

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 606 043**

51 Int. Cl.:

C07D 277/28 (2006.01)
C07D 277/30 (2006.01)
C07D 333/22 (2006.01)
C07D 207/335 (2006.01)
A61K 31/381 (2006.01)
A61K 31/401 (2006.01)
A61K 31/4025 (2006.01)
A61K 31/426 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **02.07.2012 PCT/IB2012/053347**
- 87 Fecha y número de publicación internacional: **10.01.2013 WO2013005153**
- 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **02.07.2012 E 12740228 (7)**
- 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **14.09.2016 EP 2729455**

54 Título: **Derivados de biarilo como moduladores de nAChR**

30 Prioridad:

05.07.2011 IN KO09062011

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
17.03.2017

73 Titular/es:

**LUPIN LIMITED (100.0%)
Kalpataru Inspire, 3rd Floor, Off Western Express
Highway, Santacruz (East)
Mumbai 400 055, IN**

72 Inventor/es:

**SINHA, NEELIMA;
KARCHE, NAVNATH POPAT;
HATNAPURE, GIRISH DHANRAJ;
HAJARE, ANIL KASHIRAM;
PALLE, VENKATA P. y
KAMBOJ, RAJENDER KUMAR**

74 Agente/Representante:

ISERN JARA, Jorge

Observaciones :

**Véase nota informativa (Remarks, Remarques
o Bemerkungen) en el folleto original publicado
por la Oficina Europea de Patentes**

ES 2 606 043 T3

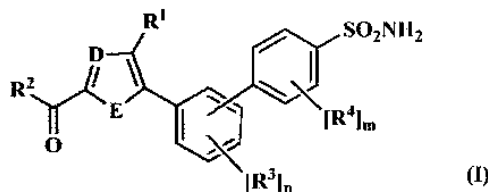
Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín Europeo de Patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar 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 biarilo como moduladores de nAChR

5 Campo de la invención

La presente invención se refiere a nuevos compuestos de fórmula general (I).



10 sus formas tautoméricas, sus estereoisómeros,
 sus N-óxidos, sus sales farmacéuticamente aceptables sus polimorfos, sus solvatos, sus isómeros ópticos, sus
 clatratos, sus cocrystalos, sus combinaciones con medicamentos adecuados, composiciones farmacéuticas que los
 15 contienen, métodos de preparación de los compuestos anteriores, y su uso como moduladores de la subunidad $\alpha 7$
 del receptor nicotínico de acetilcolina (nAChR $\alpha 7$).

Antecedentes de la invención

20 La neurotransmisión colinérgica, mediada principalmente a través del neurotransmisor acetilcolina (ACh), es un
 regulador principal de las funciones fisiológicas del cuerpo a través del sistema nervioso central y autónomo. ACh
 actúa sobre las sinapsis de las neuronas presentes en todos los ganglios autónomos, uniones neuromusculares y el
 sistema nervioso central. Se han identificado dos clases distintas de receptores diana de ACh en el cerebro, a saber,
 muscarínicos (mAChR) y nicotínicos (nAChR), que forman un componente significativo de los receptores que portan
 sus funciones mnemotécnicas y otras funciones fisiológicas vitales.

25 Los receptores nicotínicos neuronales de ACh (NNR) pertenecen a la clase de canales iónicos abiertos por ligando
 (LGIC) que comprenden cinco subunidades ($\alpha 2$ - $\alpha 10$, $\beta 2$ - $\beta 4$) dispuestas en una configuración heteropentamérica
 ($\alpha 4\beta 2$) u homopentamérica ($\alpha 7$) (Paterson D *et al.*, Prog. Neurobiol., 2000, 61, 75-111). nAChR $\alpha 4\beta 2$ y $\alpha 7$
 30 constituyen los subtipos predominantes expresados en el cerebro de los mamíferos. nAChR $\alpha 7$ ha conseguido
 importancia como diana terapéutica debido a su expresión abundante en los centros de aprendizaje y memoria del
 cerebro, el hipocampo y la corteza cerebral (Rubboli F *et al.*, Neurochem. Int., 1994, 25, 69-71). En particular, $\alpha 7$
 nAChR se caracteriza por una alta permeabilidad del ion Ca^{2+} , que es responsable de la liberación de
 neurotransmisores y la consecuente modulación de la neurotransmisión excitatoria e inhibitoria (Alkondon M *et al.*,
 Eur. J. Pharmacol., 2000, 393, 59-67; Dajas-Bailador F *et al.*, Trends Pharmacol. Sci., 2004, 25, 317-324). Además,
 35 el alto flujo de iones Ca^{2+} también tiene implicaciones en la potenciación a largo plazo de la memoria a través de
 alteraciones en la expresión génica (Bitner RS *et al.*, J. Neurosci., 2007, 27, 10578-10587; McKay BE *et al.*,
 Biochem. Pharmacol., 2007, 74, 1120-1133).

40 Varios estudios recientes han confirmado el papel de nAChR $\alpha 7$ en procesos neuronales tales como atención,
 memoria y cognición (Mansvelter HD *et al.*, Psychopharmacology (Berl), 2006, 184, 292-305; Chan WK *et al.*,
 Neuropharmacology, 2007, 52, 1641-1649; Young JW *et al.*, Eur. Neuropsychopharmacol., 2007, 17, 145-155). Los
 polimorfismos génicos asociados a la proteína de nAChR $\alpha 7$ CHRNA7 se han visto implicados en la transmisión
 45 genética de esquizofrenia, los déficits de filtración sensorial neurofisiológica relacionados y el deterioro cognitivo
 resultante (Freedman R *et al.*, Biol. Psychiatry, 1995, 38, 22-33; Tsuang DW *et al.*, Am. J. Med. Genet., 2001, 105,
 662-668). Además, estudios preclínicos en ratones con supresión génica de nAChR $\alpha 7$ y tratados con
 oligonucleótidos antisentido han demostrado una disminución de la atención y cognición defectuosa lo que recalca el
 importante papel de nAChR $\alpha 7$ en la cognición (Curzon P *et al.*, Neurosci. Lett., 2006, 410, 15-19; Young JW *et al.*,
 Neuropsychopharmacology, 2004, 29, 891-900). Además, el bloqueo farmacológico de nAChR $\alpha 7$ disminuye la
 50 memoria y su actividad mejora igual en modelos preclínicos de roedores que implican nAChR $\alpha 7$ como diana para la
 mejora cognitiva (Hashimoto K *et al.*, Biol. Psychiatry, 2008, 63, 92-97).

La función cerebral patológica en trastornos con déficits sensoriales se ha visto asociada a la transmisión nicotínica
 colinérgica particularmente a través de receptores $\alpha 7$ (Freedman R *et al.*, Biol. Psychiatry, 1995, 38, 22-33; Tsuang
 DW *et al.*, Am. J. Med. Genet., 2001, 105, 662-668; Carson R *et al.*, Neuromolecular, 2008, Med. 10, 377-384;
 55 Leonard S *et al.*, Pharmacol. Biochem. Behav., 2001, 70, 561-570; Freedman R *et al.*, Curr. Psychiatry Rep., 2003, 5,
 155-161; Cannon TD *et al.*, Curr. Opin. Psychiatry, 2005, 18, 135-140). El procesamiento defectuoso previo a la
 atención de información sensorial se entiende que es la base de la fragmentación cognitiva en esquizofrenia y los
 trastornos neuropsiquiátricos relacionados (Leiser SC *et al.*, Pharmacol. Ther., 2009, 122, 302-311). Estudios de

unión genética han rastreado el intercambio del lugar génico $\alpha 7$ para varios trastornos afectivos, de atención, ansiedad y psicóticos (Leonard S *et al.*, *Pharmacol. Biochem. Behav.*, 2001, 70, 561-570; Suemaru K *et al.*, *Nippon Yakurigaku Zasshi*, 2002, 119, 295-300).

5 Las perturbaciones en la homeostasis colinérgica y glutamatérgica se han visto implicadas desde hace tiempo como factores causales de albergar enfermedades neurológicas, incluyendo demencias (Nizri E *et al.*, *Drug News Perspect.*, 2007, 20, 421-429). La demencia es un trastorno cognitivo multifuncional progresivo grave que afecta a la memoria, atención, lenguaje y solución de problemas. El receptor nicotínico de ACh, particularmente en la interacción del receptor $\alpha 7$ en $\alpha\beta_{1-42}$ se ha visto implicado como suceso patogénico corriente arriba en la enfermedad de Alzheimer, un factor causal principal de demencia (Wang HY *et al.*, *J. Neurosci.*, 2009, 29, 10961-10973). Además, los polimorfismos génicos en CHRNA7 se han visto implicados en demencia con cuerpos de Lewy (DLB) y enfermedad de Pick (Feher A *et al.*, *Dement. Geriatr. Cogn. Disord.*, 2009, 28, 56-62).

15 El potencial de modificación de enfermedad de los nAChR particularmente el receptor $\alpha 7$ tiene aplicación en la modificación de enfermedad de la enfermedad de Alzheimer (AD) y la enfermedad de Parkinson (PD) mediante la mejora de la supervivencia neuronal y la prevención de neurodegeneración (Wang *et al.* 2009; Nagele RG *et al.*, *Neuroscience*, 2002, 110, 199-211; Jeyarasasingam G *et al.*, *Neuroscience*, 2002, 109, 275-285). Además, la activación inducida de nAChR $\alpha 7$ en rutas antiapoptóticas (BCL-2) y antiinflamatorias en el cerebro ha podido tener efectos neuroprotectores en enfermedades neurodegenerativas (Marrero MB *et al.*, *Brain. Res.*, 2009, 1256, 1-7). Se conoce que las neuronas que contienen dopamina del área tegmental ventral (VTA) y el núcleo tegmental laterodorsal (LDT) expresan receptores nicotínicos ACh, particularmente las subunidades $\alpha 4$, $\alpha 3$, $\beta 2$, $\beta 3$, $\beta 4$ (Kuzmin A *et al.*, *Psychopharmacology (Berl)*, 2009, 203, 99-108). Se ha identificado con enfoque de gen candidato que los receptores nicotínicos de ACh, $\alpha 4\beta 2$ y $\alpha 3\beta 4$ tienen una fuerte unión mecánica en la adición a la nicotina (Weiss RB *et al.*, *PLoS Genet.*, 2008, 4, e1000125). Se ha estudiado nAChR $\alpha 7$ particularmente en su rol putativo en la adición al cannabis (Solinas M *et al.*, *J. Neurosci.*, 2007, 27, 5615-5620). Vareniclina, un agonista parcial de $\alpha 4\beta 2$, ha demostrado una mejor eficacia en la reducción de la adicción al tabaco y la prevención de recaída en comparación con bupropión (Ebbert JO *et al.*, *Patient. Prefer. Adherence*, 2010, 4, 355-362).

30 La presencia de un sitio de unión de nicotina de alta afinidad en nAChR $\alpha 4\beta 2$, en las rutas inhibitorias descendentes del tronco encefálico ha provocado interés en las propiedades antinociceptivas de los agonistas del receptor nicotínico de ACh tales como epibatidina (Decker MW *et al.*, *Expert. Opin. Investig. Drugs*, 2001, 10, 1819-1830). Varios nuevos desarrollos han abierto un área para el uso de moduladores nicotínicos en terapia de dolor (Rowbotham MC *et al.*, *Pain*, 2009, 146, 245-252). La modulación apropiada de los receptores nicotínicos de ACh podría proporcionar un enfoque de apoyo a los estados relacionados con el dolor.

35 Otro papel principal de nAChR $\alpha 7$ es la capacidad de modular la producción de citoquinas proinflamatorias, tales como interleuquinas (IL), factor alfa de necrosis tumoral (TNF- α), y proteínas de alta movilidad del grupo de caja 1 (HMGB-1) en el sistema nervioso central. Por lo tanto, se ha demostrado un efecto antiinflamatorio y antinociceptivo en trastornos de dolor (Damaj MI *et al.*, *Neuropharmacology*, 2000, 39, 2785-2791). Además, se ha propuesto que la "ruta antiinflamatoria colinérgica" sea un regulador de inflamación local y sistémica e interacciones neuroinmunes a través de rutas neuronales y humorales (Gallowitsch-Puerta M *et al.*, *Life Sci.*, 2007, 80, 2325-2329; Gallowitsch-Puerta y Pavlov, 2007; Rosas-Ballina M *et al.*, *Mol. Med.*, 2009, 15, 195-202; Rosas-Ballina M *et al.*, *J. Intern. Med.*, 2009, 265, 663-679). Los moduladores selectivos de receptores nicotínicos de ACh, particularmente de tipo $\alpha 7$, tales como GTS-21, atenúan la producción de citoquinas e IL-1 β después de exposición a endotoxinas. Además, se entiende que nAChR $\alpha 7$ desempeña un papel principal en la patogénesis de artritis y la estrategia terapéutica potencial para el tratamiento de inflamación de articulaciones (Westman M *et al.*, *Scand. J. Immunol.*, 2009, 70, 136-140). El papel putativo de nAChR $\alpha 7$ también se ha visto implicado en sepsis grave, choque endotoxémico e inflamación sistémica (Jin Y *et al.* (2010) *Int. J. Immunogenet.*, Liu C *et al.*, *Crit. Care. Med.*, 2009, 37, 634-641).

50 La angiogénesis es un proceso fisiológico crítico para la supervivencia celular e importante desde el punto de vista patológico para la proliferación de cáncer; se han visto implicados varios receptores nicotínicos no neuronales de ACh, particularmente $\alpha 7$, $\alpha 5$, $\alpha 3$, $\beta 2$, $\beta 4$ (Arias HR *et al.*, *Int. J. Biochem. Cell. Biol.*, 2009, 41, 1441-1451; Heeschen C *et al.*, *J. Clin. Invest.*, 2002, 110, 527-536). También se ha estudiado el papel de los receptores nicotínicos de ACh en el desarrollo de cáncer de cuello uterino, carcinogénesis de pulmón y trastornos pulmonares pediátricos en población expuesta a fumadores (Calleja-Macias IE *et al.*, *Int. J. Cancer*, 2009, 124, 1090-1096; Schuller HM *et al.*, *Eur. J. Pharmacol.*, 2000, 393, 265-277). Se han caracterizado varios agonistas, agonistas parciales, de nAChR $\alpha 7$ por su eficacia en estudios clínicos y preclínicos. EVP-6124, un agonista de nAChR $\alpha 7$, ha demostrado una mejora significativa en el procesamiento sensorial y los biomarcadores de cognición en un estudio en fase Ib con pacientes que padecen esquizofrenia (comunicado de prensa de EnVivo Pharmaceuticals del 12 de enero de 2009). GTS-21 (DMXB-Anabaseina), un agonista de nAChR $\alpha 7$, en ensayos clínicos en fase II, ha mostrado eficacia en la mejora de déficits cognitivos en esquizofrenia e inhibición de la liberación de TNF- α inducida por endotoxinas (Olincy A *et al.*, *Biol. Psychiatry*, 2005, 57(8, Suppl.), Abst 44; Olincy A *et al.*, *Arch. Gen. Psychiatry*, 2006, 63, 630-638; Goldstein R *et al.*, *Acad. Emerg. Med.*, 2007, 14 (15, Supl. 1), Abst 474). CP-810123, un agonista de nAChR $\alpha 7$, exhibe protección frente a la demencia inducida por escopolamina e inhibición de potenciales auditivos evocados inducidos por anfetamina en estudios preclínicos (O'Donnell CJ *et al.*, *J. Med. Chem.*, 2010, 53, 1222-1237). SSR-180711A, también un agonista de nAChR $\alpha 7$, mejora el aprendizaje y la memoria, y protege frente a la pérdida de memoria

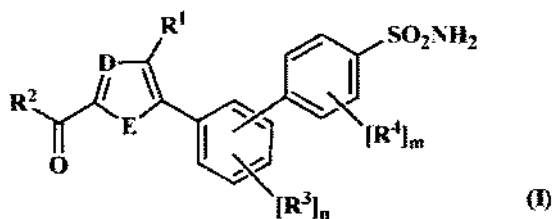
inducida por MK-801/escopolamina y la inhibición de prepulso en estudios preclínicos (Redrobe JP *et al.*, Eur. J. Pharmacol., 2009, 602, 58-65; Dunlop J *et al.*, J. Pharmacol. Exp. Ther., 2009, 328, 766-776; Pichat P *et al.*, Neuropsychopharmacology, 2007, 32, 17-34). SEN-12333, protegió frente a amnesia inducida por escopolamina en ensayo de evitación pasiva en estudios preclínicos (Roncarati R *et al.*, J. Pharmacol. Exp. Ther., 2009, 329, 459-468). AR-R-17779, un agonista de nAChR $\alpha 7$, exhibe una mejora en la tasa de reconocimiento social llevada a cabo en ratas (Van KM *et al.*, Psychopharmacology (Berl), 2004, 172, 375-383). ABBF, un agonista de nAChR $\alpha 7$, mejora la memoria de reconocimiento social y la memoria de trabajo en el ensayo del laberinto de Morris en ratas (Boess FG *et al.*, J. Pharmacol. Exp. Ther., 2007, 321, 716-725). TC-5619, un agonista selectivo de nAChR $\alpha 7$ ha demostrado eficacia en modelos de animales de síntomas positivos y negativos y disfunción cognitiva en esquizofrenia (Hauser TA *et al.*, Biochem. Pharmacol., 2009, 78, 803-812).

Una estrategia alternativa para reforzar o potenciar la neurotransmisión colinérgica endógena de ACh sin estimular directamente el receptor diana es la modulación alostérica positiva (PAM) de nAChR $\alpha 7$ (Albuquerque EX *et al.*, Alzheimer Dis. Assoc. Disord., 2001, 15 Supl. 1, S19-S25). Se han caracterizado varios PAM, aunque en estadios preclínicos de descubrimiento. A-86774, PAM de nAChR $\alpha 7$, mejora la filtración sensorial en ratones DBA/2 mediante la reducción significativa de la proporción T:C en un modelo preclínico de esquizofrenia (Faghih R *et al.*, J. Med. Chem., 2009, 52, 3377-3384). XY-4083, un PAM de nAChR $\alpha 7$, normaliza los déficits de filtración sensoriomotriz en ratones DBA/2 y la adquisición de memoria en el laberinto radial de 8 brazos sin alterar la cinética de desensibilización del receptor (Ng HJ *et al.*, Proc. Natl. Acad. Sci., U. S. A., 2007, 104, 8059-8064). Otro PAM más, PNU-120596, altera profundamente la cinética de desensibilización de nAChR $\alpha 7$ y simultáneamente protege frente a la alteración de la inhibición de prepulso por parte de MK-801. NS-1738, otro PAM, ha exhibido eficacia *in vivo* en modelos animales de reconocimiento social y adquisición de memoria espacial en el ensayo del laberinto de Morris (Timmermann DB *et al.*, J. Pharmacol. Exp. Ther., 2007, 323, 294-307). Además, a continuación se enumeran diversos documentos de patente/solicitud publicados: WO02/17358, WO02/16355,

US 2006/0142349, US 2007/0142450, US 2009/0253691, WO 2007/031440, WO 2009/115547, WO 2009/135944, WO 2009/127678, WO 2009/127679, WO 2009/043780, WO 2009/043784, US 7.683.084, US 7.741.364, WO 2009/145996, US 2010/0240707, WO 2011/064288, US 2010/0222398, US 2010/0227869, EP 1 866 314, WO 2010/130768, WO 2011/036167, US 2010/0190819 desvelan la eficacia de los moduladores alostéricos de receptores nicotínicos de ACh y resaltan su potencial terapéutico.

Sumario de la Invención

De acuerdo con un aspecto de la presente invención se proporcionan compuestos representados por la fórmula general (I), sus formas tautoméricas, sus estereoisómeros, sus sales farmacéuticamente aceptables, sus polimorfos, sus solvatos, sus isómeros ópticos, sus clatratos, sus cocristales, sus combinaciones con medicamentos adecuados y composiciones farmacéuticas que los contienen



en la que, R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , D, E, m y n son como se describe en lo sucesivo en el presente documento.

De ese modo la presente invención también proporciona una composición farmacéutica, que contiene el compuesto de fórmula general (I) como se define en el presente documento, sus formas tautoméricas, sus estereoisómeros, sus sales farmacéuticamente aceptables, sus polimorfos, sus solvatos, sus isómeros ópticos, sus clatratos y sus cocristales en combinación con los vehículos y diluyentes farmacéuticamente aceptables empleados habitualmente y similares que es útil para el tratamiento y/o la profilaxis de enfermedades o trastornos o afecciones tales como enfermedad de Alzheimer (AD), deterioro cognitivo leve (MCI), demencia senil, demencia vascular, demencia por enfermedad de Parkinson, trastorno por déficit de atención, trastorno de hiperactividad por déficit de atención (ADHD), demencia asociada a cuerpos de Lewy, complejo de demencia asociado al SIDA (ADC), enfermedad de Pick, demencia asociada a síndrome de Down, enfermedad de Huntington, déficits cognitivos asociados a lesión cerebral traumática (TBI), declive cognitivo asociado a apoplejía, neuroprotección postapoplejía, déficits de filtración cognitiva y sensoriomotriz asociados a esquizofrenia, déficits cognitivos asociados a trastorno bipolar, deterioros cognitivos asociados a depresión, dolor agudo, dolor postquirúrgico o postoperatorio, dolor crónico, inflamación, dolor inflamatorio, dolor neuropático, dejar de fumar, necesidad de crecimiento de nuevos vasos sanguíneos asociada a la curación de heridas, necesidad de crecimiento de nuevos vasos sanguíneos asociada a la vascularización de injertos de piel, y falta de circulación, artritis, artritis reumatoide, psoriasis, enfermedad de Crohn,

colitis ulcerosa, pouchitis, enfermedad inflamatoria del intestino, enfermedad celíaca, periodontitis, sarcoidosis, pancreatitis, rechazo de trasplante de órgano, enfermedad inmune aguda asociada a trasplante de órgano, enfermedad inmune crónica asociada a trasplante de órgano, choque séptico, síndrome por choque tóxico, síndrome por sepsis, depresión, y espondilitis reumatoide.

5 La presente invención también proporciona una composición farmacéutica, que contiene los compuestos de fórmula general (I) como se definen en el presente documento, sus formas tautoméricas, sus estereoisómeros, sus sales farmacéuticamente aceptables, sus polimorfos, sus solvatos, sus isómeros ópticos, sus clatratos y sus cocrystalales en combinación con los vehículos y diluyentes farmacéuticamente aceptables empleados habitualmente y similares que es útil para el tratamiento y/o la profilaxis de enfermedades o trastornos o afecciones clasificados o diagnosticados como trastornos neurocognitivos mayores o leves, o trastornos que surgen debido a neurodegeneración.

15 También se desvelan métodos de administración de un compuesto de fórmula (I), como se define en el presente documento en combinación o junto con medicaciones usadas en el tratamiento de trastornos de hiperactividad por déficit de atención, esquizofrenia, y otros trastornos cognitivos tales como enfermedad de Alzheimer, demencia por Parkinson, demencia vascular o demencia asociada a cuerpos de Lewy, lesión traumática cerebral.

20 También se desvelan métodos de administración de un compuesto de fórmula (I), como se define en el presente documento en combinación o junto con inhibidores de acetilcolinesterasa, fármacos modificadores de enfermedad o productos biológicos para trastornos neurodegenerativos, fármacos dopaminérgicos, antidepresivos, un antipsicótico típico y atípico.

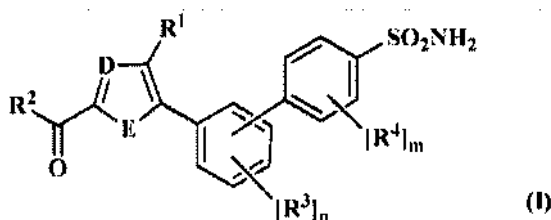
25 La presente invención también proporciona el uso de un compuesto de fórmula (I) como se define en el presente documento en la preparación de un medicamento para tratar una enfermedad o trastorno o afección seleccionado entre el grupo clasificado o diagnosticado como trastornos neurocognitivos mayores o leves, o trastornos que surgen debido a neurodegeneración.

