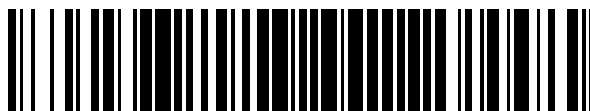


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 460 897**

51 Int. Cl.:

A61K 31/16	(2006.01)	C07C 317/32	(2006.01)
A61P 25/28	(2006.01)	C07D 213/82	(2006.01)
C07C 235/42	(2006.01)	C07D 261/18	(2006.01)
C07C 317/14	(2006.01)	C07C 233/74	(2006.01)
C07C 235/62	(2006.01)	C07C 255/60	(2006.01)
C07C 233/65	(2006.01)		
C07C 233/66	(2006.01)		
C07C 233/67	(2006.01)		
C07C 235/54	(2006.01)		
C07C 311/38	(2006.01)		

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **25.09.2008 E 08804712 (1)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **26.02.2014 EP 2207540**

54 Título: **Derivados de ciclopropil aril amida y usos de los mismos**

30 Prioridad:

04.10.2007 US 997581 P

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

14.05.2014

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

**DU BOIS, DAISY JOE;
HURST, DAVID NIGEL;
LOUGHHEAD, DAVID GARRETT;
MAAG, HANS;
MANKA, JASON y
SMITH, DAVID BERNARD**

74 Agente/Representante:

ISERN JARA, Jorge

ES 2 460 897 T3

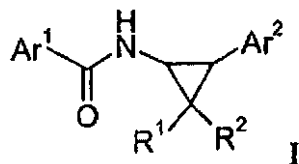
Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar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

DESCRIPCIÓN

Derivados de ciclopropil aril amida y usos de los mismos

5 La presente invención se refiere a ligandos de receptores nicotínicos de acetilcolina (nAChR), y particularmente a moduladores alostéricos positivos para el subtipo $\alpha 7$ del nAChR, y a métodos para preparar y utilizar dichos compuestos.

Un aspecto de la invención proporciona compuestos de fórmula I:

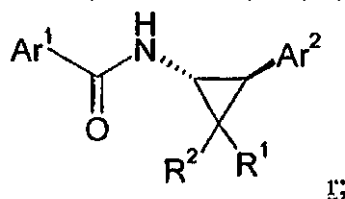


10 o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, en la que:

15 Ar¹ es fenilo, piridinilo o isoxazolilo, Ar² es fenilo, estando dicho Ar¹ o Ar² cada uno opcionalmente sustituido con uno, dos o tres grupos seleccionados independientemente entre alquil C₁₋₆, halo, halo-alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, ciano, -NH₂, -NH(alquilo C₁₋₆), -N(alquilo C₁₋₆)₂, -SO₂NH₂, -SO₂NH(alquilo C₁₋₆), -SO₂N (alquilo C₁₋₆)₂, alquilsulfonilo C₁₋₆ y fenilo opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 alcoxi C₁₋₆, alquilo C₁₋₆ o halo; y
20 R¹ y R² son alquilo C₁₋₆.

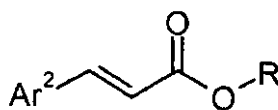
La invención también proporciona composiciones farmacéuticas y procedimientos de uso de los compuestos mencionados anteriormente, así como procedimientos para sintetizar los compuestos anteriores.

25 En otro aspecto de la invención se proporciona un procedimiento para preparar un compuesto de fórmula I:

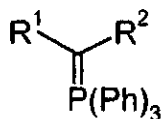


en la que Ar¹, Ar², R¹ y R² son como se definen en el presente documento, comprendiendo el procedimiento:

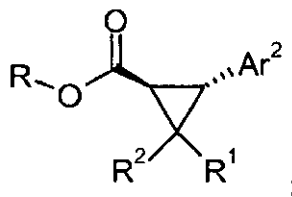
hacer reaccionar un compuesto de cinamato de fórmula s



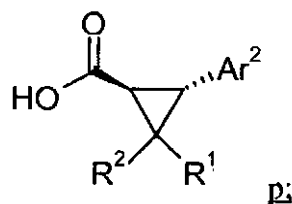
30 en la que R es alquilo, con un reactivo de Wittig de fórmula t



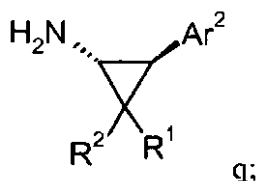
para formar un compuesto ciclopropil éster de fórmula u



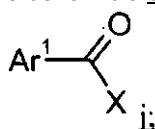
35 hidrolizar el compuesto ciclopropil éster de fórmula u para proporcionar un compuesto de ácido de ciclopropilo p



tratar el compuesto de ácido de ciclopropilo **p** con éster de cloroformiato, seguido de azida sódica y acidificación, para proporcionar un compuesto de ciclopropil amina de fórmula **q**



5 y
hacer reaccionar el compuesto de ciclopropilamina de fórmula **q** con reactivo de acilo de fórmula **j**



en la que X es hidroxilo, halo o alcoxi,
para formar el compuesto de fórmula **r**.

10 Los receptores nicotínicos de acetilcolina (nAChR) son miembros de la familia de canales iónicos abiertos por ligando. Cuando se activan, la conductancia de iones a través de los canales iónicos nicotínicos aumenta. El receptor nicotínico alfa 7 (nAChR alfa 7) forma un canal homopentamérico *in vitro* que es muy permeable a cationes de calcio. Cada nAChR alfa 7 tiene cuatro dominios transmembrana, conocidos como M1, M2, M3 y M4. Se ha sugerido que el dominio M2 forma el recubrimiento de la pared del canal. El alineamiento de secuencias muestra que el nAChR alfa 7 está muy conservado durante la evolución. La secuencia de proteínas del dominio M2 que recubre el canal es idéntica en pollo y ser humano. Revah et al. (1991), Nature, 353, 846-849; Galzi et al. (1992), Nature 359, 500-505; Fucilc et al. (2000), PNAS 97(7), 3643-3648; Briggs et al. (1999), Eur. J. Pharmacol. 366 (2-3), 301-308; y Gopalakrishnan et al. (1995), Eur. J. Pharmacol. 290 (3), 237-246, describen el nAChR alfa 7.

20 El canal nAChR alfa 7 se expresa en diversas regiones cerebrales y se piensa que está implicado en muchos procesos biológicos importantes en el sistema nervioso central (SNC), incluyendo aprendizaje, memoria y atención (Levin et al., Psychopharmacology (1998), 138, 217-230). El nAChR alfa 7 se localiza en los terminales tanto presinápticos como postsinápticos y se ha sugerido que está implicado en la modulación de la transmisión sináptica. Se ha observado que los agonistas del nAChR alfa 7 mejoran la atención y la cognición en la enfermedad de Alzheimer y trastorno por déficit de atención (Wilens et al., Am. J. Psychiatry (1999), 156 (12), 1931-1937).

30 El efecto analgésico de la nicotina se conoce desde hace tiempo. Se ha observado que los agonistas del receptor nAChR alfa 7 modula la producción de citocinas pro-inflamatorias, incluyendo interleucinas (IL), factor de necrosis tumoral (TNF) alfa y la caja de grupo de alta movilidad (HMGB-1) e inhibe la señalización inflamatoria en el SNC (de Jonge et al., Br. J. Pharmacol. (2007), 1-15). El receptor nAChR alfa 7 tiene una función en la modulación de la transmisión del dolor en el SNC, y se ha observado que los agonistas del nAChR alfa 7 tienen un efecto antinociceptivo en un modelo de dolor agudo (Damaj et al., Neuropharmacol. (2000) 39, 2785-2791).

35 Dado que la acetilcolina (ACh) es un agonista endógeno del nAChR alfa 7, los agonistas que actúan en el mismo sitio que la ACh pueden estimular y posiblemente bloquear la actividad del receptor a través de procesos de desensibilización y bloqueo competitivo (Forman et al., Biophysical J. (1988), 54 (1), 149-158) y conducir a una inactivación prolongada del receptor (Buisson et al. J. Neurosci. (2001), 21 (6), 1819 a 1829). La desensibilización limita la duración en la que el canal iónico permanece activado durante la aplicación del agonista. Por tanto la potenciación de la actividad del nAChR alfa 7 proporcionada por dichos agonistas también aumentará la competencia con la ACh, y por lo tanto limitará la utilidad de los agonistas como fármacos.

45 Los moduladores alostéricos positivos del canal del receptor nicotínico alfa 7 potencian la actividad de la ACh y de otros agonistas de receptores nicotínicos alfa 7. Cuando en el sistema nervioso central está presente una cantidad suficiente de ACh, los moduladores alostéricos positivos activan el nAChR alfa 7. Los moduladores alostéricos positivos de los nAChR alfa 7 son por tanto útiles para el tratamiento del SNC, del dolor y de enfermedades o afecciones inflamatorias, para regular funciones del SNC, tales como conocimiento, aprendizaje, estado anímico, emoción y atención, y producción del control de citoquinas pro-inflamatorias asociadas con dolor y afecciones

inflamatorias. Por consiguiente hay una necesidad de nuevos moduladores alostéricos positivos del canal del receptor nicotínico alfa 7.

5 El documento WO 2007/039173 A desvela el compuesto 2-etoxi-N-{trans-2-[4-(5-isopropil-[1,3,4]tiadiazol-2-ilsulfamoil)-fenil]ciclopropil}-4-trifluorometil-benzamida (Ejemplo 5, página 66), que es particularmente adecuado para el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer (página 23, línea 3).

Definiciones

10 A menos que se indique lo contrario, los siguientes términos utilizados en la presente Solicitud, incluyendo la memoria descriptiva y las reivindicaciones, tienen las definiciones ofrecidas a continuación. Debe observarse que, como se usa en la memoria descriptiva y en las reivindicaciones adjuntas, las formas en singular "un", "una", "uno", "el" y "la" incluyen referentes plurales a menos que el contexto indique claramente otra cosa.

15 "Agonista" se refiere a un compuesto que potencia la actividad de otro compuesto o sitio receptor.

"Alquilo" se refiere al resto hidrocarburo saturado monovalente, lineal o ramificado, que consiste únicamente en átomos de carbono e hidrógeno, teniendo de uno a doce átomos de carbono. "Alquilo inferior" se refiere a un grupo alquilo de uno a seis átomos de carbono, es decir, alquilo C₁₋₆. Los ejemplos de grupos alquilo incluyen, pero sin limitación, metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, sec-butilo, *terc*-butilo, pentilo, n-hexilo, hexilo, octilo, dodecilo y similares. Son ejemplos de "alquilo ramificado", isopropilo, isobutilo, *terc*-butilo y similares. El alquilo preferido es alquilo inferior como se define en el presente documento.

20

"Alquileo" significa un radical hidrocarburo divalente lineal, saturado, de uno a seis átomos de carbono, o un radical hidrocarburo divalente, saturado, ramificado, de tres a seis átomos de carbono, por ejemplo, metileno, etileno, 2,2-dimetiletileno, propileno, 2-metilpropileno, butileno, pentileno y similares.

25

"Alcoxi" se refiere a un resto de la fórmula -OR, donde R es un resto alquilo como se define en el presente documento. Los ejemplos de restos alcoxi incluyen, pero sin limitación, metoxi, etoxi, isopropoxi, *terc*-butoxi y similares.

30

"Alcoxialquilo" se refiere a un resto de la fórmula -R'-R", donde R' es alquileo y R" es alcoxi como se define en el presente documento. Los grupos alcoxialquilo ejemplares incluyen, a modo de ejemplo, 2-metoxietilo, 3-metoxipropilo, 1-metil-2-metoxietilo, 1-(2-metoxietil)-3-metoxipropilo y 1-(2-metoxietil)-3-metoxipropilo.

35

"Alquilcarbonilo" se refiere a un resto de la fórmula -C(O)-R, donde R es alquilo como se define en el presente documento.

"Alquilsulfonilo" se refiere a un resto de la fórmula -SO₂-R', donde R' es alquilo como se define en el presente documento.

40

"Amino" se refiere a un resto de la fórmula -NRR', donde cada uno de R y R' es independientemente hidrógeno o alquilo como se define en el presente documento.

"Aminosulfonilo" se refiere a un resto de la fórmula -SO₂-R', donde R' es amino como se define en el presente documento.

45

"Alquilsulfonilalquilo" se refiere a un resto de la fórmula -R^b-SO₂-R^a, donde R^a es alquilo y R^b es alquileo como se define en el presente documento. Los grupos alquilsulfonilalquilo ejemplares incluyen, a modo de ejemplo, 3-metanosulfonilpropilo, 2-metanosulfoniletilo, 2-metanosulfonilpropilo y similares.

50

"Alquilsulfoniloxi" se refiere a un resto de la fórmula R^a-SO₂-O-, donde R^a es alquilo como se define en el presente documento.

"Antagonista" se refiere a un compuesto que disminuye o previene la acción de otro compuesto o sitio receptor.

55

"Arilo" se refiere a un resto hidrocarburo, aromático, cíclico o monovalente en que consiste en un anillo mono-, bi- o tricíclico aromático. El grupo arilo puede estar opcionalmente sustituido como se define en el presente documento. Los ejemplos de restos arilo incluyen, pero sin limitación, fenilo, naftilo, fenantrilo, fluorenilo, indenilo, pentalenilo, azuleno, oxidifenilo, bifenilo, metilendifenilo, aminodifenilo, difenilsulfidilo, difenilsulfonilo, difenilisopropilidenilo, benzodioxanilo, benzofuranilo, benzodioxililo, benzopiranilo, benzoxazinilo, benzoxazinonilo, benzopiperadinilo, benzopiperazinilo, benzopirrolidinilo, benzomorfolinilo, metilendioxifenilo, etilendioxifenilo y similares, incluyendo derivados parcialmente hidrogenados de los mismos, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido. Un arilo preferido es fenilo opcionalmente sustituido.

60

65 "Arioxi" se refiere a un resto de la fórmula -OR, donde R es un resto arilo como se define en el presente documento.

"Aralalquilo" y "Aralquilo", que pueden usarse de forma intercambiable, significan un radical $-R^aR^b$ donde R^a es un grupo alquileo y R^b es un grupo arilo como se define en el presente documento; por ejemplo, fenilalquilos, tales como bencilo, feniletilo, 3-(3-clorofenil)-2-metilpentilo y similares, son ejemplos de arilalquilo.

5 "Aralcoxi" se refiere a un resto de la fórmula $-OR$, donde R es un resto como se define en el presente documento.

"Cianoalquilo" se refiere a un resto de la fórmula $-R'-R''$, donde R' es alquileo como se define en el presente documento y R'' es ciano o nitrilo.

10 "Cicloalquilo" se refiere a un resto carbocíclico monovalente saturado que consiste en anillos mono o bicíclicos. El cicloalquilo puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes, donde cada sustituyente es independientemente hidroxilo, alquilo, alcoxi, halo, haloalquilo, amino, monoalquilamino o dialquilamino, a menos que se indique lo contrario. Los ejemplos de restos cicloalquilo incluyen, pero sin limitación, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo y similares, incluyendo derivados parcialmente insaturados de los mismos.

15 "Cicloalquiloxi" y "cicloalcoxi", que pueden usarse de forma intercambiable, se refieren a un grupo de la fórmula $-OR$ donde R es cicloalquilo como se define en el presente documento. Los cicloalquiloxi ejemplares ciclopropiloxi, ciclobutiloxi, ciclopentiloxi, ciclohexiloxi y similares. "Cicloalquilalquilo" se refiere a un resto de la fórmula $-R'-R''$, donde R' es alquileo y R'' es cicloalquilo como se define en el presente documento.

20 "Cicloalquilalquiloxi" y "cicloalquilalcoxi", que pueden usarse de forma intercambiable, se refieren a un grupo de la fórmula $-OR$ donde R es cicloalquilalquilo como se define en el presente documento. Los cicloalquilalquiloxi ejemplares incluyen ciclopropilmetoxi, ciclobutilmetoxi, ciclopentilmetoxi, ciclohexilmetoxi y similares.

25 "Heteroalquilo" se refiere a un radical alquilo como se define en el presente documento, incluyendo un alquilo C_4-C_7 , donde uno, dos o tres átomos de hidrógeno se han reemplazado por un sustituyente seleccionado independientemente entre el grupo que consiste en $-OR^a$, $-NR^bR^c$ y $-S(O)_nR^d$ (donde n es un número entero de 0 a 2), entendiéndose que el punto de unión del radical heteroalquilo es a través de un átomo de carbono, donde R^a es hidrógeno, acilo, alquilo, cicloalquilo o cicloalquilalquilo; R^b y R^c son independientemente los unos de los otros, hidrógeno, acilo, alquilo, cicloalquilo o cicloalquilalquilo; y cuando n es 0, R^d es hidrógeno, alquilo, cicloalquilo,

30 o cicloalquilalquilo, y cuando n es 1 o 2, R^d es alquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, amino, acilamino, monoalquilamino o dialquilamino. Los ejemplos representativos incluyen, pero sin limitación, 2-hidroxietilo, 3-hidroxipropilo, 2-hidroxil-1-hidroximetiletilo, 2,3-dihidroxipropilo, 1-hidroximetiletilo, 3-hidroxibutilo, 2,3-dihidroxibutilo, 2-hidroxil-1-metilpropilo, 2-aminoetilo, 3-aminopropilo, 2-metilsulfoniletilo, aminosulfonilmetilo, aminosulfoniletilo, aminosulfonilpropilo, metilaminosulfonilmetilo, metilaminosulfoniletilo, metilaminosulfonilpropilo y similares. Son heteroalquilo preferidos, hidroxialquilo, alquilhidroxialquilo, aminoalquilo, monoalquilaminoalquilo y dialquilaminoalquilo.

40 "Heteroarilo" se refiere a un radical monocíclico, bicíclico o tricíclico de 5 a 12 átomos en el anillo que tienen al menos un anillo aromático que contiene uno, dos o tres heteroátomos en el anillo seleccionados entre N, O o S, siendo los átomos restantes en el anillo C, entendiéndose que el punto de unión del radical heteroarilo estará en un anillo aromático. El heteroarilo puede estar opcionalmente sustituido como se define en el presente documento. Los ejemplos de restos heteroarilo incluyen, pero sin limitación, imidazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo, pirazinilo, tienilo, tiofenilo, furanilo, piranilo, piridinilo, pirrolilo, pirazolilo, pirimidilo, quinolinilo, isoquinolinilo, benzofurilo, benzofuranilo, benzotiofenilo, benzotiopiranilo, benzoimidazolilo, benzoxazolilo, benzooxadiazolilo, benzotiazolilo, benzotiadiazolilo, benzopiranilo, indolilo, isoindolilo, triazolilo, triazinilo, quinoxalinilo, purinilo, quinazolinilo, quinolizínilo, naftiridinilo, pteridinilo, carbazolilo, azepinilo, diazepinilo, acridinilo y similares, incluyendo derivados parcialmente hidrogenados de los mismos, cada uno de los mismos está opcionalmente sustituido. Los heteroarilo preferidos incluyen indolilo, piridinilo, pirimidinilo, tienilo, furanilpirrolilo, isoxazolilo, imidazolilo y pirazolilo, cada uno de los mismos está opcionalmente sustituido.

55 "Heteroarilalquilo" y "heteroaralquilo", que pueden usarse de forma intercambiable, se refieren a un radical $-R^aR^b$ donde R^a es un grupo alquileo y R^b es un grupo heteroarilo como se define en el presente documento. Los términos "halo" y "halógeno", que pueden usarse de forma intercambiable, se refieren a un sustituyente flúor, cloro, bromo o yodo.

"Haloalquilo" se refiere a alquilo como se define en el presente documento, en el que uno o más hidrógenos se han reemplazado por halógenos iguales o diferentes. Los heteroaralquilo ejemplares incluyen $-CH_2Cl$, $-CH_2CF_3$, $-CH_2CCl_3$, perfluoroalquilo (por ejemplo, $-CF_3$) y similares.

60 "Haloalcoxi" se refiere a un resto de la fórmula $-OR$, donde R es un resto heteroalquilo como se define en el presente documento. Los ejemplos de restos haloalcoxi incluyen, pero sin limitación, trifluorometoxi, difluorometoxi, 2,2,2-trifluoroetoxi y similares.

65 "Hidroxialquilo" se refiere a un subconjunto de heteroalquilo y se refiere, en particular, a un resto alquilo como se define en el presente documento que está sustituido con uno o más, preferiblemente uno, dos o tres grupos hidroxilo, con la condición de que el mismo átomo de carbono no porte más de un grupo hidroxilo. Los ejemplos representativos incluyen,

pero sin limitación, 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.

5 "Heterocicloamino" se refiere a un anillo saturado, en el que al menos un átomo del anillo es N, NH o N-alquilo y los átomos restantes en el anillo forman un grupo alquileo.

"Heterociclilo" se refiere a un resto monovalente saturado, que consiste en uno a tres anillos, que incorporan uno, dos o tres o cuatro heteroátomos (elegidos entre nitrógeno, oxígeno o azufre). El resto de anillo heterociclilo puede estar
10 opcionalmente sustituido como se define en el presente documento. Los ejemplos de restos heterociclilo incluyen, pero sin limitación, piperidinilo opcionalmente sustituido, piperazinilo, homopiperazinilo, azepinilo, pirrolidinilo, pirazolidinilo, imidazolinilo, imidazolidinilo, piridinilo, piridazinilo, pirimidinilo, oxazolidinilo, isoxazolidinilo, morfolinilo, tiazolidinilo, isotiazolidinilo, quinuclidinilo, quinolinilo, isoquinolinilo, benzoimidazolilo, tiadiazolidinilo, benzotiazolidinilo, benzoazolidinilo, dihidrofurilo, tetrahydrofurilo, dihidropirranilo, tetrahidropirranilo, tiamorfolinilo, tiamorfolinilsulfóxido,
15 tiamorfolinilsulfona, dihidroquinolinilo, dihidroisoquinolinilo, tetrahydroquinolinilo, tetrahidroisoquinolinilo y similares.

"Opcionalmente sustituido", cuando se usa junto con "arilo", fenilo", "heteroarilo" (incluyendo indolilo, tal como indol-1-ilo, indol-2-ilo y indol-3-ilo, 2,3-dihidroindolilo, tal como 2,3-dihidroindol-1-ilo, 2,3-dihidroindol-2-ilo y 2,3-dihidroindol-3-ilo, indazolilo, tal como indazol-1-ilo, indazol-2-ilo y indazol-3-ilo, benzoimidazolilo, tal como benzoimidazol-1-ilo y benzoimidazol-2-ilo, benzofuranilo, tal como benzofuran-2-ilo y benzofuran-3-ilo, benzotiofenilo tal como benzotiofen-2-ilo y benzotiofen-3-ilo, benzoxazol-2-ilo, benzotiazol-2-ilo, tienilo, furanilo, piridinilo, pirimidinilo, piridazinilo, pirazinilo, oxazolilo, tiazolilo, isoxazolilo, isotiazolilo, imidazolilo, pirazolilo y quinolinilo) o "heterociclilo", se refiere a un arilo, fenilo, heteroarilo o heterociclilo que está opcionalmente sustituido independientemente con uno a cuatro sustituyentes, preferiblemente uno o dos sustituyentes seleccionados entre alquilo, cicloalquilo, alcoxi, halo, haloalquilo, haloalcoxi, ciano, nitro, heteroalquilo, amino, mono-alquilamino, di-alquilamino, hidroxialquilo, alcoxialquilo, alquilsulfonilo, alquilsulfonamido, benciloxi, cicloalquilalquilo, cicloalcoxi, cicloalquilalcoxi, alquilsulfonilo, fenilo opcionalmente sustituido, tienilo opcionalmente sustituido, pirazolilo opcionalmente sustituido, piridinilo opcionalmente sustituido, morfolino-carbonilo, $-(CH_2)_q-S(O)_rR^f$; $-(CH_2)_q-NR^gR^h$; $-(CH_2)_q-C(=O)-NR^gR^h$; $-(CH_2)_q-C(=O)-C(=O)-NR^gR^h$; $-(CH_2)_q-SO_2-NR^gR^h$; $-(CH_2)_q-N(R^f)-C(=O)-R^i$; $-(CH_2)_q-C(=O)-R^i$; o $-(CH_2)_q-N(R^f)-SO_2-R^g$; donde q es 0 o 1, r es de 0 a 2, cada uno de R^f , R^g y R^h es independientemente hidrógeno o alquilo, y cada R^i es independientemente hidrógeno, alquilo, hidroxilo o alcoxi. Determinados sustituyentes opcionales preferidos para "arilo", fenilo", "heteroarilo" "cicloalquilo" o "heterociclilo" incluyen alquilo, halo, haloalquilo, alcoxi, ciano, amino (es decir, $-NH_2$, $-NH$ (alquilo), $-N$ (alquilo)₂), aminosulfonilo (es decir, $-SO_2NH_2$, $-SO_2NH$ (alquilo), $-SO_2N$ (alquilo)₂), alquilsulfonilo y fenilo opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 alcoxi, alquilo o halo (preferiblemente con alcoxi). Son sustituyentes preferidos opcionales metilo, *tert*-butilo, flúor, cloro, bromo, trifluorometilo, metoxi, ciano, aminosulfonilo (es decir, sulfamoilo), metilaminosulfonilo (es decir, metilsulfamoilo), dimetilaminosulfonilo (es decir, dimetilsulfamoilo), metanosulfonilo y metoxifenilo. Son sustituyentes preferidos opcionales metilo, flúor, cloro, trifluorometilo, metoxi, amino, aminosulfonilo y metanosulfonilo.

