

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 614 090**

51 Int. Cl.:

C07D 207/04	(2006.01)	C07C 211/43	(2006.01)
C07D 211/58	(2006.01)	A61P 29/00	(2006.01)
C07D 243/08	(2006.01)		
C07D 295/04	(2006.01)		
C07D 295/16	(2006.01)		
C07D 451/04	(2006.01)		
C07D 487/08	(2006.01)		
A61K 31/13	(2006.01)		
A61K 31/33	(2006.01)		
C07C 211/01	(2006.01)		

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **22.12.2006 PCT/US2006/049273**
- 87 Fecha y número de publicación internacional: **12.07.2007 WO07079078**
- 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **22.12.2006 E 06848156 (3)**
- 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **21.12.2016 EP 1976828**

54 Título: **Derivados de diamina como inhibidores de leucotrieno A₄ hidrolasa**

30 Prioridad:

29.12.2005 US 755421 P
04.08.2006 US 835819 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
29.05.2017

73 Titular/es:

CELTAXSYS, INC. (100.0%)
201 17th Street NW, Suite 530
Atlanta, GA 30363, US

72 Inventor/es:

ARNAIZ, DAMIAN;
DAVEY, DAVID;
GUILFORD, WILLIAM;
CLEVE, ARWED;
KIRKLAND, THOMAS;
CLARET, EMMANUEL;
KHIM, SEOCK-KYU;
BROWN, GREG;
YE, BIN;
LIGHT, DAVID;
LIANG, AMY;
KOCHANNY, MONICA;
WEI, GUO, PING y
PARKINSON, JOHN

74 Agente/Representante:

DE ELZABURU MÁRQUEZ, Alberto

ES 2 614 090 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 diamina como inhibidores de leucotrieno A₄ hidrolasa

Antecedentes

5 La inflamación normalmente es una respuesta aguda por el sistema inmune frente a la invasión por patógenos microbianos, compuestos químicos o daño físico. En algunos casos, sin embargo, la respuesta inflamatoria puede progresar a un estado crónico y ser la causa de una enfermedad inflamatoria. El control terapéutico de esta inflamación crónica en enfermedades diversas es una necesidad médica importante.

10 El leucotrieno B₄ (LTB₄) es un activador pro-inflamatorio potente de las células inflamatorias, incluyendo neutrófilos (J. Palmblad, J. Rheumatol. 1984, 13(2):163-172), eosinófilos (A.M. Tager, et al., J. Exp. Med. 2000, 192(3):439-446), monocitos (N. Dugas et al., Immunol. 1996, 88(3):384-388), macrófagos (L. Gagnon et al., Agents Actions 1989, 34(1-2):172-174), células T (H. Morita et al., Biochem. Biophys. Res. Commun. 1999, 264(2):321-326) y células B (B. Dugas et al., J. Immunol. 1990, 145(10):3405-3411). El cebado y activación de las células inmunes por LTB₄ puede estimular la quimiotaxis, adhesión, liberación de radicales libres, desgranulación y liberación de citoquinas. LTB₄ estimula la proliferación de las células T y la liberación de citoquinas en respuesta a IL-2, concanavalina-A y ligación de CD3 (H. Morita et al., Biochem. Biophys. Res. Commun. 1999, 264(2):321-326). LTB₄ es un quimioatrayente para las células T creando un vínculo funcional entre las respuestas inmunes innata temprana y adaptativa tardía frente a la inflamación (K. Goodarzi, et al., Nat. Immunol. 2003, 4:965-973; V.L. Ott, et al., Nat. Immunol. 2003, 4:974-981; A.M. Tager, et al., Nat. Immunol. 2003,4:982-990). Existe una evidencia sustancial de que LTB₄ juega un papel significativo en la amplificación de muchos estados patológicos inflamatorios (R.A. Lewis et al., N. Engl. J. Med. 1990, 323:645; W.R. Henderson, Ann. Intern. Med. 1994, 121:684) incluyendo asma (D.A. Munafa et al., J. Clin. Invest. 1994,93(3):1042-1050), enfermedad inflamatoria del intestino (IBD) (P. Sharon y W.F. Stenson, Gastroenterology 1984, 86(3):453-460), enfermedad pulmonar obstructiva crónica (COPD) (P.J. Barnes, Respiration 2001, 68(5):441-448), artritis (R.J. Griffiths et al., Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A. 1995, 92(2):517-521; F. Tsuji et al., Life Sci. 1998 64(3):L51-L56), psoriasis (K. Ikai, J. Dermatol. Sci. 1999, 21(3):135-146; Y.I. Zhu y M.J. Stiller, Skin Pharmacol. Appl. Skin Physiol. 2000,13(5):235-245), y aterosclerosis (E.B. Friedrich, et al., Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol. 2003, 23:1761-1767; K. Subbarao, et al., Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol. 2004, 24:369-375; A. Helgadottir, et al., Nat. Genet. 2004, 36:233-239; V.R., Jala, et al., Trends in Immun. 2004, 25:315-322). LTB₄ también estimula la producción de varias citoquinas y puede jugar un papel en la inmunoregulación (A.W. Ford-Hutchinson, Immunology 1990, 10:1). Además, se ha mostrado recientemente que los niveles de LTB₄ están elevados en fluido de lavado broncoalveolar de pacientes con enfermedad pulmonar de escleroderma (véase, Kowal-Bielecka, O. et al., Arthritis Rheum. (30 de noviembre, 2005), Vol. 52, No. 12, p. 3783-3791). Por lo tanto, un agente terapéutico que inhiba la biosíntesis de LTB₄ o la respuesta de células a LTB₄ puede ser útil para el tratamiento de estas afecciones inflamatorias.

35 La biosíntesis de LTB₄ a partir de ácido araquidónico (AA) implica la acción de tres enzimas: fosfolipasa A₂ (PLA₂), para liberar AA de los lípidos de membrana; 5-lipoxigenasa (5-LO), para formar el epóxido inestable leucotrieno A₄ (LTA₄); y leucotrieno A₄ hidrolasa (LTA₄-h), para formar LTB₄ (A.W. Ford-Hutchinson, et al., Annu. Rev. Biochem. 1994, 63:383-347). Los cisteinil leucotrienos se forman por la adición de glutatión a LTA₄ por la acción de LTC₄ sintasa (Aharony, D., Am. J. Respir. Crit. Care Med. 1998, 157 (6, Pt 2), S214-S218) en los cisteinil leucotrienos pro-inflamatorios LTC₄, LTD₄ y LTE₄. Una ruta alternativa para LTA₄ es la conversión mediante biosíntesis transcelular y la acción de lipoxigenasas en lipoxina A₄ (LXA₄) y lipoxina B₄ (LXB₄) (C.N. Serhan, Prostaglandins 1997, 53:107-137).

45 LTA₄-h es una metaloenzima de cinc monomérica, soluble de 69 kD. Se ha obtenido una estructura de cristal de alta resolución de LTA₄-h recombinante con inhibidores unidos (M.M. Thunissen et al., Nat Struct. Biol. 2001, 8(2): 131-135). LTA₄-h es una metaloenzima dependiente de cinc, bifuncional de la clase M1 de metalohidrolasas. Cataliza dos reacciones: la reacción de epóxido hidrolasa estereoespecífica para convertir LTA₄ en LTB₄ y una escisión por peptidasa de sustratos cromogénicos. El centro Zn es crítico para ambas actividades. LTA₄-h está relacionada con las aminopeptidasas M y B, que no tienen actividad LTA₄-hidrolasa. LTA₄-h tiene una alta especificidad de sustrato, aceptando sólo un 5,6-*trans*-epóxido con un ácido carboxílico libre en C-1 del ácido graso. La geometría del enlace doble del sustrato es esencial para la catálisis. LTA₃ y LTA₅ son los únicos otros sustratos débiles conocidos hasta la fecha. Por el contrario, la actividad peptidasa de LTA₄-h parece ser promiscua, escindiendo derivados nitroanilida y 2-naftilamida de varios aminoácidos, por ejemplo, en particular alanina y arginina. Los tripéptidos Arg-Gly-Asp, Arg-Gly-Gly, y Arg-His-Phe son hidrolizados con constantes de especificidad (k_{cat}/K_m) similares a la reacción de la epóxido hidrolasa. No existe un sustrato peptídico fisiológico conocido para LTA₄-h.

55 LTA₄-h se expresa ampliamente como una enzima intracelular soluble en el intestino, bazo, pulmón y riñón. Se encuentran altos niveles de actividad en neutrófilos, monocitos, linfocitos y eritrocitos. Los macrófagos tisulares pueden tener altos niveles de LTA₄-h. Una característica interesante es que la distribución celular de LTA₄-h y 5-LO son distintas, requiriendo una yuxtaposición cercana de células tales como neutrófilos y células epiteliales para la síntesis transcelular eficiente de LTB₄. Muchos estudios apoyan este concepto, incluyendo datos recientes de quimeras de médula ósea derivadas de ratones LTA₄-h^{-/-} y 5-LO^{-/-} (J.E. Fabre et al., J. Clin. Invest. 2002, 109(10):1373-1380).

Estas funciones importantes de LTB₄ en la inflamación y potencialmente en la autoinmunidad provocó una búsqueda agresiva en numerosas empresas farmacéuticas para descubrir antagonistas potentes del receptor de LTB₄. Estos esfuerzos se iniciaron mucho antes de que se conociera la identidad molecular de los receptores de LTB₄. Los esfuerzos en el descubrimiento de fármacos se centraron en la unión de competición de antagonistas o agonistas que eran moléculas pequeñas en los sitios de unión de [³H]-LTB₄ y las respuestas funcionales, por ejemplo, quimiotaxis en neutrófilos humanos. A pesar de la presencia de un receptor estereoespecífico, de alta afinidad de [³H]-LTB₄ (K_d < 1 nM) en neutrófilos humanos, fue evidente a partir de los primeros estudios que también estaban presentes receptores de LTB₄ adicionales de baja afinidad (K_d > 60nM) en neutrófilos (D.W. Goldman y E.J. Goetzl, J. Exp. Med. 1984 159(4):1027-1041). Esta heterogeneidad en los receptores de LTB₄ se confirmó posteriormente en células de leucemia HL-60 (C.W. Benjamin et al., J. Biol. Chem. 1985, 260(26):14208-14213), macrófagos alveolares (A.J. de Brum et al., Prostaglandins 1990, 40(5):515-527), eosinófilos peritoneales (R. Sehmi et al., Immunol. 1992, 77(1):129-135) y otros tipos celulares.

El trabajo seminal de Takao Shimizu y colegas en la clonación de los receptores de LTB₄ humano ha definido recientemente dos receptores farmacológicamente distintos (T. Shimizu et al., Ernst Schering Res. Found. Workshop 2000, (31):125-141). BLT1 humano y sus ortólogos en ratón, rata y cobaya representan el receptor de LTB₄ de alta afinidad (K_d 0,1 - 0,7 nM). BLT1 tiene una expresión restringida en las células inflamatorias, por ejemplo, neutrófilos, monocitos, timo y bazo. BLT2 humano y de ratón tienen un perfil de expresión tisular más amplio que BLT1, con evidencia para transcritos de ARNm predominantemente en bazo, hígado, ovario y leucocitos y niveles de transcritos más bajos en muchos otros tejidos (T. Yokomizo et al., J. Exp. Med. 2000, 192(3):421-432; T. Yokomizo et al., J. Biol. Chem. 2001, 276(15):12454-12459). BLT2 humano tenía una afinidad 20 veces menor para LTB₄ (K_d = 23 nM) que BLT1 y una afinidad mucho más débil, pero mensurable, para otros eicosanoides. La farmacología distinta de los receptores BLT1 y BLT2 se mostró por estudios de unión de competición de [³H]-LTB₄ con antagonistas del receptor de LTB₄ estándar en la industria. La mayor parte de los antagonistas del receptor LTB₄ conocidos fueron capaces de competir para la unión a BLT1 pero no a BLT2.

Estos descubrimientos sugieren que las concentraciones locales de LTB₄ generadas en sitios de inflamación proporcionarán respuestas de diferentes grados a diferentes tipos celulares sobre la base de una co-expresión bien única o regulada de los receptores BLT1 y BLT2. Esto se confirmó por la co-expresión de BLT1 y BLT2 en células CHO, que presentaron un intervalo de respuesta a la dosis más amplio a quimiotaxis estimulada por LTB₄ que cualquiera de los receptores solo (T. Yokomizo et al., Life Sci. 2001, 68(19-20):2207-2212). Los datos también sugieren que el fracaso o éxito de un antagonista dado del receptor de LTB₄ en modelos de eficacia pre-clínicos de enfermedad inflamatoria o autoinmune y en ensayos clínicos humanos necesita reexaminarse a la luz de los efectos farmacológicos en estos distintos receptores BLT1 y BLT2.

Se ha realizado un análisis adicional de la expresión del subtipo de receptores de LTB₄ en células inmunes por análisis por PCR semi-cuantitativa (T. Yokomizo et al., Life Sci. 2001, 68(19-20):2207-2212). Los datos sugieren que la expresión del ARNm de BLT1 es mayor en monocitos CD14+, mientras la expresión del ARNm de BLT2 es alta en células T citotóxicas CD8+, T auxiliares CD4+, y B CD19+. Estos descubrimientos no se han corroborado con evidencia clara para una expresión diferencial de BLT1 y BLT2 a nivel de proteína. Aunque se ha reportado un anticuerpo específico para BLT1 (A. Pettersson et al., Biochem. Biophys. Res. Commun. 2000, 279(2):520-525), un anticuerpo anti-BLT2 no está todavía disponible. No obstante, las respuestas conocidas de algunos de estos tipos celulares a LTB₄ (véase anteriormente) sugieren un papel para BLT2 en la modulación de la biología inmune dependiente de los linfocitos T y B. Mientras un antagonista del receptor de LTB₄ puede diferenciarse en su afinidad para BLT1 frente a BLT2, el bloqueo de la producción de LTB₄ usando inhibidores de LTA₄-h se esperaría que inhibiera los eventos aguas abajo mediados a través tanto de BLT1 como BLT2.

Los estudios han mostrado que la introducción de LTB₄ exógeno en tejidos normales puede inducir síntomas de inflamación (R.D.R. Camp et al., Br. J. Pharmacol. 1983, 80(3):497-502; R. Camp et al., J. Invest. Dermatol. 1984, 82(2):202-204). Se han observado niveles elevados de LTB₄ en varias enfermedades inflamatorias incluyendo enfermedad inflamatoria del intestino (IBD), enfermedad pulmonar obstructiva crónica (COPD), psoriasis, artritis reumatoide (RA), fibrosis quística, esclerosis múltiple (MS), y asma (S.W. Crooks y R.S. Stockley, Int. J. Biochem. Cell Biol. 1998, 30(2):173-978). Por lo tanto, se predeciría que la reducción de la producción de LTB₄ por un inhibidor de la actividad LTA₄-h tiene un potencial terapéutico en un amplio rango de enfermedades.

Esta idea está apoyada por un estudio de ratones deficientes en LTA₄-h que, aunque de otra manera están sanos, presentaron un flujo de neutrófilos disminuido de forma importante en modelos de inflamación del oído inducida por ácido araquidónico y peritonitis inducida por zimosán (R.S. Byrum et al., J. Immunol. 1999, 163(12):6810-68129). Se ha mostrado que los inhibidores de LTA₄-h son agentes anti-inflamatorios efectivos en estudios preclínicos. Por ejemplo, la administración oral del inhibidor de LTA₄-h SC57461 causó la inhibición de la producción de LTB₄ inducida por ionóforo en sangre de ratón *ex vivo*, y en el peritoneo de rata *in vivo* (J.K. Kachur et al., J. Pharm., Exp. Thr. 2002, 300(2): 583-587). Ocho semanas de tratamiento con el mismo inhibidor mejoró significativamente los síntomas de colitis en tífis de cabeza de algodón (T.D. Penning, Curr. Pharm. Des. 2001, 7(3):163-179). La colitis espontánea que se desarrolla en estos animales es muy similar a la IBD humana. Los resultados indican, por lo tanto, que los inhibidores de LTA₄-h tendrían utilidad terapéutica en ésta y otras enfermedades inflamatorias humanas.

La inflamación puede observarse en una cualquiera de una pluralidad de afecciones, tal como asma, COPD, aterosclerosis, artritis reumatoide, esclerosis múltiple, enfermedades inflamatorias del intestino (IBD, incluyendo enfermedad de Crohn y colitis ulcerosa), o psoriasis, que se caracterizan por una inflamación excesiva o prolongada en algún estadio de la enfermedad. La conexión entre las enfermedades inflamatorias y el cáncer se ha reforzado por el vínculo fuerte establecido entre una mutación del oncogén ras y la expresión de-novo del receptor BLT2 así como la activación de la síntesis de LTB₄ en células tumorales (M.-H. Yoo et al. 2004, Oncogene, 23, 9259). Previamente, se mostró en varios modelos celulares que ras oncogénico induce la fosfolipasa A citosólica (cPLA₂) incrementando de esta manera la liberación de ácido araquidónico (L.E. Heasley et al. 1997, J. Biol. Chem., 272, 14501) y la síntesis de LTB₄. La inhibición de esta ruta a través de un inhibidor de LTA₄-h tendría una utilidad terapéutica en el tratamiento de los cánceres.

Los eventos que incitan la respuesta inflamatoria incluyen la formación del mediador pro-inflamatorio LTB₄, que puede bloquearse con un inhibidor de LTA₄-h, proporcionando de esta manera la capacidad de prevenir y/o tratar afecciones mediadas por leucotrienos, tal como inflamación. La respuesta inflamatoria se caracteriza por dolor, temperatura incrementada, enrojecimiento, hinchazón, o función reducida, o por una combinación de dos o más de estos síntomas. Respecto al inicio y evolución de la inflamación, las enfermedades inflamatorias o enfermedades o afecciones mediadas por inflamación incluyen, pero no están limitadas a, inflamación aguda, inflamación alérgica, e inflamación crónica.

El material antecedente y de revisión sobre la inflamación y afecciones relacionadas con la inflamación pueden encontrarse en artículos tales como los siguientes: C. Nathan, Points of control in inflammation, Nature 2002, 420:846-852; K.J. Tracey, The inflammatory reflex, Nature 2002, 420:853-859; L.M. Coussens y Z. Werb, Inflammation and cancer, Nature 2002, 420:860-867; P. Libby, Inflammation in atherosclerosis, Nature 2002, 420:868-874; C. Benoist y D. Mathis, Mast cells in autoimmune disease, Nature 2002, 420:875-878; H.L. Weiner y D.J. Selkoe, Inflammation and therapeutic vaccination in CNS diseases, Nature 2002, 420:879-884; J. Cohen, The immunopathogenesis of sepsis, Nature 2002, 420:885-891; D. Steinberg, Atherogenesis in perspective: Hypercholesterolemia and inflammation as partners in crime, Nature Medicine 2002, 8(11):1211-1217. Las referencias citadas se incorporan en la presente memoria por referencia.

La conexión entre los miembros de la ruta de leucotrieno, particularmente LTA₄-h y LTB₄, y el infarto de miocardio y síndrome coronario agudo se ha descrito recientemente en Solicitud de Patente Publicada PCT WO 2004/035741, Solicitud de Patente Publicada PCT WO 2004/035746, Solicitud de Patente Publicada PCT WO 2005/027886, Solicitud de Patente Publicada PCT WO 2005/075022, y Solicitud de Patente Publicada U.S. US 2005/0113408, cuyas descripciones pertinentes se incorporan por referencia en su totalidad, y en Nature Genetics, Advanced Online Communication, 10 de noviembre, 2005.

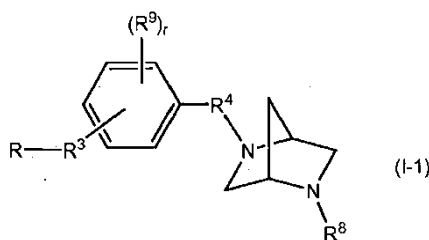
WO 03/010158 describe el uso de derivados de tiofeno para tratar enfermedades inflamatorias mediante la inhibición de la activación de NF-κB.

De acuerdo con esto, existe una necesidad de inhibidores de la enzima LTA₄-h, particularmente inhibidores que son útiles en la inhibición de mediadores pro-inflamatorios, tales como el mediador LTB₄. Dichos inhibidores serían útiles en el tratamiento de enfermedades y afecciones como se muestra en la presente memoria.

Resumen

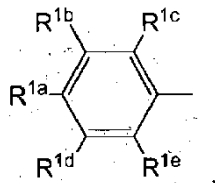
Esta invención está dirigida a compuestos, como estereoisómeros únicos o como mezclas de estereoisómeros, o sales, solvatos, polimorfos, clatratos, iones amonio o *N*-óxidos farmacéuticamente aceptables de éstos, que inhiben la actividad de LTA₄-h y, por lo tanto, son útiles como agentes farmacéuticos para el tratamiento de enfermedades y trastornos que se mejoran por la inhibición de la actividad de LTA₄-h.

De acuerdo con esto, en un aspecto, la invención proporciona compuestos de Fórmula (I-1):



en la que:

R es el grupo



r es 0 a 4;

5 R^{1a}, R^{1b}, R^{1c}, R^{1d} y R^{1e} son cada uno independientemente hidrógeno, -R¹³-OR¹⁰, -R¹³-C(=O)OR¹⁰, -R¹³-C(=O)R¹⁰, alquilo, halo, haloalquilo, ciano, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo, aralquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, heterociclilo, o heterocicilalquilo;

R³ es un enlace directo, -O-, -R¹²-O-, -O-R¹²-, -O-R¹²-O-, una cadena alquilenilo lineal o ramificada, una cadena alquenileno lineal o ramificada, o una cadena alquinileno lineal o ramificada;

10 R⁴ es un enlace directo, -O-R^{12a}-, una cadena alquilenilo lineal o ramificada, una cadena alquenileno lineal o ramificada, o una cadena alquinileno lineal o ramificada;

15 R⁸ es aralquilo sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halo, nitro, ciano, heteroarilo sustituido opcionalmente, hidroximinoalquilo, -R¹³-OR¹⁰, -R¹³-C(=O)R¹⁰, -R¹³-C(=O)OR¹⁰, -R¹³-C(=O)-R¹³-N(R¹⁰)R¹¹, -R¹³-C(=O)N(R¹⁰)-R¹⁴-N(R¹⁰)R¹¹, -R¹³-S(=O)_tN(R¹⁰)R¹¹ (en el que t es 1 ó 2), -R¹³-N(R¹⁰)R¹¹, -R¹³-N(R¹⁰)C(=O)R¹⁰, -R¹³-N(R¹⁰)C(=O)-R¹³-N(R¹⁰)R¹¹, -R¹³-N(R¹⁰)-R¹³-C(=O)OR¹⁰, -R¹³-N(R¹⁰)C(=O)-R¹⁴-S(=O)_tN(R¹⁰)R¹¹ (en el que t es 1 ó 2), -R¹³-N(R¹⁰)C(=O)-R¹³-N(R¹⁰)C(=O)R¹⁰, -R¹³-N(R¹⁰)C(=O)-R¹³-N(R¹⁰)C(=O)-R¹⁴-N(R¹⁰)R¹¹, -R¹³-N(R¹⁰)S(=O)_tN(R¹⁰)R¹¹ (en el que t es 1 ó 2), y -R¹³-O-R¹⁴-C(=O)OR¹⁰;

cada R⁹ es independientemente -O-R¹⁰, alquilo, hidroxialquilo, halo, haloalquilo, arilo o aralquilo;

cada R¹⁰ y R¹¹ es independientemente hidrógeno, alquilo, haloalquilo, hidroxialquilo, arilo, aralquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, heterociclilo, o heterocicilalquilo;

20 o R¹⁰ y R¹¹, junto con el nitrógeno al que están unidos, forman un *N*-heterociclilo o un *N*-heteroarilo;

R¹² es una cadena alquilenilo lineal o ramificada, una cadena alquenileno lineal o ramificada, o una cadena alquinileno lineal o ramificada;

R^{12a} es una cadena alquilenilo lineal o ramificada, una cadena alquenileno lineal o ramificada, o una cadena alquinileno lineal o ramificada;

25 cada R¹³ es independientemente un enlace directo, una cadena alquilenilo lineal o ramificada, una cadena alquenileno lineal o ramificada, o una cadena alquinileno lineal o ramificada;

o una sal, solvato, polimorfo, clatrato, ion amonio o *N*-óxido de éstos farmacéuticamente aceptable.

30 En otro aspecto, la invención proporciona composiciones farmacéuticas, composición que comprende una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de fórmula (I-1) como se ha descrito anteriormente, y un excipiente farmacéuticamente aceptable.

En otro aspecto, las composiciones farmacéuticas según la invención son para uso en terapia, y preferiblemente para el uso en el tratamiento de una enfermedad o trastorno mejorado por la inhibición de la actividad de LTA₄-h en un mamífero, en el que la composición comprende una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de fórmula (I-1) como se ha descrito anteriormente.

35 Descripción de realizaciones representativas

Definiciones

40 A lo largo de esta especificación y las reivindicaciones que siguen, a no ser que el contexto requiera otra cosa, la palabra "comprenden", y variaciones tales como "comprende" y "que comprende", se entenderá que implica la inclusión de un número entero o etapa o grupo de números enteros o etapas indicados pero no la exclusión de cualquier otro número entero o etapa o grupo de números enteros o etapas.

Tal y como se usa en la presente memoria, las formas singulares "un", "una" y "el/la" incluyen referentes plurales a no ser que el contexto dicte claramente otra cosa. Por ejemplo, "un compuesto" se refiere a uno o más de dichos compuestos, mientras "la enzima" incluye una enzima particular así como otros miembros de la familia y equivalentes de ésta como conocen los expertos en la técnica.

Además, tal y como se usa en la especificación y reivindicaciones adjuntas, a no ser que se especifique lo contrario, los términos siguientes tienen el significado indicado:

"Amino" se refiere al radical $-NH_2$.

"Ciano" se refiere al radical $-CN$.

5 "Hidroxi" se refiere al radical $-OH$.

"Nitro" se refiere al radical $-NO_2$.

"Oxo" se refiere al radical $=O$.

10 "Alquilo" se refiere a un radical de cadena de hidrocarburo lineal o ramificada que consiste solamente en átomos de carbono e hidrógeno, que no contiene insaturación, que tiene de uno a doce átomos de carbono, preferiblemente uno a ocho átomos de carbono, más preferiblemente uno a seis átomos de carbono, y que está unida al resto de la molécula por un enlace sencillo, por ejemplo, metilo, etilo, *n*-propilo, 1-metiletilo (*iso*-propilo), *n*-butilo, *n*-pentilo, 1,1-dimetiletilo (*t*-butilo), 3-metilhexilo, 2-metilhexilo, y semejantes. A no ser que se afirme específicamente otra cosa en la especificación, un grupo alquilo puede estar sustituido opcionalmente con uno de los sustituyentes siguientes:

15 -halo, ciano, nitro, oxo, trimetilsililo, $-OR^{15}$, $-OC(=O)-R^{15}$, $-N(R^{15})_2$, $-C(=O)R^{15}$, $-C(=O)OR^{15}$, $-C(=O)N(R^{15})_2$, $-N(R^{15})C(=O)OR^{15}$, $-N(R^{15})C(=O)R^{15}$, $-N(R^{15})S(=O)_tR^{15}$ (en el que *t* es 1 ó 2), $-S(=O)_tOR^{15}$ (en el que *t* es 1 ó 2), $-S(=O)_pR^{15}$ (en el que *p* es 0, 1 ó 2), y $-S(=O)_tN(R^{15})_2$ (en el que *t* es 1 ó 2) en el que cada R^{15} es independientemente hidrógeno, alquilo, haloalquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo (sustituido opcionalmente con uno o más grupos halo o alquilo), aralquilo, heterociclilo, heterocicliclilalquilo, heteroarilo o heteroarilalquilo, y en el que cada uno de los sustituyentes anteriores no está sustituido a no ser que se indique otra cosa a no ser que se defina específicamente otra cosa.

20

"Alquenilo" se refiere a un grupo radical de cadena hidrocarburo lineal o ramificada que consiste solamente en átomos de carbono e hidrógeno, que contiene al menos un enlace doble, que tiene de dos a doce átomos de carbono, preferiblemente dos a ocho átomos de carbono y que está unido al resto de la molécula por un enlace sencillo, por ejemplo, etenilo, prop-1-enilo, but-1-enilo, pent-1-enilo, penta-1,4-dienilo, y semejantes. A no ser que se afirme específicamente otra cosa en la especificación, un grupo alquenilo puede estar sustituido opcionalmente con uno de los sustituyentes siguientes: ciano, nitro, oxo, trimetilsililo, $-OR^{15}$, $-OC(=O)-R^{15}$, $-N(R^{15})_2$, $-C(=O)R^{15}$, $-C(=O)OR^{15}$, $-C(=O)N(R^{15})_2$, $-N(R^{15})C(=O)OR^{15}$, $-N(R^{15})C(=O)R^{15}$, $-N(R^{15})S(=O)_tR^{15}$ (en el que *t* es 1 ó 2), $-S(=O)_tOR^{15}$ (en el que *t* es 1 ó 2), $-S(=O)_pR^{15}$ (en el que *p* es 0, 1 ó 2), y $-S(=O)_tN(R^{15})_2$ (en el que *t* es 1 ó 2) en el que cada R^{15} es independientemente hidrógeno, alquilo, haloalquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo (sustituido opcionalmente con uno o más grupos halo), aralquilo, heterociclilo, heterocicliclilalquilo, heteroarilo o heteroarilalquilo, y en el que cada uno de los sustituyentes anteriores no está sustituido a no ser que se indique otra cosa a no ser que se defina específicamente otra cosa.

25

30

"Alquinilo" se refiere a un grupo radical de cadena hidrocarburo lineal o ramificada que consiste solamente en átomos de carbono e hidrógeno, que contiene al menos un enlace triple, opcionalmente que contiene al menos un enlace doble, que tiene de dos a doce átomos de carbono, preferiblemente dos a ocho átomos de carbono y que está unido al resto de la molécula por un enlace sencillo, por ejemplo, etinilo, propinilo, butinilo, pentinilo, hexinilo, y semejantes. A no ser que se afirme específicamente otra cosa en la especificación, un grupo alquinilo puede estar sustituido opcionalmente con uno de los sustituyentes siguientes: ciano, nitro, oxo, trimetilsililo, $-OR^{15}$, $-OC(=O)-R^{15}$, $-N(R^{15})_2$, $-C(=O)R^{15}$, $-C(=O)OR^{15}$, $-C(=O)N(R^{15})_2$, $-N(R^{15})C(=O)OR^{15}$, $-N(R^{15})C(=O)R^{15}$, $-N(R^{15})S(=O)_tR^{15}$ (en el que *t* es 1 ó 2), $-S(=O)_tOR^{15}$ (en el que *t* es 1 ó 2), $-S(=O)_pR^{15}$ (en el que *p* es 0, 1 ó 2), y $-S(=O)_tN(R^{15})_2$ (en el que *t* es 1 ó 2) en el que cada R^{15} es independientemente hidrógeno, alquilo, haloalquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo (sustituido opcionalmente con uno o más grupos halo), aralquilo, heterociclilo, heterocicliclilalquilo, heteroarilo o heteroarilalquilo, y en el que cada uno de los sustituyentes anteriores no está sustituido a no ser que se defina específicamente otra cosa.

35

40

45 "Alquilenilo" o "cadena alquilenilo" se refiere a una cadena hidrocarburo divalente lineal o ramificada que une el resto de la molécula a un grupo radical, que consiste solamente en carbono e hidrógeno, que no contiene insaturación y que tiene de uno a doce átomos de carbono, por ejemplo, metileno, etileno, propileno, *n*-butileno, y semejantes. La cadena alquilenilo está unida al resto de la molécula a través de un enlace sencillo y al grupo radical a través de un enlace sencillo. Los puntos de unión de la cadena alquilenilo al resto de la molécula y al grupo radical puede ser a través de un carbono en la cadena alquilenilo o a través de cualesquiera dos carbonos en la cadena. A no ser que se afirme específicamente otra cosa en la especificación, una cadena alquilenilo puede estar sustituida opcionalmente con uno de los sustituyentes siguientes: halo, ciano, nitro, arilo, cicloalquilo, heterociclilo, heteroarilo, oxo, trimetilsililo, $-OR^{15}$, $-OC(=O)-R^{15}$, $-N(R^{15})_2$, $-C(=O)R^{15}$, $-C(=O)OR^{15}$, $-C(=O)N(R^{15})_2$, $-N(R^{15})C(=O)OR^{15}$, $-N(R^{15})C(=O)R^{15}$, $-N(R^{15})S(=O)_tR^{15}$ (en el que *t* es 1 ó 2), $-S(=O)_tOR^{15}$ (en el que *t* es 1 ó 2), $-S(=O)_pR^{15}$ (en el que *p* es 0, 1 ó 2), y $-S(=O)_tN(R^{15})_2$ (en el que *t* es 1 ó 2) en el que cada R^{15} es independientemente hidrógeno, alquilo, haloalquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo (sustituido opcionalmente con uno o más grupos halo), aralquilo, heterociclilo, heterocicliclilalquilo, heteroarilo o heteroarilalquilo, y en el que cada uno de los sustituyentes anteriores no está sustituido a no ser que se indique otra cosa.

50

55

"Alquenileno" o "cadena alquenileno" se refiere a una cadena hidrocarburo divalente lineal o ramificada que une el resto de la molécula a un grupo radical, que consiste solamente en carbono e hidrógeno, que contiene al menos un enlace doble y que tiene de dos a doce átomos de carbono, por ejemplo, etenileno, propenileno, *n*-butenileno, y semejantes. La cadena alquenileno está unida al resto de la molécula a través de un enlace doble o un enlace sencillo y al grupo radical a través de un enlace doble o un enlace sencillo. Los puntos de unión de la cadena alquenileno al resto de la molécula y al grupo radical puede ser a través de un carbono o a través de cualesquiera dos carbonos en la cadena. A no ser que se afirme específicamente otra cosa en la especificación, una cadena alquenileno puede estar sustituida opcionalmente con uno de los sustituyentes siguientes: halo, ciano, nitro, arilo, cicloalquilo, heterociclilo, heteroarilo, oxo, trimetilsililo, $-OR^{15}$, $-OC(=O)-R^{15}$, $-N(R^{15})_2$, $-C(=O)R^{15}$, $-C(=O)OR^{15}$, $-C(=O)N(R^{15})_2$, $-N(R^{15})C(=O)OR^{15}$, $-N(R^{15})C(=O)R^{15}$, $-N(R^{15})S(=O)_tR^{15}$ (en el que *t* es 1 ó 2), $-S(=O)_tOR^{15}$ (en el que *t* es 1 ó 2), $-S(=O)_pR^{15}$ (en el que *p* es 0, 1 ó 2), y $-S(=O)_tN(R^{15})_2$ (en el que *t* es 1 ó 2) en el que cada R^{15} es independientemente hidrógeno, alquilo, haloalquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo (sustituido opcionalmente con uno o más grupos halo), aralquilo, heterociclilo, heterocicilalquilo, heteroarilo o heteroarilalquilo, y en el que cada uno de los sustituyentes anteriores no está sustituido a no ser que se indique otra cosa.

"Alquinileno" o "cadena alquinileno" se refiere a una cadena hidrocarburo divalente lineal o ramificada que une el resto de la molécula a un grupo radical, que consiste solamente en carbono e hidrógeno, que contiene al menos un enlace triple y que tiene de dos a doce átomos de carbono, por ejemplo, propinileno, *n*-butinileno, y semejantes. La cadena alquinileno está unida al resto de la molécula a través de un enlace sencillo y al grupo radical a través de un enlace doble o un enlace sencillo. Los puntos de unión de la cadena alquinileno al resto de la molécula y al grupo radical puede ser a través de un carbono o a través de cualesquiera dos carbonos en la cadena. A no ser que se afirme específicamente otra cosa en la especificación, una cadena alquinileno puede estar sustituida opcionalmente con uno de los sustituyentes siguientes: alquilo, alquenilo, halo, haloalquenilo, ciano, nitro, arilo, cicloalquilo, heterociclilo, heteroarilo, oxo, trimetilsililo, $-OR^{15}$, $-OC(=O)-R^{15}$, $-N(R^{15})_2$, $-C(=O)R^{15}$, $-C(=O)OR^{15}$, $-C(=O)N(R^{15})_2$, $-N(R^{15})C(=O)OR^{15}$, $-N(R^{15})C(=O)R^{15}$, $-N(R^{15})S(=O)_tR^{15}$ (en el que *t* es 1 ó 2), $-S(=O)_tOR^{15}$ (en el que *t* es 1 ó 2), $-S(=O)_pR^{15}$ (en el que *p* es 0, 1 ó 2), y $-S(=O)_tN(R^{15})_2$ (en el que *t* es 1 ó 2) en el que cada R^{15} es independientemente hidrógeno, alquilo, haloalquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo (sustituido opcionalmente con uno o más grupos halo), aralquilo, heterociclilo, heterocicilalquilo, heteroarilo o heteroarilalquilo, y en el que cada uno de los sustituyentes anteriores no está sustituido a no ser que se indique otra cosa.

"Alcoxi" se refiere a un radical de la fórmula $-OR_a$ en la que R_a es un radical alquilo como se ha definido anteriormente que contiene uno a doce átomos de carbono. La parte alquilo del radical alcoxi puede estar sustituida opcionalmente como se ha definido anteriormente para un radical alquilo.

"Alcoxialquilo" se refiere a un radical de la fórmula $-R_a-O-R_a$ en la que cada R_a es independientemente un radical alquilo como se ha definido anteriormente. El átomo de oxígeno puede estar unido a cualquier carbono en cualquier radical alquilo. Cada parte alquilo del radical alcoxialquilo puede estar sustituida opcionalmente como se ha definido anteriormente para un grupo alquilo.

"Arilo" se refiere a un sistema de anillo de hidrocarburo aromático monocíclico o multicíclico que consiste sólo en hidrógeno y carbono y que contiene de 6 a 19 átomos de carbono, en el que el sistema de anillo puede estar parcialmente saturado. Los grupos arilo incluyen, pero no están limitados a, grupos tales como fluorenilo, fenilo y naftilo. A no ser que se afirme específicamente otra cosa en la especificación, el término "arilo" o el prefijo "ar-" (tal como en "aralquilo") se pretende que incluya radicales arilo sustituidos opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en alquilo, alquenilo, alquinilo, halo, haloalquilo, haloalquenilo, ciano, nitro, arilo, aralquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heterociclilo, heterocicilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, $-R^{16}-OR^{15}$, $-R^{16}-OC(=O)-R^{15}$, $-R^{16}-N(R^{15})_2$, $-R^{16}-C(=O)R^{15}$, $-R^{16}-C(=O)OR^{15}$, $-R^{16}-C(=O)N(R^{15})_2$, $-R^{16}-N(R^{15})C(=O)OR^{15}$, $-R^{16}-N(R^{15})C(=O)R^{15}$, $-R^{16}-N(R^{15})C(=O)N(R^{15})_2$, $-R^{16}-N(R^{15})S(=O)_tR^{15}$ (en el que *t* es 1 ó 2), $-R^{16}-S(=O)_tOR^{15}$ (en el que *t* es 1 ó 2), $-R^{16}-S(=O)_pR^{15}$ (en el que *p* es 0, 1 ó 2), y $-R^{16}-S(=O)_tN(R^{15})_2$ (en el que *t* es 1 ó 2), en el que cada R^{15} es independientemente hidrógeno, alquilo, haloalquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo, aralquilo, heterociclilo, heterocicilalquilo, heteroarilo o heteroarilalquilo, y cada R^{16} es independientemente un enlace directo o una cadena alquileno o alquenileno lineal o ramificada.

"Aralquilo" se refiere a un radical de la fórmula $-R_aR_b$ en la que R_a es un radical alquilo como se ha definido anteriormente y R_b es uno o más radicales arilo como se ha definido anteriormente, por ejemplo, bencilo, difenilmetilo y semejantes. El o los radicales arilo pueden estar sustituidos opcionalmente como se ha descrito anteriormente.

"Aralquenilo" se refiere a un radical de la fórmula $-R_cR_b$ en la que R_c es un radical alquenilo como se ha definido anteriormente y R_b es uno o más radicales arilo como se ha definido anteriormente. La parte arilo del radical aralquenilo puede estar sustituida opcionalmente como se ha descrito anteriormente para un grupo arilo. La parte alquenilo del radical aralquenilo puede estar sustituida opcionalmente como se ha definido anteriormente para un grupo alquenilo.

"Aralquinilo" se refiere a un radical de la fórmula $-R_dR_b$ en la que R_d es un radical alquinilo como se ha definido anteriormente y R_b es uno o más radicales arilo como se ha definido anteriormente. La parte arilo del radical aralquinilo puede estar sustituida opcionalmente como se ha descrito anteriormente para un grupo arilo. La parte

alquinilo del radical aralquinilo puede estar sustituida opcionalmente como se ha definido anteriormente para un grupo alquinilo.

"Arioxi" se refiere a un radical de la fórmula $-OR_b$ en la que R_b es un grupo arilo como se ha definido anteriormente. La parte arilo del radical arioxi puede estar sustituida opcionalmente como se ha definido anteriormente.

5 "Aralquiloxi" se refiere a un radical de la fórmula $-OR_b$ en la que R_b es un grupo aralquilo como se ha definido anteriormente. La parte aralquilo del radical aralquiloxi puede estar sustituida opcionalmente como se ha definido anteriormente.

"Ion amonio" se refiere a un nitrógeno en un compuesto de la invención que contiene una carga positiva debido a la sustitución adicional del nitrógeno con un grupo alquilo sustituido opcionalmente como se ha definido anteriormente.

10 "Clatratos" tal y como se usa en la presente memoria se refiere a sustancias que fijan gases, líquidos o compuestos como complejos de inclusión de manera que el complejo puede manejarse en forma sólida y el constituyente incluido (o molécula "invitada") se libera posteriormente por la acción de un disolvente o por fusión. El término "clatrato" se usa indistintamente en la presente memoria con la expresión "molécula de inclusión" o con la expresión "complejo de inclusión". Los clatratos usados en la presente invención se preparan a partir de ciclodextrinas. Se conoce
15 ampliamente que las ciclodextrinas tienen la capacidad de formar clatratos (es decir, compuestos de inclusión) con una variedad de moléculas. Véase, por ejemplo, Inclusion Compounds, editado por J.L. Atwood, J.E.D. Davies, y D.D. MacNicol, Londres, Orlando, Academic Press, 1984; Goldberg, I., "The Significance of Molecular Type, Shape and Complementarity in Clathrate Inclusion", Topics in Current Chemistry (1988), Vol. 149, p. 2-44; Weber, E. et al., "Functional Group Assisted Clathrate Formation - Scissor-Like and Roof-Shaped Host Molecules", Topics in Current
20 Chemistry (1988), Vol. 149, p. 45-135; y MacNicol, D.D. et al., "Clathrates and Molecular Inclusion Phenomena", Chemical Society Reviews (1978), Vol. 7, No. 1, p. 65-87. La conversión en clatratos de ciclodextrina se sabe que incrementa la estabilidad y solubilidad de determinados compuestos, facilitando de esta manera su uso como agentes farmacéuticos. Véase, por ejemplo, Saenger, W., "Cyclodextrin Inclusion Compounds in Research and Industry", Angew. Chem. Int. Ed. Engl. (1980), Vol. 19, p. 344-362; Patente U.S. No. 4.886.788 (Schering AG);
25 Patente U.S. No. 6.355.627 (Takasago); Patente U.S. No. 6.288.119 (Ono Pharmaceuticals); Patente U.S. No. 6.110.969 (Ono Pharmaceuticals); Patente U.S. No. 6.235.780 (Ono Pharmaceuticals); Patente U.S. No. 6.262.293 (Ono Pharmaceuticals); Patente U.S. No. 6.225.347 (Ono Pharmaceuticals); y Patente U.S. No. 4.935.446 (Ono Pharmaceuticals).

30 "Ciclodextrina" se refiere a oligosacáridos cíclicos que consisten en al menos seis unidades de glucopiranososa que están unidas entre sí por uniones $\alpha(1-4)$. El anillo de oligosacárido forma un toro con los grupos hidroxilo primarios de los residuos de glucosa situados en el extremo estrecho del toro. Los grupos hidroxilo secundarios de la glucopiranososa están localizados en el extremo más ancho. Se ha mostrado que las ciclodextrinas forman complejos de inclusión con moléculas hidrofóbicas en disoluciones acuosas mediante la unión de las moléculas en sus cavidades. La formación de dichos complejos protege a la molécula "invitada" frente a la pérdida por evaporación,
35 frente al ataque por oxígeno, luz visible y ultravioleta y frente a reacciones intra e intermoleculares. Dichos complejos también sirven para "fijar" un material volátil hasta que el complejo encuentra un entorno templado húmedo, punto en el que el complejo se disolverá y se disociará en la molécula invitada y la ciclodextrina. Para los propósitos de esta invención, la ciclodextrina que contiene seis unidades de glucosa se especifica como α -ciclodextrina, mientras las ciclodextrinas con siete u ocho residuos de glucosa se designan como β -ciclodextrina y γ -ciclodextrina,
40 respectivamente. La alternativa más común para la nomenclatura de ciclodextrinas es nombrar estos compuestos como cicloamilosas.

"Cicloalquilo" se refiere a un radical hidrocarburo no aromático monocíclico o policíclico estable que consiste solamente en átomos de carbono e hidrógeno, que puede incluir sistemas de anillo fusionados o con puente, que
45 tienen de tres a quince átomos de carbono, preferiblemente que tiene de tres a diez átomos de carbono, y que está saturado o insaturado y unidos al resto de la molécula por un enlace sencillo. Los radicales monocíclicos incluyen, por ejemplo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, y ciclooctilo. Los radicales policíclicos incluyen, por ejemplo, adamantina, norbornano, 7,7-dimetil-biciclo[2.2.1]heptanilo, y semejantes. A no ser que se afirme específicamente otra cosa en la especificación, el término "cicloalquilo" se pretende que incluya radicales cicloalquilo que están sustituidos opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en alquilo, alquenilo, halo, haloalquilo, haloalquenilo, ciano, oxo, arilo, aralquilo, cicloalquilo,
50 cicloalquilalquilo, heterociclilo, heterociclilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, $-R^{16}-OR^{15}$, $-R^{16}-OC(=O)-R^{15}$, $-R^{16}-N(R^{15})_2$, $-R^{16}-C(=O)R^{15}$, $-R^{16}-C(=O)OR^{15}$, $-R^{16}-C(=O)N(R^{15})_2$, $-R^{16}-N(R^{15})C(=O)OR^{15}$, $-R^{16}-N(R^{15})C(=O)R^{15}$, $-R^{16}-N(R^{15})C(=O)N(R^{15})_2$, $-R^{16}-N(R^{15})S(=O)_tR^{15}$ (en el que t es 1 ó 2), $-R^{16}-S(=O)_tOR^{15}$ (en el que t es 1 ó 2), $-R^{16}-S(=O)_pR^{15}$ (en el que p es 0, 1 ó 2), y $-R^{16}-S(=O)_tN(R^{15})_2$ (en el que t es 1 ó 2), en el que cada R^{15} es
55 independientemente hidrógeno, alquilo, haloalquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo, aralquilo, heterociclilo, heterociclilalquilo, heteroarilo o heteroarilalquilo, y cada R^{16} es independientemente un enlace directo o una cadena alquilenosa o alquenilosa lineal o ramificada.

60 "Cicloalquilalquilo" se refiere a un radical de la fórmula $-R_aR_e$ en la que R_a es un radical alquilo como se ha definido anteriormente y R_e es un radical cicloalquilo como se ha definido anteriormente. El radical alquilo y el radical cicloalquilo pueden estar sustituidos opcionalmente como se ha definido anteriormente.

"Cicloalquilalquenilo" se refiere a un radical de la fórmula $-R_cR_e$ en la que R_c es un radical alquenilo como se ha definido anteriormente y R_e es un radical cicloalquilo como se ha definido anteriormente. El radical alquenilo y el radical cicloalquilo pueden estar sustituidos opcionalmente como se ha definido anteriormente.

5 "Cicloalquilalquinilo" se refiere a un radical de la fórmula $-R_dR_e$ en la que R_d es un radical alquinilo como se ha definido anteriormente y R_e es un radical cicloalquilo como se ha definido anteriormente. El radical alquinilo y el radical cicloalquilo pueden estar sustituidos opcionalmente como se ha definido anteriormente.

"Halo" se refiere a bromo, cloro, flúor o yodo.

10 "Haloalquilo" se refiere a un radical alquilo, como se ha definido anteriormente, que está sustituido con uno o más radicales halo, como se ha definido anteriormente, por ejemplo, trifluorometilo, difluorometilo, triclorometilo, 2,2,2-trifluoroetilo, 1-fluorometil-2-fluoroetilo, 3-bromo-2-fluoropropilo, 1-bromometil-2-bromoetilo, y semejantes. La parte alquilo del radical haloalquilo puede estar sustituida opcionalmente como se ha definido anteriormente para un grupo alquilo.

15 "Haloalquenilo" se refiere a un radical alquenilo, como se ha definido anteriormente, que está sustituido con uno o más radicales halo, como se ha definido anteriormente. La parte alquenilo del radical haloalquilo puede estar sustituida opcionalmente como se ha definido anteriormente para un grupo alquenilo.

"Haloalquinilo" se refiere a un radical alquinilo, como se ha definido anteriormente, que está sustituido con uno o más radicales halo, como se ha definido anteriormente. La parte alquinilo del radical haloalquilo puede estar sustituida opcionalmente como se ha definido anteriormente para un grupo alquinilo.

20 "Heterociclilo" se refiere a un radical con anillo no aromático de 3 a 18 miembros estable que consiste en dos a doce átomos de carbono y de uno a seis heteroátomos seleccionados del grupo que consiste en nitrógeno, oxígeno y azufre. A no ser que se afirme específicamente otra cosa en la especificación, el radical heterociclilo puede ser un sistema de anillo monocíclico, bicíclico, tricíclico o tetracíclico, que puede incluir sistemas de anillo fusionados o con puente; y los átomos de nitrógeno, carbono o azufre en el radical heterociclilo pueden estar oxidados opcionalmente; el átomo de nitrógeno puede estar cuaternizado opcionalmente; y el radical heterociclilo puede estar parcialmente o totalmente saturado. Los ejemplos de dichos radicales heterociclilo incluyen, pero no están limitados a, azepinilo, 2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptan-2-ilo, hexahidro-1H-1,4-diazepinilo, dioxolanilo, tienil[1,3]ditanilo, decahidroisoquinolilo, imidazolinilo, imidazolidinilo, isotiazolidinilo, isoxazolidinilo, morfolinilo, octahidroindolilo, octahidroisoindolilo, 2-oxopiperazinilo, 2-oxopiperidinilo, 2-oxopirrolidinilo, oxiranilo, oxazolidinilo, piperidinilo, piperazinilo, 4-piperidonilo, pirrolidinilo, pirazolidinilo, quinuclidinilo, tiazolidinilo, tetrahidrofurilo, tritanilo, tetrahidropirranilo, tiomorfolinilo, tiomorfolinilo, 1-oxo-tiomorfolinilo, y 1,1-dioxo-tiomorfolinilo. A no ser que se afirme específicamente otra cosa en la especificación, el término "heterociclilo" se pretende que incluya radicales heterociclilo como se ha definido anteriormente que están sustituidos opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en alquilo, alquenilo, halo, haloalquilo, haloalquenilo, ciano, oxo, tioxo, nitro, arilo, aralquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heterociclilo, heterociclicilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, $-R^{16}-OR^{15}$, $-R^{16}-OC(=O)-R^{15}$, $-R^{16}-N(R^{15})_2$, $-R^{16}-C(=O)R^{15}$, $-R^{16}-C(=O)OR^{15}$, $-R^{16}-C(=O)N(R^{15})_2$, $-R^{16}-N(R^{15})C(=O)OR^{15}$, $-R^{16}-N(R^{15})C(=O)R^{15}$, $-R^{16}-N(R^{15})C(=O)N(R^{15})_2$, $-R^{16}-N(R^{15})S(=O)_iR^{15}$ (en el que t es 1 ó 2), $-R^{16}-S(=O)_iOR^{15}$ (en el que t es 1 ó 2), $-R^{16}-S(=O)_pR^{15}$ (en el que p es 0, 1 ó 2), y $-R^{16}-S(=O)_iN(R^{15})_2$ (en el que t es 1 ó 2), en el que cada R^{15} es independientemente hidrógeno, alquilo, haloalquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo, aralquilo, heterociclilo, heterociclicilalquilo, heteroarilo o heteroarilalquilo, y cada R^{16} es independientemente un enlace directo o una cadena alquilenosa o alquenilosa lineal o ramificada.

35

40

"N-heterociclilo" se refiere a un radical heterociclilo como se ha definido anteriormente que contiene al menos un nitrógeno y en el que el punto de unión del radical heterociclilo al resto de la molécula es a través de un átomo de nitrógeno en el radical heterociclilo. Un radical N-heterociclilo puede estar sustituido opcionalmente como se ha definido anteriormente para los radicales heterociclilo.

45 "Heterociclicilalquilo" se refiere a un radical de la fórmula $-R_aR_f$ en la que R_a es un radical alquilo como se ha definido anteriormente y R_f es un radical heterociclilo como se ha definido anteriormente, y si el heterociclilo es un heterociclilo que contiene nitrógeno, el heterociclilo puede estar unido al radical alquilo en el átomo de nitrógeno. La parte alquilo del radical heterociclicilalquilo puede estar sustituida opcionalmente como se ha definido anteriormente para un grupo alquilo. La parte heterociclilo del radical heterociclicilalquilo puede estar sustituida opcionalmente como se ha definido anteriormente para un grupo heterociclilo.

50

"Heterociclicilalquenilo" se refiere a un radical de la fórmula $-R_cR_f$ en la que R_c es un radical alquenilo como se ha definido anteriormente y R_f es un radical heterociclilo como se ha definido anteriormente, y si el heterociclilo es un heterociclilo que contiene nitrógeno, el heterociclilo puede estar unido al radical alquenilo en el átomo de nitrógeno. La parte alquenilo del radical heterociclicilalquenilo puede estar sustituida opcionalmente como se ha definido anteriormente para un grupo alquenilo. La parte heterociclilo del radical heterociclicilalquenilo puede estar sustituida opcionalmente como se ha definido anteriormente para un grupo heterociclilo.

55

"Heterociclicilalquinilo" se refiere a un radical de la fórmula $-R_dR_f$ en la que R_d es un radical alquinilo como se ha definido anteriormente y R_f es un radical heterociclilo como se ha definido anteriormente, y si el heterociclilo es un

heterociclilo que contiene nitrógeno, el heterociclilo puede estar unido al radical alquinilo en el átomo de nitrógeno. La parte alquinilo del radical heterociclilalquinilo puede estar sustituida opcionalmente como se ha definido anteriormente para un grupo alquinilo. La parte heterociclilo del radical heterociclilalquinilo puede estar sustituida opcionalmente como se ha definido anteriormente para un grupo heterociclilo.