30 La presente invención también proporciona el uso de un compuesto de fórmula (I) como se define en el presente documento en la preparación de un medicamento para tratar una enfermedad o trastorno o afección seleccionado entre el grupo que consiste en trastornos de hiperactividad por déficit de atención, esquizofrenia, trastornos cognitivos, enfermedad de Alzheimer, demencia por Parkinson, demencia vascular o demencia asociada a cuerpos de Lewy, y lesión traumática cerebral.

35 También se describe el uso de un compuesto de fórmula (I) como se define en el presente documento en combinación o junto con inhibidores de acetilcolinesterasa, fármacos modificadores de enfermedad o productos biológicos para trastornos neurodegenerativos, fármacos dopaminérgicos, antidepresivos, o un antipsicótico típico y atípico.

40 Descripción detallada de la invención

La presente invención se refiere a nuevos compuestos de fórmula general (I), sus formas tautoméricas, sus estereoisómeros, sus sulfóxidos, sus N-óxidos, sus sales farmacéuticamente aceptables, sus polimorfos, sus solvatos, sus isómeros ópticos, sus clatratos, sus cocrystalales, sus combinaciones con medicamentos adecuados y composiciones farmacéuticas que los contienen,



50 en la que,

'D' se selecciona entre N y CR⁵;

'E' se selecciona entre S y NR⁶;

55 con la condición de que cuando 'E' es NR⁶, 'D' no se selecciona como N;

R^1 se selecciona entre hidrógeno o alquilo sustituido o sin sustituir, alqueno sustituido o sin sustituir, halógeno, perhaloalquilo, cicloalquilo sustituido o sin sustituir, heterociclilo sustituido o sin sustituir, ciano, nitro, $(R^7)(R^8)N-$, $R^{7c}C(=O)N(R^8)-$, $(R^{7a})(R^8)NC(=A^1)N(R^9)-$, $R^{7b}OC(=O)NR^{8a}-$, $R^{7b}SO_2N(R^{8a})-$, R^7A^1- , $(R^{7a})(R^8)NC(=O)-$, y $R^{7b}S(O)_p-$, en la que 'p' es un número entero que varía de 1 a 2;

5 R^2 se selecciona entre alquilo sustituido o sin sustituir, alqueno sustituido o sin sustituir, cicloalquilo sustituido o sin sustituir, heterociclilo sustituido o sin sustituir, $(R^7)(R^8)N-$, $(R^7)N(OR^{7c})-$, y R^7A^1- ;

10 R^3 se selecciona independientemente en cada aparición entre halógeno, ciano, alquilo sustituido o sin sustituir, cicloalquilo sustituido o sin sustituir, heterociclilo sustituido o sin sustituir, $(R^{7a})(R^{8a})NC(=O)-$, R^7A^1- , $(R^{7b})C(=O)N(R^{8a})-$, $(R^{7a})(R^{8a})N-$, $(R^{7a})(R^{8a})NC(=A^1)N(R^9)-$, $(R^{7a})(R^{8a})NC(=O)O-$, $R^{7b}OC(=O)N(R^{8a})-$, $R^{7b}S(O)_p-$, en la que 'p' es un número entero que varía de 1 a 2, y dos R^3 y los átomos de carbono a los que están unidos se pueden combinar para formar un sistema cíclico de 5 a 8 miembros sustituido o sin sustituir que puede contener de 1 a 3 heteroátomos/grupos seleccionados entre -NH-, -S-, -O-, -C(=O)- y -C(=S)-;

15 'n' se selecciona entre 0, 1, 2 y 3;

20 R^4 se selecciona independientemente en cada aparición entre halógeno, ciano, alquilo sustituido o sin sustituir, cicloalquilo sustituido o sin sustituir, heterociclilo sustituido o sin sustituir, $(R^{7a})(R^{8a})NC(=O)-$, R^7A^1- , $(R^{7b})C(=O)N(R^{8a})-$, $(R^{7a})(R^{8a})N-$, y dos R^4 y los átomos de carbono a los que están unidos se pueden combinar para formar un sistema cíclico de 5 a 8 miembros sustituido o sin sustituir que puede contener de 1 a 3 heteroátomos/grupos tales como -NH-, -S-, -O-, -C(=O)- y -C(=S)-;

25 'm' se selecciona entre 0, 1, 2 y 3;

R^5 se selecciona entre hidrógeno, halógeno, alquilo sustituido o sin sustituir, arilo sustituido o sin sustituir, heteroarilo sustituido o sin sustituir, cicloalquilo sustituido o sin sustituir, heterociclilo sustituido o sin sustituir, $(R^7)(R^8)N-$, y $R^{7c}C(=O)-$;

30 R^6 se selecciona entre hidrógeno, alquilo sustituido o sin sustituir, cicloalquilo sustituido o sin sustituir, y $R^{7c}C(=O)-$;

35 R^7 y R^8 se seleccionan independientemente entre hidrógeno, alquilo sustituido o sin sustituir, arilo sustituido o sin sustituir, heteroarilo sustituido o sin sustituir, cicloalquilo sustituido o sin sustituir, y heterociclilo sustituido o sin sustituir;

R^{7a} , R^{8a} , y R^9 se seleccionan independientemente entre hidrógeno, alquilo sustituido o sin sustituir, y cicloalquilo sustituido o sin sustituir;

40 R^{7b} se selecciona entre alquilo sustituido o sin sustituir, y cicloalquilo sustituido o sin sustituir;

R^{7c} se selecciona entre alquilo sustituido o sin sustituir, arilo sustituido o sin sustituir, heteroarilo sustituido o sin sustituir, cicloalquilo sustituido o sin sustituir, y heterociclilo sustituido o sin sustituir;

45 los sustituyentes de "alquilo" y "alqueno" se seleccionan entre el grupo que consiste en oxo, halógeno, nitro, ciano, perhaloalquilo, cicloalquilo sustituido o sin sustituir, cicloalqueno sustituido o sin sustituir, arilo sustituido o sin sustituir, heteroarilo sustituido o sin sustituir, heterociclilo sustituido o sin sustituir, $R^{10}A^1-$, $R^{10a}SO_2-$, $R^{10a}OC(=O)-$, $R^{10a}C(=O)O-$, $R^{10}N(H)C(=O)-$, $R^{10}N(\text{alquil})C(=O)-$, $R^{10a}C(=O)N(H)-$, $R^{10}N(H)-$, $R^{10}N(\text{alquil})-$, $R^{10}N(H)C(=A^1)N(H)-$, y $R^{10}N(\text{alquil})C(=A^1)N(H)-$;

50 los sustituyentes de "cicloalquilo" y "cicloalqueno" se seleccionan entre el grupo que consiste en oxo, halógeno, nitro, ciano, alquilo sustituido o sin sustituir, alqueno sustituido o sin sustituir, perhaloalquilo, arilo sustituido o sin sustituir, heteroarilo sustituido o sin sustituir, heterociclilo sustituido o sin sustituir, $R^{10b}A^1-$, $R^{10a}SO_2-$, $R^{10a}C(=O)-$, $R^{10a}OC(=O)-$, $R^{10a}C(=O)O-$, $R^{10}(H)NC(=O)-$, $R^{10}N(\text{alquil})C(=O)-$, $R^{10a}C(=O)N(H)-$, $R^{10}(H)N-$, $R^{10}(\text{alquil})N-$, $R^{10}(H)NC(=A^1)N(H)-$, y $R^{10}(\text{alquil})NC(=A^1)N(H)-$;

55 los sustituyentes de "arilo" se seleccionan entre el grupo que consiste en halógeno, nitro, ciano, hidroxilo, alquilo sustituido o sin sustituir, alqueno sustituido o sin sustituir, perhaloalquilo, cicloalquilo sustituido o sin sustituir, cicloalqueno sustituido o sin sustituir, heterociclo sustituido o sin sustituir, alquil-O-, perhaloalquil-O-, alquil(alquil)N-, alquil(H)N-, H_2N- , alquil-SO₂-, perhaloalquil-SO₂-, alquil-C(=O)N(alquil)-, alquil-C(=O)N(H)-, alquil(alquil)NC(=O)-, alquil(H)NC(=O)-, $H_2NC(=O)-$, alquil(alquil)NSO₂-, alquil(H)NSO₂-, y H_2NSO_2- ;

65 los sustituyentes de "heteroarilo" se seleccionan entre el grupo que consiste en halógeno, nitro, ciano, hidroxilo, alquilo sustituido o sin sustituir, alqueno sustituido o sin sustituir, perhaloalquilo, cicloalquilo sustituido o sin sustituir, cicloalqueno sustituido o sin sustituir, heterociclo sustituido o sin sustituir, alquil-O-, perhaloalquil-O-, alquil(alquil)N-, alquil(H)N-, H_2N- , alquil-SO₂-, perhaloalquil-SO₂-, alquil-C(=O)N(alquil)-, alquil-C(=O)N(H)-,

alquil(alquil)NC(=O)-, alquil(H)NC(=O)-, H₂NC(=O)-, alquil(alquil)NSO₂-, alquil(H)NSO₂-, y H₂NSO₂-;

los sustituyentes en un carbono de anillo de "heterociclo" se seleccionan entre el grupo que consiste en halógeno, nitro, ciano, oxo, alquilo sustituido o sin sustituir, alqueno sustituido o sin sustituir, perhaloalquilo, cicloalquilo sustituido o sin sustituir, cicloalqueno sustituido o sin sustituir, arilo sustituido o sin sustituir, heteroarilo sustituido o sin sustituir, heterociclilo sustituido o sin sustituir, alquilo sustituido o sin sustituir, R^{10b}A¹-, R^{10a}OC(=O)-, R^{10a}C(=O)O-, R¹⁰(H)NC(=O)-, R¹⁰N(alquil)C(=O)-, R^{10a}C(=O)N(H)-, R¹⁰(H)N-, R¹⁰(alquil)N-, R¹⁰(H)NC(=A¹)N(H)-, y R¹⁰(alquil)NC(=A¹)N(H)-;

los sustituyentes en un nitrógeno de anillo de "heterociclo" se seleccionan entre el grupo que consiste en alquilo sustituido o sin sustituir, alqueno sustituido o sin sustituir, cicloalquilo sustituido o sin sustituir, cicloalqueno sustituido o sin sustituir, arilo sustituido o sin sustituir, heteroarilo sustituido o sin sustituir, R^{10a}SO₂-, R^{10a}C(=O)-, R^{10a}OC(=O)-, R¹⁰(H)NC(=O)-, y R¹⁰N(alquil)C(=O)-;

el "sistema cíclico de 5 a 8 miembros" está sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en halógeno, nitro, ciano, arilo, heteroarilo, alquilo, alqueno, alquino, R^{10a}C(=O)-, R^{10a}SO₂-, R^{10b}A¹-, R^{10a}OC(=O)-, R^{10a}C(=O)O-, (R¹⁰)(H)NC(=O)-, (R¹⁰)(alquil)NC(=O)-, R^{10a}C(=O)N(H)-, (R¹⁰)(H)N-, (R¹⁰)(alquil)N-, (R¹⁰)(H)NC(=A¹)N(H)-, y (R¹⁰)(alquil)NC(=A¹)N(H)-;

R¹⁰ se selecciona entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, alqueno, cicloalquilo, cicloalqueno, arilo, heteroarilo, y heterociclilo;

R^{10a} se selecciona entre el grupo que consiste en alquilo, alqueno, perhaloalquilo, cicloalquilo, cicloalqueno, arilo, heteroarilo, y heterociclilo;

R^{10b} se selecciona entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, alqueno, perhaloalquilo, cicloalquilo, cicloalqueno, arilo, heteroarilo, y heterociclilo;

A¹ se selecciona entre S y O.

Cuando se indica un intervalo del número de átomos en una estructura (por ejemplo, un alquilo, alquilamino C₁₋₁₂, C₁₋₈, C₁₋₆, o C₁₋₄, etc.), se contempla especialmente que también se pueda usar cualquier subintervalo o número individual de átomos de carbono que entre dentro del intervalo indicado. De ese modo, por ejemplo, la enumeración de un intervalo de 1-8 átomos de carbono (por ejemplo, C_{1-C₈}), 1-6 átomos de carbono (por ejemplo, C_{1-C₆}), 1-4 átomos de carbono (por ejemplo, C_{1-C₄}), 1-3 átomos de carbono (por ejemplo, C_{1-C₃}), o 2-8 átomos de carbono (por ejemplo, C_{2-C₈}) que se use con respecto a cualquier grupo químico (por ejemplo, alquilo, alquilamino, etc.) al que se hace referencia en el presente documento incluye y describe específicamente 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, y/o 12 átomos de carbono, según sea apropiado, así como cualquier subintervalo de los mismos (por ejemplo, 1-2 átomos de carbono, 1-3 átomos de carbono, 1-4 átomos de carbono, 1-5 átomos de carbono, 1-6 átomos de carbono, 1-7 átomos de carbono, 1-8 átomos de carbono, 1-9 átomos de carbono, 1-10 átomos de carbono, 1-11 átomos de carbono, 1-12 átomos de carbono, 2-3 átomos de carbono, 2-4 átomos de carbono, 2-5 átomos de carbono, 2-6 átomos de carbono, 2-7 átomos de carbono, 2-8 átomos de carbono, 2-9 átomos de carbono, 2-10 átomos de carbono, 2-11 átomos de carbono, 2-12 átomos de carbono, 3-4 átomos de carbono, 3-5 átomos de carbono, 3-6 átomos de carbono, 3-7 átomos de carbono, 3-8 átomos de carbono, 3-9 átomos de carbono, 3-10 átomos de carbono, 3-11 átomos de carbono, 3-12 átomos de carbono, 4-5 átomos de carbono, 4-6 átomos de carbono, 4-7 átomos de carbono, 4-8 átomos de carbono, 4-9 átomos de carbono, 4-10 átomos de carbono, 4-11 átomos de carbono, y/o 4-12 átomos de carbono, etc., según sea apropiado).

En cualquiera de las realizaciones de la invención descritas anteriormente, D se selecciona entre el grupo que consiste en CH, C(alquilo), y N.

En cualquiera de las realizaciones de la invención descritas anteriormente, E se selecciona entre -S y -N(alquil)-.

En cualquiera de las realizaciones de la invención descritas anteriormente, R¹ se selecciona preferentemente como alquilo sustituido o sin sustituir.

En cualquiera de las realizaciones de la invención descritas anteriormente, R² se selecciona preferentemente entre alquilo sustituido o sin sustituir y heterociclilo sustituido o sin sustituir.

En cualquiera de las realizaciones descritas anteriormente, R³ se selecciona preferentemente entre halógeno, R^{7a}A¹-, y (R^{7a})(R^{8a})N-; y n se selecciona preferentemente entre 0 y 1.

En cualquiera de las realizaciones descritas anteriormente, m se selecciona preferentemente como 0.

En cualquiera de las realizaciones descritas anteriormente D se selecciona entre CH, C(alquilo), y N; E se selecciona entre -S- y -N(alquil)-; R¹ se selecciona preferentemente como alquilo sustituido o sin sustituir; R² se selecciona

preferentemente entre alquilo sustituido o sin sustituir y heterociclilo sustituido o sin sustituir; R^3 se selecciona preferentemente entre halógeno, $R^{7a}A^1$ -, y $(R^{7a})(R^{8a})N$ -; n se selecciona preferentemente entre 0 y 1; y m se selecciona preferentemente como 0.

5 Los términos generales usados en la fórmula se pueden definir como sigue a continuación; sin embargo, el significado indicado no se debería interpretar como limitante del ámbito del término por sí mismo.

10 El término "alquilo", como se usa en el presente documento, significa un hidrocarburo de cadena lineal o ramificada que contiene de 1 a 20 átomos de carbono. Preferentemente, la cadena de alquilo puede contener de 1 a 10 átomos de carbono. Más preferentemente, la cadena de alquilo puede contener hasta 6 átomos de carbono. Algunos ejemplos representativos de alquilo incluyen, pero no se limitan a, metilo, etilo, n-propilo, iso-propilo, n-butilo, sec-butilo, iso-butilo, terc-butilo, n-pentilo, isopentilo, neopentilo y n-hexilo.

15 El término "alquenilo" como se usa en el presente documento, significa un grupo "alquilo" como se ha definido anteriormente en el presente documento que contiene de 2 a 20 átomos de carbono y que contiene al menos un doble enlace. Algunos ejemplos representativos de alquenilo incluyen, pero no se limitan a, pent-2-enilo, hex-3-enilo, alilo, vinilo, etc.

20 El término "alquinilo" como se usa en el presente documento, significa un grupo "alquilo" como se ha definido anteriormente en el presente documento que contiene de 2 a 20 átomos de carbono y que contiene al menos un triple enlace. Algunos ejemplos representativos de alquinilo incluyen, pero no se limitan a, pent-2-inilo, hex-3-inilo, acetileno, etc.

25 El "alquilo", "alquenilo" o "alquinilo", como se ha definido anteriormente en el presente documento, puede estar sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que comprende oxo, halógeno, nitro, ciano, arilo, hereroarilo, cicloalquilo, $R^{10a}SO_2$ -, $R^{10}A^1$ -, $R^{10a}OC(=O)$ -, $R^{10a}C(=O)O$ -, $(R^{10})(H)NC(=O)$ -, $(R^{10})(alquil)NC(=O)$ -, $R^{10a}C(=O)N(H)$ -, $(R^{10})(H)N$ -, $(R^{10})(alquil)N$ -, $(R^{10})(H)NC(=A^1)N(H)$ -, y $(R^{10})(alquil)NC(=A^1)N(H)$ -; en los que R^{10} se selecciona entre hidrógeno, alquilo, alquenilo, alquinilo, arilo, heteroarilo, cicloalquilo y heterociclilo; A^1 se selecciona entre S y O; y R^{10a} se selecciona entre alquilo, alquenilo, alquinilo perhaloalquilo, arilo, heteroarilo, cicloalquilo y heterociclilo.

30 El término "perhaloalquilo" usado en el presente documento significa un grupo alquilo como se ha definido anteriormente en el presente documento en el que todos los átomos de hidrógeno de dicho grupo alquilo están sustituidos con halógeno. El grupo perhaloalquilo se muestra a modo de ejemplo como trifluorometilo, pentafluoroetilo y similares.

35 El término "cicloalquilo" como se usa en el presente documento, significa un sistema de anillos monocíclico, bicíclico, o tricíclico no aromático que contiene de 3 a 14 átomos de carbono, preferentemente un anillo de cicloalquilo monocíclico que contiene de 3 a 6 átomos de carbono. Algunos ejemplos de sistemas de anillos monocíclicos incluyen ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo y ciclooctilo. Los sistemas de anillos bicíclicos también se muestran a modo de ejemplo mediante un sistema de anillos monocíclico con puente en el que dos átomos de carbono no adyacentes del anillo monocíclico están unidos mediante un puente de alquileo. Algunos ejemplos representativos de sistemas de anillos bicíclicos incluyen, pero no se limitan a, biciclo[3.1.1]heptano, biciclo[2.2.1]heptano, biciclo[2.2.2]octano, biciclo[3.2.2]nonano, biciclo[3.3.1]nonano, y biciclo[4.2.1]nonano, biciclo[3.3.2]decano, biciclo[3.1.0]hexano, biciclo[4.1.0]heptano, biciclo[3.2.0]heptano, octahidro-1H-indeno. Los sistemas de anillos tricíclicos también se muestran a modo de ejemplo mediante un sistema de anillos bicíclico en el que dos átomos de carbono adyacentes del anillo bicíclico están unidos mediante un enlace o un puente de alquileo. Algunos ejemplos representativos de sistemas de anillos tricíclicos incluyen, pero no se limitan a, triciclo[3.3.1.0^{3,7}]nonano y triciclo[3.3.1.1^{3,7}]decano (adamantano). El término cicloalquilo también incluye sistemas espiránicos en los que uno de los anillos está anillado en un átomo de carbono individual. Tales sistemas de anillos se muestran a modo de ejemplo mediante espiro[2.5]octano, espiro[4.5]decano, espiro[biciclo[4.1.0]heptano-2,1'-ciclopentano], hexahidro-2'H-espiro[ciclopropano-1.1'-pentaleno].

40 El "cicloalquilo" que se ha definido anteriormente en el presente documento puede estar sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que comprende oxo, halógeno, nitro, ciano, arilo, hereroarilo, alquilo, alquenilo, alquinilo, $R^{10a}C(=O)$ -, $R^{10a}SO_2$ -, $R^{10}A^1$ -, $R^{10a}OC(=O)$ -, $R^{10a}C(=O)O$ -, $(R^{10})(H)NC(=O)$ -, $(R^{10})(alquil)NC(=O)$ -, $R^{10a}C(=O)N(H)$ -, $(R^{10})(H)N$ -, $(R^{10})(alquil)N$ -, $(R^{10})(H)NC(=A^1)N(H)$ -, y $(R^{10})(alquil)NC(=A^1)N(H)$ -; en los que R^{10} se selecciona entre hidrógeno, alquilo, alquenilo, alquinilo, arilo, heteroarilo, cicloalquilo y heterociclilo; A^1 se selecciona entre S y O; y R^{10a} se selecciona entre alquilo, alquenilo, alquinilo, perhaloalquilo, arilo, heteroarilo, cicloalquilo y heterociclilo.

45 El término "arilo" se refiere a un sistema de anillos de hidrocarburo aromático monocíclico, bicíclico o tricíclico monovalente. Algunos ejemplos de grupos arilo incluyen fenilo, naftilo, antraceno, fluorenilo, indenilo, azuleno, y similares. El grupo arilo también incluye hidrocarburos aromáticos bicíclicos y tricíclicos parcialmente saturados tales como tetrahidronaftaleno. Dicho grupo arilo también incluye anillos de arilo condensados con anillos de heteroarilo o heterocíclicos tales como 2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-6-ilo, 2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-5-ilo, 2,3-dihidro-

benzofuran-5-ilo, 2,3-dihidro-benzofuran-4-ilo, 2,3-dihidro-benzofuran-6-ilo, 2,3-dihidro-benzofuran-6-ilo, 2,3-dihidro-1H-indol-5-ilo, 2,3-dihidro-1H-indol-4-ilo, 2,3-dihidro-1H-indol-6-ilo, 2,3-dihidro-1H-indol-7-ilo, benzo[1,3]dioxol-4-ilo, benzo[1,3]dioxol-5-ilo, 1,2,3,4-tetrahidroquinolinilo, 1,2,3,4-tetrahidroisoquinolinilo, 2,3-dihidrobenzotien-4-ilo, 2-oxoindolin-5-ilo.

5 El "arilo" que se ha definido anteriormente en el presente documento puede estar sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que comprende halógeno, nitro, ciano, hidroxilo, alquilo C₁ a C₆, alquenilo C₂ a C₆, alquinilo C₂ a C₆, cicloalquilo C₃ a C₆, heterociclo de 3 a 6 miembros, perhaloalquilo C₁ a C₆, alquil-O-, alquenil-O-, alquinil-O-, perhaloalquil-O-, alquil-N(alquil)-, alquil-N(H)-, H₂N-, alquil-SO₂-, perhaloalquil-SO₂-alquil-C(=O)N(alquil)-, alquil-C(=O)N(H)-, alquil-N(alquil)C(=O)-, alquil-N(H)C(=O)-, H₂NC(=O)-, alquil-N(alquil)SO₂-, alquil-N(H)SO₂-, y H₂NSO₂-.

15 El término "heteroarilo" se refiere a un sistema de anillos monocíclico, bicíclico, o tricíclico de 5-14 miembros que tiene 1-4 heteroátomos en el anillo seleccionados entre O, N o S, y siendo carbono el resto de átomos de anillo (con los átomos de hidrógeno apropiados a menos que se indique otra cosa), en el que al menos un anillo del sistema de anillos es aromático. Los grupos heteroarilo pueden estar sustituidos o sin sustituir con uno o más sustituyentes. En una realización, 0, 1, 2, 3 o 4 átomos de cada anillo de un grupo heteroarilo pueden estar sustituidos con un sustituyente. Algunos ejemplos de grupos heteroarilo incluyen piridilo, 1-oxo-piridilo, furanilo, tienilo, pirrolilo, oxazolilo, oxadiazolilo, imidazolilo, tiazolilo, isoxazolilo, quinolinilo, pirazolilo, isotiazolilo, piridazinilo, pirimidinilo, pirazinilo, triazinilo, triazolilo, tiadiazolilo, isoquinolinilo, benzoxazolilo, benzofuranilo, indolizínilo, imidazopiridilo, tetrazolilo, benzoimidazolilo, benzotiazolilo, benzotiadiazolilo, benzoxadiazolilo, indolilo, azaindolilo, imidazopiridilo, quinazolinilo, purinilo, pirrolo[2.3]pirimidinilo, pirazolo[3,4]pirimidinilo, y benzo(b)tienilo, 2,3-tiadiazolilo, 1H-pirazolo[5,1-c]-1,2,4-triazolilo, pirrolo[3,4-d]-1,2,3-triazolilo, ciclopentatriazolilo, 3H-pirrolo[3,4-c] isoxazolilo y similares.

