, proporcionando el compuesto bifenílamina f. El compuesto f se hace reaccionar con azida sódica en la etapa 5, proporcionando el compuesto bifentetrol g. La hidrólisis del grupo éster de carboxilato del compuesto g en la etapa 6 proporciona el compuesto ácido bifeníl-carboxílico h. En la etapa 7, se lleva a cabo una reacción de acoplamiento de amidas mediante la reacción del compuesto ácido carboxílico h con el compuesto amina i, proporcionando el compuesto bifentetrol-amida j, que es un compuesto de fórmula I según la invención.

Resultan posibles muchas variaciones en el procedimiento del Esquema A y serán concebidas por el experto en la materia. Por ejemplo, el yodo utilizado en la etapa 1 puede sustituirse por bromo en determinadas realizaciones. La reducción del grupo nitro en un grupo amino puede llevarse a cabo en el compuesto b antes de la reacción de Buchwald de la etapa 2. Se proporcionan los detalles del procedimiento del Esquema A en la sección experimental, posteriormente.

20 Utilidad

Los compuestos de la invención son utilizables para el tratamiento de enfermedades o condiciones asociadas al receptor nicotínico alfa-7 ($\alpha 7nACh$), incluyendo el tratamiento enfermedades psicóticas, enfermedades neurodegenerativas y alteraciones cognitivas que implican una disfunción del sistema colinérgico, y condiciones de alteración de la memoria y/o de la cognición, incluyendo, por ejemplo, esquizofrenia, ansiedad, manía, depresión, trastorno bipolar, síndrome de Tourette, enfermedad de Parkinson, enfermedad de Huntington, trastornos cognitivos (tales como la enfermedad de Alzheimer, demencia de los cuerpos de Lewy, esclerosis lateral amiotrófica, alteraciones de la memoria, pérdida de la memoria, déficit de la cognición, déficit de la atención, trastorno por déficit de atención e hiperactividad) y otros usos tales como el tratamiento de la adicción a la nicotina, la inducción al cese del tabaquismo, el tratamiento del dolor (es decir, el uso analgésico), la provisión de neuroprotección y el tratamiento del jetlag. Los compuestos de la invención resultan útiles para mejorar la cognición en los pacientes de Alzheimer y los pacientes que presentan alteración cognitiva o trastornos cognitivos asociados a esquizofrenia, ansiedad, manía, depresión, trastorno bipolar, síndrome de Tourette, enfermedad de Parkinson, enfermedad de Huntington, demencia

de los cuerpos de Lewis, esclerosis lateral amiotrófica, alteración de la memoria, pérdida de memoria, déficit de la cognición, déficit de la atención o trastorno por déficit de atención e hiperactividad.

5 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 trastorno de la memoria y/o de la cognición, incluyendo, por ejemplo, esquizofrenia, ansiedad, manía, depresión, trastorno bipolar [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 de los cuerpos de Lewis, la esclerosis lateral amiotrófica, alteración de la memoria, pérdida de la memoria, déficit de la cognición, déficit de la atención, trastorno por déficit de atención e hiperactividad) que comprende administrar en el paciente una cantidad eficaz de un compuesto de la invención.

15 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 de los cuerpos de Lewy difusos, parálisis supranuclear progresiva (síndrome de Steel-Richardson), degeneración multisistema (síndrome de Shy-Drager), enfermedades de las neuronas motoras, incluyendo la esclerosis lateral amiotrófica, ataxias degenerativas, degeneración basal cortical, complejo de ALS-enfermedad de Parkinson, demencia de Guam, panencefalitis esclerosante subaguda, enfermedad de Huntington, enfermedad de Parkinson, sinucleinopatías, afasia progresiva primaria, degeneración estriatonigral, enfermedad de Machado-Joseph/ataxia espinocerebelar de tipo 3, degeneraciones olivopontocerebelares, enfermedad de Gilles De La Tourette, parálisis bulbar, parálisis pseudobulbar, atrofia muscular espinal, atrofia muscular espinobulbar (enfermedad de Kennedy), esclerosis lateral primaria, paraplejía espástica familiar, enfermedad de Werdnig-Hoffmann, enfermedad de Kugelberg-Welander, enfermedad de Tay-Sach, enfermedad de Sandhoff, enfermedad espástica familiar, enfermedad de Wohlfart-Kugelberg-Welander, paraparesis espástica, leucoencefalopatía multifocal progresiva, enfermedad priónicas (tales como la enfermedad de Creutzfeldt-Jakob, la enfermedad de Gerstmann-Sträussler-Scheinker, el kuru y el insomnio familiar fatal) y trastornos neurodegenerativos que resultan de isquemia cerebral o infarto, incluyendo la oclusión embólica y la oclusión trombótica, así como la hemorragia intracraneal de cualquier tipo (incluyendo, aunque sin limitación, la epidural, subdural, subaracnoide e intracerebral) y las lesiones intracerebrales e intravertebrales (incluyendo, aunque sin limitación, contusión, penetración, desgarro, 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 la memoria, incluyendo la pérdida de memoria relacionada con la edad, la senilidad, la demencia vascular, la enfermedad de la materia 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 memoria, así como una mejora de la memoria cognitiva en los pacientes de Alzheimer, que comprende administrar en el paciente una cantidad eficaz de un compuesto de la invención.

40 La invención proporciona métodos de tratamiento de sujetos que sufren de alteraciones de la memoria debidas a, por ejemplo, enfermedad de Alzheimer, alteración cognitiva moderada debido 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 eficaz de un compuesto de la invención.

50 La proteína precursora del amiloide (PPA) y los péptidos A β derivados 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 los receptores α 7nACh. Los agentes que bloquean la unión de los péptidos A β a los nAChR α -7 de esta manera resultan útiles para tratar las enfermedades neurodegenerativas. Además, la estimulación de los receptores α 7nACh puede 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 enfermedad de Alzheimer, que comprende administrar en el sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto según las fórmulas I-IV con el fin de inhibir la unión de un péptido amiloide beta (preferentemente A β ₁₋₄₂) a receptores de nACh, preferentemente los receptores α 7nACh, más preferentemente receptores α 7nACh humanos (así como un método de tratamiento y/o prevención de otras manifestaciones clínicas de la enfermedad de Alzheimer que incluyen, aunque sin limitación, déficits cognitivos y del lenguaje, apraxias, depresión, delirio y otros síntomas y signos neuropsiquiátricos, y anomalías del movimiento y de la marcha).

La invención proporciona además 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, la amiloidosis pancreática y cardiaca, la artropatía por hemodiálisis crónica y las amiloidosis finlandesa y de tipo Iowa.

5 Los receptores nicotínicos se han implicado como participantes 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 la terapia anti-intoxicación.

10 Los agonistas de los subtipos de receptor $\alpha 7$ nACh también pueden utilizarse para la neuroprotección frente a los daños asociados a ictus e isquemia y la citotoxicidad inducida por glutamato, y la invención proporciona de esta manera un método de tratamiento de un paciente para proporcionar neuroprotección frente al daño asociado a ictus e isquemia y la excitotoxicidad inducida por glutamato, que comprende administrar en el paciente una cantidad eficaz de un compuesto de la invención.

15 Los agonistas de los subtipos de receptor $\alpha 7$ nACh también pueden utilizarse en el tratamiento de la adicción a la nicotina, para la inducción del cese del tabaquismo, el tratamiento del dolor, y el tratamiento del jetlag, la diabetes y la inflamación, y la invención proporciona de esta manera un método de tratamiento de un paciente que sufre de adicción a la nicotina, dolor, jetlag, obesidad, diabetes y/o inflamación, o un método de inducción del cese del tabaquismo en un paciente, que comprende administrar en el paciente una cantidad eficaz de un compuesto de la invención.

20 El reflejo inflamatorio es una respuesta del sistema nervioso autónomo a una señal inflamatoria. Tras detectar un estímulo inflamatorio, el sistema nervioso autónomo responde mediante el nervio vago liberando acetilcolina y activando los receptores nicotínicos $\alpha 7$ sobre los macrófagos. Estos macrófagos a su vez liberan citoquinas. Las disfunciones en esta ruta se han relacionado con enfermedades inflamatorias humanas, incluyendo la artritis reumatoide, la diabetes y la sepsis. Los macrófagos expresan el receptor nicotínico $\alpha 7$ y probablemente es este receptor el que media 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 de una enfermedad o trastorno inflamatorio tal como, aunque sin limitación, la artritis reumatoide, la diabetes o la sepsis.

25 Se espera que los compuestos de la invención resulten útiles como analgésicos en el tratamiento de enfermedades y condiciones asociadas a dolor con una amplia diversidad de causas, incluyendo, aunque sin limitarse a ellas, dolor inflamatorio, dolor quirúrgico, dolor visceral, dolor dental, dolor premenstrual, dolor central, dolor debido a quemaduras, migraña o cefaleas en racimo, lesiones nerviosas, 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 funcionales del intestino, tales como el síndrome del intestino irritable.

40 Además, los compuestos de la invención resultan útiles para tratar trastornos respiratorios, incluyendo la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), el asma, el broncoespasmo y similares.