40 "Modulador" significa una molécula que interacciona con una diana. Las interacciones incluyen, pero sin limitación, agonistas, antagonistas y similares, como se define en el presente documento.

"Opcional" u "opcionalmente" se refiere a que el evento o circunstancia descrita posteriormente puede suceder, pero no necesariamente, y que la descripción incluye casos en los que el evento o circunstancia sucede y casos en los que no. Por tanto, "opcionalmente sustituido" significa sin sustituir o sustituido con uno o más de los sustituyentes como se describe en el presente documento.

"Enfermedad" y "Afección" se refieren a cualquier enfermedad, afección, síntoma, trastorno o indicio.

50 "Disolvente orgánico inerte" o "disolvente inerte" se refiere a que el disolvente es inerte en las condiciones de la reacción que se está describiendo junto con las mismas, incluyendo, por ejemplo, benceno, tolueno, acetonitrilo, tetrahydrofurano, *N,N*-dimetilformamida, cloroformo, cloruro de metileno o diclorometano, dicloroetano, éter dietílico, acetato de etilo, acetona, metil etil cetona, metanol, etanol, propanol, isopropanol, *tert*-butanol, dioxano, piridina y similares. A menos que se especifique lo contrario, los disolventes usados en las reacciones de la presente invención son disolventes inertes.

"Farmacéuticamente aceptable" significa que es útil en la preparación de una composición farmacéutica que generalmente es segura, no tóxica, y ni biológica ni de cualquier otra forma indeseable e incluye que sea aceptable para uso farmacéutico veterinario así como humano.

60 "Sales farmacéuticamente aceptables" de un compuesto se refiere a sales que son farmacéuticamente aceptables, como se define en el presente documento, y que poseen la actividad farmacológica deseada del compuesto precursor. Dicha sales incluyen:

65 sales de adición de ácidos 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, benzoico, ácido alcanforsulfónico, 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-naftalenosulfónico, ácido propiónico, ácido salicílico, ácido succínico, ácido tartárico, ácido p-toluenosulfónico, ácido trimetilacético y similares; o sales formadas cuando un protón ácido presente en el compuesto está reemplazado por un ion metálico, por ejemplo, un ión de metal alcalino, un ión de metal alcalinotérreo o ión de aluminio; o se coordina con una base orgánica o inorgánica. Las bases orgánicas aceptables incluyen dietanolamina, etanolamina, N-metilglucamina, trietanolamina, trometamina y similares. Las bases inorgánicas aceptables incluyen hidróxido de aluminio, hidróxido de calcio, hidróxido potásico, carbonato sódico e hidróxido sódico.

Las sales farmacéuticamente aceptables preferidas 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.

Debe entenderse que todas las referencias a sales farmacéuticamente aceptables incluyen formas de adición de disolvente (solvatos) o formas cristalinas (polimorfos) como se definen en el presente documento, de la misma sal de adición de ácidos.

"Solvatos" se refiere formas de adición de disolvente que contienen cantidades tanto estequiométricas como no estequiométricas de disolvente. Algunos compuestos tienen tendencia a atrapar una relación molar fija de moléculas de disolvente en el estado sólido cristalino, formando así un solvato. Si el disolvente es agua, el solvato formado es un hidrato, cuando el disolvente es alcohol, el solvato formado es un alcoholato. Se forman hidratos por la combinación de una o más moléculas de agua con una de las sustancias en las que el agua conserva su estado molecular como H₂O, siendo capaz dicha combinación de formar uno o más hidratos.

"Sujeto" significa mamíferos y no mamíferos. Mamíferos significa cualquier miembro de la clase *Mammalia* que incluye, aunque sin limitación, seres humanos; primates no humanos, tales como chimpancés y otras especies de simios y monos; animales de granja, tales como, vacas, caballos, ovejas, cabras y cerdos; animales domésticos, tales como conejos, perros y gatos; animales de laboratorio, incluyendo roedores, tales como, ratas, ratones y cobayas; y similares. Como ejemplos de no mamíferos se incluyen, aunque sin limitación, aves y similares. El término "sujeto" no representa una edad o sexo particular.

"Dolor" y afecciones (estados) relacionadas con dolor, como se usa en la presente documento, significa dolor asociado con cualquiera de una diversidad de causas, incluyendo, aunque sin limitación, dolor inflamatorio, dolor quirúrgico, dolor visceral, dolor dental, dolor premenstrual, dolor central, dolor debido a quemaduras, migraña o cefalea en brotes, lesión nerviosa, neuritis, neuralgias, intoxicación, lesión isquémica, cistitis intersticial, dolor por cáncer, infección viral, parasitaria o bacteriana, lesiones post-traumáticas (incluyendo fracturas y lesiones deportivas) y dolor asociado con trastornos intestinales funcionales, tal como, síndrome del intestino irritable.

"Inflamación" significa cualquier proceso patológico caracterizado por una lesión o destrucción de los tejidos producida por reacciones citológicas, reacciones químicas o por otras causas. La inflamación puede manifestarse por signos de dolor, calor, enrojecimiento, tumefacción y pérdida de función. Los síntomas inflamatorios incluyen, aunque sin limitación, infecciones bacterianas, fúngicas o virales, artritis reumatoide, osteoartritis, cirugía, infección vesical o inflamación vesical idiopática, sobrecarga, envejecimiento, o déficits nutricionales, prostatitis y conjuntivitis.

"Cognición" significa cualquier proceso mental asociado con la adquisición y retención de conocimiento. Un "trastorno cognitivo" significa cualquier perturbación en el proceso o procesos mentales relacionados con pensamiento, razonamiento, juicio y memoria. Los trastornos cognitivos ser el resultado de, o de algún modo estar asociados con, enfermedad de Parkinson, enfermedad de Huntington, ansiedad, depresión, depresión maníaca, psicosis, epilepsia, trastornos obsesivos compulsivos, trastornos anímicos, migraña, enfermedad de Alzheimer, trastornos del sueño, trastornos alimenticios, tales como anorexia, bulimia y obesidad, ataques de pánico, acatisia, trastorno por déficit de atención e hiperactividad (TDAH), trastorno por déficit de atención (TDA), abstinencia por abuso de fármacos, tales como cocaína, etanol, nicotina y benzodiazepinas, esquizofrenia y también trastornos asociados con traumatismo de médula espinal y/o lesión cerebral, tal como hidrocefalia.

"Cantidad terapéuticamente eficaz" significa una cantidad de un compuesto que, cuando se administra a un sujeto para el tratamiento de una patología, es suficiente para efectuar dicho tratamiento para la patología. La "cantidad terapéuticamente eficaz" variará dependiendo del compuesto, de la patología a tratar, de la gravedad o enfermedad a tratar, de la edad y de la salud relativa del sujeto, de la vía y forma de administración, del criterio del médico o veterinario y tratante, y de otros factores.

Las expresiones "aquellos(as) definidos(as) anteriormente" y "aquellos(as) definidos(as) en el presente documento" cuando se refieren a una variable, incorpora por referencia la amplia definición de la variable así como definiciones preferidas, más preferidas y aún más preferidas, si las hubiera.

"Tratar" o "tratamiento" de una patología incluye:

- (i) prevenir la patología, es decir, hacer que los síntomas clínicos de la patología no se desarrollen en un sujeto que puede estar expuesto o predispuesto a la patología, pero que aún no padece o presenta síntomas de la patología.
 (ii) inhibir la patología, es decir, detener el desarrollo de la patología o sus síntomas clínicos, o
 (iii) mitigar la patología, es decir, hacer retroceder temporal o permanente la patología o sus síntomas clínicos.

Las expresiones "tratar", "poner en contacto" y "hacer reaccionar", cuando se refieren a una reacción química, significan añadir o mezclar dos o más reactivos en condiciones apropiadas para producir el producto indicado y/o deseado. Debe apreciarse que la reacción que produce el producto indicado y/o deseado puede que no resulte necesariamente directamente de la combinación de dos reactivos inicialmente añadidos, es decir, puede ocurrir que uno o más productos intermedios, producidos en la mezcla, sean los que finalmente conduzcan a la formación del producto indicado y/o deseado.

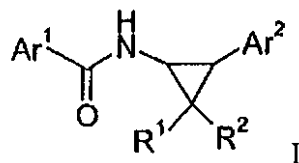
15 Nomenclatura y Estructuras

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

Siempre que un carbono quiral se presenta en una estructura química, se pretende que todos los estereoisómeros asociados con dicho carbono quiral estén abarcados por la estructura.

25 Compuestos de la invención

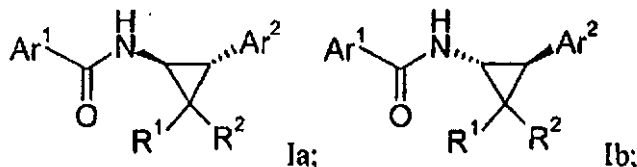
La invención proporciona compuestos de fórmula I:



30 o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, en la que;

Ar¹ es fenilo, piridinilo, o isoxazolilo, Ar² es fenilo, estando dicho Ar¹ o Ar² cada uno opcionalmente sustituido con uno, dos o tres grupos seleccionados independientemente entre alquilo C₁₋₆, halo, halo-alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, ciano, -NH₂, -NH(alquilo C₁₋₆), -N(alquil C₁₋₆)₂, -SO₂NH₂, -SO₂NH(alquilo C₁₋₆), -SO₂N(alquilo C₁₋₆)₂, alquilsulfonilo C₁₋₆ y fenilo opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 alcoxi C₁₋₆, alquilo C₁₋₆ o halo; y R¹ y R² son alquilo C₁₋₆.

40 En ciertas realizaciones, los compuestos de la invención pueden ser de fórmula Ia o Ib:



en las que Ar¹, Ar², R¹ y R² son como se definen en el presente documento.

45 En ciertas realizaciones de fórmula I, Ia o Ib, R¹ y R² son H o alquilo C₁₋₆.

En ciertas realizaciones de fórmula I, Ia o Ib, R¹ y R² son alquilo C₁₋₆.

50 En ciertas realizaciones de fórmula I, Ia o Ib, Ar¹ y Ar² son fenilo, indolilo, piridinilo, pirimidinilo, tienilo, furanilpirrolilo, isoxazolilo, imidazolilo o pirazolilo, cada uno opcionalmente sustituido como se describe en el presente documento.

En ciertas realizaciones de fórmula I, Ia o Ib, Ar¹ y Ar² son fenilo, piridinilo, o isoxazolilo, cada uno opcionalmente sustituido como se describe en el presente documento.

En ciertas realizaciones de fórmula I, la o Ib, Ar¹ es fenilo, indolilo, piridinilo, pirimidinilo, tienilo, furanil pirrolilo, isoxazolilo, imidazolilo o pirazolilo, cada uno opcionalmente sustituido como se describe en el presente documento; y Ar² es fenilo, opcionalmente sustituido como se describe en el presente documento.

5 En ciertas realizaciones de fórmula I, la o Ib, Ar¹ es fenilo, piridinilo o isoxazolilo, cada uno opcionalmente sustituido como se describe en el presente documento; y Ar² es fenilo opcionalmente sustituido como se describe en el presente documento.

10 En ciertas realizaciones de fórmula I, la o Ib, los sustituyentes opcionales de Ar¹ y Ar² se seleccionan independientemente entre uno, dos o tres grupos de

alquilo C₁₋₆;
 halo;
 alcoxi C₁₋₆;
 15 halo-alcoxi C₁₋₆;
 halo-alquilo C₁₋₆;
 hetero-alquilo C₁₋₆;
 fenilo, opcionalmente sustituido con uno o más alcoxi, halo o alquilo;
 ciano;
 20 alquil C₁₋₆-amino;
 di-alquil C₁₋₆-amino;
 nitro; o
 -(CR^aR^b)_m-X-R³ donde:

25 X es C(O) o S(O)_n;
 m es 0 o 1;
 n es 0, 1 o 2;
 R^a y R^b son cada uno independientemente:

30 hidrógeno; o alquilo C₁₋₆; y

R³ es:

35 hidrógeno;
 alquilo C₁₋₆;
 alcoxi C₁₋₆;
 hetero-alquilo C₁₋₆;
 halo-alquilo C₁₋₆;
 40 cicloalquilo C₃₋₇;
 arilo;
 heteroarilo;
 heterociclilo;
 cicloalquil C₃₋₇-alquilo C₁₋₆;
 aril-alquilo C₁₋₆;
 45 heteroaril-alquilo C₁₋₆;
 heterocicilil-alquilo C₁₋₆;
 cicloalquiloxi C₃₋₇;
 ariloxi;
 heteroariloxi;
 50 heterocicililoxi;
 cicloalquiloxi C₃₋₇-alquilo C₁₋₆;
 ariloxi-alquilo C₁₋₆;
 heteroariloxi-alquilo C₁₋₆;
 heterocicililoxi-alquilo C₁₋₆; o
 55 -NR⁴R⁵, donde:

R⁴ es:

60 hidrógeno; o alquilo C₁₋₆; y

R⁵ es:

65 hidrógeno;
 alquilo C₁₋₆;
 hetero-alquilo C₁₋₆;
 cicloalquilo C₃₋₇;

arilo;
 heteroarilo;
 heterocicilo;
 cicloalquil C₃₋₇-alquilo C₁₋₆;
 aril-alquilo C₁₋₆;
 heteroaril-alquilo C₁₋₆; o
 heterocicil-alquilo C₁₋₆.

En ciertas realizaciones de fórmula I, la o Ib, los sustituyentes opcionales de Ar¹ y Ar² se seleccionan independientemente entre uno, dos o tres grupos de:

alquilo C₁₋₆;
 halo;
 alcoxi C₁₋₆;
 halo-alcoxi C₁₋₆;
 halo-alquilo C₁₋₆;
 fenilo, opcionalmente sustituido con uno o más alcoxi, halo o alquilo;
 ciano;
 alquil C₁₋₆-amino;
 di-alquil C₁₋₆-amino;
 nitro; o
 (CR^aR^b)_m-X-R³ donde:

m es 0;
 X es C(O) o S(O)₂;
 R³ es -NR⁴R⁵, y

R⁴ y R⁵ son cada uno independientemente:

hidrógeno; para
 alquilo C₁₋₆.

En ciertas realizaciones de fórmula I, la o Ib, los sustituyentes opcionales de Ar¹ y Ar² se seleccionan independientemente entre uno, dos o tres grupos de alquilo, halo, haloalquilo, alcoxi, ciano, amino (es decir, -NH₂, -NH(alquilo), -N(alquilo)₂), aminosulfonilo (es decir, -SO₂NH₂, -SO₂NH(alquilo), -SO₂N(alquilo)₂), alquilsulfonilo y fenilo opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 alcoxi, alquilo o halo (preferiblemente con alcoxi).

En ciertas realizaciones de fórmula I, la o Ib, los sustituyentes opcionales de Ar¹ y Ar² se seleccionan independientemente entre uno, dos o tres grupos de metilo, *tert*-butilo, flúor, cloro, bromo, trifluorometilo, metoxi, ciano, aminosulfonilo (es decir, sulfamoilo), metilaminosulfonilo (es decir, metilsulfamoilo), dimetilaminosulfonilo (es decir, dimetilsulfamoilo), metanosulfonilo y metoxifenilo.

En ciertas realizaciones de fórmula I, la o Ib, los sustituyentes opcionales de Ar¹ se seleccionan independientemente entre uno, dos o tres grupos de metilo, *tert*-butilo, flúor, cloro, trifluorometilo, metoxi, aminosulfonilo (es decir, sulfamoilo), metanosulfonilo o metoxifenilo.

En ciertas realizaciones de fórmula I, la o Ib, los sustituyentes opcionales de Ar² se seleccionan independientemente entre uno, dos o tres grupos de metilo, cloro, bromo, trifluorometilo, metoxi, ciano, aminosulfonilo (es decir, sulfamoilo), metilaminosulfonilo (es decir, metilsulfamoilo), dimetilaminosulfonilo (es decir, dimetilsulfamoilo) o metanosulfonilo.

En ciertas realizaciones de fórmula I, la o Ib, Ar¹ y Ar² son fenilo opcionalmente sustituido.

En ciertas realizaciones de fórmula I, la o Ib, Ar¹ y Ar² son fenilo, cada uno de los mismos está opcionalmente sustituido con uno, dos o tres grupos cada uno seleccionado independientemente entre:

alquilo C₁₋₆;
 halo;
 alcoxi C₁₋₆;
 halo-alcoxi C₁₋₆;
 halo-alquilo C₁₋₆;
 hetero-alquilo C₁₋₆;
 ciano;
 alquil C₁₋₆-amino;
 di-alquil C₁₋₆-amino;
 nitro; o
 (CR^aR^b)_m-X-R³, en el que:

X es C(O) o S(O)_n;
 m es 0 o 1;
 n es 0, 1 o 2;
 R^a y R^b son cada uno independientemente:

5 hidrógeno; o
 alquilo C₁₋₆; y

R³ es:

10 hidrógeno;
 alquilo C₁₋₆;
 alcoxi C₁₋₆;
 15 hetero-alquilo C₁₋₆;
 halo-alquilo C₁₋₆;
 cicloalquilo C₃₋₇;
 arilo;
 heteroarilo;
 heterociclilo;
 20 cicloalquil C₃₋₇-alquilo C₁₋₆;
 aril-alquilo C₁₋₆;
 heteroaril-alquilo C₁₋₆;
 heterocicil-alquilo C₁₋₆;
 cicloalquiloxi C₃₋₇;
 25 ariloxi;
 heteroariloxi;
 heterociciloxi;
 cicloalquiloxi C₃₋₇-alquilo C₁₋₆;
 ariloxi-alquilo C₁₋₆;
 30 heteroariloxi-alquilo C₁₋₆;
 heterociciloxi-alquilo C₁₋₆; o
 -NR⁴R⁵, donde:

R⁴ es:

35 hidrógeno; o
 alquilo C₁₋₆; y

R⁵ es:

40 hidrógeno;
 alquilo C₁₋₆;
 hetero-alquilo C₁₋₆;
 cicloalquilo C₃₋₇;
 45 arilo;
 heteroarilo;
 heterociclilo;
 cicloalquil C₃₋₇-alquilo C₁₋₆;
 aril-alquilo C₁₋₆;
 50 heteroaril-alquilo C₁₋₆; o
 heterocicil-alquilo C₁₋₆.

En ciertas realizaciones de fórmula I, Ia o Ib, Ar¹ y Ar² son cada uno fenilo opcionalmente sustituido con uno, dos o tres grupos cada uno seleccionado independientemente entre:

55 alquilo C₁₋₆;
 halo;
 alcoxi C₁₋₆;
 halo-alcoxi C₁₋₆;
 60 halo-alquilo C₁₋₆;
 hetero-alquilo C₁₋₆;
 ciano;
 alquil C₁₋₆-amino;
 di-alquil C₁₋₆-amino;
 65 nitro; y
 -(CR^aR^b)_m-X-R³ donde:

m es 0;
 X es C(O) o S(O)_n; donde n es 0, 1 o 2;
 R³ es -NR⁴R⁵, y

5 R⁴ y R⁵ es cada uno independientemente:

hidrógeno; o
 alquilo C₁₋₆.

10 En ciertas realizaciones de fórmula I, la o Ib, Ar¹ es fenilo opcionalmente sustituido con uno, dos o tres grupos seleccionados cada uno independientemente entre halo, halo-alquilo C₁₋₆, alquilo C₁₋₆ y alcoxi C₁₋₆.

En ciertas realizaciones de fórmula I, la o Ib, Ar¹ es fenilo opcionalmente sustituido con uno, dos o tres grupos seleccionados cada uno independientemente entre halo y alcoxi C₁₋₆.

15 En ciertas realizaciones de fórmula I, la o Ib, Ar¹ es fenilo sustituido una, dos o tres veces con un grupo o grupos seleccionados independientemente entre cloro, flúor, metilo y metoxi.

20 En ciertas realizaciones de fórmula I, la o Ib, Ar¹ es 5-cloro-2-metoxi-fenilo, 5-cloro-2,4-dimetoxi-fenilo, fenilo, 4-metoxi-fenilo, 4-metoxi-2-metil-fenilo, 2,5-dimetoxi-fenilo, 4-metoxi-fenilo, 4-cloro-fenilo, 3,4-dicloro-fenilo y 3-clorofenilo.

En ciertas realizaciones de fórmula I, la o Ib, Ar¹ es 4-trifluorometil-fenilo, 4-aminosulfonyl-fenilo, 4-N- metilamino-fenilo o 4-N,N-dimetilamino-fenilo.

25 En ciertas realizaciones de fórmula I, la o Ib, Ar¹ es fenilo sustituido una o dos veces con metoxi y opcionalmente sustituido una vez con cloro.

30 En ciertas realizaciones de fórmula I, la o Ib, Ar¹ es fenilo sustituido una, dos o tres veces con un grupo o grupos seleccionados independientemente entre cloro y metoxi.

35 En ciertas realizaciones de fórmula I, la o Ib, Ar¹ es 5-cloro-2-metoxi-fenilo, 5-cloro-2,4-dimetoxi-fenilo, fenilo, 4-metil-fenilo, 2-metoxi-5-metil-fenilo, 2-metil-5-metoxi-fenilo, 4-metoxi-2-metil-fenilo, 2,5- dimetoxi-fenilo, 4-metoxi-fenilo, 4-cloro-fenilo, 3,4-dicloro-fenilo, 3-cloro-fenilo, 2-metoxi-fenilo, 4-*terc*-butil-fenilo, 2,4-dimetoxi-fenilo, 3-trifluorometil-fenilo, 4-metanosulfonyl-fenilo, 4-aminosulfonyl-fenilo, 4-trifluorometil-fenilo, 5-fluoro-2-metoxi-fenilo, 2-metoxi-5-trifluorometil-fenilo, 2-metoxi-5-*terc*-butil-fenilo, 4-cloro-2-metoxi-fenilo, 2,4,5-trimetoxi-fenilo, 2,6-dimetoxi-fenilo o 2,3-dimetoxi-fenilo.

40 En ciertas realizaciones de fórmula I, la o Ib, Ar¹ es heteroarilo opcionalmente sustituido. Los heteroarilos preferidos incluyen piridinilo, pirimidinilo, tienilo, furanilo, tiazolilo, oxazolilo, isotiazolilo e isoxaloilo, pudiendo estar cada uno de los mismos sustituido con uno o dos grupos seleccionados independientemente entre halo, alquilo C₁₋₆ y alcoxi C₁₋₆.