5 "Heteroarilo" se refiere a un radical con anillo totalmente o parcialmente aromático de 3 a 18 miembros que consiste en uno a trece átomos de carbono y de uno a seis heteroátomos seleccionados del grupo que consiste en nitrógeno, oxígeno y azufre. Para los propósitos de esta invención, el radical heteroarilo puede ser un sistema de anillo monocíclico, bicíclico, tricíclico o tetracíclico, que puede incluir sistemas de anillo fusionados o con puente; los átomos de nitrógeno, carbono o azufre en el radical heteroarilo pueden estar oxidados opcionalmente; y el átomo de nitrógeno puede estar cuaternizado opcionalmente: Los ejemplos incluyen, pero no están limitados a, acridinilo, bencimidazolilo, bencindolilo, benzodioxolilo, benzofuranilo, benzooxazolilo, benzotiazolilo, benzotiadiazolilo, benzo[b][1,4]dioxepinilo, 1,4-benzodioxanilo, benzo[naftofuranilo, benzoxazolilo, benzodioxolilo, benzodioxinilo, benzopirano, benzopirano, benzofuranilo, benzofuranonilo, benzotienilo (benzotiofenilo), benzotriazolilo, benzo[4,6]imidazo[1,2-a]piridinilo, carbazolilo, cinolinilo, dibenzofuranilo, dibenzotiofenilo, furanilo, furanonilo, isotiazolilo, imidazolilo, indazolilo, indolilo, isoindolilo, indolinilo, isoindolinilo, indolizino, isoxazolilo, naftiridinilo, oxadiazolilo, 2-oxoazepinilo, oxazolilo, fenazinilo, fenotiazinilo, fenoxazinilo, ftalazinilo, pteridinilo, purinilo, pirazolilo, piridinilo, pirazinilo, pirimidinilo, piridazinilo, pirrolilo, quinazolinilo, quinoxalinilo, quinolinilo, isoquinolinilo, tetrahydroquinolinilo, tiazolilo, tiadiazolilo, triazolilo, tetrazolilo, triazinilo, y tiofenilo (es decir, tienilo). A no ser que se afirme específicamente otra cosa en la especificación, el término "heteroarilo" se pretende que incluya radicales heteroarilo como se ha definido anteriormente que están sustituidos opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en alquilo, alqueno, alcoxi, halo, haloalquilo, haloalqueno, ciano, oxo, tioxo, nitro, oxo, arilo, aralquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heterociclilo, heterociclilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, $-R^{16}-OR^{15}$, $-R^{16}-OC(=O)-R^{15}$, $-R^{16}-N(R^{15})_2$, $-R^{16}-C(=O)R^{15}$, $-R^{16}-C(=O)OR^{15}$, $-R^{16}-C(=O)N(R^{15})_2$, $-R^{16}-N(R^{15})C(=O)OR^{15}$, $-R^{16}-N(R^{15})C(=O)R^{15}$, $-R^{16}-N(R^{15})C(=O)N(R^{15})$, $-R^{16}-N(R^{15})S(=O)_tR^{15}$ (en el que t es 1 ó 2), $-R^{16}-S(=O)_tOR^{15}$ (en el que t es 1 ó 2), $-R^{16}-S(=O)_pR^{15}$ (en el que p es 0, 1 ó 2), y $-R^{16}-S(=O)_tN(R^{15})_2$ (en el que t es 1 ó 2), en el que cada R^{15} es independientemente hidrógeno, alquilo, haloalquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo, aralquilo, heterociclilo, heterociclilalquilo, heteroarilo o heteroarilalquilo, y cada R^{16} es independientemente un enlace directo o una cadena alqueno o alqueno lineal o ramificada.

30 "N-heteroarilo" se refiere a un radical heteroarilo como se ha definido anteriormente que contiene al menos un nitrógeno y en el que el punto de unión del radical heteroarilo al resto de la molécula es a través de un átomo de nitrógeno en el radical heteroarilo. Un radical N-heteroarilo puede estar sustituido opcionalmente como se ha descrito anteriormente para los radicales heteroarilos.

35 "Heteroarilalquilo" se refiere a un radical de la fórmula $-R_aR_g$ en la que R_a es un radical alquilo como se ha definido anteriormente y R_g es un radical heteroarilo como se ha definido anteriormente. La parte heteroarilo del radical heteroarilalquilo puede estar sustituida opcionalmente como se ha definido anteriormente para un grupo heteroarilo. La parte alquilo del radical heteroarilalquilo puede estar sustituida opcionalmente como se ha definido anteriormente para un grupo alquilo.

40 "Heteroarilalqueno" se refiere a un radical de la fórmula $-R_cR_g$ en la que R_c es un radical alqueno como se ha definido anteriormente y R_g es un radical heteroarilo como se ha definido anteriormente. La parte heteroarilo del radical heteroarilalqueno puede estar sustituida opcionalmente como se ha definido anteriormente para un grupo heteroarilo. La parte alqueno del radical heteroarilalqueno puede estar sustituida opcionalmente como se ha definido anteriormente para un grupo alqueno.

45 "Heteroarilalquinilo" se refiere a un radical de la fórmula $-R_dR_g$ en la que R_d es un radical alquinilo como se ha definido anteriormente y R_g es un radical heteroarilo como se ha definido anteriormente. La parte heteroarilo del radical heteroarilalquinilo puede estar sustituida opcionalmente como se ha definido anteriormente para un grupo heteroarilo. La parte alquinilo del radical heteroarilalquinilo puede estar sustituida opcionalmente como se ha definido anteriormente para un grupo alquinilo.

50 "Hidroalquilo" se refiere a un radical alquilo, como se ha definido anteriormente, sustituido con uno o más grupos hidroxilo (-OH). Si el radical hidroalquilo está unido a un heteroátomo (por ejemplo, oxígeno o nitrógeno), un grupo hidroxilo no puede estar unido a un carbono en el grupo alquilo que está directamente unido al heteroátomo.

"Hidroxiiminoalquilo" se refiere a un radical alquilo, como se ha definido anteriormente, sustituido con un grupo hidroxiiimino (=NOH).

55 "Polimorfo" se refiere a una forma polimórfica de compuesto de la invención. Los sólidos existen bien en formas amorfas o cristalinas. En el caso de las formas cristalinas, las moléculas se posicionan en sitios de redes tridimensionales. Cuando un compuesto recrystaliza de una disolución o suspensión de sólidos, puede crystalizar con reorganizaciones espaciales de red diferentes, una propiedad referida como "polimorfismo", con las diferentes formas de cristal referidas como "polimorfo". Las diferentes formas polimórficas de una sustancia dada pueden diferenciarse entre sí respecto a una o más propiedades físicas, tales como solubilidad y disociación, densidad real, forma del cristal, comportamiento de compactación, propiedades de flujo, y/o estabilidad en estado sólido. En el caso

de una sustancia química que existe en dos (o más) formas polimórficas, las formas inestables se convierten generalmente en formas más termodinámicamente estables a una temperatura dada después de un periodo de tiempo suficiente. Cuando esta transformación no es rápida, la forma termodinámicamente inestable se refiere como la forma "metaestable". En general, la forma estable presenta el punto de fusión más alto, la solubilidad más baja, y la estabilidad química máxima. Sin embargo, la forma metaestable puede presentar una estabilidad química y física suficiente en condiciones de almacenamiento normales para permitir su uso en una forma comercial. En este caso, la forma metaestable, aunque es menos estable, puede presentar propiedades deseables sobre las de la forma estable, tales como solubilidad aumentada o mejor biodisponibilidad oral.

"Profármaco" se pretende que indique un compuesto que puede convertirse en condiciones fisiológicas o por solvolisis en un compuesto biológicamente activo de la invención. Así, el término "profármaco" se refiere a un precursor metabólico de un compuesto de la invención que es farmacéuticamente aceptable. Un profármaco puede ser inactivo cuando se administra a un sujeto que lo necesita, pero se convierte *in vivo* en un compuesto activo de la invención. Los profármacos típicamente se transforman rápidamente *in vivo* para rendir el compuesto parental de la invención, por ejemplo, por hidrólisis en la sangre. El compuesto profármaco frecuentemente ofrece ventajas de solubilidad, compatibilidad con tejidos o liberación retardada en un organismo mamífero (véase, Bundgard, H., Design of Prodrugs (1985), p. 7-9, 21-24 (Elsevier, Amsterdam).

Una discusión de profármacos se proporciona en Higuchi, T., et al., "Pro-drugs as Novel Delivery Systems," A.C.S. Symposium Series, Vol. 14, y en Bioreversible Carriers in Drug Design, ed. Edward B. Roche, American Pharmaceutical Association y Pergamon Press, 1987, ambos de los cuales se incorporan en su totalidad por referencia en la presente memoria.

El término "profármaco" también se pretende que incluya cualesquiera vehículos unidos covalentemente, que liberan el compuesto activo de la invención *in vivo* cuando dicho profármaco se administra a un sujeto mamífero. Los profármacos de un compuesto de la invención pueden prepararse modificando grupos funcionales presentes en el compuesto de la invención de manera tal que las modificaciones se escinden, bien con manipulación rutinaria o *in vivo*, para dar lugar al compuesto parental de la invención. Los profármacos incluyen compuestos de la invención en los que un grupo hidroxilo, amino o mercapto se une a cualquier grupo que, cuando el profármaco del compuesto de la invención se administra a un sujeto mamífero, se escinde para formar un grupo hidroxilo libre, amino libre o mercapto libre, respectivamente. Los ejemplos de profármacos incluyen, pero no están limitados a, derivados acetato, formato y benzoato de grupos alcohol o amina funcionales en los compuestos de la invención y semejantes.

"Compuesto estable" y "estructura estable" se pretende que indiquen un compuesto que es lo suficientemente robusto como para aguantar el aislamiento hasta un grado útil de pureza de una mezcla de reacción, y formulación en un agente terapéutico eficaz.

"Mamífero" incluye seres humanos y animales domésticos, tales como gatos, perros, cerdos, ganado, ovejas, cabras, caballos, conejos, y semejantes. Preferiblemente, para los propósitos de esta invención, el mamífero es un ser humano.

"Opcional" u "opcionalmente" significa que el evento descrito posteriormente de circunstancias puede o no puede ocurrir, y que la descripción incluye casos en los que dicho evento o circunstancia ocurre y casos en los que no ocurre. Por ejemplo, "arilo sustituido opcionalmente" significa que el radical arilo puede o no puede estar sustituido y que la descripción incluye tanto radicales arilo sustituidos como radicales arilo que no tienen sustitución.

"Excipiente farmacéuticamente aceptable" incluye sin limitación cualquier adyuvante, vehículo, excipiente, deslizante, agente edulcorante, diluyente, conservante, tinte/colorante, potenciador del sabor, tensioactivo, agente humectante, agente dispersante, agente de suspensión, estabilizante, agente isotónico, disolvente, o emulsionante que ha sido aprobado por la Administración de Alimentos y Fármacos de los Estados Unidos como que es aceptable para uso en seres humanos o animales domésticos.

"Sal farmacéuticamente aceptable" incluye sales de adición tanto a ácido como a base.

"Sal de adición a ácido farmacéuticamente aceptable" se refiere a aquellas sales que retienen la eficacia y propiedades biológicas de las bases libres, que no son biológicamente o de otra forma indeseables, y que se forman con ácidos inorgánicos tales como, pero no limitado a, ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido fosfórico y semejantes, y ácidos orgánicos tales como, pero no limitado a, ácido acético, ácido 2,2-dicloroacético, ácido adípico, ácido alginico, ácido ascórbico, ácido aspártico, ácido bencenosulfónico, ácido benzoico, ácido 4-acetamidobenzoico, ácido canfórico, ácido canfor-10-sulfónico, ácido cáprico, ácido caproico, ácido caprílico, ácido carbónico, ácido cinámico, ácido cítrico, ácido ciclámico, ácido dodecilsulfónico, ácido etano-1,2-disulfónico, ácido etanosulfónico, ácido 2-hidroxi-etanosulfónico, ácido fórmico, ácido fumárico, ácido galactárico, ácido gentísico, ácido glucoheptónico, ácido glucónico, ácido glucurónico, ácido glutámico, ácido glutárico, ácido 2-oxo-glutárico, ácido glicerofosfórico, ácido glicólico, ácido hipúrico, ácido isobutírico, ácido láctico, ácido lactobiónico, ácido laúrico, ácido maleico, ácido málico, ácido malónico, ácido mandélico, ácido metanosulfónico, ácido múico, ácido naftalen-1,5-disulfónico, ácido naftalen-2-sulfónico, ácido 1-hidroxilo-2-naftoico, ácido nicotínico, ácido oleico, ácido orótico, ácido oxálico, ácido palmítico, ácido pamoico, ácido propiónico, ácido piroglutámico, ácido pirúvico,

ácido salicílico, ácido 4-aminosalicílico, ácido sebácico, ácido esteárico, ácido succínico, ácido tartárico, ácido tiocianico, ácido *p*-toluensulfónico, ácido trifluoroacético, ácido undecilénico, y semejantes.

5 "Sal de adición a base farmacéuticamente aceptable" se refiere a aquellas sales que retienen la eficacia y propiedades biológicas de los ácidos libres, que no son biológicamente o de otra forma indeseables. Estas sales se preparan a partir de la adición de una base inorgánica o una base orgánica al ácido libre. Las sales derivadas de bases inorgánicas incluyen, pero no están limitadas a, las sales de sodio, potasio, litio, amonio, calcio, magnesio, hierro, cinc, cobre, manganeso, aluminio, y semejantes. Las sales inorgánicas preferidas son las sales de amonio, sodio, potasio, calcio y magnesio. Las sales derivadas de bases orgánicas incluyen, pero no están limitadas a, sales de aminas primarias, secundarias y terciarias, aminas sustituidas incluyendo aminas sustituidas de origen natural, aminas cíclicas y resinas de intercambio iónico básicas, tales como resinas de amonio, isopropilamina, trimetilamina, dietilamina, trietilamina, tripropilamina, dietanolamina, etanolamina, deanol, 2-dimetilaminoetanol, 2-dietilaminoetanol, dicitclohexilamina, lisina, arginina, histidina, cafeína, procaína, hidrabamina, colina, betaína, benetamina, benzatina, etilendiamina, glucosamina, metilglucamina, teobromina, trietanolamina, trometamina, purinas, piperazina, piperidina, *N*-etilpiperidina, poliamina y semejantes. Las bases orgánicas particularmente
10 preferidas son isopropilamina, dietilamina, etanolamina, trimetilamina, dicitclohexilamina, colina, y cafeína.

Una "composición farmacéutica" se refiere a una formulación de un compuesto de la invención y un medio aceptado generalmente en la técnica para la administración del compuesto biológicamente activo a mamíferos, por ejemplo, seres humanos. Dicho medio incluye todos los vehículos, diluyentes o excipientes farmacéuticamente aceptables.

20 "Solvato" se refiere a un agregado que comprende una o más moléculas de un compuesto de la invención con una o más moléculas de disolvente. El disolvente puede ser agua, en cuyo caso el solvato puede ser un hidrato. Alternativamente, el disolvente puede ser un disolvente orgánico. Así, los compuestos de la presente invención pueden existir como un hidrato, incluyendo un monohidrato, dihidrato, hemihidrato, sesquihidrato, trihidrato, tetrahidrato y semejantes, así como las formas solvatadas correspondientes. El compuesto de la invención puede ser solvatos verdaderos, mientras en otros casos, el compuesto de la invención puede retener meramente agua
25 adventicia o ser una mezcla de agua más algo de disolvente adventicio.

"Cantidad terapéuticamente efectiva" se refiere a aquella cantidad de un compuesto de la invención que, cuando se administra a un mamífero, preferiblemente un ser humano, es suficiente para efectuar tratamiento, como se define más adelante, de una enfermedad o afección de interés en el mamífero, preferiblemente un ser humano. La cantidad de un compuesto de la invención que constituye una "cantidad terapéuticamente efectiva" variará dependiendo, por ejemplo, de la actividad del compuesto específico empleado; la estabilidad metabólica y duración de la acción del compuesto; la edad, peso corporal, salud general, sexo y dieta del paciente; el modo y tiempo de administración; la velocidad de excreción; la combinación de fármacos; la gravedad del trastorno o afección particular; y la terapia en curso del sujeto, pero puede ser determinada rutinariamente por un experto en la técnica teniendo en cuenta su propio conocimiento y esta descripción.

35 "Tratar" o "tratamiento" tal y como se usa en la presente memoria abarca el tratamiento de la enfermedad o afección de interés en un mamífero, preferiblemente un ser humano, que tiene la enfermedad o afección de interés, e incluye:

(i) prevenir que la enfermedad o afección ocurra en un mamífero, en particular, cuando dicho mamífero está predispuesto a la afección pero todavía no se ha diagnosticado que la tenga;

(ii) inhibir la enfermedad o afección, es decir, parar su desarrollo;

40 (iii) mitigar la enfermedad o afección, es decir, causar la regresión de la enfermedad o afección; o

(iv) estabilizar la enfermedad o afección.

Tal y como se usa en la presente memoria, los términos "enfermedad" y "afección" pueden usarse indistintamente o pueden ser diferentes en que la enfermedad o afección particular puede no tener un agente causal conocido (de manera que la etiología todavía no se ha averiguado) y, por lo tanto, no se reconoce como una enfermedad sino sólo como una afección o síndrome indeseable, en el que los clínicos han identificado un conjunto de síntomas más o menos específicos.

Los compuestos de la invención, o sus sales farmacéuticamente aceptables, pueden contener uno o más centros asimétricos y pueden dar lugar así a enantiómeros, diastereómeros, y otras formas estereoisoméricas que pueden definirse, en términos de estereoquímica absoluta, como (*R*) o (*S*) o, como (*D*) o (*L*) para aminoácidos. La presente invención pretende incluir todos los tales posibles isómeros, así como sus formas racémicas y ópticamente puras. Los isómeros ópticamente activos (+) y (-), (*R*) y (*S*), o (*D*) y (*L*) pueden prepararse usando sintones quirales o reactivos quirales, o resolverse usando técnicas convencionales, tales como, por ejemplo, pero no limitado a, HPLC usando una columna quiral. Cuando los compuestos descritos en la presente memoria contienen dobles enlaces olefínicos u otros centros de asimetría geométrica y, a menos que se especifique otra cosa, se pretende que los compuestos incluyan isómeros geométricos tanto *E* como *Z*. Asimismo, también se pretende que todas las formas tautoméricas estén incluidas.

Cuando la composición farmacéutica está en la forma de una cápsula, por ejemplo, una cápsula de gelatina, puede contener, además de materiales del tipo anterior, un vehículo líquido tal como polietilén glicol o aceite.

5 La composición farmacéutica puede estar en la forma de un líquido, por ejemplo, un elixir, jarabe, disolución, emulsión o suspensión. El líquido puede ser para administración oral o para administración por inyección, como dos ejemplos. Cuando se pretende para administración oral, la composición preferida contiene, además de los presentes compuestos, uno o más de un agente edulcorante, conservantes, tinte/colorante y potenciador del sabor. En una composición que se pretende para ser administrada por inyección, pueden incluirse uno o más de un tensioactivo, conservante, agente humectante, agente dispersante, agente de suspensión, tampón, agente estabilizante e isotónico.

10 Las composiciones farmacéuticas líquidas de la invención, ya sean disoluciones, suspensiones u otra forma semejante, pueden incluir uno o más de los adyuvantes siguientes: diluyentes estériles tales como agua para inyección, disolución salina, preferiblemente disolución salina fisiológica, disolución de Ringer, cloruro de sodio isotónico, aceites fijados tales como mono o diglicéridos sintéticos que pueden servir como el disolvente o medio de suspensión, polietilén glicoles, glicerina, propilén glicol u otros disolventes; agentes antibacterianos tales como alcohol bencílico o metil parabeno; antioxidantes tales como ácido ascórbico o bisulfito de sodio; agentes quelantes tales como ácido etilendiaminotetraacético; tampones tales como acetatos, citratos o fosfatos, y agentes para el ajuste de la tonicidad tales como cloruro de sodio o dextrosa. La preparación parenteral puede incluirse en ampollas, jeringas desechables o viales de dosis múltiples hechos de vidrio o plástico. La disolución salina fisiológica es un adyuvante preferido. Una composición farmacéutica inyectable es preferiblemente estéril.

20 Una composición farmacéutica líquida de la invención que se pretende bien para administración parenteral u oral debe contener una cantidad de un compuesto de la invención de manera que se obtendrá una dosificación adecuada. Típicamente, esta cantidad es al menos 0,01% de un compuesto de la invención en la composición. Cuando se pretende para administración oral, esta cantidad puede variarse para ser entre 0,1 y aproximadamente 70% del peso de la composición. Las composiciones farmacéuticas orales preferidas contienen entre 25 aproximadamente 4% y aproximadamente 50% del compuesto de la invención. Las composiciones y preparaciones farmacéuticas preferidas según la presente invención se preparan de manera que una unidad de dosificación parenteral contiene entre 0,01 a 10% en peso del compuesto antes de dilución de la invención.

30 La composición farmacéutica de la invención puede pretenderse para administración tópica, en cuyo caso el vehículo comprende adecuadamente una disolución, emulsión, pomada o base de gel. La base, por ejemplo, puede comprender uno o más de los siguientes: petrolato, lanolina, polietilén glicoles, cera de abeja, aceite mineral, diluyentes tales como agua y alcohol, y emulsionantes y estabilizantes. Los agentes espesantes pueden estar presentes en una composición farmacéutica para administración tópica. Si se pretende para administración transdérmica, la composición puede incluir un parche transdérmico o dispositivo de iontoforesis. Las formulaciones tópicas pueden contener una concentración del compuesto de la invención de aproximadamente 0,1 a 35 aproximadamente 10% p/v (peso por unidad de volumen).

La composición farmacéutica de la invención puede pretenderse para administración rectal, en la forma, por ejemplo, de un supositorio, que se fundirá en el recto y liberará el fármaco. La composición para administración rectal puede contener una base oleaginosa como un excipiente no irritante adecuado. Dichas bases incluyen, sin limitación, lanolina, manteca de cacao y polietilén glicol.

40 La composición farmacéutica de la invención puede incluir varios materiales, que modifican la forma física de una unidad de dosificación sólida o líquida. Por ejemplo, la composición puede incluir materiales que forman una cubierta de recubrimiento alrededor de los ingredientes activos. Los materiales que forman la cubierta de recubrimiento son típicamente inertes, y pueden seleccionarse, por ejemplo, de azúcar, goma laca, y otros agentes de recubrimiento entérico. Alternativamente, los ingredientes activos pueden estar incluidos en una cápsula de gelatina.

45 La composición farmacéutica de la invención en forma sólida o líquida puede incluir un agente que se une al compuesto de la invención y asiste de esta manera en la administración del compuesto. Los agentes adecuados que pueden actuar en esta aptitud incluyen un anticuerpo monoclonal o policlonal, una proteína o un liposoma.

50 La composición farmacéutica de la invención puede consistir en unidades de dosificación que pueden administrarse como un aerosol. El término aerosol se usa para indicar una variedad de sistemas que van de aquellos de naturaleza coloidal a sistemas que consisten en envases presurizados. La administración puede ser por un gas licuado o comprimido o por un sistema de bomba adecuado que dispensa los ingredientes activos. Los aerosoles de compuestos de la invención pueden administrarse en sistemas de fase única, bi-fásicos, o tri-fásicos con el fin de administrar el o los ingredientes activos. La administración del aerosol incluye el contenedor, activadores, válvulas, subcontenedores necesarios, y semejantes, que conjuntamente forman un kit. Un experto en la técnica, sin 55 experimentación excesiva, puede determinar los aerosoles preferidos.

Las composiciones farmacéuticas de la invención pueden prepararse por metodología muy conocida en la técnica farmacéutica. Por ejemplo, una composición farmacéutica que se pretende para ser administrada por inyección puede prepararse combinando un compuesto de la invención con agua destilada estéril de manera que se forma una

disolución. Puede añadirse un tensioactivo para facilitar la formación de una disolución o suspensión homogénea. Los tensioactivos son compuestos que interaccionan no covalentemente con el compuesto de la invención de manera que se facilita la disolución o suspensión homogénea del compuesto en el sistema de administración acuoso.

- 5 Los compuestos de la invención, o sus sales farmacéuticamente aceptables, se administran en una cantidad terapéuticamente efectiva, que variará dependiendo de una variedad de factores y puede ser determinada rutinariamente por un experto en la técnica. Generalmente, una dosis diaria terapéuticamente efectiva es (para un mamífero de 70 kg) de aproximadamente 0,001 mg/kg (es decir, 0,7 mg) a aproximadamente 100 mg/kg (es decir, 7,0 gm); preferiblemente, una dosis terapéuticamente efectiva es (para un mamífero de 70 kg) de aproximadamente 0,01 mg/kg (es decir, 7 mg) a aproximadamente 50 mg/kg (es decir, 3,5 gm); más preferiblemente, una dosis terapéuticamente efectiva es (para un mamífero de 70 kg) de aproximadamente 1 mg/kg (es decir, 70 mg) a aproximadamente 25 mg/kg (es decir, 1,75 gm);

- 15 Los compuestos de la invención, o derivados farmacéuticamente aceptables de éstos, también pueden administrarse simultáneamente con, antes de, o después de la administración de uno o más otros agentes terapéuticos. Dicha terapia de combinación incluye la administración de una única formulación de dosificación farmacéutica que contiene un compuesto de la invención y uno o más agentes activos adicionales, así como la administración del compuesto de la invención y cada agente activo en su propia formulación de dosificación farmacéutica separada. Por ejemplo, un compuesto de la invención y el otro agente activo pueden administrarse al paciente conjuntamente en una única composición de dosificación oral tal como un comprimido o cápsula, o cada agente puede administrarse en formulaciones de dosificación oral separadas. Cuando se usan formulaciones de dosificación separadas, los compuestos de la invención y uno o más agentes activos adicionales pueden administrarse esencialmente al mismo tiempo, es decir, concurrentemente, o a tiempos escalonados de forma separada, es decir, secuencialmente; se entiende que la terapia de combinación incluye todos estos regímenes.

Utilidad de los compuestos de la invención

- 25 Los compuestos de la invención son inhibidores de la actividad de LTA₄-h y, por lo tanto, son útiles en el tratamiento de enfermedades y trastornos que se mejoran por la inhibición de la actividad de LTA₄-h. Dichas enfermedades y afecciones incluyen trastornos inflamatorios y autoinmunes e inflamación pulmonar y del tracto respiratorio.

- De acuerdo con esto, los compuestos son útiles en el tratamiento de las enfermedades o trastornos siguientes en mamíferos, particularmente seres humanos: inflamación aguda o crónica, reacciones anafilácticas, reacciones alérgicas, dermatitis por contacto alérgica, rinitis alérgica, dermatitis por contacto químico e irritante no específico, urticaria, dermatitis atópica, psoriasis, fistulas asociadas con la enfermedad de Crohn, pouchitis, choque séptico o endotóxico, choque hemorrágico, síndromes semejantes a choque, síndromes de extravasación capilar inducidos por inmunoterapia de cáncer, síndrome de distrés respiratorio agudo, choque traumático, neumonías inducidas por inmunidad y patógenos, daño pulmonar mediado por complejo inmune y enfermedad pulmonar obstructiva crónica, enfermedades inflamatorias del intestino (incluyendo colitis ulcerosa, enfermedad de Crohn y trauma postquirúrgico), úlceras gastrointestinales, enfermedades asociadas con daño por isquemia-reperusión (incluyendo isquemia miocárdica aguda e infarto, fallo renal agudo, enfermedad isquémica del intestino e ictus hemorrágico agudo o isquémico), glomerulonefritis mediada por complejo inmune, enfermedades autoinmunes (incluyendo diabetes mellitus dependiente de insulina, esclerosis múltiple, artritis reumatoide, osteoartritis y lupus eritematoso sistémico), rechazo de trasplante de órganos agudo y crónico, arterioesclerosis y fibrosis de trasplante, trastornos cardiovasculares (incluyendo hipertensión, aterosclerosis, aneurisma, isquemia crítica en las piernas, enfermedad oclusiva de arterias periféricas y síndrome de Reynaud), complicaciones de la diabetes (incluyendo nefropatía, neuropatía y retinopatía diabética), trastornos oculares (incluyendo degeneración macular y glaucoma), trastornos neurodegenerativos (incluyendo neurodegeneración retardada en ictus, enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson, encefalitis y demencia por VIH), dolor inflamatorio y neuropático incluyendo dolor artrítico, enfermedad periodontal incluyendo gingivitis, infecciones de oído, migraña, hiperplasia benigna de la próstata, y cánceres (incluyendo, pero no limitado a, leucemias y linfomas, cáncer de próstata, cáncer de mama, cáncer de pulmón, melanoma maligno, carcinoma renal, tumores de cabeza y cuello y cáncer colorrectal).

- 50 Los compuestos también son útiles en el tratamiento de foliculitis inducida por inhibidores del factor de crecimiento epidérmico (EGF) o quinasa del receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR) usados en el tratamiento de tumores sólidos. Los ensayos clínicos han revelado foliculitis (inflamación del folículo piloso manifestada por enrojecimiento de la piel severo semejante a acné en la cara, pecho y parte superior de la espalda) como un efecto secundario importante limitante de la dosis de dichos tratamientos. Dicha foliculitis está asociada con una infiltración de neutrófilos lo que sugiere que productos secretados por neutrófilos activados son la causa de la inflamación. Los compuestos de la invención inhiben la inflamación mediada por neutrófilos o eosinófilos activados, y, por lo tanto, son útiles para tratar dicha foliculitis, mejorando de esta manera la calidad de vida de los pacientes con cáncer tratados pero también permitiendo el incremento de la dosificación del inhibidor de EGF o inhibidor de la quinasa de EGFR o la extensión de la duración del tratamiento, resultando en una eficacia mejorada del inhibidor deseado.

- 60 Los compuestos también son útiles en el tratamiento de trastornos de inflamación pulmonar o respiratoria en mamíferos, particularmente seres humanos, incluyendo, pero no limitado a, asma, bronquitis crónica, bronquiolitis,

5 bronquiolitis obliterante (incluyendo aquella con neumonía en organización), inflamación alérgica del tracto respiratorio (incluyendo rinitis y sinusitis), granuloma eosinofílico, neumonías, fibrosis pulmonares, manifestaciones pulmonares de enfermedades del tejido conectivo, daño pulmonar agudo o crónico, enfermedades pulmonares obstructivas crónicas, síndrome de distrés respiratorio del adulto, y otros trastornos inflamatorios no infecciosos del pulmón caracterizados por infiltración de eosinófilos.

Por ejemplo, los compuestos de la invención son útiles en la inhibición de: inflamación mediada por eosinófilos del pulmón o tejidos; inflamación mediada por neutrófilos del pulmón; inflamación mediada por linfocitos del pulmón; hiper-respuesta de las vías aéreas; e inflamación de las vías aéreas y vascular.

10 Los compuestos también son útiles en el tratamiento del infarto de miocardio o susceptibilidad a infarto de miocardio en mamíferos, particularmente seres humanos, ataque isquémico transitorio, ceguera monocular transitoria, ictus o susceptibilidad de ictus, claudicación, enfermedad oclusiva de las arterias periféricas o susceptibilidad a enfermedad oclusiva de las arterias periféricas, y síndrome coronario agudo (tal como angina inestable, infarto de miocardio sin elevación ST o infarto de miocardio con elevación ST). Los compuestos también son útiles en los métodos para reducir el riesgo de infarto de miocardio, ictus o enfermedad oclusiva de las arterias periféricas en mamíferos y 15 reducir el riesgo de un segundo infarto de miocardio o ictus.

Los compuestos también son útiles en el tratamiento de aterosclerosis en mamíferos, particularmente seres humanos, que requieren tratamiento (tal como angioplastia, stents, injerto de bypass de la arteria coronaria) con el fin de restaurar el flujo de sangre en las arterias (tal como en las arterias coronarias).

20 Los compuestos también son útiles en la inhibición de la síntesis de leucotrieno B₄ tanto en ensayos *in vitro* como *in vivo*.

Ensayo de los compuestos de la invención

25 Los compuestos de la invención se ensayaron para su capacidad de inhibir LTA₄-h por varios ensayos conocidos y por ensayos descritos en la presente memoria. Por ejemplo, los compuestos se ensayaron para su capacidad de inhibir la actividad de LTA₄-h ensayando los compuestos en el ensayo de fluorescencia en tiempo resuelto homogéneo de hidrolasa. Este ensayo, que es un ensayo en dos etapas, mide la hidrólisis de LTA₄ a LTB₄ mediante el análisis de la cantidad de LTB₄ producido. La primera etapa implica la conversión enzimática de LTA₄ a LTB₄ y la segunda etapa implica la cuantificación del LTB₄ formado con un ensayo de fluorescencia en tiempo resuelto homogéneo.

30 Como la LTA₄ hidrolasa se agrupa en la familia M1 de metaloproteasas de cinc (véase, Rudberg, P.C. et al., J. Biol. Chem. 2002, Vol. 277, página 1398-1404), los compuestos de la invención pueden ensayarse en el ensayo de hidrolasa y peptidasa estándar para determinar las constantes cinéticas de los compuestos para la unión a LTA₄ hidrolasa y para inhibir la síntesis de LTB₄ (véase, Askonas, L.J., et al., The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics 2002, 300(2): 577-582; Penning, T.D., J. Med. Chem.. 2000, 43(4): 721-735; Kull, F. et al., The Journal of Biological Chemistry 1999, 274 (49): 34683-34690).

35 Los compuestos de la invención también pueden ensayarse para su capacidad como inhibidores de la LTA₄ hidrolasa en el ensayo de sangre completa usando sangre completa humana, de ratón, de rata o de perro (véase, Penning, T.D. et al., J. Med. Chem. (2000), 43(4): 721-735 para una descripción de un ensayo de sangre completa humana y un ensayo de sangre completa de ratón).

40 Una característica principal de la inflamación es la adhesión y trans migración a través del endotelio de neutrófilos, eosinófilos y otras células inflamatorias. Un proceso similar se observa para la migración de células a través de células epiteliales polarizadas que ocurre en el pulmón, tracto gastrointestinal y otros órganos. Los modelos de cultivo celular de estos procesos están disponibles y pueden usarse para mostrar la capacidad de los compuestos de la invención para inhibir la trans migración de neutrófilos humanos a través de células endoteliales y células epiteliales humanas, incluyendo la línea celular epitelial intestinal humana T₈₄. De acuerdo con esto, un experto en la 45 técnica puede ensayar los compuestos de la invención para su capacidad de inhibir la trans migración de neutrófilos y eosinófilos humanos a través de células endoteliales y células epiteliales humanas realizando ensayos similares a los descritos en Colgan, S.P., et al., J. Clin. Invest 1993, Vol. 92, No. 1, p. 75-82, y Serhan, C.N., et al., Biochemistry 1995, Vol. 34, No. 44, p. 14609-14615.

50 El modelo de bolsa de aire y/o el modelo de peritonitis inducida por zimósán en ratones pueden usarse para evaluar la eficacia *in vivo* de los compuestos de la invención en el tratamiento de una respuesta inflamatoria. Éstos son modelos experimentales agudos de inflamación caracterizados por la infiltración de células inflamatorias en un área localizada. Véanse, por ejemplo, los ensayos *in vivo* descritos en Ajuebor, M.N., et al., Immunology 1998, Vol. 95, p. 625-630; Gronert, K., et al., Am. J. Pathol. 2001, Vol. 158, p. 3-9; Pouliot, M., et al., Biochemistry 2000, Vol. 39, p. 4761-4768; Clish, C.B., et al., Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A. 1999, Vol. 96, p. 8247-8252; Hachicha, M., et al., J. Exp. Med. 1999, Vol. 189, p. 1923-30.

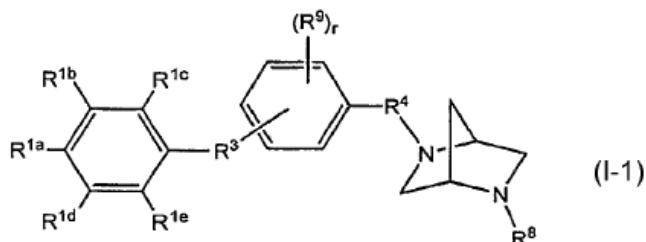
También pueden utilizarse modelos animales (es decir, ensayos *in vivo*) para determinar la eficacia de los compuestos de la invención en el tratamiento del asma y trastornos relacionados del tracto pulmonar y respiratorio,

incluyendo, pero no limitado a, asma. Véanse, por ejemplo, los ensayos descritos en De Sanctis, G.T. et al.; Journal of Clinical Investigation 1999, Vol. 103, p. 507-515, y Campbell, E.M., et al., J. Immunol. 1998, Vol.161, No. 12, p. 7047-7053.

Realizaciones ejemplares de la invención

- 5 A. Un aspecto de la invención son los compuestos de Fórmula (I-1), como estereoisómeros únicos o como mezclas de estereoisómeros, y las sales, solvatos, polimorfos, clatratos, iones amonio, o *N*-óxidos farmacéuticamente aceptables de éstos, como se ha mostrado anteriormente en el Resumen.

Estos compuestos tienen la fórmula fórmula (I-1) siguiente:



- 10 en la que *r* es 0 a 4; R^{1a} , R^{1b} , R^{1c} , R^{1d} y R^{1e} se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, $-R^{13}-OR^{10}$, $-R^{13}-C(=O)OR^{10}$, $-R^{13}-C(=O)R^{10}$, alquilo, halo, haloalquilo, ciano, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo, aralquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, heterociclilo, y heterociclilalquilo; R^3 es un enlace directo, $-O-$, $-R^{12}-O-$, $-O-R^{12}-$, $-O-R^{12}-O-$, una cadena alquilenilo lineal o ramificada, una cadena alquilenilo lineal o ramificada, o una cadena alquilenilo lineal o ramificada; R^4 es un enlace directo, $-O-R^{12a}-$, una cadena alquilenilo lineal o ramificada, una cadena alquilenilo lineal o ramificada, o una cadena alquilenilo lineal o ramificada; R^8 es hidrógeno, alquilo, haloalquilo, haloalqueno, haloalquino, hidroxialquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, heterociclilo, heterociclilalquilo, $-R^{13}-OR^{10}$, $-R^{13}-O-R^{14}-C(=O)OR^{10}$, $-R^{13}-C(=O)R^{10}$, $-R^{13}-C(=O)OR^{10}$, $-R^{13}-C(=O)-R^{14}-C(=O)OR^{10}$, $-R^{13}-C(=O)-R^{13}-N(R^{10})R^{11}$, $-R^{13}-C(=O)-R^{14}-S(=O)N(R^{10})R^{11}$ (en el que *t* es 1 ó 2), o $-R^{14}-S(=O)_pR^{10}$ (en el que *p* es 0, 1 ó 2); o R^8 es aralquilo sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halo, nitro, ciano, heteroarilo sustituido opcionalmente, hidroxialquilo, $-R^{13}-OR^{10}$, $-R^{13}-C(=O)R^{10}$, $-R^{13}-C(=O)OR^{10}$, $-R^{13}-C(=O)-R^{13}-N(R^{10})R^{11}$, $-R^{13}-C(=O)N(R^{10})-R^{14}-N(R^{10})R^{11}$, $-R^{13}-S(=O)N(R^{10})R^{11}$, $-R^{13}-N(R^{10})R^{11}$, $-R^{13}-N(R^{10})C(=O)R^{10}$, $-R^{13}-N(R^{10})C(=O)-R^{13}-N(R^{10})R^{11}$, $-R^{13}-N(R^{10})-R^{13}-C(=O)OR^{10}$, $-R^{13}-N(R^{10})C(=O)-R^{14}-S(=O)N(R^{10})R^{11}$, $-R^{13}-N(R^{10})C(=O)-R^{13}-N(R^{10})C(=O)R^{10}$, $-R^{13}-N(R^{10})C(=O)-R^{13}-N(R^{10})-R^{14}-N(R^{10})R^{11}$, $-R^{13}-N(R^{10})S(=O)N(R^{10})R^{11}$ y $-R^{13}-O-R^{14}-C(=O)OR^{10}$, en el que *t* es 1 ó 2; cada R^9 es independientemente $-O-R^{10}$, alquilo, hidroxialquilo, halo, haloalquilo, arilo o aralquilo; cada R^{10} y R^{11} es independientemente hidrógeno, alquilo, haloalquilo, hidroxialquilo, arilo, aralquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, heterociclilo, o heterociclilalquilo; o R^{10} y R^{11} , junto con el nitrógeno al que están unidos, forman un *N*-heterociclilo o un *N*-heteroarilo; cada R^{12} es una cadena alquilenilo lineal o ramificada, una cadena alquilenilo lineal o ramificada, o una cadena alquilenilo lineal o ramificada; R^{12a} es una cadena alquilenilo lineal o ramificada, una cadena alquilenilo lineal o ramificada, o una cadena alquilenilo lineal o ramificada; cada R^{13} es un enlace directo, una cadena alquilenilo lineal o ramificada, una cadena alquilenilo lineal o ramificada, o una cadena alquilenilo lineal o ramificada; y cada R^{14} es una cadena alquilenilo lineal o ramificada, una cadena alquilenilo lineal o ramificada, o una cadena alquilenilo lineal o ramificada.

- 35 En algunas realizaciones, se definen los compuestos de fórmula (I-1) en la que *r* es 0 a 4; R^{1a} es hidrógeno, $-R^{13}-C(=O)OR^{10}$, $-R^{13}-C(=O)R^{10}$, alquilo, halo, haloalquilo, ciano, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo, aralquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, heterociclilo, o heterociclilalquilo; R^{1b} , R^{1c} , R^{1d} y R^{1e} son cada uno independientemente hidrógeno o halo; R^3 es un enlace directo, $-O-$, $-R^{12}-O-$, $-O-R^{12}-O-$, o una cadena alquilenilo lineal o ramificada; R^4 es un enlace directo, $-O-R^{12a}-$ o una cadena alquilenilo lineal o ramificada; R^8 es aralquilo sustituido opcionalmente con $-R^{13}-C(=O)OR^{10}$ o $-R^{13}-C(=O)N(R^{10})R^{11}$; cada R^9 es independientemente alquilo, halo o $-O-R^{10}$; cada R^{10} y R^{11} es independientemente hidrógeno, alquilo, haloalquilo, hidroxialquilo, arilo, aralquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, heterociclilo sustituido, o heterociclilalquilo; o R^{10} y R^{11} , junto con el nitrógeno al que están unidos, forman un *N*-heterociclilo o un *N*-heteroarilo; cada R^{12} es una cadena alquilenilo lineal o ramificada; R^{12a} es una cadena alquilenilo lineal o ramificada; y cada R^{13} es un enlace directo o una cadena alquilenilo lineal o ramificada.

- 45 Otra realización son aquellos compuestos de fórmula (I-1) en la que *r* es 0 a 4; R^{1a} es hidrógeno, $-R^{13}-C(=O)OR^{10}$, $-R^{13}-C(=O)R^{10}$, alquilo, halo, haloalquilo, fenilo, furanilo, tienilo, tiazolilo, u oxazolilo; R^{1b} , R^{1c} , R^{1d} y R^{1e} son cada uno hidrógeno; R^3 es un enlace directo, $-O-$, $-R^{12}-O-$, $-O-R^{12}-O-$ o metileno; R^4 es un enlace directo, $-O-R^{12a}-$ o una cadena alquilenilo lineal o ramificada; cada R^{5a} , R^{5b} , R^{6a} y R^{6b} son hidrógeno; R^8 es bencilo sustituido con $-R^{13}-C(=O)OR^{10}$, cada R^9 es independientemente $-O-R^{10}$, o halo; R^{10} es hidrógeno, alquilo o arilo; cada R^{12} es metileno o etileno; R^{12a} es metileno o etileno; y cada R^{13} es un enlace directo o una cadena alquilenilo lineal o ramificada.

- 50 Las realizaciones específicas de los compuestos de fórmula (I-1) incluyen los compuestos siguientes:

- ácido 4-[[[(1S,4S)-5-[2-[4-(fenilmetil)fenoxi]etil]-2,5-diazabicyclo[2.2.1]hept-2-il]metil]benzoico;
- ácido 4-[[[(1S,4S)-5-[(4-fenoxifenil)metil]-2,5-diazabicyclo[2.2.1]hept-2-il]metil]benzoico;
- ácido 4-[[[(1S,4S)-5-[[4-(4-fluorofenoxi)fenil]metil]-2,5-diazabicyclo[2.2.1]hept-2-il]metil]benzoico;
- ácido 4-[[[(1S,4S)-5-[[4-(2-feniletoksi)fenil]metil]-2,5-diazabicyclo[2.2.1]hept-2-il]metil]benzoico;
- 5 ácido 4-[[[(1S,4S)-5-[3-(4-fenoxifenil)propil]-2,5-diazabicyclo[2.2.1]hept-2-il]metil]benzoico;
- ácido 4-[[[(1S,4S)-5-[[4-(4-clorofenoxi)fenil]metil]-2,5-diazabicyclo[2.2.1]hept-2-il]metil]benzoico;
- ácido 4-[[[(1S,4S)-5-[2-(4-fenoxifenil)etil]-2,5-diazabicyclo[2.2.1]hept-2-il]metil]benzoico;
- ácido 4-[[[(1S,4S)-5-[[4-(2-fenoxietoksi)fenil]metil]-2,5-diazabicyclo[2.2.1]hept-2-il]metil]benzoico;
- ácido 4-[[[(1S,4S)-5-[[4-(4-bromofenoxi)fenil]metil]-2,5-diazabicyclo[2.2.1]hept-2-il]metil]benzoico;
- 10 ácido 4-[[[(1S,4S)-5-[2-[4-[(4-clorofenil)metil]fenoxi]etil]-2,5-diazabicyclo[2.2.1]hept-2-il]metil]benzoico;
- ácido 4-[[[(1S,4S)-5-[2-[4-[(4-fluorofenil)metil]fenoxi]etil]-2,5-diazabicyclo[2.2.1]hept-2-il]metil]benzoico;
- ácido 4-[[[(1S,4S)-5-[[4-[(2'-fluoro[1,1'-bifenil]-4-il]oxi]fenil]metil]-2,5-diazabicyclo[2.2.1]hept-2-il]metil]benzoico;
- ácido 4-[[[(1S,4S)-5-[[4-[4-(3-furanil)fenoxi]fenil]metil]-2,5-diazabicyclo[2.2.1]hept-2-il]metil]benzoico;
- ácido 4-[[[(1S,4S)-5-[[4-[4-(trifluorometil)fenoxi]fenil]metil]-2,5-diazabicyclo[2.2.1]hept-2-il]metil]benzoico;
- 15 ácido 4-[[[(1S,4S)-5-[[4-(4-acetilfenoxi)fenil]metil]-2,5-diazabicyclo[2.2.1]hept-2-il]metil]benzoico;
- ácido 4-[[[(1S,4S)-5-[[4-[4-(3-tienil)fenoxi]fenil]metil]-2,5-diazabicyclo[2.2.1]hept-2-il]metil]benzoico;
- ácido 4-[[[(1S,4S)-5-[[4-[4-(3,5-dimetil-4-isoxazolil)fenoxi]fenil]metil]-2,5-diazabicyclo[2.2.1]hept-2-il]metil]benzoico;
- ácido 4-[[[(1S,4S)-5-[[3-fluoro-4-fenoxifenil]metil]-2,5-diazabicyclo[2.2.1]hept-2-il]metil]benzoico;
- ácido 4-[[[(1S,4S)-5-[[3-(2-feniletoksi)fenil]metil]-2,5-diazabicyclo[2.2.1]hept-2-il]metil]benzoico;
- 20 ácido 4-[[[(1S,4S)-5-[[4-[4-(2-oxazolil)fenoxi]fenil]metil]-2,5-diazabicyclo[2.2.1]hept-2-il]metil]benzoico;
- ácido 4-[[[(1S,4S)-5-[[4-fluoro-2-fenoxifenil]metil]-2,5-diazabicyclo[2.2.1]hept-2-il]metil]benzoico;
- ácido 4-[[[(1S,4S)-5-[[3-fenoxifenil]metil]-2,5-diazabicyclo[2.2.1]hept-2-il]metil]benzoico;
- ácido 4-[[[(1S,4S)-5-[[2-fluoro-4-fenoxifenil]metil]-2,5-diazabicyclo[2.2.1]hept-2-il]metil]benzoico;
- ácido 4-[[[(1S,4S)-5-[[2,4-difenoxifenil]metil]-2,5-diazabicyclo[2.2.1]hept-2-il]metil]benzoico;
- 25 ácido 4-[[[(1S,4S)-5-[[1,1'-bifenil]-4-il]metil]-2,5-diazabicyclo[2.2.1]hept-2-il]metil]benzoico;
- ácido 4-[[[(1S,4S)-5-[[4-fenoxifenil]metil]-2,5-diazabicyclo[2.2.1]hept-2-il]metil]bencenoacético;
- ácido 4-[[[(1S,4S)-5-[[4-(2-fenoxietoksi)fenil]metil]-2,5-diazabicyclo[2.2.1]hept-2-il]metil]bencenoacético;
- ácido 4-[[[(1S,4S)-5-[[4-(2-feniletoksi)fenil]metil]-2,5-diazabicyclo[2.2.1]hept-2-il]metil]bencenoacético;
- 4-[[[(1S,4S)-5-[[4-[4-(2-oxazolil)fenoxi]fenil]metil]-2,5-diazabicyclo[2.2.1]hept-2-il]metil]benzoato de metilo;
- 30 ácido 4-[[[(1S,4S)-5-[[4-[4-(2-tiazolil)fenoxi]fenil]metil]-2,5-diazabicyclo[2.2.1]hept-2-il]metil]benzoico; y
- 4-[[[(1S,4S)-5-[[4-[4-(2-tiazolil)fenoxi]fenil]metil]-2,5-diazabicyclo[2.2.1]hept-2-il]metil]benzoato de metilo.

Otro aspecto de la invención, como se ha mostrado anteriormente en el Resumen, se refiere a composiciones farmacéuticas para uso en el tratamiento de una enfermedad o trastorno mejorado por la inhibición de la actividad de LTA₄-h en un mamífero, que comprende una cantidad terapéuticamente efectiva del compuesto de Fórmula (1-1), como se ha mostrado anteriormente en el Resumen.

De este aspecto, una realización es en la que la enfermedad o trastorno se selecciona el grupo que consiste en inflamación aguda, inflamación crónica, reacciones anafilácticas, reacciones alérgicas, dermatitis por contacto alérgica, rinitis alérgica, dermatitis por contacto químico e irritante no específico, urticaria, dermatitis atópica, psoriasis, fistulas asociadas con la enfermedad de Crohn, pouchitis, choque séptico o endotóxico, choque hemorrágico, síndromes semejantes a choque, síndromes de extravasación capilar inducidos por inmunoterapia de

cáncer, síndrome de distrés respiratorio agudo, enfermedad pulmonar de escleroderma, choque traumático, neumonías inducidas por inmunidad y patógenos, daño pulmonar mediado por complejo inmune y enfermedad pulmonar obstructiva crónica, enfermedades inflamatorias del intestino, colitis ulcerosa, enfermedad de Crohn, trauma post-quirúrgico, úlceras gastrointestinales, enfermedades asociadas con daño por isquemia-reperusión, isquemia miocárdica aguda, infarto, fallo renal agudo, enfermedad isquémica del intestino, ictus hemorrágico agudo o isquémico, glomerulonefritis mediada por complejo inmune, enfermedades autoinmunes, diabetes mellitus dependiente de insulina, esclerosis múltiple, artritis reumatoide, osteoartritis, lupus eritematoso sistémico, rechazo de trasplante de órganos agudo y crónico, arterioesclerosis de trasplante y fibrosis de trasplante, trastornos cardiovasculares, hipertensión, aterosclerosis, aneurisma, isquemia crítica en las piernas, enfermedad oclusiva de arterias periféricas, síndrome de Reynaud, nefropatía, neuropatía, retinopatía diabéticas, degeneración macular, glaucoma, trastornos neurodegenerativos, neurodegeneración retardada en ictus, enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson, encefalitis, demencia por VIH, dolor inflamatorio, dolor neuropático, dolor artrítico, enfermedad periodontal, gingivitis, infecciones de oído, migraña, hiperplasia benigna de la próstata, cáncer, leucemias, linfomas, cáncer de próstata, cáncer de mama, cáncer de pulmón, melanoma maligno, carcinoma renal, tumores de cabeza, tumores de cuello y cáncer colorrectal.

Las distintas realizaciones descritas anteriormente se describen con más detalle en la presente memoria.

Preparación de los compuestos de la invención

Los Esquemas de Reacción siguientes ilustran métodos para preparar compuestos de esta invención, es decir, compuestos de fórmula (I-1) como se ha descrito anteriormente en la presente memoria en el Resumen, como estereoisómeros únicos o como mezclas de estereoisómeros, y las sales, solvatos, clatratos, polimorfos, iones amonio, *N*-óxidos o profármacos farmacéuticamente aceptables de éstos. Se entiende que en la descripción siguiente, las contribuciones de sustituyentes y/o variables de las fórmulas representadas son permisibles sólo si dichas contribuciones resultan en compuestos estables.

Los expertos en la técnica también apreciarán que en el proceso descrito más adelante puede ser necesario proteger los grupos funcionales de los compuestos intermedios con grupos protectores adecuados. Dichos grupos funcionales incluyen hidroxilo, amino, mercapto y ácido carboxílico. Los grupos protectores adecuados para hidroxilo incluyen *trialquilsililo* o *diarilalquilsililo* (por ejemplo, *t*-butildimetilsililo, *t*-butildifenilsililo o trimetilsililo), tetrahidropiraniilo, bencilo, y semejantes. Los grupos protectores adecuados para amino, amidino y guanidino incluyen *t*-butoxicarbonilo, benciloxicarbonilo, y semejantes. Los grupos protectores adecuados para mercapto incluyen -C(=O)-R" (en el que R" es alquilo, arilo o arilalquilo), *p*-metoxibencilo, tritilo y semejantes. Los grupos protectores adecuados para ácido carboxílico incluyen ésteres de alquilo, arilo o arilalquilo.

Los grupos protectores pueden añadirse o eliminarse según técnicas estándar, que son conocidas para un experto en la técnica y como se describe en la presente memoria.

El uso de grupos protectores se describe con detalle en Greene, T.W. y P.G.M. Wuts, *Protective Groups in Organic Synthesis* (1999), 3ª Ed., Wiley. Como apreciará un experto en la técnica, el grupo protector también puede ser una resina de polímero tal como una resina Wang, resina Rink o una resina 2-clorotritil-cloruro.

Los expertos en la técnica también apreciarán que, aunque dichos derivados protegidos de compuestos de esta invención pueden no poseer actividad farmacológica como tales, pueden administrarse a un mamífero y metabolizarse posteriormente en el cuerpo para formar compuestos de la invención que son farmacológicamente activos. Dichos derivados pueden describirse, por lo tanto, como "profármacos".

Se entiende que un experto en la técnica será capaz de preparar los compuestos de la invención por métodos similares a los métodos descritos en la presente memoria o por métodos conocidos para un experto en la técnica. También se entenderá que un experto en la técnica será capaz de preparar de una manera similar a la descrita más adelante otros compuestos de fórmula (I) no ilustrados específicamente más adelante mediante el uso de los componentes de partida apropiados y modificando los parámetros de la síntesis según se necesite. En general, los compuestos empleados como materiales de partida iniciales en la síntesis de los compuestos de la invención son muy conocidos y están disponibles comercialmente, por ejemplo, en Sigma Aldrich, Lancaster Synthesis, Inc., Maybridge, Matrix Scientific, TCI, y Fluorochem USA, etc.. Hasta el grado en el que los compuestos empleados como materiales de partida no están disponibles comercialmente, los compuestos pueden sintetizarse fácilmente usando referencias específicas proporcionadas, o por procedimientos estándar empleados comúnmente por los expertos en la técnica y/o encontrados en textos de referencia generales (véase, por ejemplo, *Comprehensive Organic Transformations* VCH Publishers Inc., 1989; *Compendium of Organic Synthetic Methods*, Volúmenes 1-10, 1974-2002, Wiley Interscience; *Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms, and Structure*, 5ª edición, Wiley Interscience, 2001; *Advanced Organic Chemistry*, 4ª Edición, Parte B, Reactions and Synthesis, Kluwer Academic/Plenum Publishers, 2000, etc., y referencias citadas en éstas).