25 El "heteroarilo" que se ha definido anteriormente en el presente documento puede estar sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que comprende halógeno, nitro, ciano, hidroxilo, alquilo C₁ a C₆, alquenilo C₂ a C₆, alquinilo C₂ a C₆, cicloalquilo C₃ a C₆, heterociclo de 3 a 6 miembros, perhaloalquilo C₁ a C₆, alquil-O-, alquenil-O-, alquinil-O-, perhaloalquil-O-, alquil-N(alquil)-, alquil-N(H)-, H₂N-, alquil-SO₂-, perhaloalquil-SO₂- alquil-C(=O)N(alquil)-, alquil-C(=O)N(H)-, alquil-N(alquil)C(=O)-, alquil-N(H)C(=O)-, H₂NC(=O)-, alquil-N(alquil)SO₂-, alquil-N(H)SO₂-, y H₂NSO₂-.

35 El término "heterociclo" o "heterocíclico" como se usa en el presente documento, significa un grupo "cicloalquilo" en el que se reemplazan uno o más átomos de carbono por -O-, -S-, -S(O₂)-, -S(O)-, -N(R^m)-, -Si(R^m)Rⁿ-, en los que, R^m y Rⁿ se seleccionan independientemente entre hidrógeno, alquilo, alquenilo, alquinilo, arilo, heteroarilo, cicloalquilo, y heterociclilo. El heterociclo puede estar conectado al resto molecular principal a través de cualquier átomo de carbono o cualquier átomo de nitrógeno contenido en el heterociclo. Algunos ejemplos representativos de heterociclo monocíclico incluyen, pero no se limitan a, azetidínilo, azepánilo, aziridinilo, diazepánilo, 1,3-dioxanilo, 1,3-dioxolanilo, 1,3-ditilanilo, 1,3-ditianilo, imidazolinilo, imidazolidinilo, isotiazolinilo, isotiazolidinilo, isoxazolinilo, isoxazolidinilo, morfolinilo, oxadiazolinilo, oxadiazolidinilo, oxazolinilo, oxazolidinilo, piperazinilo, piperidinilo, piranilo, pirazolinilo, pirazolidinilo, pirrolinilo, pirrolidinilo, tetrahidrofuranilo, tetrahidrotienilo, tiadiazolinilo, tiadiazolidinilo, tiazolinilo, tiazolidinilo, tiomorfolinilo, 1,1-dioxidotiomorfolinilo (tiomorfolina sulfona), tiopiranilo y tritanilo. Algunos ejemplos representativos de heterociclo bicíclico incluyen, pero no se limitan a 1,3-benzodioxolilo, 1,3-benzoditiolilo, 2,3-dihidro-1,4-benzodioxinilo, 2,3-dihidro-1-benzofuranilo, 2,3-dihidro-1-benzotienilo, 2,3-dihidro-1H-indolilo y 1,2,3,4-tetrahidroquinolinilo. El término heterociclo también incluyen sistemas heterocíclicos con puente tales como azabiciclo[3.2.1]octano, azabiciclo[3.3.1]nonano y similares.

50 El grupo "heterociclilo" puede estar sustituido en los carbonos de anillo con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que comprende oxo, halógeno, nitro, ciano, arilo, heteroarilo, alquilo, alquenilo, alquinilo, R^{10a}A¹-, R^{10a}OC(=O)-, R^{10a}C(=O)O-, (R¹⁰)(H)NC(=O)-, (R¹⁰)(alquil)NC(O)-, R^{10a}C(=O)N(H)-, (R¹⁰)(H)N-, (R¹⁰)(alquil)N-, (R¹⁰)(H)NC(=A¹)N(H)-, y (R¹⁰)(alquil)NC(=A¹)N(H)-; en los que R¹⁰ se selecciona entre hidrógeno, alquilo, alquenilo, alquinilo, arilo, heteroarilo, cicloalquilo y heterociclilo; A¹ se selecciona entre S y O; y R^{10a} se selecciona entre alquilo, alquenilo, alquinilo, perhaloalquilo, arilo, heteroarilo, cicloalquilo y heterociclilo.

55 El grupo "heterociclilo" puede estar sustituido además en el nitrógeno o nitrógenos de anillo con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que comprende arilo, heteroarilo, alquilo, alquenilo, alquinilo, R^{10a}C(=O)-, R^{10a}SO₂-, R^{10a}OC(=O)-, (R¹⁰)(H)NC(=O)-, (R¹⁰)(alquil)NC(=O)-; en los que R¹⁰ se selecciona entre hidrógeno, alquilo, alquenilo, alquinilo, arilo, heteroarilo, cicloalquilo y heterociclilo; R^{10a} se selecciona entre alquilo, alquenilo, alquinilo, perhaloalquilo, arilo, heteroarilo, cicloalquilo y heterociclilo.

60 El término "oxo" significa un oxígeno divalente (=O) unido al grupo principal. Por ejemplo, un oxo unido a un carbono forma un carbonilo, un oxo sustituido en ciclohexano forma una ciclohexanona, y similares.

65 El término "anillado" significa que el sistema de anillos en consideración está anillado a otro anillo en un átomo de carbono del sistema cíclico o a través de un enlace del sistema cíclico como en el caso de sistemas de anillos condensados o espiránicos.

El término "con puente" significa que el sistema de anillos en consideración contiene un puente de alqueno que tiene de 1 a 4 unidades de metileno que unen dos átomos de anillo no adyacentes.

Un compuesto, sus estereoisómeros, racematos, y sales farmacéuticamente aceptables como se ha descrito anteriormente en el presente documento en el que el compuesto de fórmula general (I) se selecciona entre:

2'-Metoxi-5'-(3-metil-5-propioniltiofen-2-il)-[1, 1'-bifenil]-4-sulfonamida (Compuesto 1);

2'-cloro-5'-(3-metil-5-propioniltiofen-2-il)-[1,1'-bifenil]-4-sulfonamida (Compuesto 2);

3'-(3-metil-5-propioniltiofen-2-il)-[1,1'-bifenil]-4-sulfonamida (Compuesto 3);

2'-(dimetilamino)-5'-(3-metil-5-propioniltiofen-2-il)-[1,1'-bifenil]-4-sulfonamida (Compuesto 4);

2'-metoxi-5'-(4-metil-2-(piperidina-1-carbonil)tiazol-5-il)-[1,1'-bifenil]-4-sulfonamida (Compuesto 5);

2'-metoxi-5'-(4-metil-2-(pirrolidina-1-carbonil)tiazol-5-il)-[1,1'-bifenil]-4-sulfonamida (Compuesto 6);

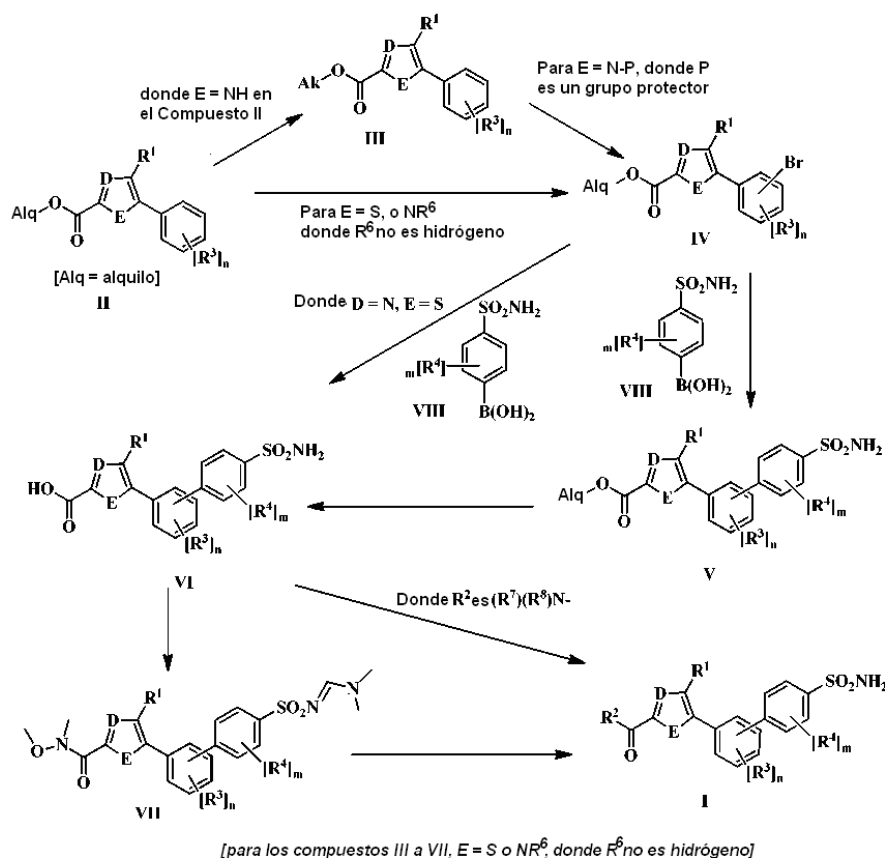
2'-cloro-5'-(4-metil-2-(pirrolidina-1-carbonil)tiazol-5-il)-[1,1'-bifenil]-4-sulfonamida (Compuesto 7);

2'-metoxi-5'-(4-metil-2-propioniltiazol-5-il)-[1,1'-bifenil]-4-sulfonamida (Compuesto 8);

5'-(3,4-dimetil-5-propioniltiofen-2-il)-2'-metoxi-[1,1'-bifenil]-4-sulfonamida (Compuesto 9);

5'-(1,3-dimetil-5-propionil-1H-pirrol-2-il)-2'-metoxi-[1,1'-bifenil]-4-sulfonamida (Compuesto 10).

De acuerdo con otro aspecto de la presente invención, los compuestos de fórmula general (I) en los que todos los símbolos son como se han definido anteriormente, se prepararon mediante los métodos que se describen a continuación. Sin embargo, la invención no se limita a estos métodos; los compuestos también se pueden preparar usando procedimientos descritos para compuestos relacionados estructuralmente en la bibliografía.



ESQUEMA - 1

El Esquema 1 proporciona una ruta para la preparación del compuesto de la fórmula (I), donde R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , m, n, D y E son iguales que como se ha definido anteriormente, a partir de un compuesto de fórmula (II), donde R^1 , R^3 , n, E y D son iguales que como se ha definido en la fórmula genérica (I).

5 El compuesto de fórmula (II) se puede preparar mediante los procedimientos descritos en la bibliografía tales como los documentos de Patente US 5.608.082, WO 2007/092751, Organic Letters, 9, 25, 2007, 5191-5194; los documentos de Patente WO 2006/89076, WO 2005/42540, WO 2008/036541, o métodos bien conocidos por los expertos en la materia.

10 El compuesto de fórmula (II), donde E se selecciona entre S y NR^6 , donde R^6 es alquilo sustituido o sin sustituir, cicloalquilo sustituido o sin sustituir, o $R^7C(=O)-$, D se selecciona entre CR^5 y N, y R^1 , R^3 y n son como se han definido en la fórmula general (I), tras bromación da el compuesto de fórmula IV, donde todos los símbolos son los mismos que se han definido anteriormente para el compuesto de fórmula II.

15 El compuesto de fórmula (II), donde E es NR^6 , donde R^6 hidrógeno, y R^3 , n y D son iguales que como se ha definido en la fórmula genérica (I), se hace reaccionar con un reactivo protector de amino adecuado como se describe en Greene y Wuts (Protective groups in Organic Synthesis, Wiley & Sons, 1999) para obtener el compuesto de fórmula (III), donde E es N-P, donde P es un grupo protector, y R^3 , n y D son iguales que como se ha definido en la fórmula genérica (I). Los grupos protectores 'P', se pueden seleccionar entre, pero no se limitan a, terc-butoxicarbonilo (Boc),
20 benciloxicarbonilo (Cbz), bencilo (Bn), acetilo y trifluoroacetilo.

El compuesto de fórmula (III), donde E es P, donde P es un grupo protector, y R^1 , R^3 , n y D son iguales que como se ha definido en la fórmula genérica (I), tras bromación da el compuesto de fórmula (IV), donde E es P, donde P es un grupo protector, y R^1 , R^3 , n y D son iguales que como se define en la fórmula genérica (I). La bromación se puede
25 llevar a cabo en condiciones usadas generalmente en química orgánica sintética usando agentes de bromación tales como N-bromosuccinimida, bromo, tribromuro de fósforo y tribromuro de aluminio. Los inventores han llevado a cabo la bromación usando bromo en ácido acético.

Alternativamente, el compuesto de bromo de fórmula (IV), donde todos los símbolos son los mismos que se han
30 definido anteriormente se puede preparar por reducción del grupo nitro del correspondiente nitroderivado del compuesto de fórmula (II) o (III) en un grupo amino usando el procedimiento proporcionado en Tetrahedron, 2008, 64, 6406-6414. Dicho grupo amino se puede convertir a continuación en un compuesto de diazonio usando condiciones aplicadas habitualmente para diazotación, es decir, por tratamiento del correspondiente aminocompuesto con nitrito, por ejemplo, nitrito de terc-butilo. A continuación, el diazocompuesto se puede tratar
35 posteriormente con haluro de cobre, preferentemente bromuro de cobre(II) o bromoformo para obtener el compuesto de fórmula (IV) en condiciones convencionales de Sandmeyer como se proporciona en el documento de Patente WO 2007/125934.

El compuesto de fórmula (IV), donde R^1 , R^3 y n son iguales que como se ha definido la fórmula general (I), y D es
40 CR^5 , y E es S o NR^6 , donde R^6 es P, alquilo sustituido o sin sustituir, cicloalquilo sustituido o sin sustituir, o $R^7C(=O)-$, se sometió a acoplamiento de Suzuki con el compuesto de fórmula (VIII), donde R^4 y m son como se han definido en la fórmula general (I), para obtener compuesto de fórmula (V), donde R^1 , R^3 , R^4 , m y n son iguales que como se han definido en la fórmula general (I), y D es CR^5 , y E es S o NR^6 , donde R^6 es P, alquilo sustituido o sin sustituir, cicloalquilo sustituido o sin sustituir, o $R^7C(=O)-$. El acoplamiento de Suzuki se puede llevar a cabo en
45 diferentes condiciones de acoplamiento con ácidos borónicos y ésteres borónicos bien conocidos en la técnica. Preferentemente, el acoplamiento de Suzuki se lleva a cabo en una mezcla de agua, etanol, metanol y tolueno en presencia de una base tal como fosfato potásico, carbonato potásico o similar, y un catalizador de paladio tal como tetraquis(trifenilfosfina)paladio(0) a una temperatura de aproximadamente 50 °C o una temperatura superior. El ácido borónico usado en esta reacción se puede preparar mediante métodos bien conocidos en la técnica por hidrólisis del correspondiente boronato. Los boronatos están generalmente disponibles en el mercado. Además, tales boronatos
50 también se pueden preparar por reacción de un yodo o bromocompuesto apropiado con un alquil litio tal como butil litio y a continuación reacción con un éster de borato o mediante métodos bien conocidos en la técnica (documento de Patente EP 1 012 142; artículo de revisión de N. Miyaura y A. Suzuki, Chem. Rev., 1995, 95, 2547).

La hidrólisis del compuesto de fórmula (V) dio el compuesto de fórmula (VI), donde R^1 , R^3 , R^4 , m, n, D y E son
55 iguales que como se ha definido anteriormente para el compuesto de fórmula (V). La hidrólisis del éster se puede llevar a cabo usando un procedimiento convencional usado generalmente en química orgánica sintética o bien conocido en la técnica con reactivos tales como hidróxido sódico, hidróxido potásico, hidróxido de litio o similares en disolventes tales como agua, alcohol, THF o similares o mezclas de los mismos. Preferentemente, se usó para la
60 reacción solución acuosa de hidróxido sódico y etanol.

El compuesto de fórmula (IV), donde R^1 , R^3 y n son iguales que como se ha definido en la fórmula general (I), y E es S, y D es N como se obtiene en la etapa previa, en condiciones de Suzuki con el compuesto de fórmula (VIII) da directamente el compuesto de fórmula (VI).

65

Los compuestos de fórmula (VI) donde R^1 , R^3 , R^4 , m y n son iguales que como se ha definido anteriormente para el compuesto de fórmula (V), D es CR^5 , y E es S, se puede convertir en un cloruro de ácido usando cloruro de oxalilo en diclorometano y DMF seguido de reacción con clorhidrato de *N,O*-dimetilhidroxilamina en presencia de trietilamina en diclorometano para proporcionar los compuestos de fórmula (VII), donde R^1 , R^3 , R^4 , m y n son iguales que como se ha definido anteriormente para el compuesto de fórmula (V), y D es CR^5 , y E es S.

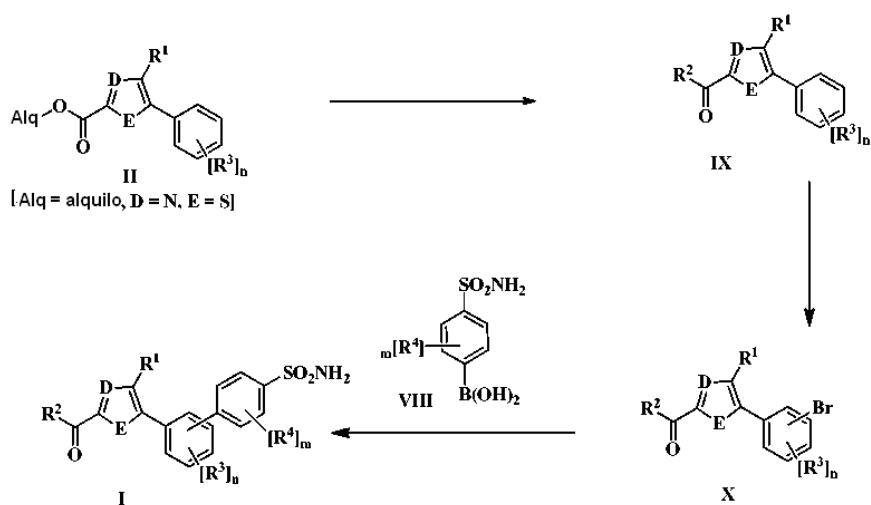
Los compuestos de fórmula (VI), donde R^1 , R^3 , R^4 , m y n son iguales que como se ha definido en el compuesto de fórmula (V), D es N cuando E es S, y D es CR^5 cuando E es NR^6 , se convirtieron en los compuestos de fórmula (VII) por reacción de acoplamiento seguida de protección de sulfonamida. La reacción de acoplamiento se puede llevar a cabo siguiendo las condiciones usadas generalmente para convertir ácidos carboxílicos en amidas. La reacción se puede llevar a cabo preferentemente con clorhidrato de *N,O*-dimetilhidroxilamina y trietilamina en DMF usando reactivos tales como clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (EDCI), hidrato de benzotriazol (HOBT) o similar. La protección de sulfonamida se puede llevar a cabo en condiciones conocidas por el experto en la materia o utilizando las enseñanzas proporcionadas en *Organic Preparations and Procedures International*, 2002, 37(5), 545-549. Los presentes inventores han protegido la sulfonamida usando dimetil acetal de *N,N*-dimetilformamida en presencia de DMF para proporcionar el compuesto de fórmula (VII).

El compuesto de fórmula (VII) se hace reaccionar con el reactivo de Grignard R^2MgX^1 donde R^2 es alquilo sustituido o sin sustituir, alqueno sustituido o sin sustituir, cicloalquilo sustituido o sin sustituir, heterociclilo sustituido o sin sustituir, y X^1 es un halógeno, para obtener los compuestos de fórmula I, en la que R^2 se selecciona entre alquilo sustituido o sin sustituir, alqueno sustituido o sin sustituir, cicloalquilo sustituido o sin sustituir, heterociclilo sustituido o sin sustituir. La reacción del compuesto de fórmula (VII) con R^2MgX^1 se puede llevar a cabo de acuerdo con el procedimiento dado en la bibliografía tal como *J. Med. Chem.*, 2009, 52, 3377.

Los compuestos de fórmula (I), donde R^6 se selecciona como hidrógeno, se pueden preparar por desprotección del grupo protector usado, siguiendo un procedimiento apropiado como se proporciona en *Greene y Wuts (Protective groups in Organic Synthesis, Wiley & Sons, 1999)*.

El compuesto de fórmula (VI) se hace reaccionar alternativamente con $(R^7)(R^8)NH$, $(R^7)(OR^{7b})NH$, o R^7OH , donde R^7 y R^8 son como se definen en la definición de R^2 en la fórmula general (I), para obtener el compuesto de fórmula (I), donde R^2 se selecciona entre el grupo que consiste en $(R^7)(R^8)N-$, $(R^7)(OR^{7b})N-$, y R^7O- , en los que R^7 y R^8 son como se definen en la definición de R^2 en la fórmula general (I). La reacción se llevó a cabo de acuerdo con las condiciones conocidas en la conversión de ácidos carboxílicos en amidas y ésteres como conoce el experto en la materia. La reacción se puede llevar a cabo en presencia disolventes, por ejemplo, DMF, THF, un hidrocarburo halogenado tal como cloroformo y diclorometano, un hidrocarburo aromático tal como xileno, benceno, tolueno, o mezclas de los mismos o similares, en presencia de una base adecuada tal como trietilamina, diisopropiletilamina, piridina o similar a una temperatura entre 0-50 °C usando reactivos tales como clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (EDCI), 1,3-diciclohexilcarbodiimida (DCC), y reactivos auxiliares tales como 1-hidroxí-7-azabenzotriazol (HOAT), hidrato de hidroxibenzotriazol (HOBT) o similar.

Se pueden introducir grupos cubiertos por R^1 en cualquiera de las etapas del esquema 1 usando un método general de transformación de grupo.



[para los compuestos IX, X, I, D = N, E = S, $R^2 = (R^7)(R^8)N-$, heterociclilo (punto de unión a través del nitrógeno)]

ESQUEMA - 2

El Esquema 2 proporciona una ruta para la preparación del compuesto de fórmula (I), donde R^2 es $(R^7)(R^8)N-$, heterociclo en el que el punto de unión es a través de nitrógeno, $D = N$, $E = S$, R^1 , R^3 , R^4 , m y n son iguales que como se ha descrito en el compuesto de fórmula (I), a partir del compuesto de fórmula (II) donde $D = N$ y $E = S$, R^1 , R^3 y n son iguales que como se ha definido en el compuesto de fórmula (I).

5 El compuesto de fórmula (II), donde $D = N$ y $E = S$, R^1 , R^3 y n son iguales que como se ha definido en el compuesto de fórmula (I), se pueden preparar mediante el procedimiento descrito en la bibliografía tal como el documento de Patente WO 2006/89076, o métodos bien conocidos por el experto en la materia.

10 El compuesto de fórmula (II) se hizo reaccionar con $(R^7)(R^8)NH$ o un heterociclilo que contiene al menos un nitrógeno en un disolvente orgánico tal como etanol a una temperatura que varía entre aproximadamente 20 °C y aproximadamente 100 °C para obtener los compuestos de fórmula (IX), donde R^2 es $(R^7)(R^8)N-$, $D = N$, $E = S$, y R^1 , R^3 y n son iguales que como se ha definido en el compuesto de fórmula (I).

15 El compuesto de fórmula (IX), que se obtuvo en la etapa previa se bromó además usando los procedimientos descritos anteriormente en el presente documento para obtener los compuestos de fórmula (X). El compuesto de fórmula (X) obtenido de ese modo se sometió además a acoplamiento de Suzuki con el compuesto de fórmula (VIII) usando los procedimientos descritos anteriormente en el presente documento para obtener el compuesto de fórmula (I).

20 La expresión "temperatura ambiente" representa cualquier temperatura que varía entre aproximadamente 20 °C y aproximadamente 40 °C, excepto que se haga mención específicamente de otro modo en la memoria descriptiva.