45 En ciertas realizaciones de fórmula I, la o Ib, Ar¹ es piridinilo o isoxaloilo, pudiendo estar cada uno de los mismos sustituido con uno o dos grupos seleccionados independientemente entre halo, metilo y metoxi.

En ciertas realizaciones de fórmula I, la o Ib, Ar² es fenilo opcionalmente sustituido una vez en la posición 4 con halo, alquilo C₁₋₆, ciano, halo-alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆ o -(CR^aR^b)_m-X-R³, donde:

50 m es 0;
 X es -SO₂-;
 R³ es alquilo C₁₋₆ o -NR⁴R⁵, y

R⁴ y R⁵ son cada uno independientemente:

55 hidrógeno; o
 alquilo C₁₋₆.

60 En ciertas realizaciones de fórmula I, la o Ib, Ar² es fenilo sustituido en la posición 4 con ciano, -SO₂-NR⁵R⁶, o -SO₂-CH₃.

En ciertas realizaciones de fórmula I, la o Ib, Ar² es fenilo sustituido en la posición 4 con -SO₂-NR⁵R⁶.

En ciertas realizaciones de fórmula I, la o Ib, Ar² es fenilo sustituido en la posición 4 con -SO₂NH₂ o -SO₂-CH₃.

65 En ciertas realizaciones de fórmula I, la o Ib, Ar² es fenilo sustituido en la posición 4 con -SO₂NH₂.

En ciertas realizaciones de fórmula I, la o Ib, Ar² es fenilo sustituido en la posición 4 con -SO₂CH₃.

En ciertas realizaciones de fórmula I, la o Ib, Ar² es fenilo, 4-aminosulfonyl-fenilo, 4-metilaminosulfonyl-fenilo, 4-dimetilaminosulfonyl-fenilo, 4-trifluorometil-fenilo, 4-metil-fenilo, 4-cloro-fenilo, 4-metanosulfonyl-fenilo, 4-metoxi-fenilo, 4-ciano-fenilo o 4-bromo-fenilo.

En ciertas realizaciones de fórmula I, la o Ib, R¹ y R² son alquilo C₁₋₆.

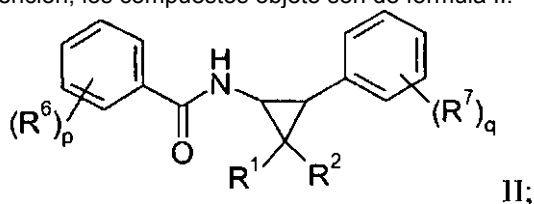
En ciertas realizaciones de fórmula I, la o Ib, uno de R¹ y R² es hidrógeno y el otro es alquilo C₁₋₆.

En ciertas realizaciones de fórmula I, la o Ib, uno de R¹ y R² es hidrógeno y el otro es metilo o etilo.

En ciertas realizaciones de fórmula I, la o Ib, R¹ y R² son metilo.

En ciertas realizaciones de fórmula I, la o Ib, R¹ y R² son hidrógeno.

En ciertas realizaciones de la invención, los compuestos objeto son de fórmula II:



donde:

p y q son cada uno independientemente de 0 a 3;

R¹ y R² son alquilo C₁₋₆; y

R⁶ y R⁷ son cada uno independientemente:

alquilo C₁₋₆;

halo;

alcoxi C₁₋₆;

halo-alcoxi C₁₋₆;

halo-alquilo C₁₋₆;

hetero-alquilo C₁₋₆;

ciano;

alquil C₁₋₆-amino;

di-alquil C₁₋₆-amino;

nitro; y

-(CR^aR^b)_m-X-R³, donde:

m es 0; X es -SO₂;

R³ es alquilo C₁₋₆ o -NR⁴R⁵, y

R⁴ y R⁵ son cada uno independientemente:

hidrógeno; o

alquilo C₁₋₆.

En ciertas realizaciones de los compuestos de fórmula II, R¹ y R² son metilo.

En ciertas realizaciones de los compuestos de fórmula II, p es de 1 a 3 y cada R⁶ es independientemente:

alquilo C₁₋₆;

halo;

alcoxi C₁₋₆;

halo-alcoxi C₁₋₆; o

halo-alquilo C₁₋₆.

En ciertas realizaciones de los compuestos de fórmula II, q es 1 y R⁷ es alquilo C₁₋₆, halo-alquilo C₁₋₆ o -(CR^aR^b)_m-X-R³, donde:

m es 0;

X es -SO₂;

R³ es alquilo C₁₋₆ o -NR⁴R⁵, y

60

R⁴ y R⁵ son cada uno independientemente:

hidrógeno; o
alquilo C₁₋₆.

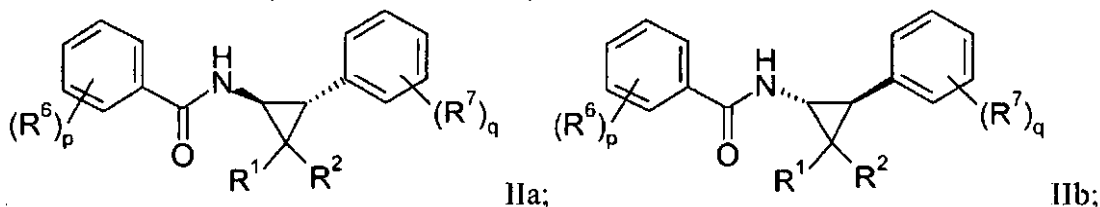
5

En ciertas realizaciones de los compuestos de fórmula II, p es de 1 a 3 y R⁶ es halo o metoxi.

En ciertas realizaciones de los compuestos de fórmula II, q es 1 y R⁷ es -SO₂NR⁴R⁵.

10

En ciertas realizaciones, los compuestos de la invención pueden ser de fórmula IIa o IIb:



donde p, c, R¹, R², R⁶ y R⁷ son como se definen en el presente documento.

15

En ciertas realizaciones de fórmula II, IIa o IIb, R¹ y R² son metilo.

En ciertas realizaciones de fórmula II, IIa o IIb, uno de R¹ y R² es hidrógeno y el otro es metilo o etilo.

En ciertas realizaciones de fórmula II, IIa o IIb, R¹ y R² son hidrógeno.

20

En ciertas realizaciones de fórmula II, IIa o IIb, p es de 0 a 3 y cada R⁶ es independientemente:

alquilo C₁₋₆;
halo;
alcoxi C₁₋₆;
halo-alcoxi C₁₋₆;
halo-alquilo C₁₋₆;
hetero-alquilo C₁₋₆;
ciano;
alquil C₁₋₆-amino; di-alquil C₁₋₆-amino; nitro; y
-(CR^aR^b)_m-X-R³, donde:

25

30

m es 0;
X es -SO₂-;
R³ es alquilo C₁₋₆ o -NR⁴R⁵, y

35

R⁴ y R⁵ son cada uno independientemente:

hidrógeno; o
alquilo C₁₋₆.

40

En ciertas realizaciones de fórmula II, IIa o IIb, q es 1 y R⁷ es:

alquilo C₁₋₆;
halo;
alcoxi C₁₋₆;
halo-alcoxi C₁₋₆;
halo-alquilo C₁₋₆;
hetero-alquilo C₁₋₆;
ciano;
alquil C₁₋₆-amino;
di-alquil C₁₋₆-amino;
nitro; y
-(CR^aR^b)_m-X-R³, donde:

45

50

55

m es 0;
X es -SO₂-;
R³ es alquilo C₁₋₆ o -NR⁴R⁵, y

R⁴ y R⁵ son cada uno independientemente:

hidrógeno; o
alquilo C₁₋₆.

En ciertas realizaciones de fórmula II, IIa o IIb, p es de 1 a 3 y cada R⁶ es independientemente:

- 5
alquilo C₁₋₆;
halo;
alcoxi C₁₋₆;
halo-alcoxi C₁₋₆; o
10 halo-alquilo C₁₋₆.

En ciertas realizaciones de fórmula II, IIa o IIb, p es de 1 a 3 y cada R⁶ es independientemente metilo, flúor, cloro, metoxi o trifluorometilo.

15 En ciertas realizaciones de fórmula II, IIa o IIb, p es de 1 a 3 y cada R⁶ es independientemente cloro o metoxi.

En ciertas realizaciones de fórmula II, IIa o IIb, q es 1 y R⁷ es halo, ciano; alquilo C₁₋₆, halo-alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆; o -(CR^aR^b)_m-X-R³, donde:

- 20 m es 0;
X es -SO₂-;
R³ es alquilo C₁₋₆ o -NR⁴R⁵, y

R⁴ y R⁵ son cada uno independientemente:

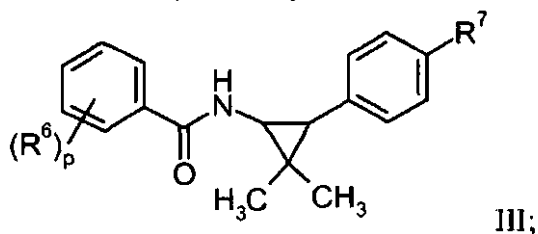
- 25 hidrógeno; o
alquilo C₁₋₆.

En ciertas realizaciones de fórmula II, IIa o IIb, q es uno y R⁷ está en la posición 4 del anillo fenilo.

30 En ciertas realizaciones de fórmula II, IIa o IIb, q es 1 y R⁷ es -SO₂NR⁴R⁵.

En ciertas realizaciones de fórmula II, IIa o IIb, q es 1 y R⁷ es -SO₂NH₂.

35 En ciertas realizaciones de la invención, los compuestos objeto son de fórmula III:



donde:

40 p es de 0 a 3;
cada R⁶ se selecciona independientemente entre:

- alquilo C₁₋₆;
halo;
alcoxi C₁₋₆;
45 halo-alcoxi C₁₋₆; o
halo-alquilo C₁₋₆; y

R⁷ es:

- 50 halo;
ciano;
alquilo C₁₋₆;
alcoxi C₁₋₆; o
55 -(CR^aR^b)_m-X-R³, donde:

m es 0;
X es -SO₂-;

R^3 es alquilo C_{1-6} o $-NR^4R^5$, y
 R^4 y R^5 son cada uno independientemente:

5 hidrógeno; o
 alquilo C_{1-6} .

En ciertas realizaciones del compuesto de fórmula III,

10 p es de 0 a 3;
 cada R^6 se selecciona independientemente entre:

15 alquilo C_{1-6} ;
 halo;
 alcoxi C_{1-6} ;
 halo-alcoxi C_{1-6} ; o
 halo-alquilo C_{1-6} ; y

R^7 es $-(CR^aR^b)_m-X-R^3$, donde:

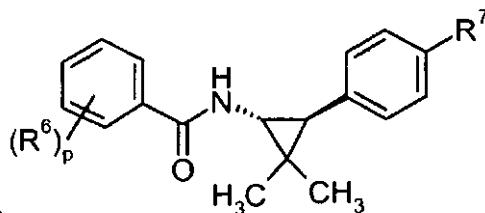
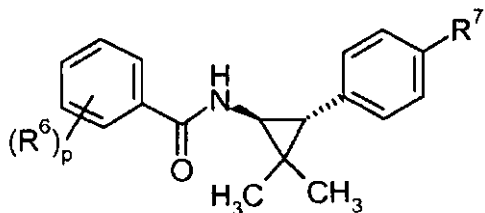
20 m es 0;
 X es $-SO_2-$;
 R^3 es alquilo C_{1-6} o $-NR^4R^5$, y

25 R^4 y R^5 son cada uno independientemente:
 hidrógeno; o
 alquilo C_{1-6} .

En ciertas realizaciones del compuesto de fórmula III, R^3 es $-SO_2NR^4R^5$.

30 En ciertas realizaciones del compuesto de fórmula III, R^4 es hidrógeno o metilo.

En ciertas realizaciones, los compuestos objeto pueden ser de fórmula IIIa o IIIb:



35 donde p, R^6 y R^7 son como se definen en el presente documento.

En ciertas realizaciones de fórmula III, IIIa o IIIb, p es de 0 a 3 y cada R^6 es independientemente:

40 alquilo C_{1-6} ;
 halo;
 alcoxi C_{1-6} ;
 halo-alcoxi C_{1-6} ;
 halo-alquilo C_{1-6} ;
 hetero-alquilo C_{1-6} ;
 ciano;
 45 alquil C_{1-6} -amino;
 di-alquil C_{1-6} -amino;
 nitro; y
 $-(CR^aR^b)_m-X-R^3$, donde:

50 m es 0;
 X es $-SO_2-$;

R^3 es alquilo C_{1-6} o $-NR^4R^5$, y

55 R^4 y R^5 son cada uno independientemente:

 hidrógeno; o
 alquilo C_{1-6} .

En ciertas realizaciones de fórmula III, IIIa o IIIb, p es de 1 a 3 y cada R⁶ es independientemente:

- 5 alquilo C₁₋₆;
 halo;
 alcoxi C₁₋₆;
 halo-alcoxi C₁₋₆; o
 halo-alquilo C₁₋₆.

10 En ciertas realizaciones de fórmula III, IIIa o IIIb, p es de 1 a 3 y cada R⁶ es independientemente metilo, flúor, cloro, metoxi o trifluorometilo.

En ciertas realizaciones de fórmula III, IIIa o IIIb, p es 2 o 3 y cada R⁶ es independientemente cloro o metoxi.

15 En ciertas realizaciones de fórmula III, IIIa o IIIb, R⁷ es -(CR^aR^b)_m-X-R³, donde:

m es 0;

X es -SO₂-;

20 R³ es alquilo C₁₋₆ o -NR⁴R⁵, y

R⁴ y R⁵ son cada uno independientemente:

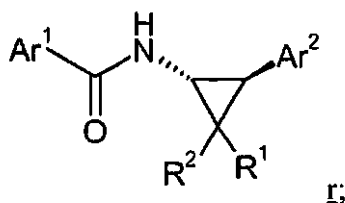
- 25 hidrógeno; o
 alquilo C₁₋₆.

En ciertas realizaciones de fórmula III, IIIa o IIIb, R⁷ es -SO₂NR⁵R⁶.

30 En ciertas realizaciones de fórmula III, IIIa o IIIb, R⁷ es -SO₂NH₂.

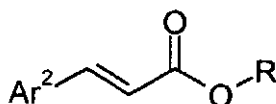
Cuando cualquiera de R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷, R^a o R^b en el presente documento son alquilo o contienen un resto alquilo, dicho alquilo es preferiblemente alquilo inferior, es decir, alquilo C₁₋₆, y más preferiblemente alquilo C₁₋₄.

En otro aspecto de la invención se proporciona un procedimiento para preparar un compuesto de fórmula r

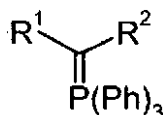


35 donde Ar¹, Ar², R¹ y R² son como se definen en el presente documento para las formulas I, Ia, Ib, II, IIa, IIb, III, IIIa y IIIb (en todas las combinaciones y subconjuntos), comprendiendo el procedimiento:

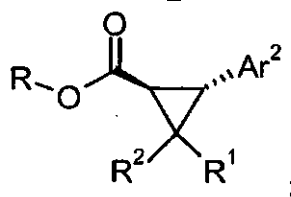
hacer reaccionar un compuesto de cinamato de fórmula s



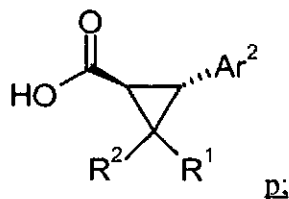
40 donde R es alquilo, con un reactivo de Wittig de fórmula t.



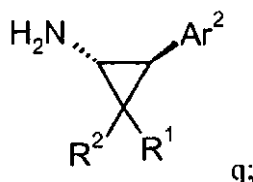
para formar un compuesto de ciclopropil éster de fórmula u



hidrolizar el compuesto de ciclopropil éster de fórmula u para proporcionar un compuesto de ácido de ciclopropilo p

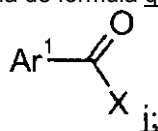


tratar el compuesto de ácido de ciclopropilo p con éster cloroformiato, seguido de azida sódica y acidificación, para formar un compuesto de ciclopropilamina de fórmula q



5 y

hacer reaccionar el compuesto de ciclopropilamina de fórmula q con un reactivo de acilo de fórmula j



10 donde X es hidroxilo, halo o alcoxi,
para formar el compuesto de fórmula r.

Los compuestos representativos de acuerdo con los métodos de la invención se muestran en la Tabla 1. Los compuestos identificados como "cis" o "trans" se aislaron en forma de racematos.

15

TABLA 1

TABLA 1

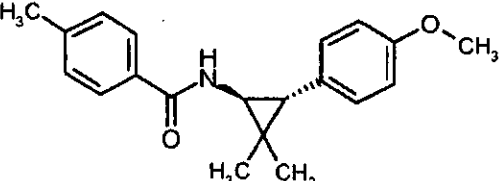
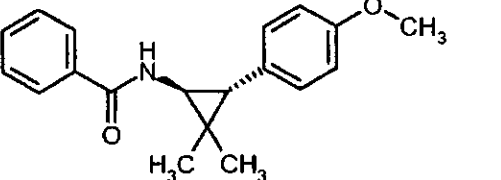
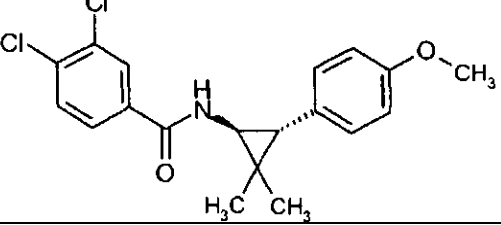
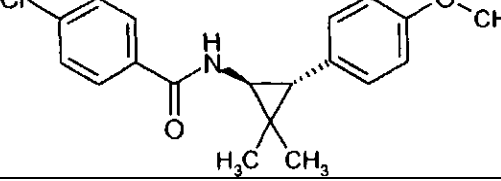
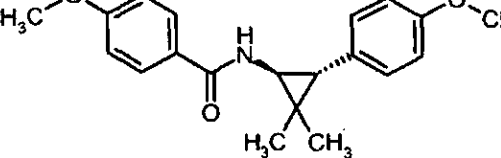
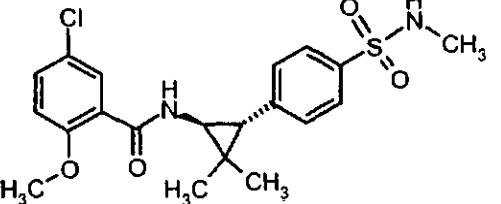
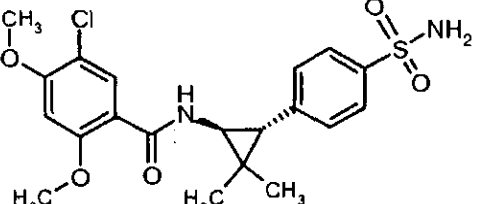
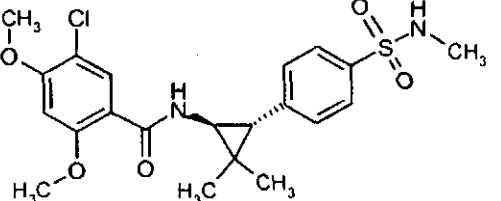
Nº	Estructura	Nombre	PF/M+H
1		5-Cloro-N-[cis-2,2-dimetil-3-(4-sulfamoil-fenil)-ciclopropil]-2-metoxi-benzamida	220 - 222 °C
2		5-Cloro-N-[trans-2,2-dimetil-3-(4-sulfamoilfenil)-ciclopropil]-2-metoxibenzamida	203-204 °C
3		5-Cloro-N-[(1R,3S)-2,2-dimetil-3-(4-sulfamoilfenil)-ciclopropil]-2-metoxibenzamida	99,9-103,3 °C

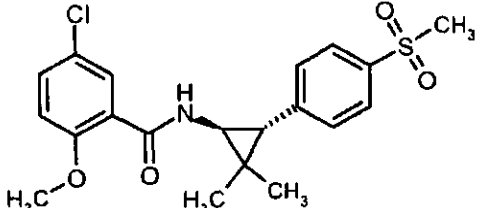
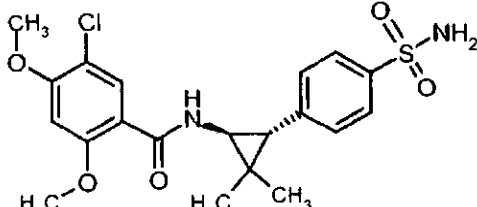
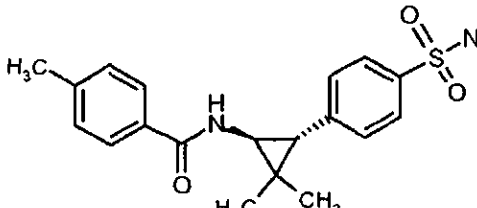
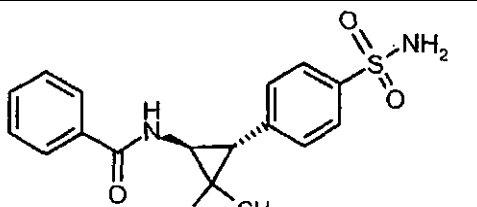
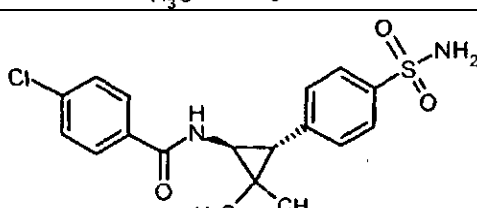
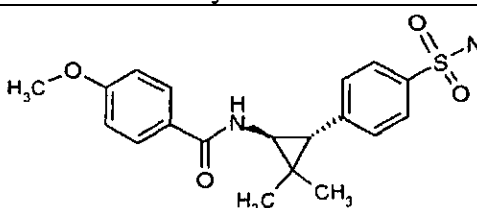
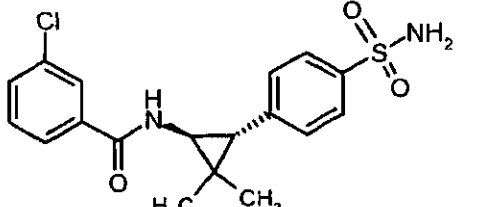
N°	Estructura	Nombre	PF/M+H
4		5-Cloro-N-[(1S,3R)-2,2-dimetil-3-(4-sulfamoilfenil)-ciclopropil]-2-metoxibenzamida	96,8-101,1 °C.
5		5-Cloro-N-[3-(4-dimetilsulfamoilfenil)- <i>trans</i> -2,2-dimetil-ciclopropil]-2-metoxi-benzamida	437
6		5-Cloro-N-[<i>trans</i> -2,2-dimetil-3-(4-trifluorometilfenil)-ciclopropil]-2-metoxibenzamida	398
7		5-Cloro-N-[<i>trans</i> -2,2-dimetil-3-fenil-ciclopropil]-2-metoxi-benzamida	330
8		5-Cloro-N-[<i>trans</i> -2,2-dimetil-3-(4-trifluorometilfenil)-ciclopropil]-2,4dimetoxi-benzamida	428
9		5-Cloro-N- <i>trans</i> -2,2-dimetil-3-p-tolil-ciclopropil]-2-metoxi-benzamida	344
10		5-Cloro-N-[<i>trans</i> -2,2-dimetil-3-p-tolil-ciclopropil]-2,4-dimetoxi-benzamida	148,3-150,9 °C