45 Además, debido a su afinidad para los receptores $\alpha 7$ nACh, pueden utilizarse derivados marcados de los compuestos de fórmulas I-IV (por ejemplo derivados marcados con C^{11} o F^{18}) en técnicas de neuroimagen de los receptores dentro de, por ejemplo, el cerebro. De esta manera, dichos agentes marcados en imágenes in vivo de los receptores pueden utilizarse en técnicas de imagen por PET.

50 La invención proporciona además un método de tratamiento de un paciente que sufre de, por ejemplo, alteración cognitiva leve (ACL), demencia vascular (DVa), declive cognitivo asociado a la edad (DCAE), amnesia asociada a cirugía a corazón abierto, paro cardíaco y/o anestesia general, déficits de memoria por la exposición temprana a agentes anestésicos, alteraciones cognitivas asociadas a la privación del 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 de perros, gatos, caballos, etc.), que comprende administrar en el paciente una cantidad eficaz de un compuesto de la invención.

Administración y composición farmacéutica

60 La invención incluye composiciones farmacéuticas que comprenden por lo menos un compuesto de la presente invención, o un isómero individual, 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.

En general, los compuestos de la invención se administran en una cantidad terapéuticamente eficaz mediante cualquiera de los modos aceptados de administración para agentes que presentan una utilidad similar. Los intervalos de dosis adecuados típicamente son de entre 1 y 500 mg diarios, preferentemente de entre 1 y 100 mg diarios, y más preferentemente de entre 1 y 30 mg diarios, según numerosos factores tales como la severidad de la enfermedad que debe tratarse, la edad y el estado relativo de salud del sujeto, la potencia del compuesto utilizado, la vía y forma de administración, la indicación a la que se refiere la administración, y las preferencias y experiencia del médico responsable. El experto ordinario en la materia del tratamiento de dichas enfermedades será capaz, sin necesidad de experimentación indebida y basándose en sus conocimientos personales y la exposición de la presente solicitud, de determinar una cantidad terapéuticamente eficaz de los compuestos de la presente invención para una enfermedad dada.

Los compuestos de la invención pueden administrarse como formulaciones farmacéuticas, incluyendo las adecuadas para la administración oral (incluyendo 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 generalmente es oral utilizando un régimen de dosificación diaria conveniente que puede ajustarse según el grado de la enfermedad.

Un compuesto o compuestos de la invención, conjuntamente con uno o más adyuvantes, portadores o diluyentes convencionales pueden administrarse en forma de composiciones farmacéuticas y dosis unitarias. Las composiciones farmacéuticas y formas de dosificación unitaria 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 eficaz adecuada del ingrediente activo ajustada al intervalo de dosis diarias que se desea utilizar. Las composiciones farmacéuticas pueden utilizarse en forma de sólidos, tales como tabletas o cápsulas rellenas, semisólidos, polvos, formulaciones de liberación sostenida, o líquidos tales como soluciones, suspensiones, emulsiones, elixires, o cápsulas rellenas para el uso oral, o en forma de supositorios para la administración rectal o vaginal, o en forma de soluciones inyectables estériles para el uso parenteral. Las formulaciones que contienen aproximadamente un (1) miligramo de ingrediente activo o, más ampliamente, aproximadamente 0,01 a aproximadamente cien (100) miligramos en cada tableta de acuerdo con lo anterior resultan formas de dosificación unitaria representativas adecuadas.

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 como 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 ligante necesaria en proporciones adecuadas y compactado en la forma y tamaño deseados. Los polvos y tabletas preferentemente contienen entre aproximadamente un (1) y aproximadamente (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 circundado por un portador, que se encuentra asociado al mismo. De manera similar, se encuentran incluidos sellos y pastillas. Las tabletas, polvos, cápsulas, píldoras, sellos y pastillas pueden resultar, como formas sólidas, adecuados para la administración oral.

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 la utilización en preparaciones en forma líquida. Pueden prepararse emulsiones en soluciones por ejemplo en soluciones acuosas de propilenglicol, o pueden contener agentes emulsionantes, por ejemplo, tales como lecitina, monooleato de sorbitán o acacia. Pueden prepararse soluciones acuosas mediante la disolución del componente activo en agua y añadiendo colorantes, saborizantes, estabilizadores y agentes espesantes adecuados. Pueden prepararse suspensiones acuosas mediante la 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.

Los compuestos de la invención pueden formularse para la administración parenteral (por ejemplo mediante inyección, por ejemplo la inyección de un bolo o la infusión continua) y pueden presentarse en forma de dosis unitaria en ampollas, jeringas prerrellenas, infusión de un volumen reducido o en recipientes multidosis con un conservante añadido. Las composiciones pueden presentar formas tales como suspensiones, soluciones o emulsiones en vehículos aceitosos o acuosos, por ejemplo soluciones en polietilenglicol acuoso. Entre los ejemplos de portadores, diluyentes, solventes o vehículos aceitosos o no acuosos 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 sólido estéril o mediante liofilización a partir de solución para la reconstitución antes del uso, utilizando un vehículo adecuado, por ejemplo agua estéril sin pirógenos.

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 formularse con, por ejemplo, una base acuosa o aceitosa con la adición de agentes espesantes y/o gelificantes adecuados. Las lociones pueden formularse con una base acuosa o aceitosa y en general también contienen 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 enjuagues bucales que comprenden el ingrediente activo en un portador líquido adecuado.

Los compuestos de la invención pueden formularse para la administración en forma de supositorios. En primer lugar se funde una cera de bajo punto de fusión, tal como una mezcla de glicéridos de ácidos grasos o manteca de cacao, y el componente activo se dispersa homogéneamente, por ejemplo mediante agitación. A continuación, la mezcla homogénea fundida se vierte en moldes de tamaño conveniente, y se deja que se enfríe y solidifique.

Los compuestos de la invención pueden formularse para la administración vaginal. Los pesarios, tampones, cremas, geles, pastas, espumas o sprays que contienen además del ingrediente activo dichos portadores es conocido de la técnica que resultan apropiados.

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 spray. Las formulaciones pueden proporcionarse en forma de dosis única o multidosis. En este último caso de cuentagotas o pipeta, lo anterior puede ser realizado por el paciente mediante la administración de un volumen predeterminado apropiado de la solución o suspensión. En el caso de un spray, lo anterior puede conseguirse por ejemplo mediante una bomba dosificadora de pulverización y atomización.

Los compuestos de la invención pueden formularse para la administración de aerosol, particularmente 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 menos. 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 un clorofluorocarbono (CFC), por ejemplo diclorodifluorometano, triclorofluorometano o diclorotetrafluoroetano o dióxido de carbono u otro gas adecuado. El aerosol también puede contener convenientemente un surfactante tal como lecitina. La dosis de fármaco puede controlarse mediante 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 tales 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 que los polvos pueden administrarse mediante un inhalador.

En caso de que se desee, las formulaciones pueden prepararse con recubrimiento 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 el cumplimiento del paciente con un régimen de tratamiento resulte crucial. Los compuestos en sistemas de administración transdérmica frecuentemente se adhieren a un soporte sólido adhesivo a la piel. El compuesto de interés también puede combinarse con un intensificador de la penetración, por ejemplo Azone (1-dodecilazacloheptán-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 liposoluble, por ejemplo goma de silicona, o un polímero biodegradable, por ejemplo ácido poliláctico.

Las preparaciones farmacéuticas preferentemente se proporcionan 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. La forma de dosificación unitaria también puede ser una cápsula, tableta, sello o pastilla, o pueden ser el número apropiado de cualquiera de ellas en forma empaquetada.

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

Ejemplos

Las preparaciones y ejemplos siguientes se proporcionan para permitir al experto en la materia entender más claramente y poner en práctica la presente invención. No deben considerarse limitativos del alcance de la invención, sino meramente ilustrativos y representativos de la misma. Podrán utilizarse las abreviaturas siguientes en los Ejemplos.