25 Los compuestos intermedios y los compuestos de la presente invención se pueden obtener en forma pura de una forma conocida por sí misma, por ejemplo, mediante retirada por destilación del disolvente al vacío y recristalización del residuo obtenido en un disolvente adecuado, tal como pentano, dietil éter, isopropil éter, cloroformo, diclorometano, acetato de etilo, acetona o sus combinaciones o sometiendo a uno de los métodos de purificación, tal como cromatografía en columna (por ejemplo, cromatografía ultrarrápida) en un material de soporte adecuado tal como alúmina o gel de sílice usando un eluyente tal como diclorometano, acetato de etilo, hexano, metanol, acetona y sus combinaciones. También se usa el método de LC-MS preparativa para la purificación de las moléculas que se describen en el presente documento.

35 Las sales del compuesto de fórmula (I) se pueden obtener por disolución del compuesto en un disolvente adecuado, por ejemplo en un hidrocarburo clorado, tal como cloruro de metilo o cloroformo o un alcohol alifático de bajo peso molecular, por ejemplo, etanol o isopropanol, que a continuación se hace reaccionar con el ácido o base deseados como se describe en Berge S.M. *et al.* "Pharmaceutical Salts, a review article in Journal of Pharmaceutical sciences", volumen 66, páginas 1-19 (1977) y en "Handbook of pharmaceutical salts properties, selection, and use" de P. H. Einrich Stahland Camille G.wermuth, Wiley VCH (2002). Por ejemplo, pueden ser una sal de un metal alcalino (por ejemplo, sodio o potasio), metal alcalinotérreo (por ejemplo, calcio), o una sal de amonio.

40 El compuesto de la invención o una composición del mismo se pueden administrar potencialmente en forma de una sal de adición de ácido, base neutralizada o adición, farmacéuticamente aceptable formada por reacción con ácidos inorgánicos, tales como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido perclórico, ácido nítrico, ácido tiocianico, ácido sulfúrico, y ácido fosfórico, y ácidos orgánicos tales como ácido fórmico, ácido acético, ácido propiónico, ácido glicólico, ácido láctico, ácido pirúvico, ácido oxálico, ácido malónico, ácido succínico, ácido maleico, y ácido fumárico, o por reacción con una base inorgánica, tal como hidróxido sódico, hidróxido potásico. La conversión en una sal se consigue por tratamiento del compuesto de base con al menos una cantidad estequiométrica de un ácido apropiado. Por lo general, la base libre se disuelve en un disolvente orgánico inerte tal como dietil éter, acetato de etilo, cloroformo, etanol, metanol, y similar, y se añade el ácido en un disolvente similar. La mezcla se mantiene a una temperatura adecuada (por ejemplo entre 0 °C y 50 °C). La sal resultante precipita espontáneamente o se puede extraer de la solución con disolvente menos polar. Puede tener implicaciones

55 Los estereoisómeros de los compuestos de fórmula (I) de la presente invención se pueden preparar mediante síntesis estereoespecífica o resolución del compuesto aquiral usando una amina, ácido o agente formador de complejos ópticamente activo, y separación de la sal/complejo diastereoisomérico mediante cristalización fraccionada o mediante cromatografía en columna.

60 El término "profármaco" representa un derivado de un compuesto, derivado que cuando se administra a animales de sangre caliente, por ejemplo seres humanos, se convierte en el compuesto (fármaco). La escisión hidrolítica enzimática y/o química de los compuestos de la presente invención se produce de un modo tal que se libera la forma de fármaco probada (fármaco de ácido carboxílico precursor), y el resto o restos separados siguen siendo no tóxicos o se metabolizan de un modo tal que se producen productos metabólicos no tóxicos. Por ejemplo, un ácido carboxílico se puede esterificar, por ejemplo, con un grupo metilo o etilo para producir un éster. Cuando se administra un éster a un sujeto, el éster se escinde, enzimática o no enzimáticamente, de forma reductora, oxidativa, o hidrolítica, para revelar un grupo aniónico. Un grupo aniónico se puede esterificar con restos (por ejemplo, ésteres de aciloximetilo) que se escinden para revelar un compuesto intermedio que se descompone posteriormente para

producir el compuesto activo.

Los profármacos se pueden preparar *in situ* durante el aislamiento y la purificación de los compuestos, o haciendo reaccionar por separado el compuesto purificado con un agente de derivatización adecuado. Por ejemplo, los grupos hidroxilo se pueden convertir en ésteres por tratamiento con un ácido carboxílico en presencia de un catalizador. Algunos ejemplos de restos de profármaco de alcohol escindibles incluyen restos de éster de alquilo inferior ramificado o sin ramificar, sustituido o sin sustituir, por ejemplo, ésteres de etilo, ésteres de alquenilo inferior, ésteres de dialquilamino inferior alquilo inferior, por ejemplo, éster de dimetilaminoetilo, ésteres de acilamino alquilo inferior, ésteres de aciloxi alquilo inferior (por ejemplo, éster de pivaloiloximetilo), ésteres de arilo, por ejemplo, éster de fenilo, ésteres de aril-alquilo inferior, por ejemplo, éster de bencilo, sustituido o sin sustituir, por ejemplo, con sustituyentes metilo, halo, o metoxi ésteres de arilo y aril-alquilo inferior, amidas, alquil inferior amidas, dialquil inferior amidas, e hidroxiamidas.

La modulación de los receptores nicotínicos colinérgicos, particularmente $\alpha 7$, puede proporcionar eficacia en una diversidad de estados cognitivos, desde preatención a atención y posteriormente memoria de trabajo, referencia y reconocimiento. Por lo tanto, la presente invención puede encontrar aplicación en el tratamiento y la profilaxis de multitud de patologías que incluyen, cualquiera o combinaciones de, esquizofrenia, trastorno esquizofreniforme, déficits cognitivos en esquizofrenia, trastorno psicótico breve, trastorno delirante, trastorno esquizoafectivo, trastorno psicótico compartido, trastorno de personalidad paranoide, trastorno de personalidad esquizoide, trastorno de personalidad esquizotípica, trastorno por déficit de atención, trastorno de hiperactividad por déficit de atención, depresión, depresión maníaca, trastorno depresivo mayor, trastorno por estrés postraumático, trastorno de ansiedad generalizada, síndrome de Tourette, trastorno ciclotímico, trastorno distímico, agorafobia, trastorno de pánico (con o sin agorafobia), fobias (incluyendo fobia social) y trastornos bipolares (Thomsen MS *et al.*, *Curr. Pharm. Des.*, 2010, 16, 323-343; Peng ZZ *et al.*, *Zhonghua Yi Xue Yi Chuan Xue Za Zhi*, 2008, 25, 154-158; Young JW *et al.*, *Eur. Neuropsychopharmacol.*, 2007, 17, 145-155; Martin LF *et al.*, *Am. J. Med. Genet., B Neuropsychiatr. Genet.*, 2007, 144B, 611-614; Martin LF *et al.*, *Psychopharmacology (Berl)*, 2004, 174, 54-64; Feher A *et al.*, *Dement. Geriatr. Cogn. Disord.*, 2009, 28, 56-62; Wilens TE *et al.*, *Biochem. Pharmacol.*, 2007, 74, 1212-1223; Verbois SL *et al.*, *Neuropharmacology*, 2003, 44, 224-233; Sanberg PR *et al.*, *Pharmacol. Ther.*, 1997, 74, 21-25). El sistema colinérgico, particularmente a través de nAChR $\alpha 7$ parece tener implicaciones en psicosis inducida por lesión cerebral traumática. El tratamiento crónico de nicotina ha mostrado atenuar el mismo. De ese modo, la presente invención también puede encontrar aplicación en el tratamiento de déficits de nAChR $\alpha 7$ colinérgico después de lesión cerebral traumática (Bennouna M *et al.*, *Encephale*, 2007, 33, 616-620; Verbois SL *et al.*, *Neuropharmacology*, 2003, 44, 224-233).

La modulación de receptores nicotínicos de ACh, particularmente el subtipo $\alpha 7$, también podría ayudar a complementar la regulación negativa de expresión y transmisión de receptores colinérgicos tal como en demencia, y también ralentizar el progreso de la enfermedad por reducción de la complejación e internalización de $\alpha 7$ - $\alpha \beta_{1-42}$ en AD y síndrome de Down (Nordberg A *et al.*, *Neurotox. Res.*, 2000, 2, 157-165; Haydar SN *et al.*, *Bioorg. Med. Chem.*, 2009, 17, 5247-5258; Deutsch SI *et al.*, *Clin. Neuropharmacol.*, 2003, 26, 277-283).

De forma apropiada, la presente invención puede encontrar aplicación en el tratamiento y la profilaxis de multitud de patologías que incluyen, cualquiera o combinaciones de, demencias debidas a enfermedad de Alzheimer, demencia con cuerpos de Lewy, síndrome de Down, traumatismo craneal, apoplejía, hipoperfusión, enfermedad de Parkinson, enfermedad de Huntington, enfermedades debidas a priones, parálisis supranuclear progresiva, terapia de radiación, tumores cerebrales, hidrocefalia a presión normal, hematoma subdural, infección por virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), déficit de vitaminas, hipotiroidismo, fármacos, alcohol, plomo, mercurio, aluminio, metales pesados, sífilis, enfermedad de Lyme, encefalitis viral, infección fúngica y criptococosis (Zhao X *et al.*, *Ann. N. Y. Acad. Sci.*, 2001, 939, 179-186; Perry E *et al.*, *Eur. J. Pharmacol.*, 2000, 393, 215-222; Harrington CR *et al.*, *Dementia*, 1994, 5, 215-228; Wang J *et al.*, *J. Neurosci. Res.*, 2010, 88, 807-815; Duris K *et al.*, *Stroke* 2011, 42(12), 3530-6). De ese modo, la presente invención también puede encontrar aplicación en la profilaxis y las medidas preventivas inmediatamente después de la identificación de la etapa temprana de una enfermedad neurodegenerativa tal como enfermedad de Alzheimer y enfermedad de Parkinson.

La modulación de los receptores nicotínicos de ACh, particularmente $\alpha 4\beta 2$, $\alpha 3\beta 4$ y $\alpha 7$, puede tener implicaciones en el desarrollo de terapias de adicción a nicotina, cannabis y prevención de recaída. Por lo tanto, la presente invención puede encontrar aplicación en la profilaxis o la terapia de adicción a nicotina, adicción a cannabis, y prevención de recaída de adicción a nicotina o cannabis. Además, la presente invención también puede proporcionar una terapia alternativa para pacientes de adicción que no responden al tratamiento, pacientes que tienen efectos secundarios intolerables en terapias de adicción o los que requieren terapias de mantenimiento a largo plazo (Kuzmin A *et al.*, *Psychopharmacology (Berl)*, 2009, 203, 99-108; Weiss RB *et al.*, *PLoS Genet.*, 2008, 4, e1000125; Solinas M *et al.*, *J. Neurosci.*, 2007, 27, 5615-5620; Ebbert JO *et al.*, *Patient. Prefer. Adherence*, 2010, 4, 355-362).

La presente invención también puede encontrar aplicación en el tratamiento y la profilaxis de multitud de afecciones de dolor, incluyendo, cualquiera o combinaciones de, dolor que surge de, sistema nervioso periférico (SNP), neuralgia postdiabética (PDN), neuralgia postherpética (PHN), esclerosis múltiple, enfermedad de Parkinson, dolor de la parte inferior de la espalda, fibromialgia, dolor postoperatorio, dolor agudo, dolor crónico, mononeuropatía,

esclerosis lateral primaria, parálisis pseudobulbar, parálisis muscular progresiva, parálisis bulbar progresiva, síndrome posterior a poliomielitis, polineuropatía inducida por diabetes, polineuropatía desmielinizante aguda (síndrome de Guillain-Barre), atrofia muscular espinal aguda (enfermedad de Werdnig-Hoffman) y neurodegeneración secundaria (Donnelly-Roberts DL *et al.*, J. Pharmacol. Exp. Ther., 1998, 285, 777-786; Rowley TJ *et al.*, Br. J. Anaesth., 2010, 105, 201-207; Bruchfeld A *et al.*, J. Intern. Med., 2010, 268, 94-101).

La presente invención también puede encontrar aplicación en el tratamiento y la profilaxis de una plétora de estados relacionados con inflamación y dolor que implican TNF- α y de ese modo proporcionar alivio sintomático en uno cualquiera o una combinación de, artritis reumatoide, enfermedades de reabsorción ósea, aterosclerosis, enfermedad inflamatoria del intestino, enfermedad de Crohn, inflamación, dolor por cáncer, degeneración muscular, osteoartritis, osteoporosis, colitis ulcerosa, rinitis, pancreatitis, espondilitis, síndrome de distrés respiratorio agudo (ARDS), inflamación de articulaciones, anafilaxis, lesión por isquemia reperusión, esclerosis múltiple, malaria cerebral, choque séptico, rechazo de injerto de tejido, traumatismo cerebral, síndrome por choque tóxico, infección por virus del herpes (VHS-1 y VHS-2), infección por herpes zoster, sepsis, fiebre, mialgias, asma, uveítis, dermatitis de contacto, enfermedad relacionada con la obesidad y endotoxemia (Giebelen IA T *et al.*, Shock, 2007, 27, 443-447; Pena G *et al.*, Eur. J. Immunol., 2010, 40, 2580-2589).

De ese modo la presente invención también proporciona una composición farmacéutica, que contiene los compuestos de fórmula general (I) como se ha definido anteriormente, sus formas tautoméricas, sus estereoisómeros, sus sales farmacéuticamente aceptables, sus polimorfos, sus solvatos, sus isómeros ópticos, sus clatratos y sus cocristales en combinación con los vehículos y diluyentes farmacéuticamente aceptables habituales y similares.

El vehículo (o excipiente) farmacéuticamente aceptable es preferentemente el que es químicamente inerte para el compuesto de la invención y el que no tiene ningún efecto secundario perjudicial o toxicidad en las condiciones de uso. Tales vehículos farmacéuticamente aceptables incluyen preferentemente solución salina (por ejemplo, solución salina al 0,9%), Cremophor EL (que es un derivado de aceite de ricino y óxido de etileno disponible en Sigma Chemical Co., St. Louis, MO) (por ejemplo, 5% de Cremophor EL/5% de etanol/90% de solución salina, 10% de Cremophor EL/90% de solución salina, o 50% de Cremophor EL/50% de etanol), propilenglicol (por ejemplo, 40% de propilenglicol/10% de etanol/50% de agua), polietilenglicol (por ejemplo, 40% de PEG 400/60% de solución salina), y alcohol (por ejemplo, 40% de etanol/60% de agua). Un vehículo farmacéutico preferente es polietilenglicol, tal como PEG 400, y particularmente una composición que comprende un 40% de PEG 400 y un 60% de agua o solución salina. La selección del vehículo estará determinada en parte por el compuesto particular seleccionado, así como por el método particular usado para administrar la composición. Por lo tanto, existe una gran diversidad de formulaciones adecuadas de la composición farmacéutica de la presente invención.

Las siguientes formulaciones para administración oral, de aerosol, parenteral, subcutánea, intravenosa, intraarterial, intramuscular, interperitoneal, rectal, y vaginal son meramente a modo de ejemplo y no son limitantes de ningún modo.

Las composiciones farmacéuticas se pueden administrar por vía parenteral, por ejemplo, por vía intravenosa, intraarterial, subcutánea, intradérmica, intratecal, o intramuscular. De ese modo, la invención proporciona composiciones para administración parenteral que comprenden una solución de compuesto de la invención disuelto o suspendido en un vehículo aceptable adecuado para administración parenteral, que incluye soluciones para inyección estériles isotónicas acuosas y no acuosas.

En términos generales, los expertos en la materia conocen bien los requisitos de los vehículos farmacéuticos eficaces para composiciones parenterales. Véase *Pharmaceutics and Pharmacy Practice*, J.B. Lippincott Company, Philadelphia, PA, Banker y Chalmers, eds., páginas 238-250 (1982), y *ASHP Handbook on Injectable Drugs*, Toissel, 4ª ed., páginas 622-630 (1986). Tales composiciones incluyen soluciones que contienen antioxidantes, tampones, bacteriostáticos, y solutos que hacen la formulación isotónica con la sangre del receptor destinado, y suspensiones estériles acuosas y no acuosas que pueden incluir agentes de suspensión, solubilizantes, agentes espesantes, estabilizantes, y conservantes. El compuesto se puede administrar en un diluyente fisiológicamente aceptable en un vehículo farmacéutico, tal como un líquido o mezcla de líquidos estéril, que incluye agua, solución salina, dextrosa acuosa y soluciones de azúcares relacionadas, un alcohol, tal como metanol, isopropanol (por ejemplo, en aplicaciones tópicas), o alcohol hexadecílico, glicoles, tales como propilenglicol o polietilenglicol, dimetilsulfóxido, cetales de glicerol, tales como 2,2-dimetil-1,3-dioxolano-4-metanol, éteres, tales como poli(etilenglicol) 400, un aceite, un ácido graso, un éster de ácido graso o glicérido, o un glicérido de ácido graso acetilado con o sin la adición de un tensioactivo farmacéuticamente aceptable, tal como un jabón o detergente, agente de suspensión, tal como pectina, carbómeros, metilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, o carboximetilcelulosa, o agentes emulgentes y otros adyuvantes farmacéuticos.

Los aceites útiles en las formulaciones parenterales incluyen aceites de petróleo, animales, vegetales, y sintéticos. Algunos ejemplos específicos de aceites útiles en tales formulaciones incluyen aceite de cacahuete, soja, sésamo, semilla de algodón, maíz, oliva, vaselina, y aceite mineral. Algunos ácidos grasos adecuados para su uso en formulaciones parenterales incluyen ácido oleico, ácido esteárico, y ácido isoesteárico. Oleato de etilo y miristato de

isopropilo son algunos ejemplos de ésteres de ácidos grasos adecuados.

Algunos jabones adecuados para su uso en formulaciones parenterales incluyen sales grasas de metal alcalino, amonio, y trietanolamina, y algunos detergentes adecuados incluyen (a) detergentes catiónicos tales como, por ejemplo, haluros de dimetil dialquil amonio, y haluros de alquil piridinio, (b) detergentes aniónicos tales como, por ejemplo, alquil, aril, y olefina sulfonatos, sulfatos de alquilo, olefina, éter, y monoglicérido, y sulfosuccinatos, (c) detergentes no iónicos tales como, por ejemplo, óxidos de amina grasa, alcanolamidas de ácido graso, y copolímeros de polioxietileno y polipropileno, (d) detergentes anfotéricos tales como, por ejemplo, alquil- β -aminopropionatos, y sales de amonio cuaternario de 2-alquil-imidazolina, y (e) mezclas de los mismos.

Por lo general, las formulaciones parenterales contendrán de aproximadamente un 0,5 % o menos a aproximadamente un 25 % o más en peso de un compuesto de la invención solución. Se pueden usar conservantes y tampones. Con el fin de minimizar o eliminar la irritación en el sitio de inyección, tales composiciones pueden contener uno o más tensioactivos no iónicos que tienen un equilibrio hidrófilo-lipófilo (HLB) de aproximadamente 12 a aproximadamente 17. La cantidad de tensioactivo en tales formulaciones variará por lo general de aproximadamente un 5 % a aproximadamente un 15 % en peso. Algunos tensioactivos adecuados incluyen ésteres de ácidos grasos de polietileno sorbitán, tales como monooleato de sorbitán y los aductos de alto peso molecular de óxido de etileno con una base hidrófoba, formados por condensación de óxido de propileno con propilenglicol. Las formulaciones parenterales se pueden presentar en recipientes cerrados herméticamente de dosis unitaria o múltiples dosis, tales como ampollas y viales, y se pueden almacenar en condiciones de secado por congelación (liofilización) que requiere solo la adición de un excipiente líquido estéril, por ejemplo, agua para inyección, inmediatamente antes de su uso. Se pueden preparar soluciones y suspensiones de inyección extemporáneas a partir de polvos, gránulos, y comprimidos estériles.

Los expertos en la materia conocen bien las formulaciones tópicas, incluyendo las que son útiles para liberación transdérmica de fármaco, y son adecuadas en el contexto de la presente invención para aplicación a la piel.

Las formulaciones adecuadas para administración oral pueden consistir en (a) soluciones líquidas, tales como una cantidad eficaz de un compuesto de la invención disuelto en diluyentes, tales como agua, solución salina, o zumo de naranja; (b) cápsulas, sobrecitos, comprimidos, grageas, y trociscos, que contienen cada uno una cantidad predeterminada del compuesto la invención, en forma de sólidos o gránulos; (c) polvos; (d) suspensiones en un líquido apropiado; y (e) emulsiones adecuadas. Las formulaciones líquidas pueden incluir diluyentes, tales como agua y alcoholes, por ejemplo, etanol, alcohol bencílico, y los alcoholes de polietileno, con o sin la adición de un tensioactivo, agente de suspensión, o agente emulgente farmacéuticamente aceptable. Las formas de cápsula pueden ser las de tipo habitual de gelatina de carcasa dura o blanda que contienen, por ejemplo, tensioactivos, lubricantes, y cargas inertes, tales como lactosa, sacarosa, fosfato clásico, y almidón de maíz. Las formas de comprimido pueden incluir uno o más de lactosa, sacarosa, manitol, almidón de maíz, almidón de patata, ácido algínico, celulosa microcristalina, goma arábica, gelatina, goma de guar, dióxido de silicio coloidal, croscarmelosa sódica, talco, estearato de magnesio, estearato de calcio, estearato de cinc, ácido esteárico, y otros excipientes, colorantes, diluyentes, agentes de tamponamiento, agentes disgregantes, agentes humectantes, conservantes, agentes aromatizantes, y excipientes farmacológicamente compatibles. Las formas de gragea pueden comprender el ingrediente del compuesto en un aroma, habitualmente sacarosa y goma arábica o tragacanto, así como pastillas que comprenden un compuesto de la invención en una base inerte, tal como gelatina y glicerina, o sacarosa y goma arábica, emulsiones, geles, y similares que contienen, además del compuesto la invención, excipientes tales como los conocidos en la técnica.

Un compuesto de la presente invención, solo o en combinación con otros componentes adecuados, se puede preparar en formulaciones de aerosol que se administran mediante inhalación. Un compuesto o epímero de la invención se suministra preferentemente en forma finamente dividida junto con un tensioactivo y propulsor. Los porcentajes habituales de los compuestos de la invención pueden ser de aproximadamente un 0,01 % a aproximadamente un 20 % en peso, preferentemente de aproximadamente un 1 % a aproximadamente un 10 % en peso. Por supuesto, el tensioactivo no debe ser tóxico, y preferentemente soluble en el propulsor. Algunos ejemplos representativos de tales tensioactivos son los ésteres o ésteres parciales de ácidos grasos que contienen de 6 a 22 átomos de carbono, tales como los ácidos caproico, octanoico, láurico, palmítico, esteárico, linoleico, linolénico, olestérico y oleico con un alcohol polihídrico alifático o su anhídrido cíclico. Se pueden emplear ésteres mixtos, tales como glicéridos mixtos o naturales. El tensioactivo puede constituir de aproximadamente un 0,1 % a aproximadamente un 20 % en peso de la composición, preferentemente de aproximadamente un 0,25 % a aproximadamente un 5 %. El equilibrio de la composición es habitualmente propulsor. También se puede incluir un vehículo según se desee, por ejemplo, lecitina, para suministro intranasal. Estas formulaciones de aerosol se pueden colocar en propulsores presurizados aceptables, tales como diclorodifluorometano, propano, nitrógeno, y similares. También se pueden formular en forma de productos farmacéuticos para preparaciones no presurizadas, tales como en un nebulizador o un atomizador. Tales formulaciones de pulverización se pueden usar para pulverizar la mucosa.

Además, el compuesto de la invención se puede preparar en supositorios por mezcla de una diversidad de bases, tales como bases emulgentes o bases solubles en agua. Las formulaciones adecuadas para administración vaginal se pueden presentar en forma de pesarios, tampones, cremas, geles, pastas, espumas, o fórmulas de pulverización

que contienen, además del ingrediente de compuesto, vehículos tales como los conocidos en la técnica por ser apropiados.