N°	Estructura	Nombre	PF/M+H
11		5-Cloro-N-[3-(4-cloro-fenil)- <i>trans</i> -2,2-dimetilciclopropil]-2,4-dimetoxibenzamida	166,4-167,3 °C
12		5-Cloro-N-[3-(4-cloro-fenil)- <i>trans</i> -2,2-dimetilciclopropil]-2-metoxi-benzamida	365
13		5-Cloro-N-[3-(4-metanosulfonil-fenil)- <i>trans</i> -2,2-dimetilciclopropil]-2-metoxi-benzamida	408
14		5-Cloro-N-[<i>trans</i> -2,2-dimetil-3-fenilciclopropil]-2,4-dimetoxi-benzamida	360
15		N-[(<i>Trans</i> -2,2-Dimetil-3-p-tolilciclopropil)-benzamida	280
16		N-[<i>trans</i> -2,2-Dimetil-3-p-tolilciclopropil]-4-metil-benzamida	294
17		N-[<i>trans</i> -2,2-Dimetil-3-p-tolilciclopropil]-2-metoxi-5-metilbenzamida	324
18		N-[<i>trans</i> -2,2-Dimetil-3-p-tolilciclopropil]-4-metoxi-2-metilbenzamida	324

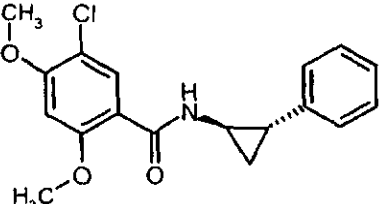
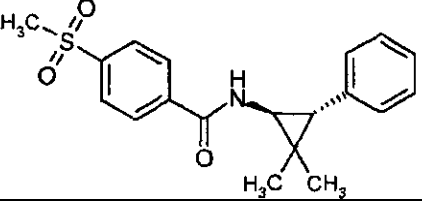
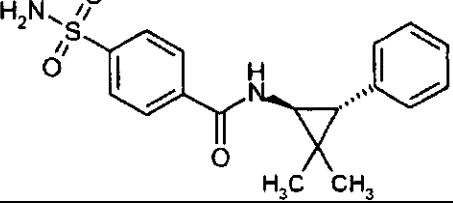
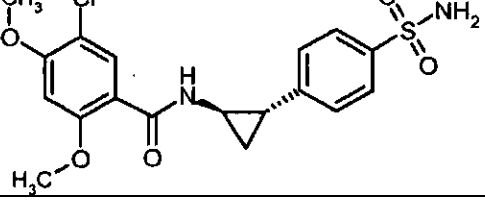
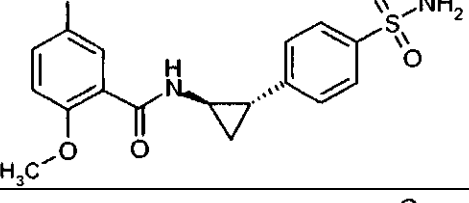
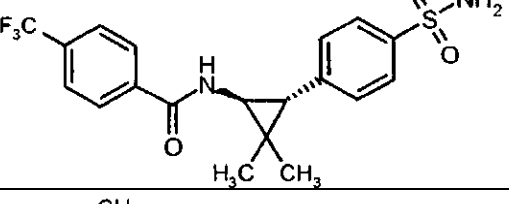
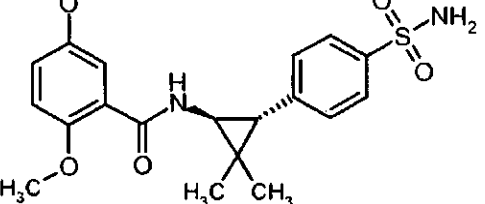
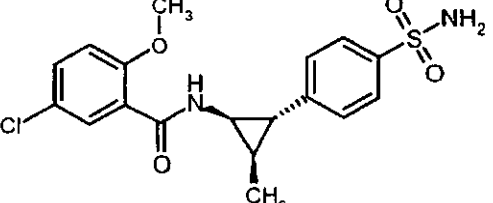
N°	Estructura	Nombre	PF/M+H
19		N-[<i>trans</i> -2,2-Dimetil-3-n-tolilciclopropil]-2,5-dimetoxibenzamida	340
20		N-[<i>trans</i> -2,2-Dimetil-3-p-tolilciclopropil]-4-metoxi-benzamida	310
21		4-Cloro-N-[<i>trans</i> -2,2-dimetil-3-p-tolil-ciclopropil]-benzamida	314
22		3,4-Dicloro-N-[(<i>trans</i> -2,2-dimetil-3-p-tolilciclopropil)-benzamida	349
23		N-[3-(4-Cloro-fenil)- <i>trans</i> -2,2-dimetil-ciclopropil]-2-metoxi-5-metil-benzamida	344
24		N-[3-(4-Cloro-fenil)- <i>trans</i> -2,2-dimetil-ciclopropil]-4-metoxi-2-metil-benzamida	344
25		5-Cloro-2,4-dimetoxi-N-[3-(4-metoxi-fenil)- <i>trans</i> -2,2dimetil-ciclopropil]-benzamida	390
26		5-Cloro-2-metoxi-N-[3-(4-metoxi-fenil)- <i>trans</i> -2,2dimetil-ciclopropil]-benzamida	360

N°	Estructura	Nombre	PF/M+H
27		2-Metoxi-N-[3-(4-metoxi-fenil)- <i>trans</i> -2,2-dimetilciclo-propil]-5-metil-benzamida	340
28		4-Metoxi-N-[3-(4-metoxi-fenil)- <i>trans</i> -2,2-dimetilciclo-propil]-2-metil-benzamida	340
29		2,5-Dimetoxi-N-[3-(4-metoxi-fenil)- <i>trans</i> -2,2-dimetilciclo-propil]-benzamida	356
30		N-[3-(4-Clorofenil)- <i>trans</i> -2,2-dimetil-ciclopropil]-4-metil-benzamida	314
31		N-[3-(4-Clorofenil)- <i>trans</i> -2,2-dimetil-ciclopropil]-benzamida	300
32		3,4-Dicloro-N-[3-(4-cloro-fenil)- <i>trans</i> -2,2-dimetilciclo-propil]-benzamida	369
33		4-Cloro-N-[3-(4-cloro-fenil)- <i>trans</i> -2,2-dimetilciclo-propil]-benzamida	335
34		N-[3-(4-Cloro-fenil)- <i>trans</i> -2,2-dimetil-ciclopropil]-4-metoxi-benzamida	330

N°	Estructura	Nombre	PF/M+H
35		N-[3-(4-Metoxi-fenil)- <i>trans</i> -2,2-dimetil-ciclopropil]-4-metil-benzamida	310
36		N-[3-(4-Metoxi-fenil)- <i>trans</i> -2,2-dimetil-ciclopropil]-benzamida	296
37		3,4-Dicloro-N-[3-(4-metoxi-fenil)- <i>trans</i> -2,2-dimetilciclo-propil]-benzamida	365
38		4-Cloro-N-[3-(4-metoxi-fenil)- <i>trans</i> -2,2-dimetilciclo-propil]-benzamida	330
39		4-Metoxi-N-[3-(4-metoxi-fenil)- <i>trans</i> -2,2-dimetilciclo-propil]-benzamida	326
40		5-Cloro-N-[(1S,3R)-2,2-dimetil-3-(4-metilsulfamoilfenil)-ciclo-propil]-2-metoxibenzamida	423
41		5-Cloro-N-[(1S,3R)-2,2-dimetil-3-(4-sulfamoilfenil)-ciclo-propil]-2,4-dimetoxi-benzamida	439
42		5-Cloro-N-[(1S,3R)-2,2-dimetil-3-(4-metilsulfamoilfenil)-ciclo-propil]-2,4dimetoxi-benzamida	453

N°	Estructura	Nombre	PF/M+H
43		5-Cloro-N-[3-(4-metanosulfonil-fenil)-(1S,3R)-2,2-dimetilciclo-propil]-2-metoxi-benzamida	408
44		5-Cloro-N-[<i>trans</i> -2,2-dimetil-3-(4-sulfamoilfenil)-ciclopropil]-2,4-dimetoxi-benzamida	439
45		N-[<i>Trans</i> -2,2-Dimetil-3-(4-sulfamoil-fenil)-ciclopropil]-4-metil-benzamida	359
46		N-[<i>Trans</i> -2,2-Dimetil-3-(4sulfamoil-fenil)-ciclopropil]-benzamida	345
47		4-Cloro-N-[<i>trans</i> -2,2-dimetil-3-(4-sulfamoilfenil)-ciclo-propil]-benzamida	379
48		N-[<i>Trans</i> -2,2-Dimetil-3-(4-sulfamoil-fenil)-ciclopropil]-4-metoxi-benzamida	375
49		3-Cloro-N-[<i>trans</i> -2,2-dimetil-3-(4-sulfamoilfenil)-ciclo-propil]-benzamida	379

N°	Estructura	Nombre	PF/M+H
50		N-[<i>trans</i> -2,2-Dimetil-3-(4-sulfamoil-fenil)-ciclopropil]-2-metoxi-benzamida	375
51		4- <i>tert</i> -Butil-N-[<i>trans</i> -2,2-dimetil-3-(4-sulfamoilfenil)-ciclopropil]-benzamida	401
52		N-[<i>Trans</i> -2,2-Dimetil-3-(4-sulfamoil-fenil)-ciclopropil]-4-metoxi-2-metil-benzamida	389
53		N-[<i>Trans</i> -2,2-Dimetil-3-(4-sulfamoil-fenil)-ciclopropil]-2,4-dimetoxi-benzamida	405
54		N-[<i>Trans</i> -2,2-Dimetil-3-(4-sulfamoil-fenil)-ciclopropil]-3-trifluorometil-benzamida	413
55		3,4-Dicloro-N-[<i>trans</i> -2,2-dimetil-3-(4-sulfamoilfenil)-ciclopropil]-benzamida	414
56		5-Cloro-2-metoxi-N-(<i>trans</i> -2-fenil-ciclopropil)-benzamida	302

N°	Estructura	Nombre	PF/M+H
57		5-Cloro-2,4-dimetoxi-N-(<i>trans</i> -2-fenil-ciclopropil)-benzamida	302
58		N-(<i>Trans</i> -2,2-Dimetil-3-fenilciclopropil)-4-metanosulfonilbenzamida	344
59		N-(<i>Trans</i> -2,2-Dimetil-3-fenilciclopropil)-4-sulfamoilbenzamida	345
60		5-Cloro-2,4-dimetoxi-N-[<i>trans</i> -2-(4-sulfamoilfenil)-ciclopropil]-benzamida	411
61		5-Cloro-2-metoxi-N-[<i>trans</i> -2-(4-sulfamoilfenil)-ciclopropil]-benzamida	381
62		N-[<i>Trans</i> -2,2-Dimetil-3-(4-sulfamoil-fenil)-ciclopropil]-4-trifluorometil-benzamida	413
63		N-[<i>Trans</i> -2,2-Dimetil-3-(4-sulfamoil-fenil)-ciclopropil]-2,5-dimetoxi-benzamida	405
64		5-Cloro-2-metoxi-N-[<i>trans</i> -2-metil-3-(4-sulfamoilfenil)-ciclopropil]-benzamida	395

Nº	Estructura	Nombre	PF/M+H
65		5-Cloro-N-[<i>trans</i> -2-etil-3-(4-sulfamoil-fenil)-ciclopropil]-2-metoxi-benzamida	409
66		[<i>Trans</i> -2,2-dimetil-3-(4-sulfamoil-fenil)-ciclopropil]-amida del ácido 5-metil-isoxazol-3-carboxílico	350
67		N-[<i>Trans</i> -2,2-Dimetil-3-(4-sulfamoil-fenil)-ciclopropil]-5-fluoro-2-metoxi-benzamida	172,6-173,6 °C
68		N-[<i>Trans</i> -2,2-Dimetil-3-(4-sulfamoil-fenil)-ciclopropil]-5-metoxi-2-metil-benzamida	99-100 °C
69		N-[<i>Trans</i> -2,2-Dimetil-3-(4sulfamoil-fenil)-ciclopropil]-nicotinamida	346
70		N-[<i>Trans</i> -2,2-Dimetil-3-(4-sulfamoil-fenil)-ciclopropil]-2,3,5-trimetoxi-benzamida	144 - 145 °C
71		N-[(1S,3R)-2,2-Dimetil-3-(4-sulfamoil-fenil)-ciclopropil]-2,4-dimetoxi-benzamida	405

N°	Estructura	Nombre	PF/M+H
72		N-[<i>Trans</i> -2,2-Dimetil-3-(4-sulfamoil-fenil)-ciclopropil]-2-metoxi-5-trifluorometilbenzamida	443
73		5- <i>terc</i> -Butil-N-[<i>trans</i> -2,2-dimetil-3-(4-sulfamoilfenil)-ciclopropil]-2-metoxibenzamida	431
74		N-[<i>Trans</i> -2,2-Dimetil-3-(4-sulfamoil-fenil)-ciclopropil]-2,4-dimetoxi-5-metil-benzamida	419
75		N-[<i>Trans</i> -2,2-Dimetil-3-(4-sulfamoil-fenil)-ciclopropil]-2-metoxi-4-metil-benzamida	389
76		N-[<i>Trans</i> -2,2-Dimetil-3-(4-sulfamoil-fenil)-ciclopropil]-2,6-dimetoxi-nicotinamida	406
77		N-[(1S,3R)-2,2-Dimetil-3-(4-sulfamoil-fenil)-ciclopropil]-5-fluoro-2-metoxi-benzamida	164-165 °C
78		5-Cloro-2-metoxi-N-[<i>trans</i> -3-(3-metoxi-4-sulfamoil-fenil)-2,2-dimetil-ciclopropil]-benzamida	193-194 °C

N°	Estructura	Nombre	PF/M+H
79		5-Cloro-N-[<i>trans</i> -3-(4-ciano-fenil)-2,2-dimetil-ciclopropil]-2-metoxi-benzamida	157,2-157,6 °C
80		N-[<i>Trans</i> -3-(4-Bromofenil)-2,2-dimetil-ciclopropil]-5-cloro-2-metoxi-benzamida	125,5-126,9 °C
81		4-Cloro-N-[<i>trans</i> -2,2-dimetil-3-(4-sulfamoilfenil)-ciclopropil]-2-metoxibenzamida	409
82		5-Cloro-N-[2(<i>trans</i> -2-dimetil-3-(4-sulfamoilfenil)-ciclopropil]-2-metoxinicotinamida	410
83		5-Cloro-N-[<i>trans</i> -3-(4-metanosulfonil-fenil)-2,2-dimetil-ciclopropil]-2,4-dimetoxi-benzamida	438
84		N-[<i>Trans</i> -2,2-Dimetil-3-(4-sulfamoil-fenil)-ciclopropil]-2,4,5-trimetoxi-benzamida	435
85		N-[<i>Trans</i> -2,2-Dimetil-3-(4-sulfamoil-fenil)-ciclopropil]-2,6-dimetoxi-benzamida	405
86		N-[<i>Trans</i> -2,2-Dimetil-3-(4-sulfamoil-fenil)-ciclopropil]-2-metoxi-nicotinamida	376

Nº	Estructura	Nombre	PF/M+H
87		N-[<i>Trans</i> -3-(4-Metanosulfonil-fenil)-2,2-dimetil-ciclopropil]-2,4-dimetoxi-benzamida	404
88		N-[<i>Trans</i> -2,2-Dimetil-3-(4-sulfamoil-fenil)-ciclopropil]-2,3-dimetoxi-benzamida	405
89		N-[<i>Trans</i> -2,2-Dimetil-3-(4-sulfamoil-fenil)-ciclopropil]-3-trifluorometil-benzamida	413
90		N-[<i>Trans</i> -3-(4-Cloro-fenil)-2,2-dimetil-ciclopropil]-nicotinamida	301
91		[<i>Trans</i> -2,2-Dimetil-3-(4-sulfamoil-fenil)-ciclopropil]-amida del ácido 2'-metoxi-bifenil-3-carboxílico	451
92		5-Cloro-2-metoxi-N-[<i>trans</i> -3-(3-metoxi-fenil)-2,2-dimetilciclopropil]-benzamida	360
93		N-[<i>Trans</i> -2,2-Dimetil-3-(3-trifluorometilfenil)-ciclopropil]-4-metanosulfonil-benzamida	412
94		N-[(1S,3R)-3-(4-Metanosulfonil-fenil)-2,2-dimetil-ciclopropil]-2,6-dimetoxinicotinamida	405

Síntesis

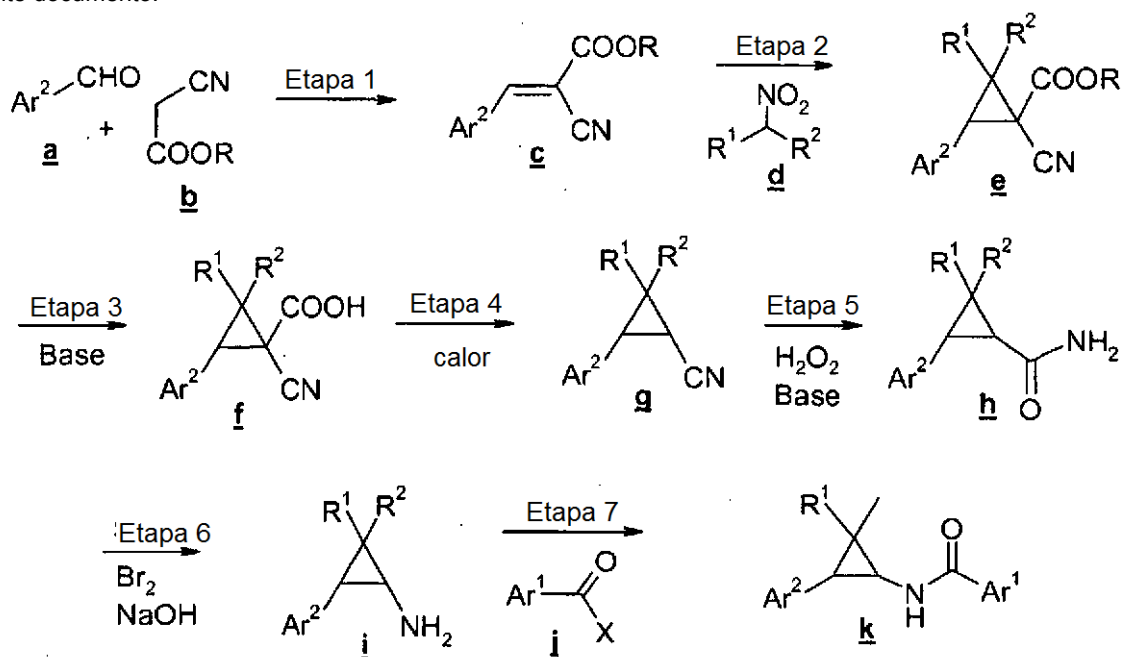
Los compuestos de la presente invención pueden prepararse por una diversidad de procedimientos representados en los esquemas de reacción sintéticos, ilustrativos, que se muestran y se describen más adelante.

Los materiales de partida y reactivos usados en la preparación de estos compuestos generalmente están disponibles de proveedores comerciales, tales como Aldrich Chemical Co., o se preparan por métodos conocidos por los expertos en la materia siguiendo los procedimientos expuestos en las referencias, tales como Fieser and Fieser's Reagents for Organic Synthesis; Wiley & Sons: Nueva York, 1991, Volúmenes 1-15; Rodd's Chemistry of Carbon Compounds, Elsevier Science Publishers, 1989, Volúmenes 1-5 y Suplementos; y Organic Reactions, Wiley & Sons: Nueva York, 1991, Volúmenes 1-40. Los siguientes esquemas de reacción sintéticos son meramente ilustrativos de algunos procedimientos por los que pueden sintetizarse compuestos de la presente invención, y pueden realizarse diversas modificaciones a estos esquemas de reacción sintéticos, y se le sugerirán a un experto en la materia tomando como referencia la divulgación contenida en la presente solicitud.

Los materiales de partida y los intermedios de los esquemas de reacción sintéticos pueden aislarse y purificarse, si se desea, usando técnicas convencionales, incluyendo, pero sin limitación, filtración, destilación, cristalización, cromatografía y similares. Dichos materiales pueden caracterizarse usando medios convencionales, incluyendo constantes físicas y datos espectrales.

A menos que se especifique lo contrario, las reacciones descritas en el presente documento se realizan preferiblemente en una atmósfera inerte, a presión atmosférica, a un intervalo de temperatura de reacción de aproximadamente $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ a aproximadamente $150\text{ }^{\circ}\text{C}$, más preferiblemente de aproximadamente $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ a aproximadamente $125\text{ }^{\circ}\text{C}$, y lo más preferible y convenientemente a aproximadamente la temperatura de la habitación (o ambiente), por ejemplo, aproximadamente $20\text{ }^{\circ}\text{C}$.

Más abajo, el Esquema A ilustra uno de los procedimientos sintéticos que pueden usarse para preparar compuestos de la invención, donde R es alquilo inferior, X es hidroxilo, halo o alcoxi, y Ar^1 , Ar^2 , R^1 y R^2 son como se definen en el presente documento.

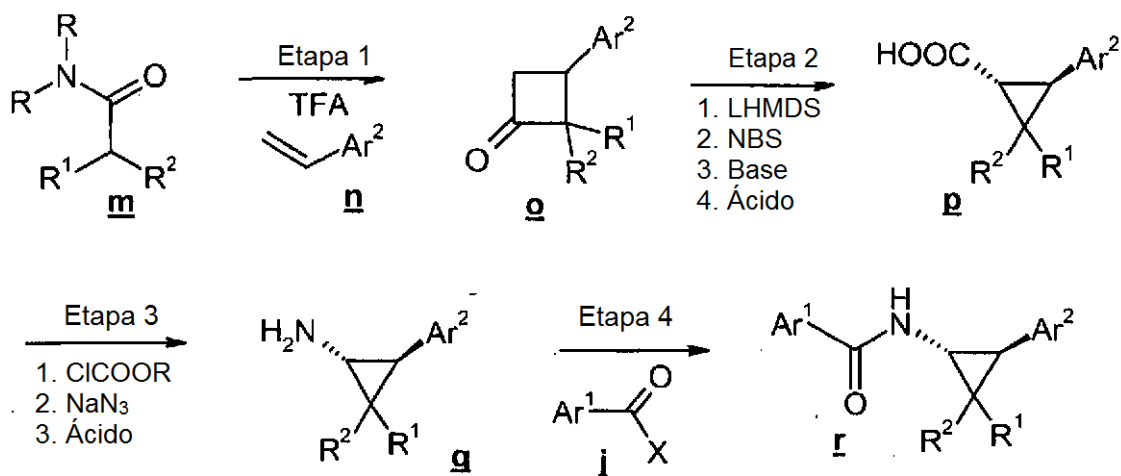
**ESQUEMA A**

En el Esquema A, el compuesto de aril aldehído a se hace reaccionar con el compuesto de ciano éster b para proporcionar un compuesto de arilnitril éster c. Esta reacción puede realizarse en presencia un catalizador de base de amina. El compuesto c se trata con el compuesto nitro d, etapa 2, para proporcionar el compuesto de ciclopropil nitril éster e. En la etapa 3, el compuesto de nitril éster e se hidroliza en condiciones básicas para dar el compuesto de ácido de ciclopropil nitrilo f. En la etapa 4, el compuesto f se calienta en presencia de base para proporcionar el compuesto de ciclopropil nitrilo g. Después, el compuesto de nitrilo g se convierte en el compuesto de ciclopropilamida h en la etapa 5, por tratamiento del compuesto g con peróxido de hidrógeno en presencia de base. En la etapa 6, el compuesto de ciclopropilamida se trata con bromo y NaOH o base similar para proporcionar el compuesto de ciclopropilamina i. Después, el compuesto de amina i se somete a una reacción de acoplamiento de amida con el

compuesto de ácido *j* en la etapa 7, para producir el compuesto *k*, que es un compuesto de fórmula I de acuerdo con la invención.