En los Esquemas de Reacción siguientes y descripción de éstos, se usan las abreviaturas comunes siguientes:

DMF para *N,N*-dimetilformamida

THF para tetrahidrofurano

TFA para ácido trifluoroacético

EtOAc para acetato de etilo

TMS para trimetilsililo

5 TLC para cromatografía en capa fina

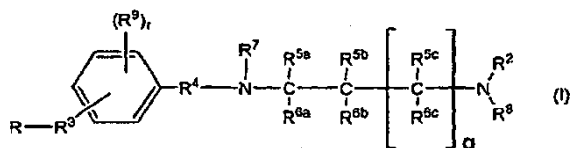
MeOH para metanol

NaOH para hidróxido de sodio

Boc para *t*-butoxicarbonilo

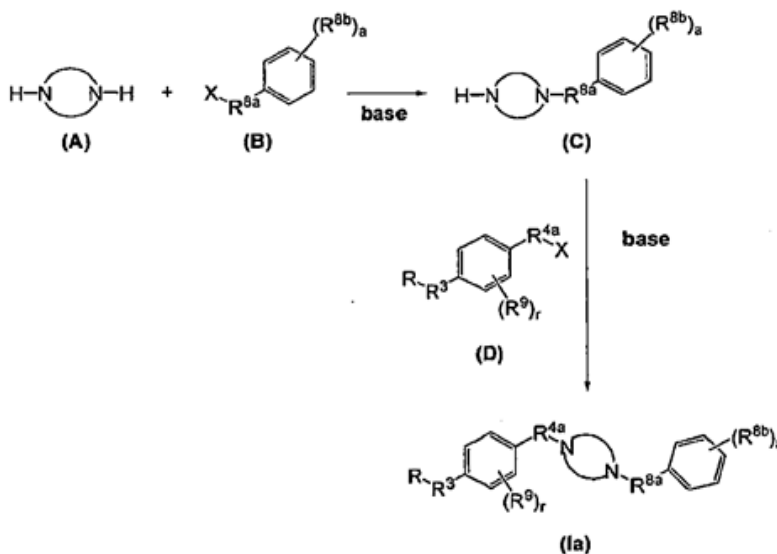
A. Preparación de los compuestos de fórmula (Ia)

10 Los compuestos de fórmula (Ia) son compuestos de fórmula (I)

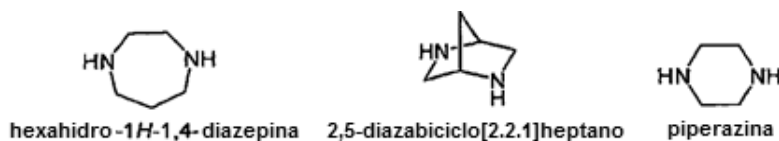


en la que R, r, R³ y R⁹ son como se han descrito anteriormente; R² y R⁷, junto con los nitrógenos a los que están unidos, forman un *N*-heterociclilo de 5 a 7 miembros sustituido opcionalmente, o R² y R⁷, junto con los nitrógenos a los que están unidos y uno de R^{5a}, R^{5b} y R^{5c}, forman un *N*-heterociclilo de 6 a 10 miembros con puente sustituido opcionalmente; R⁴ es una cadena alquilenlo lineal o ramificada; y R⁸ es aralquilo sustituido opcionalmente. Los compuestos de fórmula (Ia) pueden prepararse como se describe más adelante en el Esquema de Reacción 1A en el que a es 0 a 5; R, r, R³ y R⁹ son como se han descrito anteriormente en el Resumen; R^{4a} es una cadena alquilenlo lineal o ramificada; R^{8a} es una cadena alquilenlo lineal o ramificada; cada R^{8b} es independientemente hidrógeno, alquilo, alquenilo, alquinilo, halo, haloalquilo, haloalquenilo, ciano, nitro, arilo, aralquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heterociclilo, heterocicilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, -R¹⁶-OR¹⁶, -R¹⁶-OC(=O)-R¹⁵, -R¹⁶-N(R¹⁵)₂, -R¹⁶-C(=O)R¹⁵, -R¹⁶-C(=O)OR¹⁵, -R¹⁶-C(=O)N(R¹⁵)₂, -R¹⁶-N(R¹⁵)C(=O)OR¹⁵, -R¹⁶-N(R¹⁵)C(=O)R¹⁵, -R¹⁶-N(R¹⁶)S(O)_tR¹⁵ (en el que t es 1 ó 2), -R¹⁶-S(O)_tOR¹⁵ (en el que t es 1 ó 2), -R¹⁶-S(O)_pR¹⁵ (en el que p es 0, 1 ó 2), o -R¹⁶-S(O)_tN(R¹⁵)₂ (en el que t es 1 ó 2), en el que cada R¹⁵ es independientemente hidrógeno, alquilo, haloalquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo, aralquilo, heterociclilo, heterocicilalquilo, heteroarilo o heteroarilalquilo, y cada R¹⁶ es independientemente un enlace directo o una cadena alquilenlo o alquenileno lineal o ramificada; y cada X es independientemente bromo o cloro:

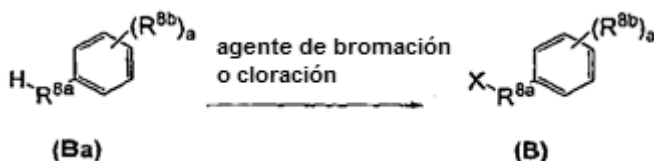
ESQUEMA DE REACCIÓN 1A



Los compuestos de fórmula (A) son *N*-heterocíclicos sustituidos opcionalmente o *N*-heterocíclicos con puente sustituidos opcionalmente e incluyen, por ejemplo, los compuestos sustituidos opcionalmente siguientes:



5 Los compuestos de fórmula (A) están disponibles comercialmente, o pueden prepararse por métodos conocidos para un experto en la técnica. Los compuestos de fórmula (B) también están disponibles comercialmente, o pueden prepararse según métodos conocidos para un experto en la técnica, o por métodos descritos en la presente memoria. Por ejemplo, como se muestra en el esquema de reacción siguiente, los compuestos de fórmula (B) pueden prepararse tratando un compuesto de fórmula (Ba), que está disponible comercialmente, con el agente de bromación o cloración apropiado en condiciones estándar para formar un compuesto de fórmula (B) en el que X es bromo o cloro:

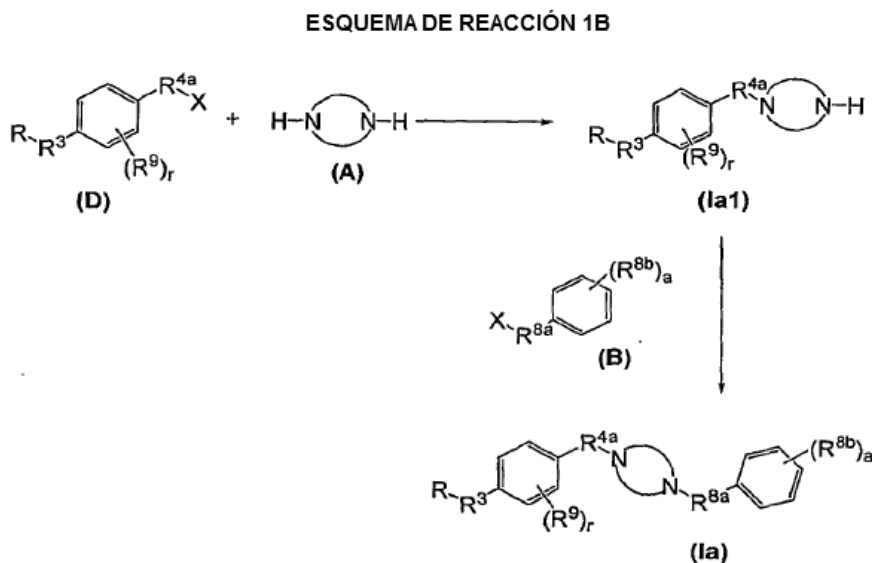


10 Los compuestos de fórmula (D) están disponibles comercialmente, o pueden prepararse según métodos conocidos para un experto en la técnica, o por métodos descritos en la presente memoria.

En general, los compuestos de fórmula (1a), como se ha mostrado anteriormente en el Esquema de Reacción 1A, se preparan haciendo reaccionar un compuesto de fórmula (A) con una cantidad equivalente de un compuesto de fórmula (B) a temperatura ambiente en presencia de base para generar compuestos de fórmula (C), que se aíslan de la mezcla de reacción por técnicas de aislamiento estándar, tales como cromatografía. Los compuestos de fórmula (C) pueden acoplarse con compuestos de fórmula (D) a temperatura ambiente en presencia de base para generar compuestos de fórmula (1a), que pueden aislarse de la mezcla de reacción por técnicas de aislamiento estándar, tales como cromatografía.

20 Alternativamente, uno de los nitrógenos en el compuesto de fórmula (A) puede protegerse en primer lugar con técnicas de protección de nitrógeno estándar. El compuesto de fórmula (A) con nitrógeno protegido puede tratarse con el compuesto de fórmula (B) como se ha descrito anteriormente para formar el compuesto de fórmula (C) con nitrógeno protegido correspondiente. Antes de la reacción con el compuesto de fórmula (D) para generar el compuesto de fórmula (1a1), el grupo protector de nitrógeno puede eliminarse del compuesto de fórmula (C) con procedimientos de desprotección de nitrógeno estándar para formar la base libre.

25 Alternativamente, los compuestos de fórmula (1a) se preparan por el método descrito más adelante en el Esquema de Reacción 1B en el que a, R, r, R³, R^{4a}, R^{8a}, R^{8b}, y R⁹ son como se han descrito anteriormente para el Esquema de Reacción 1A y cada X es independientemente bromo o cloro:



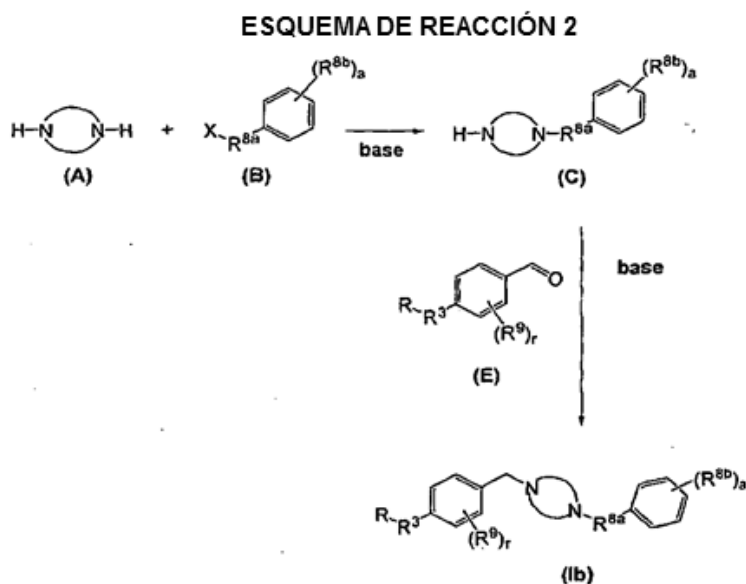
30 Los compuestos de fórmula (D), (A) y (B) están disponibles comercialmente o pueden prepararse por métodos conocidos para un experto en la técnica o por métodos descritos en la presente memoria.

Los compuestos de fórmula (Ia1) son compuestos de fórmula (Ia) en la que R, r, R³, y R⁹ son como se han descrito anteriormente en el Resumen de la Invención; R² y R⁷, junto con los nitrógenos a los que están unidos, forman un N-heterociclilo de 5 a 7 miembros sustituido opcionalmente, o R² y R⁷, junto con los nitrógenos a los que están unidos y uno de R^{5a}, R^{5b} y R^{5c}, forman un N-heterociclilo de 6 a 10 miembros con puente sustituido opcionalmente; R^{4a} es una cadena alquilenlo lineal o ramificada; y R⁸ es hidrógeno.

En general, los compuestos de fórmula (Ia) se preparan por el método mostrado en el Esquema de Reacción 1B haciendo reaccionar un compuesto de fórmula (D) con un compuesto de fórmula (A) en condiciones de alquilación estándar para proporcionar un compuesto de fórmula (Ia1), que puede aislarse de la mezcla de reacción por técnicas de aislamiento estándar. El compuesto de fórmula (Ia1) se trata con una cantidad equivalente de un compuesto de fórmula (B) en condiciones de alquilación estándar para formar un compuesto de fórmula (Ia), que puede aislarse de la mezcla de reacción por técnicas de aislamiento estándar.

B. Preparación de compuestos de fórmula (Ib)

Los compuestos de fórmula (Ib) son compuestos de fórmula (I) en la que R, r, R³, y R⁹ son como se ha descrito anteriormente; R² y R⁷, junto con los nitrógenos a los que están unidos, forman un N-heterociclilo de 5 a 7 miembros sustituido opcionalmente, o R² y R⁷, junto con los nitrógenos a los que están unidos y uno de R^{5a}, R^{5b} y R^{5c}, forman un N-heterociclilo de 6 a 10 miembros con puente sustituido opcionalmente; R⁴ es metileno y R⁸ es aralquilo sustituido opcionalmente. Los compuestos de fórmula (Ia) pueden prepararse como se describe más adelante en el Esquema de Reacción 2 en el que a es 0 a 5; R, r, R³ y R⁹ son como se han descrito anteriormente en el Resumen de la Invención; R^{8a} es una cadena alquilenlo lineal o ramificada; cada R^{8b} es independientemente hidrógeno, alquilo, alquenilo, alquínilo, halo, haloalquilo, haloalquenilo, ciano, nitro, arilo, aralquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heterociclilo, heterocicilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, -R¹⁶-OR¹⁵, -R¹⁶-OC(=O)-R¹⁵, -R¹⁶-N(R¹⁵)₂, -R¹⁶-C(=O)R¹⁵, -R¹⁶-C(=O)OR¹⁵, -R¹⁶-C(=O)N(R¹⁵)₂, -R¹⁶-N(R¹⁵)C(=O)OR¹⁵, -R¹⁶-N(R¹⁵)C(=O)R¹⁵, -R¹⁶-N(R¹⁵)S(O)_tR¹⁵ (en el que t es 1 ó 2), -R¹⁶-S(O)_tOR¹⁵ (en el que t es 1 ó 2), -R¹⁶-S(O)_pR¹⁵ (en el que p es 0, 1 ó 2), o -R¹⁶-S(O)_tN(R¹⁵)₂ (en el que t es 1 ó 2), en el que cada R¹⁵ es independientemente hidrógeno, alquilo, haloalquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo, aralquilo, heterociclilo, heterocicilalquilo, heteroarilo o heteroarilalquilo, y cada R¹⁶ es independientemente un enlace directo o una cadena alquilenlo o alquenileno lineal o ramificada; y X es bromo o cloro:



Los compuestos de fórmula (A) y fórmula (B) están disponibles comercialmente o pueden prepararse según métodos conocidos para un experto en la técnica o por métodos descritos en la presente memoria. Los compuestos de fórmula (E) están disponibles comercialmente, o pueden prepararse por métodos conocidos para un experto en la técnica.

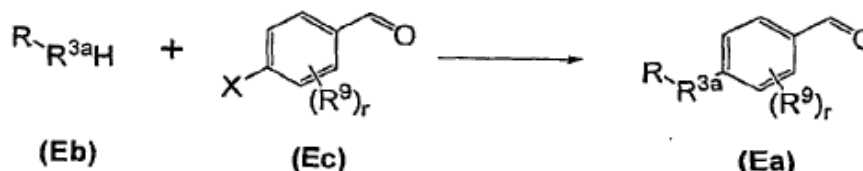
En general, un compuesto de fórmula (C) se prepara de una manera similar a la descrita anteriormente en el Esquema de Reacción 1A. El compuesto de fórmula (C) se trata con un compuesto de fórmula (E) en condiciones de aminación reductora estándar para rendir un compuesto de fórmula (Ib), que puede aislarse de la mezcla de reacción por técnicas de aislamiento estándar.

Los compuestos de fórmula (Ib) en la que R^{8b} es un grupo éster de ácido carboxílico pueden hidrolizarse en las condiciones de hidrólisis apropiadas para rendir compuestos de fórmula (Ib) en la que R^{8b} es un grupo ácido carboxílico.

Los compuestos de fórmula (E) en la que R^3 es $-O-$, $-R^{12}O-$, o $-O-R^{12}O-$, es decir, compuestos de fórmula (Ea) como se muestra más adelante en el Esquema de Reacción 2A, pueden prepararse haciendo reaccionar un compuesto de fórmula (Eb) en la que R es como se ha definido anteriormente en el Resumen y R^{3a} es $-O-$, $-R^{12}O-$, o $-O-R^{12}O-$, con un compuesto de fórmula (Ec) en la que r y R^9 son como se han definido anteriormente en condiciones de síntesis de éter de Williamson estándar para rendir un compuesto de fórmula (Ea):

5

ESQUEMA DE REACCIÓN 2A



C. Preparación de compuestos de fórmula (Ic)

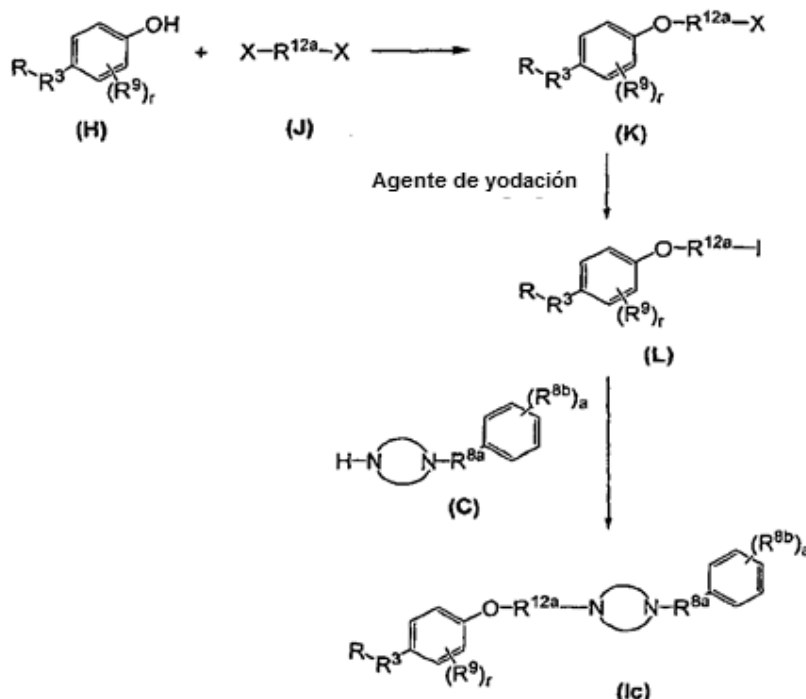
Los compuestos de fórmula (Ic) son compuestos de fórmula (I) en la que R, r, R^3 y R^9 son como se han descrito anteriormente y R^4 es $-O-R^{12a}-$ (en el que R^{12a} es como se ha definido anteriormente); R^8 es un grupo bencilo sustituido opcionalmente; y R^2 y R^7 , junto con los nitrógenos a los que están unidos, forman un *N*-heterociclilo de 5 a 7 miembros sustituido opcionalmente, o R^2 y R^7 , junto con los nitrógenos a los que están unidos y uno de R^{5a} , R^{5b} y R^{5c} , forman un *N*-heterociclilo de 6 a 10 miembros con puente sustituido opcionalmente. Los compuestos de fórmula (Ic) pueden prepararse como se describe más adelante en el Esquema de Reacción 3 en el que a es 0 a 5; R, r, R^3 , R^9 , y R^{12a} son como se han descrito anteriormente en el Resumen; R^{8a} es una cadena alquileo lineal o ramificada; cada R^{8b} es independientemente hidrógeno, alquilo, alqueno, alquino, halo, haloalquilo, haloalqueno, ciano, nitro, arilo, aralquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heterociclilo, heterocicilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, $-R^{16}OR^{15}$, $-R^{16}OC(=O)R^{15}$, $-R^{16}N(R^{15})_2$, $-R^{16}C(=O)R^{15}$, $-R^{16}C(=O)OR^{15}$, $-R^{16}C(=O)N(R^{15})_2$, $-R^{16}N(R^{15})C(=O)OR^{15}$, $-R^{16}N(R^{15})C(=O)R^{15}$, $-R^{16}N(R^{15})S(O)_tR^{15}$ (en el que t es 1 ó 2), $-R^{16}S(O)_tOR^{15}$ (en el que t es 1 ó 2), $-R^{16}S(O)_pR^{15}$ (en el que p es 0, 1 ó 2), o $-R^{16}S(O)_tN(R^{15})_2$ (en el que t es 1 ó 2), en el que cada R^{15} es independientemente hidrógeno, alquilo, haloalquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo, aralquilo, heterociclilo, heterocicilalquilo, heteroarilo o heteroarilalquilo, y cada R^{16} es independientemente un enlace directo o una cadena alquileo o alqueno lineal o ramificada; y cada X es independientemente bromo o cloro:

10

15

20

ESQUEMA DE REACCIÓN 3



Los compuestos de fórmulas (H), (J) y (C) están disponibles comercialmente o pueden prepararse según métodos

conocidos para un experto en la técnica o por métodos descritos en la presente memoria.

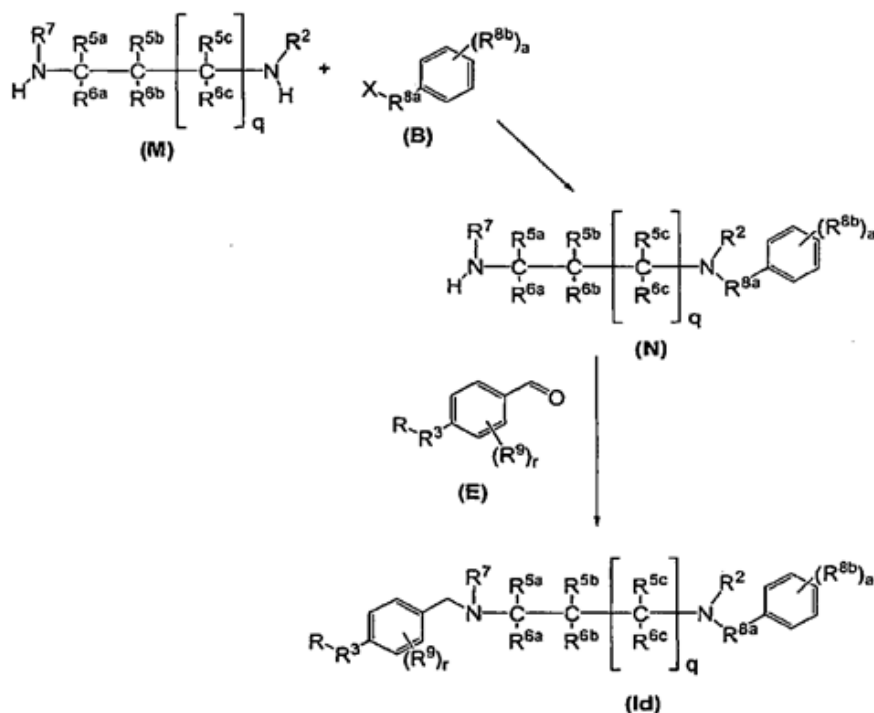
En general, los compuestos de fórmula (Ic) se preparan haciendo reaccionar en primer lugar un compuesto de fórmula (H) con un compuesto de fórmula (J) en condiciones de síntesis de éter de Williamson estándar, preferiblemente en presencia de carbonato de cesio y acetonitrilo, para producir un compuesto de fórmula (K), que se aísla de la mezcla de reacción por técnicas de aislamiento estándar. El compuesto de fórmula (K) se trata con un agente de yodación tal como yoduro de sodio, preferiblemente en acetona o butanona, para causar el intercambio de haluro con el fin de proporcionar un compuesto de fórmula (L), que se aísla de la mezcla de reacción por técnicas de aislamiento estándar. El compuesto de fórmula (L) se trata con un compuesto de fórmula (C) en condiciones de alquilación estándar, preferiblemente en presencia de una base tal como trietilamina, para proporcionar un compuesto de fórmula (Ic), que se aísla de la mezcla de reacción por técnicas de aislamiento estándar.

Los compuestos de fórmula (Ic) en la que R^{8b} es un grupo éster de ácido carboxílico pueden hidrolizarse en las condiciones de hidrólisis apropiadas para rendir compuestos de fórmula (Ic) en la que R^{8b} es un grupo ácido carboxílico.

D. Preparación de compuestos de fórmula (Id)

Los compuestos de fórmula (Id) son compuestos de fórmula (I) en la que R, r, q, R^2 , R^3 , R^{5a} , R^{5b} , R^{5c} , R^{6a} , R^{6b} , R^{6c} , R^7 , y R^9 son como se han descrito anteriormente; R^4 es metileno; y R^8 es aralquilo sustituido opcionalmente; siempre que R^2 junto con el nitrógeno al que está unido no pueda formar una estructura heterocíclica con ningún otro sustituyente, R^7 junto con el nitrógeno al que está unido no pueda formar una estructura heterocíclica con ninguno de otros sustituyentes, y R^2 y R^7 junto con los nitrógenos a los que están unidos no puedan formar un anillo heterocíclico. Los compuestos de fórmula (Id) pueden prepararse como se describe más adelante en el Esquema de Reacción 4 en el que a es 0 a 5; R, r, q, R^3 , R^{5a} , R^{5b} , R^{5c} , R^{6a} , R^{6b} , R^{6c} y R^9 son como se han descrito anteriormente en el Resumen; R^2 y R^7 son como se han descrito anteriormente en el Resumen excepto que ni R^2 ni R^7 pueden formar una estructura heterocíclica con ningún otro sustituyente; R^{8a} es una cadena alquileo lineal o ramificada; cada R^{8b} es independientemente hidrógeno, alquilo, alqueno, alquino, halo, haloalquilo, haloalqueno, ciano, nitro, arilo, aralquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heterociclilo, heterocicilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, $-R^{16}-OR^{15}$, $-R^{16}-OC(=O)-R^{15}$, $-R^{16}-N(R^{15})_2$, $-R^{16}-C(=O)R^{15}$, $-R^{16}-C(=O)OR^{15}$, $-R^{16}-C(=O)N(R^{15})_2$, $-R^{16}-N(R^{15})C(=O)OR^{15}$, $-R^{16}-N(R^{15})C(=O)R^{15}$, $-R^{16}-N(R^{15})S(O)_tR^{15}$ (en el que t es 1 ó 2), $-R^{16}-S(O)_pR^{15}$ (en el que p es 0, 1 ó 2), o $-R^{16}-S(O)_tN(R^{15})_2$ (en el que t es 1 ó 2), en el que cada R^{15} es independientemente hidrógeno, alquilo, haloalquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo, aralquilo, heterociclilo, heterocicilalquilo, heteroarilo o heteroarilalquilo, y cada R^{16} es independientemente un enlace directo o una cadena alquileo o alqueno lineal o ramificada; y X es bromo o cloro:

ESQUEMA DE REACCIÓN 4



Los compuestos de fórmulas (M), (B) y (E) están disponibles comercialmente o pueden prepararse según métodos conocidos para un experto en la técnica o por métodos descritos en la presente memoria.

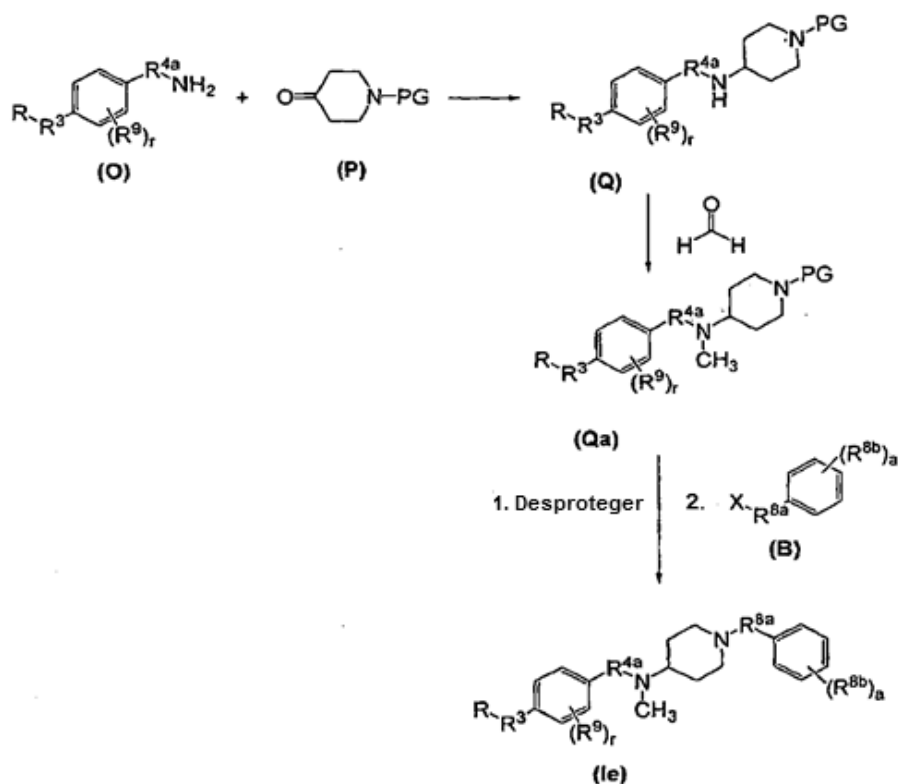
En general, los compuestos de fórmula (Id) se preparan tratando en primer lugar un compuesto de fórmula (M) con un compuesto de fórmula (B) a temperaturas elevadas, preferiblemente a temperatura de reflujo, en condiciones de amino alquilación estándar, tal como la presencia de un disolvente aprótico polar y base, tal como trietilamina. El compuesto de fórmula (N) se aísla de las condiciones de reacción por técnicas de aislamiento estándar. El compuesto de fórmula (N) se trata con un compuesto de fórmula (E) en condiciones de aminación reductora estándar, preferiblemente en un disolvente aprótico en presencia de un agente reductor selectivo, tal como triacetoxiborohidruro de sodio, a temperatura ambiente, para rendir un compuesto de fórmula (Id), que se aísla de la mezcla de reacción por técnicas de aislamiento estándar.

Los compuestos de fórmula (Id) en la que R^{8b} es un grupo éster de ácido carboxílico pueden hidrolizarse en las condiciones de hidrólisis apropiadas para rendir compuestos de fórmula (Id) en la que R^{8b} es un grupo ácido carboxílico.

E. Preparación de compuestos de fórmula (Ie)

Los compuestos de fórmula (Ie) son compuestos de fórmula (I) en la que r, q, R, R^3 , R^{5b} , R^{5c} , R^{6a} , R^{6b} , R^{6c} y R^9 son como se han descrito anteriormente R^2 y R^{5a} , junto con el nitrógeno y el carbono a los que están unidos, forman un piperidino sustituido opcionalmente; R^4 es metileno; R^7 es metilo y R^8 es aralquilo sustituido opcionalmente. Los compuestos de fórmula (Ie) se preparan como se describe más adelante en el Esquema de Reacción 5 en el que a es 0 a 5; r, R, R^3 y R^9 son como se han descrito anteriormente; R^{4a} es metileno; R^{8a} es una cadena alqueno lineal o ramificada; cada R^{8b} es independientemente hidrógeno, alquilo, alqueno, alquínilo, halo, haloalquilo, haloalquénilo, ciano, nitro, arilo, aralquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heterociclilo, heterociclihalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, $-R^{16}-OR^{15}$, $-R^{16}-OC(=O)-R^{15}$, $-R^{16}-N(R^{15})_2$, $-R^{16}-C(=O)R^{15}$, $-R^{16}-C(=O)OR^{15}$, $-R^{16}-C(=O)N(R^{15})_2$, $-R^{16}-N(R^{15})C(=O)OR^{15}$, $-R^{16}-N(R^{15})C(=O)R^{15}$, $-R^{16}-N(R^{15})S(O)_tR^{15}$ (en el que t es 1 ó 2), $-R^{16}-S(O)_tOR^{15}$ (en el que t es 1 ó 2), $-R^{16}-S(O)_pR^{15}$ (en el que p es 0, 1 ó 2), o $-R^{16}-S(O)_tN(R^{15})_2$ (en el que t es 1 ó 2), en el que cada R^{15} es independientemente hidrógeno, alquilo, haloalquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo, aralquilo, heterociclilo, heterociclihalquilo, heteroarilo o heteroarilalquilo, y cada R^{16} es independientemente un enlace directo o una cadena alqueno o alquénilo lineal o ramificada; PG es un grupo protector de nitrógeno; y X es bromo o cloro:

ESQUEMA DE REACCIÓN 5



Los compuestos de fórmulas (O), (P) y (B) están disponibles comercialmente o pueden prepararse por métodos conocidos para un experto en la técnica o por métodos descritos en la presente memoria.

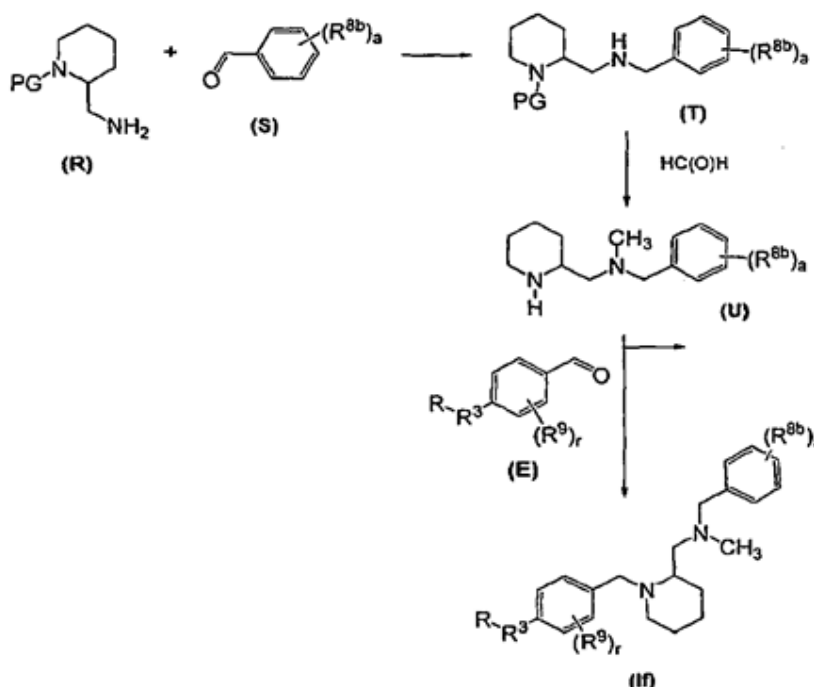
En general, los compuestos de fórmula (Ie) se preparan tratando en primer lugar un compuesto de fórmula (O) con un compuesto de fórmula (P) en condiciones de aminación reductora estándar, preferiblemente en un disolvente aprótico en presencia de un agente reductor selectivo, tal como triacetoxiborohidruro de sodio, y preferiblemente a temperatura ambiente, para rendir un compuesto de fórmula (Q), que se aísla de la mezcla de reacción por técnicas de aislamiento estándar. El compuesto de fórmula (Q) se trata con formaldehído en condiciones de aminación reductora estándar para formar un compuesto de fórmula (Qa), que se aísla de la mezcla de reacción por técnicas de aislamiento estándar. El compuesto de fórmula (Qa) se somete a técnicas de desprotección de nitrógeno estándar y se trata con un compuesto de fórmula (B) en condiciones de alquilación estándar a temperatura ambiente para formar un compuesto de fórmula (Ie), que se aísla de la mezcla de reacción por técnicas de aislamiento estándar.

Los compuestos de fórmula (Ie) en la que R^{8b} es un grupo éster de ácido carboxílico pueden hidrolizarse en las condiciones de hidrólisis apropiadas para rendir compuestos de fórmula (Ie) en la que R^{8b} es un grupo ácido carboxílico.

F. Preparación de compuestos de fórmula (If)

Los compuestos de fórmula (If) son compuestos de fórmula (I) en la que r, q, R, R^3 , R^{5b} , R^{5c} , R^{6a} , R^{6b} , R^{6c} y R^9 son como se han descrito anteriormente; R^2 es metilo; R^7 y R^{5a} , junto con el nitrógeno y el carbono a los que están unidos, forman un piperidino sustituido opcionalmente; R^4 es metileno; R^7 es metilo; y R^8 es aralquilo sustituido opcionalmente. Los compuestos de fórmula (If) se preparan como se describe más adelante en el Esquema de Reacción 6 en el que a es 0 a 5; r, R, R^3 y R^9 son como se han descrito anteriormente; cada R^{3b} es independientemente hidrógeno, alquilo, alquenilo, alquinilo, halo, haloalquilo, haloalquenilo, ciano, nitro, arilo, aralquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heterociclilo, heterocicilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, $-R^{16}-OR^{16}$, $-R^{16}-OC(=O)-R^{15}$, $-R^{16}-N(R^{15})_2$, $-R^{16}-C(=O)R^{15}$, $-R^{16}-C(=O)OR^{15}$, $-R^{16}-C(=O)N(R^{15})_2$, $-R^{16}-N(R^{15})C(=O)OR^{15}$, $-R^{16}-N(R^{15})S(O)_tR^{15}$ (en el que t es 1 ó 2), $-R^{16}-S(O)_tOR^{15}$ (en el que t es 1 ó 2), $-R^{16}-S(O)_pR^{15}$ (en el que p es 0, 1 ó 2), o $-R^{16}-S(O)_tN(R^{15})_2$ (en el que t es 1 ó 2), en el que cada R^{15} es independientemente hidrógeno, alquilo, haloalquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo, aralquilo, heterociclilo, heterocicilalquilo, heteroarilo o heteroarilalquilo, y cada R^{16} es independientemente un enlace directo o una cadena alquilenilo o alquenileno lineal o ramificada; y PG es un grupo protector de nitrógeno:

ESQUEMA DE REACCIÓN 6



Los compuestos de fórmula (R), (S) y (E) están disponibles comercialmente o pueden prepararse por métodos conocidos para un experto en la técnica o por métodos descritos en la presente memoria.

En general, los compuestos de fórmula (If) se preparan tratando en primer lugar un compuesto de fórmula (R) con un compuesto de fórmula (S) en condiciones de aminación reductora estándar, preferiblemente en un disolvente aprótico en presencia de un agente reductor selectivo, tal como triacetoxiborohidruro de sodio, a temperatura ambiente, para formar un compuesto de fórmula (T), que se aísla de la mezcla de reacción por técnicas de

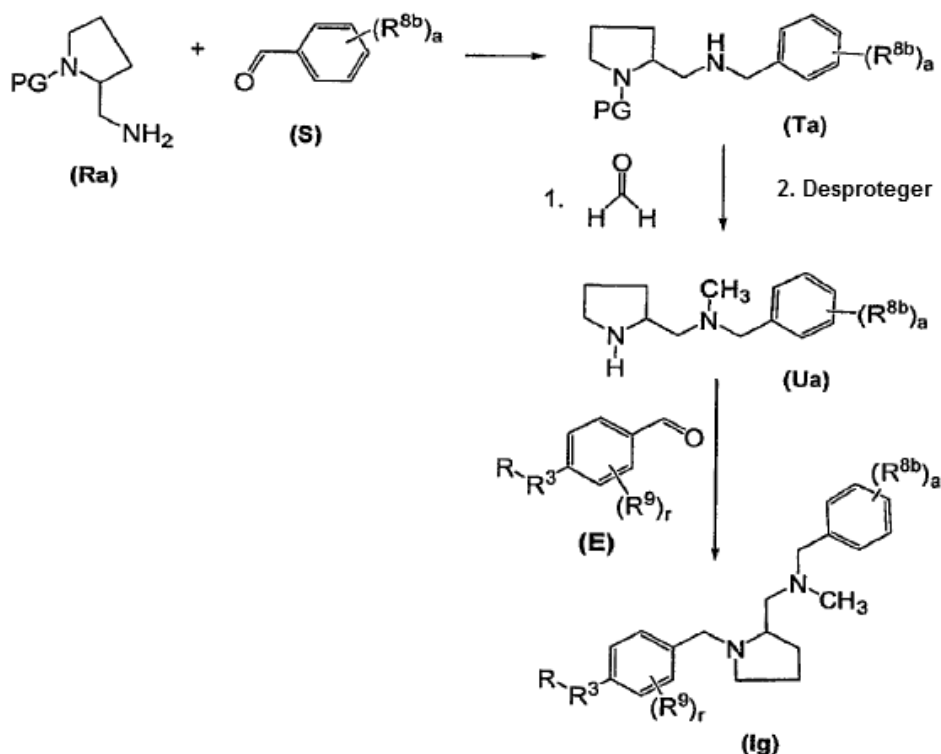
aislamiento estándar. El compuesto de fórmula (T) se trata con formaldehído en condiciones de aminación reductora estándar para rendir un producto, que se trata en condiciones de desprotección de nitrógeno estándar para rendir un compuesto de fórmula (U), que se aísla de la mezcla de reacción por técnicas de aislamiento estándar, tal como extracción orgánica y cromatografía flash. El compuesto de fórmula (U) se trata con un compuesto de fórmula (E) en condiciones de aminación reductora estándar para rendir un compuesto de fórmula (If), que se aísla de la mezcla de reacción por técnicas de aislamiento estándar.

Los compuestos de fórmula (If) en la que R^{8b} es un grupo éster de ácido carboxílico pueden hidrolizarse en las condiciones de hidrólisis apropiadas para rendir compuestos de fórmula (If) en la que R^{8b} es un grupo ácido carboxílico.

10 G. Preparación de compuestos de fórmula (Ig)

Los compuestos de fórmula (Ig) son compuestos de fórmula (I) en la que r, q, R, R^3 , R^{5b} , R^{5c} , R^{6a} , R^{6b} , R^{6c} y R^9 son como se han descrito anteriormente; R^2 es metilo, R^7 y R^{5a} , junto con el nitrógeno y el carbono a los que están unidos, forman un pirrolidinilo sustituido opcionalmente; R^4 es metileno; y R^8 es aralquilo sustituido opcionalmente. Los compuestos de fórmula (Ig) se preparan como se describe más adelante en el Esquema de Reacción 7 en el que a es 1 a 5; r, R, R^3 y R^9 son como se han descrito anteriormente; cada R^{8b} es hidrógeno, alquilo, alqueno, alquino, halo, haloalquilo, haloalqueno, ciano, nitro, arilo, aralquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heterociclilo, heterocicilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, $-R^{16}-OR^{15}$, $-R^{16}-OC(=O)-R^{15}$, $-R^{16}-N(R^{15})_2$, $-R^{16}-C(=O)R^{15}$, $-R^{16}-C(=O)OR^{15}$, $-R^{16}-C(=O)N(R^{15})_2$, $-R^{16}-N(R^{15})C(=O)OR^{15}$, $-R^{16}-N(R^{15})C(=O)R^{15}$, $-R^{16}-N(R^{15})S(O)_tR^{15}$ (en el que t es 1 ó 2), $-R^{16}-S(O)_tOR^{15}$ (en el que t es 1 ó 2), $-R^{16}-S(O)_pR^{15}$ (en el que p es 0, 1 ó 2), y $-R^{16}-S(O)_tN(R^{15})_2$ (en el que t es 1 ó 2), en el que cada R^{15} es independientemente hidrógeno, alquilo, haloalquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo, aralquilo, heterociclilo, heterocicilalquilo, heteroarilo o heteroarilalquilo, y cada R^{16} es independientemente un enlace directo o una cadena alqueno o alqueno lineal o ramificada; y PG es un grupo protector de nitrógeno;

ESQUEMA DE REACCIÓN 7



Los compuestos de fórmula (Ra), (S) y (E) están disponibles comercialmente o pueden prepararse por métodos conocidos para un experto en la técnica o por métodos descritos en la presente memoria.

En general, los compuestos de fórmula (Ig) se preparan tratando en primer lugar un compuesto de fórmula (Ra) con un compuesto de fórmula (S) en condiciones de aminación reductora estándar, preferiblemente en un disolvente aprótico en presencia de un agente reductor selectivo, tal como triacetoxiborohidruro de sodio, a temperatura ambiente, para formar un compuesto de fórmula (Ta), que se aísla de la mezcla de reacción por técnicas de aislamiento estándar. El compuesto de fórmula (Ta) se trata con formaldehído en condiciones de aminación reductora estándar para rendir un producto, que se trata en condiciones de desprotección de nitrógeno apropiadas

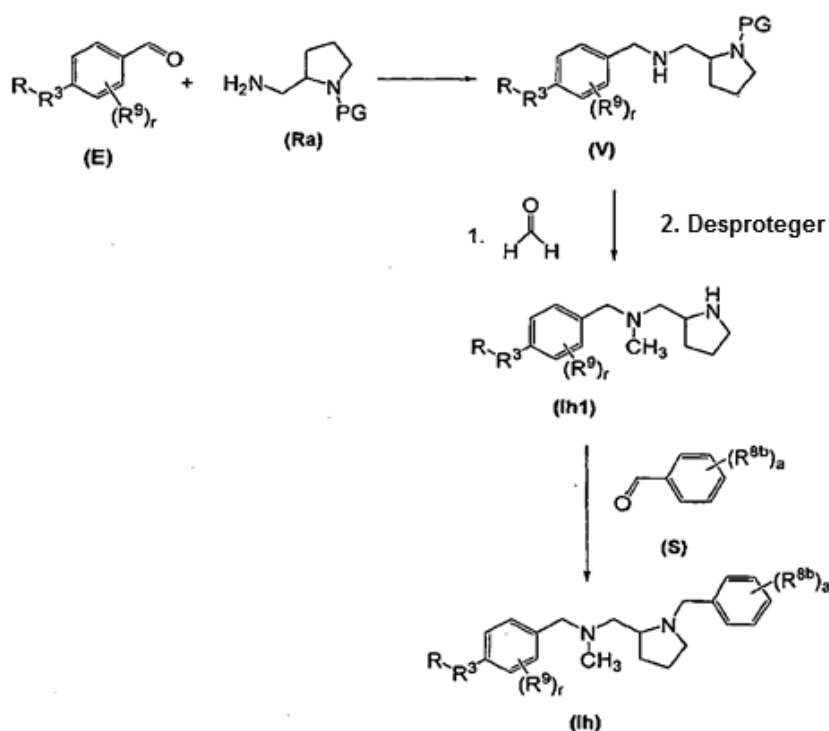
para rendir un compuesto de fórmula (Ua), que se aísla de la mezcla de reacción por técnicas de aislamiento estándar, tal como extracción orgánica y cromatografía flash. El compuesto de fórmula (Ua) se trata con un compuesto de fórmula (E) en condiciones de aminación reductora estándar para rendir un compuesto de fórmula (Ig), que se aísla de la mezcla de reacción por técnicas de aislamiento estándar.

- 5 Los compuestos de fórmula (Ig) en la que R^{8b} es un grupo éster de ácido carboxílico pueden hidrolizarse en las condiciones de hidrólisis apropiadas para rendir compuestos de fórmula (Ig) en la que R^{8b} es un grupo ácido carboxílico.

H. Preparación de compuestos de fórmula (Ih1) y (Ih)

- 10 Los compuestos de fórmula (Ih1) y (Ih) son compuestos de fórmula (I) en la que r , q , R , R^3 , R^{5a} , R^{5c} , R^{6a} , R^{6b} , R^{6c} y R^9 son como se han descrito anteriormente; R^2 y R^{5b} , junto con el nitrógeno y el carbono a los que están unidos, forman un pirrolidinilo sustituido opcionalmente; R^4 es metileno; R^7 es metilo; y R^8 es aralquilo sustituido opcionalmente. Los compuestos de fórmula (Ih) se preparan como se describe más adelante en el Esquema de Reacción 8 en el que a es 1 a 5; r , R , R^3 y R^9 son como se han descrito anteriormente; cada R^{8b} es hidrógeno, alquilo, alquenilo, alquinilo, halo, haloalquilo, haloalquenilo, ciano, nitro, arilo, aralquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heterociclilo, heterociclilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, $-R^{16}-OR^{15}$, $-R^{16}-OC(=O)-R^{15}$, $-R^{16}-N(R^{15})_2$, $-R^{16}-C(=O)R^{15}$, $-R^{16}-C(=O)OR^{15}$, $-R^{16}-C(=O)N(R^{15})_2$, $-R^{16}-N(R^{15})C(=O)OR^{15}$, $-R^{16}-N(R^{15})C(=O)R^{15}$, $-R^{16}-N(R^{15})S(O)_tR^{15}$ (en el que t es 1 ó 2), $-R^{16}-S(O)_tOR^{15}$ (en el que t es 1 ó 2), $-R^{16}-S(O)_pR^{15}$ (en el que p es 0, 1 ó 2), y $-R^{16}-S(O)_tN(R^{15})_2$ (en el que t es 1 ó 2), en el que cada R^{15} es independientemente hidrógeno, alquilo, haloalquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo, aralquilo, heterociclilo, heterociclilalquilo, heteroarilo o heteroarilalquilo, y cada R^{16} es independientemente un enlace directo o una cadena alquilenilo o alquenileno lineal o ramificada; y PG es un grupo protector de nitrógeno:

ESQUEMA DE REACCIÓN 8



Los compuestos de fórmula (Ra), (S) y (E) están disponibles comercialmente o pueden prepararse por métodos conocidos para un experto en la técnica o por métodos descritos en la presente memoria.

- 25 En general, los compuestos de fórmula (Ig) se preparan tratando en primer lugar un compuesto de fórmula (E) con un compuesto de fórmula (Ra) en condiciones de aminación reductora estándar, preferiblemente en un disolvente aprótico en presencia de un agente reductor selectivo, tal como triacetoxiborohidruro de sodio, a temperatura ambiente, para formar un compuesto de fórmula (V), que se aísla de la mezcla de reacción por técnicas de aislamiento estándar. El compuesto de fórmula (V) se trata con formaldehído en condiciones de aminación reductora estándar para rendir un producto, que se trata en condiciones de desprotección de nitrógeno estándar para rendir un compuesto de fórmula (Ih1), que se aísla de la mezcla de reacción por técnicas de aislamiento estándar, tal como extracción orgánica y cromatografía flash. El compuesto de fórmula (Ih1) se trata con un compuesto de fórmula (S) en condiciones de aminación reductora estándar para rendir un compuesto de fórmula (Ih), que se aísla de la mezcla

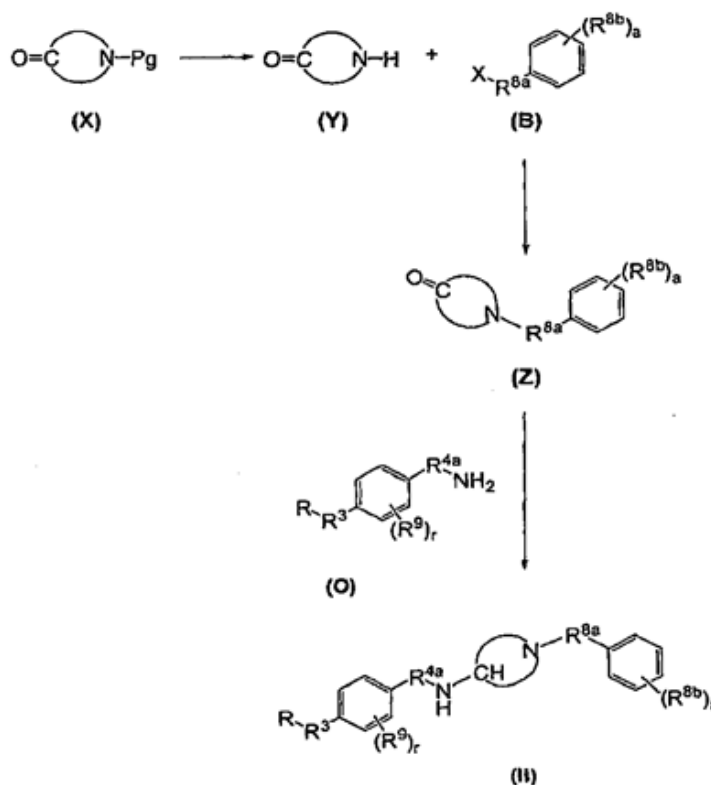
de reacción por técnicas de aislamiento estándar.

Los compuestos de fórmula (Ih) en la que R^{8b} es un grupo éster de ácido carboxílico pueden hidrolizarse en las condiciones de hidrólisis apropiadas para rendir compuestos de fórmula (Ih) en la que R^{8b} es un grupo ácido carboxílico.

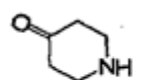
5 **I. Preparación de compuestos de fórmula (Ii)**

Los compuestos de fórmula (Ii) son compuestos de fórmula (I) en la que r, q, R, R^3 , R^{5b} , R^{5c} , R^{6a} , R^{6b} , R^{6c} y R^9 son como se han descrito anteriormente; R^2 y R^{5a} , junto con el nitrógeno y el carbono a los que están unidos, forman un azabicyclo[3.2.1]octan-3-onilo sustituido opcionalmente; R^4 es metileno; R^7 es hidrógeno; y R^8 es aralquilo sustituido opcionalmente. Los compuestos de fórmula (Ii) se preparan como se describe más adelante en el Esquema de Reacción 9 en el que a es 1 a 5; r, R, R^3 y R^9 son como se han descrito anteriormente; R^{4a} es metileno; R^{8a} es una cadena alquilenos lineal o ramificada; cada R^{8b} es hidrógeno, alquilo, alqueniilo, alquinilo, halo, haloalquilo, haloalqueniilo, ciano, nitro, arilo, aralquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heterociclilo, heterocicliclilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, $-R^{16}-OR^{15}$, $-R^{16}-OC(=O)-R^{15}$, $-R^{16}-N(R^{15})_2$, $-R^{16}-C(=O)R^{15}$, $-R^{16}-C(=O)OR^{15}$, $-R^{16}-C(=O)N(R^{15})_2$, $-R^{16}-N(R^{15})C(=O)OR^{15}$, $-R^{16}-N(R^{15})C(=O)R^{15}$, $-R^{16}-N(R^{15})S(O)_tR^{15}$ (en el que t es 1 ó 2), $-R^{16}-S(O)_tOR^{15}$ (en el que t es 1 ó 2), $-R^{16}-S(O)_pR^{15}$ (en el que p es 0, 1 ó 2), y $-R^{16}-S(O)_tN(R^{15})_2$ (en el que t es 1 ó 2), en el que cada R^{15} es independientemente hidrógeno, alquilo, haloalquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo, aralquilo, heterociclilo, heterocicliclilalquilo, heteroarilo o heteroarilalquilo, y cada R^{16} es independientemente un enlace directo o una cadena alquilenos lineal o ramificada; PG es un grupo protector de nitrógeno y X es bromo o cloro:

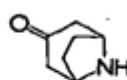
ESQUEMA DE REACCIÓN 9



20 Los compuestos de fórmula (Y) son *N*-heterocíclicos sustituidos opcionalmente o *N*-heterocíclicos con puente sustituidos opcionalmente e incluyen, por ejemplo, los compuestos sustituidos opcionalmente siguientes:



4-piperidona



8-azabicyclo[3.2.1]octan-3-ona

Los compuestos de fórmulas (B), (X), (Y) y (O) están disponibles comercialmente o pueden prepararse por métodos conocidos para un experto en la técnica o por métodos descritos en la presente memoria.