5 La concentración del compuesto en las formulaciones farmacéuticas puede variar, por ejemplo, de menos de aproximadamente un 1 % a aproximadamente un 10 %, hasta tanto como un 20 % a un 50 % o más en peso, y se pueden seleccionar principalmente por volúmenes de fluido, y viscosidades, de acuerdo con el modo particular de administración seleccionado.

10 Por ejemplo, se podría preparar una composición farmacéutica habitual para infusión intravenosa para que contenga principalmente 250 ml de solución estéril de Ringer, y 100 mg de al menos un compuesto de la invención. Los métodos reales para preparar compuestos de la invención administrables por vía parenteral serán conocidos o evidentes para los expertos en la materia y se describen con mayor detalle, por ejemplo, en Remington's Pharmaceutical Science (17^a ed., Mack Publishing Company, Easton, PA, 1985).

15 El experto habitual en la materia entenderá que, además de las composiciones farmacéuticas descritas anteriormente, el compuesto de la invención se puede formular en forma de complejos de inclusión, tales como complejos de inclusión de ciclodextrina, o liposomas. Los liposomas pueden servir para dirigir un compuesto de la invención a un tejido particular, tal como tejido linfático o células hepáticas cancerosas. Los liposomas también se pueden usar para aumentar la semivida de un compuesto de la invención. Están disponibles numerosos métodos para preparar liposomas, como se describe, por ejemplo, en Szoka *et al.*, Ann. Rev. Biophys. Bioeng., 9, 467 (1980) y los documentos de Patente de Estados Unidos con números 4.235.871, 4.501.728, 4.837.028, y 5.019.369.

25 Los compuestos o las composiciones farmacéuticas son útiles para el tratamiento y/o la profilaxis de enfermedades o trastornos o afecciones tales como enfermedad de Alzheimer (AD), deterioro cognitivo leve (MCI), demencia senil, demencia vascular, demencia por enfermedad de Parkinson, trastorno por déficit de atención, trastorno de hiperactividad por déficit de atención (ADHD), demencia asociada a cuerpos de Lewy, complejo de demencia asociado al SIDA (EDC), enfermedad de Pick, demencia asociada a síndrome de Down, enfermedad de Huntington, déficits cognitivos asociados a lesión cerebral traumática (TBI), declive cognitivo asociado a apoplejía, neuroprotección postapoplejía, déficits de filtración cognitiva y sensorial asociados a esquizofrenia, déficits cognitivos asociados a trastorno bipolar, deterioros cognitivos asociados a depresión, dolor agudo, dolor postquirúrgico o postoperatorio, dolor crónico, inflamación, dolor inflamatorio, dolor neuropático, dejar de fumar, necesidad de crecimiento de nuevos vasos sanguíneos asociada a la curación de heridas, necesidad de crecimiento de nuevos vasos sanguíneos asociada a la vascularización de injertos de piel, y falta de circulación, artritis, artritis reumatoide, psoriasis, enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa, pouchitis, enfermedad inflamatoria del intestino, enfermedad celíaca, periodontitis, sarcoidosis, pancreatitis, rechazo de trasplante de órgano, enfermedad inmune aguda asociada a trasplante de órgano, enfermedad inmune crónica asociada a trasplante de órgano, choque séptico, síndrome por choque tóxico, síndrome por sepsis, depresión, y espondilitis reumatoide.

40 Las composiciones farmacéuticas son útiles para el tratamiento y/o la profilaxis de enfermedades o trastornos o afecciones clasificados o diagnosticados como trastornos neurocognitivos mayores o leves, o trastornos que surgen debido a neurodegeneración.

45 También se describen en el presente documento métodos de administración de un compuesto de fórmula (I), como se ha definido anteriormente en el presente documento en combinación o junto con medicaciones usadas en el tratamiento de trastornos de hiperactividad por déficit de atención, esquizofrenia, y otros trastornos cognitivos tales como enfermedad de Alzheimer, demencia por Parkinson, demencia vascular o demencia asociada a cuerpos de Lewy, lesión cerebral traumática.

50 También se describen en el presente documento métodos de administración un compuesto de fórmula (I), como se ha definido anteriormente en el presente documento en combinación o junto con inhibidores de acetilcolinesterasa, fármacos modificadores de enfermedad o productos biológicos para trastornos neurodegenerativos, fármacos dopaminérgicos, antidepresivos, un antipsicótico típico o atípico.

55 Por lo tanto, el compuesto de fórmula (I) es útil para prevenir o tratar un trastorno mediado por receptores nicotínicos de acetilcolina. Tales compuestos se pueden administrar a un sujeto que tiene un trastorno o es susceptible a tales trastornos en una cantidad terapéuticamente eficaz. Los compuestos son particularmente útiles en un método para tratar a un mamífero que tiene una afección en la que la modulación de la actividad de los receptores nicotínicos de acetilcolina es de beneficio terapéutico, en la que el método se consigue por administración de una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula (I) a un sujeto que tiene, o es susceptible a, tal trastorno.

60 La presente invención también proporciona una composición farmacéutica que contiene el compuesto de fórmula general (I) como se ha definido anteriormente, sus formas tautoméricas, sus estereoisómeros, sus análogos, sus profármacos, sus isótopos, sus metabolitos, sus sales farmacéuticamente aceptables, sus polimorfos, sus solvatos, sus isómeros ópticos, sus clatratos y sus cocristales en combinación con los vehículos y diluyentes farmacéuticamente empleados habituales y similares, y para su uso en cualquiera de los métodos que se describen en el presente documento.

65

Los compuestos de la invención se pueden administrar en una dosis suficiente para tratar la enfermedad, afección o trastorno. Tales dosis se conocen en la técnica (véase, por ejemplo, Physicians' Desk Reference (2004)). Los compuestos se pueden administrar usando técnicas tales como las que se describen, por ejemplo, en Wasserman *et al.* Lancer, 36, pp. 1258-1268 (1975) y Physicians' Desk Reference, 58ª ed., Thomson PDR (2004).

Las dosis y los regímenes de dosificación adecuados se pueden determinar mediante técnicas convencionales de descubrimiento de intervalo conocidas por los expertos habituales en la materia. Generalmente, el tratamiento se inicia con dosificaciones más pequeñas que son menores que la dosis óptima de compuesto de la presente invención. A continuación, la dosis se aumenta en pequeños incrementos hasta que se alcanza el efecto óptimo en las circunstancias. El presente método puede implicar la administración de aproximadamente 0,1 µg a aproximadamente 50 mg de al menos un compuesto de la invención por kg de peso corporal del individuo. Para un paciente de 70 kg, se podrían usar más habitualmente dosificaciones de aproximadamente 10 µg a aproximadamente 200 mg de compuesto de la invención, dependiendo de la respuesta fisiológica del paciente.

A modo de ejemplo y sin pretender limitar la invención, la dosis del agente o agentes farmacéuticamente activos que se describen en el presente documento para los métodos de tratamiento o prevención de una enfermedad o afección como se ha descrito anteriormente pueden ser de aproximadamente 0,001 a aproximadamente 1 mg/kg de peso corporal del sujeto por día, por ejemplo, aproximadamente 0,001 mg, 0,002 mg, 0,005 mg, 0,010 mg, 0,015 mg, 0,020 mg, 0,025 mg, 0,050 mg, 0,075 mg, 0,1 mg, 0,15 mg, 0,2 mg, 0,25 mg, 0,5 mg, 0,75 mg, o 1 mg/kg de peso corporal por día. La dosis del agente o agentes farmacéuticamente activos que se describen en el presente documento para los métodos descritos puede ser de aproximadamente 1 a aproximadamente 1000 mg/kg de peso corporal del sujeto que se va a tratar por día, por ejemplo, aproximadamente 1 mg, 2 mg, 5 mg, 10 mg, 15 mg, 0,020 mg, 25 mg, 50 mg, 75 mg, 100 mg, 150 mg, 200 mg, 250 mg, 500 mg, 750 mg, o 1000 mg/kg de peso corporal por día.

En el presente documento se describen métodos de tratamiento, prevención, mejora, y/o inhibición de una afección modulada por el receptor nicotínico de acetilcolina que comprende administrar un compuesto de fórmula (I) o una sal del mismo.

Los términos "tratar", "prevenir", "mejorar", e "inhibir", así como las palabras derivadas de las mismas, como se usa en el presente documento, no implican necesariamente el tratamiento, prevención, mejora, o inhibición completo o al 100 %. En su lugar, existen grados variables de tratamiento, prevención, mejora, e inhibición que el experto habitual en la materia puede reconocer que tienen un efecto beneficioso o terapéutico potencial. A este respecto, los métodos de la invención pueden proporcionar cualquier cantidad de cualquier nivel de tratamiento, prevención, mejora, o inhibición del trastorno en un mamífero. Por ejemplo, un trastorno, incluyendo los síntomas o afecciones del mismo, se puede reducir, por ejemplo, en un 100 %, 90 %, 80 %, 70 %, 60 %, 50 %, 40 %, 30 %, 20 %, o 10 %. Además, el tratamiento, prevención, mejora, o inhibición proporcionado por el método de la invención puede incluir el tratamiento, prevención, mejora, o inhibición de una o más afecciones o síntomas del trastorno, por ejemplo, cáncer. Además, para los fines del presente documento, "tratamiento", "prevención", "mejora", o "inhibición" puede incluir el retraso de la aparición del trastorno, o un síntoma o afección del mismo.

De acuerdo con la invención, el término sujeto incluye un "animal" que a su vez incluye un mamífero tal como, sin limitación, el orden de los proveedores, tales como ratones, y el orden de los lagomorfos, tales como conejos. Es preferente que los mamíferos sean del orden de los carnívoros, incluyendo felinos (gatos) y caninos (perros). Es más preferente que los mamíferos sean del orden de los artiodáctilos, incluyendo bovinos (vacas) y porcinos (cerdos) o del orden de los perisodáctilos, incluyendo equinos (caballos). Lo más preferente es que los mamíferos sean del orden de los primates, ceboideos, o simoides (monos) o del orden de los antropoides (humanos y monos). Un mamífero especialmente preferente es el ser humano.

A continuación se indican las abreviaturas usadas y el significado de las mismas en la memoria descriptiva:

50 ACh: Acetilcolina.

AD: enfermedad de Alzheimer.

55 ADC: complejo de demencia asociado al SIDA.

ADHD: trastorno de hiperactividad por déficit de atención.

SIDA: síndrome de inmunodeficiencia adquirida.

60 ARDS: síndrome de distrés respiratorio agudo.

DCC: 1,3-diciclohexilcarbodiimida.

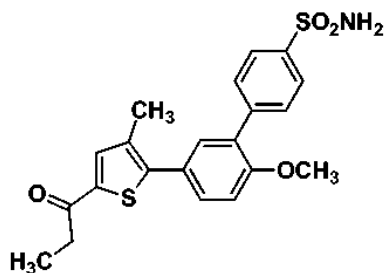
65 DCM: diclorometano.

- DIPEA: diisopropil etil amina.
- DLB: demencia con cuerpos de Lewy.
- 5 DMF: N,N-dimetilformamida.
- EDCI: clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida.
- FLIPR: lector de placas por formación de imagen fluorométrica.
- 10 HATU: hexafluorofosfato de 2-(1H-7-azabenzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametiluronio.
- HBSS: solución salina equilibrada de Hank.
- 15 HEPES: ácido 4-(2-hidroxietil)piperazina-1-etanosulfónico.
- HMGB: proteína del grupo caja de alta movilidad.
- HOAT: 1-hidroxi-7-azabenzotriazol.
- 20 HOBT: hidrato de hidroxibenzotriazol.
- HPLC: cromatografía líquida de alto rendimiento.
- 25 IL: interleuquinas.
- LDT: núcleo tegmental laterodorsal.
- LGIC: canales iónicos abiertos por ligando.
- 30 MCI: deterioro cognitivo leve.
- NBS: N-bromosuccinimida.
- 35 NNR: receptores nicotínicos neuronales de ACh.
- PAM: modulación alostérica positiva.
- PD: enfermedad de Parkinson.
- 40 PDN: neuralgia postdiabética.
- PHN: neuralgia postherpética.
- 45 PNS: sistema nervioso periférico.
- TBI: lesión cerebral traumática.
- THF: tetrahidrofurano.
- 50 TLC: cromatografía en capa fina.
- TMS: tetrametilsilano.
- 55 TNF- α : factor alfa de necrosis tumoral.
- VTA: área tegmental ventral.
- nAChR $\alpha 7$: subunidad $\alpha 7$ del receptor nicotínico de acetilcolina.
- 60

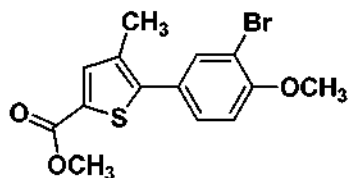
Los siguientes ejemplos se proporcionan para ilustrar adicionalmente la presente invención y por lo tanto no se debería interpretar de ningún modo que limitan el ámbito de la presente invención. Todos los espectros de RMN ^1H se determinaron en los disolventes indicados y los desplazamientos químicos se informan en unidades de δ campo abajo del patrón interno de tetrametilsilano (TMS) y las constantes de acoplamiento entre protones se informan en hercios (Hz).

65

Ejemplo 1: Síntesis de 2'-metoxi-5'-(3-metil-5-propioniltiofen-2-il)-[1,1'-bifenil]-4-sulfonamida (Compuesto 1)



5 Etapa 1: 5-(3-bromo-4-metoxifenil)-4-metiltiofeno-2-carboxilato de metilo (1a)



10 Se añadió gota a gota bromo líquido (1,8 g, 0,57 ml, 11,43 mmol) a una solución en agitación de 5-(4-metoxifenil)-4-metiltiofeno-2-carboxilato de metilo (preparado de acuerdo con el procedimiento informado en el documento de Patente WO 2007/092751, 2,0 g, 7,62 mmol) en ácido acético (20 ml) a una temperatura de aproximadamente 25 °C. La mezcla resultante se agitó a la misma temperatura durante 16 horas. El progreso de la reacción se controló por TLC. La mezcla de reacción se vertió en agua enfriada con hielo (100 ml). La mezcla obtenida de ese modo se extrajo con acetato de etilo (3 x 100 ml). La fase orgánica combinada separada se lavó con solución acuosa al 10 % de bicarbonato sódico (2 x 50 ml). La fase orgánica se secó a continuación sobre Na₂SO₄ anhidro. El disolvente se evaporó de la fase orgánica a presión reducida para obtener un producto en bruto. El producto en bruto se purificó adicionalmente por cromatografía ultrarrápida usando acetato de etilo al 15-25 % en hexanos como eluyente para obtener el compuesto del título (2,35 g, 90 %).

20 MS: m/z 341 (M+1).

25 RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz): δ 7,67 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,61 (s, 1H), 7,39 (dd, J = 2,4 Hz, 8,8 Hz, 1H), 6,96 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 3,95 (s, 3H), 3,89 (s, 3H), 2,30 (s, 3H).

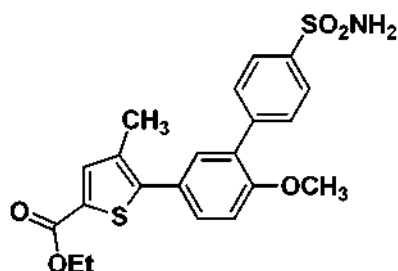
Los compuestos enumerados a continuación se prepararon mediante un procedimiento similar al que se ha descrito anteriormente para el compuesto '1a' con las variaciones apropiadas en reactivos, condiciones de reacción y cantidades de reactivos.

30 2a. 5-(3-Bromo-4-clorofenil)-4-metiltiofeno-2-carboxilato de metilo

3a. 5-(3-Bromofenil)-4-metiltiofeno-2-carboxilato de metilo

35 4a. 5-(3-Bromo-4-(dimetilamino)fenil)-4-metiltiofeno-2-carboxilato de metilo

Etapa 2: 5-(6-metoxi-4'-sulfamoil-[1,1'-bifenil]-3-il)-4-metiltiofeno-2-carboxilato de etilo (2b)



Se añadieron ácido 4-aminosulfonilbencenoborónico (preparado de acuerdo con el procedimiento dado en el documento de Patente EP 1 012 142, 1,16 g, 5,8 mmol) y carbonato potásico (1,45 g, 10,55 mmol) a la solución de 5-(3-bromo-4-metoxifenil)-4-metiltiofeno-2-carboxilato de metilo (1a, 1,8 g, 5,27 mmol) en una mezcla de tolueno : etanol (9 : 27 ml) a una temperatura de aproximadamente 25 °C en un tubo en atmósfera de nitrógeno durante 15 minutos. Se añadió tetraquis(trifenilfosfina)paladio(0) (0,3 g, 0,26 mmol) a la mezcla de reacción en atmósfera de nitrógeno y el tubo se cerró herméticamente. La mezcla de reacción se calentó a aproximadamente 90-95 °C durante 16 h con agitación. La finalización de la reacción se controló por TLC. La mezcla de reacción se enfrió a continuación a 25 °C y se filtró a través de Celite. La torta de Celite se lavó con metanol al 10 % en diclorometano. El filtrado combinado se concentró a continuación a presión reducida para obtener un producto en bruto. El producto en bruto obtenido de ese modo se purificó por cromatografía ultrarrápida usando metanol al 4 % en diclorometano como eluyente para obtener el compuesto del título 1b (1,5 g, 68 %).

MS: m/z 432 (M+1).

RMN ¹H (DMSO-d₆, 400 MHz): δ 7,86 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,71 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,68 (s, 1H), 7,57 (dd, J = 2,4 Hz, 8,8 Hz, 1H), 7,45 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,4 (s a de intercambio con D₂O, 2H), 7,27 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 4,27 (c, J = 7,2 Hz, 2H), 3,84 (s, 3H), 2,31 (s, 3H), 1,28 (t, J = 7,2 Hz, 3H).

Nota: debido a la transesterificación, se convierte completamente en el correspondiente éster de etilo. Sin embargo, también se obtiene una mezcla del éster de etilo y el éster de metilo durante algunos experimentos debido a la conversión parcial del éster de metilo en el correspondiente éster de etilo.

Los compuestos que se dan a continuación se prepararon mediante un procedimiento similar al que se ha descrito anteriormente para el compuesto '1b' con variaciones apropiadas en reactivos, condiciones de reacción y cantidades de reactivos.

2b. 5-(6-Cloro-4'-sulfamoil-[1,1'-bifenil]-3-il)-4-metiltiofeno-2-carboxilato de etilo

MS: m/z 436 (M+1).

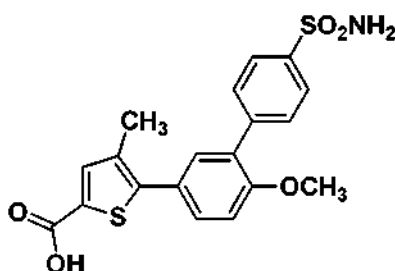
3b. 4-Metil-5-(4'-sulfamoil-[1,1'-bifenil]-3-il)tiofeno-2-carboxilato de etilo

MS: m/z 402 (M+1).

4b. 5-(6-(Dimetilamino)-4'-sulfamoil-[1,1'-bifenil]-3-il)-4-metiltiofeno-2-carboxilato de etilo

MS: m/z 445 (M+1).

Etapas 3: ácido 5-(6-metoxi-4'-sulfamoil-[1,1'-bifenil]-3-il)-4-metiltiofeno-2-carboxílico (1c)



Se suspendió 5-(6-metoxi-4'-sulfamoil-[1,1'-bifenil]-3-il)-4-metiltiofeno-2-carboxilato de etilo (1b, 1,4 g, 3,24 mmol) se suspendió en etanol (21 ml), y a esto se añadió solución 1 N de NaOH (16 ml) a 25 °C. La mezcla de reacción se calentó a aproximadamente 85 °C con agitación durante 30-40 minutos. El progreso de la reacción se controló por TLC. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida. El residuo se diluyó con agua (10 ml). A la mezcla diluida resultante se añadió HCl acuoso 2 N para llevar el pH de la mezcla a aproximadamente 1 a 0 °C. El sólido obtenido se filtró y se secó para obtener el compuesto del título (1,3 g, 99,3 %).

MS: m/z 404 (M+1).

RMN ¹H (DMSO-d₆, 400 MHz): δ 13,01 (s a de intercambio con D₂O, 1H), 7,86 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,72 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,61 (s, 1H), 7,56 (dd, J = 2,4 Hz, 8,8 Hz, 1H), 7,44 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,4 (s a de intercambio con D₂O, 2H), 7,25 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 3,84 (s, 3H), 2,30 (s, 3H).

55

Los compuestos que se dan a continuación se prepararon siguiendo un procedimiento similar al que se ha descrito anteriormente para el compuesto '1c' con variaciones apropiadas de reactivos, condiciones de reacción y cantidades de reactivos.

5 2c. Ácido 5-(6-cloro-4'-sulfamoil-[1,1'-bifenil]-3-il)-4-metiltiofeno-2-carboxílico

MS: m/z 408 (M+1).

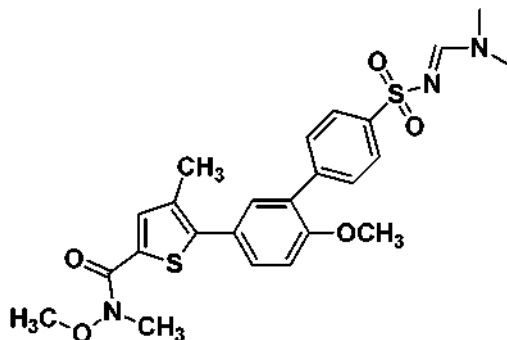
10 3c. Ácido 4-metil-5-(4'-sulfamoil-[1,1'-bifenil]-3-il)tiofeno-2-carboxílico ácido

MS: m/z 374 (M+1).

15 4c. Ácido 5-(6-(dimetilamino) -4' - sulfamoil - [1,1' -bifenil] -3-il)- 4-metiltiofeno -2-carboxílico

MS: m/z 417 (M+1).

Etapa 4: 5-(4'-*N*-((dimetilamino)metilen)sulfamoil)-6-metoxi-[1,1'-bifenil]-3-il)-*N*-metoxi-*N*,4-dimetiltiofeno-2-carboxamida (1d)



20

Se añadió gota a gota cloruro de oxalilo (0,87 g, 0,58 ml, 6,94 mmol) a una solución de ácido 5-(6-metoxi-4'-sulfamoil-[1,1'-bifenil]-3-il)-4-metiltiofeno-2-carboxílico (1c, 1,4 g, 3,47 mmol) en diclorometano (28 ml) y DMF (0,53 ml, 6,94 mmol) a 0 °C. La mezcla de reacción se dejó que llegara a continuación a temperatura ambiente y se agitó durante 1,5 h en atmósfera de nitrógeno. El progreso de la reacción se controló por TLC. A continuación, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida y se usó directamente en la siguiente reacción. El residuo obtenido después de la concentración se disolvió en diclorometano seco (20 ml) y a esto se añadió trietilamina (2,1 g, 2,89 ml, 20,8 mmol) seguido de la adición de clorhidrato de *N*,*O*-dimetilhidroxilamina (1,34 g, 13,88 mmol) con agitación. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. El progreso de la reacción se controló por TLC. A continuación, la mezcla de reacción se diluyó con diclorometano (100 ml). La mezcla obtenida se lavó con agua (2 x 20 ml), seguido de lavado con solución salina saturada (1 x 20 ml). La fase orgánica separada se secó sobre sulfato sódico anhidro, y se concentró a presión reducida para obtener un producto en bruto. El producto en bruto se purificó adicionalmente por cromatografía en columna sobre gel de sílice usando acetato de etilo al 80 % en hexano como eluyente para obtener el compuesto del título (1,1 g, 63,2 %).

25

30

35

MS: m/z 502 (M+1).

RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz): δ 8,17 (s, 1H), 7,94 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 7,78 (s, 1H), 7,66 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 7,48 (dd, *J* = 2,4 Hz, 8,8 Hz, 1H), 7,42 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 7,06 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 3,85 (s, 3H), 3,79 (s, 3H), 3,37 (s, 3H), 3,13 (s, 3H), 3,05 (s, 3H), 2,32 (s, 3H).

40

Los compuestos que se dan a continuación se prepararon siguiendo un procedimiento similar al que se ha descrito anteriormente para el compuesto '1d' con variaciones apropiadas de reactivos, condiciones de reacción y cantidades de reactivos.