5 Son posibles numerosas variaciones en los procedimientos del Esquema A y serán evidentes para los expertos en la materia. Por ejemplo, el compuesto de nitrilo *g* puede hidrolizarse directamente para dar un compuesto de ácido carboxílico en la etapa 5, y después tratarse con cloroformiato de etilo, seguido de azida para formar el compuesto *i*. La formación de amida de la etapa 7 puede utilizar una carbodiimida, tal como dicitohexilcarbodiimida, metyoduro de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida u otra diamida como se usa en las reacciones de acoplamiento de amida convencionales. Puede introducirse una estereoquímica deseada por selección de los materiales de partida adecuados y/o uso de técnicas de separación quiral. El compuesto de amina *i* en muchas realizaciones puede someterse a resolución cromatográfica quiral para proporcionar enantiómeros específicos.

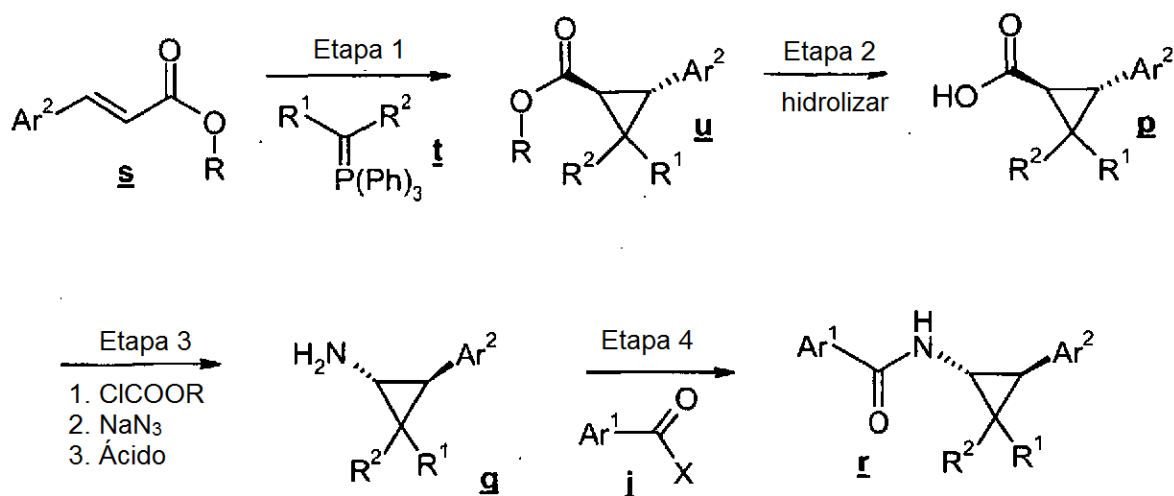
15 Más abajo, el Esquema B ilustra otro procedimiento sintético para los compuestos de la invención, donde R es alquilo inferior (preferiblemente metilo), X es hidroxilo, halo o alcoxi, y Ar¹, Ar², R¹ y R² son como se definen en el presente documento.



ESQUEMA B

20 En la etapa 1 del Esquema B, el compuesto de amida *m* se trata con anhídrido trifluoroacético, seguido del compuesto de estirilo *n*, para proporcionar el compuesto de ciclobutanona *o*. En la etapa 2, la ciclobutanona *o* se trata con bis(trimetilsilil)amida de litio, seguido de n-bromosuccinimida o un agente de bromación similar, después ácido y después base, para proporcionar el compuesto de ácido de ciclopropilo *p*. El compuesto de ciclopropilo *p* se convierte en la amina *q* en la etapa 3 por tratamiento con éster de cloroformiato, seguido de azida sódica y acidificación. En la etapa 4, la ciclopropilamina *q* se somete a acoplamiento de amida con el compuesto *j* para proporcionar la ciclopropilamida *i*, que es un compuesto de fórmula I de acuerdo con la invención.

25 El Esquema C muestra otra ruta sintética más a los compuestos de la invención, donde R es alquilo inferior, y Ar¹, Ar², R¹ y R² son como se definen en el presente documento.



En la etapa 1 del Esquema C, el compuesto de éster de cinamato **s** se hace reaccionar con el reactivo de Wittig **t** para realizar una reacción de ciclación y proporcionar el compuesto de ciclopropil éster **u**. Puede usarse diazometano en lugar del reactivo de Wittig **t**, para preparar compuestos en los que R^1 y R^2 son hidrógeno. El ciclopropil éster **u** se hidroliza para dar el compuesto de ácido de ciclopropilo **p**. Después, el Compuesto **p** se convierte en una amina **q** en la etapa 3 y se somete a acoplamiento de amida en la etapa 4, siguiendo el mismo procedimiento del Esquema B, para proporcionar la ciclopropilamida **r**.

Se describen detalles específicos para producir los compuestos de la invención más adelante en la sección de Ejemplos.

Utilidad

Los compuestos de la invención pueden usarse para el tratamiento de enfermedades o afecciones asociadas con el receptor nicotínico alfa 7 ($\alpha 7\text{nACh}$), incluyendo el tratamiento de enfermedades psicóticas, enfermedades neurodegenerativas y deterioro cognitivo que implican una disfunción del sistema colinérgico, y afecciones de deterioro de memoria y/o cognitivo, que incluyen, por ejemplo esquizofrenia, ansiedad, manía, depresión, depresión maníaca, síndrome de Tourette, enfermedad de Parkinson, enfermedad de Huntington, trastornos cognitivos (tales como, enfermedad de Alzheimer, demencia por cuerpos de Lewy, esclerosis lateral amiotrófica, deterioro de memoria, pérdida de memoria, déficit cognitivo, trastorno de déficit de atención, trastorno de déficit de atención e hiperactividad) y otros usos, tales como, tratamiento de la adicción a la nicotina, inducción del cese del tabaquismo, tratamiento del dolor (es decir, uso analgésico), proporcionar neuroprotección y tratamiento del desajuste horario.

Los compuestos de la invención son útiles para potenciar o mejorar la cognición en pacientes con Alzheimer y en pacientes que tienen disfunción cognitiva o trastornos cognitivos asociados con esquizofrenia, ansiedad, manía, depresión, depresión maníaca, síndrome de Tourette, enfermedad de Parkinson, enfermedad de Huntington, demencia por cuerpos de Lewy, esclerosis lateral amiotrófica, deterioro de memoria, pérdida de memoria, déficit cognitivo, trastorno de déficit de atención, trastorno de déficit de atención e hiperactividad.

Por tanto, la invención proporciona compuestos para su uso en el tratamiento de un paciente o un sujeto, especialmente un mamífero y especialmente un ser humano, que padece enfermedades psicóticas, enfermedades neurodegenerativas que implican una disfunción del sistema colinérgico, y afecciones de deterioro de memoria y/o cognitivo, que incluyen, por ejemplo, esquizofrenia, ansiedad, manía, depresión, depresión maníaca [ejemplos de trastornos psicóticos], síndrome de Tourette, enfermedad de Parkinson, enfermedad de Huntington [ejemplos de enfermedades neurodegenerativas], y/o trastornos cognitivos (tales como enfermedad de Alzheimer, demencia por cuerpos de Lewy, esclerosis lateral amiotrófica, deterioro de memoria, pérdida de memoria, déficit cognitivo, trastorno de déficit de atención, trastorno de déficit de atención e hiperactividad) que comprende administrar al paciente una cantidad eficaz de un compuesto de la invención.

Los trastornos neurodegenerativos incluyen, enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Pick, enfermedad difusa con cuerpos de Lewy, parálisis supranuclear progresiva (síndrome de Steel- Richardson), degeneración multisistémica (síndrome de Shy-Drager), enfermedades de neuronas motoras incluyendo esclerosis lateral amiotrófica, ataxias degenerativas, degeneración basal cortical, complejo de Guam de Demencia-Parkinsonismo-ELA, 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 olivopontocerebrales, enfermedad de Gilles de la Tourette, parálisis bulbar y pseudobulbar, atrofia muscular espinal, atrofia muscular espinobulbar (enfermedad de Kennedy), esclerosis lateral primaria, paraplejia espástica hereditaria, enfermedad de Werdnig-Hoffmann, enfermedad de Kugelberg-Welander, enfermedad de Tay-Sach, enfermedad de Sandhoff, enfermedad espástica hereditaria, enfermedad de Wohlfart-Kugelberg-Welander, paraparesia espástica, leucoencefalopatía multifocal progresiva, enfermedades por priones (tales como, enfermedad de Creutzfeldt-Jakob, Gerstmann-Straussler-Scheinker, Kuru e insomnio familiar fatal) y trastornos neurodegenerativos resultantes de isquemia cerebral o infancia incluyendo oclusión embólica y oclusión trombótica así como hemorragia intracraneal de cualquier tipo (incluyendo, aunque sin limitación, epidural, subdural, subaracnoidea e intracerebral) y lesiones intracraneales e intravertebrales (incluyendo, aunque sin limitación, contusión, penetración, cizallamiento, compresión y laceración).

Además, los compuestos de la invención pueden usarse para tratar demencia relacionada con la edad y otras demencias y afecciones relacionadas con pérdida de memoria, incluyendo pérdida de memoria relacionada con la edad, senectud, demencia vascular, enfermedad de sustancia blanca difusa (enfermedad de Binswanger), demencia de origen endocrino o metabólico, demencia de traumatismo craneal y daño cerebral difuso, demencia pugilística y demencia del lóbulo frontal. Por tanto, la invención proporciona compuestos para su uso en el tratamiento de un paciente, especialmente un ser humano, que padece demencia relacionada con la edad y otras demencias y afecciones con pérdida de memoria, así como para mejorar la memoria cognitiva en pacientes con Alzheimer, que comprende administrar al paciente una cantidad eficaz de un compuesto de la invención.

La invención proporciona compuestos para su uso en el tratamiento de sujetos que padecen deterioro memoria debido, por ejemplo, a enfermedad de Alzheimer, deterioro cognitivo leve 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 afecciones neurológicas así como VIH y enfermedades cardiovasculares, que comprende administrar una cantidad eficaz de un compuesto de la invención.

Se sabe que la proteína precursora amiloide (PPA) y péptidos A β derivados de la misma, por ejemplo, A β ₁₋₄₀, A β ₁₋₄₂ y otros fragmentos, están implicados en la patología de la enfermedad de Alzheimer. Los péptidos A β ₁₋₄₂ no sólo están implicados en la neurotoxicidad sino que también se sabe que inhiben la función de transmisores colinérgicos. Además, se ha determinado que los péptidos A β se unen a receptores nACh α 7. Agentes que bloquean la unión de los péptidos A β con los nAChR α -7 son por tanto útiles para el tratamiento de enfermedades neurodegenerativas. Adicionalmente, la estimulación de los receptores nACh α -7 puede proteger a las neuronas contra la citotoxicidad asociada con péptidos A β . Por tanto, la invención proporciona compuestos para su uso en el tratamiento y/o prevención de demencia en un paciente con Alzheimer que comprende administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de acuerdo con las Fórmulas I-IV para inhibir la unión de un péptido beta amiloide (preferentemente, A β ₁₋₄₂) con receptores nACh, preferentemente receptores nACh α -7, más preferentemente, receptores nACh α -7 humanos (así como compuestos para su uso en el tratamiento y/o prevención de otras manifestaciones clínicas de enfermedad de Alzheimer que incluyen, aunque sin limitación, déficits cognitivos y del lenguaje, apraxias, depresión, delirios y otros síntomas y signos neuropsiquiátricos, y discinesias y anomalías de motricidad).

La invención también proporciona compuestos para su uso en el tratamiento de otras enfermedades de amiloidosis por ejemplo angiopatía cerebral hereditaria, amiloidosis hereditaria no neuropática, síndrome de Down, macroglobulinemia, fiebre mediterránea familiar secundaria, síndrome de Muckle-Wells, mieloma múltiple, amiloidosis relacionada con páncreas y corazón, artropatía por hemodiálisis crónica y amiloidosis Finlandesa y de Iowa.

Los receptores nicotínicos se han implicado como que ejercen una función en la respuesta del organismo contra la ingestión de alcohol y los compuestos de la invención son útiles en el tratamiento de abstinencia alcohólica y en terapia con antiintoxicantes.

Los agonistas de los subtipos de receptores nACh α -7 también pueden usarse para neuroprotección contra daño asociado con ictus e isquemia y excitotoxicidad inducida por glutamato, y la invención por tanto proporciona compuestos para su uso en el tratamiento de un paciente para proporcionar neuroprotección contra daño asociado con ictus e isquemia y excitotoxicidad inducida por glutamato que comprende administrar al paciente una cantidad eficaz de un compuesto de la invención.

Los agonistas de los subtipos de receptores nACh α -7 también pueden usarse en el tratamiento de la adicción a la nicotina, inducción del cese del tabaquismo, tratamiento del dolor, tratamiento del desajuste horario, obesidad, diabetes e inflamación, y por tanto la invención proporciona un método de tratamiento de un paciente que padece de adicción a la nicotina, dolor, desajuste horario, obesidad, diabetes y/o inflamación, o un método de inducción del cese del tabaquismo en un paciente que comprende administrar al paciente una cantidad eficaz de un compuesto de la invención.

El reflejo inflamatorio es una respuesta del sistema nervioso autónomo a una señal inflamatoria. Después de percibir un estímulo inflamatorio, el sistema nervioso autónomo responde a través del nervio vago liberando acetilcolina y activando receptores nicotínicos $\alpha 7$ en macrófagos. A su vez estos macrófagos liberan citocinas. Las alteraciones en esta ruta se han asociado con enfermedades inflamatorias humanas incluyendo artritis reumatoide, diabetes y septicemia. Los macrófagos expresan el receptor nicotínico $\alpha 7$ y probablemente este receptor es el que media en la respuesta colinérgica antiinflamatoria. Por lo tanto, los compuestos de la invención pueden ser útiles para el tratamiento de un paciente (por ejemplo, un mamífero, tal como un ser humano) que padece una enfermedad o trastorno inflamatorio, tal como, aunque sin limitación, artritis reumatoide, diabetes o septicemia.

Se espera que los compuestos de la invención encuentren utilidad como analgésicos en el tratamiento de enfermedades y afecciones asociadas con dolor proveniente de una amplia diversidad de causas, incluyendo, aunque sin limitación, dolor inflamatorio, dolor quirúrgico, dolor visceral, dolor dental, dolor premenstrual, dolor central, dolor debido a quemaduras, migraña o cefalea en brotes, lesión nerviosa, neuritis, neuralgias, intoxicación, lesión isquémica, cistitis intersticial, dolor por cáncer, infección viral, parasitaria o bacteriana, lesiones post-traumáticas (incluyendo fracturas y lesiones deportivas) y dolor asociado con trastornos intestinales funcionales, tales como, trastorno síndrome del intestino irritable.

Adicionalmente, los compuestos de la invención son útiles para el tratamiento de trastornos respiratorios, incluyendo enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), asma, broncoespasmo y similares.

Además, debido a su afinidad con los receptores nACh α -7, los derivados marcados de los compuestos de Fórmulas I-IV (por ejemplo, derivados marcados con C¹¹ o F¹⁸), pueden usarse en la formación de neuroimágenes de los receptores, por ejemplo, en el interior del cerebro. Por tanto, utilizando dichos agentes marcados, puede realizarse la formación de imágenes *in vivo* de los receptores utilizando, por ejemplo, imágenes PET (tomografía de emisión de positrones).

La invención también proporciona compuestos para su uso en el tratamiento de un paciente que padece, por ejemplo, disfunción cognitiva leve (MCI), demencia vascular (VaD), deterioro cognitivo asociado con la edad (AACD), amnesia asociada con cirugía cardíaca, parada cardíaca, y/o anestesia general, déficits de memoria de exposición temprana a agentes anestésicos, disfunción cognitiva inducida por falta de sueño, síndrome de fatiga crónica, narcolepsia, demencia relacionada con SIDA; disfunción cognitiva relacionada con epilepsia, síndrome de Down, demencia relacionada con alcoholismo, deterioro de memoria inducida por fármacos/sustancias, demencia pugilística (síndrome del boxeador) y demencia en animales (por ejemplo, perros, gatos, caballos, etc.) que comprende administrar al paciente una cantidad eficaz de un compuesto de la invención.

Administración y composición farmacéutica

La invención incluye composiciones farmacéuticas que comprenden al menos un compuesto de la presente invención, o un isómero individual, una mezcla racémica o no racémica de isómeros o una sal o solvato del mismo farmacéuticamente aceptable, junto con al menos un vehículo farmacéuticamente aceptable y opcionalmente otros ingredientes profilácticos y/o terapéuticos.

En general, los compuestos de la invención se administrarán en una cantidad terapéuticamente eficaz mediante cualquiera de los modos de administración aceptados para agentes que realizan utilidades similares. Los intervalos de dosificación adecuados son típicamente de 1 a 500 mg al día, preferentemente de 1 a 100 mg al día, y más preferentemente de 1 a 30 mg al día, dependiendo de numerosos factores, tales como la gravedad de la enfermedad a tratar, la edad y salud relativa del sujeto, la fuerza del compuesto utilizado, la vía y forma de administración, el síntoma contra el que se dirige la administración y las preferencias y experiencia del médico tratante implicado. Un experto habitual en la técnica del tratamiento de dichas enfermedades, podrá determinar, sin excesiva experimentación y dependiendo del conocimiento personal y de la descripción de la presente Solicitud, una cantidad terapéuticamente eficaz de los compuestos de la presente invención para una enfermedad determinada.

Los compuestos de la invención pueden administrarse como formulaciones farmacéuticas, incluyendo aquellas que son 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 por inhalación o insuflación. El modo de administración preferido es generalmente por vía oral usando un régimen de dosificación diario conveniente que puede ajustarse de acuerdo con el grado de aflicción.

Uno o más compuestos de la invención, junto con uno o más adyuvantes, vehículos o diluyentes convencionales, pueden estar en forma de composiciones farmacéuticas y dosificación unitaria. 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 del ingrediente activo acorde con el intervalo de dosificación diario deseado que vaya a emplearse. Las composiciones farmacéuticas pueden emplearse como sólidos, tales como comprimidos o cápsulas rellenas, semisólidos, polvos, formulaciones de liberación sostenida, o como líquidos, tales como soluciones, suspensiones, emulsiones, elixires o cápsulas rellenas para uso oral; o en forma de supositorios para administración rectal o

vaginal; o en forma de soluciones inyectables estériles para uso parenteral. Las formulaciones que contienen aproximadamente un (1) miligramo de ingrediente activo o, más generalmente, de aproximadamente 0,01 a aproximadamente cien (100) miligramos, por comprimido, son por consiguiente formas de dosificación unitaria representativas adecuadas.

5 Los compuestos de la invención pueden formularse en una amplia diversidad de formas de dosificación para administración oral. Las composiciones farmacéuticas y formas de dosificación pueden comprender, como componente activo, uno o más compuestos de la presente invención o sales de los mismos farmacéuticamente aceptables. Los vehículos farmacéuticamente aceptables pueden ser sólidos o líquidos. Las preparaciones en forma
10 sólida incluyen polvos, comprimidos, píldoras, cápsulas, obleas, supositorios y gránulos dispersables. Un vehículo sólido puede ser una o más sustancias, que también pueden actuar como diluyentes, agentes saporíferos, solubilizantes, lubricantes, agentes de suspensión, aglutinantes, conservantes, agentes disgregantes de comprimidos o un material encapsulante. En polvos, el vehículo generalmente es un sólido finamente dividido que se mezcla con el componente activo finamente dividido. En comprimidos, el componente activo generalmente se mezcla con el vehículo que tiene la capacidad de unión necesaria en proporciones adecuadas y se compacta en la forma y tamaño deseados. Los polvos y comprimidos contienen preferentemente de aproximadamente el uno (1) a aproximadamente el setenta (70) por ciento del compuesto activo. Los vehículos adecuados incluyen, aunque sin limitación, carbonato de magnesio, estearato de magnesio, talco, azúcar, lactosa, pectina, dextrina, almidón, gelatina, tragacanto, metilcelulosa, carboximetilcelulosa sódica, una cera de baja fusión, manteca de cacao y similares. El término "preparación" pretende incluir la formulación del compuesto activo con material encapsulante como vehículo, proporcionando una cápsula en la que el componente activo, con o sin vehículos, queda cubierto por un vehículo, que está en asociación con el mismo. De manera similar, se incluyen obleas y pastillas para chupar. Los comprimidos, polvos, cápsulas, píldoras, obleas y pastillas para chupar pueden estar en forma sólida, adecuada para administración oral.

25 Otras formas adecuadas para administración oral incluyen preparaciones en forma líquida que incluyen emulsiones, jarabes, elixires, soluciones acuosas, suspensiones acuosas o preparaciones en forma sólida destinadas a transformarse, poco antes de su uso, en preparaciones en forma líquida. Las emulsiones pueden prepararse en soluciones, por ejemplo, soluciones acuosas de propilenglicol o pueden contener agentes emulsionantes, tales como, por ejemplo, lecitina, monooleato de sorbitán o goma arábiga. Las soluciones acuosas pueden prepararse disolviendo en agua el componente activo y añadiendo agentes colorantes, saporíferos, estabilizantes y espesantes adecuados. Pueden prepararse suspensiones acuosas dispersando en agua el componente activo finamente dividido con material viscoso, tal como gomas naturales o sintéticas, resinas, metilcelulosa, carboximetilcelulosa sódica y otros agentes de suspensión bien conocidos. Las preparaciones en forma sólida incluyen soluciones, suspensiones y emulsiones y pueden contener, además del componente activo, colorantes, saporíferos, estabilizantes, tampones, edulcorantes artificiales y naturales, agentes dispersantes, espesantes, solubilizantes, y similares.

40 Los compuestos de la invención pueden formularse para administración parenteral (por ejemplo, por inyección, por ejemplo, inyección en embolada o infusión continua) y pueden presentarse en forma de dosis unitaria en ampollas, jeringas precargadas, infusión de pequeño volumen o envases multidosis con un conservante añadido. Las composiciones pueden adoptar formas tales como suspensiones, soluciones o emulsiones en vehículos oleaginosos o acuosos, por ejemplo, soluciones acuosas de polietilenglicol. Los ejemplos de transportadores, diluyentes, disolventes o vehículos oleaginosos o no acuosos, incluyen propilenglicol, polietilenglicol, aceites vegetales (por ejemplo, aceite de oliva) y ésteres orgánicos inyectables (por ejemplo, etil oleato) y pueden contener agentes formuladores tales como conservantes, humectantes, emulsionantes o de suspensión, estabilizantes y/o dispersantes. Como alternativa, el ingrediente activo puede estar en forma de polvo, obtenido por aislamiento aséptico del sólido estéril o por liofilización de la solución para la constitución antes de su uso con un vehículo adecuado, por ejemplo, agua apirógena estéril.

50 Los compuestos de la invención pueden formularse para administración tópica en la epidermis como pomadas, cremas o lociones, o como un parche transdérmico. Las pomadas y cremas pueden, por ejemplo, formularse con una base acuosa u oleaginosas con la adición de agentes espesantes y/o gelificantes adecuados. Las lociones pueden formularse con una base acuosa u oleaginosas y en general también contendrán uno o más agentes emulsionantes, agentes estabilizantes, agentes dispersantes, agentes de suspensión, agentes espesantes o agentes colorantes. Las formulaciones adecuadas para administración tópica en la boca incluyen pastillas para chupar que contienen agentes activos en una base aromatizada, normalmente sacarosa y goma arábiga o tragacanto; pastillas que comprenden el ingrediente activo en una base inerte tal como gelatina y glicerina o sacarosa y goma arábiga y elixires bucales que comprenden el ingrediente activo en un transportador líquido adecuado.

60 Los compuestos de la invención pueden formularse para administración como supositorios. Primero se funde una cera de baja fusión, tal como una mezcla de glicéridos de ácidos grasos o manteca de cacao y el componente activo se dispersa homogéneamente, por ejemplo, agitando. La mezcla homogénea fundida se vierte después en moldes de tamaño conveniente, se deja enfriar y solidificar.