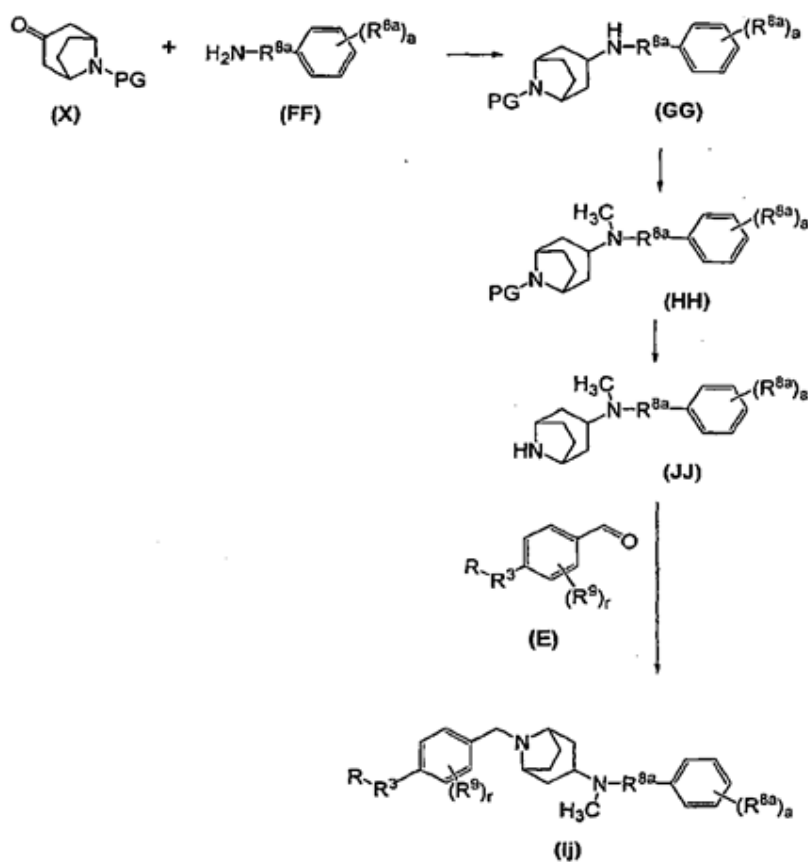
En general, los compuestos de fórmula (II) se preparan desprotegiendo en primer lugar el compuesto de fórmula (X) en condiciones de desprotección de nitrógeno estándar para rendir un compuesto de fórmula (Y), que se trata con un compuesto de fórmula (B) en condiciones de alquilación estándar para rendir un compuesto de fórmula (Z), que se aísla de la mezcla de reacción por técnicas de aislamiento estándar. El compuesto de fórmula (Z) se trata con un compuesto de fórmula (O) en condiciones de aminación reductora estándar para rendir un compuesto de fórmula (II), que se aísla de la mezcla de reacción por técnicas de aislamiento estándar.

Los compuestos de fórmula (II) en la que R^{8b} es un grupo éster de ácido carboxílico pueden hidrolizarse en las condiciones de hidrólisis apropiadas para rendir compuestos de fórmula (II) en la que R^{8b} es un grupo ácido carboxílico.

10 **J. Preparación de compuestos de fórmula (Ij)**

Los compuestos de fórmula (Ij) son compuestos de fórmula (I) en la que q es 1, r, R, R^3 , R^{5b} , R^{5a} , R^{6a} , R^{6b} , R^{6c} y R^9 son como se han descrito anteriormente; R^7 y R^{5c} , junto con el nitrógeno y el carbono a los que están unidos, forman un azabiciclo[3.2.1]octan-3-onilo sustituido opcionalmente; R^4 es metileno; R^2 es metilo; y R^8 es aralquilo sustituido opcionalmente. Los compuestos de fórmula (II) se preparan como se describe más adelante en el Esquema de Reacción 10A en el que a es 1 a 5; r, R, R^3 y R^9 son como se han descrito anteriormente; R^{8a} es una cadena alquilenol lineal o ramificada; cada R^{8b} es hidrógeno, alquilo, alquenilo, alquinilo, halo, haloalquilo, haloalquenilo, ciano, nitro, arilo, aralquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heterociclilo, heterocicliclilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, $-R^{16}-OR^{15}$, $-R^{16}-OC(=O)-R^{15}$, $-R^{16}-N(R^{15})_2$, $-R^{16}-C(=O)R^{15}$, $-R^{16}-C(=O)OR^{15}$, $-R^{16}-C(=O)N(R^{15})_2$, $-R^{16}-N(R^{15})C(=O)OR^{15}$, $-R^{16}-N(R^{15})C(=O)R^{15}$, $-R^{16}-N(R^{15})S(O)_tR^{15}$ (en el que t es 1 ó 2), $-R^{16}-S(O)_tOR^{15}$ (en el que t es 1 ó 2), $-R^{16}-S(O)_pR^{15}$ (en el que p es 0, 1 ó 2), y $-R^{16}-S(O)_tN(R^{15})_2$ (en el que t es 1 ó 2), en el que cada R^{15} es independientemente hidrógeno, alquilo, haloalquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo, aralquilo, heterociclilo, heterocicliclilalquilo, heteroarilo o heteroarilalquilo, y cada R^{16} es independientemente un enlace directo o una cadena alquilenol o alquenileno lineal o ramificada; y PG es un grupo protector de nitrógeno:

ESQUEMA DE REACCIÓN 10A



25 Los compuestos de fórmulas (E), (X) y (FF) están disponibles comercialmente o pueden prepararse por métodos conocidos para un experto en la técnica o por métodos descritos en la presente memoria.

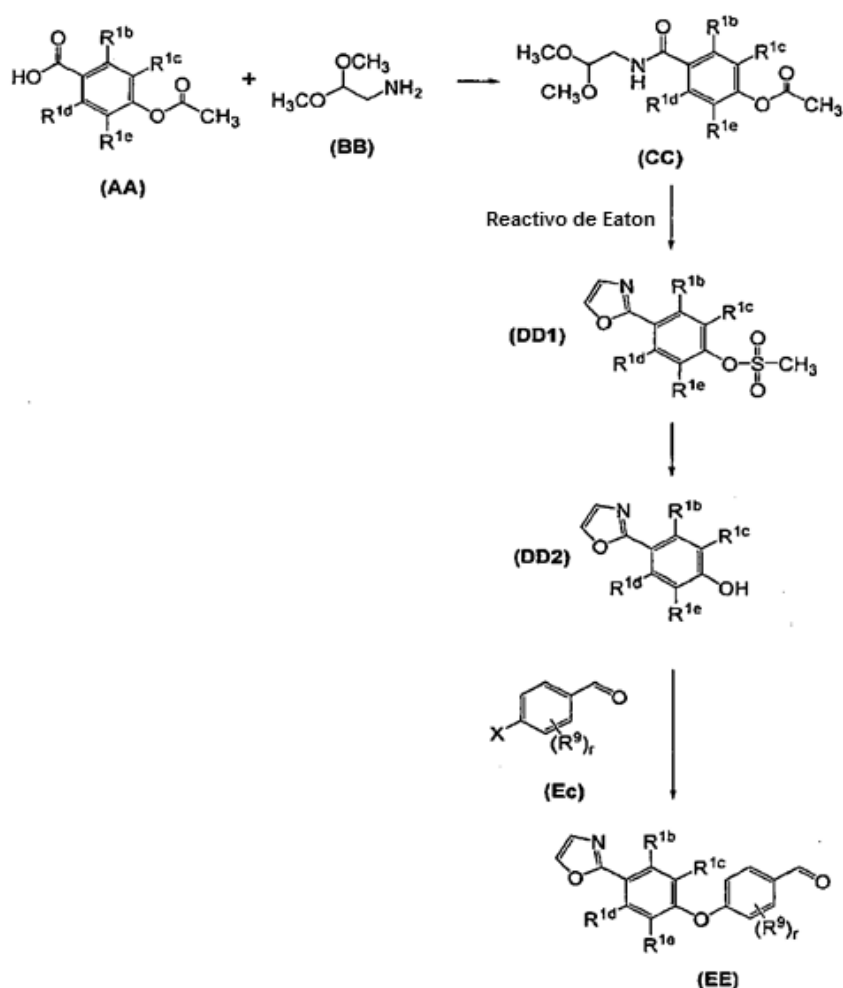
En general, los compuestos de fórmula (Ij) se tratan con un compuesto de fórmula (FF) en condiciones de aminación

reductora estándar para rendir un compuesto de fórmula (GG), que se aísla de la mezcla de reacción por técnicas de aislamiento estándar. El compuesto de fórmula (GG) se trata con formaldehído en condiciones de aminación reductora estándar para rendir un compuesto de fórmula (HH), que se aísla de la mezcla de reacción por técnicas de aislamiento estándar. El compuesto de fórmula (HH) se trata en procedimientos de desprotección de nitrógeno estándar para rendir el compuesto de fórmula (JJ). El compuesto de fórmula (JJ) se trata con un compuesto de fórmula (E) en condiciones de aminación reductora estándar para rendir el compuesto de fórmula (lj), que se aísla de la mezcla de reacción por técnicas de aislamiento estándar.

Los compuestos de fórmula (lj) en la que R^{8b} es un grupo éster de ácido carboxílico pueden hidrolizarse en las condiciones de hidrólisis apropiadas para rendir compuestos de fórmula (lj) en la que R^{8b} es un grupo ácido carboxílico.

Los compuestos de fórmula (E) en la que R es 2-oxazoliifenoxi pueden prepararse como se describe más adelante en el Esquema de Reacción 10B en el que r y R^9 son como se han definido anteriormente en el Esquema de Reacción 10A y X es bromo o cloro:

ESQUEMA DE REACCIÓN 10B



Los compuestos de fórmulas (AA), (BB) y (Ec) están disponibles comercialmente, o pueden prepararse por métodos conocidos para un experto en la técnica o por métodos descritos en la presente memoria.

En general, los compuestos de fórmula (EE) se preparan tratando en primer lugar un compuesto de fórmula (AA) con un compuesto de fórmula (BB) en condiciones de acilación estándar para producir un compuesto de fórmula (CC), que se aísla de la mezcla de reacción por técnicas de aislamiento estándar. El compuesto de fórmula (CC) se trata con reactivo de Eaton en condiciones similares a las descritas en Pandit, C.R. et al., "Preparation of 2-Substituted Oxazoles", Synth. Commun. 32, 2427-2432 (2002) para formar un compuesto de fórmula (DD1), que se aísla de las condiciones de reacción por técnicas de aislamiento estándar. El compuesto de fórmula (DD1) se hidroliza en condiciones de hidrólisis básicas para rendir un compuesto de fórmula (DD2), que se aísla de las condiciones de reacción por técnicas de aislamiento estándar. El compuesto de fórmula (DD2) se hace reaccionar con un

compuesto de fórmula (Ec) en condiciones de sustitución aromática nucleofílica estándar para rendir un compuesto de fórmula (EE), que se aísla de la mezcla de reacción por técnicas de aislamiento estándar.

Se entiende que un experto en la técnica puede preparar de forma similar otros compuestos de la invención, no descritos específicamente en los Esquemas de Reacción anteriores, con los materiales de partida apropiados.

- 5 Todos los compuestos de la invención que se preparan como anteriormente que existen en forma de base o ácido libre pueden convertirse en sus sales farmacéuticamente aceptables por tratamiento con la base o ácido inorgánico u orgánico apropiado. Las sales de los compuestos preparados anteriormente pueden convertirse en su forma de base o ácido libre por técnicas estándar. Se entiende que se pretende que todos los polimorfos, formas amorfas, anhidratos, hidratos, solvatos y sales de los compuestos de la invención estén en el alcance de la invención.
- 10 Además, todos los compuestos de la invención que contienen un grupo éster pueden convertirse en el ácido correspondiente por métodos conocidos para un experto en la técnica o por métodos descritos en la presente memoria.

- 15 Para preparar los clatratos de ciclodextrina de esta invención, los compuestos de fórmula (I), como se ha definido anteriormente, pueden disolverse en un disolvente farmacológicamente aceptable, por ejemplo, en un alcohol, preferiblemente etanol, en una cetona, por ejemplo, acetona o en un éter, por ejemplo, dietil éter, y mezclarse con disoluciones acuosas de α -ciclodextrina, β -ciclodextrina o γ -ciclodextrina, preferiblemente β -ciclodextrina, a 20°C a 80°C; o los ácidos de los compuestos de fórmula (I) como se ha definido anteriormente en la forma de las disoluciones acuosas de sus sales (por ejemplo, sales de sodio o potasio) pueden mezclarse con una ciclodextrina y después disolución con la cantidad equivalente de un ácido (por ejemplo, HCl o H₂SO₄) para rendir el clatrato de ciclodextrina correspondiente.
- 20

- 25 En este punto o después de enfriar, los clatratos de ciclodextrina correspondientes se separan en la forma de cristales. Sin embargo, también es posible convertir compuestos oleaginosos y también cristalinos de fórmula (I), como se ha definido anteriormente, bien por agitación larga (por ejemplo, durante 1 hora a 14 días) a temperatura ambiente, por tratamiento con una disolución acuosa de ciclodextrinas, en la forma clatrato de ciclodextrina correspondiente. Los clatratos pueden aislarse como cristales sólidos, de flujo libre, por eliminación de los disolventes con succión y secado.

- 30 Las ciclodextrinas usadas en esta invención están disponibles comercialmente, por ejemplo, en Aldrich Chemical Co., o pueden prepararse por métodos conocidos para los expertos en la técnica. Véase, por ejemplo, Croft, A.P. et al., "Synthesis of Chemically Modified Cyclodextrins", Tetrahedron (1983), Vol. 39, No. 9, p. 1417-1474. Las ciclodextrinas adecuadas incluirán una amplia variedad de aquellas que producen clatratos de los compuestos de fórmula (I) como se ha mostrado anteriormente. Véase, por ejemplo, J. E. F. Reynolds (ed.) Martindale, The Extra Pharmacopoeia 28^a ed. The Pharmaceutical Press, Londres 1982, p. 333 y 389-390; y O.-A. Neumueller (ed.), Roempps Chemie-Lexikon, 8. Aufl. Franckh'sche Verlagshandlung, Stuttgart 1981, p. 763-764, 841,1053-1054.

- 35 Mediante la selección de las cantidades adecuadas de ciclodextrinas y agua es posible obtener los nuevos clatratos en una composición estequiométrica con un contenido reproducible de sustancia efectiva. Los clatratos pueden usarse en una forma higroscópica seca o en una forma que contiene agua, pero menos higroscópica. Un relación molar típica de ciclodextrina a un compuesto de fórmula (I) es 2:1 (ciclodextrina:compuesto).

- 40 Las Preparaciones Sintéticas específicas siguientes (para la preparación de materiales de partida e intermedios) y Ejemplos Sintéticos (para la preparación de los compuestos de la invención) y los Ejemplos Biológicos (para los ensayos usados para demostrar la utilidad de los compuestos de la invención) se proporcionan como guía para asistir en la práctica de la invención, y no se pretenden como una limitación en el alcance de la invención. Cuando se proporciona una o más RMN para un compuesto particular, cada RMN puede representar un único estereoisómero, una mezcla no racémica de estereoisómeros o una mezcla racémica de los estereoisómeros del compuesto.

45 **Preparación sintética 1**

Compuesto de fórmula (C)

- 50 A. Una suspensión de (1S, 4S)-2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptano-2-carboxilato de 1,1-dimetiletilo (28,2 g, 142,2 mmoles, Aldrich), 4-(bromometil)benzoato de metilo (35,8 g, 156,5 mmoles, 1,1 equiv., Aldrich # 34,815-5), y carbonato de potasio (78,6 g, 569 mmoles, 4 equiv.) en DMF (700 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 21 horas. La reacción se vertió en 2 L de agua helada y se dejó permanecer durante 20 minutos. El sólido se retiró por filtración y se lavó con agua y hexanos (para retirar cualquier 4-(bromometil)benzoato de metilo residual) para proporcionar 41,7 g (85%) del producto puro, (1S,4S)-5-[[4-(metoxicarbonil)fenil]metil]-2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptano-2-carboxilato de 1,1-dimetiletilo, como un polvo blanco; ¹H RMN (COCl₂) δ 7,98 (d, 2H), 7,42 (d, 2H), 4,38/4,25 (sbr, 1H), 3,91 (s, 3H), 3,79/3,78 (s, 2H), 3,61/3,50 (dbr, 1H), 3,44 (dbr, 1H), 3,17 (m, 1H), 2,90/2,86 (dbr, 1H), 2,71/2,52 (dbr, 1H), 1,87/1,68 (m, 2H), 1,47 (s, 9H) ppm.
- 55

Se preparó una suspensión de sólidos de (1S,4S)-5-[[4-(metoxicarbonil)fenil]metil]-2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptano-2-carboxilato de 1,1-dimetiletilo (44,1g, 127,3 mmoles) en HCl (2 M en agua, 0,6 L). El sólido se puso en disolución

durante 2 horas, y la disolución se agitó durante otras 16 horas. La reacción se enfrió hasta -5 C y se añadió K₂CO₃ saturado lentamente para mantener la temperatura por debajo de 0 C para evitar la hidrólisis del éster. Una vez el pH fue 11, la disolución se extrajo con CH₂Cl₂ hasta que no se observó producto en la capa de agua por TLC (3X). Las fracciones orgánicas combinadas se concentraron en vacío para obtener 4-[[[(1S,4S)-2,5-diazabicyclo[2.2.1]hept-2-il]metil]benzoato de metilo puro (30,3g, 97%) como la base libre; ¹H RMN (CD₃OD) δ 7,98 (d, 2H), 7,49 (d, 2H), 4,00 (sbr, 1 H), 3,90 (s, 3H), 3,88 (d, 1H), 3,80 (d, 1 H), 3,57 (sbr, 1 H), 3,39 (ddbr, 1H), 3,03 (ddbr, 1 H), 2,88 (ddbr, 1 H), 2,72 (ddbr, 1 H), 2,09 (dbr, 1 H), 1,75 (dbr, 1 H) ppm.

5 B. Siguiendo el procedimiento anterior, se hacen reaccionar conjuntamente (1S,4S)-2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptano-2-carboxilato de 1,1-dimetiletilo y 3-metoxi-4-(bromometil)benzoato de metilo para proporcionar 3-metoxi-4-[[[(1S,4S)-2,5-diazabicyclo[2.2.1]hept-2-il]metil]benzoato de metilo.

10 C. De una manera similar, se hacen reaccionar conjuntamente (1S,4S)-2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptano-2-carboxilato de 1,1-dimetiletilo y 2-metoxi-4-(bromometil)benzoato de metilo para proporcionar 2-metoxi-4-[[[(1S,4S)-2,5-diazabicyclo[2.2.1]hept-2-il]metil]benzoato de metilo.

15 D. Alternativamente, una mezcla de hexahidro-1H-1,4-diazepina (17,47 g, 174,4 mmoles) y 4-(bromometil)benzoato de metilo (5,0 g, 21,8 mmoles) se calentó con trietilamina (24 mL, 174,4 mmoles) en tetrahidrofurano (872 mL) a reflujo durante tres horas. Después de enfriar, la mezcla se trató con disolución saturada de bicarbonato de sodio. La mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio, y se concentró bajo presión reducida. La cromatografía flash proporcionó 3,04 g de 4-[(hexahidro-1H-1,4-diazepin-1-il)metil]benzoato de metilo, ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 7,98 (d, 2H), 7,42 (d, 2H), 3,90 (s, 3H), 3,70 (s, 2H), 2,97 (m, 2H), 2,91 (m, 2H), 2,67 (m, 2H), 2,66 (m, 2H), 1,77 (m, 2H)

Preparación sintética 2

Compuesto de fórmula (E)

25 A. Una suspensión de sólidos de ácido 4-acetoxibenzoico (100 g, 555,1 mmoles) en CH₂Cl₂ (50 mL) se trató con una cantidad catalítica de DMF (0,5 mL) y se enfrió en baño de hielo. La reacción se agitó mientras se añadía cloruro de oxalilo solo (51 mL, 582,82 mmoles, 1,05 equiv.) gota a gota. La reacción se dejó calentar hasta temperatura ambiente y se agitó toda la noche. La mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida para proporcionar acetato de 4-(clorocarbonil)fenilo (110 g, 100% teor.; 110% pract.), que se usó en la etapa siguiente sin más purificación; ¹H RMN (CDCl₃) δ 8,09 (d, 2H), 7,20 (d, 2H), 2,28 (s, 3H) ppm.

30 B. A una disolución de acetato de 4-(clorocarbonil)fenilo (45,6 g, 0,23moles) en sulfolano (200 mL) se añadió 2-TMS-1,2,3-triazol (1,1 eq., 34 mL) durante un minuto. Después de agitar durante 5 minutos bajo nitrógeno, la reacción fue exotérmica y la temperatura se incrementó hasta entre 35°C y 40°C. La mezcla de reacción se puso en vacío durante 10 minutos para retirar el clorotrimetilsilano (p.e. = 57°C). La mezcla de reacción se calentó a 150°C durante 2,5 horas. Después de 10 minutos, se observó evolución de gas. Después de enfriar, la mezcla de reacción se vertió en agua (1,2 L) y se extrajo con éter (3X). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (3X) y salmuera, se secaron y se concentraron para proporcionar acetato de 4-(2-oxazolil)fenilo (44,8 g, 96% teor.; 98% pract) como un sólido; ¹H RMN (CDCl₃) δ 8,05 (d, 2H), 7,70 (s, 1H), 7,20 (m, 3H), 2,35 (s, 3H) ppm.

35 C. A una disolución de acetato de 4-(2-oxazolil)fenilo (44,7 g, 22 mmoles) en metanol (500 ml) se añadió una disolución acuosa de carbonato de potasio KOH (176 g en 800 mL, 5,8 eq.). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora bajo nitrógeno. El metanol se retiró bajo presión reducida y el residuo se trató con ácido clorhídrico concentrado para proporcionar una suspensión de sólidos con un pH de 6. El sólido precipitado se aisló por filtración y se secó para proporcionar 35 g. La recristalización de metanol proporcionó 4-(2-oxazolil)fenol (28 g, 79 % teor.; 63% pract); ¹H RMN (DMSO) δ 10,05 (s, 1H), 8,10 (s, 1H), 7,75 (d, 2H), 7,20 (s, 1H), 6,85 (d, 2H) ppm.

40 D. A una disolución de 4-(2-oxazolil)fenol (4,1 g, 25,44 mmoles) en DMF (98 ml), se añadió K₂CO₃ (3,52 g, 25,44 mmoles, 1 equiv.). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. Después, se añadió 4-fluorobenzaldehído (2,73 mL, 25,44 mmoles, 1 equiv., Aldrich # 12,837-6) y la agitación se continuó a 150°C durante 4 horas. Después de enfriar, se añadió NaHCO₃ saturado a la mezcla de reacción. La mezcla de reacción se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, y se concentró bajo presión reducida. La cromatografía flashmaster en 50 g de gel de sílice usando un gradiente de 100% hexano → 50% hexano + 50% acetato de etilo proporcionó 6,4 g de 4-[4-(2-oxazolil)fenoxil]benzaldehído que todavía contenía 20% en moles de DMF. El secado adicional dio lugar al producto puro (6,05 g; 90% teor.; 148% pract.); ¹H RMN (CDCl₃) δ 9,95 (s, 1H), 8,09 (d, 2H), 7,89 (d, 2H), 7,72 (d, 1H), 7,24 (d, 1H), 7,16 (d, 2H), 7,13 (d, 2H) ppm.

Preparación sintética 3

Compuesto de fórmula (E)

55 La mezcla de 4-bromofenol (10 g, 57,8 mmoles), 4-fluorobenzaldehído (7,17 g, 57,9 mmoles), y carbonato de potasio (12 g, 86,7 mmoles) en DMF se calentó a 170°C durante 4 horas. Después de enfriar hasta temperatura ambiente, la mezcla de reacción se vertió en hielo-agua. El sólido resultante, 4-(4-bromofenoxil)benzaldehído, se aisló por

filtración (15 g, 94%), ¹H RMN (CDCl₃) δ 9,95 (s, 1H), 7,85 (d, 2H), 6,62 (d, 2H), 7,17 (d, 2H), 6,96 (d, 2H) ppm.

Preparación sintética 4

Compuestos de fórmula (E)

5 A. A hidruro de sodio (288 mg como dispersión al 55-60% en aceite mineral, 6 mmoles) en *N,N*-dimetilformamida (2 mL), se añadió una disolución de 2,2,3,3-tetrafluoro-1-propanol (535 µL, 6 mmoles) en *N,N*-dimetilformamida (8 mL) gota a gota. La mezcla de reacción se agitó durante treinta minutos a temperatura ambiente. Después, se añadió 4-fluorobenzaldehído (429 µL, 4 mmoles) lentamente, y la reacción se calentó hasta 80°C durante tres horas. Después de enfriar, se añadió una disolución saturada de bicarbonato de sodio. La mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio, y se concentró bajo presión reducida. 10 La cromatografía flash proporcionó 674 mg de 4-(2,2,3,3-tetrafluoropropoxi)benzaldehído; ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 9,93 (s, 1H), 7,88 (d, 2H), 7,06 (d, 2H), 6,06 (tt, 1H), 4,44 (tt, 2H) ppm.

15 B. Siguiendo el procedimiento anterior, una disolución de 2,2,3,3,4,4,4-heptafluoro-1-butanol (750 µL, 6 mmoles) en *N,N*-dimetilformamida (8 mL) y 4-fluorobenzaldehído (429 µL, 4 mmoles) se hicieron reaccionar conjuntamente con hidruro de sodio (288 mg como una dispersión al 55-60% en aceite mineral, 6 mmoles) en *N,N*-dimetilformamida (2 mL). La cromatografía flash proporcionó 117 mg de 4-(2,2,3,3,4,4,4-heptafluorobutoxi)benzaldehído; ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 9,93 (s, 1H), 7,89 (d, 2H), 7,08 (d, 2H), 4,54 (tt, 2H) ppm.

Preparación sintética 5

Compuesto de fórmula (E)

20 A una disolución de cloruro de oxalilo (80,2 µL, 0,93 mmoles) en diclorometano (8 mL) a -78°C, se añadió dimetil sulfóxido (132,2 µL, 1,86 mmoles) gota a gota. Después de 15 minutos, se añadió 4-(3,3,4,4,5,5,6,6,6-nonafluorohexil)bencenometanol (300 mg, 0,85 mmoles). Después de 30 minutos, se añadió trietilamina (590 µL, 4,23 mmoles). La reacción se dejó calentar hasta temperatura ambiente. Se añadió disolución saturada de bicarbonato de sodio. La mezcla se extrajo con diclorometano. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio, y se concentró bajo presión reducida. La cromatografía flash proporcionó 122 mg de 4-(3,3,4,4,5,5,6,6,6-nonafluorohexil)benzaldehído; ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 10,00 (s, 1H), 7,85 (d, 2H), 7,40 (d, 2H), 3,01 (m, 2H), 2,41 (m, 2H) ppm. 25

Preparación sintética 6

Compuesto de fórmula (E)

30 A -78°C, se condensó pentafluoroyodoetano (2,09 g, 8,51 mmoles) en una botella de presión. Se añadieron tolueno (5 mL), acetato de 4-etenilbencenometanol (1 g, 5,67 mmoles), e hidruro de tributilestaño (1,53 mL, 5,67 mmoles). La botella de presión se selló y se irradió durante 30 horas usando una lámpara de 75 W. El disolvente se eliminó en vacío. La cromatografía flash del residuo proporcionó 525 mg de acetato de 4-(3,3,4,4,4-pentafluorobutil)bencenometanol; ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 7,32 (d, 2H), 7,21 (d, 2H), 5,09 (s, 2H), 2,91 (m, 2H), 2,32 (m, 2H), 2,10 (s, 3H) ppm.

35 Se calentó a reflujo acetato de 4-(3,3,4,4,4-pentafluorobutil)bencenometanol (525 mg, 1,42 mmoles) con disolución acuosa de hidróxido de potasio (40%; 399 µL, 2,84 mmoles) en metanol (6 mL) durante dos horas. El residuo se acidificó con ácido clorhídrico acuoso 1 M, y se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se concentraron bajo presión reducida. La cromatografía flash proporcionó 314 mg de 4-(3,3,4,4,4-pentafluorobutil)bencenometanol; ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 7,33 (d, 2H), 7,21 (d, 2H), 4,68 (dbr, 2H), 2,91 (m, 2H), 2,32 (m, 2H), 1,71 (tbr, 1 H) ppm. 40

45 De una manera similar a la descrita en la Preparación Sintética 3, se preparó 4-(3,3,4,4,4-pentafluorobutil)benzaldehído a partir de cloruro de oxalilo (105 µL, 1,22 mmoles) en diclorometano (10,5 mL), dimetil sulfóxido (173,6 µL, 2,45 mmoles), 4-(3,3,4,4,4-pentafluorobutil)bencenometanol (314 mg, 1,11 mmoles), y trietilamina (770 µL, 5,56 mmoles). La cromatografía flash proporcionó 213 mg del compuesto del título; ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 10,00 (s, 1H), 7,85 (d, 2H), 7,39 (d, 2H), 3,00 (m, 2H), 2,37 (m, 2H) ppm.

Preparación sintética 7

Compuesto de fórmula (E)

50 Una disolución de cloruro de tosilo (46 g, 0,24 moles) en piridina (350 mL) se agitó mientras se añadía 2,2-3,3,3-pentafluoropropanol (25g, 0,17 moles). La mezcla de reacción se agitó a RT durante 1,5 h antes de la adición de hielo (300 g). Después de 40 min adicionales, el sólido resultante se aisló por filtración y se secó en vacío para rendir 20,75g de 4-metilbencenosulfonato de 2,2,3,3,3-pentafluoropropilo.

Una disolución de 4-hidroxibenzaldehído (2 g, 16,7 mmoles) en DMF (33 mL) se agitó mientras se añadía carbonato de potasio sólido (4,1 g, 29,7 mmoles), y la mezcla de reacción se agitó a RT. Después de 30 min, se añadió 4-

metilbencenosulfonato de 2,2,3,3,3-pentafluoropropilo sólido (5 g, 16,4 mmoles) a la mezcla de reacción. La mezcla se agitó y se calentó a 100°C durante 7h. La mezcla de reacción se dejó enfriar, se diluyó con acetato de etilo, se lavó con agua (3x) y salmuera, y se concentró. La purificación por cromatografía flash en gel de sílice usando un gradiente de acetato de etilo en hexano rindió 4-(2,2,3,3,3-pentafluoropropoxi)benzaldehído (1,26g).

5 Preparación sintética 8

Compuesto de fórmula (K)

Una disolución de 4-(bencil)fenol (638 mg, 3,46 mmoles), 1-bromo-2-cloroetano (2,3 mL, 27,7 mmoles) y carbonato de cesio (4,5 g, 27,7 mmoles) en 35 mL de acetonitrilo se calentó a reflujo durante 12 horas. Después de enfriar, se añadió agua. La mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio, y se concentró bajo presión reducida. La cromatografía flash proporcionó 734 mg de 1-(2-cloroetoxi)-4-(bencil)benzoceno, ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 7,29 (dd, 2H), 7,19 (dd, 1H), 7,18 (d, 2H), 7,12 (d, 2H), 6,85 (d, 2H), 4,21 (t, 2H), 3,93 (s, 2H), 3,80 (t, 2H) ppm.

Preparación sintética 9

Compuesto de fórmula (L)

Una disolución de 1-(2-cloroetoxi)-4-(bencil)benzoceno (734 mg, 2,97 mmoles) y yoduro de sodio (1,78 g, 11,9 mmoles) en 2-butanona (30 mL) se calentó a reflujo durante 16 horas. Después de enfriar, se añadió agua. La mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio, y se concentró bajo presión reducida. La cromatografía flash proporcionó 732 mg de 1-(2-yodoetoxi)-4-(bencil)benzoceno, ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 7,29 (dd, 2H), 7,19 (dd, 1H), 7,18 (d, 2H), 7,11 (d, 2H), 6,84 (d, 2H), 4,23 (t, 2H), 3,94 (s, 2H), 3,41 (t, 2H) ppm.

Preparación sintética 10

Compuesto de fórmula (N)

Una mezcla de 4-(bromometil)benzoato de metilo (2 g, 8,73 mmoles) y *N,N'*-dimetiletan-1,2-diamina (7,5 mL, 70 mmoles) se calentó con trietilamina (9,8 mL, 70 mmoles) en tetrahidrofurano (80 mL) a reflujo durante dos horas. Después de enfriar, la mezcla se trató con disolución saturada de bicarbonato de sodio. La mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio, y se concentró bajo presión reducida. La cromatografía flash proporcionó 1,28 g de 4-[(metil(2-(metilamino)etil)amino)metil]benzoato de metilo, ¹H RMN (300 MHz, CD₃OD) δ 7,97 (d, 2H), 7,45 (d, 2H), 3,59 (s, 2H), 2,67 (m, 2H), 2,54 (m, 2H), 2,35 (s, 3H), 2,22 (s, 3H) ppm.

30 Preparación sintética 11

Compuestos de fórmula (O)

A. Una disolución de 4-(2-oxazolil)fenol (10,8 g, 11,2 mmoles) en DMSO (9 mL) se agitó mientras se añadían terc-butóxido de potasio (1,5 g, 13,4 mmoles) y 4-fluoro-nitrobenzoceno (1,3 mL, 12,3 mmoles) secuencialmente. La reacción se agitó durante 17 horas a temperatura ambiente. La reacción se vertió en una disolución acuosa fría de hidróxido de sodio (1 N). El sólido se aisló por filtración para proporcionar 2,6 g de 2-[4-(4-nitrofenoxi)fenil]oxazol.

B. Una suspensión de sólidos de 2-[4-(4-nitrofenoxi)fenil]oxazol (2,6 g, 9,2 mmoles) en una mezcla de acetato de etilo (20 mL) y metanol (100 mL) se puso bajo una atmósfera de nitrógeno antes de la adición del catalizador paladio (10% sobre C, 0,65 g). La mezcla de reacción se puso bajo una atmósfera de hidrógeno a presión atmosférica. Después de 3 horas, la mezcla de reacción se filtró a través de una almohadilla de Celite y se lavó con metanol. El filtrado se concentró para proporcionar 2,4 g de 4-[4-(2-oxazolil)fenoxi]benzenamina.

Preparación sintética 12

Compuestos de fórmula (O)

Una disolución de 2,2,3,3,4,4,4-heptafluorobutanol (5,7 g, 28,5 mmoles) en DMF (100 mL) se agitó y se enfrió hasta -5°C mientras se añadía hidruro de sodio (0,72 g, 30 mmoles). Después de 1 h a -5°C, la reacción se trató con 4-fluoronitrobenzoceno (4,1 g, 29 mmoles). La reacción se dejó calentar hasta temperatura ambiente, se concentró, y se preparó una suspensión de sólidos en cloruro de metileno (200 mL). La suspensión de sólidos se lavó con una disolución acuosa 1 N de hidróxido de potasio (2x) y disolución de salmuera, se secó sobre alúmina básica, se trató con carbón, se filtró, y se concentró para proporcionar 4-(2',2',3',3',4',4',4'-heptafluorobutanoxi)nitrobenzoceno.

Una disolución de 4-(2',2',3',3',4',4',4'-heptafluorobutanoxi)nitrobenzoceno (9 g, 28 mmoles) en metanol (100 mL) se desgasó con nitrógeno, se trató con 10% paladio sobre carbón, y se puso bajo una atmósfera de hidrógeno (50 psi) durante 1h. La mezcla de reacción se filtró y el filtrado se concentró para proporcionar 7,6 g de 4-(2',2',3',3',4',4',4'-heptafluorobutanoxi)aminobenzoceno.

Preparación sintética 13**Compuestos de fórmula (Qa) y (Q)**

5 A. Una disolución de fenoxifeniletanamina (2 g, 9,4 mmoles) y 1-Boc-piperidin-4-ona (1,9 g, 9,4 mmoles) en dicloroetano (30 mL) se agitó mientras se añadían ácido acético (675 mg, 11,26 mmoles) y triacetoxiborohidruro de sodio (2,4 g, 11,3 mmoles) secuencialmente. La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 17 horas. La reacción se concentró para proporcionar 4-((2-(4-fenoxifenil)etil)amino)-1-piperidinacarboxilato de 1,1-dimetiletilo.

10 B. Una disolución de 4-((2-(4-fenoxifenil)etil)amino)-1-piperidinacarboxilato de 1,1-dimetiletilo (aproximadamente 9,4 mmoles) en una mezcla de metanol y dicloroetano (30 mL) se trató con formaldehído (disolución al 37% en agua). Después de la adición de cianoborohidruro de sodio (710 mg, 11,26 mmoles), la reacción se agitó durante 17 horas. La reacción se concentró. La purificación en gel de sílice usando un gradiente de acetato de etilo en hexano, proporcionó 4-(metil(2-(4-fenoxifenil)etil)amino)-1-piperidinacarboxilato de 1,1-dimetiletilo.

15 C. De una manera similar a la descrita anteriormente en el Párrafo A, una disolución de 4-oxo-1-piperidinacarboxilato de 1,1-dimetiletilo (1 g, 4,5 mmoles) y 4-(4-clorofenoxi)anilina (1 g, 5 mmoles) en diclorometano se agitó mientras se añadía ácido acético (0,39 g, 6,5 mmoles). Después de 15 minutos, se añadió triacetoxiborohidruro de sodio (2 g, 9,4 mmoles) y la reacción se agitó durante 3 días. La reacción se trató con bicarbonato de sodio acuoso. La capa orgánica se lavó con agua, se secó, y se concentró. La purificación por cromatografía flash en gel de sílice usando un gradiente de acetato de etilo en hexano proporcionó 1,3 g de 4-[[4-(4-clorofenoxi)fenil]amino]-1-piperidinacarboxilato de 1,1-dimetiletilo.

Preparación sintética 14**20 Compuesto de fórmula (T)**

Una disolución de 1-Boc-2-aminometilpiperidina (429 mg, 2 mmoles) y 4-formilbenzoato de metilo (329 mg, 2 mmoles) en dicloroetano (10 mL) se agitó mientras se añadían ácido acético (180 mg, 3 mmoles) y triacetoxiborohidruro de sodio (487 mg, 2,3 mmoles) secuencialmente. La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 17 horas. La reacción se vertió en agua y se extrajo con cloruro de metileno (2x). La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio, se filtró, y se concentró. La purificación en gel de sílice usando un gradiente de acetato de etilo en hexano proporcionó 0,7 g de 2-((4-(metoxicarbonil)fenilmetilamino)metil)-1-piperidinacarboxilato de 1,1-dimetiletilo.

25

Preparación sintética 15**Compuesto de fórmula (U)**

30 A. Una disolución de 2-((4-(metoxicarbonil)fenilmetilamino)metil)-1-piperidinacarboxilato de 1,1-dimetiletilo (0,7 g, 2 mmoles) en dicloroetano (10 mL) se trató con ácido acético (180 mg, 3 mmoles) y formaldehído (disolución al 37% en agua). Después de la adición de triacetoxiborohidruro de sodio (487 mg, 2,3 mmoles), la reacción se agitó durante 3 días. La reacción se vertió en agua y se extrajo con cloruro de metileno (2x). La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio, se filtró, y se concentró. La purificación en gel de sílice usando un gradiente de acetato de etilo en hexano proporcionó 0,38 g de 2-(((4-(metoxicarbonil)fenilmetil)(metil)amino)metil)-1-piperidinacarboxilato de 1,1-dimetiletilo.

35

B. Una disolución de 2-(((4-(metoxicarbonil)fenilmetil)(metil)amino)metil)piperidina-1-carboxilato de 1,1-dimetiletilo en diclorometano (6 mL) se trató con una disolución de ácido clorhídrico 4 N en dioxano (6 mL). La reacción se agitó toda la noche. El disolvente se retiró bajo presión reducida y el producto, 4-((metil(piperidin-2-ilmetil)amino)metil)benzoato de metilo, se aisló como la sal hidrocloreuro.

40

Preparación sintética 16**Compuesto de fórmula (Ta)**

Una disolución de 2-(aminometil)-1-pirrolidinacarboxilato de 1,1-dimetiletilo (1.000 mg, 5 mmoles) y 4-formilbenzoato de metilo (820 mg, 5 mmoles) en dicloroetano se agitó mientras se añadían ácido acético (450 mg, 7,5 mmoles) y triacetoxiborohidruro de sodio (1.271 mg, 6 mmoles) secuencialmente a temperatura ambiente. Después de agitar a temperatura ambiente durante 17 horas, se trató con una disolución acuosa saturada de bicarbonato de sodio y se extrajo con EtOAc. Los extractos orgánicos combinados se secaron y se concentraron. La purificación por cromatografía flash rindió 2-[[[4-(metoxicarbonil)fenil]metil]amino]metil]-1-pirrolidinacarboxilato de 1,1-dimetiletilo (800 mg), ¹H RMN (CDCl₃) 7,98 (d, 2H), 3,37 (d, 2H), 3,91 (s, 3H), 3,82 (s, 2H), 3,36 (m, 2H), 2,72 (m, 1H), 1,82 (m, 3H), 1,44 (m, 2H) ppm.

45

50

Preparación sintética 17**Compuesto de fórmula (Ua)**

- 5 A. Una disolución de 2-[[[4-(metoxicarbonil)fenil]metil]amino]metil]-1-pirrolidinacarboxilato de 1,1-dimetiletilo en dicloroetano se agitó mientras se añadían ácido acético (400 mg, 6,65 mmoles), formaldehído (disolución al 37% en agua), y triacetoxiborohidruro de sodio (1.100 mg, 5,18 mmoles) secuencialmente. La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 17 horas, se trató con una disolución acuosa saturada de bicarbonato de sodio y se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se secaron y se concentraron. La purificación por cromatografía flash rindió 2-[[[4-(metoxicarbonil)fenil]metil]metilamino]metil]-1-pirrolidinacarboxilato de 1,1-dimetiletilo (670 mg).
- 10 B. Una disolución de 2-[[[4-(metoxicarbonil)fenil]metil]metilamino]metil]-1-pirrolidinacarboxilato de 1,1-dimetiletilo en diclorometano se trató con 4 N HCl (2 mL) y se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas. La reacción se concentró para proporcionar 4-[[metil(2-pirrolidinilmetil)amino]metil]benzoato de metilo como una sal hidrocioruro.

Preparación sintética 18**Compuesto de fórmula (V)**

- 15 Una disolución de (*R*)-2-(aminometil)pirrolidinacarboxilato de 1,1-dimetilo (400 mg, 2 mmoles) y 4-(4-bromofenoxi)benzaldehído (400 mg, 2 mmoles) y 4-(4-bromofenoxi)benzaldehído (554 mg, 2 mmoles) en dicloroetano (10 mL) se agitó mientras se añadían ácido acético (180 mg, 3 mmoles) y triacetoxiborohidruro de sodio (508 mg, 1,2 mmoles). La reacción se agitó durante 17 horas. La reacción se trató con una disolución acuosa saturada de bicarbonato de sodio y se extrajo con acetato de etilo (2x). Los extractos orgánicos combinados se secaron y se concentraron. La purificación por cromatografía flash en gel de sílice usando una mezcla de acetato de etilo en hexano proporcionó 0,9 g de 2-[[[4-(4-bromofenoxi)fenil]metil]amino]metil]-1-pirrolidinacarboxilato de 1,1-dimetiletilo.
- 20

Preparación sintética 19**Compuesto de fórmula (V)**

- 25 Una disolución de (*R*)-2-(aminometil)pirrolidinacarboxilato de 1,1-dimetilo (2 mmoles) y 4-(4-2,2,3,3,3-pentafluoropropoxi)benzaldehído (2 mmoles) en dicloroetano (10 mL) se agita, mientras se añaden ácido acético (3 mmoles) y triacetoxiborohidruro de sodio (1,2 mmoles). La reacción se agita durante 17 horas. La reacción se trata con una disolución acuosa saturada de bicarbonato de sodio y se extrae con acetato de etilo (2x). Los extractos orgánicos combinados se secan y se concentran. La purificación por cromatografía flash en gel de sílice usando una mezcla de acetato de etilo en hexano proporciona 2-[[[4-(2,2,3,3,3-pentafluoropropoxi)fenil]metil]amino]metil]-1-pirrolidinacarboxilato de 1,1-dimetiletilo.
- 30

Preparación sintética 20**Compuesto de fórmula (Y)**

- 35 Una disolución de N-Boc nortropinona (0,73 g, 3,24 mmoles) en una cantidad mínima de diclorometano (1 mL) se trató con una disolución de ácido clorhídrico 4 M en dioxano (3,2 mL, 12,8 mmoles). Después de agitar durante 2,5 días, la reacción se completó por análisis TLC. El disolvente se retiró bajo presión reducida para proporcionar 0,52 g de 8-azabicyclo[3.2.1]octan-3-ona.

Preparación sintética 21**Compuesto de fórmula (Z)**

- 40 Una suspensión de sólidos de sal hidrocioruro de 8-azabicyclo[3.2.1]octan-3-ona (0,52 g, 3,2 mmoles) y 4-(bromometil)benzoato de metilo (0,75 g, 3,3 mmoles) en 30 mL de acetonitrilo se agitó mientras se añadía carbonato de potasio sólido (1,9 g, 13,6 mmoles). Después de 4 días, la reacción se filtró. El filtrado se concentró. La purificación por cromatografía en gel de sílice usando hexano proporcionó 0,66g de 4-[(3-oxo-8-azabicyclo[3.2.1]oct-8-il)metil]benzoato de metilo.

- 45 **Preparación sintética 22**

Compuesto de fórmula (CC)

- 50 Una disolución de acetato de 4-(clorocarbonil)fenilo (110 g, 553,87 mmoles) en CH₂Cl₂ (500 mL) se enfrió en un baño de hielo y se trató con trietilamina (115 mL, 830 mmoles, 1,5 equiv.) y 2,2-dimetoxietanamina (63,36 mL, 581,56 mmoles, 1,05 equiv.). La mezcla de reacción se dejó calentar hasta temperatura ambiente y la reacción se siguió por TLC (CH₂Cl₂). La mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida, se diluyó con acetato de etilo y se filtró. El filtrado se lavó con agua. La capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (2x). Las capas orgánicas

combinadas se lavaron con agua, fosfato mono-potasio diluido (pH = 5,4, pH de la disolución aproximadamente 7), agua, y salmuera, se secaron, y se concentraron para proporcionar 120 g (81% teor.; 109% pract.) de acetato de 4-(2,2-dimetoxietilcarbamoil)fenilo como un sólido ceroso marrón claro sin más purificación; ¹H RMN (CDCl₃) δ 7,79 (d, 2H), 7,15 (d, 2H), 6,32 (br, t, 1H), 4,47 (t, 1H), 3,58 (d, 2H), 3,41 (s, 6H), 2,30 (s, 3H) ppm.

5 Preparación sintética 23

Compuesto de fórmula (DD1)

De una manera similar a la descrita en Pandit, C.R. et al., "Preparation of 2-Substituted Oxazoles", Synth. Commun. 32, 2427-2432 (2002), se agitó acetato de 4-(2,2-dimetoxietilcarbamoil)fenilo (43 g, 160,88 mmoles) y se trató con reactivo de Eaton (380 ml; 7,7% en peso pentóxido de fósforo en ácido metanosulfónico, Aldrich # 38,081-4).
 10 Después de 15 minutos, la temperatura interna de la reacción se elevó hasta aproximadamente 130°C y se mantuvo durante aproximadamente 3 horas. La reacción se siguió por análisis de TLC (2:1 EtOAc:Hex) con sólo un nuevo punto activo UV observado. La mezcla de reacción se dejó enfriar hasta aproximadamente 40 °C y se enfrió en un baño de hielo hasta aproximadamente 3°C. La reacción se vertió en 2 L de agua helada y se extrajo con acetato de etilo (1,4 L). La capa orgánica se lavó con agua (1 L). Las capas acuosas combinadas se extrajeron con acetato de etilo (2 x 1 L). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (2x) y salmuera, se secaron, se trataron con gel de sílice y carbón, y se concentraron. El residuo se disolvió en cloruro de metileno y se trató con hexano hasta que se observó un precipitado. La mezcla se trató con carbón, se filtró, y se concentró para proporcionar 53,3 g de metanosulfonato de 4-(oxazol-2-il)fenilo (> 100% teor.; 90% pract.) que contenía 1,2 equivalentes de ácido metil metanosulfónico; ¹H RMN (CDCl₃) δ 8,07 (d, 2H), 7,71 (d, 1 H), 7,36 (d, 2H), 7,22 (d, 1H), 3,16 (s, 3H) ppm.

20 Preparación sintética 24

Compuesto de fórmula (DD2)

A una disolución de metanosulfonato de 4-(oxazol-2-il)fenilo (11,2 g, 46,81 mmoles) en THF (200 mL), se añadió una disolución acuosa recién preparada de KOH (40% en peso, 13,2 mL, 93,6 mmoles, 2 equiv.). La mezcla de reacción se agitó a 80°C durante 4 horas y a temperatura ambiente toda la noche. Se añadieron otros 2 equiv. de disolución acuosa de KOH (40% en peso, 13,2 mL, 93,6 mmoles) y la mezcla de reacción se agitó continuamente a 80°C durante 3 horas. Después de enfriar, la mezcla de reacción se llevó cuidadosamente a pH 5 con HCl acuoso 1 M. La mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, y se concentró bajo presión reducida. La cromatografía flashmaster en 50 g de gel de sílice usando un gradiente de 100% CH₂Cl₂ → 90% CH₂Cl₂ + 10% metanol proporcionó 4,25 g (56% teor.; 38% pract.) de 4-(oxazol-2-il)fenol; ¹H RMN (CD₃OD) δ 7,86 (d, 1H), 7,84 (d, 2H), 7,20 (d, 1H), 6,88 (d, 2H) ppm.

30 Preparación sintética 25

Compuesto de fórmula (EE)

Una disolución de 4-(2-oxazolil)fenol (15,7 g, 97 mmoles) en DMF (120 mL) se trató con carbonato de cesio (41 g, 126 mmoles) y 4-fluorobenzaldehído (13,3 g, 107 mmoles). La reacción se calentó a 110°C durante 2,5 horas. La mezcla de reacción se enfrió y se vertió en una mezcla de hielo y agua. El producto se aisló por extracción con cloruro de metileno (3x). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua y salmuera, se secaron, y se concentraron. El residuo se recristalizó de etanol acuoso para proporcionar 19,7 g de 4-[4-(2-oxazolil)fenoxil]-benzaldehído.

40 Preparación sintética 26

Compuesto de fórmula (GG)

Una disolución de N-Boc nortropinona (2,4 g, 10,9 mmoles) y 4-aminometilbenzoato de metilo (1,6 g, 10,9 mmoles) en dicloroetano (20 mL) se agitó mientras se añadía ácido acético (0,85 g, 14,2 mmoles). Después de 1 hora, se añadió triacetoxiborohidruro de sodio (2,7 g, 13,1 mmoles) y la reacción se agitó durante 17 horas. La reacción se trató con una disolución acuosa saturada de bicarbonato de sodio y se extrajo con acetato de etilo (2x). Los extractos orgánicos combinados se secaron y se concentraron. La purificación por cromatografía flash en gel de sílice usando un gradiente de acetato de etilo en hexano proporcionó 3,6 g de 3-[[[4-(metoxicarbonil)fenil]metil]amino]-8-azabicyclo[3.2.1]octano-8-carboxilato de 1,1-dimetiletilo.

Preparación sintética 27

Compuesto de fórmula (HH)

50 Una disolución de 3-[[[4-(metoxicarbonil)fenil]metil]amino]-8-azabicyclo[3.2.1]octano-8-carboxilato de 1,1-dimetiletilo (2,1 g, 5,7 mmoles) y formaldehído (1 mL de disolución al 37% en agua) en dicloroetano (20 mL) se agitó mientras se añadían ácido acético (0,37 g, 6,9 mmoles) y triacetoxiborohidruro de sodio (1,7 g, 8 mmoles). La reacción se agitó durante 17 horas. La reacción se trató con una disolución acuosa saturada de bicarbonato de sodio y se extrajo con acetato de etilo (2x). Los extractos orgánicos combinados se secaron y se concentraron. La purificación por

cromatografía flash en gel de sílice usando un gradiente de acetato de etilo en hexano proporcionó 1,7 g de 3-[[[4-(metoxicarbonil)fenil]metil]metilamino]-8-azabicyclo[3.2.1]octano-8-carboxilato de 1,1-dimetiletilo.

Preparación sintética 28

Compuesto de fórmula (JJ)

- 5 Se agitó toda la noche 3-[[[4-(metoxicarbonil)fenil]metil]metilamino]-8-azabicyclo[3.2.1]octano-8-carboxilato de 1,1-dimetiletilo (1,7 g, 4,4 mmoles) en una disolución de ácido clorhídrico 4 N en dioxano (10 mL). El disolvente se retiró bajo presión reducida y se aisló 4-[[[8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il]metilamino]-metil]benzoato de metilo (0,8 g) como la sal hidrocioruro.

Preparación sintética 29

10 Compuesto de fórmula (K)

- A. Una disolución de 2-aminoacetaldehído dimetilacetal (12,3 mL, 112 mmoles) en una mezcla de acetona (50 mL) y bicarbonato de potasio acuoso (12 g, 122 mmoles en 110 mL de agua) se agitó y se enfrió hasta -5°C, mientras se añadía una disolución de cloruro de 4-yodobenzoilo (25 g, 94 mmoles) gota a gota. El baño de enfriamiento se retiró y la reacción se agitó durante 3 horas. La reacción se concentró y se diluyó con agua. El sólido resultante se aisló por filtración y se secó para proporcionar 30,5 g de *N*-(2,2-dimetoxietil)-4-yodobenzamida, ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 7,78 (d, 2H), 7,46 (d, 2H), 6,34 (s, 1 H), 4,44 (t, 1 H), 3,58 (t, 2H), 3,42 (s, 6H) ppm.

- B. Una disolución de *N*-(2,2-dimetoxietil)-4-yodobenzamida (10 g, 30 mmoles) en reactivo de Eaton (100 mL) se calentó a 135°C durante 17 horas. La reacción se dejó enfriar y se vertió en agua helada. El sólido marrón se aisló por filtración. La purificación en gel de sílice eluyendo con diclorometano proporcionó 6,7 g de 2-(4-yodofenil)oxazol, ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 7,79 (q, 4H), 7,72 (s, 1 H), 7,27 (s, 1H).

- C. Un matraz Schlenk se cargó con tetraquis(trifenilfosfina)paladio(0) (0,42 g, 0,37 mmoles), nitrógeno, THF (20 mL), 2-(4-yodofenil)oxazol (1 g, 3,7 mmoles), y cloruro de 4-metoxibencil cinc (0,5 M en THF, 9,6 mL, 4,8 mmoles). Después de 3 horas, el filtrado se concentró. El sólido resultante se trató con una mezcla de acetato de etilo y una disolución acuosa diluida de cloruro de amonio. La mezcla se filtró y la capa orgánica se secó y se concentró. La purificación en gel de sílice usando un gradiente de diclorometano en hexano proporcionó 0,8 g de 2-[4-[(4-metoxifenil)metil]fenil]oxazol, ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 7,97 (d, 2H), 7,68 (s, 1H), 7,27 (d, 2H), 7,22 (s, 1 H), 7,13 (d, 2H), 6,82 (d, 2H), 3,96 (s, 2H), 3,78 (s, 3H).

- D. Una disolución de 2-[4-[(4-metoxifenil)metil]fenil]oxazol (0,4 g, 1,5 mmoles) en diclorometano (15 mL) se agitó y se enfrió hasta -78°C mientras se añadía una disolución de borotribromuro en diclorometano (1 N, 15 mL, 15 mmoles) durante 5 minutos. El baño de enfriamiento se retiró y la reacción se dejó calentar hasta temperatura ambiente durante 3 días. La reacción se diluyó con metanol y se concentró, repetir dos veces. La purificación en gel de sílice usando un gradiente de acetato de etilo en diclorometano y hexano proporcionó 0,22 g de 4-[[4-(2-oxazolil)fenil]metil]fenol, ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9,19 (s, 1H), 8,17 (s, 1H), 7,88 (s, 2H), 7,35 (d, 2H), 7,02 (s, 2H), 6,66 (d, 2H), 3,84 (s, 2H).

- E. Una disolución de 4-[[4-(2-oxazol il)fenil]metil]fenol (2,2 g, 8,75 mmoles) y 2-cloroetilbromuro (10 g, 70 mmoles) en acetonitrilo se agitó mientras se añadía carbonato de cesio (22,8 g, 70 mmoles). La reacción se calentó a reflujo durante 3 días. La reacción se diluyó con agua. El producto, 2-[4-[[4-(2-cloroetoxi)fenil]metil]fenil]oxazol (2,7 g), se aisló por filtración, ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 7,97 (d, 2H), 7,68 (s, 1H), 7,35 (m, 2H), 7,21 (s, 1H), 7,13 (d, 2H), 6,82 (d, 2H), 4,22 (t, 2H), 3,96 (s, 2H), 3,79 (t, 2H).

40 Preparación sintética 30

Compuesto de fórmula (L)

- Una disolución de 2-[4-[[4-(2-cloroetoxi)fenil]metil]fenil]oxazol (1,7 g, 4,4 mmoles) en 2-butanona (18 mL) se agitó mientras se añadía yoduro de sodio (7 g, 44 mmoles). La reacción se calentó a reflujo durante 2 días. La reacción se concentró. El residuo se disolvió en acetato de etilo y se lavó con agua. Las capas orgánicas combinadas se secaron y se concentraron. El residuo se recristalizó de metanol para proporcionar 1,4 g de 2-[4-[[4-(2-yodoetoxi)fenil]metil]fenil]oxazol, ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 7,97 (d, 2H), 7,68 (s, 1H), 7,27 (d, 2H), 7,21 (s, 1 H), 7,13 (d, 2H), 6,82 (d, 2H), 4,22 (t, 2H), 3,96 (s, 2H), 3,39 (t, 2H).

Ejemplo sintético 1

Compuestos de fórmula (Ia)

- 50 A. Se disolvieron 4-[4-(2-oxazolil)fenoxi]benzaldehído (10,2 g, 38,5 mmoles) y 4-[[1*S*,4*S*]-2,5-diazabicyclo[2.2.1]hept-2-il]metil]benzoato de metilo (9,9 g, 40,4 mmoles, 1,05 equiv.) en dicloroetano (200 mL). Después de 75 minutos, se añadió triacetoxiborohidruro de sodio (9,8 g, 46,1 mmoles, 1,2 equiv.). La mezcla de reacción se agitó toda la noche a temperatura ambiente. Después, se añadió 1N NaOH. La mezcla de reacción se separó y la capa acuosa se

extrajo con CH_2Cl_2 . Las capas orgánicas combinadas se lavaron con 0,5 M H_2SO_4 , y se añadió MeOH a la mezcla hasta que se disolvió el sólido gomoso precipitado. Las capas se separaron y la capa acuosa de enfrió hasta $-5\text{ }^\circ\text{C}$ y se añadió K_2CO_3 saturado de manera lo suficientemente lenta como para mantener la temperatura por debajo de $0\text{ }^\circ\text{C}$ para evitar la hidrólisis del éster. Una vez el pH fue 11, la disolución se extrajo con EtOAc (2X), y las fracciones de EtOAc combinadas se secaron y se concentraron para proporcionar 19,0 g (100%) de 4-[[[(1S,4S)-5-[[4-[4-(2-oxazolil)fenoxi]fenil]metil]-2,5-diazabicyclo[2.2.1]hept-2-il]metil]benzoato de metilo como la base libre, que fue 98% pura por HPLC; ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 8,02 (d, 2H), 8,02 (d, 2H), 7,69 (d, 1H), 7,47 (d, 2H), 7,40 (d, 2H), 7,22 (d, 1 H), 7,08 (d, 2H), 7,05 (d, 2H), 3,92 (s, 3H), 3,84 (d, 1H), 3,78 (d, 1H), 3,77 (d, 1H), 3,71 (d, 1H), 3,35 (s, 1H), 3,31 (s, 1H), 2,89 (d, 1H), 2,88 (d, 1H), 2,71 (dd, 1H), 2,70 (dd, 1H), 1,79 (s, 2H) ppm.

10 B. Se disolvió 4-[[[(1S,4S)-5-[[4-[4-(2-oxazolil)fenoxi]fenil]metil]-2,5-diazabicyclo[2.2.1]hept-2-il]metil]benzoato de metilo (21,0 g, 42,4 mmoles) en MeOH (200 mL) y THF (200 mL) y se añadió NaOH acuoso (1 M, 200 mL, 5 equiv.). La mezcla de reacción se agitó toda la noche a temperatura ambiente y se ajustó a pH 8 con 6 M HCl. La disolución se concentró bajo presión reducida. El residuo se diluyó con agua y se extrajo con 5% MeOH/ CH_2Cl_2 (2X). Las capas orgánicas combinadas se concentraron bajo presión reducida. El sólido resultante se redisolvió en 3/1 MeOH/agua y se concentró bajo presión reducida para retirar el CH_2Cl_2 residual. Este procedimiento proporcionó 18,2 g (89%) del producto puro, ácido 4-[[[(1S,4S)-5-[[4-[4-(2-oxazolil)fenoxi]fenil]metil]-2,5-diazabicyclo[2.2.1]hept-2-il]metil]benzoico, con 0,5 eq de agua; ^1H RMN (300 MHz, CD_3OD) δ 8,00 (d, 2H), 7,96 (d, 1H), 7,93 (d, 2H), 7,45 (d, 2H), 7,40 (d, 2H), 7,27 (d, 1 H), 7,08 (d, 2H), 7,06 (d, 2H), 3,93 (d, 1 H), 3,89 (d, 1 H), 3,83 (d, 1 H), 3,80 (d, 1 H), 3,53 (s, 2H), 3,06 (d, 1 H), 3,04 (d, 1 H), 2,80 (dd, 2H), 1,93 (s, 2H) ppm.

20 Ejemplo sintético 2

Compuestos de fórmula (Ia1) y (Ia)

Una mezcla de hexahidro-1*H*-1,4-diazepina (3,44 g, 34,4 mmoles) y 1-(clorometil)-4-(benciloxi)benceno (2,0 g, 8,6 mmoles) se trató con trietilamina (4,8 ml, 34,4 mmoles) en 100 mL de tetrahidrofurano y se calentó a reflujo durante 4 h. Después de enfriar, la mezcla se trató con disolución saturada de bicarbonato de sodio. La mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio, y se concentró bajo presión reducida. La cromatografía flash proporcionó 2,0 g de hexahidro-1-[[4-(fenilmetoxi)fenil]metil]-1*H*-1,4-diazepina; ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 7,44 (d, 2H), 7,39 (dd, 2H), 7,32 (dd, 1H), 7,26 (d, 2H), 6,93 (d, 2H), 5,05 (s, 2H), 3,60 (s, 2H), 2,96 (m, 2H), 2,89 (m, 2H), 2,68 (m, 2H), 2,65 (m, 2H), 1,75 (m, 2H) ppm.

Ejemplo sintético 3

30 Compuestos de fórmula (Ia)

Una disolución de 4-[[hexahidro-4-[[4-(fenoxifenil)metil]-1*H*-1,4-diazepin-1-il]metil]benzoato de metilo (260 mg, 0,60 mmoles) en tetrahidrofurano (6 mL) se añadió cuidadosamente a alanato de litio (45,5 mg, 1,2 mmoles) en tetrahidrofurano (12 mL) a 0°C . La reacción se agitó toda la noche a temperatura ambiente. La mezcla se trató con disolución saturada de bicarbonato de sodio y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio, y se concentró bajo presión reducida. La cromatografía flash proporcionó 190 mg de [4-[[hexahidro-4-[[4-(fenoxifenil)metil]-1*H*-1,4-diazepin-1-il]metil]fenil]metanol; ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 7,33 (m, 4H), 7,33 (dd, 2H), 7,29 (d, 2H), 7,09 (dd, 1H), 7,00 (d, 2H), 6,95 (d, 2H), 4,68 (s, 2H), 3,64 (s, 2H), 3,61 (s, 2H), 2,73 (m, 4H), 2,67 (s, 4H), 1,80 (m, 2H) ppm.

Ejemplo sintético 4

40 Compuestos de fórmula (Ia)

A. Una disolución de hexahidro-1-[[4-(fenilmetoxi)fenil]metil]-1*H*-1,4-diazepina (150 mg, 0,506 mmoles) y 3-bromopropanoato de metilo (0,22 mL, 2,0 mmoles) en THF (6 mL) se trató con trietilamina (0,28 mL, 2 mmoles) y la reacción se calentó a reflujo durante 4 horas. La reacción se dejó enfriar y se trató con una disolución acuosa de bicarbonato. Los extractos de acetato de etilo combinados se lavaron con agua, se secaron y se concentraron para proporcionar 0,1 g de hexahidro-4-[[4-(fenilmetoxi)fenil]metil]-1*H*-1,4-diazepina-1-propanoato de metilo; ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 7,44 (d, 2H), 7,39 (dd, 2H), 7,32 (dd, 1 H), 7,24 (d, 2H), 6,93 (d, 2H), 5,05 (s, 2H), 3,67 (s, 3H), 3,56 (s, 2H), 2,85 (t, 2H), 2,48 (t, 2H), 2,77-2,58 (m, 8H), 1,77 (m, 2H) ppm.

B. Una disolución de hexahidro-4-[[4-(fenilmetoxi)fenil]metil]-1*H*-1,4-diazepina-1-propanoato de metilo (0,1 g, 0,27 mmoles) en metanol (2 mL) se trató con hidróxido de sodio acuoso (2M, 1 mL). Después de 2 horas a temperatura ambiente, la reacción se diluyó con agua, se neutralizó con ácido clorhídrico 1 N, y se extrajo con *n*-butanol. Los extractos combinados se secaron y se concentraron para proporcionar 0,1 g de ácido hexahidro-4-[[4-(fenilmetoxi)fenil]metil]-1*H*-1,4-diazepina-1-propanoico; ^1H RMN (300 MHz, CD_3OD) δ 7,41 (d, 2H), 7,36 (dd, 2H), 7,34 (d, 2H), 7,29 (dd, 1H), 6,98 (d, 2H), 5,05 (s, 2H), 3,81 (s, 2H), 3,25 (m, 2H), 3,23 (m, 2H), 3,20 (t, 2H), 3,00 (m, 2H), 2,91 (m, 2H), 2,56 (t, 2H), 2,02 (m, 2H) ppm.

55 C. De una manera similar a la descrita anteriormente en el Párrafo A, una disolución de hexahidro-1-[[4-(fenilmetoxi)fenil]metil]-1*H*-1,4-diazepina (150 mg, 0,506 mmoles) y 4-bromobutanoato de metilo (0,29 mL,

2,0 mmoles) en THF (6 mL) se trató con trietilamina (0,28 mL, 2 mmoles) y la reacción se calentó a reflujo durante 4 horas. La reacción se dejó enfriar y se trató con una disolución acuosa de bicarbonato. Los extractos de acetato de etilo combinados se lavaron con agua, se secaron y se concentraron para proporcionar 0,16 g de hexahidro-4-[[4-(fenilmetoxi)fenil]metil]-1*H*-1,4-diazepina-1-butanoato de metilo.

- 5 D. De una manera similar a la descrita anteriormente en el Párrafo B, una disolución de 4-(4-(4-(benciloxi)bencil)-hexahidro-1*H*-diazepin-1-il)butanoato de metilo (0,16 g, 0,4 mmoles) en metanol (2 mL) se trató con hidróxido de sodio acuoso (2M, 1 mL). Después de 2 horas a temperatura ambiente, la reacción se diluyó con agua, se neutralizó con ácido clorhídrico 1 N, y se extrajo con *n*-butanol. Los extractos combinados se secaron y se concentraron para proporcionar 0,13 g de ácido hexahidro-4-[[4-(fenilmetoxi)fenil]metil]-1*H*-1,4-diazepina-1-butanoico; ¹H RMN (300 MHz, CD₃OD) δ 7,41 (d, 2H), 7,35 (dd, 2H), 7,30 (d, 2H), 7,28 (dd, 1H), 6,96 (d, 2H), 5,03 (s, 2H), 3,69 (s, 2H), 3,26 (m, 2H), 3,19 (m, 2H), 3,04 (t, 2H), 2,89 (m, 2H), 2,81 (m, 2H), 2,40 (t, 2H), 2,01 (m, 2H), 1,86 (m, 2H) ppm.

Ejemplo sintético 5

Compuestos de fórmula (Ic)

- 15 Una mezcla de 4-[(hexahidro-1*H*-diazepin-1-il)metil]benzoato de metilo (109 mg, 0,44 mmoles) y 1-(2-yodoetoxi)-4-(bencil)benceno (120 mg, 0,44 mmoles) en THF (4 mL) se trató con trietilamina (112 µl, 0,80 mmoles) y se calentó a reflujo durante 5 horas. Después de enfriar, la mezcla se trató con disolución saturada de bicarbonato de sodio. La mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio, y se concentró bajo presión reducida. La cromatografía flash proporcionó 55 mg de 4-[[hexahidro-4-[2-[4-(fenilmetil)fenoxi]etil]-1*H*-1,4-diazepin-1-il]metil]benzoato de metilo; ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 7,98 (d, 2H), 7,42 (d, 2H), 7,28 (dd, 2H), 7,17 (d, 2H), 7,18 (dd, 1H), 7,09 (d, 2H), 6,82 (d, 2H), 4,05 (t, 2H), 3,92 (s, 2H), 3,91 (s, 3H), 3,69 (s, 2H), 2,97 (t, 2H), 2,88 (m, 2H), 2,84 (m, 2H), 2,69 (m, 4H), 1,81 (m, 2H) ppm.

- 20 B. Una disolución de 4-[[hexahidro-4-[2-[4-(fenilmetil)fenoxi]etil]-1*H*-1,4-diazepin-1-il]metil]benzoato de metilo (55 mg, 0,12 mmoles) en metanol (4 mL) se agitó mientras se añadía una disolución de hidróxido de sodio acuoso (0,60 mL, 2 M). La reacción se agitó durante 17 horas a temperatura ambiente. La reacción se concentró bajo presión reducida. El residuo se diluyó con agua, se ajustó a pH 8 con ácido clorhídrico acuoso 1 M, y se extrajo con butanol. Las capas orgánicas combinadas se concentraron bajo presión reducida. La cromatografía flash proporcionó 46 mg de ácido 4-[[hexahidro-4-[2-[4-(fenilmetil)fenoxi]etil]-1*H*-1,4-diazepin-1-il]metil]benzoico; ¹H RMN (300 MHz, CD₃OD) δ 7,94 (d, 2H), 7,36 (d, 2H), 7,21 (dd, 2H), 7,13 (d, 2H), 7,12 (dd, 1H), 7,07 (d, 2H), 6,82 (d, 2H), 4,08 (t, 2H), 3,82 (s, 2H), 3,75 (s, 2H), 3,05 (t, 2H), 2,99 (m, 4H), 2,81 (m, 2H), 2,80 (m, 2H), 1,88 (m, 2H) ppm.

Ejemplo sintético 6

Compuestos de fórmula (Id)

- 35 A. Una disolución de 4-[4-(2-oxazolil)fenoxi]benzaldehído (100 mg, 0,38 mmoles) y 4-[(metil(2-(metilamino)etil)amino)metil]benzoato de metilo (90 mg, 0,38 mmoles) en diclorometano (4 mL) se agitó durante 15 minutos antes de la adición de triacetoxiborohidruro de sodio (160 mg, 76 mmoles). La mezcla de reacción se agitó toda la noche a temperatura ambiente. Se añadió disolución saturada de bicarbonato de sodio. La mezcla se agitó durante 30 minutos y se extrajo con diclorometano. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua, se secaron sobre sulfato de sodio, y se concentraron bajo presión reducida. La cromatografía flash proporcionó 120 mg de 4-[[metil[2-[metil[[4-[4-(2-oxazolil)fenoxi]fenil]metil]amino]etil]amino]metil]benzoato de metilo; ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 7,99 (d, 2H), 7,97 (d, 2H), 7,68 (d, 1H), 7,38 (d, 2H), 7,29 (d, 2H), 7,20 (d, 1H), 7,03 (d, 2H), 6,99 (d, 2H), 3,89 (s, 3H), 3,56 (s, 2H), 3,49 (s, 2H), 2,56 (m, 4H), 2,22 (s, 3H), 2,21 (s, 3H) ppm.

- 40 B. Se agitó 4-[[metil[2-[metil[[4-[4-(2-oxazolil)fenoxi]fenil]metil]amino]etil]amino]metil]benzoato de metilo (120 mg, 0,25 mmoles) con disolución acuosa de hidróxido de sodio (1,25 mL, 2 M) en metanol (3 mL) toda la noche a temperatura ambiente, y se concentró bajo presión reducida. El residuo se diluyó con agua, se ajustó a pH 8 con ácido clorhídrico acuoso 1 M, y se extrajo con butanol. Las capas orgánicas combinadas se concentraron bajo presión reducida. La cromatografía flash proporcionó 41 mg de ácido 4-[[metil[2-[metil[[4-[4-(2-oxazolil)fenoxi]fenil]metil]amino]etil]amino]metil]benzoico; ¹H RMN (300 MHz, CD₃OD) δ 7,98 (d, 2H), 7,96 (d, 2H), 7,95 (d, 1H), 7,41 (d, 2H), 7,38 (d, 2H), 7,26 (d, 1H), 7,06 (d, 4H), 3,80 (s, 2H), 3,78 (s, 2H), 2,86 (m, 4H), 2,40 (s, 3H), 2,39 (s, 3H) ppm.

Ejemplo sintético 7

Compuestos de fórmula (Ie)

- 50 A. Una disolución de 4-(metil(2-(4-fenoxifenil)etil)amino)-1-piperidinacarboxilato de 1,1-dimetiletilo (290 mg, 0,71 mmoles) en dicloroetano se añadió una disolución de cloruro de hidrógeno en dioxano (4N). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas. La mezcla de reacción se concentró a sequedad para proporcionar *N*-metil-*N*-[2-(4-fenoxifenil)etil]-4-piperidinamina.
- 55 B. Una disolución de *N*-metil-*N*-[2-(4-fenoxifenil)etil]-4-piperidinamina (aproximadamente 0,7 mmoles) en DMF (5 mL)

y diisopropiletilamina (5 mL) se agitó mientras se añadía 4-(bromometil)benzoato de metilo (163 mg, 0,71 mmoles). La reacción se agitó durante 54 horas a temperatura ambiente. La reacción se diluyó con acetato de etilo, se lavó con salmuera, se secó, y se concentró para proporcionar 4-[[4-[metil[2-(4-fenoxifenil)etil]amino]-1-piperidinil]metil]benzoato de metilo; ¹H RMN (CDCl₃) 7,76 (d, 2H), 7,37 (d, 2H), 7,28 (td, 2H), 7,14 (d, 2H), 7,06 (dt, 1H), 6,95 (dt, 2H), 6,92 (dd, 2H), 3,84 (s, 3H), 3,55 (s, 2H), 2,87 (m, 2H), 2,71 (m, 3H), 2,51 (m, 1H), 2,01 (s, 3H), 1,98 (m, 2H), 1,76 (m, 2H), 1,62 (m, 2H) ppm.

C. Una disolución de 4-[[4-[metil[2-(4-fenoxifenil)etil]amino]-1-piperidinil]metil]benzoato de metilo (aproximadamente 0,71 mmoles) en THF acuoso se trató con una disolución acuosa de hidróxido de litio. La reacción se acidificó con TFA. La purificación por HPLC preparativa proporcionó 40 mg de ácido 4-[[4-[metil[2-(4-fenoxifenil)etil]amino]-1-piperidinil]metil]benzoico; ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7,95 (d, 2H), 7,56 (dbr, 2H), 7,32 (ddd, 2H), 7,26 (d, 2H), 7,07 (tt, 1H), 6,88-6,96 (m, 4H), 4,27 (br, 2H), 3,25 (br, 3H), 2,86 (br, 4H), 2,72 (s, 3H), 2,14 (br, 2H) 1,85 (br, 2H) ppm.

D. De una manera similar a la descrita anteriormente en el Párrafo A, una disolución de 4-[[4-(4-clorofenoxi)fenil]amino]-1-piperidinacarboxilato de 1,1-dimetiletilo (1,34 g, 3,3 mmoles) en diclorometano (10 mL) se agitó mientras se añadía una disolución de ácido clorhídrico 4 M en dioxano (3,3 mL, 13,3 mmoles). La reacción se agitó durante 17 horas. El disolvente se retiró para rendir 1.14 g de la sal hidrocioruro de *N*-[4-(4-clorofenoxi)fenil]-4-piperidinamina.

E. Una suspensión de sólidos de la sal hidrocioruro de *N*-[4-(4-clorofenoxi)fenil]-4-piperidinamina (0,3 g, 0,8 mmoles) en acetonitrilo (9 mL) se agitó mientras se añadían 4-(2-bromoetil)benzoato de metilo (0,2 g, 0,8 mmoles), carbonato de potasio (0,34 g, 2,5 mmoles), y yoduro de potasio (19 mg, 0,11 mmoles) secuencialmente. La reacción se calentó a reflujo durante 2 días. La mezcla de reacción enfriada se filtró y se concentró. La purificación por HPLC preparativa en fase inversa usando un gradiente de acetonitrilo en agua (más 0,1 % TFA) proporcionó 0,13 g de la sal de ácido trifluoroacético de 4-[2-[4-[[4-(4-clorofenoxi)fenil]amino]-1-piperidinil]etil]benzoato de metilo.

F. Una disolución de la sal de ácido trifluoroacético de 4-[2-[4-[[4-(4-clorofenoxi)fenil]amino]-1-piperidinil]etil]benzoato de metilo (0,13 g, 0,18 mmoles) en THF (4 mL) y metanol se agitó mientras se añadía una disolución acuosa de hidróxido de litio (84 mg, 2 mmoles) en 4 mL de agua. La reacción se agitó durante 17 horas y se acidificó con TFA. La purificación por HPLC preparativa en fase inversa usando un gradiente de acetonitrilo en agua (más 0,1 % TFA) proporcionó 66 mg de ácido 4-[2-[4-[[4-(4-clorofenoxi)fenil]amino]-1-piperidinil]etil]benzoico; ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7,85 (d, 2H), 7,44 (d, 2H), 7,35 (d, 2H), 6,86 (d, 4H), 6,64 (d, 2H), 3,62 (dbr, 2H), 3,37 (m, 3H), 3,08 (m, 4H), 2,14 (dbr, 2H), 1,56 (qbr, 2H) ppm.

Ejemplo sintético 8

Compuestos de fórmula (If)

Una suspensión de sólidos de la sal hidrocioruro de 4-((metil(piperidin-2-ilmetil)amino)metil)benzoato de metilo (200 mg, 0,58 mmoles) en dicloroetano (6 mL) se agitó mientras se añadía diisopropiletilamina (225 mg, 1,74 mmoles). Después de 30 minutos, se añadió 4-(4-bromofenoxi)benzaldehído (160 mg, 0,58 mmoles) a la mezcla de reacción. Después de 20 minutos, se añadió triacetoxiborohidruro de sodio (147 mg, 0,7 mmoles) y la reacción se agitó durante 17 horas. El disolvente se retiró bajo presión reducida. El residuo se disolvió en una mezcla de THF y metanol y se trató con hidróxido de litio para proporcionar una disolución básica. La reacción se agitó durante 17 horas, se concentró a sequedad, y se purificó por HPLC preparativa en fase inversa usando un gradiente de acetonitrilo en agua que contenía 0,1% TFA. Las fracciones relevantes se combinaron para proporcionar 40 mg de ácido 4-[[[(*RS*)-1-[[4-(4-bromofenoxi)fenil]metil]-2-piperidinil]metil]metilamino]metil]benzoico; ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7,93 (d, 2H), 7,57 (d, 2H), 7,52 (m, 4H), 7,06 (d, 2H), 6,96 (d, 2H), 4,61 (dbr, 2H), 4,18 (dbr, 2H), 3,24 (m, 1H), 2,34 (s, 3H), 2,00 (m, 1H), 1,63 (m, 5H) ppm.

Ejemplo sintético 9

Compuestos de fórmula (Ig)

A. Una disolución de la sal hidrocioruro de 4-[[metil(2-pirrolidinilmetil)amino]metil]benzoato de metilo (310 mg, 1,04 mmoles) y 4-(4-bromofenoxi)benzaldehído (301 mg, 1,1 mmoles) en dicloroetano se agitó mientras se añadían diisopropiletilamina (DIEA, 1 mL) y triacetoxiborohidruro de sodio (286 mg, 1,35 mmoles) secuencialmente a temperatura ambiente. Después de agitar a temperatura ambiente durante 17 horas, la mezcla de reacción se trató con una disolución acuosa saturada de bicarbonato de sodio y se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se secaron y se concentraron. La purificación por cromatografía flash rindió 4-[[[(*R*)-1-[[4-(4-bromofenoxi)fenil]metil]-2-pirrolidinil]metil]metilamino]metil]benzoato de metilo (510 mg, 94%); ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7,98 (d, 2H), 7,42 (dd, 2H), 7,24 (d, 2H), 6,91 (d, 2H), 6,83 (d, 2H), 3,82 (s, 3H), 4,16 (d, 1H), 3,55 (dd, 2H), 3,23 (d, 1H), 2,90 (m, 1H), 2,42 (m, 1H), 2,55 (dd, 1H), 2,38 (dd, 1H), 2,11 (s, 3H), 2,17 (m, 1H), 1,99 (m, 1H), 1,63 (m, 3H) ppm.

B. Una disolución de 4-[[[(*R*)-1-[[4-(4-bromofenoxi)fenil]metil]-2-pirrolidinil]metil]metilamino]metil]benzoato de metilo (510 mg, 0,98 mmoles) en THF (10 mL) y MeOH (10 mL) se agitó mientras se añadía hidróxido de litio (400 mg) en

agua. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 días. La mezcla de reacción se neutralizó con 1 N HCl y se concentró. La purificación por cromatografía preparativa en fase inversa rindió ácido 4-[[[(*R*)-1-[[4-(4-bromofenoxi)fenil]metil]-2-pirrolidinil]metil]metilamino]metil]benzoico como una sal de TFA (400 mg); ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7,95 (d, 2H), 7,57 (m, 4H), 7,16 (d, 2H), 6,94 (d, 2H), 4,23 (m, 1H), 3,39 (m, 4H), 3,27 (m, 2H), 2,32 (m, 1H), 2,21 (s, 3H), 1,82 (m, 4H), 1,23 (m, 2H) ppm.

Ejemplo sintético 10

Compuestos de fórmula (Ih1)

10 A. Una disolución de 2-[[[4-(4-bromofenoxi)fenil]metil]amino]metil]-1-pirrolidinacarboxilato de 1,1-dimetiletilo (900 mg, 1,9 mmoles) en dicloroetano (10 mL) se agitó mientras se añadían ácido acético (180 mg, 3 mmoles), formaldehído (disolución al 37% en agua) y triacetoxiborohidruro de sodio (508 mg, 2,4 mmoles). La reacción se agitó durante 17 horas. La reacción se trató con una disolución acuosa saturada de bicarbonato de sodio y se extrajo con acetato de etilo (2x). Los extractos orgánicos combinados se secaron y se concentraron. La purificación por cromatografía flash en gel de sílice usando una mezcla de acetato de etilo en hexano proporcionó 0,67 g de (*R*)-2-[[metil[[4-(4-bromofenoxi)fenil]metil]amino]metil]-1-pirrolidinacarboxilato de 1,1-dimetiletilo.

15 B. Una disolución de (*R*)-2-[[metil[[4-(4-bromofenoxi)fenil]metil]amino]metil]-1-pirrolidinacarboxilato de 1,1-dimetiletilo (670 mg, 1,8 mmoles) en una disolución de ácido clorhídrico 4 N en dioxano (6 mL) se agitó toda la noche. El disolvente se retiró bajo presión reducida y se aislaron 870 mg de (*R*)-*N*-[[4-(4-bromofenoxi)fenil]metil]-*N*-metil-2-pirrolidinametanamina como la sal hidrocioruro.

Ejemplo sintético 11

Compuestos de fórmula (Ih)

20 A. Una disolución de la sal hidrocioruro de (*R*)-*N*-[[4-(4-bromofenoxi)fenil]metil]-*N*-metil-2-pirrolidinametanamina (0,87 g, 2 mmoles) y 4-formilbenzoato de metilo (346 mg, 2,11 mmoles) en dicloroetano (20 mL) se agitó mientras se añadían diisopropiletilamina (0,12 mL, 3 mmoles) y triacetoxiborohidruro de sodio (536 mg, 2,53 mmoles) secuencialmente. La reacción se agitó a temperatura ambiente toda la noche. La reacción se trató con una disolución acuosa saturada de bicarbonato de sodio y se extrajo con acetato de etilo (2x). Los extractos orgánicos combinados se secaron y se concentraron. La purificación por cromatografía flash en gel de sílice proporcionó 0,9 g de 4-[[(*R*)-2-[[[4-(4-bromofenoxi)fenil]metil]metil-amino]metil]-1-pirrolidinil]metil]benzoato de metilo.

30 B. Una disolución de 4-[[(*R*)-2-[[[4-(4-bromofenoxi)fenil]metil]metilamino]metil]-1-pirrolidinil]metil]benzoato de metilo en una mezcla de THF y metanol y se trató con una disolución acuosa de hidróxido de litio (400 mg). La reacción se agitó durante 3 días. Después de acidificar con ácido clorhídrico 1 N, la purificación por HPLC preparativa en fase inversa usando un gradiente de acetonitrilo en agua que contenía 0,1% TFA proporciona 270 mg de ácido 4-[[(*R*)-2-[[[4-(4-bromofenoxi)fenil]metil]metilamino]metil]-1-pirrolidinil]metil]benzoico; ¹RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7,98 (d, 2H), 7,61 (d, 2H), 7,54 (d, 2H), 7,40 (d, 2H), 7,07 (d, 2H), 6,96 (d, 2H), 4,46 (m, 1H), 4,17 (dbr, 1H), 3,18 (m, 4H), 3,02 (m, 2H), 2,37 (sbr, 3H), 2,25 (m, 1 H), 1,82 (m, 4H), 1,21 (m, 2H) ppm.

Ejemplo sintético 12

Compuestos de fórmula (Ii)

40 A. Una disolución de 4-[(3-oxo-8-azabicyclo[3.2.1]oct-8-il)metil]-benzoato de metilo (0,3 g, 1,1 mmoles) y 4-fenoxibencenometanamina (0,23 g, 1,15 mmoles) en diclorometano (6,5 mL) se agitó mientras se añadía ácido acético (0,09 g, 1,5 mmoles). Después de 15 minutos, se añadió triacetoxiborohidruro de sodio (0,45 g, 2,15 mmoles) y la reacción se agitó durante 2,5 días. La reacción se trató con una disolución acuosa saturada de bicarbonato de sodio y se extrajo con diclorometano (2x). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua, se secaron y se concentraron. La purificación por cromatografía flash en gel de sílice usando un gradiente de metanol en diclorometano proporcionó 0,2 g de 4-[(3-*exo*)-3-[[4-fenoxifenil]metil]amino]-8-azabicyclo[3.2.1]oct-8-il]metil]benzoato de metilo.

45 B. Una disolución de 4-[(3-*exo*)-3-[[4-fenoxifenil]metil]amino]-8-azabicyclo[3.2.1]oct-8-il]metil]benzoato de metilo (0,2 g, 0,46 mmoles) en THF (7 mL) se diluyó con agua (7 mL) y se trató con hidróxido de sodio monohidrato (0,2 g, 5 mmoles). Después de 15 horas, la reacción se concentró. El residuo se neutralizó con ácido clorhídrico 1 N y se extrajo con una mezcla 3 a 1 de diclorometano e isopropanol (5x). Las capas orgánicas combinadas se secaron y se concentraron para proporcionar 0,15 g de ácido 4-[(3-*exo*)-3-[[4-fenoxifenil]metil]amino]-8-azabicyclo[3.2.1]oct-8-il]metil]benzoico; ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆, 45 °C) δ 7,94 (d, 2H), 7,65 (d, 2H), 7,31 (m, 2H), 7,24 (m, 2H), 7,09 (t, 1H), 6,92 (m, 4H), 4,09 (sbr, 2H), 3,71 (sbr, 4H), 3,18 (s, 1 H), 2,74 (dbr, 2H), 2,51 (dbr, 2H), 2,18 (sbr, 2H), 1,78 (dbr, 2H).

50

Ejemplo sintético 13**Compuestos de fórmula (Ij)**

- 5 A. Una disolución de 4-[(8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-ilmetilamino)metil]-benzoato de metilo (0,33 g, 1,1 mmoles) y 4-[4-(2-oxazolil)fenoxi]-benzaldehído (0,3, 1,1 mmoles) en dicloroetano (20 mL) se agitó mientras se añadía triacetoxiborohidruro de sodio (0,3 g, 1,4 mmoles). La reacción se agitó durante 17 horas. La reacción se trató con hidróxido de sodio 1 N y se extrajo con diclorometano (2x). Los extractos orgánicos combinados se secaron y se concentraron. La purificación por cromatografía flash en gel de sílice usando un gradiente de acetato de etilo en diclorometano proporcionó 0,47 g de 4-[[metil[(3-exo)-8-[[4-[4-(2-oxazolil)fenoxi]fenil]metil]-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il]amino]metil]benzoato de metilo.
- 10 B. Una suspensión de sólidos de 4-[[metil[(3-exo)-8-[[4-[4-(2-oxazolil)fenoxi]fenil]-metil]-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il]amino]metil]benzoato de metilo (0,47 g, 0,9 mmoles) en una mezcla de metanol y THF se trató con una disolución de hidróxido de sodio 1 N (4 mL, 4,4 mmoles). La reacción se agitó durante 17 h a temperatura ambiente, se acidificó con ácido clorhídrico 1 N a un pH entre 5 y 6, y se concentró. El residuo se disolvió en diclorometano, se lavó con agua, se secó y se concentró para proporcionar 0,37 g de ácido 4-[[metil[(3-exo)-8-[[4-[4-(2-oxazolil)fenoxi]fenil]metil]-8-azabicyclo[3.2.1]oct-3-il]amino]metil]benzoico; ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,17 (d, 1H), 7,97 (dt, 2H), 7,89 (d, 2H), 7,50 (d, 2H), 7,38 (d, 2H), 7,33 (d, 1H), 7,12/7,07 (m, 4H), 3,70 (s, 2H), 3,55 (s, 2H), 2,54/2,49 (m, 1H), 2,12/1,94 (m, 13H) ppm.

Ejemplo sintético 14**Compuesto de fórmula (I)**

- 20 A. Una disolución de 2-(4-morfolinil)etanamina (1 g, 7,4 mmoles) en diclorometano se agitó mientras se añadía una disolución de 2-[4-[[4-(2-yodoetoxi)fenil]metil]fenil]oxazol (0,3 g, 0,74 mmoles) en diclorometano gota a gota y la reacción se calentó a reflujo durante 17 horas. La reacción se concentró. El residuo se disolvió en acetato de etilo y se lavó con agua. Las capas orgánicas combinadas se secaron y se concentraron. La purificación por cromatografía en gel de sílice usando un gradiente de metanol en diclorometano proporcionó 0,26 g de *N*-[2-[4-[[4-(2-oxazolil)fenil]metil]fenoxi]etil]-4-morfolinoetanamina; ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 7,97 (d, 2H), 7,68 (s, 1H), 7,27 (d, 2H), 7,21 (s, 1H), 7,13 (d, 2H), 6,82 (d, 2H), 4,08 (t, 2H), 3,96 (s, 2H), 3,67 (m, 4H), 3,03 (t, 2H), 2,78 (t, 2H), 2,51 (t, 2H), 2,43 (m, 4H) ppm.
- 25 B. Una disolución de *N*-[2-[4-[[4-(2-oxazolil)fenil]metil]fenoxi]etil]-4-morfolinoetanamina (0,25 g, 0,6 mmoles) y 4-formilbenzoato de metilo (0,11 g, 0,66 mmoles) en dicloroetano (5 mL) se agitó mientras se añadía triacetoxiborohidruro de sodio (0,16 g, 0,74 mmoles) y se agitó durante 17 h. La reacción se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo. Los extractos orgánicos combinados se secaron y se concentraron. La purificación por cromatografía en gel de sílice usando un gradiente de metanol en diclorometano proporcionó 0,28 g de 4-[[[2-(4-morfolinil)etil][2-[4-[[4-(2-oxazolil)fenil]metil]fenoxi]etil]amino]-metil]benzoato de metilo; ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 7,97 (m, 4H), 7,68 (s, 1H), 7,42 (d, 2H), 7,27 (d, 2H), 7,21 (s, 1H), 7,08 (d, 2H), 6,78 (d, 2H), 4,03 (t, 2H), 3,96 (s, 2H), 3,92 (s, 3H), 3,79 (s, 2H), 3,66 (m, 4H), 2,92 (t, 2H), 2,73 (t, 2H), 2,47 (m, 2H) 2,42 (m, 4H) ppm.
- 30 C. Una disolución de 4-[[[2-(4-morfolinil)etil][2-[4-[[4-(2-oxazolil)fenil]metil]fenoxi]etil]amino]metil]benzoato de metilo (0,22 g, 4 mmoles) en metanol (13 mL) se agitó mientras se añadía una disolución acuosa 1,2 N de hidróxido de sodio (3 mL). La reacción se agitó durante 17 h y se concentró. La purificación de la mezcla acuosa después de acidificar en HPLC de fase inversa usando un gradiente de acetonitrilo en agua (más 0,1% TFA) proporcionó 0,12 g de ácido 4-[[[2-(4-morfolinil)etil][2-[4-[[4-(2-oxazolil)fenil]metil]fenoxi]etil]-amino]metil]benzoico; ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,22 (s, 1H), 7,97 (m, 4H), 7,48 (d, 2H), 7,38 (m, 3H), 7,18 (d, 2H), 6,82 (d, 2H), 4,03 (t, 2H), 3,96 (s, 2H), 3,88 (s, 2H), 3,54 (m, 4H), 2,86 (t, 2H), 2,68 (t, 2H), 2,42 (m, 2H) 2,36 (m, 4H) ppm.
- 35

Ejemplo sintético 15**Compuestos adicionales de fórmula (I)**

- 45 Siguiendo los procedimientos generales descritos en la presente memoria y ejemplificados en los Ejemplos Sintéticos 1-14, pueden sintetizarse los compuestos siguientes, así como otros compuestos englobados en la Fórmula (I), utilizando los materiales de partida apropiados:
- ácido 4-[[[(1*S*,4*S*)-5-[2-[4-(fenilmetil)fenoxi]etil]-2,5-diazabicyclo[2.2.1]hept-2-il]metil]benzoico; ¹H RMN (300 MHz, CD₃OD) δ 7,92 (d, 2H), 7,38 (d, 2H), 7,24 (dd, 2H), 7,16 (d, 2H), 7,14 (dd, 1H), 7,10 (d, 2H), 6,86 (d, 2H), 4,10 (t, 2H), 3,89 (d, 1H), 3,89 (s, 2H), 3,81 (d, 1H), 3,67 (s, 1H), 3,49 (s, 1H), 3,14 (dt, 1H), 3,08 (d, 1H), 3,04 (d, 1H), 3,03 (dt, 1H), 2,94 (dd, 1H), 2,78 (dd, 1H), 1,95 (d, 1H), 1,87 (d, 1H) ppm;
- 50 ácido 4-[[[(1*S*,4*S*)-5-[[4-fenoxifenil]metil]-2,5-diazabicyclo[2.2.1]hept-2-il]metil]benzoico; ¹H RMN (300 MHz, CD₃OD) δ 7,92 (d, 2H), 7,40 (d, 2H), 7,40 (d, 2H), 7,35 (dd, 2H), 7,11 (dd, 1H), 6,99 (d, 2H), 6,96 (d, 2H), 3,94 (d, 1H), 3,91 (d, 1H), 3,84 (d, 1H), 3,82 (d, 1H), 3,59 (s, 1H), 3,56 (s, 1H), 3,09 (d, 1H), 3,07 (d, 1H), 2,83 (dd, 1H), 2,81 (dd, 1H), 1,96 (s, 2H) ppm;
- 55

- ácido 4-[[[(1S,4S)-5-[[4-(4-fluorofenoxi)fenil]metil]-2,5-diazabicyclo[2.2.1]hept-2-il]metil]benzoico; ¹H RMN (300 MHz, Piridina-*d*₆) δ 8,50 (d, 2H), 7,49 (d, 2H), 7,60 (d, 2H), 7,13 (dd, 2H), 7,09 (d, 2H), 7,06 (dd, 2H), 3,80 (d, 1H), 3,75 (d, 1H), 3,71 (d, 1H), 3,66 (d, 1H), 3,26 (s, 1H), 3,24 (s, 1H), 2,87 (d, 2H), 2,63 (dd, 1H), 2,61 (dd, 1H), 1,69 (s, 2H) ppm;
- 5 ácido 4-[[[(1S,4S)-5-[[4-(2-feniletotoxi)fenil]metil]-2,5-diazabicyclo[2.2.1]hept-2-il]metil]benzoico; ¹H RMN (300 MHz, CD₃OD) δ 7,91 (d, 2H), 7,37 (d, 2H), 7,33 (d, 2H), 7,31-7,25 (m, 4H), 7,20 (m, 1H), 6,91 (d, 2H), 4,18 (t, 2H), 3,96 (d, 1H), 3,91 (d, 1H), 3,86 (d, 1H), 3,80 (d, 1H), 3,68 (s, 1H), 3,57 (s, 1H), 3,17 (d, 1H), 3,06 (t, 2H), 3,04 (d, 1H), 2,89 (dd, 1H), 2,79 (dd, 1H), 1,99 (s, 2H) ppm
- 10 ácido 4-[[[(1S,4S)-5-[[4-(2-feniletotoxi)fenil]metil]-2,5-diazabicyclo[2.2.1]hept-2-il]metil]benzoico; ¹H RMN (300 MHz, CD₃OD) δ 7,91 (d, 2H), 7,37 (d, 2H), 7,33 (d, 2H), 7,31-7,25 (m, 4H), 7,20 (m, 1H), 6,91 (d, 2H), 4,18 (t, 2H), 3,96 (d, 1H), 3,91 (d, 1H), 3,86 (d, 1H), 3,80 (d, 1H), 3,68 (s, 1H), 3,57 (s, 1H), 3,17 (d, 1H), 3,06 (t, 2H), 3,04 (d, 1H), 2,89 (dd, 1H), 2,79 (dd, 1H), 1,99 (s, 2H) ppm;
- 15 ácido 4-[[[(1S,4S)-5-[3-(4-fenoxifenil)propil]-2,5-diazabicyclo[2.2.1]hept-2-il]metil]benzoico; ¹H RMN (300 MHz, Piridina-*d*₅) δ 8,49 (d, 2H), 7,60 (d, 2H), 7,34 (dd, 2H), 7,26 (d, 2H), 7,11 (d, 2H), 7,09 (dd, 1H), 7,08 (d, 2H), 3,79 (d, 1H), 3,70 (d, 1H), 3,26 (s, 1H), 3,23 (s, 1H), 2,84 (d, 1H), 2,81 (d, 1H), 2,69 (t, 2H), 2,66 (dd, 1H), 2,62 (m, 1H), 2,60 (dd, 1H), 2,46 (dt, 1H), 1,80 (m, 2H), 1,66 (m, 2H) ppm;
- 20 ácido 4-[[[(1S,4S)-5-[[4-(4-clorofenoxi)fenil]metil]-2,5-diazabicyclo[2.2.1]hept-2-il]metil]benzoico; ¹H RMN (300 MHz, Piridina-*d*₅) δ 8,50 (d, 2H), 7,60 (d, 2H), 7,50 (d, 2H), 7,35 (d, 2H), 7,11 (d, 2H), 7,02 (d, 2H), 3,80 (d, 1H), 3,76 (d, 1H), 3,71 (d, 1H), 3,66 (d, 1H), 3,26 (s, 1H), 3,24 (s, 1H), 2,87 (d, 2H), 2,63 (dd, 1H), 2,61 (dd, 1H), 1,69 (s, 2H) ppm;
- ácido 4-[[[(1S,4S)-5-[2-(4-fenoxifenil)etil]-2,5-diazabicyclo[2.2.1]hept-2-il]metil]benzoico; ¹H RMN (300 MHz, Piridina-*d*₅) δ 8,47 (d, 2H), 7,60 (d, 2H), 7,34 (dd, 2H), 7,29 (d, 2H), 7,09 (d, 2H), 7,09 (dd, 1H), 7,10 (d, 2H), 3,79 (d, 1H), 3,70 (d, 1H), 3,29 (s, 1H), 3,23 (s, 1H), 2,60 (dd, 1H), 2,91-2,68 (m, 7H), 1,68 (d, 1H), 1,63 (d, 1H) ppm;
- 25 ácido 4-[[[(1S,4S)-5-[[4-(2-fenoxietotoxi)fenil]metil]-2,5-diazabicyclo[2.2.1]hept-2-il]metil]benzoico; ¹H RMN (300 MHz, CD₃OD) δ 7,91 (d, 2H), 7,38 (d, 2H), 7,32 (d, 2H), 7,27 (dd, 2H), 6,96 (d, 2H), 6,96 (d, 2H), 6,93 (dd, 1H), 4,31 (s, 4H), 3,84 (d, 1H), 3,79 (d, 1H), 3,76 (d, 1H), 3,71 (d, 1H), 3,44 (s, 1H), 3,41 (s, 1H), 2,98 (d, 1H), 2,97 (d, 1H), 2,73 (dd, 1H), 2,70 (dd, 1H), 1,85 (m, 2H) ppm;
- 30 ácido 4-[[[(1S,4S)-5-[[4-(4-bromofenoxi)fenil]metil]-2,5-diazabicyclo[2.2.1]hept-2-il]metil]benzoico; ¹H RMN (300 MHz, CD₃OD) δ 7,92 (d, 2H), 7,47 (d, 2H), 7,40 (d, 2H), 7,39 (d, 2H), 6,97 (d, 2H), 6,91 (d, 2H), 3,87 (d, 1H), 3,82 (d, 1H), 3,80 (d, 1H), 3,75 (d, 1H), 3,45 (s, 2H), 3,00 (d, 2H), 2,99 (d, 1H), 2,74 (dd, 2H), 1,87 (m, 2H) ppm;
- ácido 4-[[[(1S,4S)-5-[2-[4-(4-clorofenil)metil]fenoxi]etil]-2,5-diazabicyclo[2.2.1]hept-2-il]metil]benzoico; ¹H RMN (300 MHz, Piridina-*d*₅) δ 8,45 (d, 2H), 7,59 (d, 2H), 7,32 (d, 2H), 7,17 (d, 2H), 7,15 (d, 2H), 7,04 (d, 2H), 4,10 (t, 2H), 3,84 (s, 2H), 3,76 (d, 1H), 3,69 (d, 1H), 3,33 (s, 1H), 3,21 (s, 1H), 3,00 (dt, 1H), 2,92 (d, 1H), 2,89 (dt, 1H), 2,80 (d, 1H), 2,77 (dd, 1H), 2,60 (dd, 1H), 1,67 (d, 1H), 1,64 (d, 1H) ppm;
- 35 ácido 4-[[[(1S,4S)-5-[2-[4-(4-fluorofenil)metil]fenoxi]etil]-2,5-diazabicyclo[2.2.1]hept-2-il]metil]benzoico; ¹H RMN (300 MHz, Piridina-*d*₅) δ 8,46 (d, 2H), 7,59 (d, 2H), 7,19 (dd, 2H), 7,17 (d, 2H), 7,07 (dd, 2H), 7,04 (d, 2H), 4,09 (t, 2H), 3,86 (s, 2H), 3,76 (d, 1H), 3,69 (d, 1H), 3,32 (s, 1H), 3,21 (s, 1H), 2,99 (dt, 1H), 2,91 (d, 1H), 2,88 (dt, 1H), 2,80 (d, 1H), 2,77 (dd, 1H), 2,60 (dd, 1H), 1,67 (d, 1H), 1,63 (d, 1H) ppm;
- 40 ácido 4-[[[(1S,4S)-5-[[4-(2'-fluoro[1,1'-bifenil]-4-il)oxi]fenil]metil]-2,5-diazabicyclo[2.2.1]hept-2-il]metil]benzoico; ¹H RMN (300 MHz, CD₃OD) δ 7,93 (d, 2H), 7,52 (dd, 2H), 7,46 (dd, 1H), 7,40 (d, 2H), 7,38 (d, 2H), 7,34 (m, 1H), 7,22 (dd, 1H), 7,06 (dd, 1H), 7,04 (d, 2H), 7,01 (d, 2H), 3,83 (d, 1H), 3,78 (d, 1H), 3,76 (d, 1H), 3,72 (d, 1H), 3,40 (s, 1H), 3,39 (s, 1H), 2,97 (d, 2H), 2,70 (dd, 2H), 1,83 (m, 2H) ppm;
- 45 ácido 4-[[[(1S,4S)-5-[[4-[4-(3-furanil)fenoxi]fenil]metil]-2,5-diazabicyclo[2.2.1]hept-2-il]metil]benzoico; ¹H RMN (300 MHz, CD₃OD) δ 7,92 (d, 2H), 7,85 (s, 1H), 7,54 (dd, 1H), 7,53 (d, 2H), 7,39 (d, 4H), 6,99 (d, 2H), 6,98 (d, 2H), 6,77 (dd, 1H), 3,89 (d, 1H), 3,85 (d, 1H), 3,80 (d, 1H), 3,77 (d, 1H), 3,49 (s, 1H), 3,47 (s, 1H), 3,02 (d, 2H), 2,77 (dd, 1H), 2,75 (dd, 1H), 1,89 (m, 2H) ppm;
- ácido 4-[[[(1S,4S)-5-[[4-[4-(trifluorometil)fenoxi]fenil]metil]-2,5-diazabicyclo[2.2.1]hept-2-il]metil]benzoico; ¹H RMN (300 MHz, CD₃OD) δ 7,93 (d, 2H), 7,64 (d, 2H), 7,47 (d, 2H), 7,41 (d, 2H), 7,10 (d, 2H), 7,06 (d, 2H), 3,97 (d, 1H), 3,93 (d, 1H), 3,87 (d, 1H), 3,83 (d, 1H), 3,58 (s, 2H), 3,10 (d, 1H), 3,08 (d, 1H), 2,83 (dd, 2H), 1,97 (m, 2H) ppm;
- 50 ácido 4-[[[(1S,4S)-5-[[4-(4-acetilfenoxi)fenil]metil]-2,5-diazabicyclo[2.2.1]hept-2-il]metil]benzoico;
- ácido 4-[[[(1S,4S)-5-[[4-[4-(3-tienil)fenoxi]fenil]metil]-2,5-diazabicyclo[2.2.1]hept-2-il]metil]benzoico; ¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7,84 (d, 2H), 7,79 (dd, 1H), 7,71 (d, 2H), 7,62 (dd, 1H), 7,51 (dd, 1H), 7,35 (d, 2H), 7,35 (d, 2H), 7,02 (d, 2H), 6,97 (d, 2H), 3,75 (d, 1H), 3,71 (d, 1H), 3,66 (d, 1H), 3,62 (d, 1H), 3,25 (s, 2H), 2,71 (d, 2H), 2,58 (dd, 2H), 1,66 (s, 2H) ppm;