45

2d. 5-(6-cloro-4'-*N*-((Dimetilamino)metilen)sulfamoil)-[1,1'-bifenil]-3-il)-*N*-metoxi-*N*,4-dimetiltiofeno-2-carboxamida

MS: m/z 506 (M+1).

50 3d. 5-(4'-*N*-((Dimetilamino)metilen)sulfamoil)-[1,1'-bifenil]-3-il)-*N*-metoxi-*N*,4-dimetiltiofeno-2-carboxamida

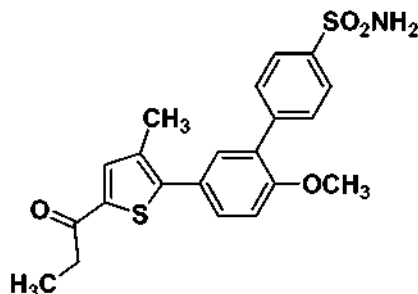
MS: m/z 472 (M+1).

4d. 5-(6-(Dimetilamino)-4'-*N*-((dimetilamino)metilen)sulfamoil)-[1,1'-bifenil]-3-il)-*N*-metoxi-*N*,4-dimetiltiofeno-2-

carboxamida

MS: m/z 515 (M+1).

5 Etapa 5: 2'-metoxi-5'-(3-metil-5-propioniltiofen-2-il)-[1,1'-bifenil]-4-sulfonamida (Compuesto 1)



10 Se añadió gota a gota reactivo de Grignard (bromuro de etilmagnesio, 1,32 g, 9,9 ml, 9,97 mmol) a una solución en agitación de 5-(4'-(N-((dimetilamino)metileno)sulfamilo)-6-metoxi-[1,1'-bifenil]-3-il)-N-metoxi-N,4-dimetiltiofeno-2-carboxamida (1d, 1,0 g, 1,99 mmol) en THF anhidro (20 ml) a 25 °C. La mezcla de reacción se calentó a 80-85 °C durante 1 hora. El progreso de la reacción se controló por TLC. La mezcla de reacción se enfrió a 0 °C. La mezcla de reacción enfriada se inactivó a continuación por adición de una solución saturada de cloruro de amonio (10 ml). La mezcla se extrajo continuación con acetato de etilo (3 x 60 ml). La fase orgánica combinada se secó sobre Na₂SO₄ anhidro. El disolvente se evaporó de la fase orgánica seca a presión reducida para obtener un producto en bruto. El producto en bruto obtenido de ese modo se purificó por cromatografía ultrarrápida usando acetato de etilo al 30-40 % en hexano como eluyente para obtener el compuesto del título. El compuesto se purificó nuevamente por disolución de 0,68 g del compuesto en acetato de etilo (5 ml) y precipitación del mismo mediante adición lenta de diisopropil éter (0,180 g, 21,7 %).

20 MS: m/z 416 (M+1).

25 RMN ¹H (DMSO-d₆, 400 MHz): δ 7,86 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,83 (s, 1H), 7,71 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,58 (dd, J = 2,4 Hz, 8,8 Hz, 1H), 7,45 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,41 (s a, intercambio con D₂O, 2H), 7,27 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 3,84 (s, 3H), 2,95 (c, J = 7,2 Hz, 2H), 2,32 (s, 3H), 1,09 (t, J = 7,2 Hz, 3H).

Los compuestos que se dan a continuación se prepararon siguiendo un procedimiento similar al que se ha descrito anteriormente para el compuesto '1' con variaciones apropiadas de reactivos, condiciones de reacción y cantidades de reactivos.

30 Compuesto 2: 2'-cloro-5'-(3-metil-5-propioniltiofen-2-il)-[1,1'-bifenil]-4-sulfonamida

MS: m/z 420 (M+1).

35 RMN ¹H (DMSO-d₆, 400 MHz): δ 7,92 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,86 (s, 1H), 7,70-7,74 (m, 3H), 7,62 (dd, J = 2,4, 8,4 Hz, 1H), 7,56 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,47 (s a de intercambio con D₂O, 2H), 2,95 (c, J = 7,6 Hz, 2H), 2,34 (s, 3H), 1,09 (t, J = 7,6 Hz, 3H).

Compuesto 3: 3'-(3-metil-5-propioniltiofen-2-il)-[1,1'-bifenil]-4-sulfonamida MS: m/z 386 (M+1).

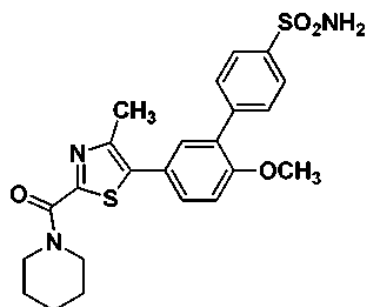
40 RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz): δ 8,01 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,73 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,68 (s, 1H), 7,48-7,62 (m, 4H), 4,87 (s a de intercambio con D₂O, 2H), 2,93 (c, J = 7,2 Hz, 2H), 2,37 (s, 3H), 1,23 (t, J = 7,2 Hz, 3H).

Compuesto 4: 2'-(dimetilamino)-5'-(3-metil-5-propioniltiofen-2-il)-[1,1'-bifenil]-4-sulfonamida

45 MS: m/z 429 (M+1).

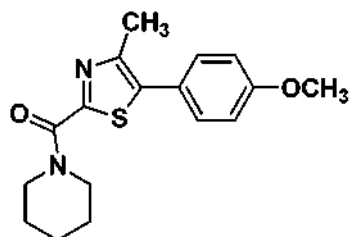
50 RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz): δ 7,99 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,76 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,53 (s, 1H), 7,70-7,45 (dd, J = 2,0, 8,4 Hz, 1H), 7,32 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,11 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 4,91 (s a de intercambio con D₂O, 2H), 2,94 (c, J = 7,2 Hz, 2H), 2,61 (s, 6H), 2,36 (s, 3H), 1,25 (t, J = 7,2 Hz, 3H).

Ejemplo 2: Preparación de 2'-metoxi-5'-(4-metil-2-(piperidina-1-carbonil)tiazol-5-il)-[1,1'-bifenil]-4-sulfonamida (Compuesto 5)



5

Etapa 1: (5-(4-metoxifenil)-4-metiltiazol-2-il)(piperidin-1-il)metanona (5a)



10 Se añadió piperidina (1,84 g, 21,63 mmol) a una solución en agitación de 5-(4-metoxifenil)-4-metiltiazol-2-carboxilato de etilo (preparado de acuerdo con el procedimiento informado en el documento de Patente WO 2006/089076, 0,6 g, 2,16 mmol) en etanol (10 ml) en un tubo a 25 °C en atmósfera de nitrógeno. El tubo se agitó durante aproximadamente 15 minutos en atmósfera de nitrógeno y se cerró herméticamente. La mezcla de reacción se calentó a 90-95 °C durante 15 h con agitación. El progreso de la reacción se controló por TLC. La mezcla de
15 reacción se enfrió a continuación a 25 °C y se concentró a presión reducida. El residuo obtenido se disolvió en acetato de etilo (50 ml). La mezcla se lavó con una solución saturada de bicarbonato sódico (20 ml). La fase orgánica separada se concentró a presión reducida para obtener un producto en bruto, que a continuación se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida usando acetato de etilo al 40 % en hexanos como eluyente para obtener el compuesto del título (0,50 g, 73,0 %).

20

MS: m/z 317 (M+1).

RMN ¹H (DMSO-d₆, 400 MHz): δ 7,47 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,05 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 4,21-4,24 (m, 2H), 3,79 (s, 3H), 3,59- 3,62 (m, 2H), 2,45 (s, 3H), 1,57- 1,65 (m, 6H).

25

El compuesto que se da a continuación se preparó siguiendo un procedimiento similar al que se ha descrito anteriormente para el compuesto '5a' con variaciones apropiadas de reactivos, condiciones de reacción y cantidades de reactivos.

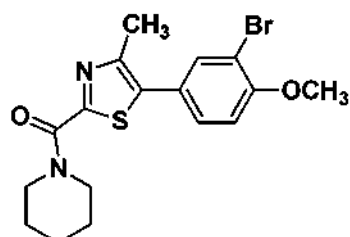
30 6a. (5-(4-Metoxifenil)-4-metiltiazol-2-il)(pirrolidin-1-il)metanona

MS: m/z 303 (M+1).

7a. (5-(4-Clorofenil)-4-metiltiazol-2-il)(pirrolidin-1-il)metanona

35

Etapa 2: (5-(3-bromo-4-metoxifenil)-4-metiltiazol-2-il)(piperidin-1-il)metanona (5b)



Se añadió gota a gota bromo líquido (0,30 g, 0,097 ml, 1,89 mmol) a una solución en agitación de (5-(4-metoxifenil)-4-metiltiazol-2-il)(piperidin-1-il)metanona (5a, 0,5 g, 1,58 mmol) en ácido acético (6 ml) a 25 °C. La mezcla resultante se agitó a 25 °C durante 3 h. El progreso de la reacción se controló por TLC. A continuación, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida. El residuo obtenido después de la concentración se disolvió en acetato de etilo (50 ml). A continuación, la mezcla se lavó con una solución saturada de bicarbonato sódico (20 ml). La fase orgánica separada se concentró a presión reducida para obtener un producto en bruto, que a continuación se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida usando acetato de etilo al 30 % en hexanos como eluyente para obtener el compuesto del título 5b (0,54 g, 86,0 %).

MS: m/z 396 (M+1).

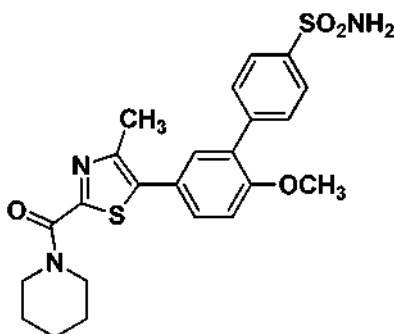
RMN ¹H (DMSO-d₆, 400 MHz): δ 7,74 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,53 (dd, J = 8,4, 2,0 Hz, 1H), 7,22 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 4,20-4,22 (m, 2H), 3,90 (s, 3H), 3,59-3,61 (m, 2H), 2,44 (s, 3H), 1,52-1,65 (m, 6H).

Los compuestos que se dan a continuación se prepararon siguiendo un procedimiento similar al que se ha descrito anteriormente para el compuesto '5b' con variaciones apropiadas de reactivos, condiciones de reacción y cantidades de reactivos.

6b. (5-(3-Bromo-4-metoxifenil)-4-metiltiazol-2-il)(pirrolidin-1-il)metanona MS: m/z 382 (M+1).

7b. (5-(3-Bromo-4-clorofenil)-4-metiltiazol-2-il)(pirrolidin-1-il)metanona MS: m/z 386 (M+1).

Etapa 3: 2'-metoxi-5'-(4-metil-2-(piperidina-1-carbonil)tiazol-5-il)-[1,1'-bifenil]-4-sulfonamida (Compuesto 5)



Se añadieron ácido 4-aminosulfonilbencenoborónico (0,42 g, 2,12 mmol) y carbonato potásico (0,73 g, 5,31 mmol) a una solución de (5-(3-bromo-4-metoxifenil)-4-metiltiazol-2-il)(piperidin-1-il)metanona (5b, 0,70 g, 1,77 mmol) en una mezcla de tolueno: etanol (5 ml: 15 ml) en un tubo a aproximadamente 25 °C en atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se agitó en atmósfera de nitrógeno durante 15 minutos, y a esto se añadió a continuación tetraquis(trifenilfosfina)paladio(0) (0,10 g, 0,089 mmol) en atmósfera de nitrógeno y el tubo se cerró herméticamente. La mezcla de reacción se calentó a 90-95 °C durante 18 h con agitación. El progreso de la reacción se controló por TLC. La mezcla de reacción se enfrió a continuación a 25 °C y se filtró a través de Celite. La torta de Celite se lavó con una mezcla de metanol al 10 % en diclorometano (2 x 20 ml). El filtrado combinado se concentró a presión reducida para obtener un producto en bruto, que a continuación se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida usando acetato de etilo al 40 % en hexanos como eluyente para obtener el compuesto del título 5 (0,20 g, 23,9 %).

MS: m/z 472 (M+1).

RMN ¹H (DMSO-d₆, 400 MHz): δ 7,85 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,70 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,58 (dd, J = 8,8, 2,4 Hz, 1H), 7,46 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,33 (s a de intercambio con D₂O, 2H), 7,27 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 4,21- 4,23 (m, 2H), 3,84 (s, 3H), 3,59- 3,61 (m, 2H), 2,47 (s, 3H), 1,57- 1,65 (m, 6H).

Los compuestos que se dan a continuación se prepararon siguiendo un procedimiento similar al que se ha descrito anteriormente para el compuesto '5' con variaciones apropiadas de reactivos, condiciones de reacción y cantidades de reactivos.

Compuesto 6: 2'-metoxi-5'-(4-metil-2-(pirrolidina-1-carbonil)tiazol-5-il)-[1,1'-bifenil]-4-sulfonamida

MS: m/z 458 (M+1).

RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz): δ 7,98 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,70 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,49 (dd, J = 8,8, 2,4 Hz, 1H), 7,41 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,08 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 4,86 (s a de intercambio con D₂O, 2H), 4,12 (t, J = 6,4 Hz, 2H), 3,88 (s, 3H),

3,69 (t, $J = 6,4$ Hz, 2H), 2,54 (s, 3H), 2,01 (quintuplete, $J = 6,0$ Hz, 2H), 1,97 (quintuplete, $J = 6,0$ Hz, 2H).

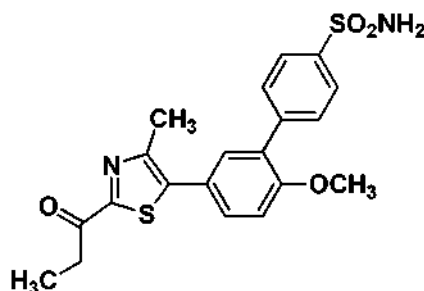
Compuesto 7: 2'-cloro-5'-(4-metil-2-(pirrolidina-1-carbonil)tiazol-5-il)-[1,1'-bifenil]-4-sulfonamida

5 MS: m/z 462 (M+1).

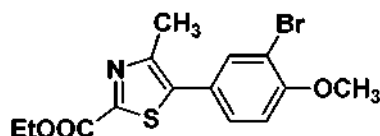
RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz): δ 8,04 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H), 7,64 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H), 7,58 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 7,45 (dd, $J = 8,4$, 2,0 Hz, 1H), 7,41 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H), 5,00 (s a de intercambio con D_2O , 2H), 4,13 (t, $J = 6,8$ Hz, 2H), 3,69 (t, $J = 6,8$ Hz, 2H), 2,54 (s, 3H), 2,01 (quintuplete, $J = 6,4$ Hz, 2H), 1,94 (quintuplete, $J = 6,4$ Hz, 2H).

10

Ejemplo 3: Preparación de 2'-metoxi-5'-(4-metil-2-propioniltiazol-5-il)-[1,1'-bifenil]-4-sulfonamida (Compuesto 8)



15 Etapa 1: 5-(3-bromo-4-metoxifenil)-4-metiltiazol-2-carboxilato de etilo (8a)



20 Se añadió bromo líquido (1,04 g, 0,36 ml, 6,49 mmol) a una solución en agitación de 5-(4-metoxifenil)-4-metiltiazol-2-carboxilato de etilo (preparado de acuerdo con el procedimiento informado en el documento de Patente WO 2006/089076, 1,5 g, 5,41 mmol) en ácido acético (15 ml) a 25 °C. La mezcla de reacción resultante se agitó a continuación a 25 °C durante 3 horas. El progreso de la reacción se controló por TLC. A continuación, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida. El residuo obtenido después de la concentración se disolvió en acetato de etilo (100 ml). La mezcla obtenida se lavó con una solución saturada de bicarbonato sódico (30 ml). La fase orgánica separada se concentró a presión reducida para obtener un producto en bruto, que a continuación se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida usando acetato de etilo al 30 % en hexanos como eluyente para obtener el compuesto del título 8a (1,70 g, 88,5 %).

25

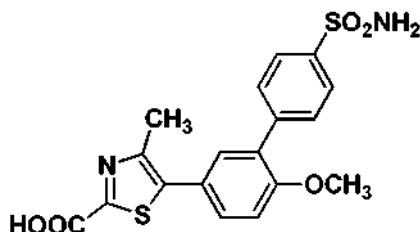
30 MS: m/z 357 (M+1).

30

RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz): δ 7,66 (d, $J = 2,4$ Hz, 1H), 7,39 (dd, $J = 8,4$, 2,4 Hz, 1H), 6,98 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 4,50 (c, $J = 7,2$ Hz, 2H), 3,96 (s, 3H), 2,57 (s, 3H), 1,45 (t, $J = 7,2$ Hz, 3H).

35

Etapa 2: ácido 5-(6-metoxi-4'-sulfamoil-[1,1'-bifenil]-3-il)-4-metiltiazol-2-carboxílico (8b)



40

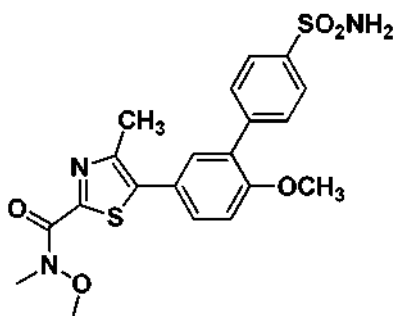
Se añadieron ácido 4-aminosulfonilbencenoborónico (1,15 g, 5,73 mmol) y carbonato potásico (1,97 g, 14,31 mmol) a una solución de 5-(3-bromo-4-metoxifenil)-4-metiltiazol-2-carboxilato de etilo (Etapa 1, 1,70 g, 4,77 mmol) en una mezcla de tolueno: etanol (15 ml: 40 ml) en un tubo a 25 °C. Se hizo burbujear nitrógeno gaseoso a través de la mezcla de reacción durante 15 minutos y a esto se añadió tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0) (0,28 g, 0,24 mmol) en

atmósfera de nitrógeno y el tubo se cerró herméticamente. La mezcla de reacción se calentó a 90-95 °C durante 18 h con agitación. El progreso de la reacción se controló por TLC. La mezcla de reacción se enfrió a continuación a 25 °C y se filtró a través de Celite. La torta de Celite se lavó a continuación con metanol al 10 % en diclorometano (3 x 30 ml). El filtrado se secó sobre sulfato sódico y se concentró a presión reducida para obtener el compuesto del título 8b (1,70 g, 88,08 %).

MS: m/z 405 (M+1).

RMN ¹H (DMSO-d₆, 400 MHz): δ 11,33 (s a de intercambio con D₂O, 1H), 7,86 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,70 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,51 (dd, J = 8,4, 2,0 Hz, 1H), 7,39-7,41 (m, 3H), 7,24 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 3,83 (s, 3H), 2,43 (s, 3H).

Etapa 3: N-metoxi-5-(6-metoxi-4'-sulfamoil-[1,1'-bifenil]-3-il)-N,4-dimetiltiazol-2-carboxamida (8c)

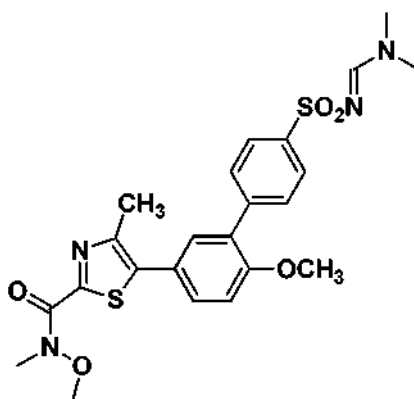


Se añadió HOBt (0,62 g, 4,62 mmol) a una solución de ácido 5-(6-metoxi-4'-sulfamoil-[1,1'-bifenil]-3-il)-4-metiltiazol-2-carboxílico (8b, 1,70 g, 4,20 mmol) en DMF (15 ml) a temperatura ambiente con agitación. A continuación se añadió clorhidrato de N,O-dimetil-hidroxilamina (0,82 g, 8,40 mmol) a la mezcla de reacción. La mezcla de reacción se enfrió a 0 °C y a esto se añadieron EDC (1,20 g, 6,31 mmol) y trietilamina (1,69 g, 2,34 ml, 16,80 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 15 horas. El progreso de la reacción se controló por TLC. A continuación, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida. El residuo obtenido de ese modo se mezcló con acetato de etilo (100 ml). La mezcla obtenida se lavó con una solución saturada de bicarbonato sódico (20 ml) seguido de lavado con solución salina saturada (20 ml). La fase orgánica separada se secó sobre sulfato sódico anhidro. La fase orgánica seca se concentró a continuación a presión reducida para obtener un producto en bruto. El producto en bruto se purificó a continuación por cromatografía en columna usando acetato de etilo al 50 % en hexanos como eluyente para obtener el compuesto del título 8c (0,70 g, 37,23 %).

MS: m/z 448 (M+1).

RMN ¹H (DMSO-d₆, 400 MHz): δ 7,87 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,72 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,60 (dd, J = 8,4, 2,4 Hz, 1H), 7,48 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,40 (s a de intercambio con D₂O, 2H), 7,29 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 3,85 (s, 3H), 3,80 (s, 3H), 3,49 (s, 3H), 2,51 (s, 3H).

Etapa 4: 5-(4'-(N-((dimetilamino)metileno)sulfamoil)-6-metoxi-[1,1'-bifenil]-3-il)-N-metoxi-N,4-dimetiltiazol-2-carboxamida (8d)



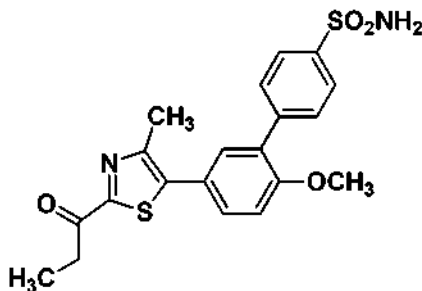
Se añadieron DMF (0,7 ml) y acetal de DMF (0,22 g, 0,25 ml, 1,88 mmol) posteriormente a una solución de N-metoxi-5-(6-metoxi-4'-sulfamoil-[1,1'-bifenil]-3-il)-N,4-dimetiltiazol-2-carboxamida (8c, 0,70 g, 1,56 mmol) en acetato de etilo (12 ml) a temperatura ambiente. A continuación, la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente

durante 15 h en atmósfera de nitrógeno. El progreso de la reacción se controló por TLC. El sólido obtenido se filtró y se lavó con éter (10 ml) para obtener el compuesto del título 8d (0,60 g, 76,33 %).

MS: m/z 503 (M+1).

5 RMN ¹H (DMSO-d₆, 400 MHz): δ 8,26 (s, 1H), 7,81 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,67 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,60 (dd, J = 8,4, 2,4 Hz, 1H), 7,48 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,28 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 3,84 (s, 3H), 3,80 (s, 3H), 3,48 (s, 3H), 3,16 (s, 3H), 2,93 (s, 3H), 2,51 (s, 3H).

10 Etapa 5: 2'-metoxi-5'-(4-metil-2-propioniltiazol-5-il)-[1,1'-bifenil]-4-sulfonamida (Compuesto 8)

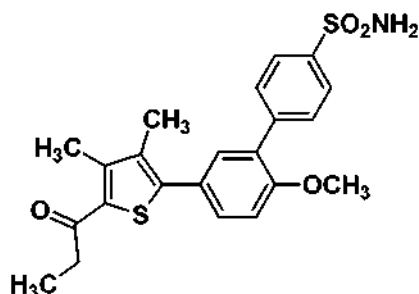


15 Se añadió gota a gota bromuro de etilmagnesio (0,4 g, 2,98 ml, 2,98 mmol) a una solución de 5-(4'-(N-((dimetilamino)metileno)sulfamoil)-6-metoxi-[1,1'-bifenil]-3-il)-N-metoxi-N,4-dimetiltiazol-2-carboxamida (8d, 0,3 g, 0,56 mmol) en THF anhidro (10 ml) con agitación a 25 °C. A continuación, la mezcla de reacción se calentó a 70-75 °C durante 1 hora. El progreso de la reacción se controló por TLC. La mezcla de reacción se enfrió a 0 °C y se inactivó por adición de una solución saturada de cloruro de amonio (10 ml). La mezcla se extrajo a continuación con acetato de etilo (3 x 20 ml). La fase orgánica combinada se secó sobre Na₂SO₄ anhidro. El disolvente se evaporó de la fase orgánica seca a presión reducida para obtener un producto en bruto. El producto en bruto se purificó a continuación por cromatografía en columna usando acetato de etilo al 30-35 % en hexano como eluyente para obtener el compuesto del título 8 (0,07 g, 28,11 %).