65 Los compuestos de la invención pueden formularse para administración vaginal. Pesarios, tampones, cremas, geles, pastas, espumas o pulverizaciones contienen, además del ingrediente activo, dichos transportadores, que se sabe que son apropiados en la técnica

Los compuestos en cuestión pueden formularse para administración nasal. Las soluciones o suspensiones se aplican directamente a la cavidad nasal por medios convencionales, por ejemplo, con un cuentagotas, una pipeta o un pulverizador. Las formulaciones pueden proporcionarse en forma de monodosis o multidosis. En el caso anterior de un

5 cuentagotas o una pipeta, la aplicación puede realizarse administrando al paciente un volumen predeterminado, apropiado, de la solución o suspensión. En el caso de un pulverizador, esta puede realizarse, por ejemplo, mediante una bomba pulverizadora, atomizadora, dosificadora.

Los compuestos de la invención pueden formularse para administración en aerosol, particularmente al tracto respiratorio e incluyendo administración intranasal. El compuesto tendrá generalmente un tamaño de partícula pequeño, por ejemplo, del orden de cinco (5) micrómetros o inferior. Dicho tamaño de partícula puede obtenerse por

10 medios conocidos en la técnica, por ejemplo por micronización. El ingrediente activo se proporciona en un envase presurizado con un propulsor adecuado, tal como clorofluoro carbono (CFC), por ejemplo, diclorodifluorometano, triclorofluorometano, o diclorotetrafluoroetano o dióxido de carbono u otro gas adecuado. El aerosol también puede contener convenientemente un tensioactivo tal como lecitina. La dosis del fármaco puede controlarse mediante una

15 válvula dosificadora. Como alternativa, los ingredientes activos pueden proporcionarse en una forma de un polvo seco, por ejemplo una mezcla en polvo del compuesto en una base en polvo adecuada tal como lactosa, almidón, derivados de almidón, tales como hidroxipropilmetil celulosa y polivinilpirrolidina (PVP). El transportador en polvo formará un gel en la cavidad nasal. La composición en polvo puede presentarse en forma de dosificación unitaria, por ejemplo, en cápsulas o cartuchos, por ejemplo, de gelatina o envases blíster a partir de los cuales puede administrarse el polvo

20 mediante un inhalador.

Cuando se desee, las formulaciones pueden prepararse con recubrimientos entéricos adaptados para la administración de liberación sostenida o controlada del ingrediente activo. Por ejemplo, los compuestos de la presente invención pueden formularse en dispositivos transdérmicos o subcutáneos de administración de fármacos. Estos

25 sistemas de administración son ventajosos cuando se necesita la liberación sostenida del compuesto y cuando es crucial el cumplimiento del paciente con un régimen de tratamiento. En sistemas de administración transdérmica, los compuestos están frecuentemente adheridos a un soporte sólido que se adhiere a la piel. El compuesto de interés también puede combinarse con un potenciador de la penetración, por ejemplo, Azona (1-dodecilazacicloheptan-2-ona). Los sistemas de administración de liberación sostenida se insertan subcutáneamente

30 en la capa subdérmica por cirugía o inyección. Los implantes subdérmicos encapsulan el compuesto en una membrana soluble lipídica, por ejemplo, goma de silicona, o un polímero biodegradable, por ejemplo, ácido poliláctico.

Las preparaciones farmacéuticas están preferentemente en forma de dosificación unitaria. En dicha forma, la preparación se subdivide en dosis unitarias que contienen cantidades apropiadas del componente activo. La forma de

35 dosificación unitaria puede ser una preparación envasada, conteniendo el envase cantidades de preparación individuales, tales como comprimidos, cápsulas y polvos envasados en viales o ampollas. Además, la forma de dosificación unitaria puede ser, en sí mismo, una cápsula, un comprimido, una oblea o una pastilla para chupar, o puede ser el número apropiado de cualquiera de estas en forma envasada.

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

45 Ejemplos

Las siguientes preparaciones y ejemplos se dan para permitir a los expertos en la materia comprender más claramente y poner en práctica la presente invención. Estos no deben interpretarse como limitantes del alcance de la invención, si no meramente como que son ilustrativos y representativos de la misma. Las siguientes abreviaturas pueden usarse en

50 los Ejemplos.

ABREVIATURAS

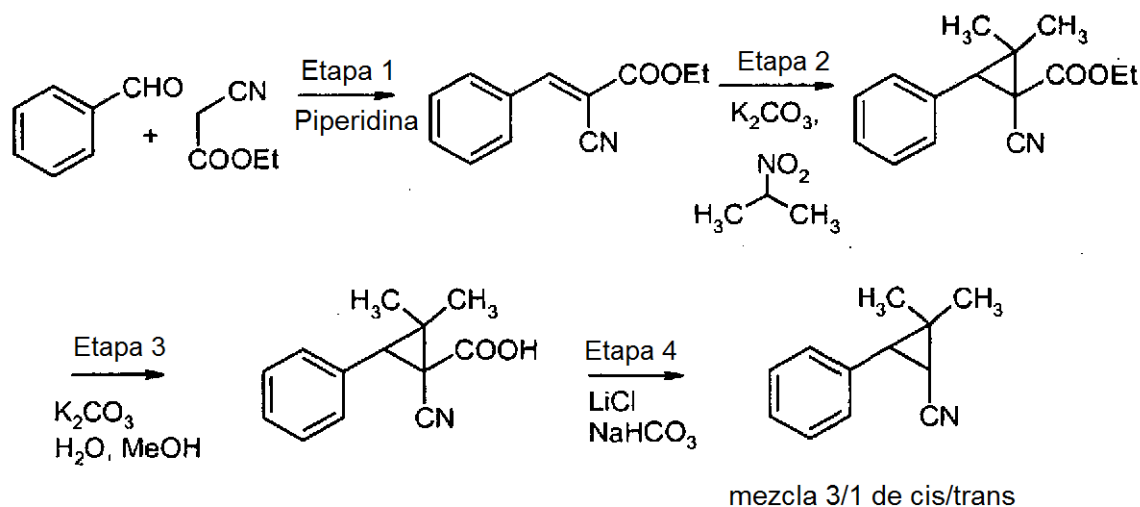
DCM	diclorometano/cloruro de metileno
DMF	N,N-dimetilformamida
DMAp	4-dimetilaminopiridina
EDC-Mel	metyoduro de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida
EtOAc	acetato de etilo
EtOH	etanol
tBuOH	<i>terc</i> -butanol
cg	cromatografía de gases
HMPA	hexametilfosforamida
HPLC	cromatografía líquida de alto rendimiento
mCPBA	ácido m-cloroperbenzoico
MeCN	acetónitrilo
NMP	N-metilpirrolidiona
TEA	triethylamina

TFA	ácido trifluoroacético
THF	tetrahidrofurano
LDA	diisopropilamina de litio
LHMDS	bis(trimetilsilil)amida de litio
TBAF	fluoruro de tetrabutilamonio
TLC	cromatografía de capa fina

Preparación 1

2,2-Dimetil-3-fenil-ciclopropanocarbonitrilo

- 5 El procedimiento sintético descrito en esta Preparación se realizó de acuerdo con los procesos que se muestran en el Esquema D.



ESQUEMA D

10 Etapa 1 Éster etílico del ácido (E)-2-ciano-3-fenil-acrílico

Una mezcla de benzaldehído (0,6 mol, 63,7 g), cianoacetato de etilo (0,6 mol, 67,8 g) y piperidina (1 ml) en EtOH (60 ml) se agitó durante una noche. Después, la solución se puso en un baño de agua enfriada con hielo para iniciar la cristalización. El material cristalino se filtró, se lavó con EtOH y se secó en un horno de vacío a 50 °C para dar 58,27 g de éster etílico del ácido (E)-2-ciano-3-fenil-acrílico. Las aguas madre y los lavados se concentraron a presión reducida; el residuo se enfrió en un baño de agua enfriada con hielo para producir más cantidad de producto cristalino. Este material se recogió por filtración y se lavó con hexano y una mezcla EtOH/hexano (1/4), después se secó en un horno de vacío a 63 °C para dar 38,01 g de éster etílico del ácido (E)-2-ciano-3-fenil-acrílico (rendimiento combinado del 80%).

20 Etapa 2 Éster etílico del ácido 1-ciano-2,2-dimetil-3-fenil-ciclopropanocarboxílico

Una mezcla de éster etílico del ácido (E)-2-ciano-3-fenil-acrílico (83,6 g, 4,15 mmol), 2-nitropropano (37 g, 415 mmol) y carbonato potásico (57,4 g, 415 mmol) en EtOH (325 ml) se calentó a reflujo durante 4 horas, después se calentó a 50 °C durante 18 horas. Después, la mezcla de reacción se vertió en una solución acuosa de NaCl (15%, 2 l) y se extrajo con DCM. La capa orgánica se separó, se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por destilación al vacío para dar éster etílico del ácido 1-ciano-2,2-dimetil-3-fenil-ciclopropanocarboxílico (64,26 g, rendimiento del 64%, aceite de color amarillo) que se destiló a 118 °C (temperatura del baño de aceite 157 °C).

30 Etapa 3 Ácido 1-ciano-2,2-dimetil-3-fenil-ciclopropanocarboxílico

Una solución de carbonato potásico (40 g) en agua (125 ml) se añadió a una solución de éster de ácido 1-ciano-2,2-dimetil-3-fenil-ciclopropanocarboxílico (64,26 g, 264 mmol) en MeOH (500 ml). La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 1 hora y después se agitó durante una noche a 85 °C. Los volátiles se evaporaron a presión reducida y el residuo se diluyó con agua y se lavó dos veces con EtOAc. Las fases se separaron y la fase acuosa se acidificó mediante la adición de HCl (concentrado). Se añadió éter etílico y la mezcla se extrajo cuidadosamente. La capa orgánica se separó, se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y se evaporó a presión reducida para dar 27,2 g (rendimiento del 49%) de ácido 1-ciano-2,2-dimetil-3-fenil-ciclopropanocarboxílico en forma de un sólido de color blanquecino.

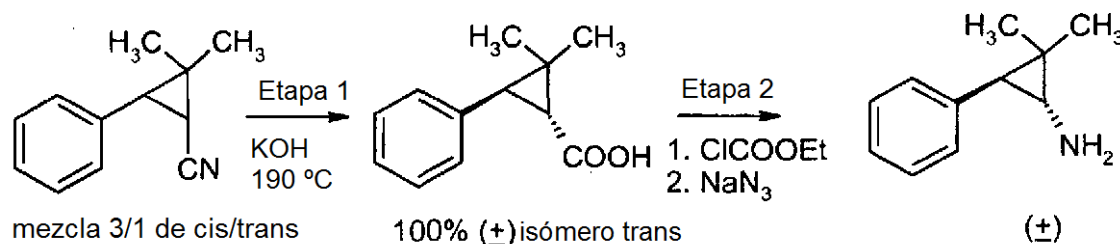
40 Etapa 4 2,2-Dimetil-3-fenil-ciclopropanocarbonitrilo

A una solución de ácido 1-ciano-2,2-dimetil-3-fenil-ciclopropanocarboxílico (13,6 g, 63 mmol) en DMSO (125 ml) se le añadió LiCl (10,72 g, 252 mmol), seguido de NaHCO₃ (7,96 g, 94,5 mmol) y agua (4,55 g, 252 mmol). Se observó desprendimiento de gas y en 30 minutos se disolvieron suficientes sólidos para permitir que la mezcla lechosa se agitara. La mezcla de reacción se agitó a 170 °C durante 18 horas, después se enfrió, se vertió en una mezcla de agua y salmuera (7/1, 800 ml) y se extrajo con éter etílico. Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se evaporaron a presión reducida para dar 7,79 g (rendimiento del 76%) de 2,2-dimetil-3-fenil-ciclopropanocarbonitrilo (3/1, mezcla cis/trans).

10 Preparación 2

Trans-2,2-dimetil-3-fenil-ciclopropilamina

El procedimiento sintético descrito en la presente Preparación se realizó de acuerdo con los procedimientos que se muestran en el Esquema E.



ESQUEMA E

Etapa 1

Ácido trans-2,2-dimetil-3-fenil-ciclopropanocarboxílico

Una mezcla de 2,2-dimetil-3-fenil-ciclopropanocarbonitrilo (mezcla cis/trans, 3,2 g, 18,7 mmol) y KOH recién molido (3,143 g, 56,1 mmol) en etilenglicol se calentó a 165 °C durante 28 horas. Después, la mezcla de reacción se enfrió y se vertió en una mezcla de agua y salmuera (300 ml). La mezcla resultante se extrajo 3 veces con éter etílico, los extractos orgánicos combinados se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se evaporaron a presión reducida para dar 3,36 g (rendimiento del 95%) de ácido trans-2,2-dimetil-3-fenil-ciclopropanocarboxílico.

Etapa 2

Trans-2,2-Dimetil-3-fenil-ciclopropilamina

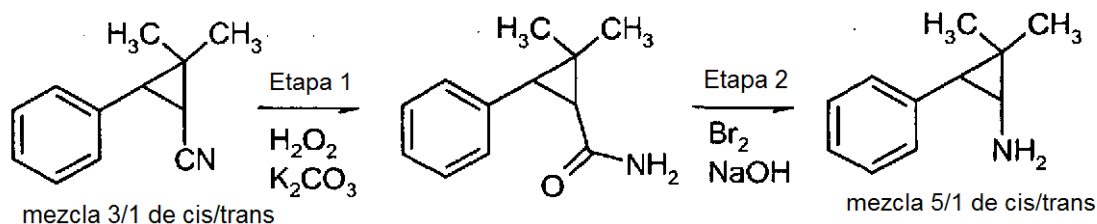
A una solución de ácido trans-2,2-dimetil-3-fenil-ciclopropanocarboxílico (1,78 g, 9,4 mmol) en acetona se le añadió agua (4 ml) seguido, a -5 °C, de cloroformiato de etilo (0,982 ml, 10,34 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 20 minutos y después se añadió una solución de azida sódica (731 mg, 11,28 mmol) en agua (8 ml). La mezcla resultante se agitó durante 45 minutos y después se diluyó con una mezcla 1:1 de agua y tolueno. La capa orgánica se separó, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se calentó a 100 °C durante 1 hora. Después, el disolvente se retiró a presión reducida, se añadió una solución acuosa de HCl (8 M, 30 ml) y la mezcla resultante se calentó a reflujo durante 45 minutos. La mezcla de reacción se enfrió y se añadió una solución acuosa de HCl (10%); la mezcla resultante se lavó con éter etílico, después se basificó mediante la adición de NaOH. La mezcla resultante se extrajo con éter etílico y los extractos orgánicos combinados se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se evaporaron a presión reducida para dar 1,05 g (rendimiento del 70%) de trans-2,2-dimetil-3-fenil-ciclopropilamina.

Utilizando el procedimiento descrito anteriormente y el material de partida adecuado, se preparó trans-2,2-dimetil-3-(4-trifluorometil-fenil)-ciclopropilamina.

45 Preparación 3

Cis-2,2-dimetil-3-fenil-ciclopropilamina

El procedimiento sintético descrito en esta Preparación se realizó de acuerdo con los procesos que se muestran en el Esquema F.



ESQUEMA F

Etapa 1Amida del ácido 2,2-dimetil-3-fenil-ciclopropanocarboxílico

5 Se añadió carbonato potásico (467 mg) a una solución de 2,2-dimetil-3-fenilciclopropanocarbonitrilo (mezcla 3/1 de cis/trans, 4 g, 23,4 mmol) en DMSO (7 ml). La mezcla resultante se enfrió a 0 °C y se añadió una solución acuosa de peróxido de hidrógeno (30%, 2,8 ml). La mezcla de reacción se dejó calentar hasta temperatura ambiente y se agitó durante una noche. Se añadió una segunda alícuota de peróxido de hidrógeno (30%, 2,8 ml) y la mezcla resultante se agitó durante 24 horas. Se añadió una tercera alícuota de solución acuosa de peróxido de hidrógeno (30%, 3,0 ml) y la mezcla resultante se agitó durante 3 días. La mezcla de reacción se vertió en salmuera y se extrajo con éter etílico. La capa orgánica se separó, se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y se evaporó a presión reducida. El residuo en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida (0% a 65% de EtOAc en hexano) para dar 2,66 de amida del ácido 2,2-dimetil-3-fenilciclopropanocarboxílico (mezcla 2/1 de trans/cis), junto con 1,125 g de material de partida.

10

15

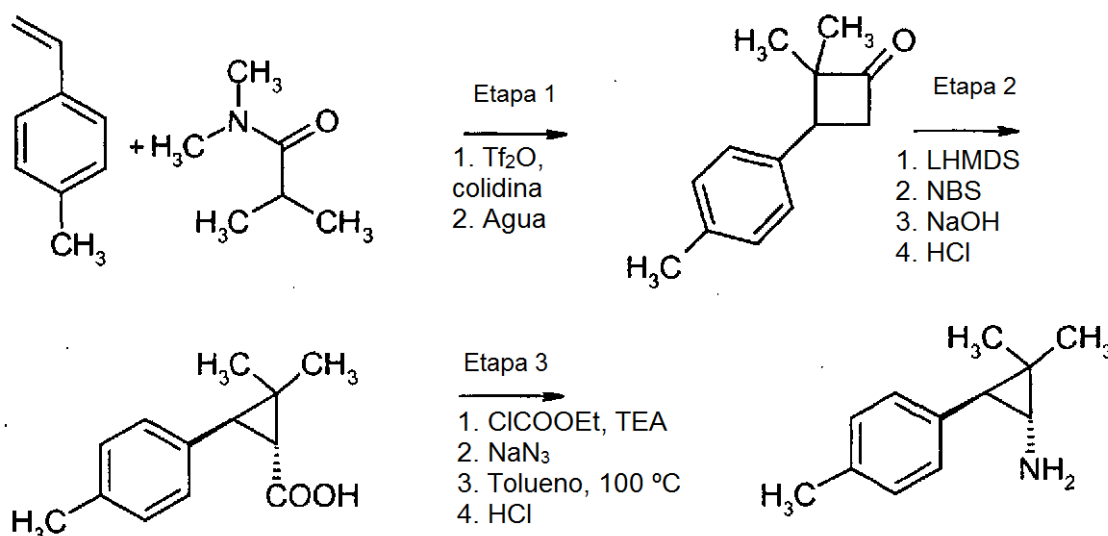
Etapa 2Cis-2,2-Dimetil-3-fenil-ciclopropilamina

20 Se añadió bromo (2,2 ml, 42,4 mmol) a una solución acuosa de NaOH (10%) a 0 °C. La mezcla se agitó vigorosamente, después se añadió a un matraz que contenía amida del ácido *cis*-2,2-dimetil-3-fenil-ciclopropanocarboxílico (2,01 g, 10,6 mmol) a 0 °C. La mezcla de reacción se calentó a 85 °C durante 3 horas, después se enfrió y se vertió en una mezcla de agua y salmuera. La mezcla resultante se extrajo con éter etílico y los extractos orgánicos combinados se lavaron dos veces con una solución acuosa de HCl (10%). La capa acuosa se basificó y se extrajo con éter etílico. Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre Na_2SO_4 , se filtraron y se evaporaron a presión reducida para dar 600 mg de 5/1 de cis/trans 2,2-dimetil-3-fenil-ciclopropilamina.

25

Preparación 4Trans-2,2-Dimetil-3-p-tolil-ciclopropilamina

30 El procedimiento sintético descrito en esta Preparación se realizó de acuerdo con los procesos que se muestran en el Esquema G.

Etapa 12,2-Dimetil-3-p-tolil-ciclobutanona

5 Se añadió en porciones anhídrido trifluoroacético (25 g, 0,09 mol) durante un periodo de 10 minutos a $-10\text{ }^{\circ}\text{C}$, a una solución de N,N-dimetil-isobutiramida (9,16 g) en DCM (100 ml). La mezcla resultante se agitó a $-10\text{ }^{\circ}\text{C}$ durante 10 minutos y después se añadió en porciones una solución viscosa de 4-metilestireno (8,2 g) y colidina (11,9 ml) en DCM (15 ml) a $-10\text{ }^{\circ}\text{C}$. La mezcla resultante se calentó a reflujo durante 22 horas, después se enfrió y se concentró a presión reducida. El residuo de aceite se lavó con éter etílico y la fase orgánica se retiró por decantación. Se añadieron DCM (75 ml) y agua (75 ml) al aceite, y la mezcla se calentó a $100\text{ }^{\circ}\text{C}$ durante 6 horas. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente, se separó y la capa acuosa se extrajo con DCM. Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre Na_2SO_4 , se filtraron y se evaporaron a presión reducida para dar 35 g de un aceite en bruto, que se purificó por cromatografía ultrarrápida (5% a 50% de EtOAc en hexano) para dar 6,45 g (rendimiento del 50%) de 2,2-dimetil-3-p-tolilciclobutanona en forma de un aceite de color amarillo.

Etapa 2Ácido *trans*-2,2-dimetil-3-p-tolil-ciclopropanocarboxílico

20 Se añadió gota a gota una solución de bis(trimetilsilil)amida de litio (1,0 M en THF, 38 ml) durante un periodo de 20 minutos a $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ a una solución de 2,2-dimetil-3-p-tolilciclobutanona (6,4 g, 34 mmol) en THF (340 ml). La mezcla de reacción se agitó a $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ durante 30 minutos y la solución de color amarillo resultante se agitó a $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ durante 15 minutos; después se enfrió de nuevo a $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ y se añadió gota a gota una solución de N-bromosuccinimida (6,6 g) en THF (85 ml). La suspensión resultante se agitó a $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ durante 30 minutos y después se añadió una solución de NaOH (8,43 g) en agua (85 ml). La mezcla de reacción se dejó calentar hasta temperatura ambiente y se agitó durante 1 hora. Después, los volátiles se evaporaron a presión reducida. El residuo acuoso se extrajo con éter etílico y los extractos orgánicos combinados se secaron sobre Na_2SO_4 , se filtraron y se evaporaron a presión reducida para dar 4,2 g de material de partida. La capa acuosa se diluyó con agua y se acidificó a pH 1, mediante la adición de HCl concentrado (25 ml). La mezcla resultante se almacenó a $4\text{ }^{\circ}\text{C}$ durante 2 días, tiempo durante el cual precipitó un sólido de color amarillo. Este material se recogió por filtración, se lavó con agua fría y se secó para dar 3 g (rendimiento del 40%) de ácido *trans*-2,2-dimetil-3-p-tolil-ciclopropanocarboxílico en forma de un sólido de color amarillo.

Etapa 3*Trans*-2,2-Dimetil-3-p-tolil-ciclopropilamina

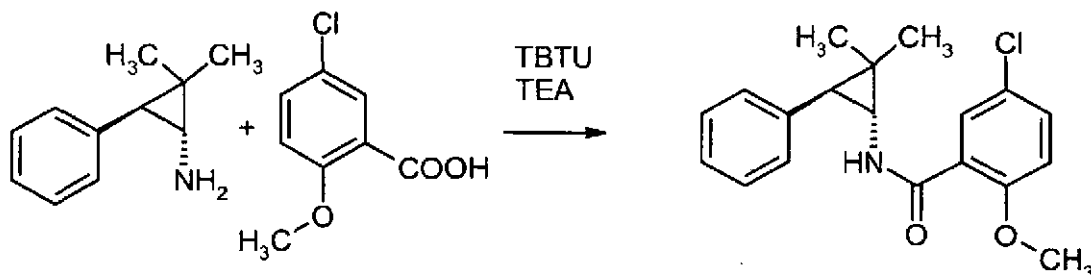
35 Se añadió cloroformiato de etilo (1,2 ml) a una solución de ácido *trans*-2,2-dimetil-3-p-tolilciclopropanocarboxílico (2,3 g, 11 mmol) y trietilamina (1,7 ml) en una mezcla de acetona (15 ml) y agua (2,9 ml). La mezcla de reacción se agitó durante 20 minutos, después se añadió una solución de azida sódica (0,81 g) en agua (5,8 ml) y la mezcla resultante se agitó durante 45 minutos. La mezcla de reacción se repartió entre agua y tolueno (mezcla 1/1, 50 ml) y la capa orgánica se separó, se secó sobre Na_2SO_4 y se filtró. La capa orgánica se calentó a $100\text{ }^{\circ}\text{C}$, después se enfrió y se evaporó a alto vacío para dar un aceite de color castaño. A esta solución se le añadió una solución acuosa de HCl (10 M, 30 ml) y la mezcla resultante se calentó a $100\text{ }^{\circ}\text{C}$. La mezcla de reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente y

se extrajo con éter etílico. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4 , se filtraron y se evaporaron a presión reducida para dar 1,6 g de material de partida de ácido. La capa acuosa se basificó mediante la adición de una solución acuosa de NaOH , después se extrajo con DCM. La capa orgánica se separó, se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y se evaporó a presión reducida para dar 510 mg de *trans*-2,2-dimetil-3-p-tolil-ciclopropilamina en forma de un aceite de color pardo.