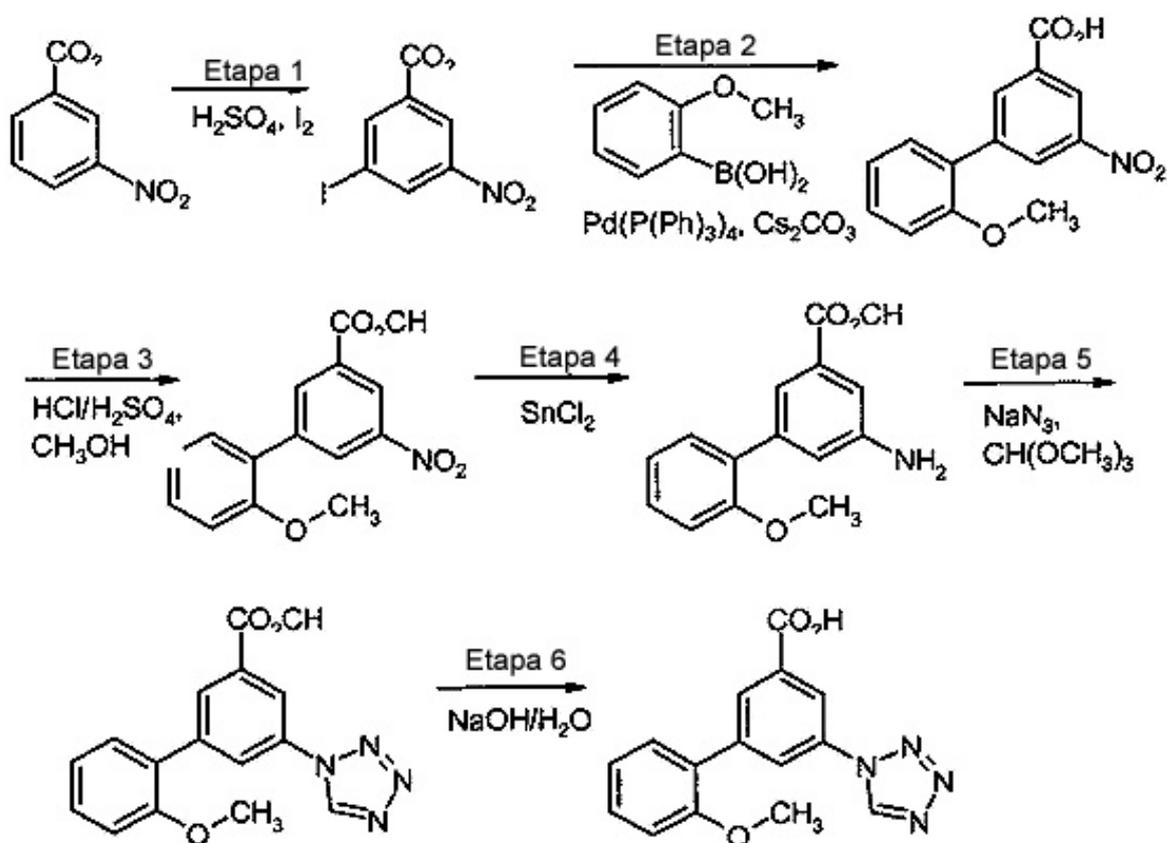
ABREVIATURAS

CDI	1,1-carbonil-diiimidazol
DCM	diclorometano/cloruro de metileno
DMF	N,N-dimetilformamida
DMAP	4-dimetilaminopiridina
EDCI	1-etil-3-(3'-dimetilaminopropil)carbodiimida
EtOAc	acetato de etilo
EtOH	etanol
tBuOH	terc-butanol
cg	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
ATF	ácido trifluoroacético
THF	tetrahidrofurano
LDA	diisopropilamina de litio
LHMDS	bis(trimetilsilil)amida de litio
TBAF	fluoruro de tetrabutilamonio
CCF	cromatografía de capa fina

Preparación 1

Metil-éster de ácido 2'-metoxi-5-tetrazol-1-il-bifenil-3-carboxílico

Se llevó a cabo el procedimiento sintético descrito en la presente preparación según el procedimiento mostrado en el Esquema C.



ESQUEMA C

Etapa 1 ácido 3-yodo-5-nitrobenzoico

- 5 A una mezcla de ácido 3-nitrobenzoico (114 g, 0,68 mmoles) e I_2 (138,2 g) se añadió gota a gota H_2SO_4 (conc., 230 ml). La mezcla de reacción se agitó a $85^\circ C$ durante 18 horas y después se enfrió y se vertió sobre hielo. La mezcla resultante se dividió entre EtOAc y solución acuosa saturada de $NaHSO_3$. Las capas orgánicas agrupadas se lavaron con agua, se secaron sobre Na_2SO_4 , se filtraron y se concentraron bajo presión reducida, proporcionando 108 g de ácido 3-yodo-5-nitrobenzoico en forma de un sólido amarillo pálido, EM (M+H)=294.

10

Etapa 2 ácido 2'-metoxi-5-nitrobifenil-3-carboxílico

- 15 Se disolvió ácido 3-yodo-5-nitrobenzoico (10,0 g, 34 mmoles) en 17,5 ml de EtOH caliente. Se añadió tolueno (17,5 ml), seguido de ácido 2-metoxi-fenilborónico (5,7 g), tetra(trifenilfosfina) de paladio (1,26 g) y solución acuosa de Cs_2CO_3 (12,23 g en 12,5 ml de H_2O). La mezcla de reacción se agitó bajo una atmósfera de argón a $130^\circ C$ durante 18 horas y después se enfrió hasta la temperatura ambiente. Se eliminó el solvente bajo presión reducida y el residuo se dividió entre solución acuosa de HCl 1 N y EtOAc. Las capas orgánicas agrupadas se lavaron con agua, se secaron sobre Na_2SO_4 , se filtraron y se concentraron bajo presión reducida. El residuo sólido resultante se añadió a una mezcla de cloruro de metileno (50 ml) y hexanos (10 ml) y se agitó durante dos horas. Se filtró la mezcla y el sólido blanco resultante se lavó con cloruro de metileno frío/hexanos (5: 1) y se secó, proporcionando 8,62 g de ácido 2'-metoxi-5-nitrobifenil-3-carboxílico, EM (M+H)=274.

20

Etapa 3 metil-éster de ácido 2'-metoxi-5-nitrobifenil-3-carboxílico

- 25 Se añadió ácido 2'-metoxi-5-nitrobifenil-3-carboxílico (8,62 g, 31,5 mmoles) a una mezcla de MeOH (89 ml) y solución acuosa conc. de HCl (4,9 ml). La mezcla de reacción se agitó a $80^\circ C$ durante 24 horas y después se agitó durante 18 horas a temperatura ambiente. Se filtró la mezcla de reacción y el sólido resultante se lavó con MeOH y se secó, proporcionando 8,2 g de metil-éster de ácido 2'-metoxi-5-nitrobifenil-3-carboxílico, EM (M+H)=288.

30

Etapa 4 metil-éster de ácido 5-amino-2'-metoxi-bifenil-3-carboxílico

5 Se calentó metil-éster de ácido 2'-metoxi-5-nitrobifenil-3-carboxílico (8,2 g, 28,5 mmoles) y dihidrato de SnCl₂ (35 g) en EtOAc (300 ml) bajo reflujo y se agitó durante 18 horas, después se enfrió y se agitó a temperatura ambiente durante 48 horas. Se añadió solución acuosa saturada de NaHCO₃ hasta que la parte acuosa de la mezcla alcanzó pH 10. Se separó la capa orgánica y la capa acuosa se lavó con EtOAc. Las capas orgánicas agrupadas se lavaron con agua, se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron bajo presión reducida, proporcionando 7,2 g de metil-éster de ácido 5-amino-2'-metoxi-bifenil-3-carboxílico, EM (M+H)=258.

Etapa 5 metil-éster de ácido 2'-metoxi-5-tetrazol-1-il-bifenil-3-carboxílico

10 A una suspensión de metil-éster de ácido 5-amino-2'-metoxi-bifenil-3-carboxílico (7,2 g, 28 mmoles) en trimetoximetano (22,8 ml) se añadió NaN₃ (5,7 g) seguido de HOAc (285 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos, después se agitó a 100°C durante tres horas y después se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. La mezcla resultante se dividió entre agua y cloruro de metileno y las capas orgánicas agrupadas se lavaron con agua, se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron bajo presión reducida, proporcionando 8,6 g de metil-éster de ácido 2'-metoxi-5-tetrazol-1-ilbifenil-3-carboxílico, EM (M+H)=311.

Etapa 6 ácido 2'-metoxi-5-tetrazol-1-il-bifenil-3-carboxílico

20 Una mezcla de metil-éster de ácido 2'-metoxi-5-tetrazol-1-ilbifenil-3-carboxílico (8,6 g, 27,7 mmoles), solución acuosa de NaOH 3 N (28,5 ml) y MeOH (28,5 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. La mezcla de reacción se filtró y el sólido recogido se dividió entre solución acuosa de HCl 1 N y cloruro de metileno. Se formó un precipitado blanco en la capa de cloruro de metileno y se recogió mediante filtración, se lavó con agua y cloruro de metileno, y se secó, proporcionando 4,2 g (46%) de ácido 2'-metoxi-5-tetrazol-1-ilbifenil-3-carboxílico, PF=214,0-215,3°C, EM (M+H)=297.

25 De manera similar, aunque sustituyendo el ácido 2-metoxi-fenilborónico por ácido 4-metoxi-fenilborónico, se preparó ácido 4'-metoxi-5-tetrazol-1-ilbifenil-3-carboxílico, EM (M+H)=297.

30 De manera similar, aunque sustituyendo el ácido 2-metoxi-fenilborónico por ácido 4-cloro-fenilborónico, se preparó ácido 4'-cloro-5-tetrazol-1-ilbifenil-3-carboxílico, EM (M+H)=301. De manera similar, aunque sustituyendo el ácido 2-metoxi-fenilborónico por ácido 4-metil-fenilborónico, se preparó ácido 4'-metil-5-tetrazol-1-ilbifenil-3-carboxílico, EM (M+H)=281.

35 De manera similar, aunque sustituyendo el ácido 2-metoxi-fenilborónico por ácido 2-metil-fenilborónico, se preparó ácido 2'-metil-5-tetrazol-1-ilbifenil-3-carboxílico, EM (M+H)=281.