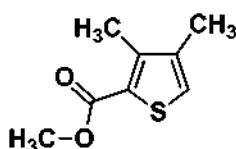
MS: m/z 417 (M+1).

25 RMN ¹H (DMSO-d₆, 400 MHz): δ 7,86 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,71 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,62 (dd, J = 8,4, 2,0 Hz, 1H), 7,49 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,40 (s a de intercambio con D₂O, 2H), 7,29 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 3,85 (s, 3H), 3,11 (c, J = 7,2 Hz, 2H), 2,54 (s, 3H), 1,12 (t, J = 7,2 Hz, 3H).

30 Ejemplo 4: preparación de 5'-(3,4-dimetil-5-propioniltiofen-2-il)-2'-metoxi-[1,1'-bifenil]-4-sulfonamida (Compuesto 9).



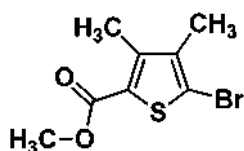
35 Etapa 1: 3,4-dimetiltiofeno-2-carboxilato de metilo (9a)



Se añadieron ácido metilborónico (0,94 g, 16,02 mmol), fosfato potásico (6,8 g, 32,04 mmol) y BINAP (1,33 g, 2,14 mmol) a una solución de 3-bromo-4-metiltiliofeno-2-carboxilato de metilo (preparado de acuerdo con el procedimiento informado en Bioorganic Med. Chem. Lett., 2007, 15, 5, 2127-2146, 2,5 g, 10,68 mmol) en tolueno (60 ml) en un tubo a 25 °C. Se hizo burbujear nitrógeno gaseoso a través de la mezcla de reacción durante 15 minutos. Se añadió acetato de paladio (0,24 g, 1,07 mmol) a la mezcla de reacción en atmósfera de nitrógeno y el tubo se cerró herméticamente. La mezcla de reacción se calentó a 95-100 °C durante 20 h con agitación. El progreso de la reacción se controló por TLC. La mezcla de reacción se enfrió a 25 °C y se filtró a través de Celite. La torta de Celite se lavó con acetato de etilo (100 ml). El filtrado combinado se concentró a presión reducida para obtener un residuo, que se disolvió en acetato de etilo (150 ml) y se lavó con agua (2 x 30 ml). La fase orgánica separada se secó sobre sulfato sódico y se concentró a presión reducida para obtener un producto en bruto, que se purificó por cromatografía en columna usando acetato de etilo al 5 % en hexanos como eluyente para obtener el compuesto del título 9a (1,32 g, 73 %).

RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz): δ 7,07 (s, 1H), 3,84 (s, 3H), 2,45 (s, 3H), 2,16 (s, 3H).

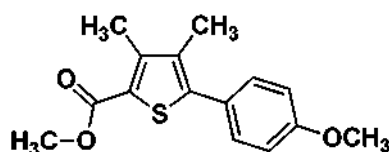
Etapa 2: 5-bromo-3,4-dimetiltiofeno-2-carboxilato de metilo (9b)



Se añadió bromo líquido (1,88 g, 0,6 ml, 11,76 mmol) a una solución en agitación de 3,4-dimetiltiofeno-2-carboxilato de metilo (9a, 1,0 g, 5,88 mmol) en DCM (30 ml) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a 25 °C durante 3 h. El progreso de la reacción se controló por TLC. A continuación, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida. El residuo obtenido después de la concentración se disolvió en DCM (100 ml). La mezcla resultante se lavó con agua (2 x 30 ml). La fase orgánica separada se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró a presión reducida para obtener un producto en bruto. El producto en bruto se purificó a continuación por cromatografía en columna usando acetato de etilo al 5 % en hexanos como eluyente para obtener el compuesto del título 9b (0,81 g, 58,0 %).

RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz): 3,83 (s, 3H), 2,48 (s, 3H), 2,11 (s, 3H).

Etapa 3: 5-(4-metoxifenil)-3,4-dimetiltiofeno-2-carboxilato (9c) de metilo

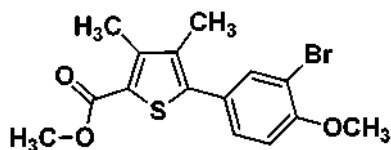


Se añadieron ácido (4-metoxifenil)borónico (0,56 g, 3,70 mmol) y carbonato potásico (1,40 g, 10,11 mmol) a una solución de 5-bromo-3,4-dimetiltiofeno-2-carboxilato de metilo (9b, 0,8 g, 3,37 mmol) en una mezcla de tolueno: etanol (10:30 ml) en un tubo a 25 °C. Se hizo burbujear nitrógeno gaseoso a través de la mezcla de reacción durante 15 minutos. Se añadió tetraquis(trifenilfosfina)(0)paladio (0,19 g, 0,17 mmol) a la mezcla de reacción en atmósfera de nitrógeno y el tubo se cerró herméticamente. La mezcla de reacción se calentó a 95-100 °C durante 2 h con agitación. El progreso de la reacción se controló por TLC. La mezcla de reacción se enfrió a continuación a 25 °C y se filtró a través de Celite. La torta de Celite se lavó con acetato de etilo (30 ml). El filtrado combinado se concentró a presión reducida para obtener un producto en bruto. El producto en bruto resultante se purificó adicionalmente por cromatografía en columna usando acetato de etilo al 5 % en hexanos como eluyente para obtener el compuesto del título 9c (0,84 g, 90 %).

MS: m/z 277 (M+1).

RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz): δ 7,36 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,14 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 3,86 (s, 3H), 3,84 (s, 3H), 2,50 (s, 3H), 2,15 (s, 3H).

Etapla 4: 5-(3-bromo-4-metoxifenil)-3,4-dimetiltiofeno-2-carboxilato de metilo (9d)

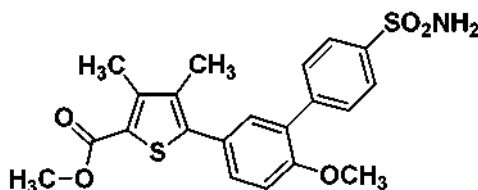


5 Se añadió bromo líquido (0,58 g, 0,19 ml, 3,60 mmol) a una solución de 5-(4-metoxifenil)-3,4-dimetiltiofeno-2-carboxilato de metilo (etapa-3, 0,83 g, 3,00 mmol) en ácido acético (20 ml) con agitación a 25 °C. A continuación, la mezcla de reacción se agitó a 25 °C durante 3 h. El progreso de la reacción se controló por TLC. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida. El residuo se disolvió en acetato de etilo (100 ml). La mezcla resultante se lavó con una solución saturada de bicarbonato sódico (30 ml). La fase orgánica separada se concentró a presión reducida para obtener un producto en bruto. El producto en bruto obtenido se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida usando acetato de etilo al 5 % en hexanos como eluyente para obtener el compuesto del título 9d (0,91 g, 83,0 %).

MS: m/z 356 (M+1).

15 RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz): δ 7,65 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,36 (dd, J = 8,8, 2,4 Hz, 1H), 6,96 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 3,95 (s, 3H), 3,87 (s, 3H), 2,52 (s, 3H), 2,18 (s, 3H).

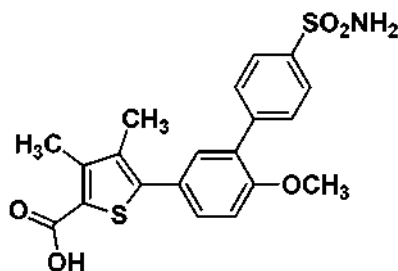
20 Etapla 5: 5-(6-metoxi-4'-sulfamoil-[1,1'-bifenil]-3-il)-3,4-dimetiltiofeno-2-carboxilato de metilo (9e)



25 Se añadieron ácido 4-aminosulfonilbencenoborónico (0,54 g, 2,68 mmol) y carbonato potásico (0,67 g, 4,86 mmol) a la solución de 5-(3-bromo-4-metoxifenil)-3,4-dimetiltiofeno-2-carboxilato de metilo (etapa-4, 0,9 g, 2,43 mmol) en una mezcla de tolueno: etanol (5:20 ml) en un tubo a 25 °C. Se hizo burbujear nitrógeno gaseoso a través de la mezcla de reacción durante 15 minutos. Se añadió tetraquis(trifenilfosfina)(0) paladio (0,14 g, 0,12 mmol) a la mezcla de reacción en atmósfera de nitrógeno y el tubo se cerró herméticamente. La mezcla de reacción se calentó a 95-100 °C durante 1 h con agitación. El progreso de la reacción se controló por TLC. La mezcla de reacción se enfrió a 25 °C y se filtró a través de Celite. La torta de Celite se lavó con acetato de etilo (30 ml). El filtrado combinado se concentró a presión reducida para obtener un producto en bruto. El producto en bruto obtenido de ese modo se purificó por cromatografía en columna usando acetato de etilo al 40 % en hexanos como eluyente para obtener el compuesto del título 9e (0,23 g, 21,2 %).

MS: m/z 432 (M+1).

35 Etapla 6: ácido 5-(6-metoxi-4'-sulfamoil-[1,1'-bifenil]-3-il)-3,4-dimetiltiofeno-2-carboxílico (9f)



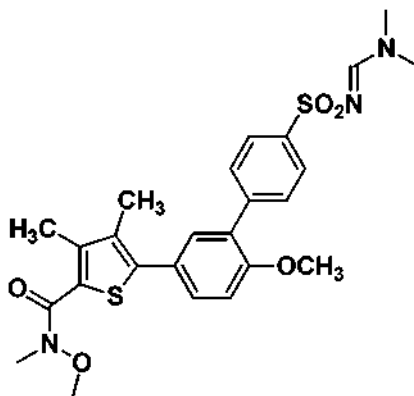
40 Se suspendió 5-(6-metoxi-4'-sulfamoil-[1,1'-bifenil]-3-il)-3,4-dimetiltiofeno-2-carboxilato de metilo (etapa-5, 0,2 g, 0,45 mmol) en etanol (10 ml). Se añadió solución acuosa de NaOH (0,09 g, 2,24 mmol en agua 2 ml) a la mezcla de reacción a 0 °C. La mezcla de reacción se calentó a 80 °C con agitación durante 1,5 hora. El progreso de la reacción se controló por TLC. A continuación, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida. Se añadió ácido clorhídrico diluido a la fase acuosa separada para llevar el pH de la solución entre 6 y 7. La mezcla resultante se

extrajo con acetato de etilo (2 x 25 ml). La fase orgánica combinada se secó sobre Na₂SO₄ anhidro. El disolvente se evaporó de la fase orgánica seca a presión reducida para obtener el compuesto del título 9f (0,17 g, 86,0 %).

MS: *m/z* 418 (M+1).

RMN ¹H (DMSO-d₆, 400 MHz): δ 12,70 (s a de intercambio con D₂O, 1H), 7,75 (d, *J* = 8,0 Hz, 2H), 7,67 (d, *J* = 8,0 Hz, 2H), 7,50-7,62 (m, 4H), 7,26 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 3,83 (s, 3H), 2,45 (s, 3H), 2,17 (s, 3H).

Etapa 7: 5-(4'-(N-((dimetilamino)metilen)sulfamoil)-6-metoxi-[1,1'-bifenil]-3-il)-N-metoxi-N,3,4-trimetiltiofeno-2-carboxamida (9g)

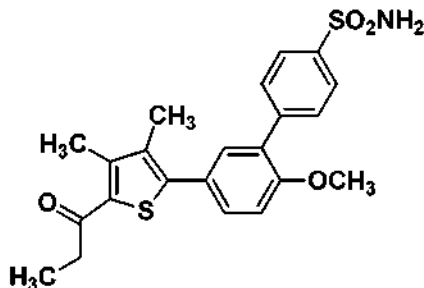


Se añadió gota a gota cloruro de oxalilo (0,09 g, 0,06 ml, 0,72 mmol) a una solución de ácido 5-(6-metoxi-4'-sulfamoil-[1,1'-bifenil]-3-il)-3,4-dimetiltiofeno-2-carboxílico (9f, 0,16 g, 0,36 mmol) en diclorometano (10 ml) y DMF (0,05 g, 0,06 ml, 0,72 mmol) a 0 °C. La mezcla de reacción se dejó que alcanzara la temperatura ambiente y se agitó durante 1,5 h en atmósfera de nitrógeno. El progreso de la reacción se controló por TLC. A continuación, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida. El residuo obtenido de ese modo se disolvió en diclorometano seco (10 ml) y a esto se añadió trietilamina (0,18 g, 0,25 ml, 1,79 mmol) seguido de la adición de clorhidrato de *N,O*-dimetilhidroxilamina (0,07 g, 0,72 mmol) con agitación. A continuación, la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. El progreso de la reacción se controló por TLC. Se añadió diclorometano (10 ml) a la mezcla de reacción. La mezcla resultante se lavó con agua (2 x 10 ml). La fase orgánica separada se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró a presión reducida para obtener un producto en bruto. El producto en bruto obtenido de ese modo se purificó por cromatografía en columna usando acetato de etilo al 30 % en hexano como eluyente para obtener el compuesto del título 9g (0,12 g, 65 %).

MS: *m/z* 516 (M+1).

RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz): δ 8,18 (s, 1H), 7,75 (d, *J* = 8,0 Hz, 2H), 7,66 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 7,44 (dd, *J* = 8,4, 2,4 Hz, 1H), 7,38 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 7,05 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 3,86 (s, 3H), 3,71 (s, 3H), 3,41 (s, 3H), 3,15 (s, 3H), 3,04 (s, 3H), 2,47 (s, 3H), 2,19 (s, 3H).

Etapa 8: 5'-(3,4-dimetil-5-propioniltiofen-2-il)-2'-metoxi-[1,1'-bifenil]-4-sulfonamida (Compuesto 9)



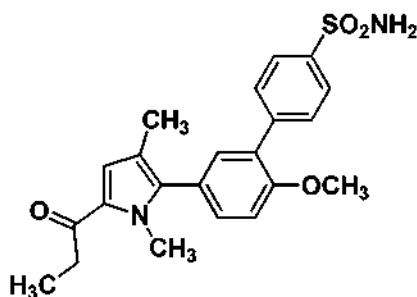
Se añadió gota a gota bromuro de etilmagnesio (0,14 g, 1,1 ml, 1,06 mmol) a una solución de 5-(4'-(N-((dimetilamino)metilen)sulfamoil)-6-metoxi-[1,1'-bifenil]-3-il)-N-metoxi-N,3,4-trimetiltiofeno-2-carboxamida (Etapa 7, 0,11 g, 0,21 mmol) en THF anhidro (10 ml) a 25 °C con agitación. A continuación, la mezcla de reacción se calentó a 70-75 °C durante 1 hora. El progreso de la reacción se controló por TLC. La mezcla de reacción se enfrió a continuación a 0 °C. La mezcla de reacción enfriada se inactivó a continuación con una solución saturada de cloruro

de amonio (10 ml). La mezcla resultante se extrajo a continuación con acetato de etilo (3 x 20 ml). La fase orgánica combinada se secó sobre Na₂SO₄ anhidro. El disolvente se evaporó de la fase orgánica a presión reducida para obtener un producto en bruto, que a continuación se purificó por cromatografía en columna usando acetato de etilo al 35 % en hexano como eluyente para obtener el compuesto del título 9 (0,03 g, 33,0 %).

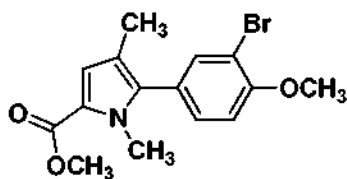
MS: *m/z* 430 (M+1).

RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz): δ 7,97 (d, *J* = 8,0 Hz, 2H), 7,70 (d, *J* = 8,0 Hz, 2H), 7,39-7,47 (m, 2H), 7,07 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 4,90 (s a de intercambio con D₂O, 2H), 3,87 (s, 3H), 2,86 (c, *J* = 7,2 Hz, 2H), 2,53 (s, 3H), 2,20 (s, 3H), 1,21 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H).

Ejemplo 5: preparación de 5'-(1,3-dimetil-5-propionil-1H-pirrol-2-il)-2'-metoxi-[1,1'-bifenil]-4-sulfonamida (Compuesto 10)



Etapas 1: 5-(3-bromo-4-metoxifenil)-1,4-dimetil-1H-pirrol-2-carboxilato de metilo (10a)

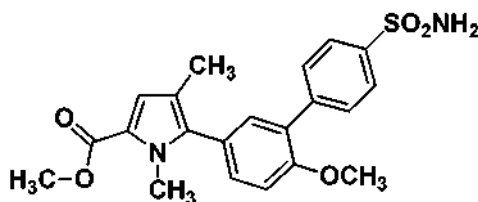


Una solución de 5-(3-bromo-4-metoxifenil)-4-metil-1H-pirrol-2-carboxilato de metilo (preparado de acuerdo con el procedimiento informado en J. Org. Chem., 2009, 74(2), 903-905, Org. Lett., 2007, Vol. 9, 25, 5191-5194, 1,40 g, 4,32 mmol) en DMF (3 ml) se añadió a una solución de hidruro sódico (0,21 g al 60 % en aceite de parafina, 4,75 mmol) en DMF (2 ml) a 0 °C con agitación. A continuación se añadió yoduro de metilo (0,67 g, 0,29 ml, 4,75 mmol) a la mezcla de reacción. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 45 minutos. El progreso de la reacción se controló por TLC. La mezcla de reacción se inactivó con agua (5 ml) y a continuación se extrajo con acetato de etilo (2 x 50 ml). La fase orgánica combinada se secó sobre Na₂SO₄ anhidro. El disolvente se evaporó de la fase orgánica seca a presión reducida para obtener un producto en bruto. El producto en bruto se purificó adicionalmente por cromatografía en columna ultrarrápida usando acetato de etilo al 20 % en hexanos como eluyente para obtener el compuesto del título 10a (1,25 g, 85 %).

MS: *m/z* 338 (M+1).

RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz): δ 7,49 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 7,21 (dd, *J* = 8,4, 2,0 Hz, 1H), 6,99 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 6,85 (s, 1H), 3,93 (s, 3H), 3,81 (s, 3H), 3,74 (s, 3H), 1,94 (s, 3H).

Etapas 2: 5-(6-metoxi-4'-sulfamoil-[1,1'-bifenil]-3-il)-1,4-dimetil-1H-pirrol-2-carboxilato de metilo (10b)

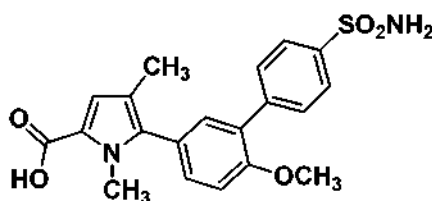


Se añadieron ácido 4-aminosulfonilbencenoborónico (0,72 g, 3,57 mmol) y carbonato potásico (0,89 g, 6,50 mmol) a una solución de 5-(3-bromo-4-metoxifenil)-1,4-dimetil-1H-pirrol-2-carboxilato de metilo (10a, 1,1 g, 3,25 mmol) en una mezcla de tolueno: etanol (5:15 ml) en un tubo a 25 °C. Se hizo burbujear nitrógeno gaseoso a través de la mezcla de reacción durante 15 minutos. A continuación se añadió tetraquis(trifenilfosfina)(0) paladio (0,18 g, 0,16 mmol) a la mezcla de reacción en atmósfera de nitrógeno y el tubo se cerró herméticamente. La mezcla de reacción se calentó a 95-100 °C durante 1 h con agitación. El progreso de la reacción se controló por TLC. La mezcla de reacción se enfrió a continuación a 25 °C y se filtró a través de Celite. La torta de Celite se lavó con metanol al 10 % en DCM (30 ml). El filtrado combinado se concentró a presión reducida para obtener un producto en bruto, que a continuación se purificó por cromatografía en columna usando acetato de etilo al 40 % en hexanos como eluyente para obtener el compuesto del título 10b (0,84 g, 62,6 %).

MS: m/z 415 (M+1).

RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz): δ 7,97 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H), 7,70 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H), 7,30 (dd, $J = 8,4, 2,4$ Hz, 1H), 7,23 (d, $J = 2,4$ Hz, 1H), 7,10 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 6,87 (s, 1H), 4,89 (s a de intercambio con D_2O , 2H), 3,88 (s, 3H), 3,81 (s, 3H), 3,76 (s, 3H), 2,01 (s, 3H).

Etapas 3: ácido 5-(6-metoxi-4'-sulfamoil-[1,1'-bifenil]-3-il)-1,4-dimetil-1H-pirrol-2-carboxílico 10c

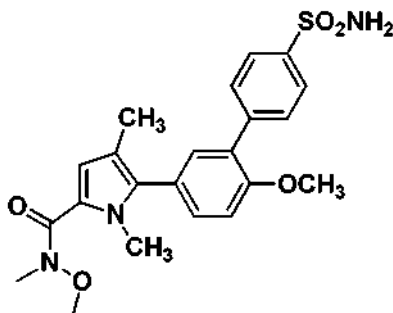


Se suspendió 5-(6-metoxi-4'-sulfamoil-[1,1'-bifenil]-3-il)-1,4-dimetil-1H-pirrol-2-carboxilato de metilo (etapa-2, 0,77 g, 1,85 mmol) en etanol (15 ml), y a esto se añadió a continuación solución acuosa de NaOH (0,37 g, 9,29 mmol en 5 ml de agua) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a 25 °C durante 15 horas. El progreso de la reacción se controló por TLC. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida. El residuo obtenido después de la concentración se disolvió a continuación en agua (10 ml) y se añadió ácido clorhídrico diluido a la mezcla obtenida de ese modo para llevar el pH de la mezcla entre 6 y 7. La mezcla se extrajo a continuación con acetato de etilo (2 x 50 ml). La fase orgánica combinada separada se secó a continuación sobre sulfato sódico anhidro. El disolvente se evaporó de la fase orgánica seca a presión reducida para obtener el compuesto del título 10c (0,71 g, 95,9 %).

MS: m/z 401 (M+1).

RMN ^1H (DMSO-d_6 , 400 MHz): δ 12,05 (s a de intercambio con D_2O , 1H), 7,85 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H), 7,71 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H), 7,38-7,41 (m, 3H), 7,26-7,30 (m, 2H), 6,76 (s, 1H), 3,85 (s, 3H), 3,70 (s, 3H), 1,96 (s, 3H).

Etapas 4: N-metoxi-5-(6-metoxi-4'-sulfamoil-[1,1'-bifenil]-3-il)-N,1,4-trimetil-1H-pirrol-2-carboxamida (10d).



Se añadió HOBt (0,29 g, 1,92 mmol) a una solución de ácido 5-(6-metoxi-4'-sulfamoil-[1,1'-bifenil]-3-il)-1,4-dimetil-1H-pirrol-2-carboxílico (10c, 0,70 g, 1,75 mmol) en DMF (15 ml) con agitación a temperatura ambiente. A continuación se añadió clorhidrato de N,O-dimetilhidroxilamina (0,33 g, 3,5 mmol) a la mezcla de reacción. La mezcla de reacción se enfrió a 0 °C y se añadieron a ello EDC (0,50 g, 2,60 mmol) y trietilamina (0,70 g, 0,97 ml, 7,00 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 15 horas. El progreso de la reacción se controló por TLC. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida. El residuo obtenido después de la concentración se mezcló con acetato de etilo (50 ml) y la mezcla resultante se lavó con una solución saturada de

bicarbonato sódico (10 ml) seguido de lavado con solución salina saturada (10 ml). La fase orgánica separada se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró a presión reducida para obtener un producto en bruto. El producto en bruto se purificó adicionalmente por cromatografía en columna ultrarrápida usando metanol al 4 % en DCM como eluyente para obtener el compuesto del título 10d (0,67 g, 87 %).