- ácido 4-[[[(1S,4S)-5-[[4-[4-(3,5-dimetil-4-isoxazolil)fenoxi]fenil]metil]-2,5-diazabicyclo[2.2.1]hept-2-il]metil]benzoico;
- ácido 4-[[[(1S,4S)-5-[[3-fluoro-4-fenoxifenil]metil]-2,5-diazabicyclo[2.2.1]hept-2-il]metil]benzoico;
- 5 ácido 4-[[[(1S,4S)-5-[[3-(2-feniletoksi)fenil]metil]-2,5-diazabicyclo[2.2.1]hept-2-il]metil]benzoico; ¹H RMN (300 MHz, CD₃OD) δ 7,91 (d, 2H), 7,37 (d, 2H), 7,32-7,25 (m, 4H), 7,21 (dd, 1H), 6,93 (d, 1H), 7,20 (m, 1H), 6,97 (s, 1H), 6,81 (d, 1H), 4,18 (t, 2H), 3,84 (d, 1H), 3,77 (d, 1H), 3,75 (d, 1H), 3,69 (d, 1H), 3,39 (s, 2H), 3,06 (t, 2H), 2,96 (d, 1H), 2,95 (d, 1H), 2,69 (dd, 2H), 1,83 (s, 2H) ppm;
- ácido 4-[[[(1S,4S)-5-[[4-fluoro-2-fenoxifenil]metil]-2,5-diazabicyclo[2.2.1]hept-2-il]metil]benzoico;
- 10 ácido 4-[[[(1S,4S)-5-[[3-fenoxifenil]metil]-2,5-diazabicyclo[2.2.1]hept-2-il]metil]benzoico; ¹H RMN (300 MHz, CD₃OD) δ 7,91 (d, 2H), 7,35 (d, 2H), 7,34 (dd, 2H), 7,30 (dd, 1H), 7,11 (d, 1H), 7,10 (dd, 1H), 7,03 (m, 1H), 6,98 (d, 2H), 6,87 (d, 1H), 3,79 (d, 1H), 3,76 (d, 1H), 3,72 (d, 1H), 3,67 (d, 1H), 3,33 (s, 2H), 2,91 (d, 1H), 2,88 (d, 1H), 2,67 (dd, 1H), 2,63 (dd, 1H), 1,79 (d, 1H), 1,78 (d, 1H) ppm;
- 15 ácido 4-[[[(1S,4S)-5-[[2-fluoro-4-fenoxifenil]metil]-2,5-diazabicyclo[2.2.1]hept-2-il]metil]benzoico; ¹H RMN (300 MHz, CD₃OD) δ 7,92 (d, 2H), 7,44 (dd, 1H), 7,39 (dd, 2H), 7,38 (d, 2H), 7,17 (dd, 1H), 7,03 (d, 2H), 6,77 (dd, 1H), 6,69 (dd, 1H), 3,86 (d, 1H), 3,81 (d, 1H), 3,78 (d, 1H), 3,73 (d, 1H), 3,42 (s, 2H), 3,02 (d, 1H), 2,97 (d, 1H), 2,74 (dd, 1H), 2,73 (dd, 1H), 1,86 (d, 1H), 1,83 (d, 1H) ppm;
- 20 ácido 4-[[[(1S,4S)-5-[[1,1'-bifenil]-4-ilmetil]-2,5-diazabicyclo[2.2.1]hept-2-il]metil]benzoico; ¹H RMN (300 MHz, CD₃OD) δ 7,93 (d, 2H), 7,61 (d, 2H), 7,61 (d, 2H), 7,48 (d, 2H), 7,43 (dd, 2H), 7,40 (d, 2H), 7,32 (dd, 1H), 3,97 (d, 2H), 3,88 (d, 1H), 3,87 (d, 1H), 3,61 (s, 1H), 3,59 (s, 1H), 3,11 (d, 2H), 2,86 (dd, 1H), 2,83 (dd, 1H), 1,98 (s, 2H) ppm;
- 25 ácido 4-[[[(1S,4S)-5-[[4-fenoxifenil]metil]-2,5-diazabicyclo[2.2.1]hept-2-il]metil]bencenoacético; ¹H RMN (300 MHz, CD₃OD) δ 7,37 (d, 2H), 7,34 (dd, 2H), 7,30 (s, 4H), 7,11 (dd, 1H), 6,97 (d, 2H), 6,94 (d, 2H), 3,88 (d, 1H), 3,85 (d, 1H), 3,80 (d, 1H), 3,75 (d, 1H), 3,57 (s, 1H), 3,53 (s, 1H), 3,47 (s, 2H), 3,07 (d, 1H), 3,03 (d, 1H), 2,80 (dd, 1H), 2,77 (dd, 1H), 1,93 (s, 2H) ppm;
- 30 ácido 4-[[[(1S,4S)-5-[[4-(2-fenoxietoxi)fenil]metil]-2,5-diazabicyclo[2.2.1]hept-2-il]metil]bencenoacético; ¹H RMN (300 MHz, CD₃OD) δ 7,32 (d, 2H), 7,29 (s, 4H), 7,27 (dd, 2H), 6,96 (d, 2H), 6,96 (d, 2H), 6,93 (dd, 1H), 4,31 (s, 4H), 3,85 (d, 1H), 3,84 (d, 1H), 3,77 (d, 1H), 3,75 (d, 1H), 3,53 (s, 2H), 3,46 (s, 2H), 3,04 (d, 1H), 3,03 (d, 1H), 2,78 (dd, 2H), 1,92 (s, 2H) ppm;
- 35 ácido 4-[[[(1S,4S)-5-[[4-(2-feniletoksi)fenil]metil]-2,5-diazabicyclo[2.2.1]hept-2-il]metil]bencenoacético; ¹H RMN (300 MHz, CD₃OD) δ 7,38-7,15 (m, 5H), 7,27 (s, 4H), 7,25 (d, 2H), 6,86 (d, 2H), 4,16 (t, 2H), 3,74 (d, 1H), 3,70 (d, 1H), 3,67 (d, 1H), 3,63 (d, 1H), 3,45 (s, 2H), 3,34 (s, 2H), 3,04 (t, 2H), 2,91 (d, 1H), 2,90 (d, 1H), 2,64 (dd, 2H), 1,78 (s, 2H) ppm;
- 4-[[[(1S,4S)-5-[[4-[4-(2-tiazolil)fenoxi]fenil]metil]-2,5-diazabicyclo[2.2.1]hept-2-il]metil]benzoato de metilo; ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,00 (m, 4H), 7,80 (d, 1H), 7,55 (d, 1H), 7,50 (m, 4H), 7,10 (m, 4H), 4,20 (m, 1H), 4,10 (m, 2H), 4,00 (m, 2H), 3,84 (m, 1H), 3,40 (d, 1H), 3,25 (m, 1H), 3,10 (m, 1H), 3,00 (m, 1H), 2,20 (s, 2H) ppm; y
- 40 4-[[[(1S,4S)-5-[[4-[4-(2-tiazolil)fenoxi]fenil]metil]-2,5-diazabicyclo[2.2.1]hept-2-il]metil]benzoato de metilo; ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 8,00 (d, 2H), 7,90 (d, 2H), 7,80 (d, 1H), 7,45 (d, 2H), 7,35 (d, 2H), 7,30 (d, 1H), 7,05 (m, 4H), 3,90 (s, 3H), 3,80 (m, 4H), 3,30 (d, 2H), 2,86 (m, 2H), 2,70 (m, 2H), 1,80 (s, 2H) ppm;
- hexahidro-4-[[4-(fenilmetoxi)fenil]metil]-1*H*-1,4-diazepina-1-acetato de metilo; ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 7,43 (d, 2H), 7,38 (dd, 2H), 7,31 (dd, 1H), 7,25 (d, 2H), 6,92 (d, 2H), 5,04 (s, 2H), 3,70 (s, 3H), 3,58 (s, 2H), 3,41 (s, 2H), 2,86 (m, 2H), 2,84 (m, 2H), 2,69 (m, 4H), 1,81 (m, 2H) ppm;
- hexahidro-4-[[4-(fenilmetoxi)fenil]metil]-1*H*-1,4-diazepina-1-butanoato de etilo;
- 45 hexahidro-δ-oxo-4-[[4-(fenilmetoxi)fenil]metil]-1*H*-1,4-diazepina-1-butanosulfonamida; ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): δ 7,43 (d, 2H), 7,38 (dd, 2H), 7,32 (dd, 1H), 7,22 (d, 2H), 6,93 / 6,92 (d, 2H), 5,31 (s, 2H), 5,05 / 5,04 (s, 2H), 3,61 (m, 2H), 3,56 / 3,55 (s, 2H), 3,48 (m, 2H), 3,21 (m, 2H), 2,53 / 2,50 (t, 2H), 2,64 (m, 2H), 2,59 (m, 2H), 2,21 (m, 2H), 1,83 (m, 2H) ppm;
- 50 hexahidro-1-[[4-(fenilmetoxi)fenil]metil]-4-[2-(fenilsulfonil)etil]-1*H*-1,4-diazepina; ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 7,91 (d, 2H), 7,64 (dd, 1H), 7,55 (dd, 2H), 7,44 (d, 2H), 7,38 (dd, 2H), 7,32 (dd, 1H), 7,20 (d, 2H), 6,92 (d, 2H), 5,05 (s, 2H), 3,51 (s, 2H), 3,28 (m, 2H), 2,95 (m, 2H), 2,62 (m, 2H), 2,57 (m, 4H), 2,52 (m, 2H), 1,66 (m, 2H) ppm;
- ácido 4-[[hexahidro-4-[[4-(fenilmetoxi)fenil]metil]-1*H*-1,4-diazepin-1-il]metil]benzoico; ¹H RMN (300 MHz, CD₃OD) δ

- 7,90 (d, 2H), 7,43 (d, 2H), 7,36 (dd, 2H), 7,33 (d, 2H), 7,29 (dd, 1H), 7,24 (d, 2H), 6,94 (d, 2H), 5,07 (s, 2H), 3,67 (s, 2H), 3,58 (s, 2H), 2,74 (m, 4H), 2,70 (m, 4H), 1,80 (m, 2H) ppm;
- 5 ácido 4-[[hexahidro-4-[(4-fenoxifenil)metil]-1*H*-1,4-diazepin-1-il]metil]benzoico; ¹H RMN (300 MHz, CD₃OD) δ 7,98 (d, 2H), 7,42 (d, 2H), 7,41 (d, 2H), 7,33 (dd, 2H), 7,11 (dd, 1H), 6,96 (d, 2H), 6,93 (d, 2H), 3,96 (s, 2H), 3,87 (s, 2H), 3,06 (m, 2H), 3,04 (m, 2H), 2,94 (m, 2H), 2,92 (m, 2H), 1,99 (m, 2H) ppm;
- ácido 4-[[hexahidro-4-[3-(4-(fenilmetil)fenoxi)propil]-1*H*-1,4-diazepin-1-il]metil]benzoico; ¹H RMN (300 MHz, CD₃OD) δ 7,92 (d, 2H), 7,37 (d, 2H), 7,23 (dd, 2H), 7,15 (d, 2H), 7,14 (dd, 1H), 7,09 (d, 2H), 6,83 (d, 2H), 4,03 (t, 2H), 3,88 (s, 2H), 3,79 (s, 2H), 3,27 (m, 2H), 3,17 (m, 4H), 2,90 (m, 2H), 2,84 (m, 2H), 2,12 (m, 2H), 2,01 (m, 2H) ppm;
- 10 ácido 4-[[4-[[4-(4-fluorofenoxi)fenil]metil]hexahidro-1*H*-1,4-diazepin-1-il]metil]benzoico; ¹H RMN (300 MHz, CD₃OD) δ 7,93 (d, 2H), 7,38 (d, 2H), 7,38 (d, 2H), 7,11 (dd, 2H), 7,02 (dd, 2H), 6,95 (d, 2H), 3,89 (s, 2H), 3,88 (s, 2H), 3,04-2,87 (m, 8H), 1,97 (m, 2H) ppm;
- ácido 4-[[hexahidro-4-[[4-{4-(1*H*-pirrol-1-il)fenoxi]fenil]metil]-1*H*-1,4-diazepin-1-il]metil]benzoico; ¹H RMN (300 MHz, CD₃OD) δ 7,91 (d, 2H), 7,35 (d, 4H), 7,46 (d, 2H), 7,13 (t, 2H), 7,07 (d, 2H), 6,98 (d, 2H), 6,27 (t, 2H), 3,75 (s, 2H), 3,72 (s, 2H), 2,82 (m, 4H), 2,79 (s, 4H), 1,87 (m, 2H) ppm;
- 15 ácido 4-[[hexahidro-4-[[4-[(*RS*)-2-hidroxi-2-feniletoksi]fenil]metil]-1*H*-1,4-diazepin-1-il]metil]benzoico; ¹H RMN (300 MHz, CD₃OD) δ 7,93 (d, 2H), 7,45 (d, 2H), 7,39-7,24 (m, 3H), 7,36 (d, 2H), 7,32 (d, 2H), 6,92 (d, 2H), 5,01 (t, 1 H), 4,06 (d, 2H), 3,91 (s, 2H), 3,78 (s, 2H), 3,04 (m, 2H), 2,97 (m, 2H), 2,83 (m, 4H), 1,94 (m, 2H) ppm;
- ácido 4-[[hexahidro-4-[[4-(2-feniletil)fenil]metil]-1*H*-1,4-diazepin-1-il]metil]benzoico; ¹H RMN (300 MHz, CD₃OD) δ 7,93 (d, 2H), 7,38 (d, 2H), 7,29 (d, 2H), 7,24-7,08 (m, 5H), 7,13 (d, 2H), 3,91 (s, 2H), 3,83 (s, 2H), 3,02 (m, 2H), 2,95 (m, 2H), 2,89 (s, 4H), 2,88 (m, 4H), 1,95 (m, 2H) ppm;
- 20 ácido 4-[[hexahidro-4-[[4-(2-feniletoksi)fenil]metil]-1*H*-1,4-diazepin-1-il]metil]benzoico; ¹H RMN (300 MHz, CD₃OD) δ 7,92 (d, 2H), 7,36 (d, 2H), 7,31 (d, 2H), 7,29-7,15 (m, 5H), 6,90 (d, 2H), 4,16 (t, 2H), 3,93 (s, 2H), 3,78 (s, 2H), 3,06 (m, 2H), 3,04 (t, 2H), 3,00 (m, 2H), 2,84 (m, 4H), 1,95 (m, 2H) ppm;
- ácido 4-[[hexahidro-4-[[4-(2-fenoxietoksi)fenil]metil]-1*H*-1,4-diazepin-1-il]metil]benzoico; ¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7,85 (d, 2H), 7,35 (d, 2H), 7,22 (d, 2H), 7,30 (dd, 2H), 6,95 (dd, 1 H), 6,92 (d, 2H), 6,98 (d, 2H), 4,29 (s, 4H), 3,64 (s, 2H), 3,53 (s, 2H), 2,64 (m, 2H), 2,63 (m, 2H), 2,58 (s, 4H), 1,69 (m, 2H) ppm;
- 25 ácido 4-[[hexahidro-4-[3-(4-fenoxifenil)propil]-1*H*-1,4-diazepin-1-il]metil]benzoico; ¹H RMN (300 MHz, CD₃OD) δ 7,92 (d, 2H), 7,37 (d, 2H), 7,33 (dd, 2H), 7,21 (d, 2H), 7,09 (dd, 1H), 6,94 (d, 2H), 6,91 (d, 2H), 3,77 (s, 2H), 3,29 (m, 2H), 3,20 (m, 2H), 3,05 (m, 2H), 2,88 (m, 2H), 2,82 (t, 2H), 2,67 (t, 2H), 2,01 (m, 2H), 1,99 (m, 2H) ppm;
- 30 ácido 4-[[hexahidro-4-[2-(4-fenoxifenil)etil]-1*H*-1,4-diazepin-1-il]metil]benzoico; ¹H RMN (300 MHz, CD₃OD) δ 7,99 (d, 2H), 7,29 (d, 2H), 7,32 (dd, 2H), 7,14 (d, 2H), 7,07 (dd, 1H), 6,96 (d, 2H), 6,91 (d, 2H), 3,77 (s, 2H), 3,12 (m, 4H), 3,01 (m, 2H), 2,91 (m, 4H), 2,84 (m, 2H), 2,02 (m, 2H) ppm;
- ácido 4-[[4-[[4-(4-bromofenoxi)fenil]metil]hexahidro-1*H*-1,4-diazepin-1-il]metil]benzoico; ¹H RMN (300 MHz, CD₃OD) δ 7,92 (d, 2H), 7,48 (d, 2H), 7,39 (d, 2H), 7,38 (d, 2H), 6,98 (d, 2H), 6,91 (d, 2H), 3,84 (s, 2H), 3,82 (s, 2H), 2,93 (m, 2H), 2,91 (m, 2H), 2,89 (s, 4H), 1,93 (m, 2H) ppm;
- 35 ácido 4-[[hexahidro-4-[[4-[(4'-metoxi[1,1'-bifenil]-4-il)oxi]fenil]metil]-1*H*-1,4-diazepin-1-il]metil]benzoico;
- ácido 4-[[4-[[4-[(4'-fluoro[1,1'-bifenil]-4-il)oxi]fenil]metil]-hexahidro-1*H*-1,4-diazepin-1-il]metil]benzoico;
- ácido 4-[[4-[[4-[(2'-fluoro[1,1'-bifenil]-4-il)oxi]fenil]metil]-hexahidro-1*H*-1,4-diazepin-1-il]metil]benzoico; ¹H RMN (300 MHz, CD₃OD) δ 7,93 (d, 2H), 7,54 (dd, 2H), 7,47 (dd, 1H), 7,41 (d, 2H), 7,38 (d, 2H), 7,35 (m, 1 H), 7,24 (dd, 1H), 7,17 (m, 1H), 7,07 (d, 2H), 7,04 (d, 2H), 3,88 (s, 2H), 3,87 (s, 2H), 2,98 (m, 2H), 2,96 (m, 2H), 2,93 (m, 4H), 1,96 (m, 2H) ppm;
- 40 ácido 4-[[4-[[4-[(3-furanil)fenoxi]fenil]metil]-hexahidro-1*H*-1,4-diazepin-1-il]metil]benzoico; ¹H RMN (300 MHz, CD₃OD) δ 7,91 (d, 2H), 7,85 (s, 1H), 7,54 (d, 2H), 7,54 (dd, 1 H), 7,36 (d, 4H), 7,00 (d, 2H), 6,97 (d, 2H), 6,78 (dd, 1 H), 3,78 (s, 2H), 3,76 (s, 2H), 2,87 (m, 2H), 2,85 (m, 2H), 2,82 (s, 4H), 1,89 (m, 2H) ppm;
- 45 ácido 4-[[hexahidro-4-[[4-[(3-tienil)fenoxi]fenil]metil]-1*H*-1,4-diazepin-1-il]metil]benzoico; ¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7,85 (d, 2H), 7,81 (dd, 1H), 7,72 (d, 2H), 7,63 (dd, 1H), 7,53 (dd, 1H), 7,35 (d, 2H), 7,33 (d, 2H), 7,03 (d, 2H), 6,99 (d, 2H), 3,65 (s, 2H), 3,59 (s, 2H), 2,66 (m, 4H), 2,82 (s, 4H), 1,72 (m, 2H) ppm;
- ácido 4-[[4-[[4-[(4'-ciano[1,1'-bifenil]-4-il)oxi]fenil]metil]-hexahidro-1*H*-1,4-diazepin-1-il]metil]benzoico;
- ácido 4-[[hexahidro-4-[[4-[(1,1-dimetiletil)fenoxi]fenil]metil]-1*H*-1,4-diazepin-1-il]metil]benzoico;
- 50 ácido 4-[[4-[[4-[(1,3-benzodioxol-5-il)oxi]fenil]metil]-hexahidro-1*H*-1,4-diazepin-1-il]metil]benzoico; ¹H RMN (300 MHz,

CD₃OD) δ 7,92 (d, 2H), 7,37 (d, 2H), 7,34 (d, 2H), 6,91 (d, 2H), 6,79 (d, 1 H), 6,56 (d, 1 H), 6,47 (dd, 1 H), 5,96 (s, 2H), 3,81 (s, 4H), 2,96-2,81 (m, 8H), 1,92 (m, 2H) ppm;

ácido 4-[[4-[[4-((2,3-dihidro-2,2,3,3-tetrafluoro-1,4-benzodioxin-6-il)oxi)fenil]metil]hexahidro-1*H*-1,4-diazepin-1-il]metil]benzoico;

5 ácido 4-[[hexahidro-4-[[4-[(trifluorometil)fenoxi]fenil]metil]-1*H*-1,4-diazepin-1-il]metil]benzoico; ¹H RMN (300 MHz, CD₃OD) δ 7,92 (d, 2H), 7,63 (d, 2H), 7,42 (d, 2H), 7,36 (d, 2H), 7,09 (d, 2H), 7,05 (d, 2H), 3,77 (s, 2H), 3,74 (s, 2H), 2,84 (m, 4H), 2,80 (s, 4H), 1,88 (m, 2H) ppm;

10 ácido 4-[[4-[[4-(2,4-difluorofenoxi)fenil]metil]hexahidro-1*H*-1,4-diazepin-1-il]metil]benzoico; ¹H RMN (300 MHz, CD₃OD) δ 7,92 (d, 2H), 7,38 (d, 2H), 7,36 (d, 2H), 7,17 (ddd, 1H), 7,14 (ddd, 1H), 6,98 (dddd, 1 H), 6,91 (d, 2H), 3,86 (s, 2H), 3,84 (s, 2H), 2,95 (m, 2H), 2,91 (m, 2H), 2,90 (s, 4H), 1,94 (m, 2H) ppm;

ácido 4-[[4-[[4-(3,4-difluorofenoxi)fenil]metil]hexahidro-1*H*-1,4-diazepin-1-il]metil]benzoico; ¹H RMN (300 MHz, CD₃OD) δ 7,93 (d, 2H), 7,42 (d, 2H), 7,39 (d, 2H), 7,25 (ddd, 1H), 7,00 (d, 2H), 6,93 (ddd, 1H), 6,79 (dddd, 1 H), 3,89 (s, 2H), 3,87 (s, 2H), 2,96 (m, 2H), 2,95 (m, 2H), 2,93 (s, 4H), 1,96 (m, 2H) ppm;

15 ácido 4-[[hexahidro-4-[[4-(3,4,5-trifluorofenoxi)fenil]metil]-1*H*-1,4-diazepin-1-il]metil]benzoico; ¹H RMN (300 MHz, CD₃OD) δ 7,92 (d, 2H), 7,43 (d, 2H), 7,38 (d, 2H), 7,03 (d, 2H), 6,75 (m, 2H), 3,82 (s, 2H), 3,78 (s, 2H), 2,89 (m, 2H), 2,87 (m, 2H), 2,85 (s, 4H), 1,91 (m, 2H) ppm;

ácido 4-[[4-[[4-(4-clorofenoxi)fenil]metil]hexahidro-1*H*-1,4-diazepin-1-il]metil]benzoico; ¹H RMN (300 MHz, CD₃OD) δ 7,91 (d, 2H), 7,35 (d, 4H), 7,33 (d, 2H), 6,96 (d, 4H), 3,72 (s, 2H), 3,68 (s, 2H), 2,80 (m, 4H), 2,76 (s, 4H), 1,85 (m, 2H) ppm;

20 ácido 4-[[4-[[4-[(1,1'-bifenil)-4-iloxi]fenil]metil]hexahidro-1*H*-1,4-diazepin-1-il]metil]benzoico; ¹H RMN (300 MHz, CD₃OD) δ 7,91 (d, 2H), 7,61 (d, 2H), 7,59 (d, 2H), 7,42 (dd, 2H), 7,35 (d, 4H), 7,34 (dd, 1H), 7,06 (d, 2H), 6,99 (d, 2H), 3,72 (s, 2H), 3,69 (s, 2H), 2,81 (m, 2H), 2,79 (m, 2H), 2,77 (s, 4H), 1,85 (m, 2H) ppm;

25 ácido 4-[[hexahidro-4-[[4-(2,3,4-trifluorofenoxi)fenil]metil]-1*H*-1,4-diazepin-1-il]metil]benzoico; ¹H RMN (300 MHz, CD₃OD) δ 7,91 (d, 2H), 7,36 (d, 2H), 7,35 (d, 2H), 7,12 (dddd, 1H), 6,95 (d, 2H), 6,92 (m, 1 H), 3,73 (s, 2H), 3,68 (s, 2H), 2,79 (m, 4H), 2,76 (s, 4H), 1,85 (m, 2H) ppm;

ácido 4-[[4-[[4-(4-acetilfenoxi)fenil]metil]hexahidro-1*H*-1,4-diazepin-1-il]metil]benzoico; ¹H RMN (300 MHz, CD₃OD) δ 8,00 (d, 2H), 7,91 (d, 2H), 7,42 (d, 2H), 7,35 (d, 2H), 7,05 (d, 2H), 7,02 (d, 2H), 3,73 (s, 2H), 3,71 (s, 2H), 2,81 (m, 4H), 2,77 (s, 4H), 2,57 (s, 3H), 1,86 (m, 2H) ppm;

30 ácido 4-[[4-[[4-[(2-oxazolil)fenoxi]fenil]metil]hexahidro-1*H*-1,4-diazepin-1-il]metil]benzoico; ¹H RMN (300 MHz, CD₃OD) δ 7,99 (d, 2H), 7,94 (d, 2H), 7,94 (d, 1H), 7,44 (d, 2H), 7,39 (d, 2H), 7,26 (d, 1 H), 7,07 (d, 2H), 7,05 (d, 2H), 3,92 (s, 4H), 3,01 (m, 2H), 2,98 (m, 2H), 2,97 (m, 4H), 1,98 (m, 2H) ppm;

ácido 4-[[4-[[4-[(2-(4-fluorofenil)etoxi)fenil]metil]hexahidro-1*H*-1,4-diazepin-1-il]metil]benzoico; ¹H RMN (400 Mz, DMSO-d₆) δ 7,86 (d, 2H), 7,37 (d, 2H), 7,33 (dd, 2H), 7,17 (d, 2H), 7,10 (tt, 2H), 6,83 (d, 2H), 4,11 (t, 2H), 3,63 (s, 2H), 3,52 (s, 2H), 2,98 (t, 2H), 2,61 (t, 4H); 2,56 (s, 4H), 1,67 (t, 2H) ppm;

35 ácido 4-[[hexahidro-4-[[2-(4-fenoxifenoxi)etil]-1*H*-1,4-diazepin-1-il]metil]benzoico; ¹H RMN (400 Mz, DMSO-d₆) δ 7,98(d, 2H), 7,58 (d, 2H), 7,35 (t, 2H), 7,06 (t, 1H), 7,00 (s, 4H), 6,90 (d, 2H), 4,24 (tbr, 4H), 3,80/3,00 (mbr, 10H), 2,05 (sbr, 2H) ppm;

40 ácido 4-[[hexahidro-4-[[3-[[4-[(trifluorometil)fenoxi]fenoxi]propil]-1*H*-1,4-diazepin-1-il]metil]benzoico; ¹H RMN (400 Mz, CD₃OD) δ 8,08 (d, 2H), 7,62 (d, 2H), 7,58 (d, 2H), 7,06 (s, 4H), 7,00 (d, 2H), 4,45 (s, 2H), 4,38 (mbr, 2H), 3,92 (mbr, 2H), 3,76-3,62 (mbr, 6H), 3,42 (mbr, 2H), 2,33 (sbr, 2H) ppm;

ácido 4-[[hexahidro-4-[[4-(fenilmetoxi)fenil]metil]-1*H*-1,4-diazepin-1-il]metil]benzoico; ¹H RMN (300 MHz, CD₃OD) δ 7,90 (d, 2H), 7,43 (d, 2H), 7,36 (dd, 2H), 7,33 (d, 2H), 7,29 (dd, 1H), 7,24 (d, 2H), 6,94 (d, 2H), 5,07 (s, 2H), 3,67 (s, 2H), 3,58 (s, 2H), 2,74 (m, 4H), 2,70 (m, 4H), 1,80 (m, 2H) ppm;

ácido 4-[[hexahidro-7-oxo-4-[[4-fenoxifenil]metil]-1*H*-1,4-diazepin-1-il]metil]benzoico;

45 ácido 4-[[hexahidro-5-oxo-4-[[4-fenoxifenil]metil]-1*H*-1,4-diazepin-1-il]metil]benzoico;

ácido 3-[[hexahidro-4-[[4-(fenoxifenil)metil]-1*H*-1,4-diazepin-1-il]metil]benzoico; ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ 7,90 (s, 1H), 7,79 (d, 1H), 7,51 (d, 1 H), 7,40 (dd, 1H), 7,38 (dd, 2H), 7,32 (d, 2H), 7,12 (dd, 1H), 6,99 (d, 2H), 6,94 (d, 2H), 3,66 (s, 2H), 3,59 (s, 2H), 2,66 (m, 4H), 2,61 (s, 4H), 1,72 (m, 2H) ppm; y

50 ácido 3-[[hexahidro-4-[[4-(fenilmetoxi)fenil]metil]-1*H*-1,4-diazepin-1-il]metil]benzoico; ¹H RMN (300 MHz, CD₃OD) δ 7,99 (s, 1H), 7,91 (d, 1H), 7,49 (d, 1 H), 7,40 (d, 2H), 7,40 (d, 2H), 7,39 (dd, 1H), 7,34 (dd, 2H), 7,28 (dd, 1 H), 7,01 (d, 2H), 5,07 (s, 2H), 4,10 (s, 2H), 3,87 (s, 2H), 3,22 (m, 2H), 3,15 (m, 2H), 2,96 (m, 2H), 2,92 (m, 2H), 2,04 (m, 2H)

ppm;

4-[[hexahidro-4-[(4-fenoxifenil)metil]-1*H*-1,4-diazepin-1-il]metil]- α,α -dimetilbencenometanol;4-[[hexahidro-4-[(4-fenoxifenil)metil]-1*H*-hexahidro-1*H*-diazepin-1-il]metil]benzonitrilo;(E)-4-[[hexahidro-4-[(4-fenoxifenil)metil]-1*H*-hexahidro-1*H*-diazepin-1-il]metil]benzaldehído oxima;

- 5 1-[4-[[hexahidro-4-[(4-fenoxifenil)metil]-1*H*-1,4-diazepin-1-il]metil]fenil]etanona; ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 7,91 (d, 2H), 7,45 (d, 2H), 7,33 (dd, 2H), 7,29 (d, 2H), 7,09 (dd, 1H), 7,00 (d, 2H), 6,95 (d, 2H), 3,70 (s, 2H), 3,62 (s, 2H), 2,74 (m, 2H), 2,73 (m, 2H), 2,67 (s, 4H), 2,59 (s, 3H), 1,81 (m, 2H) ppm;

- 10 *N*-[2-[[hexahidro-4-[(4-fenilmetoxi)fenil]metil]-1*H*-1,4-diazepin-1-il]metil]fenil]acetamida; ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 11,01 (s, 1H), 8,28 (d, 1H), 7,44 (d, 2H), 7,39 (dd, 2H), 7,33 (dd, 1H), 7,28 (dd, 1H), 7,24 (d, 2H), 7,05 (d, 1H), 6,98 (dd, 1H), 6,93 (d, 2H), 5,06 (s, 2H), 3,68 (s, 2H), 3,58 (s, 2H), 2,16 (s, 3H), 2,72 (m, 4H), 2,66 (s, 4H), 1,83 (m, 2H) ppm;

N-[4-[[hexahidro-4-[(4-fenilmetoxi)fenil]metil]-1*H*-1,4-diazepin-1-il]metil]fenil]acetamida;2-amino-*N*-[3-[[hexahidro-4-[(4-fenilmetoxi)fenil]metil]-1*H*-1,4-diazepin-1-il]metil]fenil]acetamida;

- 15 2-amino-*N*-[2-[[hexahidro-4-[(4-fenilmetoxi)fenil]metil]-1*H*-1,4-diazepin-1-il]metil]fenil]acetamida; ^1H RMN (300 MHz, CD_3OD) δ 8,10 (d, 1H), 7,42 (d, 2H), 7,35 (dd, 2H), 7,28 (dd, 1H), 7,23 (dd, 1H), 7,22 (d, 2H), 7,14 (d, 1H), 7,03 (dd, 1H), 6,94 (d, 2H), 5,04 (s, 2H), 3,64 (s, 2H), 3,57 (s, 2H), 3,40 (s, 2H), 2,75 (m, 2H), 2,71 (m, 2H), 2,65 (m, 4H), 1,81 (m, 2H) ppm;

- 20 2-(acetilamino)-*N*-[2-[[hexahidro-4-[(4-fenilmetoxi)fenil]metil]-1*H*-1,4-diazepin-1-il]metil]fenil]acetamida; ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 11,39 (s, 1H), 8,21 (d, 1H), 7,44 (d, 2H), 7,38 (dd, 2H), 7,32 (dd, 1H), 7,28 (dd, 1H), 7,23 (d, 2H), 7,07 (d, 1H), 7,00 (dd, 1H), 6,92 (d, 2H), 6,49 (m, 1H), 5,05 (s, 2H), 4,08 (d, 2H), 3,69 (s, 2H), 3,58 (s, 2H), 2,73 (m, 2H), 2,71 (m, 2H), 2,66 (m, 4H), 2,07 (s, 3H), 1,83 (m, 2H) ppm;

- 25 *N*-[2-[[hexahidro-4-[(4-fenilmetoxi)fenil]metil]-1*H*-1,4-diazepin-1-il]metil]fenil]-5-metil-2-tiofenocarboxamida; ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 11,35 (s, 1H), 8,36 (d, 1H), 7,55 (d, 1H), 7,44 (d, 2H), 7,39 (dd, 2H), 7,32 (dd, 1H), 7,31 (dd, 1H), 7,23 (d, 2H), 7,10 (d, 1H), 7,00 (dd, 1H), 6,92 (d, 2H), 6,77 (d, 1H), 5,05 (s, 2H), 3,74 (s, 2H), 3,58 (s, 2H), 2,79 (m, 2H), 2,72 (m, 6H), 2,54 (s, 3H), 1,85 (m, 2H) ppm;

N-[4-[[hexahidro-4-[(4-fenilmetoxi)fenil]metil]-1*H*-1,4-diazepin-1-il]metil]fenil]-2-metil-3-piridinacarboxamida; ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 8,57 (dd, 1H), 7,75 (d, 1H), 7,63 (s, 1H), 7,55 (d, 2H), 7,43 (d, 2H), 7,38 (dd, 2H), 7,35 (d, 2H), 7,32 (dd, 1H), 7,25 (d, 2H), 7,19 (dd, 4,6 Hz, 1H), 6,92 (d, 2H), 5,05 (s, 2H), 3,63 (s, 2H), 3,58 (s, 2H), 2,71 (m, 4H), 2,71 (s, 3H), 2,66 (s, 4H), 1,79 (m, 2H) ppm;

- 30 *N*-[3-[[hexahidro-4-[(4-fenilmetoxi)fenil]metil]-1*H*-1,4-diazepin-1-il]metil]fenil]-*N'*-(2-hidroxi-etil)urea; ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 7,98 (s, 1H), 7,42 (d, 2H), 7,37 (dd, 2H), 7,31 (dd, 1H), 7,29 (s, 1H), 7,22 (d, 1H), 7,20 (d, 2H), 7,13 (dd, 1H), 6,90 (d, 2H), 6,88 (d, 1H), 6,09 (t, 1H), 5,02 (s, 2H), 3,60 (t, 2H), 3,52 (s, 2H), 3,51 (s, 2H), 3,30 (dt, 2H), 2,66 (m, 4H), 2,62 (s, 4H), 1,73 (m, 2H) ppm;

- 35 *N*-[3-[[hexahidro-4-[(4-fenilmetoxi)fenil]metil]-1*H*-1,4-diazepin-1-il]metil]fenil]-*N'*-(3-hidroxi-propil)urea; ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 7,59 (s, 1H), 7,42 (d, 2H), 7,38 (dd, 2H), 7,32 (dd, 1H), 7,26 (s, 1H), 7,22 (d, 2H), 7,22 (d, 1H), 7,16 (dd, 1H), 6,94 (d, 1H), 6,91 (d, 2H), 5,96 (t, 1H), 5,03 (s, 2H), 3,64 (t, 2H), 3,55 (s, 2H), 3,54 (s, 2H), 3,34 (dt, 2H), 2,68 (m, 4H), 2,63 (s, 4H), 1,75 (m, 2H), 1,64 (m, 2H) ppm;

- 40 *N*-[3-[[hexahidro-4-[(4-fenilmetoxi)fenil]metil]-1*H*-1,4-diazepin-1-il]metil]fenil]-*N'*-[3-(1*H*-imidazol-1-il)propil]urea; ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 8,07 (s, 1H), 7,43 (s, 1H), 7,42 (d, 2H), 7,37 (dd, 2H), 7,34 (s, 1H), 7,31 (dd, 1H), 7,21 (d, 2H), 7,21 (d, 1H), 7,16 (dd, 1H), 7,02 (s, 1H), 6,96 (d, 1H), 6,90 (d, 2H), 6,90 (s, 1H), 6,15 (t, 1H), 5,02 (s, 2H), 3,93 (t, 2H), 3,55 (s, 2H), 3,54 (s, 2H), 3,14 (td, 2H), 2,67 (m, 4H), 2,62 (s, 4H), 1,91 (m, 2H), 1,74 (m, 2H) ppm;

- 45 *N*-[3-[[hexahidro-4-[(4-fenilmetoxi)fenil]metil]-1*H*-1,4-diazepin-1-il]metil]fenil]-*N'*-[2-(1*H*-imidazol-4-il)etil]urea; ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 8,35 (s, 1H), 7,30 (s, 1H), 7,41 (d, 2H), 7,36 (dd, 2H), 7,34 (s, 1H), 7,32 (dd, 1H), 7,18 (d, 2H), 7,15 (d, 1H), 7,10 (dd, 1H), 6,89 (d, 2H), 6,87 (d, 1H), 6,64 (s, 1H), 6,11 (t, 1H), 5,01 (s, 2H), 3,51 (s, 2H), 3,49 (s, 2H), 3,40 (m, 2H), 2,67 (m, 2H), 2,65 (m, 4H), 2,61 (s, 4H), 1,71 (m, 2H) ppm;

N-[3-[[hexahidro-4-[(4-fenilmetoxi)fenil]metil]-1*H*-1,4-diazepin-1-il]metil]fenil]-*N'*-[3-(4-morfolinil)propil]urea; ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 7,43 (d, 2H), 7,38 (dd, 2H), 7,31 (dd, 1H), 7,26 (s, 1H), 7,23 (d, 2H), 7,23 (d, 1H), 7,21 (s, 1H), 7,19 (dd, 1H), 7,00 (d, 1H), 6,91 (d, 2H), 5,78 (m, 1H), 5,04 (s, 2H), 3,60 (m, 4H), 3,57 (s, 2H), 3,56 (s, 2H), 3,28 (m, 2H), 2,69 (m, 4H), 2,64 (s, 4H), 2,38 (m, 2H), 2,37 (m, 4H), 1,76 (m, 2H), 1,66 (m, 2H) ppm;

- 50 *N*-[4-[[hexahidro-4-[(4-fenilmetoxi)fenil]metil]-1*H*-1,4-diazepin-1-il]metil]fenil]-*N'*-(2-hidroxi-etil)urea; ^1H RMN (300 MHz, CD_3OD) δ 7,41 (d, 2H), 7,36 (d, 2H), 7,34 (dd, 2H), 7,28 (dd, 1H), 7,24 (d, 2H), 7,22 (d, 2H), 6,94 (d, 2H), 5,03 (s, 2H), 3,64 (t, 2H), 3,63 (s, 4H), 3,33 (t, 2H), 2,78 (m, 4H), 2,74 (s, 4H), 1,83 (m, 2H) ppm;

- N*-[4-[[hexahidro-4-[[4-(fenilmetoxi)fenil]metil]-1*H*-1,4-diazepin-1-il]metil]fenil]-*N'*-(3-hidroxiopropil)urea; ¹H RMN (300 MHz, CD₃OD) δ 7,43 (d, 2H), 7,37 (dd, 2H), 7,35 (d, 2H), 7,30 (dd, 1H), 7,26 (d, 2H), 7,23 (d, 2H), 6,95 (d, 2H), 5,05 (s, 2H), 3,65 (t, 2H), 3,64 (s, 4H), 3,32 (t, 2H), 2,79 (m, 4H), 2,74 (s, 4H), 1,83 (m, 2H), 1,75 (m, 2H) ppm;
- 5 *N*-[4-[[hexahidro-4-[[4-(fenilmetoxi)fenil]metil]-1*H*-1,4-diazepin-1-il]metil]fenil]-*N'*-[3-(1*H*-imidazol-1-il)propil]urea; ¹H RMN (300 MHz, CD₃OD) δ 7,66 (s, 1H), 7,40 (d, 2H), 7,37 (d, 2H), 7,34 (dd, 2H), 7,29 (dd, 1H), 7,24 (d, 2H), 7,22 (d, 2H), 7,13 (s, 1H), 6,95 (s, 1H), 6,93 (d, 2H), 5,03 (s, 2H), 4,06 (t, 2H), 3,66 (s, 4H), 3,18 (t, 2H), 2,80 (m, 4H), 2,75 (s, 4H), 1,98 (m, 2H), 1,84 (m, 2H) ppm;
- 10 *N*-[4-[[hexahidro-4-[[4-(fenilmetoxi)fenil]metil]-1*H*-1,4-diazepin-1-il]metil]fenil]-*N'*-[2-(1*H*-imidazol-4-il)etil]urea; ¹H RMN (300 MHz, CD₃OD) δ 7,58 (s, 1H), 7,40 (d, 2H), 7,35 (d, 2H), 7,34 (dd, 2H), 7,30 (dd, 1H), 7,27 (d, 2H), 7,22 (d, 2H), 6,86 (s, 1H), 6,95 (d, 2H), 5,04 (s, 2H), 3,72 (s, 2H), 3,71 (s, 2H), 3,45 (t, 2H), 2,86 (m, 4H), 2,82 (s, 4H), 2,79 (t, 2H), 1,82 (m, 2H) ppm;
- 15 *N*-[2-[[hexahidro-4-[[4-(fenilmetoxi)fenil]metil]-1*H*-1,4-diazepin-1-il]metil]fenil]-*N'*-[3-(1*H*-imidazol-1-il)propil]urea; ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 10,21 (s, 1H), 7,99 (d, 1H), 7,42 (d, 2H), 7,42 (s, 1H), 7,38 (dd, 2H), 7,31 (dd, 1H), 7,22 (dd, 1H), 7,20 (d, 2H), 7,00 (d, 1H), 6,91 (d, 2H), 6,88 (dd, 1H), 6,75 (s, 1H), 5,67 (m, 1H), 5,03 (s, 2H), 3,62 (s, 2H), 3,54 (s, 2H), 3,52 (m, 2H), 2,82 (t, 2H), 2,65 (m, 4H), 2,62 (s, 4H), 1,74 (m, 2H) ppm;
- 20 *N*-[2-[[hexahidro-4-[[4-(fenilmetoxi)fenil]metil]-1*H*-1,4-diazepin-1-il]metil]fenil]-*N'*-[3-(4-morfolinil)propil]urea; ¹H RMN (300 MHz, CD₃OD) δ 9,99 (s, 1H), 8,01 (d, 1H), 7,43 (d, 2H), 7,38 (dd, 2H), 7,32 (dd, 1H), 7,24 (dd, 1H), 7,22 (d, 2H), 7,02 (d, 1H), 6,93 (d, 2H), 6,89 (dd, 1H), 5,36 (t, 1H), 5,05 (s, 2H), 3,67 (s, 2H), 3,65 (m, 4H), 3,58 (s, 2H), 3,32 (td, 2H), 2,69 (m, 4H), 2,66 (s, 4H), 2,44 (m, 2H), 2,41 (m, 4H), 1,79 (m, 2H), 1,72 (m, 2H) ppm;
- 25 3-amino-*N*-[2-[[hexahidro-4-[[4-(fenilmetoxi)fenil]metil]-1*H*-1,4-diazepin-1-il]metil]fenil]propanamida; ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 11,00 (s, 1H), 8,26 (d, 1H), 7,44 (d, 2H), 7,39 (dd, 2H), 7,32 (dd, 1H), 7,27 (dd, 1H), 7,23 (d, 2H), 7,05 (d, 1H), 6,97 (dd, 1H), 6,92 (d, 2H), 5,05 (s, 2H), 3,67 (s, 2H), 3,57 (s, 2H), 3,09 (t, 2H), 2,72 (m, 2H), 2,71 (m, 2H), 2,65 (s, 4H), 2,50 (t, 2H), 1,82 (m, 2H) ppm;
- 30 *N*-[2-[[hexahidro-4-[[4-(fenilmetoxi)fenil]metil]-1*H*-1,4-diazepin-1-il]metil]fenil]-*N'*-(2-hidroxietil)urea; ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 10,39 (s, 1H), 8,01 (d, 1H), 7,43 (d, 2H), 7,39 (dd, 2H), 7,32 (dd, 1H), 7,24 (dd, 1H), 7,22 (d, 2H), 7,01 (d, 1H), 6,93 (d, 2H), 6,89 (dd, 1H), 5,53 (t, 1H), 5,05 (s, 2H), 3,72 (t, 2H), 3,67 (s, 2H), 3,60 (s, 2H), 3,38 (dt, 2H), 2,68 (m, 8H), 1,78 (m, 2H) ppm;
- 35 2-amino-*N*-[2-[[hexahidro-4-[[4-(fenilmetoxi)fenil]metil]-1*H*-1,4-diazepin-1-il]metil]fenil]-2-metilpropanamida; ¹H RMN (300 MHz, CD₃OD) δ 8,06 (d, 1H), 7,43 (d, 2H), 7,36 (dd, 2H), 7,32 (dd, 1H), 7,26 (dd, 1H), 7,23 (d, 2H), 7,16 (d, 1H), 7,03 (dd, 1H), 6,94 (d, 2H), 5,06 (s, 2H), 3,63 (s, 2H), 3,59 (s, 2H), 2,82-2,61 (m, 8H), 1,82 (m, 2H), 1,40 (s, 6H) ppm;
- 40 2-amino-*N*-[4-[[hexahidro-4-[[4-(fenilmetoxi)fenil]metil]-1*H*-1,4-diazepin-1-il]metil]fenil]acetamida; ¹H RMN (300 MHz, CD₃OD) δ 7,53 (d, 2H), 7,42 (d, 2H), 7,36 (dd, 2H), 7,32 (dd, 1H), 7,28 (d, 2H), 7,23 (d, 2H), 6,94 (d, 2H), 5,06 (s, 2H), 3,60 (s, 2H), 3,57 (s, 2H), 3,41 (s, 2H), 2,73 (m, 4H), 2,68 (s, 4H), 1,79 (m, 2H) ppm;
- 45 (S)-α-amino-*N*-[4-[[hexahidro-4-[[4-(fenilmetoxi)fenil]metil]-1*H*-1,4-diazepin-1-il]metil]fenil]bencenopropanamida; ¹H RMN (300 MHz, CD₃OD) δ 7,43 (d, 2H), 7,43 (d, 2H), 7,36 (dd, 2H), 7,33-7,17 (m, 5H), 7,32 (dd, 1H), 7,27 (d, 2H), 7,24 (d, 2H), 6,94 (d, 2H), 5,06 (s, 2H), 3,67 (dd, 1H), 3,60 (s, 2H), 3,59 (s, 2H), 3,07 (dd, 1H), 2,90 (dd, 1H), 2,73 (m, 4H), 2,69 (s, 4H), 1,80 (m, 2H) ppm;
- 50 2-(acetilamino)-*N*-[4-[[hexahidro-4-[[4-(fenilmetoxi)fenil]metil]-1*H*-1,4-diazepin-1-il]metil]fenil]acetamida; ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 8,83 (s, 1H), 7,48 (d, 2H), 7,43 (d, 2H), 7,38 (dd, 2H), 7,32 (dd, 1H), 7,28 (d, 2H), 7,24 (d, 2H), 6,91 (d, 2H), 6,75 (t, 1H), 5,04 (s, 2H), 4,12 (d, 2H), 3,60 (s, 2H), 3,58 (s, 2H), 2,71 (m, 2H), 2,70 (m, 2H), 2,65 (s, 4H), 2,09 (s, 3H), 1,78 (m, 2H) ppm;
- 2-(dimetilamino)-*N*-[4-[[hexahidro-4-[[4-(fenilmetoxi)fenil]metil]-1*H*-1,4-diazepin-1-il]metil]fenil]acetamida;
- N*-(2-aminoetil)-*N'*-[2-[[hexahidro-4-[[4-(fenilmetoxi)fenil]metil]-1*H*-1,4-diazepin-1-il]metil]fenil]urea; ¹H RMN (300 MHz, CD₃OD) δ 7,83 (d, 1H), 7,40 (d, 2H), 7,34 (dd, 2H), 7,27 (dd, 1H), 7,22 (d, 2H), 7,20 (dd, 1H), 7,07 (d, 1H), 6,93 (d, 2H), 6,91 (dd, 1H), 5,02 (s, 2H), 3,58 (s, 2H), 3,56 (s, 2H), 3,26 (t, 2H), 2,76 (t, 2H), 2,67 (m, 2H), 2,64 (s, 4H), 2,63 (m, 2H), 1,75 (m, 2H) ppm;
- ácido (S)-2-amino-5-oxo-5-[[4-[[hexahidro-4-[[4-(fenilmetoxi)fenil]metil]-1*H*-1,4-diazepin-1-il]metil]fenil]amino]pentanoico; ¹H RMN (300 MHz, CD₃OD) δ 7,59 (d, 2H), 7,43 (d, 2H), 7,37 (dd, 2H), 7,36 (d, 4H), 7,30 (dd, 1H), 7,04 (d, 2H), 5,10 (s, 2H), 4,06 (s, 2H), 3,91 (s, 2H), 3,71 (t, 1H), 3,18 (m, 2H), 3,15 (m, 2H), 3,03 (m, 2H), 3,01 (m, 2H), 2,64 (t, 2H), 2,19 (m, 2H), 2,04 (m, 2H) ppm;
- 4-(aminosulfonil)-*N*-[2-[[hexahidro-4-[[4-(fenilmetoxi)fenil]metil]-1*H*-1,4-diazepin-1-il]metil]fenil]butanamida; ¹H RMN (300 MHz, CD₃Cl) δ 11,16 (s, 1H), 8,20 (d, 1H), 7,44 (d, 2H), 7,38 (dd, 2H), 7,32 (dd, 1H), 7,27 (dd, 1H), 7,22 (d, 2H), 7,05 (d, 1H), 6,98 (dd, 1H), 6,93 (d, 2H), 5,05 (s, 2H), 4,92 (s, 2H), 3,68 (s, 2H), 3,59 (s, 2H), 3,23 (t, 1H), 2,71 (m,

4H), 2,66 (s, 4H), 2,56 (t, 2H), 2,28 (m, 2H), 1,82 (m, 2H) ppm;

3-amino-*N*-[4-[[hexahidro-4-[[4-(fenilmetoxi)fenil]metil]-1*H*-1,4-diazepin-1-il]metil]fenil]propanamida; ¹H RMN (300 MHz, CD₃OD) δ 7,52 (d, 2H), 7,43 (d, 2H), 7,36 (dd, 2H), 7,32 (dd, 1H), 7,28 (d, 2H), 7,23 (d, 2H), 6,94 (d, 2H), 5,06 (s, 2H), 3,60 (s, 2H), 3,58 (s, 2H), 3,04 (t, 2H), 2,73 (m, 4H), 2,69 (s, 4H), 2,59 (t, 2H), 1,80 (m, 2H) ppm;

5 (S)-*N*-[4-[[hexahidro-4-[[4-(fenilmetoxi)fenil]metil]-1*H*-1,4-diazepin-1-il]metil]fenil]pirrolidina-2-carboxamida; ¹H RMN (300 MHz, CD₃OD) δ 7,53 (d, 2H), 7,43 (d, 2H), 7,36 (dd, 2H), 7,31 (dd, 1H), 7,28 (d, 2H), 7,23 (d, 2H), 6,93 (d, 2H), 5,06 (s, 2H), 3,75 (dd, 1H), 3,59 (s, 2H), 3,56 (s, 2H), 3,04 (m, 1H), 2,96 (m, 1H), 2,72 (m, 4H), 2,67 (s, 4H), 2,20 (m, 1H), 1,87 (m, 1H), 1,79 (m, 2H), 1,78 (m, 2H) ppm;

10 ácido 2-[[3-[[hexahidro-4-[[4-(fenilmetoxi)fenil]metil]-1*H*-1,4-diazepin-1-il]metil]fenil]amino]acético; ¹H RMN (300 MHz, CD₃OD) δ 7,40 (d, 2H), 7,34 (dd, 2H), 7,30 (d, 2H), 7,28 (dd, 1H), 7,08 (dd, 1H), 6,96 (d, 2H), 6,62 (s, 1H), 6,60 (d, 1H), 6,57 (d, 1H), 5,04 (s, 2H), 3,85 (s, 2H), 3,79 (s, 2H), 3,66 (s, 2H), 2,98 (m, 2H), 2,96 (m, 2H), 2,92 (s, 4H), 1,93 (m, 2H) ppm;

15 ácido 2-[[4-[[hexahidro-4-[[4-(fenilmetoxi)fenil]metil]-1*H*-1,4-diazepin-1-il]metil]fenil]amino]acético; ¹H RMN (300 MHz, CD₃OD) δ 7,40 (d, 2H), 7,34 (dd, 2H), 7,28 (dd, 1H), 7,25 (d, 2H), 7,14 (d, 2H), 6,95 (d, 2H), 6,57 (d, 2H), 5,04 (s, 2H), 3,95 (s, 2H), 3,68 (s, 2H), 3,66 (s, 2H), 3,15 (m, 2H), 3,05 (m, 2H), 2,81 (m, 4H), 1,94 (m, 2H) ppm;

4-[[hexahidro-4-[[4-(fenilmetoxi)fenil]metil]-1*H*-1,4-diazepin-1-il]metil]bencenometanol;

N-[3-[[hexahidro-4-[[4-(fenilmetoxi)fenil]metil]-1*H*-1,4-diazepin-1-il]metil]fenil]sulfamida; ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 7,52 (d, 1H), 7,43 (d, 2H), 7,42 (s, 1H), 7,39 (dd, 2H), 7,32 (dd, 1H), 7,23 (d, 2H), 7,06 (d, 1H), 6,99 (dd, 1H), 6,92 (d, 2H), 5,05 (s, 2H), 3,73 (s, 2H), 3,56 (s, 2H), 2,76 (m, 2H), 2,71 (m, 2H), 2,64 (s, 4H), 1,85 (m, 2H) ppm;

20 ácido 2-[4-[[hexahidro-4-[[4-(fenilmetoxi)fenil]metil]-1*H*-1,4-diazepin-1-il]metil]fenoxi]acético; ¹H RMN (300 MHz, CD₃OD) δ 7,43 (d, 2H), 7,37 (dd, 2H), 7,33 (d, 2H), 7,32 (dd, 1H), 7,31 (d, 2H), 7,00 (d, 2H), 6,93 (d, 2H), 5,09 (s, 2H), 4,41 (s, 2H), 3,93 (s, 2H), 3,90 (s, 2H), 3,04 (m, 4H), 3,01 (m, 4H), 2,01 (m, 2H) ppm; y

25 ácido 2-[3-[[hexahidro-4-[[4-(fenilmetoxi)fenil]metil]-1*H*-1,4-diazepin-1-il]metil]fenoxi]acético; ¹H RMN (300 MHz, CD₃OD) δ 7,43 (d, 2H), 7,38 (d, 2H), 7,37 (dd, 2H), 7,30 (dd, 1H), 7,22 (dd, 1H), 7,03 (d, 2H), 6,99 (s, 1H), 6,88 (d, 1H), 6,87 (d, 1H), 5,04 (s, 2H), 4,41 (s, 2H), 4,07 (s, 2H), 3,81 (s, 2H), 3,18 (m, 2H), 3,07 (m, 2H), 2,93 (m, 2H), 2,89 (m, 2H), 2,00 (m, 2H) ppm;

ácido 4-[[metil[2-[metil[[4-(fenilmetoxi)fenil]metil]amino]etil]amino]metil]benzoico; ¹H RMN (300 MHz, CD₃OD) δ 7,95 (d, 2H), 7,41 (d, 2H), 7,37 (d, 2H), 7,35 (dd, 2H), 7,34 (d, 2H), 7,28 (dd, 1H), 7,01 (d, 2H), 5,07 (s, 2H), 3,97 (s, 2H), 3,69 (s, 2H), 3,01 (t, 2H), 2,80 (t, 2H), 2,55 (s, 3H), 2,28 (s, 3H) ppm;

30 ácido 4-[[metil[3-[metil[[4-(fenilmetoxi)fenil]metil]amino]propil]amino]metil]benzoico; ¹H RMN (300 MHz, CD₃OD) δ 7,99 (d, 2H), 7,43 (d, 4H), 7,43 (d, 2H), 7,35 (dd, 2H), 7,29 (dd, 1H), 7,04 (d, 2H), 5,09 (s, 2H), 4,18 (s, 2H), 3,91 (s, 2H), 3,10 (m, 2H), 2,81 (m, 2H), 2,71 (s, 3H), 2,45 (s, 3H), 2,09 (m, 2H) ppm;

35 ácido 4-[[metil[3-[metil[[4-(2-fenoxietoxi)fenil]metil]amino]propil]amino]metil]benzoico; ¹H RMN (300 MHz, CD₃OD) δ 7,92 (d, 2H), 7,29 (d, 2H), 7,27 (dd, 2H), 7,24 (d, 2H), 6,96 (d, 2H), 6,96 (d, 2H), 6,93 (dd, 1H), 4,31 (s, 4H), 3,60 (s, 2H), 3,58 (s, 2H), 2,53 (m, 2H), 2,46 (m, 2H), 2,30 (s, 3H), 2,24 (s, 3H), 1,79 (m, 2H) ppm;

ácido 4-[[metil[2-[metil[[4-(2-feniletoxi)fenil]metil]amino]etil]amino]metil]benzoico; ¹H RMN (300 MHz, CD₃OD) δ 7,94 (d, 2H), 7,35 (d, 2H), 7,32-7,24 (m, 4H), 7,29 (d, 2H), 7,19 (m, 1H), 6,93 (d, 2H), 4,17 (t, 2H), 3,90 (s, 2H), 3,67 (s, 2H), 3,05 (t, 2H), 2,96 (m, 2H), 2,76 (m, 2H), 2,50 (s, 3H), 2,29 (s, 3H) ppm;

40 ácido 4-[[metil[3-[metil[[4-(2-feniletoxi)fenil]metil]amino]propil]amino]metil]benzoico; ¹H RMN (300 MHz, CD₃OD) δ 7,94 (d, 2H), 7,32-7,22 (m, 4H), 7,28 (d, 2H), 7,26 (d, 2H), 7,17 (m, 1H), 6,88 (d, 2H), 4,13 (t, 2H), 3,79 (s, 2H), 3,60 (s, 2H), 3,03 (t, 2H), 2,72 (m, 2H), 2,51 (m, 2H), 2,42 (s, 3H), 2,24 (s, 3H), 1,85 (m, 2H) ppm;