40 De manera similar, aunque sustituyendo el ácido 2-metoxi-fenilborónico por el ácido 2-cloro-fenilborónico, se preparó el ácido 2'-cloro-5-tetrazol-1-ilbifenil-3-carboxílico, EM (M+H)=301. De manera similar, aunque sustituyendo el ácido 2-metoxi-fenilborónico por ácido 2-fluoro-fenilborónico, se preparó el ácido 2'-fluoro-5-tetrazol-1-ilbifenil-3-carboxílico, EM (M+H)=285. De manera similar, aunque sustituyendo el ácido 2-metoxi-fenilborónico por ácido 2-etoxi-fenilborónico, se preparó el ácido 2'-etoxi-5-tetrazol-1-ilbifenil-3-carboxílico, EM (M+H)=311. De manera similar, aunque sustituyendo el ácido 2-metoxi-fenilborónico por ácido 2-acetil-fenilborónico, se preparó el ácido 2'-acetil-5-tetrazol-1-ilbifenil-3-carboxílico, EM (M+H)=309. De manera similar, aunque sustituyendo el ácido 2-metoxi-fenilborónico por el ácido 2,4-dimetoxi-fenilborónico, se preparó el ácido 2',4-dimetoxi-5-tetrazol-1-ilbifenil-3-carboxílico, EM (M+H)=327.

De manera similar, aunque sustituyendo el ácido 2-metoxi-fenilborónico por el ácido 2,5-dimetoxi-fenilborónico, se preparó el ácido 2',5'-dimetoxi-5-tetrazol-1-ilbifenil-3-carboxílico, EM (M+H)=327.

50 De manera similar, aunque sustituyendo el ácido 2-metoxi-fenilborónico por el ácido 5-fluoro-2-metoxi-fenilborónico, se preparó el ácido 5'-fluoro-2'-metoxi-5-tetrazol-1-ilbifenil-3-carboxílico, EM (M+H)=315.

De manera similar, aunque sustituyendo el ácido 2-metoxi-fenilborónico por el ácido 5-cloro-2-metoxi-fenilborónico, se preparó el ácido 5'-cloro-2'-metoxi-5-tetrazol-1-ilbifenil-3-carboxílico, EM (M+H)=331.

55 De manera similar, aunque sustituyendo el ácido 2-metoxi-fenilborónico por el ácido 2,5-dicloro-fenilborónico, se preparó el ácido 2',5'-dicloro-5-tetrazol-1-ilbifenil-3-carboxílico, EM (M+H)=335.

60 De manera similar, aunque sustituyendo el ácido 2-metoxi-fenilborónico por el ácido 2,3-dicloro-fenilborónico, se preparó el ácido 2',3'-dicloro-5-tetrazol-1-ilbifenil-3-carboxílico, EM (M+H)=335.

De manera similar, aunque sustituyendo el ácido 2-metoxi-fenilborónico por el ácido 2-hidroximetil-fenilborónico, se preparó el ácido 2'-hidroximetil-5-tetrazol-1-ilbifenil-3-carboxílico, EM (M+H)=297.

5 De manera similar, aunque sustituyendo el ácido 2-metoxi-fenilborónico por el ácido 2-metanosulfanil-fenilborónico, se preparó el ácido 2'-metanosulfanil-5-tetrazol-1-ilbifenil-3-carboxílico, EM (M+H)=313.

De manera similar, aunque sustituyendo el ácido 2-metoxi-fenilborónico por el ácido 2,3-difluoro-fenilborónico, se preparó el ácido 2',3'-difluoro-5-tetrazol-1-ilbifenil-3-carboxílico, EM (M+H)=303.

10 De manera similar, aunque sustituyendo el ácido 2-metoxi-fenilborónico por el ácido 2,4-dicloro-fenilborónico, se preparó el ácido 2',4'-dicloro-5-tetrazol-1-ilbifenil-3-carboxílico, EM (M+H)=335.

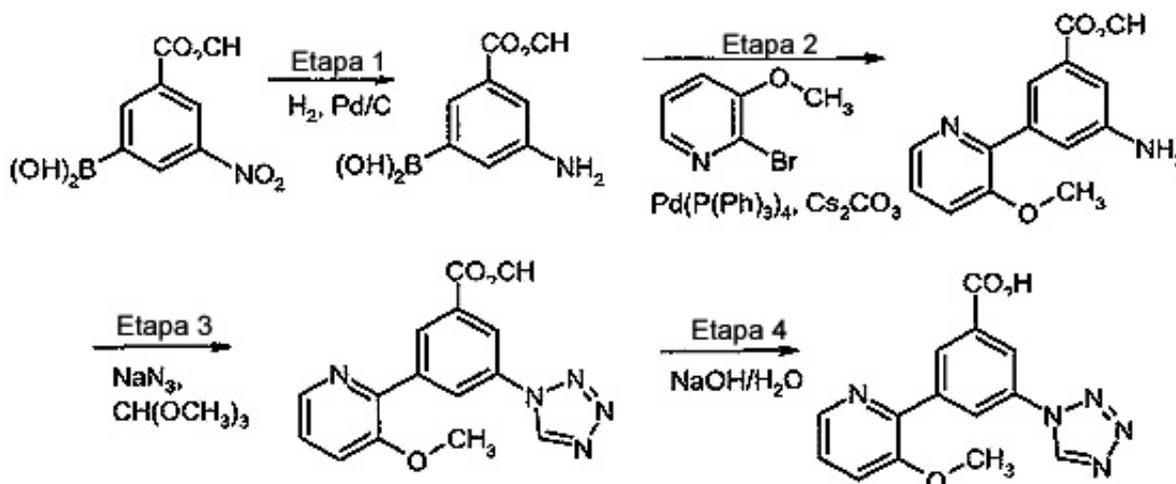
De manera similar, aunque sustituyendo el ácido 2-metoxi-fenilborónico por el ácido 2-etil-fenilborónico, se preparó el ácido 2'-etil-5-tetrazol-1-ilbifenil-3-carboxílico, EM (M+H)=295. De manera similar, aunque sustituyendo el ácido 2-metoxi-fenilborónico por el ácido 2-ciano-fenilborónico, se preparó el ácido 2'-ciano-5-tetrazol-1-ilbifenil-3-carboxílico, EM (M+H)=292. De manera similar, aunque sustituyendo el ácido 2-metoxi-fenilborónico por el ácido 2,3-dimetoxi-fenilborónico, se preparó el ácido 2',3'-dimetoxi-5-tetrazol-ilbifenil-3-carboxílico, 327.

20 De manera similar, aunque sustituyendo el ácido 2-metoxi-fenilborónico por el ácido 4-metoxi-2-metil-fenilborónico, se preparó ácido 4'-metoxi-2-metil-5-tetrazol-1-ilbifenil-3-carboxílico, EM (M+H)=311.

Preparación 2

Ácido 3-(3-metoxi-piridín-2-il)-5-tetrazol-1-il-benzoico

25 Se llevó a cabo el procedimiento sintético descrito en la presente preparación según el procedimiento mostrado en el Esquema D.



ESQUEMA D

30 Etapa 1 metil-éster de ácido 3-amino-5-boronilbenzoico

35 Se añadieron metil-éster de ácido 3-boronil-5-nitrobenzoico (11,6 g, 51,1 mmoles) y Pd al 10%/C (1,05 g) a 110 ml de EtOH en un recipiente de Parr de un litro. La mezcla de reacción se agitó bajo 42 psi (2,9 bar) durante 20 minutos. La mezcla de reacción se purgó con nitrógeno y se filtró a través de Na₂SO₄ y Celite. Se concentró el filtrado bajo presión reducida, proporcionando 9,89 g de metil-éster de ácido 3-amino-5-boronilbenzoico.

Etapa 2 metil-éster de ácido 3-amino-5-(3-metoxipiridín-2-il)-benzoico

40 Se añadieron metil-éster de ácido 3-amino-5-boronilbenzoico (7,6 g, 34 mmoles), 2-bromo-3-metoxipiridina (5,8 g, 30,9 mmoles), tetra(trifenilfosfina) de paladio (3,6 g, 3,1 mmoles) y Cs₂CO₃ (25,3 g, 77,5 mmoles) a una mezcla de EtOH (30 ml) y agua (60 ml). La mezcla de reacción se purgó al vacío y después se agitó a 90°C durante 44 horas. La mezcla de reacción se enfrió y se dividió entre agua y EtOAc. Las capas orgánicas agrupadas se lavaron con agua, se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron bajo presión reducida. El residuo se transfirió a Celite,

que después se cargó en una columna de 200 g de sílice y se eluyó con EtOAc/hexanos (5%-100%, proporcionando 530 mg de metil-éster de ácido 3-amino-5-(3-metoxipiridín-2-il)-benzoico, EM (M+H)=259.

Etapa 3 metil-éster de ácido 3-(3-metoxi-piridín-2-il)-5-tetrazol-1-il-benzoico

5 Una suspensión de metil-éster de ácido 3-amino-5-(3-metoxipiridín-2-il)-benzoico (530 mg, 1,96 mmoles) en trimetoximetano (1,5 ml) se agitó bajo nitrógeno durante 5 minutos. Se añadió lentamente NaN₃ (390 mg, 5,9 mmoles), seguido de HOAc (10 ml). Se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 72 horas, y después se concentró bajo presión reducida. El residuo se dividió entre agua y EtOAc. Las capas orgánicas agrupadas se lavaron con agua, se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía flash a través de 80 g de sílice utilizando EtOAc/hexanos (20%-100% y proporcionando 170 mg de metil-éster de ácido 3-(3-metoxipiridín-2-il)-5-tetrazol-1-il-benzoico, EM (M+H)=312.