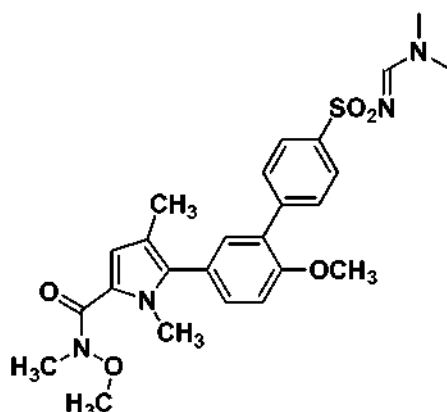
5

MS: m/z 444 (M+1).

RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz): δ 7,96 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,69 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,32 (dd, J = 8,4, 2,0 Hz, 1H), 7,27 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,08 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 6,79 (s, 1H), 5,13 (s a de intercambio con D₂O, 2H), 3,87 (s, 3H), 3,74 (s, 3H), 3,70 (s, 3H), 3,35 (s, 3H), 2,03 (s, 3H).

10

Etapa 5: 5-(4'-(N-((dimetilamino)metilen)sulfamoil)-6-metoxi-[1,1'-bifenil]-3-il)-N-metoxi-N,1,4-trimetil-1H-pirrol-2-carboxamida (10e)



15

Se añadieron DMF (0,65 ml) y DMF acetal (0,19 g, 0,21 ml, 1,61 mmol) a una solución de N-metoxi-5-(6-metoxi-4'-sulfamoil-[1,1'-bifenil]-3-il)-N,1,4-trimetil-1H-pirrol-2-carboxamida (10d, 0,65 g, 1,46 mmol) en acetato de etilo (13 ml) con agitación a temperatura ambiente. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 15 h en atmósfera de nitrógeno. El progreso de la reacción se controló por TLC. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo (50 ml) y la mezcla obtenida de ese modo se lavó con agua (2 x 20 ml). La fase orgánica separada se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró para obtener un producto en bruto. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida usando metanol al 4 % en DCM como eluyente para obtener el compuesto del título 10e (0,62 g, 84,9 %).

20

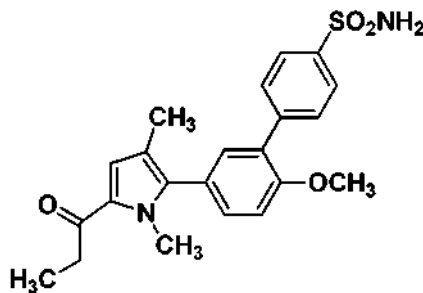
25

MS: m/z 499 (M+1).

30

RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz): δ 8,16 (s, 1H), 7,92 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,64 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,30 (dd, J = 8,4, 2,0 Hz, 1H), 7,25 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,06 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 6,78 (s, 1H), 3,87 (s, 3H), 3,73 (s, 3H), 3,70 (s, 3H), 3,34 (s, 3H), 3,14 (s, 3H), 3,04 (s, 3H), 2,03 (s, 3H).

Etapa 6: 5'-(1,3-dimetil-5-propionil-1H-pirrol-2-il)-2'-metoxi-[1,1'-bifenil]-4-sulfonamida (Compuesto 10).



35

Se añadió gota a gota bromuro de etilmagnesio (0,53 g, 3,96 ml, 3,98 mmol) a una solución de 5-(4'-(N-((dimetilamino)metilen)sulfamoil)-6-metoxi-[1,1'-bifenil]-3-il)-N-metoxi-N,1,4-trimetil-1H-pirrol-2-carboxamida (Etapa 5, 0,4 g, 0,80 mmol) en THF anhidro (10 ml) con agitación a 25 °C. La mezcla de reacción se calentó a 70-75 °C durante 1 hora. El progreso de la reacción se controló por TLC. La mezcla de reacción se enfrió a continuación a

0 °C y se inactivó mediante la adición de solución saturada de cloruro de amonio (10 ml). La mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo (3 x 30 ml). La fase orgánica combinada se secó sobre Na₂SO₄ anhidro. El disolvente se evaporó de la fase orgánica seca a presión reducida para obtener un producto en bruto, que a continuación se purificó por cromatografía en columna usando mezcla de acetato de etilo y hexano como eluyente para obtener el compuesto del título 10 (0,04 g, 12,12 %).

MS: m/z 413 (M+1).

RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz): δ 7,98 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,71 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,32 (dd, J = 8,4, 2,4 Hz, 1H), 7,25 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,11 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 6,91 (s, 1H), 4,87 (s a de intercambio con D₂O, 2H), 3,90 (s, 3H), 3,80 (s, 3H), 2,83 (c, J = 7,2 Hz, 2H), 2,05 (s, 3H), 1,23 (t, J = 7,2 Hz, 3H).

Ejemplo 19: análisis sistemático farmacológico

Los compuestos se sometieron ensayo en un ensayo cinético en tiempo real basado en células en células IMR-32 humanas con expresión nativa de nAChR α7. Se midió el aumento de los niveles de Ca²⁺ intracelular en un lector de placas por formación de imagen fluorométrica (FLIPR). Se prepararon el compuesto de ensayo y soluciones de agonista en tampón de ensayo (HBSS, pH 7,4, HEPES 20 mM, y CaCl₂ 10 mM). En resumen, se sembraron en placa células en microplacas de 96 pocillos de fondo transparente de pared posterior revestidas con poli-D-lisina con una densidad de 80.000 a 100.000 células/pocillo y se incubaron a 37 °C/CO₂ al 5 % durante 40-48 h antes del experimento. Para la evaluación de la potenciación de respuesta de agonista mediada por compuesto, se retiraron los medios de crecimiento de los pocillos y se reconstituyeron en tampón de ensayo 200 µl de colorante 4 de calcio FLIPR (Molecular Devices), y se añadieron a los pocillos. Después de la carga de colorante, las microplacas se incubaron durante 30 min a 37 °C y 30 min a temperatura ambiente y a continuación se transfirieron directamente al FLIPR. La fluorescencia de línea base se monitorizó durante los primeros 10 a 30 s seguido de la adición de 25 µl de la solución de compuesto de ensayo y posterior monitorización de los cambios de fluorescencia durante hasta 10 min. Esto fue seguido de la adición de 25 µl de solución de agonista (PNU-282987, 10 µM) y medición de la fluorescencia durante 4 min. (Faghih R. *et al.* 2009, J. Med. Chem., 52, 3377 - 84).

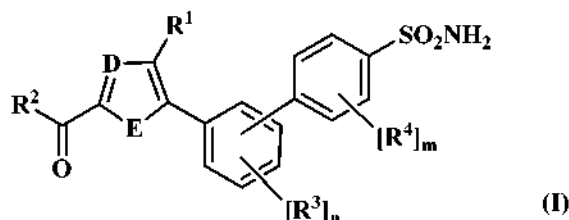
El aumento en el número de veces de la respuesta de agonista inducida por el compuesto (veces de actividad de PAM) se calculó dividiendo el efecto máximo (fluorescencia Max-Min) obtenido con el compuesto de ensayo en presencia de agonista por el efecto del agonista solo. El valor de CE₅₀ del compuesto se calculó usando el software GraphPad Prism versión 5.0, y representando las concentraciones del compuesto frente a las veces de actividad de PAM.

Veces de actividad a concentración 1 µM: los compuestos de la invención mostraron un aumento en la actividad de hasta 30 veces en comparación con el control.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula (I), sus formas tautoméricas, sus estereoisómeros, sus sulfóxidos, sus N-óxidos, sus sales farmacéuticamente aceptables, sus polimorfos, sus solvatos, sus isómeros ópticos,

5



en la que,

- 10 'D' se selecciona entre N y CR⁵;
'E' se selecciona entre S y NR⁶;
con la condición de que cuando 'E' es NR⁶, 'D' no se selecciona como N;
R¹ se selecciona entre hidrógeno o alquilo sustituido o sin sustituir, alqueno sustituido o sin sustituir, halógeno,
perhaloalquilo, cicloalquilo sustituido o sin sustituir, heterociclilo sustituido o sin sustituir, ciano, nitro, (R⁷)(R⁸)N-,
15 R^{7c}C(=O)N(R⁸)-, (R^{7a})(R⁸)NC(=A¹)N(R⁹)-, R^{7b}OC(=O)NR^{8a}-, R^{7b}SO₂N(R^{8a})-, R⁷A¹-, (R^{7a})(R⁸)NC(=O)- y R^{7b}S(O)_p-,
en la que 'p' es un número entero que varía de 1 a 2;
R² se selecciona entre alquilo sustituido o sin sustituir, alqueno sustituido o sin sustituir, cicloalquilo sustituido o
sin sustituir, heterociclilo sustituido o sin sustituir, (R⁷)(R⁸)N-, (R⁷)N(OR^{7c})- y R⁷A¹-,
20 R³ se selecciona independientemente en cada aparición entre halógeno, ciano, alquilo sustituido o sin sustituir,
cicloalquilo sustituido o sin sustituir, heterociclilo sustituido o sin sustituir,
(R^{7a})(R^{8a})NC(=O)-, R^{7a}A¹-, (R^{7b})C(=O)N(R^{8a})-, (R^{7a})(R^{8a})N-, (R^{7a})(R^{8a})NC(=A¹)N(R⁹)-, (R^{7a})(R^{8a})NC(=O)O-,
R^{7b}OC(=O)N(R^{8a})-, R^{7b}S(O)_p-, en la que 'p' es un número entero que varía de 1 a 2, y dos R³ y los átomos de
carbono a los que están unidos se pueden combinar para formar un sistema cíclico de 5 a 8 miembros sustituido
o sin sustituir que puede contener de 1 a 3 heteroátomos/grupos seleccionados entre -NH-, -S-, -O-, -C(=O)- y -
25 C(=S)-;
'n' se selecciona entre 0, 1, 2 y 3;
R⁴ se selecciona independientemente en cada aparición entre halógeno, ciano, alquilo sustituido o sin sustituir,
cicloalquilo sustituido o sin sustituir, heterociclilo sustituido o sin sustituir, (R^{7a})(R^{8a})NC(=O)-, R^{7a}A¹-,
(R^{7b})C(=O)N(R^{8a})-, (R^{7a})(R^{8a})N-, y dos R⁴ y los átomos de carbono a los que están unidos se pueden combinar
para formar un sistema cíclico de 5 a 8 miembros sustituido o sin sustituir que puede contener de 1 a 3
heteroátomos/grupos tales como -NH-, -S-, -O-, -C(=O)- y -C(=S)-;
30 'm' se selecciona entre 0, 1, 2 y 3;
R⁵ se selecciona entre hidrógeno, halógeno, alquilo sustituido o sin sustituir, arilo sustituido o sin sustituir,
heteroarilo sustituido o sin sustituir, cicloalquilo sustituido o sin sustituir, heterociclilo sustituido o sin sustituir,
(R⁷)(R⁸)N- y R^{7c}C(=O)-;
35 R⁶ se selecciona entre hidrógeno, alquilo sustituido o sin sustituir, cicloalquilo sustituido o sin sustituir y
R^{7c}C(=O)-;
R⁷ y R⁸ se seleccionan independientemente entre hidrógeno, alquilo sustituido o sin sustituir, arilo sustituido o sin
sustituir, heteroarilo sustituido o sin sustituir, cicloalquilo sustituido o sin sustituir, y heterociclilo sustituido o sin
sustituir;
40 R^{7a}, R^{8a}, y R⁹ se seleccionan independientemente entre hidrógeno, alquilo sustituido o sin sustituir, y cicloalquilo
sustituido o sin sustituir;
R^{7b} se selecciona entre alquilo sustituido o sin sustituir, y cicloalquilo sustituido o sin sustituir;
R^{7c} se selecciona entre alquilo sustituido o sin sustituir, arilo sustituido o sin sustituir, heteroarilo sustituido o sin
sustituir, cicloalquilo sustituido o sin sustituir, y heterociclilo sustituido o sin sustituir;
45 los sustituyentes en "alquilo" y "alqueno" se seleccionan entre el grupo que consiste en oxo, halógeno, nitro,
ciano, perhaloalquilo, cicloalquilo, cicloalqueno, arilo, heteroarilo, heterociclilo, R^{10b}A¹-, R^{10a}SO₂-, R^{10a}OC(=O)-,
R^{10a}C(=O)O-, R^{10a}N(H)C(=O)-, R^{10a}N(alquilo)C(=O)-, R^{10a}C(=O)N(H)-, R¹⁰N(H)-, R¹⁰N(alquilo)-, R¹⁰N(H)C(=A¹)N(H)-,
y R¹⁰N(alquilo)C(=A¹)N(H)-;
50 los sustituyentes en "cicloalquilo" y "cicloalqueno" se seleccionan entre el grupo que consiste en oxo, halógeno,
nitro, ciano, alquilo, alqueno, perhaloalquilo, arilo, heteroarilo, heterociclilo, R^{10b}A¹-, R^{10a}SO₂-, R^{10a}C(=O)-,
R^{10a}OC(=O)-, R^{10a}C(=O)O-, R¹⁰(H)NC(=O)-, R¹⁰N(alquilo)C(=O)-, R^{10a}C(=O)N(H)-, R¹⁰(H)N-, R¹⁰(alquilo)N-,
R¹⁰(H)NC(=A¹)N(H)- y R¹⁰(alquilo)NC(=A¹)N(H)-;
los sustituyentes en "arilo" se seleccionan entre el grupo que consiste en halógeno, nitro, ciano, hidroxilo, alquilo,
alqueno, perhaloalquilo, cicloalquilo, cicloalqueno, heterociclo, alquil-O-, perhaloalquil-O-, alquil(alquilo)N-,
55 alquil(H)N-, H₂N-, alquil-SO₂-, perhaloalquil-SO₂-, alquil-C(=O)N(alquilo)-, alquil-C(=O)N(H)-, alquil(alquilo)NC(=O)-,
alquil(H)NC(=O)-, H₂NC(=O)-, alquil(alquilo)NSO₂-, alquil(H)NSO₂- y H₂NSO₂-;

- los sustituyentes en "heteroarilo" se seleccionan entre el grupo que consiste en halógeno, nitro, ciano, hidroxilo, alquilo, alqueno, perhaloalquilo, cicloalquilo, cicloalqueno, heterociclo, alquil-O-, perhaloalquil-O-, alquil(alquil)N-, alquil(H)N-, H₂N-, alquil-SO₂-, perhaloalquil-SO₂-, alquil-C(=O)N(alquil)-, alquil-C(=O)N(H)-, alquil(alquil)NC(=O)-, alquil(H)NC(=O)-, H₂NC(=O)-, alquil(alquil)NSO₂-, alquil(H)NSO₂- y H₂NSO₂-;
- los sustituyentes en el carbono de anillo de "heterociclo" se seleccionan entre el grupo que consiste en halógeno, nitro, ciano, oxo, alquilo, alqueno, perhaloalquilo, cicloalquilo, cicloalqueno, arilo, heteroarilo, heterociclilo, alquilo, R^{10a}A¹-, -R^{10a}OC(=O)-, R^{10a}C(=O)O-, R¹⁰(H)NC(=O)-, R¹⁰N(alquil)C(=O)-, R^{10a}C(=O)N(H)-, R¹⁰(H)N-, R¹⁰(alquil)N-, R¹⁰(H)NC(=A¹)N(H)- y R¹⁰(alquil)NC(=A¹)N(H)-;
- los sustituyentes en el nitrógeno de anillo de "heterociclo" se seleccionan entre el grupo que consiste en alquilo, alqueno, cicloalquilo, cicloalqueno, arilo, heteroarilo, R^{10a}SO₂-, R^{10a}C(=O)-, R^{10a}OC(=O)-, R¹⁰(H)NC(=O)- y R¹⁰N(alquil)C(=O)-;
- el "sistema cíclico de 5 a 8 miembros" está sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en halógeno, nitro, ciano, arilo, heteroarilo, alquilo, alqueno, alquino, R^{10a}C(=O)-, R^{10a}SO₂-, R^{10b}A¹-, R^{10a}OC(=O)-, R^{10a}C(=O)O-, (R¹⁰)(H)NC(=O)-, (R¹⁰)(alquil)NC(=O)-, R^{10a}C(=O)N(H)-, (R¹⁰)(H)N-, (R¹⁰)(alquil)N-, (R¹⁰)(H)NC(=A¹)N(H)-, y (R¹⁰)(alquil)NC(=A¹)N(H)-;
- R¹⁰ se selecciona entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, alqueno, cicloalquilo, cicloalqueno, arilo, heteroarilo, y heterociclilo;
- R^{10a} se selecciona entre el grupo que consiste en alquilo, alqueno, perhaloalquilo, cicloalquilo, cicloalqueno, arilo, heteroarilo y heterociclilo;
- R^{10b} se selecciona entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, alqueno, perhaloalquilo, cicloalquilo, cicloalqueno, arilo, heteroarilo y heterociclilo;
- A¹ se selecciona entre S y O.
2. El compuesto de fórmula I, sus formas tautoméricas, sus estereoisómeros, sus sulfóxidos, sus N-óxidos, sus sales farmacéuticamente aceptables, sus polimorfos, sus solvatos, sus isómeros ópticos, de acuerdo con la reivindicación 1, en el que D se selecciona entre el grupo que consiste en -CH=, -C(alquil)= y -N=.
3. El compuesto de fórmula I, sus formas tautoméricas, sus estereoisómeros, sus sulfóxidos, sus N-óxidos, sus sales farmacéuticamente aceptables, sus polimorfos, sus solvatos, sus isómeros ópticos, de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 o 2, en el que E se selecciona entre -S- y -N(alquil)-.
4. El compuesto de fórmula I, sus formas tautoméricas, sus estereoisómeros, sus sulfóxidos, sus N-óxidos, sus sales farmacéuticamente aceptables, sus polimorfos, sus solvatos, sus isómeros ópticos, de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-3, en el que R¹ se selecciona como alquilo sustituido o sin sustituir.
5. El compuesto de fórmula I, sus formas tautoméricas, sus estereoisómeros, sus sulfóxidos, sus N-óxidos, sus sales farmacéuticamente aceptables, sus polimorfos, sus solvatos, sus isómeros ópticos, de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-4, en el que R² se selecciona entre alquilo sustituido o sin sustituir y heterociclilo sustituido o sin sustituir.
6. El compuesto de fórmula I, sus formas tautoméricas, sus estereoisómeros, sus sulfóxidos, sus N-óxidos, sus sales farmacéuticamente aceptables, sus polimorfos, sus solvatos, sus isómeros ópticos, de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-5, en el que R³ se selecciona entre halógeno, R^{7a}A¹-, y (R^{7a})(R^{8a})N-; y p se selecciona preferentemente entre 1 y 2.
7. El compuesto de fórmula I, sus formas tautoméricas, sus estereoisómeros, sus sulfóxidos, sus N-óxidos, sus sales farmacéuticamente aceptables, sus polimorfos, sus solvatos, sus isómeros ópticos, de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-6, en el que m se selecciona como 0.
8. El compuesto de fórmula I, sus formas tautoméricas, sus estereoisómeros, sus sulfóxidos, sus N-óxidos, sus sales farmacéuticamente aceptables, sus polimorfos, sus solvatos, sus isómeros ópticos, de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-7, en el que D se selecciona entre -CH=, -C(alquil)= y -N=; E se selecciona entre -S- y -N(alquil)-; R¹ se selecciona como alquilo sustituido o sin sustituir; R² se selecciona entre alquilo sustituido o sin sustituir y heterociclilo sustituido o sin sustituir; R³ se selecciona entre halógeno, R^{7a}A¹-, y (R^{7a})(R^{8a})N-; p se selecciona entre 1 y 2; y m se selecciona como 0.
9. El compuesto de fórmula (I), sus formas tautoméricas, sus estereoisómeros, sus sulfóxidos, sus N-óxidos, sus sales farmacéuticamente aceptables, sus polimorfos, sus solvatos, sus isómeros ópticos, de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-8, en el que el compuesto se selecciona entre-
 2'-Metoxi-5'-(3-metil-5-propioniltiofen-2-il)-[1,1'-bifenil]-4-sulfonamida;
 2'-cloro-5'-(3-metil-5-propioniltiofen-2-il)-[1,1'-bifenil]-4-sulfonamida;
 3'-(3-metil-5-propioniltiofen-2-il)-[1,1'-bifenil]-4-sulfonamida;
 2'-(dimetilamino)-5'-(3-metil-5-propioniltiofen-2-il)-[1,1'-bifenil]-4-sulfonamida;
 2'-metoxi-5'-(4-metil-2-(piperidina-1-carbonil)tiazol-5-il)-[1,1'-bifenil]-4-sulfonamida;

2'-metoxi-5'-(4-metil-2-(pirrolidina-1-carbonil)tiazol-5-il)-[1,1'-bifenil]-4-sulfonamida;
 2'-cloro-5'-(4-metil-2-(pirrolidina-1-carbonil)tiazol-5-il)-[1,1'-bifenil]-4-sulfonamida;
 2'-metoxi-5'-(4-metil-2-propioniltiazol-5-il)-[1,1'-bifenil]-4-sulfonamida;
 5'-(3,4-dimetil-5-propioniltiofen-2-il)-2'-metoxi-[1,1'-bifenil]-4-sulfonamida;
 5'-(1,3-dimetil-5-propionil-1H-pirrol-2-il)-2'-metoxi-[1,1'-bifenil]-4-sulfonamida.

- 5 10. Composición farmacéutica que comprende un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-9 y un vehículo farmacéuticamente aceptable.
- 10 11. Un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-9 para su uso en un método de terapia.
12. Un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-9 para su uso en un método para tratar un trastorno o afección o enfermedad mediado parcial o completamente por receptores nicotínicos de acetilcolina, en el que el trastorno o afección o enfermedad se selecciona entre el grupo que consiste en enfermedad de Alzheimer, deterioro cognitivo leve, demencia senil, demencia vascular, demencia por enfermedad de Parkinson, trastorno por déficit de atención, trastorno de hiperactividad por déficit de atención, demencia asociada a cuerpos de Lewy, complejo de demencia asociado al SIDA, enfermedad de Pick, demencia asociada a síndrome de Down, enfermedad de Huntington, déficits cognitivos asociados a lesión cerebral traumática, declive cognitivo asociado a apoplejía, neuroprotección postapoplejía, déficits de filtración cognitiva y sensomotriz asociados a esquizofrenia, déficits cognitivos asociados a trastorno bipolar, deterioros cognitivos asociados a depresión, dolor agudo, dolor postquirúrgico o postoperatorio, dolor crónico, inflamación, dolor inflamatorio, dolor neuropático, dejar de fumar, necesidad de crecimiento de nuevos vasos sanguíneos asociada a la curación de heridas, necesidad de crecimiento de nuevos vasos sanguíneos asociada a la vascularización de injertos de piel, y falta de circulación, artritis, artritis reumatoide, psoriasis, enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa, pouchitis, enfermedad inflamatoria del intestino, enfermedad celíaca, periodontitis, sarcoidosis, pancreatitis, rechazo de trasplante de órgano, enfermedad inmune aguda asociada a trasplante de órgano, enfermedad inmune crónica asociada a trasplante de órgano, choque séptico, síndrome por choque tóxico, síndrome por sepsis, depresión y espondilitis reumatoide.
- 15 13. Un compuesto para su uso en un método para tratar una enfermedad o trastorno o afección, de acuerdo con la reivindicación 12
- 20 en el que la enfermedad o trastorno o afección se selecciona entre el grupo clasificado o diagnosticado como trastornos neurocognitivos mayores o leves, o trastornos que surgen debido a neurodegeneración.
- 25 14. Un compuesto para su uso en un método para tratar un trastorno o afección o enfermedad, de acuerdo con la reivindicación 12
- 30 en el que el método también comprende administrar medicaciones utilizadas en el tratamiento de trastornos de hiperactividad por déficit de atención, esquizofrenia, trastornos cognitivos tales como enfermedad de Alzheimer, demencia por Parkinson, demencia vascular o demencia asociada a cuerpos de Lewy, o lesión cerebral traumática.
- 35 15. Un compuesto para su uso en un método para tratar un trastorno o afección o enfermedad, de acuerdo con la reivindicación 12, en el que el método comprende además administrar inhibidores de acetilcolinesterasa, fármacos modificadores de enfermedad o productos biológicos para trastornos neurodegenerativos, fármacos dopaminérgicos, antidepresivos, o un antipsicótico típico o atípico.
- 40