ácido 4-[[metil[2-[metil[[4-(2-fenoxietoxi)fenil]metil]amino]etil]amino]metil]benzoico; ¹H RMN (300 MHz, CD₃OD) δ 7,92 (d, 2H), 7,30 (d, 2H), 7,27 (dd, 2H), 7,22 (d, 2H), 6,96 (d, 2H), 6,95 (d, 2H), 6,93 (dd, 1H), 4,31 (s, 4H), 3,57 (s, 2H), 3,54 (s, 2H), 2,60 (m, 4H), 2,25 (s, 3H), 2,23 (s, 3H) ppm;

45 ácido 4-[[metil[3-[metil[[4-[4-(2-oxazolil)fenoxi]fenil]metil]amino]propil]amino]metil]benzoico; ¹H RMN (300 MHz, CD₃OD) δ 7,99 (d, 2H), 7,94 (d, 2H), 7,94 (d, 1H), 7,37 (d, 2H), 7,32 (d, 2H), 7,26 (d, 1H), 7,08 (d, 2H), 7,05 (d, 2H), 3,72 (s, 4H), 2,64 (m, 2H), 2,62 (m, 2H), 2,36 (s, 3H), 2,35 (s, 3H), 1,86 (m, 2H) ppm;

ácido 4-[[[4-[[4-(fenoxifenil)metil]amino]ciclohexil]amino]metil]benzoico;

50 ácido 4-[[metil[2,2-dimetil-3-[[[4-[4-(2-oxazolil)fenoxi]fenil]metil]amino]propil]amino]metil]benzoico; ¹H RMN (300 MHz, CD₃OD) δ 8,00 (d, 2H), 7,95 (d, 1H), 7,89 (d, 2H), 7,36 (d, 2H), 7,21 (d, 2H), 7,27 (d, 1H), 7,10 (d, 2H), 7,03 (d, 2H), 4,09 (s, 2H), 3,68 (s, 2H), 3,01 (s, 2H), 2,72 (s, 2H), 2,30 (s, 3H), 1,07 (s, 6H) ppm;

- ácido 4-[[metil[2,2-dimetil-3-[metil[[4-(2-fenoxietoxi)fenil]metil]amino]propil]amino]metil]-benzoico; ¹H RMN (300 MHz, CD₃OD) δ 7,95 (d, 2H), 7,25 (m, 7H), 6,96 (d, 2H), 6,94 (d, 2H), 4,30 (s, 4H), 3,90 (s, 2H), 3,74 (s, 2H), 2,84 (s, 2H), 2,63 (s, 2H), 2,56 (s, 3H), 2,36 (s, 3H), 1,02 (s, 6H) ppm;
- 5 ácido 4-[[metil[2,2-dimetil-3-[metil[[4-[4-(2-oxazolil)fenoxi]fenilmetil]amino]propil]amino]metil]benzoico; ¹H RMN (300 MHz, CD₃OD) δ 7,99 (d, 2H), 7,96 (d, 2H), 7,95 (d, 1H), 7,37 (d, 2H), 7,32 (d, 2H), 7,26 (d, 1H), 7,08 (d, 2H), 7,04 (d, 2H), 3,80 (s, 2H), 3,83 (s, 2H), 2,71 (s, 2H), 2,66 (s, 2H), 2,48 (s, 3H), 2,41 (s, 3H), 1,02 (s, 6H) ppm;
- ácido 4-[[metil[2,2-dimetil-3-[metil[[4-(2-feniletoxi)fenil]metil]amino]propil]amino]metil]-benzoico; ¹H RMN (300 MHz, CD₃OD) δ 7,96 (d, 2H), 7,26 (m, 8H), 7,18 (m, 1H), 6,90 (d, 2H), 4,18 (t, 2H), 3,96 (s, 2H), 3,74 (s, 2H), 3,06 (t, 2H), 2,91 (s, 2H), 2,64 (s, 2H), 2,62 (s, 3H), 2,36 (s, 3H), 1,03 (s, 6H) ppm;
- 10 *N*-[2-[[[4-(fenilmetoxi)fenil]metil]amino]etil]-4-(1*H*-imidazol-1-il)benzamida;
- ácido 4-[[[4-(4-bromofenoxi)fenil]metil][2-(1-pirrolidinil)etil]amino]metil]benzoico; ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7,96 (d, 2H), 7,59 (m, 4H), 7,45 (d, 2H), 7,17 (d, 2H), 6,92 (d, 2H), 3,72 (m, 4H), 3,61 (sbr, 2H), 3,37 (t, 2H), 3,21 (sbr, 2H), 2,72 (m, 2H), 1,86 (sbr, 4H) ppm;
- 15 (2-aminoetil)[(4-fenoxifenil)metil]carbamato de 1,1-dimetiletilo; ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7,38/7,34 (m, 2H), 7,22 (d, 2H), 7,12/7,09 (m, 1H), 6,98/6,95 (m, 4H), 4,35 (s, 2H), 3,15/3,05 (m, 2H), 2,60 (t, 2H), 1,96 (br s), 1,39/1,36 (m, 9H) ppm;
- N*-[[4-(4-fenoxifenil)metil]-1,2-etanodiamina; ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,99 (br s, 1H), 7,96 (br s, 2H), 7,50 (d, 2H), 7,42 (t, 2H), 7,18 (t, 1H), 7,08 (d, 2H), 7,01 (d, 2H), 4,19 (s, 2H), 3,13 (d, 4H) ppm;
- 20 *N*-[5-[[4-(4-fenoxifenil)metil]pentil]-4-(2*H*-tetrazol-5-il)benzamida; ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,70 (br s, 1H), 8,63 (t, 1H), 8,12 (d, 2H), 8,03 (d, 2H), 7,48 (d, 2H), 7,41 (t, 2H), 7,17 (t, 1H), 7,06 (d, 2H), 7,01 (d, 2H), 4,12 (br s, 2H), 3,29 (q, 2H), 2,91 (brs, 2H), 1,65 (m, 2H), 1,56 (m, 2H), 1,37 (m, 2H) ppm;
- N*-[3-[[4-(4-fenoxifenil)metil]propil]-4-(2*H*-tetrazol-5-il)benzamida; ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,81 (t, 1H), 8,73 (br s, 1H), 8,14 (d, 2H), 8,04 (d, 2H), 7,49 (d, 2H), 7,40 (t, 2H), 7,16 (t, 1H), 7,05 (d, 2H), 7,00 (d, 2H), 4,15 (br s, 2H), 3,37 (q, 2H), 2,99 (br s, 2H), 1,90 (m, 2H) ppm;
- 25 4-[[[2-(4-morfolinil)etil][4-(4-fenoxifenil)metil]amino]metil]benzoato de metilo;
- ácido 4-[[[2-(4-morfolinil)etil][4-(4-fenoxifenil)metil]amino]metil]benzoico;
- N*-[[4-(fenilmetoxi)fenil]metil]-1,2-etanodiamina; ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7,38 (m, 4H), 7,28 (m, 1H), 7,22 (m, 2H), 6,92 (m, 2H), 5,05 (s, 2H), 2,65 (t, 2H), 2,53 (t, 2H), 2,48 (t, 2H) ppm;
- 30 *N*-[[4-[[4-(4-metilfenil)metoxi]fenil]metil]-1,2-etanodiamina; ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7,32 (d, 2H), 7,15 (m, 4H), 6,90 (d, 2H), 5,00 (s, 2H), 2,55 (m, 2H), 2,46 (m, 2H), 2,43 (m, 2H), 2,28 (s, 3H) ppm;
- N*-[[4-(2-naftalenilmetoxi)fenil]metil]-1,2-etanodiamina; ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7,92 (m, 4H), 7,52 (m, 5H), 7,18 (d, 2H), 5,28 (s, 2H), 4,12 (s, 2H), 3,16 (m, 4H) ppm;
- 35 (S)-4-metil-*N*-[[4-(fenilmetoxi)fenil]metil]-1,2-pentanodiamina; ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7,2 (m, 10H), 5,07 (s, 2H), 3,65 (m, 2H), 3,56 (m, 1H), 3,11 (m, 1H), 1,63 (m, 2H), 1,32 (m, 1H), 0,93 (M, 6H) (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7,2 (m, 10H), 5,07 (s, 2H), 3,65 (m, 2H), 3,56 (m, 1H), 3,11 (m, 1H), 1,63 (m, 2H), 1,32 (m, 1H), 0,93 (M, 6H) ppm;
- N*-metil-*N*'-[[4-(fenilmetoxi)fenil]metil]-1,2-etanodiamina; ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7,38 (m, 4H), 7,28 (m, 1H), 7,22 (m, 2H), 6,92 (m, 2H), 5,05 (s, 2H), 3,6 (s, 2H), 2,58 (m, 4H), 2,26 (s, 3H) ppm;
- 40 ácido 3-[[metil[2-[metil[[4-(fenilmetoxi)fenil]metil]amino]etil]amino]metil]benzoico; ¹H RMN (300 MHz, CD₃OD) δ 7,99 (s, 1H), 7,94 (d, 1H), 7,47 (d, 1H), 7,40 (d, 2H), 7,39 (dd, 1H), 7,37 (d, 2H), 7,34 (dd, 2H), 7,28 (dd, 1H), 7,03 (d, 2H), 5,07 (s, 2H), 4,02 (s, 2H), 3,72 (s, 2H), 3,08 (t, 2H), 2,84 (t, 2H), 2,59 (s, 3H), 2,29 (s, 3H) ppm;
- 4-(1*H*-imidazol-1-il)-*N*-[2-[[[4-(4-fenoxifenil)metil]amino]etil]benzamida; ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9,50 (s, 1H), 8,89 (t, 2H), 8,27 (s, 1H), 8,07 (d, 2H), 7,93 (d, 2H), 7,79 (s, 1H), 7,52 (d, 2H), 7,41 (t, 2H), 7,18 (t, 1H), 7,07 (d, 2H), 7,02 (d, 2H), 4,20 (br s, 2H), 3,62 (q, 2H), 3,14 (br s, 2H) ppm;
- 45 4-fluoro-*N*-[2-[[[4-(4-fenoxifenil)metil]amino]etil]benzamida; ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,82 (br s, 1H), 8,69 (t, 1H), 7,92 (m, 2H), 7,51 (d, 2H), 7,41 (t, 2H), 7,32 (t, 2H), 7,18 (t, 1H), 7,06 (d, 2H), 7,01 (d, 2H), 4,19 (br s, 2H), 3,56 (q, 2H), 3,11 (br s, 2H) ppm;
- 4-ciano-*N*-[2-[[[4-(4-fenoxifenil)metil]amino]etil]benzamida; ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,89 (t, 1H), 8,80 (br s, 1H), 8,00 (s, 4H), 7,51 (d, 2H), 7,41 (t, 2H), 7,18 (t, 1H), 7,06 (d, 2H), 7,01 (d, 2H), 4,19 (br s, 2H), 3,60 (q, 2H), 3,13 (br s, 2H) ppm;
- 50 ácido 4-[[[2-[[[4-(4-fenoxifenil)metil]amino]etil]amino]carbonil]benzoico; ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,81 (t, 2H),

- 8,04 (d, 2H), 7,95 (d, 2H), 7,51 (d, 2H), 7,41 (t, 2H), 7,18 (t, 1H), 7,06 (d, 2H), 7,02 (d, 2H), 4,19 (s, 2H), 3,60 (q, 2H), 3,13 (bm, 2H) ppm;
- 5 4-(4-metil-1*H*-imidazol-1-il)-*N*-[2-[[4-fenoxifenil]metil]amino]etil]benzamida; RMN obtenida en mezcla: Isómero principal ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9,47 (s, 1H), 8,92 (bm, 1H), 8,85 (t, 1H), 8,07 (t, 2H), 7,88 (d, 2H), 7,78 (d, 1H), 7,52 (d, 2H), 7,41 (t, 2H), 7,18 (t, 1H), 7,07 (d, 2H), 7,02 (d, 2H), 4,20 (br s, 2H), 3,62 (q, 2H), 3,14 (br s, 2H), 2,33 (d, 3H); Isómero menor: ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9,30 (s, 1H), 8,92 (bm, 1H), 8,85 (t, 1H), 8,07 (t, 2H), 8,02 (brs, 2H), 7,62 (br s, 1H), 7,52 (d, 2H), 7,41 (t, 2H), 7,18 (t, 1H), 7,07 (d, 2H), 7,02 (d, 2H), 4,20 (br s, 2H), 3,62 (q, 2H), 3,14 (br s, 2H), 2,20 (d, 3H) ppm;
- 10 4-(2-metil-1*H*-imidazol-1-il)-*N*-[2-[[4-fenoxifenil]metil]amino]etil]benzamida; ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,90 (t, 2H), 8,08 (d, 2H), 7,92 (d, 1H), 7,80 (d, 1H), 7,76 (d, 2H), 7,52 (d, 2H), 7,41 (t, 2H), 7,18 (t, 1H), 7,07 (d, 2H), 7,02 (d, 2H), 4,21 (br s, 2H), 3,62 (q, 2H), 3,14 (br s, 2H), 2,53 (s, 3H) ppm;
- N*-[2-[[4-fenoxifenil]metil]amino]etil]-4-(2*H*-tetrazol-5-il)benzamida; ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,83 (t, 2H), 8,16 (d, 2H), 8,06 (d, 2H), 7,52 (d, 2H), 7,41 (t, 2H), 7,18 (t, 1H), 7,07 (d, 2H), 7,02 (d, 2H), 4,20 (br s, 2H), 3,62 (q, 2H), 3,14 (br s, 2H) ppm; y
- 15 *N*-[2-[[4-fenoxifenil]metil]amino]etil]-3-(2*H*-tetrazol-5-il)benzamida; ¹H RMN 400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 8,89 (t, 1H), 8,81 (br s, 1H), 8,58 (t, 1H), 8,19 (d, 1H), 8,04 (d, 1H), 7,74 (t, 1H), 7,52 (d, 2H), 7,41 (t, 2H), 7,17 (t, 1H), 7,07 (d, 2H), 7,01 (d, 2H), 4,20 (br s, 2H), 3,63 (q, 2H), 3,15 (br s, 2H) ppm;
- 20 ácido 4-[[4-[[4-(fenilmetoxi)fenil]metil]-1-piperazinil]metil]benzoico; ¹H RMN (300 MHz, CD₃OD) δ 7,90 (d, 2H), 7,43 (d, 2H), 7,36 (dd, 2H), 7,32 (d, 2H), 7,30 (dd, 1H), 7,23 (d, 2H), 6,94 (d, 2H), 5,07 (s, 2H), 3,55 (s, 2H), 3,47 (s, 2H), 2,50 (m, 8H) ppm;
- ácido 4-[[4-[[4-(2-fenoxietoxi)fenil]metil]-1-piperazinil]metil]benzoico; ¹H RMN (300 MHz, CD₃OD) δ 7,90 (d, 2H), 7,31 (d, 2H), 7,27 (dd, 2H), 7,24 (d, 2H), 6,96 (d, 2H), 6,93 (d, 2H), 6,92 (dd, 1H), 4,31 (s, 4H), 3,55 (s, 2H), 3,47 (s, 2H), 2,50 (m, 8H) ppm;
- 25 ácido 4-[[4-[[4-(2-feniletotoxi)fenil]metil]-1-piperazinil]metil]benzoico; ¹H RMN (300 MHz, CD₃OD) δ 7,89 (d, 2H), 7,34-7,26 (m, 4H), 7,31 (d, 2H), 7,20 (d, 2H), 7,20 (m, 1H), 6,86 (d, 2H), 4,17 (t, 2H), 3,54 (s, 2H), 3,45 (s, 2H), 3,05 (t, 2H), 2,49 (m, 8H) ppm;
- ácido 4-[[4-[[4-(2-oxazolil)fenoxi]fenil]metil]-1-piperazinil]metil]benzoico; ¹H RMN (300 MHz, CD₃OD) δ 7,99 (d, 2H), 7,96 (d, 2H), 7,95 (d, 1H), 7,40 (d, 2H), 7,39 (d, 2H), 7,26 (d, 1H), 7,07 (d, 2H), 7,05 (d, 2H), 3,71 (s, 4H), 2,70 (m, 8H) ppm;
- 30 *N*-[2-[[4-[[4-(fenilmetoxi)fenil]metil]-1-piperazinil]metil]fenil]-2-tiofenocarboxamida; ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 11,18 (s, 1H), 8,36 (d, 1H), 7,70 (dd, 1H), 7,52 (dd, 1H), 7,44 (d, 2H), 7,39 (dd, 2H), 7,33 (dd, 2H), 7,23 (d, 2H), 7,13 (d, 1H), 7,12 (dd, 1H), 7,03 (dd, 1H), 6,94 (d, 2H), 5,05 (s, 2H), 3,64 (s, 2H), 3,51 (s, 2H), 2,56 (m, 8H) ppm;
- N*-(2-hidroxi)etil)-*N'*-[2-[[4-[[4-(fenilmetoxi)fenil]metil]-1-piperazinil]metil]fenil]urea; ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 9,63 (s, 1H), 7,90 (d, 1H), 7,43 (d, 2H), 7,38 (dd, 2H), 7,32 (dd, 1H), 7,26 (dd, 1H), 7,21 (d, 2H), 7,06 (d, 1H), 6,94 (dd, 1H), 6,93 (d, 2H), 5,05 (s, 2H), 4,92 (t, 1H), 3,77 (t, 2H), 3,55 (s, 2H), 3,47 (s, 2H), 3,44 (dt, 2H), 2,47 (m, 8H) ppm;
- (*S*)-2-amino-*N*-[3-[[4-[[4-(fenilmetoxi)fenil]metil]-1-piperazinil]metil]fenil]propanamida; ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 9,45 (s, 1H), 7,59 (d, 1H), 7,46 (s, 1H), 7,43 (d, 2H), 7,38 (dd, 2H), 7,32 (dd, 1H), 7,26 (dd, 1H), 7,21 (d, 2H), 7,04 (d, 1H), 6,92 (d, 2H), 5,05 (s, 2H), 3,61 (q, 1H), 3,49 (s, 2H), 3,46 (s, 2H), 2,48 (m, 8H), 1,43 (d, 3H) ppm;
- 40 3-amino-*N*-[3-[[4-[[4-(fenilmetoxi)fenil]metil]-1-piperazinil]metil]fenil]propanamida; ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 9,84 (s, 1H), 7,47 (d, 1H), 7,44 (s, 1H), 7,42 (d, 2H), 7,37 (dd, 2H), 7,31 (dd, 1H), 7,22 (dd, 1H), 7,20 (d, 2H), 7,01 (d, 1H), 6,91 (d, 2H), 5,04 (s, 2H), 3,47 (s, 2H), 3,45 (s, 2H), 3,10 (m, 2H), 2,48 (m, 10H) ppm;
- ácido (*S*)-4-amino-5-oxo-5-[4-[[4-(fenilmetoxi)fenil]metil]-1-piperazinil]pentanoico; ¹H RMN (300 MHz, CD₃OD) δ 7,43 (d, 2H), 7,37 (dd, 2H), 7,30 (dd, 1H), 7,25 (d, 2H), 6,96 (d, 2H), 5,08 (s, 2H), 4,31 (dd, 1H), 3,67-3,54 (m, 4H), 3,51 (s, 2H), 2,50 (m, 2H), 2,46 (m, 2H), 2,40 (m, 2H), 2,00 (m, 1H), 1,89 (m, 1H) ppm;
- 45 δ-oxo-4-[[4-(fenilmetoxi)fenil]metil]-1-piperazinabutananosulfonamida; ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 7,43 (d, 2H), 7,38 (dd, 2H), 7,32 (dd, 1H), 7,21 (d, 2H), 6,93 (d, 2H), 5,36 (s, 2H), 5,05 (s, 2H), 3,59 (m, 2H), 3,45 (s, 2H), 3,44 (m, 2H), 3,20 (t, 2H), 2,50 (t, 2H), 2,41 (m, 2H), 2,39 (m, 2H), 2,18 (m, 2H) ppm;
- ácido 3-[[4-[[4-(fenilmetoxi)fenil]metil]-1-piperazinil]metil]benzoico; ¹H RMN (300 MHz, CD₃OD) δ 7,90 (s, 1H), 7,86 (d, 1H), 7,42 (d, 2H), 7,37 (d, 1H), 7,36 (dd, 2H), 7,31 (dd, 1H), 7,29 (dd, 1H), 7,24 (d, 2H), 6,96 (d, 2H), 5,07 (s, 2H), 3,60 (s, 2H), 3,53 (s, 2H), 2,56 (m, 8H) ppm;
- 50 ácido 4-[[4-[metil[[4-fenoxifenil]metil]amino]-1-piperidinil]metil]benzoico; ¹H RMN (300 MHz, CD₃OD) δ 7,93 (d, 2H), 7,35 (d, 2H), 7,34 (dd, 2H), 7,33 (d, 2H), 7,11 (dd, 1H), 6,97 (d, 2H), 6,94 (d, 2H), 3,70 (s, 2H), 3,63 (s, 2H), 3,05 (d, 2H), 2,63 (m, 1H), 2,29 (s, 3H), 2,13 (dd, 2H), 1,91 (d, 2H), 1,74 (dddd, 2H) ppm;

- ácido 4-[[[4-[metil[2-[4-(fenilmetil)fenoxi]etil]amino]-1-piperidinil]metil]benzoico; ^1H RMN (300 MHz, CD_3OD) δ 7,93 (d, 2H), 7,33 (d, 2H), 7,23 (dd, 2H), 7,15 (d, 2H), 7,13 (dd, 1H), 7,08 (d, 2H), 6,83 (d, 2H), 4,05 (t, 2H), 3,87 (s, 2H), 3,56 (s, 2H), 2,99 (d, 2H), 2,92 (t, 2H), 2,56 (m, 1H), 2,40 (s, 3H), 2,07 (dd, 2H), 1,84 (d, 2H), 1,61 (dddd, 2H) ppm;
- 5 ácido 4-[[[4-[[[4-(4-bromofenoxi)fenil]metil]amino]-1-piperidinil]metil]benzoico; ^1H RMN (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 9,15 (br, 1H), 8,06 (dbr, 2H), 7,62 (m, 3H), 7,57 (d, 2H), 7,16 (d, 2H), 7,02 (dd, 2H), 4,38 (sbr, 1H), 4,22 (sbr, 2H), 3,41 (br, 4H), 3,07 (sbr, 2H), 2,15 (sbr, 2H), 1,83 (sbr, 2H) ppm;
- ácido 4-[[[4-[[[4-(4-bromofenoxi)fenil]metil]metilamino]-1-piperidinil]metil]benzoico; ^1H RMN (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8,01 (d, 2H), 7,60 (d, 2H), 7,57 (dd, 2H), 7,52 (d, 2H), 7,08 (d, 2H), 6,99 (dt, 2H), 4,37 (br, 2H), 4,21 (br, 1H), 3,44 (m, 4H), 2,98 (br, 2H), 2,58 (s, 3H), 2,22 (m, 2H), 2,01 (br, 2H) ppm;
- 10 ácido 4-[[*(RS)*-2-[[[4-(4-bromofenoxi)fenil]metil]metilamino]metil]-1-piperidinil]metil]benzoico; ^1H RMN (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 7,98 (d, 2H), 7,60 (d, 2H), 7,58 (d, 2H), 7,43 (d, 2H), 7,08 (d, 2H), 6,92 (d, 2H), 4,46 (dbr, 2H), 4,21 (dbr, 2H), 3,44 (m, 4H), 2,98 (m, 3H), 2,52 (s, 3H), 1,98 (m, 1H), 1,62 (m, 5H) ppm;
- 15 ácido 4-[[[4-[[[4-(4-bromofenoxi)fenil]metil]((metilamino)carbonil]amino)-1-piperidinil]metil]benzoico; ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 8,05 (d, 2H), 7,60 (d, 2H), 7,45 (d, 2H), 7,22 (d, 2H), 6,98 (d, 2H), 6,82 (d, 2H), 4,43 (s, 2H), 4,35 (s, 2H), 4,24 (t, 1H), 3,46 (d, 2H), 3,11 (t, 2H), 2,70 (s, 3H), 2,03 (qbr, 2H), 1,88 (d, 2H) ppm;
- ácido 4-[[[4-[(4-fenoxifenil)amino]-1-piperidinil]metil]benzoico; ^1H RMN (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 9,78 (sbr, 1H), 8,01 (d, 2H), 7,62 (d, 2H), 7,24 (t, 2H), 6,99 (t, 1H), 6,82 (m, 4H), 6,63 (d, 2H), 4,36 (s, 2H), 6,63 (d, 2H), 4,36 (s, 2H), 3,41 (dbr, 2H), 3,23 (sbr, 1H), 3,08 (sbr, 2H), 2,14 (dbr, 2H), 1,53 (qbr, 2H) ppm;
- ácido 4-[[[4-[metil(4-fenoxifenil)amino]-1-piperidinil]metil]benzoico;
- 20 ácido 4-[[[4-[[[4-(4-clorofenoxi)fenil]amino]-1-piperidinil]metil]benzoico; ^1H RMN (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 10,04 (sbr, 1H), 8,01 (d, 2H), 7,60 (d, 2H), 7,39 (d, 2H), 7,23 (sbr, 2H), 7,13 (d, 2H), 6,96 (d, 2H), 4,34 (s, 2H), 3,57 (tbr, 1H), 3,44 (dbr, 2H), 2,98 (tbr, 2H), 2,09 (dbr, 2H), 1,81 (qbr, 2H) ppm;
- ácido 4-[[[4-[[[4-(2-feniletoksi)fenil]amino]-1-piperidinil]metil]benzoico; ^1H RMN (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 11,0 (s, 1H), 8,00 (m, 2H), 7,70 (m, 2H), 7,30 (m, 4H), 7,20 (m, 1H), 6,80 (m, 4H), 4,30 (m, 2H), 4,10 (m, 2H), 3,40 (m, 5H), 2,95 (m, 3H), 2,05 (m, 2H), 1,85 (m, 2H) ppm;
- 25 ácido 4-[[[4-[[[4-(4-fenoxifenil)metil]amino]-1-piperidinil]metil]benzoico; ^1H RMN (300 MHz, $\text{Piridina}-d_6$) δ 8,47 (d, 2H), 7,55 (d, 2H), 7,49 (d, 2H), 7,35 (dd, 2H), 7,20 (dd, 1H), 7,12 (d, 2H), 7,12 (d, 2H), 3,85 (s, 2H), 3,50 (s, 2H), 2,83 (d, 2H), 2,57 (m, 1H), 2,00 (dd, 2H), 1,91 (d, 2H), 1,56 (dddd, 2H) ppm;
- 30 ácido 4-[[*(S)*-3-[[metil[[4-(4-fenoxifenil)metil]amino]metil]-1-pirrolidinil]metil]benzoico; ^1H RMN (300 MHz, CD_3OD) δ 7,93 (d, 2H), 7,35 (d, 2H), 7,33 (dd, 2H), 7,27 (d, 2H), 7,09 (dd, 1H), 6,96 (d, 2H), 6,92 (d, 2H), 3,73 (d, 1H), 3,71 (d, 1H), 3,49 (d, 1H), 3,45 (d, 1H), 2,90 (dd, 1H), 2,73 (m, 1H), 2,59 (m, 1H), 2,50 (m, 1H), 2,37 (m, 2H), 2,33 (m, 1H), 2,20 (s, 3H), 2,02 (m, 1H), 1,49 (m, 1H) ppm;
- ácido 4-[[*(R)*-3-[[metil[[4-(4-fenoxifenil)metil]amino]metil]-1-pirrolidinil]metil]benzoico;
- 35 ácido 4-[[[3-*exo*]-3-[[[4-(4-bromofenoxi)fenil]metil]metilamino]-8-azabicyclo[3,2,1]oct-8-il]metil]benzoico; ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 8,12 (d, 2H), 7,61 (d, 2H), 7,53 (d, 2H), 7,43 (d, 2H), 7,03 (d, 2H), 6,95 (d, 2H), 4,22 (s, 2H), 4,15 (sbr, 2H), 3,96 (sbr, 2H), 2,64/2,43 (mbr, 8H), 2,34/2,22 (mbr, 4H) ppm;
- ácido 4-[[[4-[[[4-((metilamino)carbonil][2-(4-fenoxifenil)etil]amino)-1-piperidinil]metil]benzoico; ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 8,15 (d, 2H), 7,63 (d, 2H), 7,31 (t, 2H), 7,23 (d, 2H), 7,09 (t, 1H), 6,91 (d, 4H), 4,38 (s, 2H), 4,07 (tt, 1H), 3,50 (dbr, 2H), 3,64 (dbr, 2H), 3,11 (t, 2H), 2,82 (t, 2H), 2,74 (s, 3H), 2,12 (dq, 2H), 1,80 (dbr, 4H) ppm;
- 40 ácido 4-[[[4-[acetil[2-[4-(4-bromofenoxi)fenil]etil]amino]-1-piperidinil]metil]benzoico; ^1H RMN (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 7,98 (dt, 2H), 7,59 (t, 2H), 7,46 (t, 2H), 7,21 (dd, 2H), 6,97 (dd, 2H), 6,92 (dd, 2H), 4,39 (m, 4H), 4,04 (m, 1H), 3,37 (m, 2H), 3,12 (m, 2H), 1,98 (s, 3H), 1,94 (m, 2H), 1,75 (m, 2H) ppm;
- ácido 4-[[*(RS)*-3-[[metil[2-(4-fenoxifenoxi)etil]amino]-1-pirrolidinil]metil]benzoico; ^1H RMN (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 7,97 (d, 2H), 7,56 (dbr, 2H), 7,33 (t, 2H), 7,06 (t, 1H), 6,98 (m, 4H), 6,89 (d, 2H), 4,23 (sbr, 4H), 4,20/3,00 (mbr, 7H), 2,79 (s, 3H), 2,20/2,00 (mbr, 2H) ppm;
- 45 4-[[[4-[[[4-(4-clorofenoxi)fenil]amino]-1-piperidinil]metil]benzoato de metilo;
- 4-[[[4-[[[4-(4-clorofenoxi)fenil]amino]-1-piperidinil]metil]-*N*-(2-hidroxi)etil]benzamida; ^1H RMN (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8,37 (t, 1H), 7,79 (d, 2H), 7,36 (d, 2H), 7,29 (d, 2H), 6,81 (dd, 4H), 6,56 (d, 2H), 5,41 (d, 1H), 4,69 (t, 1H), 3,49 (m, 4H), 3,32 (m, 2H), 3,14 (sbr, 1H), 2,74 (dbr, 2H), 2,06 (tbr, 2H), 1,84 (dbr, 2H), 1,37 (tbr, 2H) ppm;
- 50 *N*-[4-(4-clorofenoxi)fenil]-4-piperidinamina;

- 4-[[4-[[4-(4-clorofenoxi)fenil]amino]-1-piperidinil]metil]-*N*-[2-(dimetilamino)etil]benzamida; ^1H RMN (400 MHz, OMSO- d_6) δ 0,08 (s, 1H), 9,64 (s, 1H), 8,80 (t, 1H), 7,94 (d, 2H), 7,61 (d, 2H), 7,32 (d, 2H), 6,83 (d, 4H), 6,82 (d, 2H), 4,34 (s, 2H), 3,61 (q, 2H), 3,38 (dbr, 2H), 3,27 (m, 3H), 3,06 (m, 2H), 2,82 (s, 6H), 2,11 (dbr, 2H), 1,54 (qbr, 2H) ppm;
- 5 ácido 4-[3-[4-[[4-(4-clorofenoxi)fenil]amino]-1-piperidinil]propil]benzoico; ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7,86 (d, 2H), 7,38 (m, 4H), 6,83 (m, 4H), 6,62 (m, 2H), 3,52 (dbr, 2H), 3,39 (m, 1H), 3,08 (m, 4H), 2,71 (m, 2H), 2,11 (dbr, 2H), 1,96 (m, 2H), 1,56 (qbr, 2H) ppm;
- ácido 4-[[[(3-*exo*)-3-[[4-(4-clorofenoxi)fenil]amino]-8-azabicyclo[3,2,1]oct-8-il]metil]benzoico; ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9,61 (sbr, 1H), 7,98 (d, 2H), 7,69 (d, 2H), 7,36 (d, 2H), 6,84 (m, 4H), 6,58 (d, 2H), 5,79 (sbr, 1H), 4,26 (d, 1H), 3,81 (sbr, 2H), 3,46 (t, 1H), 2,39 (m, 2H), 2,31 (m, 2H), 1,98 (m, 2H) ppm; y
- 10 ácido 4-[2-[4-[[4-(2-oxazolil)fenoxi]fenil]amino]-1-piperidinil]etil]benzoico; ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6 , 120°C) δ 7,92 (m, 5H), 7,39 (d, 2H), 7,22 (s, 1H), 7,04 (d, 2H), 6,93 (m, 4H), 3,61 (m, 3H), 3,39 (m, 2H), 3,24 (m, 2H), 3,14 (m, 2H), 2,18 (dbr, 2H), 1,84 (qbr, 2H) ppm;
- 15 ácido 4-[[[1-[[4-(4-fenoxifenil)metil]piperidin-4-il]amino]metil]benzoico; ^1H RMN (300 MHz, CD₃OD) δ 7,96 (d, 2H), 7,45 (d, 2H), 7,35 (dd, 2H), 7,33 (d, 2H), 7,12 (dd, 1H), 6,98 (d, 2H), 6,96 (d, 2H), 4,16 (s, 2H), 3,62 (s, 2H), 3,08 (m, 1H), 3,06 (d, 2H), 2,21 (dd, 2H), 2,15 (d, 2H), 1,70 (dddd, 2H) ppm;
- ácido 4-[[metil[[*(R)*]-1-[[4-(4-fenoxifenil)metil]-3-pirrolidinil]metil]amino]metil]benzoico;
- 20 ácido 4-[[metil[[*(S)*]-1-[[4-(4-fenoxifenil)metil]-3-pirrolidinil]metil]amino]metil]benzoico; ^1H RMN (300 MHz, CD₃OD) δ 7,89 (d, 2H), 7,37 (d, 2H), 7,35 (dd, 2H), 7,28 (d, 2H), 7,12 (dd, 1H), 6,98 (d, 2H), 6,96 (d, 2H), 3,87 (s, 2H), 3,54 (d, 1H), 3,48 (d, 1H), 3,10 (m, 1H), 2,93 (m, 1H), 2,80 (m, 1H), 2,58 (m, 1H), 2,55 (m, 1H), 2,39 (m, 2H), 2,20 (s, 3H), 2,07 (m, 1H), 1,56 (m, 1H) ppm;
- ácido 4-[[[1-[[4-(4-clorofenoxi)fenil]metil]piperidin-4-il]amino]metil]benzoico; ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7,82 (d, 2H), 7,44 (m, 2H), 7,4 (m, 2H), 7,28 (m, 2H), 6,94 (m, 4H), 3,88 (s, 2H), 3,42 (s, 2H), 2,78 (m, 2H), 2,48 (s, 1H), 1,92 (m, 4H), 1,42 (m, 2H) ppm;
- 25 ácido 4-[[[[*(RS)*]-1-[[4-[2-(4-fluorofenil)etoxi]fenil]metil]-2-piperidinil]metil]metilamino]metil]benzoico; ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7,93 (d, 2H), 7,52 (d, 2H), 7,41 (d, 2H), 7,39 (dt, 2H), 7,18 (t, 2H), 7,03 (d, 2H), 4,22 (m, 3H), 3,04 (m, 3H), 2,26 (sbr, 3H), 2,03 (m, 1H), 1,65 (m, 5H) ppm;
- ácido 4-[[[(3-*exo*)-8-[[4-(4-bromofenoxi)fenil]metil]-8-azabicyclo[3,2,1]oct-3-il]metilamino]metil]benzoico; ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7,92 (dbr, 2H), 7,58 (m, 4H), 7,39 (dbr, 2H), 7,12 (d, 2H), 7,00 (d, 2H), 4,15 (s, 2H), 3,76 (s, 1H), 3,59 (s, 1H), 2,42/2,20 (mbr, 8H), 2,140/2,00 (mbr, 6H) ppm;
- 30 ácido 4-[[[1-[[4-(4-bromofenoxi)fenil]metil]-4-metil-4-piperidinil]metilamino]metil]benzoico; ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8,56 (d, 2H), 8,18 (d, 2H), 8,11 (q, 2H), 8,02 (d, 2H), 7,62 (d, 2H), 7,52 (d, 2H), 5,18 (dbr, 1H), 4,83 (s, 2H), 4,61 (s, 1H), 3,92 (sbr, 2H), 3,74 (sbr, 2H), 3,11 (s, 3H), 2,84 (dbr, 1H), 2,62 (sbr, 3H), 2,09 (s, 3H) ppm;
- 35 ácido 4-[[[1-[[4-(4-bromofenoxi)fenil]metil]-4-piperidinil]metilamino]metil]benzoico; ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7,86 (d, 2H), 7,56 (d, 2H), 7,38 (d, 2H), 7,29 (d, 2H), 6,95 (q, 4H), 3,60 (s, 2H), 3,44 (s, 2H), 2,84 (d, 2H), 2,38 (t, 1H), 1,91 (sbr, 2H), 1,72 (dbr, 2H), 1,51 (qbr, 2H) ppm;
- ácido 4-[[[[*(R)*]-1-[[4-(4-bromofenoxi)fenil]metil]-2-piperidinil]metil]metilamino]metil]benzoico; ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7,84 (d, 2H), 7,50 (dt, 2H), 7,36 (d, 2H), 7,25 (d, 2H), 6,95/6,88 (m, 4H), 4,07 (d, 1H), 3,47 (dd, 2H), 3,23 (d, 1H), 2,63/2,49 (m, 2H), 2,29 (dd, 1H), 2,10 (s, 3H), 2,03 (t, 1H), 1,70/1,66 (m, 1H), 1,52/1,24 (m, 6H) ppm;
- 40 ácido 4-[[metil[[*(R)*]-1-[[4-[4-(2-oxazolil)fenoxi]fenil]metil]-2-piperidinil]metil]amino]metil]-benzoico; ^1H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ 8,00 (dt, 2H), 7,96 (d, 1H), 7,91 (d, 2H), 7,43 (d, 2H), 7,35 (d, 2H), 7,27 (d, 1H), 7,11/7,06 (m, 4H), 4,53 (d, 1H), 3,94 (d, 1H), 3,71 (d, 1H), 3,52 (d, 1H), 3,38/3,34 (m, 1H), 3,09 (dd, 1H), 3,03/2,98 (m, 1H), 2,87/2,82 (m, 1H), 2,39 (dd, 1H), 2,28 (s, 3H), 2,02/1,97 (m, 1H), 1,81/1,56 (m, 5H) ppm;
- 45 ácido 4-[[metil[[*(S)*]-1-[[4-[4-(2-oxazolil)fenoxi]fenil]metil]-2-piperidinil]metil]amino]metil]-benzoico; ^1H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ 8,00 (dt, 2H), 7,96 (d, 1H), 7,91 (d, 2H), 7,43 (d, 2H), 7,35 (d, 2H), 7,27 (d, 1H), 7,11/7,06 (m, 4H), 4,53 (d, 1H), 3,94 (d, 1H), 3,71 (d, 1H), 3,52 (d, 1H), 3,38/3,34 (m, 1H), 3,09 (dd, 1H), 3,03/2,98 (m, 1H), 2,87/2,82 (m, 1H), 2,39 (dd, 1H), 2,28 (s, 3H), 2,02/1,97 (m, 1H), 1,81/1,56 (m, 5H) ppm;
- 50 ácido 4-[[[[*(R)*]-1-[[4-[4-(2-oxazolil)fenoxi]fenil]metil]-2-pirrolidinil]metil]metilamino]metil]-benzoico; ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8,16 (d, 1H), 7,94 (dt, 2H), 7,86 (d, 2H), 7,36 (d, 2H), 7,32 (d, 1H), 7,30 (d, 2H), 7,06 (dt, 2H), 7,01 (d, 2H), 4,11 (d, 1H), 3,50 (s, 2H), 2,35 (d, 1H), 2,76 (t, 1H), 2,65 (t, 1H), 2,49/2,44 (m, 1H), 2,26 (dd, 1H), 2,14 (s, 3H), 2,13/2,06 (m, 1H), 1,92/1,86 (m, 1H), 1,60/1,51 (m, 3H) ppm;
- ácido 6-[[[1-[[4-(4-clorofenoxi)fenil]metil]-4-piperidinil]metil]amino]-3-piridinacarboxílico; ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8,45 (m, 1H), 7,78 (m, 1H), 7,38 (m, 5H), 6,98 (m, 4H), 6,47 (m, 1H), 3,35 (m, 2H), 3,21 (m, 2H), 2,83 (m, 2H), 1,96 (m, 2H), 1,64 (m, 2H), 1,55 (m, 1H), 1,18 (m, 2H) ppm;

1-[(4-fenoxifenil)metil]-4-piperidinametanamina;

1,6-dihidro-6-oxo-2-[[[1-[(4-fenoxifenil)metil]-4-piperidinil]metil]amino]-5-pirimidinacarboxilato de etilo; ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8,21 (s, 1H), 7,58 (m, 2H), 7,42 (m, 2H), 7,16 (m, 1H), 7,08 (m, 4H), 4,22 (m, 2H), 4,12 (m, 2H), 3,33 (m, 4H), 2,82 (m, 2H), 1,82 (m, 3H), 1,55 (m, 1H), 1,23 (t, 3H) ppm; y

- 5 ácido 1,6-dihidro-6-oxo-2-[[[1-[(4-fenoxifenil)metil]-4-piperidinil]metil]amino]-5-pirimidinacarboxílico; ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8,24 (m, 1H), 7,58 (m, 2H), 7,42 (m, 2H), 7,16 (m, 1H), 7,08 (m, 4H), 4,22 (m, 2H), 3,83 (m, 2H), 3,33 (m, 2H), 2,82 (m, 2H), 1,82 (m, 3H), 1,55 (m, 1H) ppm,

Ejemplo sintético 16

Compuestos de fórmula (I)

- 10 A. Se disolvieron 4-(2,2,3,3-tetrafluoropropoxi)benzaldehído (250 mg, 1,06 mmoles) y 4-[[[(1S,4S)-2,5-diazabicyclo[2.2.1]hept-2-il]metil]benzoato de metilo (260,7 mg, 1,06 mmoles) en diclorometano (5,9 mL). Después de 15 min, se añadió triacetoxiborohidruro de sodio (448,7 mg, 2,12 mmoles). La mezcla de reacción se agitó toda la noche a temperatura ambiente. Después, se añadió disolución saturada de bicarbonato de sodio. La mezcla se agitó durante 30 min y se extrajo con diclorometano. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua, se secaron sobre sulfato de sodio, y se concentraron bajo presión reducida. La cromatografía flash proporcionó 177 mg de 4-[[[(1S,4S)-5-[[4-(2,2,3,3-tetrafluoropropoxi)fenil]metil]-2,5-diazabicyclo[2.2.1]hept-2-il]metil]benzoato de metilo; ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 7,98 (d, 2H), 7,43 (d, 2H), 7,31 (d, 2H), 6,87 (d, 2H), 6,07 (tt, 1H), 4,33 (tt, 2H), 3,91 (s, 3H), 3,81 (d, 1H), 3,76 (d, 1H), 3,71 (d, 1H), 3,64 (d, 1H), 3,28 (br s, 2H), 2,84 (d, 2H), 2,65 (dd, 2H), 1,74 (s, 2H) ppm.

- 20 B. Se agitó 4-[[[(1S,4S)-5-[[4-(2,2,3,3-tetrafluoropropoxi)fenil]metil]-2,5-diazabicyclo[2.2.1]hept-2-il]metil]benzoato de metilo (177 mg, 0,38 mmoles) con 1,9 mL de disolución acuosa de hidróxido de sodio (2 M) en 3,9 mL de metanol toda la noche a temperatura ambiente, y se concentró bajo presión reducida. El residuo se diluyó con agua, se ajustó a pH 8 con ácido clorhídrico acuoso 1 M, y se extrajo con butanol. Las capas orgánicas combinadas se concentraron bajo presión reducida. La cromatografía flash proporcionó 91 mg de ácido 4-[[[(1S,4S)-5-[[4-(2,2,3,3-tetrafluoropropoxi)fenil]metil]-2,5-diazabicyclo[2.2.1]hept-2-il]metil]benzoico; ^1H RMN (300 MHz, CD_3OD) δ 7,92 (d, 2H), 7,41 (d, 2H), 7,40 (d, 2H), 7,02 (d, 2H), 6,32 (tt, 1H), 4,45 (tt, 2H), 3,98 (d, 2H), 3,88 (d, 2H), 3,69 (br s, 1H), 3,64 (br s, 1H), 3,17 (d, 1H), 3,12 (d, 1H), 2,90 (dd, 1H), 2,85 (dd, 1H), 2,02 (s, 2H) ppm.

Ejemplo sintético 17

Compuestos de fórmula (I)

- 30 Siguiendo los procedimientos generales descritos en la presente memoria y ejemplificados en el Ejemplo Sintético 16, pueden sintetizarse los compuestos siguientes, así como otros compuestos englobados en la Fórmula (I), utilizando los materiales de partida apropiados:

- 35 ácido 4-[[[(1S,4S)-5-[[4-(2,2,3,3,3-pentafluoropropoxi)fenil]metil]-2,5-diazabicyclo[2,2,1]hept-2-il]metil]benzoico; ^1H RMN (300 MHz, CD_3OD) δ 7,92 (d, 2H), 7,40 (d, 2H), 7,39 (d, 2H), 7,00 (d, 2H), 4,60 (t, 2H), 3,94 (d, 1H), 3,92 (d, 1H), 3,83 (d, 1H), 3,82 (d, 1H), 3,59 (br s, 1H), 3,57 (br s, 1H), 3,11 (d, 1H), 3,08 (d, 1H), 2,83 (dd, 1H), 2,80 (dd, 1H), 1,96 (s, 2H) ppm,

- ácido 4-[[[(1S,4S)-5-[[4-(2,2,3,3,4,4,4-heptafluorobutoxi)fenil]metil]-2,5-diazabicyclo[2,2,1]hept-2-il]metil]benzoico; ^1H RMN (300 MHz, CD_3OD) δ 7,91 (d, 2H), 7,36 (d, 2H), 7,35 (d, 2H), 6,98 (d, 2H), 4,62 (tt, 2H), 3,81 (d, 1H), 3,74 (d, 1H), 3,73 (d, 1H), 3,67 (d, 1H), 3,35 (br s, 2H), 2,94 (d, 1H), 2,91 (d, 1H), 2,67 (dd, 2H), 1,80 (s, 2H) ppm,

- 40 ácido 4-[[[(1S,4S)-5-[[4-[(7,7,8,8,8-pentafluorooctil)oxi]fenil]metil]-2,5-diazabicyclo[2,2,1]hept-2-il]metil]benzoico; ^1H RMN (300 MHz, CD_3OD) δ 7,91 (d, 2H), 7,36 (d, 2H), 7,27 (d, 2H), 6,86 (d, 2H), 3,96 (t, 2H), 3,80 (d, 1H), 3,73 (d, 1H), 3,71 (d, 1H), 3,64 (d, 1H), 3,34 (br s, 2H), 2,93 (d, 1H), 2,92 (d, 1H), 2,67 (dd, 1H), 2,66 (dd, 1H), 2,12 (m, 2H), 1,79 (s, 2H), 1,78 (m, 2H), 1,69-1,41 (m, 6H) ppm,

- 45 ácido 4-[[[(1S,4S)-5-[[4-(2,2,2-trifluoroetoxi)fenil]metil]-2,5-diazabicyclo[2,2,1]hept-2-il]metil]benzoico; ^1H RMN (300 MHz, CD_3OD) δ 7,91 (d, 2H), 7,38 (d, 2H), 7,37 (d, 2H), 6,99 (d, 2H), 4,51 (q, 2H), 3,89 (d, 1H), 3,85 (d, 1H), 3,80 (d, 1H), 3,75 (d, 1H), 3,50 (br s, 1H), 3,49 (br s, 1H), 3,03 (d, 1H), 3,02 (d, 1H), 2,77 (dd, 1H), 2,75 (dd, 1H), 1,90 (s, 2H) ppm,

- ácido 4-[[[(1S,4S)-5-[[4-(trifluorometil)fenil]metil]-2,5-diazabicyclo[2,2,1]hept-2-il]metil]benzoico; ^1H RMN (300 MHz, CD_3OD) δ 7,92 (d, 2H), 7,62 (d, 2H), 7,58 (d, 2H), 7,39 (d, 2H), 3,89 (d, 2H), 3,80 (d, 2H), 3,45 (br s, 1H), 3,40 (br s, 1H), 3,01 (d, 1H), 2,95 (d, 1H), 2,76 (dd, 1H), 2,70 (dd, 1H), 1,87 (s, 2H) ppm,

- 50 ácido 4-[[[(1S,4S)-5-[[4-(trifluorometoxi)fenil]metil]-2,5-diazabicyclo[2,2,1]hept-2-il]metil]benzoico; ^1H RMN (300 MHz, CD_3OD) δ 7,92 (d, 2H), 7,49 (d, 2H), 7,40 (d, 2H), 7,23 (d, 2H), 3,94 (d, 1H), 3,86 (d, 2H), 3,77 (d, 1H), 3,54 (br s, 1H), 3,47 (br s, 1H), 3,07 (d, 1H), 3,00 (d, 1H), 2,81 (dd, 1H), 2,74 (dd, 1H), 1,92 (s, 2H) ppm,

ácido 4-[[[(1S,4S)-5-[[4-(difluorometoxi)fenil]metil]-2,5-diazabicyclo[2,2,1]hept-2-il]metil]benzoico; ^1H RMN (300 MHz,

- CD₃OD) δ 7,92 (d, 2H), 7,42 (d, 2H), 7,39 (d, 2H), 7,10 (d, 2H), 6,79 (t, 1H), 3,87 (d, 1H), 3,82 (d, 1H), 3,78 (d, 1H), 3,73 (d, 1H), 3,44 (br s, 1H), 3,42 (brs, 1H), 3,00 (d, 1H), 2,97 (d, 1H), 2,74 (dd, 1H), 2,71 (dd, 1H), 1,86 (s, 2H) ppm,
- 5 ácido 4-[[[(1S,4S)-5-[[4-(1,1,2,2-tetrafluoroetoxi)fenil]metil]-2,5-diazabicyclo[2,2,1]hept-2-il]metil]benzoico; ¹H RMN (300 MHz, CD₃OD) δ 7,91 (d, 2H), 7,45 (d, 2H), 7,37 (d, 2H), 7,19 (d, 2H), 6,29 (tt, 1H), 3,82 (d, 1H), 3,80 (d, 1H), 3,75 (d, 1H), 3,73 (d, 1H), 3,37 (br s, 2H), 2,95 (d, 1H), 2,93 (d, 1H), 2,69 (dd, 1H), 2,68 (dd, 1H), 1,82 (s, 2H) ppm,
- ácido 4-[[[(1S,4S)-5-[[4-(2,2,3,4,4,4-hexafluorobutoxi)fenil]metil]-2,5-diazabicyclo[2,2,1]hept-2-il]metil]benzoico; ¹H RMN (300 MHz, CD₃OD) δ 7,91 (d, 2H), 7,37 (d, 2H), 7,34 (d, 2H), 6,99 (d, 2H), 5,70 (d, 1H), 4,55-4,34 (m, 2H), 3,81 (d, 1H), 3,74 (d, 1H), 3,73 (d, 1H), 3,66 (d, 1H), 3,35 (br s, 2H), 2,94 (d, 1H), 2,91 (d, 1H), 2,67 (dd, 2H), 1,80 (s, 2H) ppm,
- 10 ácido 4-[[[(1S,4S)-5-[[4-(3,3,4,4,5,5,6,6,6-nonafluorohexil)fenil]metil]-2,5-diazabicyclo[2,2,1]hept-2-il]metil]benzoico; ¹H RMN (300 MHz, CD₃OD) δ 7,91 (d, 2H), 7,37 (d, 2H), 7,35 (d, 2H), 7,24 (d, 2H), 3,85 (d, 1H), 3,80 (d, 1H), 3,76 (d, 1H), 3,72 (d, 1H), 3,40 (br s, 2H), 2,98 (d, 1H), 2,96 (d, 1H), 2,92 (m, 2H), 2,72 (dd, 1H), 2,71 (dd, 1H), 2,45 (m, 2H), 1,84 (s, 2H) ppm,
- 15 ácido 4-[[[(1S,4S)-5-[[4-(3,3,4,4,4-pentafluorobutil)fenil]metil]-2,5-diazabicyclo[2,2,1]hept-2-il]metil]benzoico; ¹H RMN (300 MHz, CD₃OD) δ 7,92 (d, 2H), 7,39 (d, 2H), 7,37 (d, 2H), 7,25 (d, 2H), 3,92 (d, 1H), 3,89 (d, 1H), 3,83 (d, 1H), 3,81 (d, 1H), 3,53 (br s, 2H), 3,06 (d, 2H), 2,89 (m, 2H), 2,79 (dd, 1H), 2,78 (dd, 1H), 2,40 (m, 2H), 1,93 (s, 2H) ppm,
- ácido 4-[[[(1S,4S)-5-[[4-(4,4,5,5,5-pentafluoropentil)fenil]metil]-2,5-diazabicyclo[2,2,1]hept-2-il]metil]benzoico; ¹H RMN (300 MHz, CD₃OD) δ 7,91 (d, 2H), 7,37 (d, 2H), 7,30 (d, 2H), 6,90 (d, 2H), 4,05 (t, 2H), 3,83 (d, 1H), 3,75 (d, 2H), 3,68 (d, 1H), 3,39 (br s, 1H), 3,38 (br s, 1H), 2,95 (d, 2H), 2,70 (dd, 1H), 2,68 (dd, 1H), 2,35 (m, 2H), 2,04 (m, 2H), 1,83 (s, 2H) ppm,
- 20 ácido 4-[[5-[[[(1S,4S)-4-(4,4,4-trifluorobutoxi)fenil]metil]-2,5-diazabicyclo[2,2,1]hept-2-il]metil]benzoico; ¹H RMN (300 MHz, CD₃OD) δ 7,91 (d, 2H), 7,38 (d, 2H), 7,33 (d, 2H), 6,92 (d, 2H), 4,04 (t, 2H), 3,88 (d, 1H), 3,86 (d, 1H), 3,78 (d, 2H), 3,55 (br s, 1H), 3,49 (br s, 1H), 3,06 (d, 1H), 3,01 (d, 1H), 2,81 (dd, 1H), 2,75 (dd, 1H), 2,36 (m, 2H), 2,01 (m, 2H), 1,92 (s, 2H) ppm,
- 25 ácido 4-[[[(1S,4S)-5-[[4-(3,3,3-trifluoropropoxi)fenil]metil]-2,5-diazabicyclo[2,2,1]hept-2-il]metil]benzoico; ¹H RMN (300 MHz, CD₃OD) δ 7,91 (d, 2H), 7,37 (d, 2H), 7,32 (d, 2H), 6,91 (d, 2H), 4,21 (t, 2H), 3,85 (d, 1H), 3,81 (d, 1H), 3,77 (d, 1H), 3,72 (d, 1H), 3,46 (br s, 1H), 3,43 (br s, 1H), 3,00 (d, 1H), 2,99 (d, 1H), 2,75 (dd, 1H), 2,72 (dd, 1H), 2,67 (qt, 2H), 1,87 (s, 2H) ppm,
- 30 ácido 4-[[[(1S,4S)-5-[[4-(1,1,2,3,3,3-hexafluoropropoxi)fenil]metil]-2,5-diazabicyclo[2,2,1]hept-2-il]metil]benzoico; ¹H RMN (300 MHz, CD₃OD) δ 7,91 (d, 2H), 7,46 (d, 2H), 7,38 (d, 2H), 7,19 (d, 2H), 5,75 (dbr, 2H), 3,85 (d, 1H), 3,81 (d, 1H), 3,79 (d, 1H), 3,74 (d, 1H), 3,41 (br s, 1H), 3,39 (br s, 1H), 2,98 (d, 1H), 2,95 (d, 1H), 2,72 (dd, 1H), 2,69 (dd, 1H), 1,84 (s, 2H) ppm,
- 35 4-[[[(1S,4S)-5-[[4-(3,3,4,4,4-pentafluorobutil)fenil]metil]-2,5-diazabicyclo[2,2,1]hept-2-il]metil]benzoato de metilo; ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 7,98 (d, 2H), 7,44 (d, 2H), 7,32 (d, 2H), 7,15 (d, 2H), 3,91 (s, 3H), 3,82 (d, 1H), 3,75 (d, 1H), 3,74 (d, 1H), 3,68 (d, 1H), 3,30 (br s, 1H), 3,29 (br s, 1H), 2,88 (d, 1H), 2,86 (d, 1H), 2,86 (m, 2H), 2,67 (dd, 1H), 2,66 (dd, 1H), 2,32 (m, 2H), 1,76 (s, 2H) ppm,
- 40 3-metoxi-4-[[[(1S,4S)-5-[[4-(2,2,3,3-tetrafluoropropoxi)fenil]metil]-2,5-diazabicyclo[2,2,1]hept-2-il]metil]benzoato de metilo; ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 7,64 (dd, 1H), 7,54 (d, 1H), 7,49 (d, 1H), 7,32 (d, 2H), 6,87 (d, 2H), 6,07 (tt, 1H), 4,33 (t, 2H), 3,91 (s, 3H), 3,88 (s, 3H), 3,84 (d, 1H), 3,74 (d, 1H), 3,71 (d, 1H), 3,66 (d, 1H), 3,34 (br s, 1H), 3,30 (br s, 1H), 2,92 (d, 1H), 2,87 (d, 1H), 2,71 (dd, 2H), 1,77 (s, 2H) ppm,
- 4-[[[(1S,4S)-5-[[4-(2,2,3,3,4,4,4-heptafluorobutoxi)fenil]metil]-2,5-diazabicyclo[2,2,1]hept-2-il]metil]-3-metoxibenzoato de metilo; ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 7,64 (dd, 1H), 7,54 (d, 1H), 7,50 (d, 1H), 7,32 (d, 2H), 6,90 (d, 2H), 4,44 (t, 2H), 3,91 (s, 3H), 3,88 (s, 3H), 3,83 (d, 1H), 3,74 (d, 1H), 3,72 (d, 1H), 3,67 (d, 1H), 3,32 (br s, 1H), 3,30 (br s, 1H), 2,91 (d, 1H), 2,87 (d, 1H), 2,71 (dd, 2H), 1,78 (d, 1H), 1,76 (d, 1H) ppm,
- 45 ácido 3-metoxi-4-[[[(1S,4S)-5-[[4-(2,2,3,3-tetrafluoropropoxi)fenil]metil]-2,5-diazabicyclo[2,2,1]hept-2-il]metil]benzoico; ¹H RMN (300 MHz, CD₃OD) δ 7,60 (d, 1H), 7,56 (dd, 1H), 7,39 (d, 1H), 7,36 (d, 2H), 6,99 (d, 2H), 6,32 (tt, 1H), 4,43 (t, 2H), 4,05 (d, 1H), 3,96 (d, 1H), 3,90 (s, 3H), 3,84 (d, 1H), 3,76 (d, 1H), 3,69 (brs, 1H), 3,55 (br s, 1H), 3,25 (d, 1H), 3,05 (d, 1H), 2,94 (dd, 1H), 2,80 (dd, 1H), 1,98 (s, 2H) ppm,
- 50 ácido 4-[[[(1S,4S)-5-[[4-(2,2,3,3,4,4,4-heptafluorobutoxi)fenil]metil]-2,5-diazabicyclo[2,2,1]hept-2-il]metil]-3-metoxibenzoico; ¹H RMN (300 MHz, CD₃OD) δ 7,60 (d, 1H), 7,56 (dd, 1H), 7,39 (d, 1H), 7,36 (d, 2H), 6,99 (d, 2H), 6,32 (tt, 1H), 4,43 (t, 2H), 4,05 (d, 1H), 3,96 (d, 1H), 3,90 (s, 3H), 3,84 (d, 1H), 3,76 (d, 1H), 3,69 (brs, 1H), 3,55 (br s, 1H), 3,25 (d, 1H), 3,05 (d, 1H), 2,94 (dd, 1H), 2,80 (dd, 1H), 1,98 (s, 2H) ppm,
- ácido 3-metoxi-4-[[[(1S,4S)-5-[[4-(2,2,3,3,3-pentafluoropropoxi)fenil]metil]-2,5-diazabicyclo[2,2,1]hept-2-il]metil]benzoico; ¹H RMN (300 MHz, CD₃OD) δ 7,60 (d, 1H), 7,56 (dd, 1H), 7,40 (d, 1H), 7,37 (d, 2H), 6,98 (d, 2H),

4,59 (tq, 2H), 4,02 (d, 1H), 3,94 (d, 1H), 3,89 (s, 3H), 3,84 (d, 1H), 3,76 (d, 1H), 3,65 (br s, 1H), 3,54 (br s, 1H), 3,24 (d, 1H), 3,06 (d, 1H), 2,92 (dd, 1H), 2,79 (dd, 1H), 1,97 (s, 2H) ppm,

5 ácido 2-metoxi-4-[[[(1S,4S)-5-[[4-(2,2,3,3-tetrafluoropropoxi)fenil]metil]-2,5-diazabicyclo[2,2,1]hept-2-il]metil]benzoico; ¹H RMN (300 MHz, CD₃OD) δ 7,38 (d, 1H), 7,34 (d, 2H), 7,05 (d, 1H), 6,97 (d, 2H), 6,90 (dd, 1H), 6,33 (tt, 1H), 4,43 (t, 2H), 3,83 (s, 3H), 3,77 (d, 1H), 3,74 (d, 1H), 3,69 (d, 1H), 3,66 (d, 1H), 3,35 (br s, 2H), 2,92 (d, 2H), 2,66 (dd, 1H), 2,65 (dd, 1H), 1,80 (s, 2H) ppm,

10 ácido 2-metoxi-4-[[[(1S,4S)-5-[[4-(2,2,3,3-pentafluoropropoxi)fenil]metil]-2,5-diazabicyclo[2,2,1]hept-2-il]metil]benzoico; ¹H RMN (300 MHz, CD₃OD) δ 7,40 (d, 1H), 7,35 (d, 2H), 7,06 (d, 1H), 6,98 (d, 2H), 6,91 (dd, 1H), 4,59 (tq, 2H), 3,84 (s, 3H), 3,78 (d, 1H), 3,75 (d, 1H), 3,71 (d, 1H), 3,67 (d, 1H), 3,36 (br s, 2H), 2,93 (d, 2H), 2,67 (dd, 1H), 2,66 (dd, 1H), 1,81 (s, 2H) ppm,

15 ácido 4-[[[(1S,4S)-5-[[4-(2,2,3,3,4,4,4-heptafluorobutoxi)fenil]metil]-2,5-diazabicyclo[2,2,1]hept-2-il]metil]-2-metoxibenzoico; ¹H RMN (300 MHz, CD₃OD) δ 7,39 (d, 1H), 7,35 (d, 2H), 7,05 (d, 1H), 6,98 (d, 2H), 6,90 (dd, 1H), 4,63 (tt, 2H), 3,84 (s, 3H), 3,77 (d, 1H), 3,74 (d, 1H), 3,70 (d, 1H), 3,66 (d, 1H), 3,35 (br s, 2H), 2,92 (d, 2H), 2,66 (dd, 1H), 2,65 (dd, 1H), 1,80 (s, 2H) ppm,

15 Ejemplo sintético 18

Compuestos de fórmula (I)

20 A. A una disolución de 4-[(hexahidro-1*H*-1,4-diazepin-1-il)metil]benzoato de metilo (0,37 g, 1,5 mmoles) y 4-(2,2,3,3,3-pentafluoropropiloxi)benzaldehído (0,46 g, 1,8 mmoles) en metanol (6 mL) y 1,4-dioxano (6 mL) se añadió una disolución de complejo borano piridina (8 M en diclorometano, 1,5eq, 0,28 mL). La mezcla de reacción se agitó a RT durante 16 h. La mezcla de reacción se concentró y el residuo resultante se disolvió en diclorometano, se lavó con agua y salmuera, se secó, y se concentró. La purificación por cromatografía flash usando un gradiente de metanol en diclorometano rindió 0,42 g de metil 4-[[hexahidro-4-[4-(2,2,3,3,3-pentafluoropropoxi)fenil]metil]-1*H*-1,4-diazepin-1-il]metil]; ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 8,00 (d, 2H), 7,40 (d, 2H), 7,30 (d, 2H), 6,90 (d, 2H), 4,40 (t, 2H), 3,90 (s, 3H), 3,70(s, 2H), 3,60 (s, 2H), 2,70 (m, 4H), 2,65 (m, 4H), 1,80(m, 2H) ppm.

25 B. Una disolución de 4-[[hexahidro-4-[4-(2,2,3,3,3-pentafluoropropoxi)-fenil]metil]-1*H*-1,4-diazepin-1-il]metil]benzoato de metilo (0,35 g, 0,72 mmoles) en una mezcla 1 a 1 de THF y metanol (20 mL) se agitó mientras se añadía una disolución acuosa 2N de hidróxido de sodio (9,8 mL, 27 eq). Después de 16 h, la mezcla de reacción se concentró. El residuo se suspendió en agua (5 mL) y se acidificó a un pH de 6 con una disolución acuosa 2N de HCl. El sólido resultante se recogió por filtración y se secó para rendir 0,27 g de ácido 4-[[hexahidro-4-[4-(2,2,3,3,3-pentafluoropropoxi)fenil]metil]-1*H*-1,4-diazepin-1-il]metil]benzoico; ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ 7,92 (d, 2H), 7,40 (d, 4H), 7,05 (d, 2H), 4,60 (t, 2H), 4,02 (s, 2H), 3,92 (s, 2H), 3,20 (m, 2H), 3,05 (m, 2H), 2,98 (m, 4H), 2,0 (m, 2H) ppm.

30 Ejemplo sintético 19

Compuestos de fórmula (I)

35 A. Una mezcla de 4-[(3-oxo-8-azabicyclo [3.2.1]oct-8-il)metil]benzoato de metilo (0,30 g, 1,11 mmoles) y 4-(2,2,3,3,4,4,4-heptafluorobutoxi)benzenamina (0,49 g, 1,68 mmoles) en diclorometano (20 mL) y ácido acético (0,064 mL, 1,0eq) se agitó a RT bajo argón. Después de 1h, la reacción se trató con triacetoxiborohidruro de sodio sólido (0,37 g, 1,76 mmoles) y se agitó a rt durante 16 h. La mezcla de reacción se trató con una disolución acuosa sat. de bicarbonato de sodio y se diluyó con diclorometano. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó, y se concentró. La purificación por cromatografía flash usando un gradiente de metanol en diclorometano proporcionó 4-[[[(3-*exo*)-3-[[4-(2,2,3,3,4,4,4-heptafluorobutoxi)fenil]amino]-8-azabicyclo[3.2.1]oct-8-il]metil]benzoato de metilo (93 mg); ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 8,0 (d, 2H), 7,50 (m, 2H), 6,80 (d, 2H), 6,45 (d, 2H), 4,40(t, 2H), 3,90(s, 3H), 3,60 (m, 2H), 3,20 (s, 2H), 2,25 (m, 2H), 2,20 (m, 2H), 1,95 (m, 2H), 1,70 (m, 2H), 1,58 (m, 2H) ppm.

40 B. Una disolución de 4-[[[(3-*exo*)-3-[[4-(2,2,3,3,4,4,4-heptafluorobutoxi)fenil]amino]-8-azabicyclo[3.2.1]oct-8-il]metil]benzoato de metilo (64 mg, 0,12 mmoles) en una mezcla 1 a 1 de THF y metanol (20 mL) se agitó mientras se añadía una disolución acuosa 2N de hidróxido de sodio (25eq, 1,46 mL). La mezcla de reacción se agitó a RT durante dos días. La reacción se concentró, se diluyó con agua (2 mL), y se acidificó a un pH de 6 con disolución acuosa 2N de HCl. El sólido resultante se recogió por filtración y se secó en vacío para rendir 47 mg de ácido 4-[[[(3-*exo*)-3-[[4-(2,2,3,3,4,4,4-heptafluorobutoxi)fenil]amino]-8-azabicyclo[3.2.1]oct-8-il]metil]benzoico; ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 8,10 (d, 2H), 7,60 (d, 2H), 6,80 (d, 2H), 6,55 (d, 2H), 4,38 (t, 2H), 4,05 (s, 2H), 3,80 (m, 2H), 3,65 (m, 1H), 3,05 (m, 2H), 2,85 (m, 2H), 2,36(m, 4H), 1,90 (m, 3H) ppm.

45 Ejemplo sintético 20

Compuestos adicionales de fórmula (I)

50 Siguiendo los procedimientos generales descritos en la presente memoria y ejemplificados en el Ejemplo Sintético

19, puede sintetizarse el compuesto siguiente, así como otros compuestos englobados en la Fórmula (I), utilizando los materiales de partida apropiados:

ácido 4-[[[3-exo)-3-[[4-(2,2,3,3,3-pentafluoropropoxi)fenil]amino]-8-azabicyclo[3.2.1]oct-8-il]metil]benzoico; ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7,85 (d, 2H), 7,45 (d, 2H), 6,80 (d, 2H), 6,45 (d, 2H), 5,10 (m, 1H), 4,60 (t, 2H), 3,60 (m, 2H), 3,42 (m, 1H), 3,05 (s, 2H), 2,0 (m, 6H), 1,62 (d, 2H) ppm.

Ejemplo sintético 21

Compuestos de fórmula (I)

A. Una disolución de N-1-(4-metoxicarbonilfenil metil)piperid-4-ona (0,58 g, 2,33 mmoles) y 4-(2,2,3,3,4,4,4-heptafluorobutoxi)anilina (0,4 g, 1,37 mmoles) en diclorometano (20 mL) y ácido acético (0,24 mL, 3eq.) se agitó a rt bajo argón. Después de 1h, la reacción se trató con triacetoxiborohidruro de sodio sólido (0,61 g, 2,88 mmoles) y se agitó a rt durante 2 d. La mezcla de reacción se trató con una disolución acuosa sat. de bicarbonato de sodio y se diluyó con diclorometano. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó, y se concentró. La purificación por cromatografía flash usando un gradiente de metanol en diclorometano rindió 0,71 g de 4-[[4-(2,2,3,3,4,4,4-heptafluorobut-1-oxi)fenilamino]-1-piperidinil]metil]benzoato de metilo; ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 8,0(d, 2H), 7,40 (d, 2H), 6,80 (d, 2H), 6,56 (d, 2H), 4,38 (t, 2H), 3,90 (s, 3H), 3,55 (s, 2H), 3,35 (br., 1H), 3,20 (m, 1H), 2,80 (m, 2H), 2,15 (t, 2H), 2,0 (d, 2H), 1,45(m, 2H) ppm.

B. Una disolución de 4-[[4-(2,2,3,3,4,4,4-heptafluorobut-1-oxi)anilino]-1-piperidinil]metil]benzoato de metilo (0,59 g, 1,13 mmoles) en una mezcla 3 a 1 de THF y agua (40 mL) se añadió LiOH ·H₂O (8eq, 385 mg). La mezcla de reacción se calentó a reflujo con agitación durante 10h. La reacción se dejó enfriar, se concentró, se diluyó con agua (3 mL), y se acidificó a un pH de 6 con una disolución acuosa de 2N HCl. El sólido se recogió por filtración, se secó, y se recristalizó de agua (5 mL) para proporcionar 0,32 g de ácido 4-[[4-(2,2,3,3,4,4,4-heptafluorobut-1-oxi)fenilamino]-1-piperidinil]metil]benzoico; ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7,86 (d, 2H), 7,38 (d, 2H), 6,668 (d, 2H), 6,50 (d, 2H), 4,60 (t, 2H), 3,50 (s, 2H), 3,30 (br, 1H), 3,10 (m, 1H), 2,75 (m, 2H), 2,05 (m, 2H), 1,85 (m, 2H), 1,30 (m, 2H) ppm.

Ejemplo sintético 22

Compuestos adicionales de fórmula (I)

Siguiendo los procedimientos generales descritos en la presente memoria y ejemplificados en los Ejemplos Sintéticos 1-21, pueden sintetizarse los compuestos siguientes, así como otros compuestos englobados en la Fórmula (I), utilizando los materiales de partida apropiados:

ácido 4-[[[1S,4S)-5-[[4-(tiazol-2-iloxi)fenil]metil]-2,5-diazabicyclo[2.2.1]hept-2-il]metil]benzoico.

ácido 4-[[[1S,4S)-5-[[4-(benzotiazol-2-iloxi)fenil]metil]-2,5-diazabicyclo[2.2.1]hept-2-il]metil]benzoico; ¹H RMN (400MHz, DMSO) δ 7,89 (m, 3H), 7,99 (dd, 2H), 7,52 (d, 2H), 7,22 (dd, 2H), 6,99 (d, 2H), 6,56 (m, 2H), 4,21 (s, 2H), 3,85 (d, 4H), 3,61 (t, 1H), 3,33 (s, 1H), 2,48 (dd, 2H), 2,36(m, 4H), 2,10 (d, 2H).

ácido 4-[[[1S,4S)-5-[[4-(2-metilbenzotiazol-5-iloxi)fenil]metil]-2,5-diazabicyclo[2.2.1]hept-2-il]metil]benzoico.

ácido 4-[[[1S,4S)-5-[[4-(2-metilbenzotiazol-6-iloxi)fenil]metil]-2,5-diazabicyclo[2.2.1]hept-2-il]metil]benzoico.

4-[[[1S,4S)-5-[[4-(tiazol-4-ilmetoxi)fenil]metil]-2,5-diazabicyclo[2.2.1]hept-2-il]metil]benzoato de metilo.

ácido 4-[[[1S,4S)-5-[[4-(tiazol-4-ilmetoxi)fenil]metil]-2,5-diazabicyclo[2.2.1]hept-2-il]metil]benzoico.

ácido 4-[[[1S,4S)-5-[[4-(oxazol-4-ilmetoxi)fenil]metil]-2,5-diazabicyclo[2.2.1]hept-2-il]metil]benzoico.

4-[[[1S,4S)-5-[[4-(oxazol-4-ilmetoxi)fenil]metil]-2,5-diazabicyclo[2.2.1]hept-2-il]metil]benzoato de metilo.

ácido 4-[[4-[[4-(benzotiazol-2-iloxi)fenil]amino]-1-piperidinil]metil]benzoico;

ácido 4-[[[3-exo)-3-[[4-(benzotiazol-2-iloxi)fenil]amino]-8-azabicyclo[3.2.1]oct-8-il]metil]benzoico; ¹H RMN (400MHz, DMSO) δ 7,86 (m, 3H), 7,66(d, 1H), 7,45 (t, 4H), 7,37 (m, 3H), 7,30 (td, 1H), 3,81 (dd, 2H), 3,72 (m, 2H), 3,32 (d, 3H), 2,76 (t, 2H), 2,62 (td, 2H), 2,47 (m, 1H), 1,71 (s, 2H).

ácido 4-[[[3-exo)-3-[[4-(tiazol-4-ilmetoxi)fenil]amino]-8-azabicyclo[3.2.1]oct-8-il]metil]benzoico.

4-[[[3-exo)-3-[[4-(tiazol-4-ilmetoxi)fenil]amino]-8-azabicyclo[3.2.1]oct-8-il]metil]benzoato de metilo.

ácido 4-[[[3-exo)-3-[[4-(pirazol-1-ilmetil)fenil]amino]-8-azabicyclo[3.2.1]oct-8-il]metil]benzoico; ¹H RMN (400MHz, CD₃OD) δ 7,99 (m, 2H), 7,52(m, 4H), 7,06 (d, 2H), 6,57 (m, 2H), 6,26 (t, 1H), 5,16 (s, 2H), 4,21 (s, 2H), 3,84 (s, 2H), 3,63 (t, 1H), 2,48 (d, 2H), 2,35 (t, 3H), 2,11(d, 2H).

ácido 4-[[[(3-exo)-3-[[4-(piridin-4-ilmetil)fenil]amino]-8-azabicyclo[3.2.1]oct-8-il]metil]benzoico; ^1H RMN (400MHz, CD_3OD) δ 8,35 (dd, 2H), 7,99 (dd, 2H), 7,52 (d, 2H), 7,22 (dd, 2H), 6,99 (d, 2H), 6,56 (m, 2H), 4,21 (s, 2H), 3,85 (d, 4H), 3,61 (t, 1H), 3,33 (s, 1H), 2,48 (dd, 2H), 2,36 (m, 4H), 2,10 (d, 2H).

ácido 4-[[[(3-exo)-3-[[4-(oxazol-2-ilmetoxi)fenil]amino]-8-azabicyclo[3.2.1]oct-8-il]metil]benzoico.

- 5 ácido 4-[[[(3-exo)-3-[[4-(1,2,4-triazol-1-ilmetil)fenil]amino]-8-azabicyclo[3.2.1]oct-8-il]metil]benzoico; ^1H RMN (400MHz, CD_3OD) δ 8,40(s, 1H), 7,98 (m, 2H), 7,93 (s, 1H), 7,51 (d, 2H), 7,14 (d, 2H), 6,59 (dd, 2H); 5,24 (s, 2H), 4,20 (s,2H), 3,83 (s, 2H), 3,63 (t,1H), 3,29 (m, 2H), 2,46 (m, 2H), 2,36 (m, 3H), 2,10(d, 2H).

ácido 4-[[[(3-exo)-3-[*N*-oxazol-2-ilmetil[4-(oxazol-2-ilmetoxi)fenil]amino]-8-azabicyclo[3.2.1]oct-8-il]metil]benzoico.

Ejemplo biológico 1

10 Ensayo de fluorescencia en tiempo resuelto homogéneo de hidrolasa LTA_4

Los compuestos de la invención se ensayaron en el ensayo de fluorescencia en tiempo resuelto homogéneo (HTRF) de hidrolasa LTA_4 para determinar su capacidad de inhibir la hidrólisis de LTA_4 a LTB_4 . El ensayo analiza la cantidad de LTB_4 producido.

- 15 El ensayo LTA_4 HTRF es un ensayo de dos etapas que implica la conversión enzimática de LTA_4 a LTB_4 , y cuantificación posterior de LTB_4 , producto con el ensayo HTRF.

- 20 La conversión enzimática de LTA_4 a LTB_4 se realizó en placas de 384 pocillos a temperatura ambiente en una mezcla de reacción que contenía 50 mM HEPES (pH 7,5), 0,5% BSA (sin ácidos grasos), 18 nM hidrolasa LTA_4 humana recombinante, 150 nM LTA_4 , 1% DMSO en ausencia o presencia de un compuesto de la invención. La reacción se paró después de 10 minutos de incubación diluyendo la mezcla de incubación 10 veces en tampón 50 mM fosfato, 0,1% caseína (pH 7,0).

El LTB_4 formado se cuantificó con el ensayo HTRF en el que el LTB_4 libre compite con el conjugado LTB_4 -XL665 (aceptor) para el anticuerpo monoclonal anti- LTB_4 marcado con criptato de europio (donante), inhibiendo de esta manera la transferencia de energía de fluorescencia.

- 25 El ensayo LTB_4 HTRF en 384 pocillos se llevó a cabo incubando muestras de LTB_4 o estándares con conjugado LTB_4 -XL665 (7,5 ng/pocillo) y conjugado anticuerpo monoclonal anti- LTB_4 -criptato de europio (0,5 ng/pocillo) en tampón 50 mM fosfato, 0,4 M KF y 0,1% caseína (pH 7,0) durante dos horas a temperatura ambiente. Las placas se leyeron en un lector de placas RubyStar (BmG Labtechnologies Inc., NC) simultáneamente a 620 nm y 665 nm para obtener relaciones de señal de 665 nm/620nm. Los resultados de la transferencia de energía se expresaron como delta F (%) que es igual a [(relación de la señal de la muestra - relación del control negativo)/ (relación de la señal del control negativo)] x 100%. Los controles negativos fueron muestras control sin LTB_4 o LTB_4 -XL665.

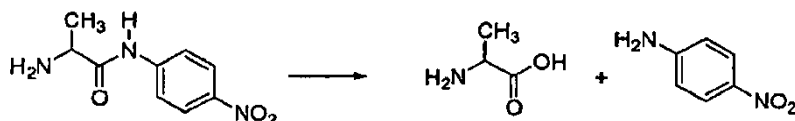
- 35 Las concentraciones de LTB_4 en las muestras se calcularon a partir de la curva estándar de LTB_4 usando la ecuación de ajuste de 4 parámetros. Para la determinación de los valores CI_{50} para un compuesto particular de la invención, se usaron ocho concentraciones de compuesto diluidas de forma seriada (a dilución 1: 3,16) en este ensayo. Los controles sin un compuesto de la invención o con un compuesto de referencia se operaron en paralelo en la misma placa de ensayo.

Los compuestos de la invención, cuando se ensayaron en este ensayo, demostraron la capacidad de inhibir la actividad LTA_4 hidrolasa a valores CI_{50} de menos de 100 μM , preferiblemente a menos de 1 μM .

Ejemplo biológico 2

Ensayo de peptidasa

- 40 La inhibición de la actividad peptidasa se midió para los compuestos de la invención usando métodos similares a los descritos en Kull, F. et al., The Journal of Biological Chemistry 1999, 274 (49): 34683-34690. En particular, la actividad peptidasa de los compuestos se midió por la inhibición de la hidrólisis de L-alanina-p-nitroanilida a L-alanina y nitro-anilina altamente coloreada como se muestra más adelante en la reacción siguiente:



- 45 En breve, la enzima (29 nM) se incubó con L-alanina-p-nitroanilida (1 mM) en 50 mM HEPES (pH 7,5), 100 mM KCL, 1% DMSO en ausencia o presencia de un compuesto de la invención durante 1 hora a temperatura ambiente. La reacción se terminó por la adición de ácido acético (1%). La formación de nitro-anilina coloreada se midió por el incremento en absorbancia a 405 nm en un lector de placas Victor 2 (Wallac). La hidrólisis espontánea del sustrato se corrigió sustrayendo la absorbancia de las incubaciones control sin enzima. Los compuestos de la invención,

cuando se ensayaron en este ensayo, demostraron la capacidad de inhibir la actividad peptidasa a valores CI50 de menos de 100 μM , preferiblemente menos de 1 μM .

Ejemplo biológico 3

Ensayo en sangre completa

- 5 Los compuestos de la invención se ensayaron para su capacidad como inhibidores de LTA₄ hidrolasa en un ensayo en sangre completa usando sangre completa humana, de ratón, rata o perro de una manera similar a la descrita en Penning, T.D. et al., J. Med. Chem. (2000), 43(4): 721-735. En este ensayo, los compuestos se ensayaron para su capacidad de inhibir la liberación de LTB₄ después de estimulación con ionóforo de calcio. Los niveles de LTB₄ en los sobrenadantes se midieron por ELISA.
- 10 Los compuestos de la invención inhibieron la liberación de LTB₄ después de la adición de ionóforo de calcio de una manera dependiente de la dosis de sangre completa en todas las especies ensayadas.

Ejemplo biológico 4

Ensayo de encefalomiелitis autoinmune experimental aguda en ratas Lewis

- 15 Los compuestos de la invención se ensayaron para su eficacia en el ensayo de encefalomiелitis autoinmune experimental (EAE) aguda en ratas Lewis con el protocolo siguiente:

Animales y materiales:

1. Ratas Lewis hembra de ocho semanas de edad (Charles River).
2. Vehículo del compuesto de ensayo (20g Aldrich HPBCD/100ml con disolución salina); volumen de la dosis: 0,5 mL/inyección; ruta: intraperitoneal; frecuencia: dos veces al día (BID) empezando en la mañana de las inmunizaciones.
- 20 3. Compuesto de la invención; nivel de dosis: 30 mg/kg, 10 mg/kg; volumen de la dosis: 0,5 mL/inyección; ruta: intraperitoneal; frecuencia: BID o una vez al día empezando en la mañana de las inmunizaciones.
- 25 4. Prednisolona (disoluciones preparadas semanalmente, almacenadas a 5°C) (Sigma Cat # P-6004); vehículo: Una disolución 1:1 de PBS estéril y 40% Hidroxipropil-B-Ciclodextrina (Sigma Aldrich, St. Louis MO), preparada semanalmente. La prednisolona se disolvió en primer lugar en el vehículo de ciclodextrina por sonicación con calor (~30 minutos), y después se añadió el mismo volumen de PBS; nivel de dosis: 1,5 mg/kg BID; volumen de la dosis: 0,1 mL; ruta: intraperitoneal; frecuencia: dos veces al día empezando en la mañana de la inmunización.
- 30 5. Preparación de homogenado de médula espinal (de cobayas macho Hartley, Charles River): se sacrificaron por eutanasia cobayas de 500-700 g con CO₂. Las médulas espinales se retiraron y se lavaron en disolución salina, se secaron con papel de filtro una vez, y se almacenaron a -80°C hasta el día de uso. Las médulas espinales se pesaron y se homogeneizaron con disolución salina a 1 g por mL de disolución salina.
- 35 6. Emulsión de antígeno: El homogenado de médula espinal de los cobayas se mezcló 1:1 con CFA (adyuvante completo de Freund, Difco, Detroit, Michigan) con 1 mg/mL de *Mycobacterium tuberculosis* (molido con un mortero y mano); volumen de la dosis: 0,05 mL en cada almohadilla plantar de la extremidad posterior para un total de 0,1 mL por rata; frecuencia: Inyecciones en bolo únicas en el día 1 de inmunización.

Experimento:

- 40 En el día 1, 70 ratas hembra Lewis se inmunizaron con una inyección subcutánea de 0,05 mL en cada almohadilla plantar posterior con la mezcla siguiente: médula espinal completa de cobaya homogeneizada y mezclada 1 g:1 mL de disolución salina. El homogenado se mezcló 1:1 con adyuvante completo de Freund que contenía 1 mg/mL de *Mycobacterium tuberculosis*. Las ratas se pesaron y se puntuaron cada pocos días hasta el día 10, entonces se pesaron y se puntuaron diariamente (una vez los fines de semana) hasta el día 21.

Evaluación clínica:

Puntuación EAE	Síntomas
0	Normal
1	Cola flácida
5 2	Parálisis incompleta de una o ambas extremidades posteriores
3	Parálisis completa de una extremidad posterior o ambas extremidades posteriores pueden moverse pero no ayudan al movimiento del cuerpo
4	Parálisis completa de ambas extremidades posteriores
10 5	Parálisis completa de las extremidades posteriores y debilidad de una o ambas extremidades anteriores o moribundo, o muerte

A las ratas que estaban en el límite en las puntuaciones se les proporcionó la mitad de una puntuación, tal como 3,5. Los ratones moribundos se sacrificaron por eutanasia.

Grupos (n=10):

1. Vehículo
- 15 2. Compuesto de la invención, 30 mg/kg BID
3. Compuesto de la invención, 10 mg/kg BID
4. Compuesto de la invención, 30 mg/kg una vez al día
5. 1,5 mg/kg Prednisolona

Análisis de punto final:

- 20 En el día 21 del ensayo, se recogió suero de los grupos para análisis farmacocinético. Se recogieron las médulas espinales de las ratas con mayor puntuación en cada grupo para análisis histopatológico.

Resultados:

Los compuestos de la invención, cuando se ensayaron para su eficacia en este ensayo, demostraron la capacidad de prevenir la carga acumulativa de la enfermedad a las dosis ensayadas.

25 **Ejemplo biológico 5**

Ensayo de encefalomiелitis autoinmune experimental adoptiva en ratón

Los compuestos de la invención se ensayaron para su eficacia en el ensayo de encefalomiелitis autoinmune experimental (EAE) adoptiva en ratón con el protocolo siguiente:

Animales y materiales:

- 30 1. Ratones hembra SJL de 8 semanas de edad (Jackson Laboratories)
2. Fragmento de proteína proteolípida de mielina 139-151 (HCLGKWLGHDPKF)(PLP139-151), que se reconstituyó a 3 mg/mL en disolución salina y se mezcló 1:1 con CFA (adyuvante completo de Freund, Difco, Detroit, Michigan) con 4 mg/mL de *Mycobacterium tuberculosis* H37Ra (molido con un mortero y mano).
- 35 3. Vehículo del compuesto de ensayo (20g Aldrich HPBCD/100ml con disolución salina); volumen de la dosis: 0,2 mL/inyección; ruta: intraperitoneal; frecuencia: BID empezando en la mañana de las inmunizaciones.
4. Compuesto de la invención: nivel de dosis: 30 mg/kg, 10 mg/kg; volumen de la dosis: 0,2 mL/inyección; ruta: intraperitoneal (IP); frecuencia: BID o una vez al día empezando en la mañana de las inmunizaciones.
- 40 6. Prednisolona (Sigma Cat # P-6004); vehículo: una disolución 1:1 de PBS estéril y 40% Hidroxipropil-B-Ciclodextrina (Sigma Aldrich, St. Louis MO), preparada semanalmente. La prednisolona se disolvió en primer lugar en el vehículo de ciclodextrina por sonicación con calor (~30 minutos), y después se añadió un mismo volumen de PBS; nivel de dosis: 2,5 mg/kg BID; volumen de la dosis: 0,1 mL; ruta: intraperitoneal; frecuencia: BID diariamente, empezando en la mañana de las inmunizaciones.

7. Rosswell Park Memorial Institute (RPMI) 1640, con L-glu y 25 mM HEPES, 1x, filtrado a través de 0,1 micrómetros (Life Technologies, Cat # 22400-089).

8. FBS, definido (Hyclone, Cat # SH30070.01), inactivado con calor.

9. MEM disolución de aminoácidos no esenciales, 10 mM, 100x (Life Technologies, Cat # 11140-050).

5 10. 2-mercaptoetanol, 1.000x, $5,5 \times 10^{-2}$ M en D-PBS (Life Technologies, Cat # 21985-023).

11. Penicilina/Estreptomicina (Pen/Strep), 10.000 U/ug por ml (Bio*Whittaker, Cat # 17-602E).

12. Disolución Salina Equilibrada de Hank (HBSS), 1x, filtrado a través de 0,1 micrómetros (Life Technologies, Cat # 24020-117).

Experimento:

10 1. Cuarenta ratones hembra SJL de 8 semanas de edad se inmunizaron con una inyección subcutánea de 0,1 mL (dividida entre la base de la cola y la parte superior de la espalda) que contenía 150 µg de PLP en CFA con 200 µg de *Mycobacterium tuberculosis* H37Ra (molido).

15 2. Se recogieron células de los ganglios linfáticos axial, braquial e inguinal 11 días después. Las células se pusieron en placas petri estériles con HBSS. Se obtuvo una suspensión de células únicas de células de ganglio linfático presionando los ganglios linfáticos a través de un tamiz metálico y lavando con los medios siguientes:

A 450 m: RPMI 1640 (con L-glu y HEPES) se añadió:

a) 50 mL de FBS inactivado con calor (definido Hyclone).

b) 0,455 mL de 2-mercaptoetanol a $5,5 \times 10^{-2}$ M

c) 5,0 mL de Pen/Estrep a 10.000 U/mL

20 d) 5,0 mL de aminoácidos no esenciales a 10 mM

3. Las células se cultivaron a 6×10^6 células/mL.

4. Se añadió PLP a las células restantes para obtener una concentración final de 50 µg/mL.

5. Los cultivos celulares se incubaron durante 72 horas a 37°C, 7% CO₂.

6. Las células se recogieron y se lavaron dos veces en HBSS.

25 7. La viabilidad de las células de los ganglios linfáticos se comprobó por exclusión de azul de tripán.

8. La concentración se ajustó a $3,6 \times 10^7$ células de ganglio linfático por mL. Se inyectaron $1,6 \times 10^7$ células de ganglio linfático por ratón en ratones hembra SJL de 8 semanas de edad sin tratamiento previo; volumen de la dosis = 0,5 mL/ratón, IP.

9. Los ratones se pesaron y puntuaron.

30 **Evaluación clínica:**

Puntuación EAE	Síntomas
0	Normal
1	Cola flácida
2	Dificultad para enderezarse/marcha anormal severa
35 3	Parálisis incompleta de la o las extremidades posteriores
4	Parálisis completa de ambas extremidades posteriores
5	Inmóvil, moribundo, o muerto

A las ratas que estaban en el límite en las puntuaciones se les proporcionó la mitad de una puntuación, tal como 3,5. Los ratones moribundos se sacrificaron por eutanasia.

40

Grupos (n=10):

1. Vehículo
2. Compuesto de la invención, 30 mg/kg BID
3. Compuesto de la invención, 10 mg/kg BID
- 5 4. Compuesto de la invención, 30 mg/kg una vez al día
5. 1,5 mg/kg Prednisolona

Resultados:

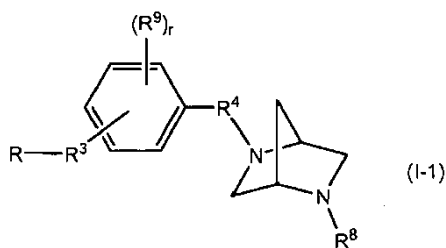
Los compuestos de la invención, cuando se ensayaron en este ensayo, demostraron la capacidad de prevenir la carga acumulativa de la enfermedad en el ensayo a las dosis ensayadas.

- 10 Aunque la presente invención se ha descrito con referencia a las realizaciones específicas de ésta, los expertos en la técnica deben entender que pueden hacerse varios cambios y los equivalentes pueden sustituirse sin apartarse del alcance de la invención. Además, pueden hacerse muchas modificaciones para adaptar una situación, material, composición de materia, proceso, etapa o etapas del proceso particulares, al objetivo y alcance de la presente invención.

15

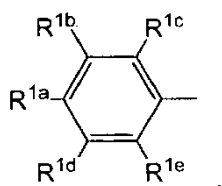
REIVINDICACIONES

1. Un compuesto que tiene la fórmula (I-1) siguiente:



.en la que:

R es el grupo



5

en el que r es 0 a 4,

R^{1a} , R^{1b} , R^{1c} , R^{1d} y R^{1e} son cada uno independientemente hidrógeno, $-R^{13}-OR^{10}$, $-R^{13}-C(=O)OR^{10}$, $-R^{13}-C(=O)R^{10}$, alquilo, halo, haloalquilo, ciano, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo, aralquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, heterociclilo, o heterociclilalquilo;

10 R^3 es un enlace directo, $-O-$, $-R^{12}-O-$, $-O-R^{12}-$, $-O-R^{12}-O-$, una cadena alquileo lineal o ramificada, una cadena alquenileno lineal o ramificada, o una cadena alquinileno lineal o ramificada;

R^4 es un enlace directo, $-O-R^{12a}-$, una cadena alquileo lineal o ramificada, una cadena alquenileno lineal o ramificada, o una cadena alquinileno lineal o ramificada;

15 R^8 es aralquilo sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halo, nitro, ciano, heteroarilo, hidroxiiminoalquilo, $-R^{13}-OR^{10}$, $-R^{13}-C(=O)R^{10}$, $-R^{13}-C(=O)OR^{10}$, $-R^{13}-C(=O)-R^{13}-N(R^{10})R^{11}$, $-R^{13}-C(=O)N(R^{10})-R^{14}-N(R^{10})R^{11}$, $-R^{13}-S(=O)_tN(R^{10})R^{11}$ (en el que t es 1 ó 2), $-R^{13}-N(R^{10})R^{11}$, $-R^{13}-N(R^{10})C(=O)R^{10}$, $-R^{13}-N(R^{10})C(=O)-R^{13}-N(R^{10})R^{11}$, $-R^{13}-N(R^{10})-R^{13}-C(=O)OR^{10}$, $-R^{13}-N(R^{10})C(=O)-R^{14}-S(=O)_tN(R^{10})R^{11}$ (en el que t es 1 ó 2), $-R^{13}-N(R^{10})C(=O)-R^{13}-N(R^{10})C(=O)R^{10}$, $-R^{13}-N(R^{10})C(=O)-R^{13}-N(R^{10})-R^{14}-N(R^{10})R^{11}$, $-R^{13}-N(R^{10})S(=O)_tN(R^{10})R^{11}$ (en el que t es 1 ó 2), y $-R^{13}-O-R^{14}-C(=O)OR^{10}$;

20 cada R^9 es independientemente $-O-R^{10}$, alquilo, hidroxialquilo, halo, haloalquilo, arilo o aralquilo;

cada R^{10} y R^{11} es independientemente hidrógeno, alquilo, haloalquilo, hidroxialquilo, arilo, aralquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, heterociclilo, o heterociclilalquilo;

o R^{10} y R^{11} , junto con el nitrógeno al que están unidos, forman un *N*-heterociclilo o un *N*-heteroarilo;

25 R^{12} es una cadena alquileo lineal o ramificada, una cadena alquenileno lineal o ramificada, o una cadena alquinileno lineal o ramificada;

R^{12a} es una cadena alquileo lineal o ramificada, una cadena alquenileno lineal o ramificada, o una cadena alquinileno lineal o ramificada; y

cada R^{13} es independientemente un enlace directo, una cadena alquileo lineal o ramificada, una cadena alquenileno lineal o ramificada, o una cadena alquinileno lineal o ramificada;

30 o una sal, solvato, polimorfo, clatrato, ion amonio o *N*-óxido de éstos farmacéuticamente aceptable.

2. El compuesto según la reivindicación 1 en el que:

R^3 es un enlace directo, $-O-$, $-R^{12}-O-$, $-O-R^{12}-$, $-O-R^{12}-O-$, o una cadena alquileo lineal o ramificada;

R^4 es un enlace directo, $-O-R^{12a}-$, o una cadena alquileo lineal o ramificada;

35 R^8 es aralquilo con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en $-R^{13}-OR^{10}$, $-R^{13}-C(=O)OR^{10}$ y $-R^{13}-C(=O)N(R^{10})R^{11}$;

- cada R⁹ es independientemente alquilo, halo o -O-R¹⁰;
- R¹² es una cadena alquileno lineal o ramificada;
- R^{12a} es una cadena alquileno lineal o ramificada; y
- cada R¹³ es un enlace directo o una cadena alquileno lineal o ramificada, preferiblemente en el que:
- 5 r es 0;
- R³ es un enlace directo, -O-, -R¹²-O-, -O-R¹²-, -O-R¹²-O-, o una cadena alquileno;
- R⁴ es un enlace directo, -O-R^{12a}-, o una cadena alquileno lineal o ramificada;
- R⁸ es bencilo sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de -R¹³-OR¹⁰ y -R¹³-C(=O)OR¹⁰;
- R¹⁰ es hidrógeno, alquilo o arilo;
- 10 R¹² es alquileno C₁₋₆; y
- R^{12a} es metileno o etileno.
3. El compuesto de la reivindicación 2, en el que
- r es 0;
- R³ es un enlace directo, -O-, -R¹²-O-, -O-R¹²-, -O-R¹²-O-, o una cadena alquileno;
- 15 R⁴ es un enlace directo, -O-R^{12a}-, o una cadena alquileno lineal o ramificada;
- R⁸ es bencilo sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de -R¹³-OR¹⁰ y -R¹³-C(=O)OR¹⁰;
- R¹⁰ es hidrógeno, alquilo o arilo;
- R¹² es alquileno C₁₋₆; y
- R^{12a} es metileno o etileno.
- 20 4. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en el que R³ es -O-.
5. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en el que R⁴ es una cadena alquileno lineal o ramificada.
6. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en el que:
- 25 R^{1a} es hidrógeno, -R¹³-C(=O)OR¹⁰, -R¹³-C(=O)R¹⁰, alquilo, halo, haloalquilo, ciano, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo, aralquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, heterocicilo, o heterocicilalquilo; y R^{1b}, R^{1c}, R^{1d} y R^{1e} son cada uno independientemente hidrógeno o halo.
7. El compuesto de la reivindicación 6, en el que R^{1a} es hidrógeno, -R¹³-C(=O)OR¹⁰, -R¹³-C(=O)R¹⁰, alquilo, halo, haloalquilo, fenilo, furanilo, tienilo, tiazolilo, u oxazolilo; y
- R^{1b}, R^{1c}, R^{1d} y R^{1e} son cada uno hidrógeno.
- 30 8. El compuesto de la reivindicación 1, en el que el compuesto se selecciona del grupo que consiste en:
- ácido 4-[[[(1S,4S)-5-[2-[4-(fenilmetil)fenoxi]etil]-2,5-diazabicyclo[2.2.1]hept-2-il]metil]benzoico;
- ácido 4-[[[(1S,4S)-5-[[4-(4-fenoxifenil)metil]-2,5-diazabicyclo[2.2.1]hept-2-il]metil]benzoico
- 4-(1S,4S)-5-[[4-(4-fluorofenoxi)fenil]metil]-2,5-diazabicyclo[2.2.1]hept-2-il]metil]benzoico;
- ácido 4-[[[(1S,4S)-5-[[4-(2-feniletoksi)fenil]metil]-2,5-diazabicyclo[2.2.1]hept-2-il]metil]benzoico;
- 35 ácido 4-[[[(1S,4S)-5-[3-(4-fenoxifenil)propil]-2,5-diazabicyclo[2.2.1]hept-2-il]metil]benzoico;
- ácido 4-[[[(1S,4S)-5-[[4-(4-clorofenoxi)fenil]metil]-2,5-diazabicyclo[2.2.1]hept-2-il]metil]benzoico;
- ácido 4-[[[(1S,4S)-5-[2-(4-fenoxifenil)etil]-2,5-diazabicyclo[2.2.1]hept-2-il]metil]benzoico;
- ácido 4-[[[(1S,4S)-5-[[4-(2-fenoxietoksi)fenil]metil]-2,5-diazabicyclo[2.2.1]hept-2-il]metil]benzoico;

- ácido 4-[[[(1S,4S)-5-[[4-(4-bromofenoxi)fenil]metil]-2,5-diazabicyclo[2.2.1]hept-2-il]metil]benzoico;
- ácido 4-[[[(1S,4S)-5-[2-[4-[(4-clorofenil)metil]fenoxi]etil]-2,5-diazabicyclo[2.2.1]hept-2-il]metil]benzoico;
- ácido 4-[[[(1S,4S)-5-[2-[4-[(4-fluorofenil)metil]fenoxi]etil]-2,5-diazabicyclo[2.2.1]hept-2-il]metil]benzoico;
- ácido 4-[[[(1S,4S)-5-[[4-[(2'-fluoro[1,1'-bifenil]-4-il)oxi]fenil]metil]-2,5-diazabicyclo[2.2.1]hept-2-il]metil]benzoico;
- 5 ácido 4-[[[(1S,4S)-5-[[4-[4-(3-furanil)fenoxi]fenil]metil]-2,5-diazabicyclo[2.2.1]hept-2-il]metil]benzoico;
- ácido 4-[[[(1S,4S)-5-[[4-4-(trifluorometil)fenoxi]fenil]metil]-2,5-diazabicyclo[2.2.1]hept-2-il]metil]benzoico;
- ácido 4-[[[(1S,4S)-5-[[4-(4-acetilfenoxi)fenil]metil]-2,5-diazabicyclo[2.2.1]hept-2-il]metil]benzoico;
- ácido 4-[[[(1S,4S)-5-[[4-[4-(3-tienil)fenoxi]fenil]metil]-2,5-diazabicyclo[2.2.1]hept-2-il]metil]benzoico;
- ácido 4-[[[(1S,4S)-5-[[4-[4-(3,5-dimetil-4-isoxazolil)fenoxi]fenil]metil]-2,5-diazabicyclo[2.2.1]hept-2-il]metil]benzoico;
- 10 ácido 4-[[[(1S,4S)-5-[[3-fluoro-4-fenoxifenil]metil]-2,5-diazabicyclo[2.2.1]hept-2-il]metil]benzoico;
- ácido 4-[[[(1S,4S)-5-[[3-(2-feniletoksi)fenil]metil]-2,5-diazabicyclo[2.2.1]hept-2-il]metil]benzoico;
- ácido 4-[[[(1S,4S)-5-[[4-[4-(2-oxazolil)fenoxi]fenil]metil]-2,5-diazabicyclo[2.2.1]hept-2-il]metil]benzoico;
- ácido 4-[[[(1S,4S)-5-[[4-fluoro-2-fenoxifenil]metil]-2,5-diazabicyclo[2.2.1]hept-2-il]metil]benzoico;
- ácido 4-[[[(1S,4S)-5-[[3-fenoxifenil]metil]-2,5-diazabicyclo[2.2.1]hept-2-il]metil]benzoico;
- 15 ácido 4-[[[(1S,4S)-5-[[2-fluoro-4-fenoxifenil]metil]-2,5-diazabicyclo[2.2.1]hept-2-il]metil]benzoico;
- ácido 4-[[[(1S,4S)-5-[[2,4-difenoxifenil]metil]-2,5-diazabicyclo[2.2.1]hept-2-il]metil]benzoico;
- ácido 4-[[[(1S,4S)-5-[[1,1'-bifenil-4-il]metil]-2,5-diazabicyclo[2.2.1]hept-2-il]metil]benzoico;
- ácido 4-[[[(1S,4S)-5-[[4-fenoxifenil]metil]-2,5-diazabicyclo[2.2.1]hept-2-il]metil]bencenoacético;
- ácido 4-[[[(1S,4S)-5-[[4-(2-fenoxietoksi)fenil]metil]-2,5-diazabicyclo[2.2.1]hept-2-il]metil]bencenoacético;
- 20 ácido 4-[[[(1S,4S)-5-[[4-(2-feniletoksi)fenil]metil]-2,5-diazabicyclo[2.2.1]hept-2-il]metil]bencenoacético;
- 4-[[[(1S,4S)-5-[[4-[4-(2-oxazolil)fenoxi]fenil]metil]-2,5-diazabicyclo[2.2.1]hept-2-il]metil]benzoato de metilo;
- ácido 4-[[[(1S,4S)-5-[[4-[4-(2-tiazolil)fenoxi]fenil]metil]-2,5-diazabicyclo[2.2.1]hept-2-il]metil]benzoico; y
- 4-[[[(1S,4S)-5-[[4-[4-(2-tiazolil)fenoxi]fenil]metil]-2,5-diazabicyclo[2.2.1]hept-2-il]metil]benzoato de metilo.
9. El compuesto de la reivindicación 8, en el que el compuesto es ácido 4-[[[(1S,4S)-5-[[4-[4-(2-oxazolil)fenoxi]fenil]metil]-2,5-diazabicyclo[2.2.1]hept-2-il]metil]benzoico.
- 25
10. Una composición farmacéutica que comprende un excipiente farmacéuticamente aceptable y una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones precedentes.
11. Una composición farmacéutica que comprende un excipiente farmacéuticamente aceptable y el compuesto de la reivindicación 9.
- 30
12. La composición farmacéutica de una cualquiera de las reivindicaciones 10 a 11, en la que la composición es una formulación tópica.
13. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9 o la composición farmacéutica de una cualquiera de las reivindicaciones 10 a 12 para uso en terapia.
- 35
14. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9 para uso en el tratamiento de una enfermedad o trastorno mejorado por la inhibición de la actividad de LTA₄-h en un mamífero.
15. El compuesto para el uso de la reivindicación 14, en el que el compuesto es ácido 4-[[[(1S,4S)-5-[[4-[4-(2-oxazolil)fenoxi]fenil]metil]-2,5-diazabicyclo[2.2.1]hept-2-il]metil]benzoico.
- 40
16. El compuesto para uso según una cualquiera de las reivindicaciones 14 y 15, en el que la enfermedad o trastorno se selecciona el grupo que consiste en inflamación aguda, inflamación crónica, reacciones anafilácticas, reacciones alérgicas, dermatitis por contacto alérgica, rinitis alérgica, dermatitis por contacto químico e irritante no específico, urticaria, dermatitis atópica, psoriasis, fístulas asociadas con la enfermedad de Crohn, pouchitis, choque

- séptico o endotóxico, choque hemorrágico, síndromes semejantes a choque, síndromes de extravasación capilar inducidos por inmunoterapia de cáncer, síndrome de distrés respiratorio agudo, enfermedad pulmonar de escleroderma, choque traumático, neumonías inducidas por inmunidad y patógenos, daño pulmonar mediado por complejo inmune y enfermedad pulmonar obstructiva crónica, enfermedades inflamatorias del intestino, colitis
- 5 ulcerosa, enfermedad de Crohn, trauma post-quirúrgico, úlceras gastrointestinales, enfermedades asociadas con daño por isquemia-reperfusión, isquemia miocárdica aguda, infarto, fallo renal agudo, enfermedad isquémica del intestino, ictus hemorrágico agudo o isquémico, glomerulonefritis mediada por complejo inmune, enfermedades autoinmunes, diabetes mellitus dependiente de insulina, esclerosis múltiple, artritis reumatoide, osteoartritis, lupus
- 10 eritematoso sistémico, rechazo de trasplante de órganos agudo y crónico, arterioesclerosis de trasplante, fibrosis de trasplante, trastornos cardiovasculares, hipertensión, aterosclerosis, aneurisma, isquemia crítica en las piernas, enfermedad oclusiva de arterias periféricas, síndrome de Reynaud, nefropatía, neuropatía, retinopatía diabéticas, degeneración macular, glaucoma, trastornos neurodegenerativos, neurodegeneración retardada en ictus, enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson, encefalitis, demencia por VIH, dolor inflamatorio, dolor neuropático, dolor artrítico, enfermedad periodontal, gingivitis, infecciones de oído, migraña, hiperplasia benigna de la próstata, cáncer, leucemias, linfomas, cáncer de próstata, cáncer de mama, cáncer de pulmón, melanoma
- 15 maligno, carcinoma renal, tumores de cabeza, tumores de cuello y cáncer colorrectal.
17. El compuesto para el uso de la reivindicación 16, en el que la enfermedad inflamatoria del intestino se selecciona del grupo que consiste en colitis ulcerosa, enfermedad de Crohn y trauma post-quirúrgico.
18. El compuesto para el uso de la reivindicación 16, en el que la enfermedad autoinmune se selecciona del grupo que consiste en diabetes mellitus dependiente de insulina, esclerosis múltiple, artritis reumatoide, osteoartritis y
- 20 lupus eritematoso sistémico.
19. El compuesto para el uso de la reivindicación 16, en el que el trastorno cardiovascular se selecciona del grupo que consiste en hipertensión, aterosclerosis, aneurisma, isquemia crítica en las piernas, enfermedad oclusiva de las arterias periféricas y síndrome de Reynaud.
- 25 20. El compuesto para el uso de la reivindicación 16, en el que el trastorno neurodegenerativo se selecciona del grupo que consiste en neurodegeneración retardada en ictus, enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson, encefalitis y demencia por VIH.
21. El compuesto para uso según una cualquiera de las reivindicaciones 14 y 15, en el que la enfermedad o trastorno se selecciona del grupo que consiste en asma, bronquitis crónica, bronquiolitis, bronquiolitis obliterante, inflamación alérgica del tracto respiratorio, granuloma eosinofílico, neumonías, fibrosis pulmonares, manifestaciones pulmonares de enfermedades del tejido conectivo, daño pulmonar agudo o crónico, enfermedades pulmonares obstructivas crónicas, síndrome de distrés respiratorio del adulto, y otros trastornos inflamatorios no infecciosos del pulmón caracterizados por infiltración de eosinófilos.
- 30 22. El compuesto para el uso de la reivindicación 16, en el que el cáncer se selecciona del grupo que consiste en leucemia, linfoma, cáncer de próstata, cáncer de mama, cáncer de pulmón, melanoma maligno, carcinoma renal, tumores de cabeza y cuello y cáncer colorrectal.
- 35