Etapa 4 ácido 3-(3-metoxi-piridín-2-il)-5-tetrazol-1-il-benzoico

15 Se añadió metil-éster de ácido 3-(3-metoxipiridín-2-il)-5-tetrazol-1-il-benzoico (170 mg, 0,52 mmoles) a una mezcla de THF (20 ml) y MeOH (5 ml) y se enfrió a temperatura de baño de hielo bajo atmósfera de nitrógeno. Se añadió LiOH·H₂O (8,8 g, 2,1 mmoles) y la mezcla de reacción se agitó durante 18 horas a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida y se añadieron al residuo 10,0 g de agua helada y 10 ml de solución acuosa de HOAc al 10%. Se filtró la mezcla resultante y se lavó el filtrado con solución acuosa de HOAc al 10%. El sólido recogido se secó bajo vacío a 60°C durante 3 horas, proporcionando 140 mg de ácido 3-(3-metoxipiridín-2-il)-5-tetrazol-1-il-benzoico, EM (M+H)=298.

25 De manera similar, aunque sustituyendo el ácido 2-bromo-3-metoxi-piridina por 2-bromo-5-trifluorometil-piridina en la etapa 2, se preparó el ácido 3-tetrazol-1-il-5-(5-trifluorometil-piridín-2-il)-benzoico, EM (M+H)=336.

De manera similar, aunque sustituyendo 2-bromo-3-metoxi-piridina por 2-bromo-5-metanosulfonyl-piridina en la etapa 2, se preparó el ácido 3-tetrazol-1-il-5-(5-metanosulfonyl-piridín-2-il)-benzoico, EM (M+H)=316.

30 De manera similar, aunque sustituyendo 2-bromo-3-metoxi-piridina por 2-metoxi-5-bromo-pirimidina en la etapa 2, se preparó el ácido 3-tetrazol-1-il-5-(2-metoxi-pirimidín-5-il)-benzoico, EM (M+H)=269.

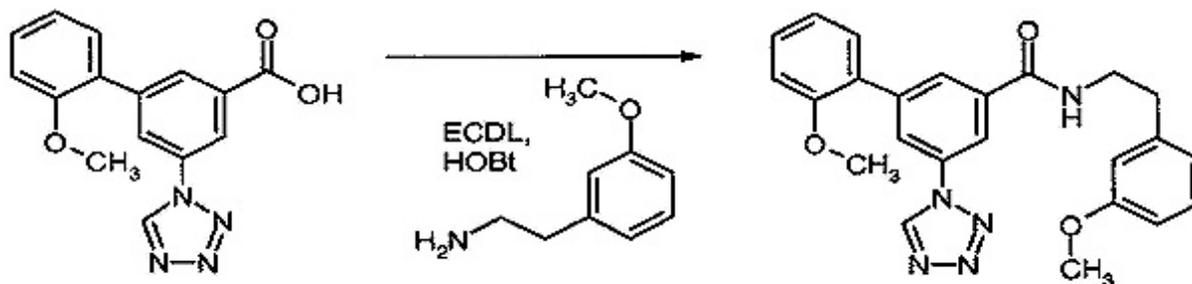
De manera similar, aunque sustituyendo 2-bromo-3-metoxi-piridina por 3-bromo-1-etilpirrol en la etapa 2, se preparó el ácido 3-tetrazol-1-il-5-(1-etilpirrol-3-il)-benzoico, EM (M+H)=254.

35 De manera similar, aunque sustituyendo 2-bromo-3-metoxi-piridina por terc-butil-éster de ácido tiofén-2-carboxílico en la etapa 2, se preparó terc-butil-éster de ácido 5-(3-carboxi-5-tetrazol-1-ilfenil)-tiofén-2-carboxílico, EM (M+H)=373.

40 Ejemplo 1

[2-(3-Metoxifenil)-etil]-amida de ácido 2'-metoxi-5-tetrazol-1-il-bifenil-3-carboxílico

45 Se llevó a cabo el procedimiento sintético descrito en el presente Ejemplo según el procedimiento mostrado en el Esquema E.



ESQUEMA E

50 Se añadieron ácido 2'-metoxi-5-tetrazol-1-ilbifenil-3-carboxílico (0,9 g, 3 mmoles), 2-(3-metoxifenil)-etilamina (0,5 ml), EDCI (0,6 g), HOBt (0,4 g) a cloruro de metileno (9 ml) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. La mezcla de reacción se dividió entre solución acuosa de HCl 1 N y EtOAc y las capas orgánicas agrupadas se lavaron con agua, se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron bajo presión reducida. El

residuo se purificó mediante cromatografía flash (3-20%, NH₄OH al 5% en MeOH/cloruro de metileno), proporcionando 1,5 g de [2-(3-metoxifenil)-etil]-amida de ácido 2'-metoxi-5-tetrazol-1-ilbifenil-3-carboxílico en forma de un sólido blanco, EM (M+H)=430.

5 De manera similar, aunque sustituyendo 2-(3-metoxifenil)-etilamina por 2-(4-metoxifenil)-etilamina, se preparó [2-(4-metoxifenil)-etil]-amida de ácido 2'-metoxi-5-tetrazol-1-ilbifenil-3-carboxílico, EM (M+H)=430.

De manera similar, aunque sustituyendo 2-(3-metoxifenil)-etilamina por fenil-etilamina, se preparó fenetil-amida de ácido 2'-metoxi-5-tetrazol-1-ilbifenil-3-carboxílico, EM (M+H)=400.

10 De manera similar, aunque sustituyendo 2-(3-metoxifenil)-etilamina por 2-(4-clorofenil)-etilamina, se preparó [2-(4-clorofenil)-etil]-amida de ácido 2'-metoxi-5-tetrazol-1-ilbifenil-3-carboxílico, EM (M+H)=434.

15 De manera similar, aunque sustituyendo 2-(3-metoxifenil)-etilamina por 2-(3,4-diclorofenil)-etilamina, se preparó [2-(3,4-diclorofenil)-etil]-amida de ácido 2'-metoxi-5-tetrazol-1-ilbifenil-3-carboxílico, EM (M+H)=468.

De manera similar, aunque sustituyendo 2-(3-metoxifenil)-etilamina por 2-(3-bromo-4-metoxifenil)-etilamina, se preparó [2-(3-bromo-4-metoxifenil)-etil]-amida de ácido 2'-metoxi-5-tetrazol-1-ilbifenil-3-carboxílico, EM (M+H)=509.

20 De manera similar, aunque sustituyendo 2-(3-metoxifenil)-etilamina por 2-(2-fluorofenil)-etilamina, se preparó [2-(2-fluorofenil)-etil]-amida de ácido 2'-metoxi-5-tetrazol-1-ilbifenil-3-carboxílico, EM (M+H)=418.

De manera similar, aunque sustituyendo 2-(3-metoxifenil)-etilamina por 2-(3,4-difluorofenil)-etilamina, se preparó [2-(3,4-difluorofenil)-etil]-amida de ácido 2'-metoxi-5-tetrazol-1-ilbifenil-3-carboxílico, EM (M+H)=436.

25 De manera similar, aunque sustituyendo 2-(3-metoxifenil)-etilamina por 2-p-tolil-etilamina, se preparó (2-p-tolil-etil)-amida de ácido 2'-metoxi-5-tetrazol-1-ilbifenil-3-carboxílico, EM (M+H)=414.

30 De manera similar, aunque sustituyendo 2-(3-metoxifenil)-etilamina por 2-o-tolil-etilamina, se preparó (2-o-tolil-etil)-amida de ácido 2'-metoxi-5-tetrazol-1-ilbifenil-3-carboxílico, EM (M+H)=414.

De manera similar, aunque sustituyendo 2-(3-metoxifenil)-etilamina por 2-m-tolil-etilamina, se preparó (2-m-tolil-etil)-amida de ácido 2'-metoxi-5-tetrazol-1-ilbifenil-3-carboxílico, EM (M+H)=414.

35 De manera similar, aunque sustituyendo 2-(3-metoxifenil)-etilamina por 2-benzo[1,3]dioxo-5-il-etilamina, se preparó (2-benzo[1,3]dioxol-5-iletal)-amida de ácido (2'-metoxi-5-tetrazol-1-ilbifenil-3-carboxílico, EM (M+H)=444.

De manera similar, aunque sustituyendo 2-(3-metoxifenil)-etilamina por 2-(3-metanosulfonil-fenil)-etilamina, se preparó el [2-(4-metanosulfonil-fenil)-etil]-amida de ácido 2'-metoxi-5-tetrazol-1-ilbifenil-3-carboxílico, EM (M+H)=480.

40 De manera similar, aunque sustituyendo 2-(3-metoxi-fenil)-etilamina por 2-(4-dimetilamino-fenil)-etilamina, se preparó [2-(4-dimetilamino-fenil)-etil]-amida de ácido 2'-metoxi-5-tetrazol-1-ilbifenil-3-carboxílico, PF=192,8-194,1°C. De manera similar, aunque sustituyendo 2-(3-metoxi-fenil)-etilamina por 3-(3,3-dimetoxi-fenil)-propilamina, se preparó [3-(3,4-dimetoxi-fenil)-propil]-amida de ácido 2'-metoxi-5-tetrazol-ilbifenil-3-carboxílico, EM (M+H)=474.

45 De manera similar, aunque sustituyendo 2-(3-metoxifenil)-etilamina por 3,4-dimetoxi-bencilamina, se preparó 3,4-dimetoxi-bencilamida de ácido 2'-metoxi-5-tetrazol-1-ilbifenil-3-carboxílico, EM (M+H)=446.

De manera similar, aunque sustituyendo 2-(3-metoxifenil)-etilamina por 2-piridín-2-il-etilamina, se preparó (2-piridín-2-iletal)-amida de ácido 2'-metoxi-5-tetrazol-1-ilbifenil-3-carboxílico, EM (M+H)=401.

50 De manera similar, aunque sustituyendo 2-(3-metoxifenil)-etilamina por 2-piridín-3-il-etilamina, se preparó (2-piridín-3-iletal)-amida de ácido 2'-metoxi-5-tetrazol-1-ilbifenil-3-carboxílico, EM (M+H)=401.

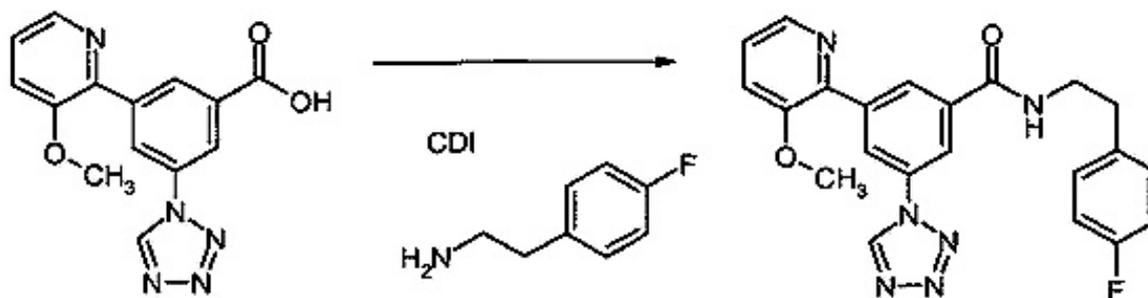
De manera similar, aunque sustituyendo 2-(3-metoxifenil)-etilamina por 2-piridín-4-il-etilamina, se preparó (2-piridín-4-iletal)-amida de ácido 2'-metoxi-5-tetrazol-1-ilbifenil-3-carboxílico, EM (M+H)=401.

55 En la Tabla 1 se muestran compuestos adicionales preparados utilizando el procedimiento anteriormente indicado, aunque sustituyendo el ácido 2'-metoxi-5-tetrazol-1-ilbifenil-3-carboxílico por otros compuestos ácido carboxílico de la preparación 1.

60 Ejemplo 2

N-[2-(4-Fluorofenil)-etil]-3-(3-metoxi-piridín-2-il)-5-tetrazol-1-il-benzamida

Se llevó a cabo el procedimiento sintético descrito en el presente Ejemplo según el procedimiento mostrado en el Esquema F.



ESQUEMA F

5
10
15
Se disolvió ácido 3-(3-metoxipiridín-2-il)-5-tetrazol-1-il-benzoico (140 mg) en NMP seco (15 ml) y se añadió CDI (80 mg, 0,49 mmoles). La mezcla de reacción se agitó durante 40 minutos y después se añadió 2-(4-fluorofenil)-etilamina (0,16 ml, 1,22 mmoles). La mezcla de reacción se agitó durante 24 horas a temperatura ambiente y después se vertió en 30 ml de agua. La mezcla resultante se extrajo con EtOAc, y las capas orgánicas agrupadas se lavaron con agua y solución hipersalina, se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía flash utilizando EtOAc/hexanos (30%-100%), proporcionando 15 mg de N-[2-(4-fluorofenil)-etil]-3-(3-metoxipiridín-2-il)-5-tetrazol-1-il-benzamida, EM (M+H)=419. De manera similar, aunque sustituyendo 2-(4-fluorofenil)-etilamina por C-(6-metoxi-1,2,3,4-tetrahidro-naftalén-1-il)-metilamina, se preparó 3-(3-metoxipiridín-2-il)-N-(7-metoxi-1,2,3,4-tetrahidro-naftalén-1-ilmetil)-5-tetrazol-1-il-benzamida, PF=135,0-136,0°C.

20
De manera similar, aunque sustituyendo el ácido 3-(3-metoxipiridín-2-il)-5-tetrazol-1-il-benzoico por el ácido 3-tetrazol-1-il-5-(5-metanosulfonil-piridín-2-il)-benzoico, se preparó N-[2-(2-fluorofenil)-etil]-3-(5-metanosulfonil-piridín-2-il)-5-tetrazol-1-il-benzamida, EM (M+H)=467.

25
De manera similar, aunque sustituyendo el ácido 3-(3-metoxipiridín-2-il)-5-tetrazol-1-il-benzoico por el ácido 3-tetrazol-1-il-5-(2-metoxi-pirimidín-5-il)-benzoico, se preparó N-[2-(2-fluorofenil)-etil]-3-(2-metoxi-pirimidín-5-il)-5-tetrazol-1-il-benzamida, EM (M+H)=420.

30
De manera similar, aunque sustituyendo el ácido 3-(3-metoxipiridín-2-il)-5-tetrazol-1-il-benzoico por ácido 3-tetrazol-1-il-5-(1-etilpirrol-3-il)-benzoico, se preparó 3-(1-etil-1H-pirrol-3-il)-N-[2-(2-fluorofenil)-etil]-5-tetrazol-1-il-benzamida, EM (M+H)=405. De manera similar, aunque sustituyendo el ácido 3-(3-metoxipiridín-2-il)-5-tetrazol-1-il-benzoico por terc-butil-éster de ácido 5-(3-carboxi-5-tetrazol-1-ilfenil)-tiofén-2-carboxílico, se preparó terc-butil-éster de ácido 5-[3-[2-(2-fluorofenil)-etilcarbamoil]-5-tetrazol-1-ilfenil]-tiofén-2-carboxílico, EM (M+H)=494.

Ejemplo 3

Formulaciones

35
Se formularon preparaciones farmacéuticas para la administración mediante diversas vías, tal como se muestra en las Tablas, posteriormente. 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.

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 se aproximaría a una dosis diaria total.

Composición para la administración oral

Ingrediente	% p/p
Ingrediente activo	20,0%

ES 2 443 290 T3

Estearato de magnesio	0,5%
Croscarmelosa sódica	2,0%
Lactosa	76,5%
PVP (polivinilpirrolidina)	1,0%

Se combinaron los ingredientes y se granularon utilizando un solvente tal como metanol. A continuación, se secó la formulación y se conformó en tabletas (que contenían aproximadamente 20 mg del compuesto activo) utilizando una tableteadora apropiada.

5

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
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. hasta 100 ml

Se mezclaron los ingredientes, formando una suspensión para la administración oral.

10

Formulación parenteral

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

Se disolvió el ingrediente activo en una parte del agua para inyección. A continuación, se añadió una cantidad suficiente de cloruro sódico bajo agitación para que la solución fuese isotónica. Se llevó la solución al peso final 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.

15

Formulación de supositorio

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

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

20

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. hasta 100

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 para emulsificar los ingredientes y seguidamente se añadió agua, c.s. para llegar a aproximadamente 100 g.

25

Formulaciones de spray nasal

5 Se prepararon varias suspensiones acuosas que contenían aproximadamente entre 0,025 y 0,5 por ciento de compuesto activo, en forma de formulaciones de spray nasal. Las formulaciones opcionalmente contenían ingredientes activos tales como, por ejemplo, celulosa microcristalina, carboximetilcelulosa sódica, dextrosa y similares. Puede añadirse ácido clorhídrico para ajustar el pH. Las formulaciones de spray nasal pueden administrarse mediante una bomba dosificadora de spray nasal que típicamente administra aproximadamente entre 10 50 y 100 microlitros de formulación en cada pulverización. Un programa de dosificación típico es de 2 a 4 pulverizaciones cada 4 a 12 horas.

Ejemplo 4Ensayo de modulación de receptor nicotínico alfa-7

15 Cultivos celulares

Medio de crecimiento de cultivo celular: Se añadieron a cada nuevo cultivo medio F10 (Invitrogen), suero de feto bovino al 2,5% (FBS, Summit Biotechnology), suero de caballo donante inactivado por calor al 15% (Invitrogen), higromicina B 250 mg/ml (Invitrogen) y metilicaconitina 100 nM (MLA, Sigma), mediante dilución de 50 veces de solución madre preparada en H₂O a una concentración de 5 mM. Se cultivaron células GH4C1 (línea celular derivada de pituitaria de rata) que expresaba establemente receptor nicotínico humano WT alfa-7 (RPA clon nº 34.7) en medio de crecimiento de cultivo celular (indicado anteriormente) a 37°C en una atmósfera humidificada que contenía 4% de CO₂. Se iniciaron cultivos celulares madre frescos con 0,1-0,2x10⁶ células/ml, 50 ml de medio por 25 cada matraz T225 y se cultivaron durante 2 ó 3 días antes de utilizarlos en ensayos FLIPR. La recolección de las células dos días después de iniciar el matraz madre típicamente rindió ~25x10⁶/matraz T225 y 3 días después de iniciar el matraz madre, ~40x10⁶/matraz T225.