Ejemplo 1

5-Cloro-N-(*trans*-2,2-dimetil-3-fenil-ciclopropil)-2-metoxi-benzamida

El procedimiento sintético descrito en este Ejemplo se realizó de acuerdo con el proceso que se muestran en el Esquema H.



ESQUEMA H

A una solución de *trans*-2,2-dimetil-3-fenil-ciclopropilamina (1,04 g, 6,5 mmol) en DCM se le añadió trietilamina (1,435 g, 14,3 mmol), seguido de ácido 5-cloro-2-metoxibenzoico (1,446 g, 7,44 mmol) y tetrafluoroborato de O-benzotriazol-1-il-N,N,N',N'-tetrametiluronio (2,696 g, 8,45 mmol). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante una noche, después se vertió en agua y se extrajo con DCM. Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre Na_2SO_4 , se filtraron y se evaporaron a presión reducida. El residuo en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida (0% a 15% de EtOAc en hexano) para dar 1,71 g (rendimiento del 86%) de *trans*-5-cloro-N-(2,2-dimetil-3-fenil-ciclopropil)-2-metoxibenzamida, EM = 330 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

De una manera similar, usando el material de partida adecuado, se prepararon los siguientes compuestos:

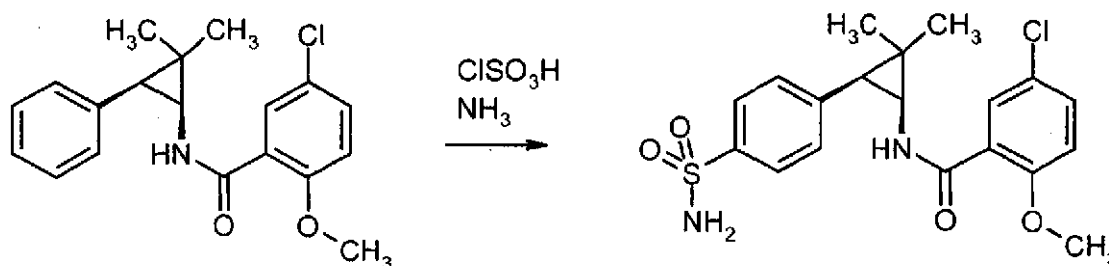
- *Cis*-5-Cloro-N-(2,2-dimetil-3-fenil-ciclopropil)-2-metoxi-benzamida, EM = 330 $[\text{M}+\text{H}]^+$;
- *Trans*-5-Cloro-N-[2,2-dimetil-3-(4-trifluorometil-fenil)-ciclopropil]-2-metoxi-benzamida, EM = 398 $[\text{M}+\text{H}]^+$; y
- *Trans*-5-Cloro-N-[2,2-dimetil-3-(4-trifluorometil-fenil)-ciclopropil]-2,4-dimetoxi-benzamida, EM = 428 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

En la Tabla 1 se muestran compuestos adicionales preparados usando el procedimiento anterior.

Ejemplo 2

5-Cloro-N-[*Trans*-2,2-dimetil-3-(4-sulfamoil-fenil)-ciclopropil]-2-metoxi-benzamida

El procedimiento sintético descrito en este Ejemplo se realizó de acuerdo con el proceso que se muestran en el Esquema 1.



ESQUEMA I

Se añadió gota a gota ácido clorosulfónico (0,4 ml) a una solución de *cis*-5-cloro-N-(2,2-dimetil-3-fenil-ciclopropil)-2-metoxi-benzamida (119 mg, 0,362 mmol) en cloroformo. La mezcla de reacción se agitó durante 30 minutos,

después se vertió en una mezcla de agua/hielo/salmuera y se extrajo con éter etílico. Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se evaporaron a presión reducida. El residuo se disolvió en 1,4-dioxano y se añadió NH₄OH (concentrado). La mezcla resultante se agitó durante 45 minutos, después se vertió en una mezcla de agua y salmuera, y se extrajo con EtOAc. Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se evaporaron a presión reducida. El residuo en bruto se recrystalizó en DCM para dar 10 mg de *cis*-5-cloro-*N*-[2,2-dimetil-3-(4-sulfamoil-fenil)-ciclopropil]-2-metoxi-benzamida. Las aguas madre se evaporaron a presión reducida para dar una mezcla de productos *cis* y *trans*. EM = 409 [M+H]⁺.

De una manera similar, usando los materiales de partida apropiados, se prepararon los siguientes compuestos:

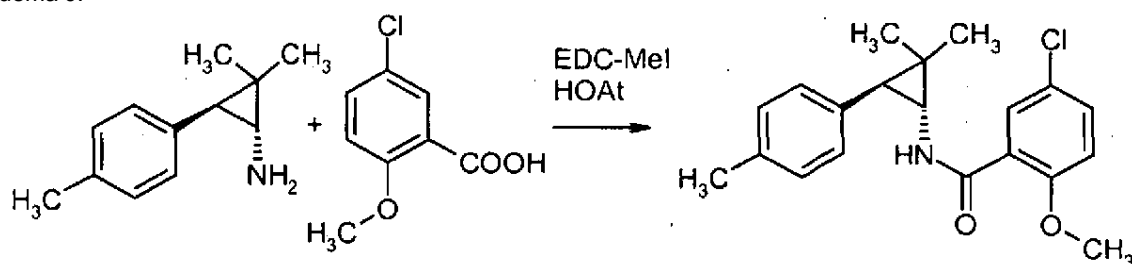
- *Cis*-5-Cloro-*N*-[3-(4-dimetilsulfamoil-fenil)-2,2-dimetilciclopropil]-2-metoxi-benzamida, EM = 437 [M+N]⁺; y
- *Trans*-5-Cloro-*N*-[2,2-dimetil-3-(4-sulfamoil-fenil)-ciclopropil]-2-metoxi-benzamida, EM = 409 [M+H]⁺.

En la Tabla 1 se muestran compuestos adicionales preparados usando el procedimiento anterior.

Ejemplo 3

5-Cloro-*N*-(*trans*-2,2-dimetil-3-*p*-tolil-ciclopropil)-2-metoxi-benzamida

El procedimiento sintético descrito en este Ejemplo se realizó de acuerdo con los procesos que se muestran en el Esquema J.



ESQUEMA J

Se añadió metyoduro de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (130 mg) se añadió a 0 °C a una mezcla de *Trans*-2,2-dimetil-3-*p*-tolil-ciclopropilamina (70 mg, 0,4 mmol), ácido 5-cloro-2-metoxibenzoico (75 mg), y 1-hidroxi-7-azabenzotriazol (107 mg) en DCM (2 ml). La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 30 minutos, después se dejó calentar a temperatura ambiente. La mezcla se repartió entre una solución acuosa de HCl (1 M) y DCM. Los extractos orgánicos combinados se lavaron con una solución saturada acuosa de NaHCO₃, se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se evaporaron a presión reducida para dar 160 mg de una espuma de color castaño. Este residuo en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida (0% a 100% de Et₂O en hexano) para dar 70 mg de 5-cloro-*N*-(*trans*-2,2-dimetil-3-*p*-tolil-ciclopropil)-2-metoxi-benzamida, EM = 344 [M+H]⁺.

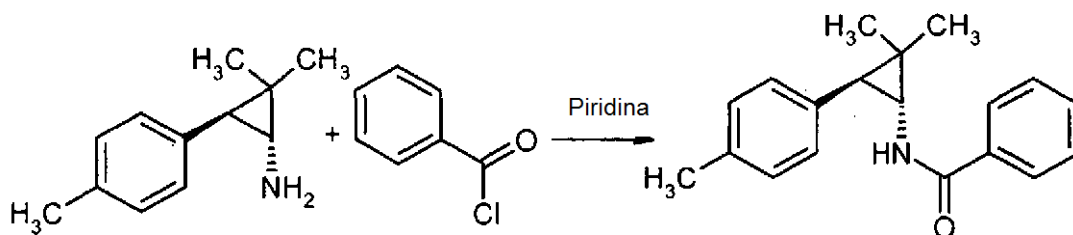
De una manera similar, utilizando el material de partida adecuado, se preparó 5-cloro-*N*-(*trans*-2,2-dimetil-3-*p*-tolil-ciclopropil)-2,4-dimetoxi-benzamida; EM = 374 [M+H]⁺; PF = 145,3-150,9 °C.

En la Tabla 1 se muestran compuestos adicionales preparados usando el procedimiento anterior.

Ejemplo 4

N-(*Trans*-2,2-Dimetil-3-*p*-tolil-ciclopropil)-benzamida

El procedimiento sintético descrito en este Ejemplo se realizó de acuerdo con el proceso que se muestran en el Esquema K.



ESQUEMA K

Se añadió cloruro de benzoilo (37 μ l) a 0 °C a una solución de *trans*-2,2-dimetil-3-*p*-tolilciclopropilamina (50 mg, 0,28 mmol) en piridina (1 ml). La mezcla de reacción se dejó calentar lentamente a temperatura ambiente, después se repartió entre una solución acuosa de HCl (1 M) y DCM. Los extractos orgánicos combinados se lavaron con una solución acuosa saturada de NaHCO₃, se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se evaporaron a presión reducida para dar 50 mg de un aceite de color castaño que se purificó por HPLC preparativa. Se usó una columna Zorbax 3,5 μ m, 4,6 x 50 mm de SB-fenilo con el disolvente A (agua con ácido fórmico al 0,1% (V/V)) y el disolvente B (acetonitrilo), 75/25 de A/B de 0 a 1 minuto, 5/95 de A/B a 6 minutos, 75/25 de A/B a 6,5 minutos, 75/25 de A/B a 7,0 minutos, caudal 1,0 ml/minuto. EM = 280 [M+H]⁺.

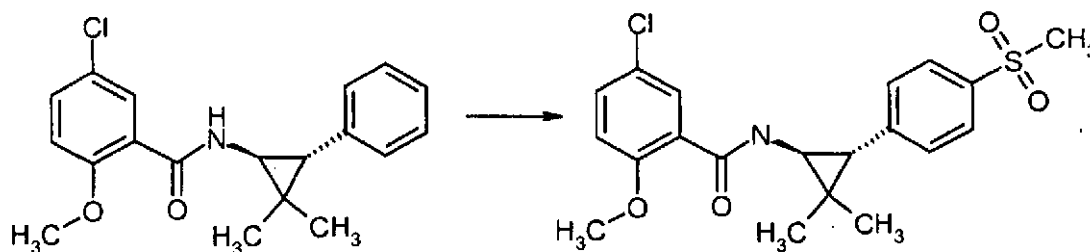
De una manera similar, utilizando el material de partida adecuado, se preparó *N*-(*trans*-2,2-dimetil-3-*p*-tolil-ciclopropil)-4-metil-benzamida, EM = 294 [M+H]⁺.

En la Tabla 1 se muestran compuestos adicionales preparados usando el procedimiento anterior.

Ejemplo 5

5-Cloro-N-[*Trans*-3-(4-metanosulfonil-fenil)-2,2-dimetil-ciclopropil]-2-metoxi-benzamida

El procedimiento sintético descrito en este Ejemplo se realizó de acuerdo con los procesos que se muestran en el Esquema L.



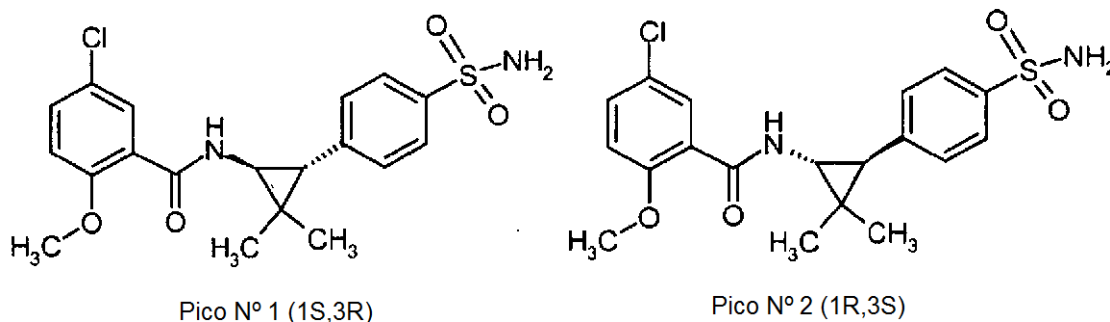
ESQUEMA L

Se añadió ácido clorosulfónico (0,17 ml) a 0 °C a una solución de 5-cloro-*N*-(*Trans*-2,2-dimetil-3-fenil-ciclopropil)-2-metoxi-benzamida (165 mg, 0,5 mmol) en cloroformo (8 ml), y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1,5 horas. Después, la reacción se detuvo mediante la adición de hielo y la mezcla resultante se extrajo con éter dietílico. Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre sulfato sódico anhidro, se filtraron y se evaporaron a presión reducida. El residuo se disolvió en tetrahidrofurano (10 ml) y se enfrió a 0 °C. Se añadió hidrazina (0,05 ml) y la mezcla resultante se agitó durante 18 horas. La mezcla de reacción se evaporó a presión reducida y el residuo se disolvió en etanol (15 ml). Se añadieron acetato sódico (205 mg) y yoduro de metilo (355 mg) y la mezcla resultante se calentó a reflujo durante 18 horas. Después, la mezcla de reacción se evaporó a presión reducida y el residuo se repartió entre salmuera y éter dietílico. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato sódico anhidro, se filtraron y se evaporaron a presión reducida. El residuo se absorbió sobre gel de sílice y se purificó por cromatografía ultrarrápida (EtOAc/hexano, 0-25%) para dar 37 mg de 5-cloro-*N* [*trans*-3-(4-metanosulfonil-fenil)-2,2-dimetil-ciclopropil]-2-metoxi-benzamida en forma de un aceite viscoso e incoloro.

Ejemplo 6

Separación quiral y determinación de configuración absoluta de 5-Cloro-N-[(1S,3R)-2,2-dimetil-3-(4-sulfamoil-fenil)-ciclopropil]-2-metoxi-benzamida y 5-Cloro-N-[(1R,3S)-2,2-dimetil-3-(4-sulfamoil-fenil)-ciclopropil]-2-metoxi-benzamida

5



10

Se purificó *trans*-5-cloro-N-[2,2-dimetil-3-(4-sulfamoil-fenil)-ciclopropil]-2-metoxi-benzamida por HPLC preparativa quiral a través de inyecciones múltiples en una columna preparativa Chiralpak AD (DI 20 mm por 250 mm de longitud, relleno de 10 micrómetros) usando EtOH al 100% a 6 ml/min durante 30 minutos para dar los dos enantiómeros:

- Tiempo de retención del pico N° 1, 8,9 minutos, enantiómero (-), 883 mg; y
- Tiempo de retención del pico N° 2, 16,9 minutos, enantiómero (+), 875 mg.

15

Estas dos muestras se recrystalizaron por separado. El enantiómero (-) se recrystalizó en EtOH (7 ml), y el sólido se secó durante una noche sobre P₂O₅ a 55 °C. Después, este material se redisolvió en EtOAc y se evaporó tres veces a presión reducida. Después, el material resultante se disolvió en DCM y se evaporó cuatro veces a presión reducida. El material obtenido de esta manera se secó durante una noche en un desecador sobre acetona a reflujo, a presión reducida, para dar 634,5 mg de una espuma, PF = 96,3-102,1 °C, $\alpha_D = -109,7''$ (c = 0,518, MeOH).

20

El enantiómero (+) (875 mg) se disolvió en DCM y se evaporó tres veces a presión reducida a 60 °C. El sólido resultante se disolvió en DCM y se añadió hexano. La solución resultante se evaporó a presión reducida a 65 °C, y esta operación se repitió tres veces para dar una espuma que se secó a alto vacío durante una noche. Una porción de este material (182 mg) se recrystalizó en 2-propanol para dar cristales que contenían un mol de 2-propanol por mol de solvato. La estructura cristalina de este material se resolvió por difracción de rayos X y permitió la determinación de la configuración 1R,3S absoluta mostrada anteriormente, $\alpha_D = +86,2''$ (c =, MeOH).

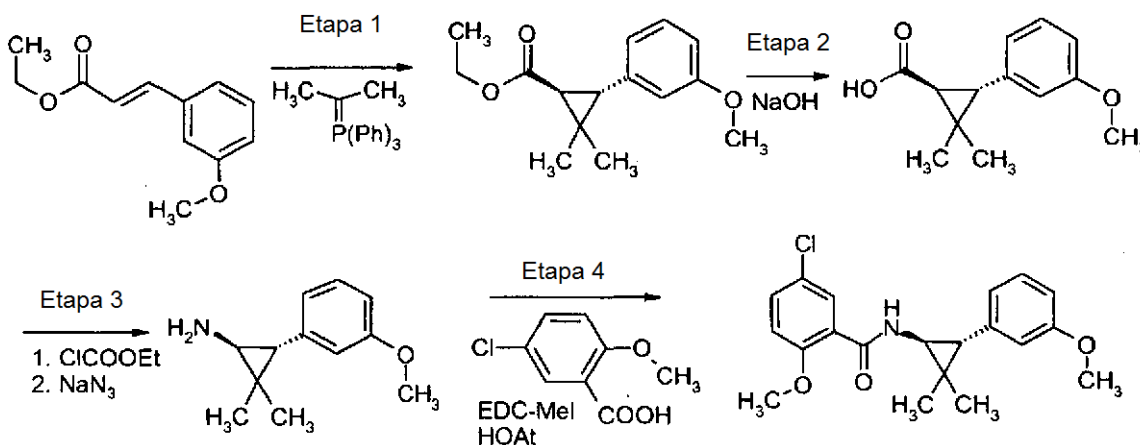
25

Ejemplo 7

30

5-Cloro-2-metoxi-N-*trans*-3-(3-metoxi-fenil)-2,2-dimetilciclopropil]-benzamida

El procedimiento sintético descrito en este Ejemplo se realizó de acuerdo con el proceso que se muestran en el Esquema M.



35

Etapa 1 Éster etílico del ácido *trans*-3-(3-metoxi-fenil)-2,2-dimetil-ciclopropanocarboxílico

La ciclopropanación de éster metílico del ácido 3-metoxi-cinámico se realizó siguiendo el procedimiento de Ahmand et al., J. Med. Chem 2001, 44, 3302-3310. Se preparó yoduro de isopropil-trifenilfosfonio como se describe por Grieco et al., Tet. Lett. 1972, 36, 3781-3783. De forma resumida, una solución de éster etílico del ácido 3-metoxi-cinámico (14,6 g, 70,9 mmol) en 300 ml de THF se enfrió en un baño de hielo seco/acetona a aproximadamente -78 °C, y se añadió gota a gota a una solución en agitación a -78 °C de yoduro de isopropil-trifenilfosfonio (51 g, 118 mmol) y n-butil-litio (54 ml, 135 mmol) en THF. La mezcla de reacción se dejó calentar a 0 °C con agitación durante dos horas, después se agitó a temperatura ambiente durante 15 horas. La mezcla de reacción se vertió en hielo y la mezcla acuosa resultante se ajustó a pH neutro mediante la adición de H₂SO₄ acuoso 1 M. La solución acuosa se extrajo tres veces con una mezcla 1/1 de hexanos/EtOAc y una vez con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se filtraron a través de sílice y el filtrado se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró a presión reducida para dar 15,22 g de éster etílico del ácido *trans*-3-(3-metoxi-fenil)-2,2-dimetil-ciclopropanocarboxílico en bruto.

15 Etapa 2Ácido *trans*-3-(3-metoxi-fenil)-2,2-dimetil-ciclopropanocarboxílico

Se añadió éster etílico del ácido *trans*-3-(3-metoxi-fenil)-2,2-dimetil-ciclopropanocarboxílico (15,22 g, 61 mmol) a una mezcla de EtOH (200 ml) y NaOH acuoso 2 M (100 ml). Se añadió NaOH sólido (5,0 g, 125 mmol) y la mezcla de reacción se agitó en una atmósfera de N₂ durante 15 horas a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo dos veces con una mezcla 1/1 de hexanos/éter dietílico y una vez con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se secaron (MgSO₄), se filtraron y se concentraron a presión reducida para dar 11,5 g de ácido *trans*-3-(3-metoxi-fenil)-2,2-dimetil-ciclopropanocarboxílico. EM = 221 [M+H]⁺.

25

Etapa 3*Trans*-3-(3-Metoxi-fenil)-2,2-dimetil-ciclopropilamina

Se preparó *trans*-3-(3-Metoxi-fenil)-2,2-dimetil-ciclopropilamina a partir de ácido *t*-3-(3-metoxi-fenil)-2,2-dimetil-ciclopropanocarboxílico, siguiendo el procedimiento de la etapa 3 de la Preparación 4 anterior, EM = [M+H]⁺.

35 Etapa 45-Cloro-2-metoxi-N-[(*Trans*-3-(3-metoxi-fenil)-2,2-dimetil-ciclopropil)-benzamida

Se preparó 5-cloro-2-metoxi-N-[(*trans*-3-(3-metoxi-fenil)-2,2-dimetil-ciclopropil)-benzamida por reacción de (*trans*-3-(3-Metoxi-fenil)-2,2-dimetilciclopropilamina con ácido 3-cloro-5-metoxi-benzoico, siguiendo el procedimiento del Ejemplo 3, EM = 360 [M+H]⁺.

45 Ejemplo 8Formulaciones

En las siguientes Tablas se muestran formulaciones de preparaciones farmacéuticas para su administración por diversas vías. "Ingrediente activo" o "compuesto activo", como se usa en las Tablas, significa uno o más de los compuestos de Fórmula 1.

50 Composición para administración oral

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

Los ingredientes se mezclan y se distribuyen en cápsulas, conteniendo cada una de ellas, aproximadamente 100 mg; una cápsula se aproximaría a una dosificación diaria total.

55

Composición para administración oral

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

- 5 Los ingredientes se combinan y se granulan usando un disolvente tal como metanol. Después, la formulación se seca y se forma en comprimidos (que contienen aproximadamente 20 mg del compuesto activo) con una compresora.

Composición para administración oral

Ingrediente	Cantidad
Compuesto activo	1,0 g
Ácido fumárico	0,5 g
Cloruro sódico	2,0 g
Metil parabeno	0,15 g
Propil parabeno	0,05 g
Azúcar granulado	25,5 g
Sorbitol (solución al 70%)	12,85 g
Veegum K (Vanderbilt Co.)	1,0 g
Aromatizante	0,035 ml
Colorantes	0,5 mg
Agua destilada	c. s. hasta 100 ml

- 10 Los ingredientes se mezclan para formar una suspensión para administración oral.

Formulación parenteral

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

- 15 El ingrediente activo se disuelve en una parte del agua para inyección. Después, para que la solución sea isotónica, se añade, agitando, una cantidad suficiente de cloruro sódico. La solución se constituye hasta el peso con el resto del agua para inyección, se filtra a través de un filtro de membrana de 0,2 micrómetros y se envasa en condiciones estériles.