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

Soluciones tampón

35 Las soluciones tampón utilizadas en el ensayo eran tampón HBSS de FLIPR (Invitrogen), CaCl₂ 2 mM (Sigma), HEPES 10 mM (Invitrogen), probenecid 2,5 mM (Sigma) y BSA al 0,1% (Sigma).

Ensayo FLIPR

40 El ensayo de nAChR alfa-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 de los receptores nicotínicos y/o en la modulación de la activación por el agonista nativo acetilcolina (ACh, Sigma).

45 El día uno del ensayo, se levantaron las células adheridas utilizando Versene concentración 1x (Gibco, nº de cat. 15040) en combinación con células en suspensión, y se recogieron mediante centrifugación (5 min, 162xg). El pellet celular se resuspendió en tampón de FLIPR a una densidad de 0,5x10⁶/ml y las células se dispensaron en pocillos de muestra de una placa negra/transparente de 96 pocillos recubierta con poli-d-lisina (Becton Dickinson) a razón de 0,5x10⁵ células en cada pocillo. A continuación, se complementaron los pocillos de muestra con pigmento FLUO-3AM (TefLabs, solución madre preparada a una concentración de 2,5 mM en DMSO anhidro que contenía 10% de ácido plurónico) en tampón de FLIPR a una concentración final de ensayo de 1 mM (CFE). La carga del pigmento en las células se produce 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, se lavan las placas de FLIPR utilizando un lavador de placas Biotek EL405, dejando un volumen residual de 0,1 ml de tampón de FLIPR en cada pocillo de muestra.

50 El ensayo del efecto del compuesto de ensayo sobre la activación del canal de receptor nicotínico alfa-7 se lleva a cabo mediante la medición de la elevación de la [Ca²⁺]_i tal como es informada por la fluorescencia incrementada de FLUO-3 utilizando un diseño experimental de dos niveles de adición y FLIPRTM (Molecular Devices). Tras un registro de la línea base durante 30 segundos, se añadieron los compuestos de ensayo en línea (ver el esquema de dilución posteriormente) y se registró la respuesta celular durante 5 minutos adicionales. Tras una segunda adición de ACh (30 mM, CFE), se leyeron las placas durante 4 minutos adicionales.

Preparación de compuestos de ensayo

5 Se examinaron múltiples concentraciones de los compuestos de ensayo en paralelo en cada placa de ensayo de 96 pocillos. Con el fin de alcanzar 100 mM ($1,00 \times 10^{-4}$ M) para la CFE más alta de compuesto de ensayo, se añadieron directamente 24 ml de solución madre 10 mM de compuesto de ensayo (DMSO al 100%) a 576 ml de tampón de FLIPR (es decir [compuesto de ensayo] más alta=0,4 mM=4 veces la CFE). Partiendo de la muestra de compuesto de ensayo 0,4 mM, se diluyeron en serie los compuestos de ensayo en tampón de FLIPR (utilizando Biomek 2000), resultando en las CFE de compuesto de ensayo siguientes: vehículo, $1,00 \times 10^{-4}$ M, $3,16 \times 10^{-5}$, $1,00 \times 10^{-5}$, $3,16 \times 10^{-6}$, $1,00 \times 10^{-6}$, $3,16 \times 10^{-7}$ y $1,00 \times 10^{-7}$ M. La CFE máxima para DMSO=1% en los pocillos de muestra expuestos a la CFE más alta de compuesto de ensayo de 100 mM. Se prepararon controles negativos mediante la adición de vehículo, seguido de la adición de ACh. Se prepararon controles positivos mediante la adición de PNU120596 1 mM, seguido de la adición de ACh.

15 Actividad del compuesto

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

25 Mediante la utilización del ensayo anteriormente indicado, se determinó que los compuestos de la invención eran moduladores alostéricos positivos de nAChR alfa-7. Por ejemplo, el compuesto [2-(4-sulfamoi-fenil)-etil]-amida de ácido 2'-metoxi-5-tetrazol-1-ilbifenil-3-carboxílico mostraba una EC_{50} de 0,0421 y una modulación alostérica positiva de 467,65.

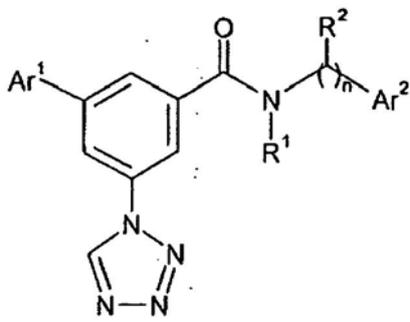
En la Tabla 1, a continuación, se muestran datos biológicos adicionales:

Nº	EC_{50}	Mod.	Nº	EC_{50}	Mod.
1	6,57	367,39	24	9,92	229,1
2	8,47	521,59	32	8,41	328,4
3	3,06	403,07	37	3,52	386,7
4	0,0421	467,65	38	3,17	270,5
5	4,66	363,46	41	0,91	469
8	3,57	397,12	42	1,6	250
9	4,27	251,6	43	2,31	229
10	8,89	574,08	44	1,19	335
11	9,29	495,06	45	0,606	220
12	10,5	623,81	46	0,78	196
13	6,25	440,36	47	9,39	
14	8,26	459,03	48	4,24	170
16	10,2	213,13	49	0,34	347
22	9,54	249,6			
"Mod." significa modulación alostérica positiva					

30 Aunque la presente invención ha sido descrita haciendo referencia a realizaciones específicas de la misma, el experto en la materia entenderá que pueden llevarse a cabo diversos cambios y que pueden realizarse sustituciones por equivalentes. Además, pueden llevarse a cabo muchas modificaciones para adaptarse a una situación, material, composición de materia, procedimiento o etapa o etapas de procedimiento particulares.

REIVINDICACIONES

1. Compuesto de fórmula I:



5

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que:

n es un número entre 2 y 3,

10 Ar¹ y Ar², cada uno independientemente, son arilo sustituido opcionalmente o heteroarilo sustituido opcionalmente, R¹ es hidrógeno o alquilo C₁₋₆,

R² es hidrógeno o R² puede formar un puente alquileo con Ar²,

con la condición de que, en el caso de que n es 2, R² y R³ sean hidrógenos y Ar¹ sea fenilo ó 2-metoxifenilo, Ar² no sea 4-metoxifenilo ó 3,4-dimetoxifenilo.

15

2. Compuesto según la reivindicación 1, en el que Ar¹ y Ar² son, cada uno independientemente, fenilo, piridinilo, pirimidinilo, pirrolidinilo o tienilo, cada uno sustituido opcionalmente de manera independiente una, dos o tres veces con un grupo o grupos seleccionados independientemente de entre halo, alquilo, haloalquilo, alcoxi, ciano, amino, aminosulfonilo, alcoxicarbonilo, alquilcarbonilo, alquilsulfanilo, alquilsulfonilo, hidroxilo, hidroxialquilo o alquilendioxi.

20

3. Compuesto según la reivindicación 1 ó 2, en el que Ar¹ es fenilo, sustituido opcionalmente una, dos o tres veces con un grupo o grupos seleccionados independientemente de entre alquilcarbonilo C₁₋₆, halo, ciano, alcoxi C₁₋₆, alcoxicarbonilo C₁₋₆, alquilo C₁₋₆, hidroxilo, hidroxialquilo C₁₋₆, alquilsulfanilo C₁₋₆ o alquilsulfonilo C₁₋₆ o piridinilo, sustituidos opcionalmente una, dos o tres veces, preferentemente una o dos veces, con un grupo o grupos seleccionados independientemente de entre alcoxi C₁₋₆, alquilsulfonilo C₁₋₆, o haloalquilo C₁₋₆, o piridinilo, sustituido opcionalmente con alcoxi C₁₋₆, o pirrolilo, sustituido opcionalmente con alquilo C₁₋₆, o tienilo, sustituido opcionalmente con alcoxicarbonilo C₁₋₆.

25

4. Compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en el que Ar¹ es 2-metoxi-fenilo que se encuentra sustituido opcionalmente una vez en la posición 3, 4, 5 ó 6 con fluoro, cloro, metilo o metoxi, o es piridin-2-ilo o piridin-3-ilo sustituido opcionalmente con metoxi o trifluorometilo.

30

5. Compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en el que Ar² es fenilo, sustituido opcionalmente una, dos o tres veces, con un grupo o grupos seleccionados independientemente de entre alcoxi C₁₋₆, alquilo C₁₋₆, alquilsulfonilo C₁₋₆, amino, aminosulfonilo, alquilendioxi y halo o piridinilo.

35

6. Compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en el que n es 2.

7. Compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en el que R¹ es hidrógeno.

40

8. Compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, en el que R² es hidrógeno.

9. Compuesto según la reivindicación 1, en el que dicho compuesto se selecciona de entre:

fenetil-amida de ácido 2'-metoxi-5-tetrazol-1-il-bifenil-3-carboxílico,

[2-(4-metoxi-fenil)-etil]-amida de ácido 2'-metoxi-5-tetrazol-1-il-bifenil-3-carboxílico,

[2-(3-metoxi-fenil)-etil]-amida de ácido 2'-metoxi-5-tetrazol-1-il-bifenil-3-carboxílico,

[2-(4-sulfamoi-fenil)-etil]- amida de ácido 2'-metoxi-5-tetrazol-1-il-bifenil-3-carboxílico,

[2-(4-cloro- fenil)-etil]-amida de ácido 2'-metoxi-5-tetrazol-1-il-bifenil-3-carboxílico,

[2-(3,4-dicloro-fenil)-etil]- amida de ácido 2'-metoxi-5-tetrazol-1-il-bifenil-3-carboxílico,

[2-(3-bromo-4-metoxi-fenilo)- etil]- amida de ácido 2'-metoxi-5-tetrazol-1-il-bifenil-3-carboxílico,

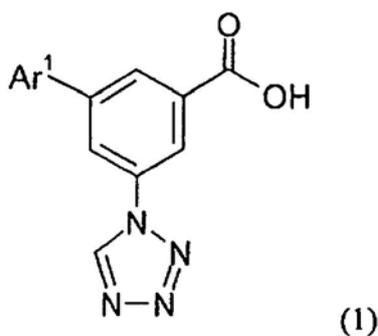
[2-(2-fluoro-fenil)-etil]- amida de ácido 2'-metoxi-5-tetrazol-1-il-bifenil-3-carboxílico,

50

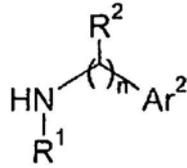
[2-(3,4- difluoro-fenil)- etil]- amida de ácido 2'-metoxi-5-tetrazol-1-il-bifenil-3-carboxílico,
 (2-p-tolil-etil)-amida de ácido 2'-metoxi-5-tetrazol-1-il-bifenil-3-carboxílico,
 (2-o-tolil-etil)-amida de ácido 2'-metoxi-5-tetrazol-1-il-bifenil-3-carboxílico,
 5 (2-benzo[1,3] dioxol-5-il-etil)-amida de ácido 2'-metoxi-5-tetrazol-1-il- bifenil-3-carboxílico,
 (2-m-tolil-etil)-amida de ácido 2'-metoxi-5-tetrazol-1-il-bifenil-3-carboxílico,
 [2-(3,4-dimetoxi-fenil)- etil]- amida de ácido 4'-metoxi-5-tetrazol-1-il-bifenil-3-carboxílico,
 [2-(3,4-dimetoxi-fenil)- etil]- amida de ácido 2',4'-cloro-5-tetrazol-1-il-bifenil-3-carboxílico,
 [2-(3,4-dimetoxi-fenil)- etil]- amida de ácido 4'-metil-5-tetrazol-1-il-bifenil-3-carboxílico,
 10 [2-(3,4-dimetoxi-fenil)-etil]- amida de ácido 2'-metil-5-tetrazol-1-il-bifenil-3-carboxílico,
 [2-(3,4-dimetoxi-fenil)-etil]- amida de ácido 2'-cloro-5-tetrazol-1-il-bifenil-3-carboxílico,
 [2-(3,4-dimetoxi-fenil)-etil]- amida de ácido 2'-fluoro-5-tetrazol-1-il-bifenil-3-carboxílico,
 [2-(3,4-dimetoxi-fenil)-etil]- amida de ácido 2'-etoxi-5-tetrazol-1-il-bifenil-3-carboxílico,
 [2-(3,4-dimetoxi-fenil)-etil]- amida de ácido 2'-acetil-5-tetrazol-1-il-bifenil- 3-carboxílico,
 15 [2-(3,4-dimetoxi-fenil)-etil]-amida de ácido 2',4'-dimetoxi-5-tetrazol-1-il-bifenil-3-carboxílico,
 [2-(3,4-dimetoxi-fenil)-etil]-amida de ácido 2',5'-dimetoxi-5-tetrazol-1-il-bifenil-3-carboxílico,
 [2-(3,4- dimetoxi-fenil)-etil]- amida de ácido 5'-fluoro-2'-metoxi-5-tetrazol-1-il-bifenil-3-carboxílico,
 [2-(3,4-dimetoxi-fenil)-etil]- amida de ácido 5'-cloro-2'-metoxi-5-tetrazol-1-il-bifenil-3-carboxílico,
 [2-(3,4-dimetoxi-fenil)-etil]-amida de ácido 2',5'- dicloro-5-tetrazol-1-il-bifenil-3-carboxílico,
 20 [2-(3,4-dimetoxi-fenil)-etil]-amida de ácido 2'-hidroximetil-5-tetrazol-1-il-bifenil-3-carboxílico,
 [2-(3,4-dimetoxi-fenil)-etil]-amida de ácido 2',3'-dicloro-5-tetrazol-1-il-bifenil-3-carboxílico,
 [2-(3,4-dimetoxi-fenil)-etil]-amida de ácido 2'-metilsulfanil-5-tetrazol-1-il-bifenil-3-carboxílico,
 [2-(3,4-dimetoxi-fenil)-etil]-amida de ácido 2',3'-difluoro-5-tetrazol-1-il-bifenil-3-carboxílico,
 [2-(3,4-dimetoxi-fenil)-etil]-amida de ácido 2',4'-dicloro-5-tetrazol-1-il-bifenil-3-carboxílico,
 25 [2-(3,4-dimetoxi-fenil)- etil]-amida de ácido 2'-hidroxi-5-tetrazol-1-il-bifenil-3-carboxílico,
 etil-éster de ácido 5'-[2-(3,4-dimetoxi-fenil)-etilcarbamoil]-2-nitro-3'-tetrazol-1-il-bifenil-4-carboxílico;
 [2-(3,4-dimetoxi-fenil)-etil]- amida de ácido 2'-etil-5-tetrazol-1-il-bifenil-3-carboxílico,
 [2-(3,4-dimetoxi-fenil)-etil]- amida de ácido 2'-ciano-5- tetrazol-1-il-bifenil-3-carboxílico,
 [2-(3,4-dimetoxi-fenil)-etil]- amida de ácido 2',3'-dimetoxi-5-tetrazol-1-il-bifenil-3-carboxílico,
 [2-(3,4-dimetoxi-fenil)-etil]- amida de ácido 4'-metoxi-2'-metil-5-tetrazol-1-il-bifenil-3-carboxílico,
 30 [2-(4-dimetilaminofenil)-etil]- amida de ácido 2'-metoxi-5-tetrazol-1-il-bifenil-3-carboxílico,
 [2-(4-methanesulfonil- fenilo)- etil]- amida de ácido 2'-metoxi-5-tetrazol-1-il-bifenil-3-carboxílico,
 [2-(2-fluoro-fenil)-etil]-amida de ácido 4'-metilsulfanil-5-tetrazol-1-il- bifenil-3-carboxílico,
 [3-(3,4-dimetoxi-fenil)-propil]- amida de ácido 2'-metoxi-5-tetrazol-1-il-bifenil-3-carboxílico,
 35 3,4- dimetoxi- benzilamida de ácido 2'-metoxi- 5- tetrazol-1-il- bifenil-3-carboxílico,
 (2-piridín-3-il-etil)-amida de ácido 2'-metoxi-5-tetrazol-1-il-bifenil-3-carboxílico,
 (2-piridín-4-il-etil)-amida de ácido 2'-metoxi-5-tetrazol-1-il-bifenil-3-carboxílico,
 (2-piridín-2-il-etil)-amida de ácido 2'-metoxi-5-tetrazol-1-il-bifenil-3-carboxílico,
 N-[2-(2-fluoro-fenil)-etil]-3-(3-metoxi-piridín-2- il)- 5- tetrazol-1-il-benzamida,
 N-[2-(2-fluoro-fenil)-etil]-3-tetrazol-1-il- 5-(5-trifluorometil-piridín-2-il)-benzamida,
 40 N-[2-(3,4-dimetoxi-fenil)-etil]-3-(2-metoxi-piridín-3-il)-5-tetrazol-1-il-benzamida,
 (7-metoxi-1,2,3,4-tetrahidro- naftalén-1-ilmetil)-amida de ácido 2'-metoxi- 5-tetrazol-1-il-bifenil-3-carboxílico,
 3-(3-metoxi-piridín-2-il)-N-(7-metoxi-1, 2, 3, 4-tetrahidro-naftalén-1-ilmetil)-5-tetrazol-1-ilbenzamida,
 N- 2-(2-fluoro-fenilo)-etil]-3-(5-metanosulfonil-piridín-2-il)- 5- tetrazol-1-il-benzamida,
 N-[2-(2-fluoro-fenilo)-etil]-3-(2-metoxi-pirimidín-5-il)-5-tetrazol-1-il-benzamida,
 45 3-(1-Etil-1H-pirrol-3-il)-N-[2-(2-fluoro-fenil)- etil]-5-tetrazol-1-il-benzamida, y
 terc-butil-éster de ácido 5-{3-[2-(2-fluoro-fenil)-etilcarbamoil]-5-tetrazol-1-il-fenil}-tiofén-2-carboxílico.

10. Procedimiento para la preparación de compuesto según la reivindicación 1, en el que un compuesto de

50 fórmula (1):



se hace reaccionar con una amina de fórmula (2):



5

proporcionando un compuesto de fórmula I, en la que Ar¹, Ar², R¹, R² y n son se define en la reivindicación 1.

10

11. Composición farmacéutica que contiene por lo menos un compuesto de fórmula I según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9.

12. Compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, para la utilización como intensificador cognitivo o para el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer.

15

13. Utilización de un compuesto de fórmula I según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9 para la preparación de un medicamento que resulta útil como intensificador cognitivo o para la preparación de un medicamento destinado al tratamiento de la enfermedad de Alzheimer.