Formulación para supositorios

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

Los ingredientes se funden simultáneamente, se mezclan en un baño de vapor y se vierten en moldes que contienen un peso total de 2,5 g.

Formulación tópica

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

5 Todos los ingredientes, excepto el agua, se combinan y se calientan, con agitación, a una temperatura de aproximadamente 60 °C. Después, para emulsionar los ingredientes, se añade, agitando enérgicamente, una cantidad suficiente de agua a una temperatura de aproximadamente 60 °C y a continuación se añade una c. s. de agua de aproximadamente 100 g.

Formulaciones para pulverización nasal

10 Se preparan diversas suspensiones acuosas que contienen de aproximadamente 0,025 a 0,5 por ciento de compuesto activo como formulaciones para pulverización nasal. Las formulaciones contienen, opcionalmente, ingredientes activos, tales como, por ejemplo, celulosa microcristalina, carboximetilcelulosa sódica, dextrosa y similares. Para ajustar el pH puede añadirse ácido clorhídrico. Las formulaciones para pulverización nasal pueden administrarse mediante una bomba dosificadora de pulverización nasal, que típicamente administra alrededor de 50 a 100 microlitros de formulación por accionamiento. Un régimen de dosificación típico es de 2-4 pulverizaciones cada 4-12 horas.

Ejemplo 9

Ensayo de modulación del receptor nicotínico alfa 7

Cultivos celulares

25 Medio de Crecimiento de Cultivo Celular: a cada nuevo cultivo se añadió, medio F10 (Invitrogen), suero bovino fetal al 2,5 % (FBS, Summit Biotechnology); suero de caballo donante termoinactivado al 15 % (Invitrogen), higromicina B 250 µg/ml (Invitrogen); y metillicaonitina 100 nM (MLA, Sigma) por dilución 50 veces de solución madre, preparada en H₂O a 5 µM. Se cultivaron células GH₄C₁ (línea celular derivada de pituitaria de rata) que expresaban, de manera estable, el receptor nicotínico alfa7 humano WT (*Wild Type*, de tipo silvestre) (RPA clon N° 34.7) en medio de crecimiento de cultivo celular (descrito anteriormente) a una temperatura de 37 °C en una atmósfera humidificada que contenía CO₂ al 4 %. Los cultivos de reserva de células recientes se iniciaron con células a 0,1 - 0,2 x 10⁶/ml, 50 ml de medio por matraz T225 y se cultivaron durante 2 o 3 días antes de su uso en el ensayo FLIPR. Las células recogidas dos días después de iniciar el cultivo de reserva en matraz produjeron típicamente ~ 25 x 10⁶/matraz T225 y 3 días después de iniciar el cultivo de reserva en matraz produjeron típicamente ~ 40 x 10⁶/matraz T225.

35 Un día antes del ensayo, las células se pusieron en un medio de crecimiento de cultivo celular reciente complementado con MLA reciente 100 nM. Para realizar el cambio de medios, se eliminaron las células del cultivo en suspensión e inmediatamente se añadieron 45 ml de medio de crecimiento de cultivo celular reciente (que contenía MLA reciente 100 nM) al matraz de reserva ya que una gran cantidad de células quedaba adherida a la superficie. Después, las células en suspensión se recogieron por centrifugación, se resuspendieron en 5 ml de medio de crecimiento de cultivo celular reciente y volvieron a introducirse al matraz de cultivo original.

Soluciones tampón

45 Las soluciones tampón usadas en el ensayo son tampón HBSS FLIPR (Invitrogen), GaCl₂ 2 mM (Sigma), HEPES 10 mM (Invitrogen), Probenecid 2,5 mM (Sigma) y BSA al 0,1 % (Sigma).

Ensayo FLIPR

5 El ensayo con el nAChR alfa 7 es una lectura funcional basada en células diseñado para determinar el efecto de los compuestos de ensayo a cualquiera de los canales de receptores nicotínicos directamente activados y/o para modular la activación por la acetilcolina (ACh, Sigma) agonista nativa.

10 El día uno del ensayo, las células unidas se extrajeron usando una concentración 1x Versene (Gibco, Cat. N° 15040) se combinaron con las células en suspensión y se recogieron por centrifugación (5 min, 162 x g). El sedimento celular se resuspendió en tampón FLIPR a $0,5 \times 10^6$ /ml y las células se distribuyeron en pocillos de muestra de una placa negra/de fondo transparente de 96 pocillos (Becton Dickinson) revestida con poli-d-lisina a $0,5 \times 10^5$ células por pocillo. Después los pocillos de muestras se complementaron con colorante FLUO-3AM (TefLabs, solución madre preparada a 2,5 mM en DMSO anhidro que contiene ácido plurónico al 10 %) en tampón FLIPR a una concentración de ensayo final de 1 μ M (FAC). La carga de colorante de las células se produce por incubación de las placas durante una hora a 37 °C en una atmósfera humedecida que contiene CO₂ al 4%. Para extraer el colorante extracelular, las placas FLIPR se lavan usando un lavador de placas Biotek EL405 dejando un volumen residual de tampón FLIPR 0,1 ml por pocillo de muestra.

20 El ensayo del efecto de los compuestos de ensayo sobre la activación del canal del receptor nicotínico alfa 7 se realiza midiendo la elevación citosólica [Ca²⁺], revelada por un aumento de fluorescencia FLUO-3, usando un diseño experimental de adición doble y FLIPR™ (Molecular Devices). Después de un registro inicial de 30 segundos, se añadieron en línea los compuestos de ensayo (esquema de dilución más adelante) y se registró la respuesta celular durante 5 minutos más. Después de una segunda adición de ACh (30 μ M, FAC), las placas se leyeron durante 4 minutos más.

25 Preparación de los compuestos de ensayo

30 Las concentraciones múltiples de los compuestos de ensayo se examinaron en paralelo en cada placa de ensayo de 96 pocillos. Para conseguir 100 μ M (1.00 E-4 M) de la FAC más elevada del compuesto de ensayo, se añadieron 24 ml de solución madre del compuesto de ensayo 10 mM (DMSO al 100 %) directamente a 576 μ l de tampón FLIPR (es decir, [compuesto de ensayo] más elevado = 0,4 mM = 4 veces FAC). Después, comenzando con la muestra del compuesto de ensayo 0,4 mM, los compuestos de ensayo se diluyeron en serie en tampón FLIPR (usando Biomek 2000) dando como resultado los siguientes FAC de los compuestos de ensayo: vehículo, 1.00E-4 M, 3.16E-5, 1.00E-5 M, 3.16E-6, 1.00E-6 M, 3.16E-7, 1.00 E-7 M. FAC máximo para DMSO = 1 % en los pocillos de muestra expuestos al FAC más elevado del compuesto de ensayo de 100 μ M. Los controles negativos se prepararon por adición de vehículo, seguido de adición de ACh. Los controles positivos se prepararon por adición de PNU-120596 1 μ M, seguido de adición de ACh.

Actividad de los compuestos

40 Los valores de CI₅₀/CE₅₀, la actividad agonista intrínseca y la modulación alostérica positiva del nAChR alfa 7 se determinaron usando el programa informático de análisis de datos ACTIVITYBASE™. Para los datos de respuesta a la dosis, puede usarse o el punto medio ajustado de la curva (inflexión) o el punto al cual la curva cruza un valor de actividad umbral (típicamente 50 % de control) para determinar la CI₅₀/CE₅₀.

45 Usando el ensayo anterior, se determinó que los compuestos de la invención eran moduladores alostéricos positivos del nAChR alfa 7. Por ejemplo, el compuesto 5-cloro-N-[(1S,3R)-2,2-dimetil-3-(4-sulfamoiil-fenil)-ciclopropil]-2-metoxi-benzamida mostró una CE₅₀ de 0,89, una actividad intrínseca de 493,6 y una modulación alostérica positiva de 469,6.

50 En la siguiente tabla se muestran datos biológicos adicionales

N°	CE ₅₀	N°	CE ₅₀	N°	CE ₅₀	N°	CE ₅₀
2	1,33	21	0,619	40	0,694	68	3,98
3	1,33	22	4,41	41	2,12	71	1,88
4	0,89	25	2,3	42	0,357	72	4,05
6	2,93	26	3,12	43	2,14	73	8,95
7	2,54	27	1,77	44	4,33	74	8,01
8	2,82	28	2,54	49	5,56	75	4,49
9	1,8	29	1,19	50	4,14	76	3,9
10	3,48	30	3,1	51	8,96	77	3,24
12	2,38	31	0,542	53	4,46	79	3,91
13	2,42	32	3,17	54	5,21	81	2,31

Nº	CE ₅₀	Nº	CE ₅₀	Nº	CE ₅₀	Nº	CE ₅₀
14	0,013	33	1,29	55	2,8	82	3,61
16	2,25	34	0,098	64	1,33	83	9,88
17	1,96	35	1,29	65	4,12	84	1,53
18	3,44	38	2,93	67	4,43	86	7,76
20	2,03	39	1,1				

Ejemplo 10

Mejora Cognitiva

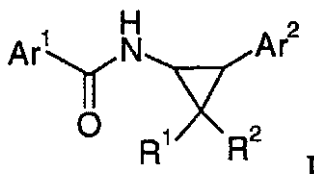
5 Las propiedades mejoradoras cognitivas de los compuestos de la invención pueden someterse a ensayo en un modelo de cognición animal: el modelo de tarea de reconocimiento de objetos nuevos. Se utilizaron ratas Wistar macho de 4 meses de vida (Charles River, Países Bajos). Los compuestos se prepararon diariamente y se disolvieron en solución salina fisiológica y se ensayaron a tres dosis. La administración siempre se proporcionó por vía i.p. (volumen de inyección de 1 ml/kg) 60 minutos antes de T1. Se inyectó bromhidrato de escopolamina 30 minutos después de la inyección del compuesto. Se realizaron dos grupos de ensayo iguales de 24 ratas y se ensayaron mediante dos experimentos. El orden del ensayo de las dosis se determinó al azar. Los experimentos se realizaron usando un protocolo de doble ciego. Todas las ratas se trataron una vez con cada una de las condiciones de la dosis. El ensayo de reconocimiento de objetos se realizó como describen Ennaceur, A., Delacour, J., 1988, A new one-trial test for neurobiological studies of memory in rats. 1: Behavioral data. Behav. Brain Res. 31, 47-59.

10

15

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula I:



5 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, donde:

Ar¹ es fenilo, piridinilo o isoxazolilo,

Ar² es fenilo,

10 estando dicho Ar¹ o Ar² cada uno opcionalmente sustituido con uno, dos o tres grupos seleccionados independientemente entre alquilo, halo, haloalquilo, alcoxi, ciano, -NH₂, -NH(alquilo), -N(alquil)₂, -SO₂NH₂, -SO₂NH(alquilo), -SO₂N(alquilo)₂, alquilsulfonilo y fenilo opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 alcoxi, alquilo o halo;

15 y R¹ y R² son alquilo C₁₋₆.

2. El compuesto de la reivindicación 1, en el que Ar¹ y Ar² son fenilo opcionalmente sustituido.

3. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 2, en el que Ar¹ es fenilo opcionalmente sustituido con uno, dos o tres grupos seleccionados cada uno independientemente entre halo, halo-alquilo C₁₋₆, alquilo C₁₋₆ y alcoxi C₁₋₆.

4. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en el que Ar¹ es 5-cloro-2-metoxi-fenilo, 5-cloro-2,4-dimetoxifenilo, fenilo, 4-metil-fenilo, 2-metoxi-5-metil-fenilo, 2-metil-5-metoxi-fenilo, 4-metoxi-2-metil-fenilo, 2,5-dimetoxi-fenilo, 4-metoxi-fenilo, 4-cloro-fenilo, 3,4-dicloro-fenilo, 3-cloro-fenilo, 2-metoxifenilo, 4-*terc*-butil-fenilo, 2,4-dimetoxi-fenilo, 3-trifluorometil-fenilo, 4-metanosulfonil-fenilo, 4-amino-sulfonil-fenilo, 4-trifluorometil-fenilo, 5-fluoro-2-metoxi-fenilo, 2-metoxi-5-trifluorometil-fenilo, 2-metoxi-5-*terc*-butil-fenilo, 4-cloro-2-metoxi-fenilo, 2,4,5-trimetoxi-fenilo, 2,6-dimetoxi-fenilo o 2,3-dimetoxi-fenilo.

5. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en el que Ar² es fenilo opcionalmente sustituido una vez en la posición 4 con halo, alquilo C₁₋₆, ciano, halo-alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆ o -(CR^aR^b)_m-X-R³, donde:

m es 0;

X es -SO₂-

R³ es alquilo C₁₋₆ o -NR⁴R⁵ y

R⁴ y R⁵ son cada uno independientemente:

hidrógeno; o

alquilo C₁₋₆.

6. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en el que Ar² es fenilo sustituido en la posición 4 con ciano, -SO₂NH₂ o -SO₂-CH₃.

7. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en el que Ar² es fenilo, 4-aminosulfonil-fenilo, 4-metilaminosulfonilfenilo, 4-dimetilaminosulfonil-fenilo, 4-trifluorometil-fenilo, 4-metil-fenilo, 4-cloro-fenilo, 4-metanosulfonil-fenilo, 4-metoxi-fenilo, 4-ciano-fenilo o 4-bromo-fenilo.

8. El compuesto de la reivindicación 1, en el que el compuesto se selecciona entre

50 5-Cloro-N-[*trans*-2,2-dimetil-3-(4-sulfamoil-fenil)-ciclopropil]-2-metoxibenzamida;

5-Cloro-N-[(1R,3S)-2,2-dimetil-3-(4-sulfamoil-fenil)-ciclopropil]-2-metoxibenzamida;

5-Cloro-N-[(1S,3R)-2,2-dimetil-3-(4-sulfamoil-fenil)-ciclopropil]-2-metoxibenzamida;

5-Cloro-N-[*trans*-2,2-dimetil-3-(4-trifluorometil-fenil)-ciclopropil]-2-metoxibenzamida;

5-Cloro-N-[*trans*-2,2-dimetil-3-fenil-ciclopropil]-2-metoxi-benzamida;

55 5-Cloro-N-[*trans*-2,2-dimetil-3-(4-trifluorometil-fenil)-ciclopropil]-2,4-dimetoxibenzamida;

5-Cloro-N-[*trans*-2,2-dimetil-3-p-tolil-ciclopropil]-2-metoxi-benzamida;

5-Cloro-N-[*trans*-2,2-dimetil-3-p-tolil-ciclopropil]-2,4-dimetoxi-benzamida;

5-Cloro-N-[3-(4-cloro-fenil)-*trans*-2,2-dimetil-ciclopropil]-2-metoxi-benzamida;

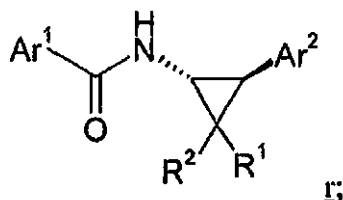
5-Cloro-N-[3-(4-metanosulfonil-fenil)-*trans*-2,2-dimetil-ciclopropil]-2-metoxibenzamida;

60 5-Cloro-N-[*trans*-2,2-dimetil-3-fenil-ciclopropil]-2,4-dimetoxi-benzamida;

- N-[*trans*-2,2-Dimetil-3-p-tolil-ciclopropil]-4-metil-benzamida;
 N-[*trans*-2,2-Dimetil-3-p-tolil-ciclopropil]-2-metoxi-5-metil-benzamida;
 N-[*trans*-2,2-Dimetil-3-p-tolil-ciclopropil]-4-metoxi-2-metil-benzamida;
 N-[*trans*-2,2-Dimetil-3-p-tolil-ciclopropil]-4-metoxi-benzamida;
 5 4-Cloro-N-[*trans*-2,2-dimetil-3-p-tolil-ciclopropil]-benzamida;
 3,4-Dicloro-N-[*trans*-2,2-dimetil-3-p-tolil-ciclopropil]-benzamida;
 5-Cloro-2,4-dimetoxi-N-[3-(4-metoxi-fenil)-*trans*-2,2-dimetil-ciclopropil]-benzamida;
 5-Cloro-2-metoxi-N-[3-(4-metoxi-fenil)-*trans*-2,2-dimetil-ciclopropil]-benzamida;
 2-Metoxi-N-[3-(4-metoxi-fenil)-*trans*-2,2-dimetil-ciclopropil]-5-metilbenzamida;
 10 4-Metoxi-N-[3-(4-metoxi-fenil)-*trans*-2,2-dimetil-ciclopropil]-2-metilbenzamida;
 2,5-Dimetoxi-N-[3-(4-metoxi-fenil)-*trans*-2,2-dimetil-ciclopropil]-benzamida;
 N-[3-(4-Cloro-fenil)-*trans*-2,2-dimetil-ciclopropil]-4-metil-benzamida;
 N-[3-(4-Cloro-fenil)-*trans*-2,2-dimetil-ciclopropil]-benzamida;
 3,4-Dicloro-N-[3-(4-cloro-fenil)-*trans*-2,2-dimetil-ciclopropil]-benzamida;
 15 4-Cloro-N-[3-(4-cloro-fenil)-*trans*-2,2-dimetil-ciclopropil]-benzamida;
 N-[3-(4-Cloro-fenil)-*trans*-2,2-dimetil-ciclopropil]-4-metoxi-benzamida;
 N-[3-(4-Metoxi-fenil)-*trans*-2,2-dimetil-ciclopropil]-4-metil-benzamida;
 4-Cloro-N-[3-(4-metoxi-fenil)-*trans*-2,2-dimetil-ciclopropil]-benzamida;
 4-Metoxi-N-[3-(4-metoxi-fenil)-*trans*-2,2-dimetil-ciclopropil]-benzamida;
 20 5-Cloro-N-[(1S,3R)-2,2-dimetil-3-(4-metilsulfamoil-fenil)-ciclopropil]-2-metoxi-benzamida;
 5-Cloro-N-[(1S,3R)-2,2-dimetil-3-(4-sulfamoil-fenil)-ciclopropil]-2,4-dimetoxibenzamida;
 5-Cloro-N-[(1S,3R)-2,2-dimetil-3-(4-metilsulfamoil-fenil)-ciclopropil]-2,4-dimetoxi-benzamida;
 5-Cloro-N-[3-(4-metanosulfonil-fenil)-(1S,3R)-2,2-dimetil-ciclopropil]-2-metoxi-benzamida;
 5-Cloro-N-[*trans*-2,2-dimetil-3-(4-sulfamoil-fenil)-ciclopropil]-2,4-dimetoxibenzamida;
 25 3-Cloro-N-[*trans*-2,2-dimetil-3-(4-sulfamoil-fenil)-ciclopropil]-benzamida;
 N-[*trans*-2,2-Dimetil-3-(4-sulfamoil-fenil)-ciclopropil]-2-metoxi-benzamida;

 4-*terc*-Butil-N-[*trans*-2,2-dimetil-3-(4-sulfamoil-fenil)-ciclopropil]-benzamida;
 N-(*Trans*-2,2-Dimetil-3-(4-sulfamoil-fenil)-ciclopropil]-2,4-dimetoxi-benzamida;
 30 N-[*Trans*-2,2-Dimetil-3-(4-sulfamoil-fenil)-ciclopropil]-3-trifluorometilbenzamida;
 3,4-Dicloro-N-[*trans*-2,2-dimetil-3-(4-sulfamoil-fenil)-ciclopropil]-benzamida;
 N-[*Trans*-2,2-Dimetil-3-(4-sulfamoil-fenil)-ciclopropil]-5-fluoro-2-metoxibenzamida;
 N-[*Trans*-2,2-Dimetil-3-(4-sulfamoil-fenil)-ciclopropil]-5-metoxi-2-metilbenzamida;
 N-[(1S,3R)-2,2-Dimetil-3-(4-sulfamoil-fenil)-ciclopropil]-2,4-dimetoxibenzamida;
 35 N-[*Trans*-2,2-Dimetil-3-(4-sulfamoil-fenil)-ciclopropil]-2-metoxi-5-trifluorometil-benzamida;
 5-*terc*-Butil-N-[*trans*-2,2-dimetil-3-(4-sulfamoil-fenil)-ciclopropil]-2-metoxibenzamida;
 N-[*Trans*-2,2-Dimetil-3-(4-sulfamoil-fenil)-ciclopropil]-2,4-dimetoxi-5-metilbenzamida;
 N-[*Trans*-2,2-Dimetil-3-(4-sulfamoil-fenil)-ciclopropil]-2-metoxi-4-metilbenzamida;
 N-[*Trans*-2,2-Dimetil-3-(4-sulfamoil-fenil)-ciclopropil]-2,6-dimetoxinicotinamida;
 40 N-[*Trans*-2,2-Dimetil-3-(4-sulfamoil-fenil)-ciclopropil]-5-fluoro-2-metoxibenzamida;
 5-Cloro-N-[*trans*-3-(4-ciano-fenil)-2,2-dimetil-ciclopropil]-2-metoxi-benzamida;
 4-Cloro-N-[*trans*-2,2-dimetil-3-(4-sulfamoil-fenil)-ciclopropil]-2-metoxibenzamida;
 5-Cloro-N-[2(*trans*-2-dimetil-3-(4-sulfamoil-fenil)-ciclopropil)-2-metoxinicotinamida;
 5-Cloro-N-[*trans*-3-(4-metanosulfonil-fenil)-2,2-dimetil-ciclopropil]-2,4-dimetoxi-benzamida;
 45 N-[*Trans*-2,2-Dimetil-3-(4-sulfamoil-fenil)-ciclopropil]-2,4,5-trimetoxibenzamida; o
 N-[*Trans*-2,2-Dimetil-3-(4-sulfamoil-fenil)-ciclopropil]-2-metoxi-nicotinamida.

9. Un método para preparar un compuesto de fórmula Γ



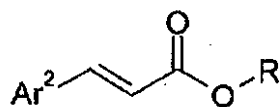
50 en la que:

Ar¹, Ar², R¹ y R² son como se han definido en la reivindicación 1;

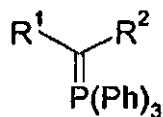
comprendiendo dicho método:

55

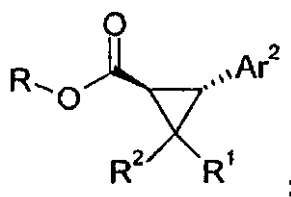
hacer reaccionar un compuesto de cinamato de fórmula \underline{s}



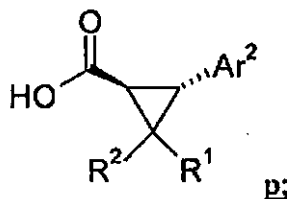
en la que R es alquilo, con un reactivo de Wittig de fórmula t



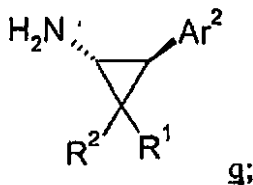
para formar un compuesto de ciclopropil éster de fórmula u



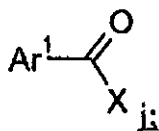
5 hidrolizar dicho compuesto de ciclopropil éster de fórmula u para proporcionar un compuesto de ácido de ciclopropilo p



tratar dicho compuesto de ácido de ciclopropilo p con éster de cloroformiato, seguido de azida sódica y acidificación, para proporcionar un compuesto de ciclopropilamina de fórmula q



10 y hacer reaccionar dicho compuesto de ciclopropilamina de fórmula q con un reactivo de acilo de fórmula i



15 en la que X es hidroxilo, halo o alcoxi, para formar dicho compuesto de fórmula r.

10. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8 y un transportador farmacéuticamente aceptable.

20 11. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, para el tratamiento de enfermedades relacionadas con el receptor nAChR alfa 7.

12. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 11, para el uso como un mejorador cognitivo o para el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer.

25 13. El uso de un compuesto de fórmula I de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8 para la preparación de un medicamento útil como mejorador cognitivo o para la preparación de un medicamento para el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer.