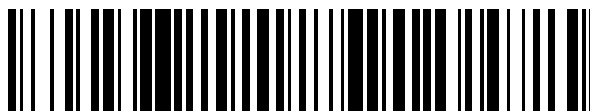


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 428 101**

51 Int. Cl.:

C07D 401/12 (2006.01)

A61P 1/04 (2006.01)

A61P 1/00 (2006.01)

A61P 35/00 (2006.01)

C07D 211/26 (2006.01)

A61K 31/445 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **13.10.2009 E 09820735 (0)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **17.07.2013 EP 2358702**

54 Título: **Compuestos de piperidina, composición farmacéutica que comprende los mismos y su uso**

30 Prioridad:

14.10.2008 US 105070 P

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

05.11.2013

73 Titular/es:

**SK BIOPHARMACEUTICALS CO., LTD. (100.0%)
99 Seorin-dong, Jongro-gu
Seoul 110-110 , KR**

72 Inventor/es:

**CHUNG, COO-MIN;
JUN, HYUNG-JIN;
KIM, JIN-SUNG;
KIM, HUI-HO;
MIN, HYE-KYUNG;
KIM, YONG-GIL;
CHOI, JONG-GIL y
KIM, HONGWOOK**

74 Agente/Representante:

PONTI SALES, Adelaida

ES 2 428 101 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

Compuestos de piperidina, composición farmacéutica que comprende los mismos y su uso

5 ÁMBITO TÉCNICO

[0001] La presente invención se refiere, en general, a un compuesto de piperidina y a sales farmacéuticamente útiles del mismo, a una composición farmacéutica que incluye una cantidad eficaz de compuestos de piperidina racémicos o enriquecidos enantioméricamente para tratar enfermedades
10 gastrointestinales, y a un procedimiento para tratar enfermedades gastrointestinales en un mamífero. Más particularmente, la presente invención se refiere a compuestos de hidroxil y O-carbamoil piperidina racémicos o enriquecidos enantioméricamente y a sales farmacéuticamente útiles de los mismos, que son útiles para tratar el síndrome de intestino irritable (IBS), alteraciones de la motilidad gástrica y dolor visceral.

15 ANTECEDENTES

[0002] Muchos informes han desvelado que los compuestos de piperidina son usados eficazmente para controlar diversas enfermedades gastrointestinales, especialmente en el síndrome de intestino irritable y en alteraciones de la motilidad gástrica.

20 [0003] Por ejemplo, se ha usado ampliamente la cis-4-amino-5-cloro-N-[1-[3-(4-fluorofenoxi)-propil]-3-metoxi-4-piperidinil]-2-metoxibenzamida (nombre general: Cisaprida) en el ámbito clínico como mejorador de la motilidad gastrointestinal o como un agente procinético gastrointestinal, y otros compuestos de piperidina se han desvelado en muchas patentes (en el documento WO2005/092882, en el documento WO1999/055674, en el documento
25 WO2005/021539, en el documento WO04/026868, en el documento WO04/094418, en el documento WO99/02494 en el documento WO2007/149929, en el documento WO2006/090 279) como medicinas terapéuticas para el tratamiento de enfermedades gastrointestinales.

[0004] Han continuado dirigiéndose esfuerzos activos de investigación y desarrollo a la aplicación de
30 compuestos de piperidina para el tratamiento de enfermedades gastrointestinales.

RESUMEN

[0005] Ciertas formas de realización proporcionan un compuesto de piperidina y/o una sal farmacéuticamente
35 aceptable del mismo, una composición farmacéutica que incluye una cantidad eficaz de un compuesto de piperidina y/o de una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para tratar una enfermedad gastrointestinal, y un procedimiento para tratar enfermedades en un mamífero, tales como síndrome de intestino irritable (IBS), alteraciones de la motilidad gástrica y/o dolor visceral.

40 [0006] Ciertas formas de realización proporcionan un compuesto de fórmula (I) para su uso en un procedimiento para tratar alteraciones en un mamífero mediante la administración de una cantidad eficaz del compuesto de piperidina racémico o enriquecido enantioméricamente representado por la siguiente fórmula estructural (I), en particular, los compuestos representados por las siguientes fórmulas estructurales (IV) y (V), y un portador farmacéuticamente aceptable, a un mamífero en necesidad de tratamiento por síndrome de intestino
45 irritable (IBS) o alteraciones de la motilidad gástrica.

[0007] Ciertas formas de realización proporcionan un compuesto de piperidina y/o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para su uso en la prevención y/o el tratamiento de una enfermedad gastrointestinal en un mamífero, tal como el síndrome de intestino irritable (IBS), alteraciones de la motilidad gástrica, estreñimiento y/o
50 dolor visceral.

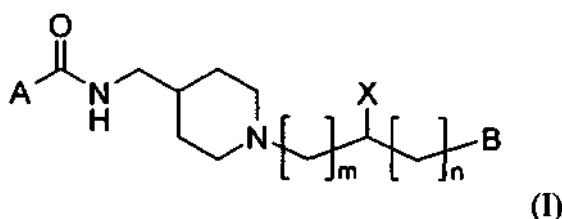
[0008] Ciertas formas de realización proporcionan un uso de un compuesto de piperidina y/o de una sal farmacéuticamente aceptable del mismo en la preparación de una composición farmacéutica para prevenir y/o tratar una enfermedad gastrointestinal en un mamífero, tal como el síndrome de intestino irritable (IBS), alteraciones de la
55 motilidad gástrica, estreñimiento y/o dolor visceral.

DESCRIPCIÓN

[0009] Una apreciación más completa de la invención, y muchas de las ventajas concomitantes de la misma,

serán fácilmente apreciables cuando la misma se comprenda mejor mediante referencia a la siguiente descripción detallada.

[0010] En una forma de realización, se proporciona un compuesto de piperidina, representado por la siguiente fórmula estructural (I), y sales farmacéuticamente aceptables del mismo,



en la que:

10

m es un número entero de 1 ó 2;

n es un número entero de 0 a 2, preferiblemente 0;

15 A se elige de entre el grupo que consiste en un grupo fenilo y un grupo bencimidazol, en la que el grupo fenilo puede estar sustituido con uno o más grupos idénticos o diferentes elegidos independientemente de entre el grupo que consiste en hidrógeno, un grupo alquilo C1-C6 lineal o ramificado, un grupo alcoxi C1-C6 lineal o ramificado, un grupo amino y un halógeno, y el grupo bencimidazol puede estar sustituido con uno o más grupos idénticos o diferentes elegidos independientemente de entre el grupo que consiste en hidrógeno, un grupo alquilo C1-C6 lineal o ramificado, un grupo alcoxi C1-C6 lineal o ramificado, un grupo alquilo C3-C7 cíclico, un grupo amino, un halógeno, y un grupo oxo;

20

X es un hidroxilo o OCONR_1R_2 en la que R_1 y R_2 pueden ser iguales o diferentes y se eligen independientemente de entre el grupo que consiste en hidrógeno, un grupo alquilo C1-C6 lineal o ramificado, un grupo bencilo y un compuesto cíclico o heterocíclico de 5 a 7 miembros que puede estar sustituido con uno o más grupos idénticos o diferentes elegidos independientemente de entre el grupo que consiste en un alquilo C1 a C6, o R_1 y R_2 pueden formar un anillo heterocíclico de 5 a 7 miembros junto con un átomo de nitrógeno al que están unidos; y

25

B se elige de entre el grupo que consiste en un grupo fenilo, un grupo fenoxi, un grupo tienilo y un grupo naftilo, en la que el grupo fenilo, el grupo fenoxi, el grupo tienilo o el grupo naftilo puede estar sustituido con uno o más grupos idénticos o diferentes elegidos independientemente de entre el grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, nitro, ciano, metansulfonilo, trifluorometilo, trifluorometoxi, difluorometoxi, fenilo, un grupo alquilo C1-C6 lineal o ramificado y un grupo alcoxi C1-C6 lineal o ramificado.

30

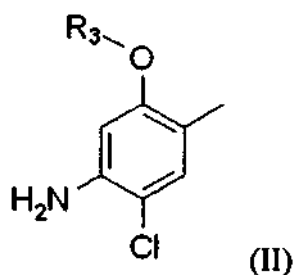
35 **[0011]** En la definición de los sustituyentes, el grupo alquilo puede elegirse de entre el grupo que consiste en un metilo, un etilo, un propilo lineal o ramificado, un butilo lineal o ramificado, un ciclopropilo, un ciclobutilo, un ciclopentilo, un ciclohexilo y un bencilo. El halógeno se elige de entre átomos de flúor, cloro, bromo, y yodo.

[0012] En una forma de realización, el sustituyente A en la fórmula estructural (I) puede ser un grupo fenilo que puede estar sustituido con uno o más grupos idénticos o diferentes elegidos independientemente de entre el grupo que consiste en hidrógeno, un halógeno, un grupo amino, un grupo alquilo C1-C6 lineal o ramificado o un grupo alcoxi C1-C6 lineal o ramificado.

40

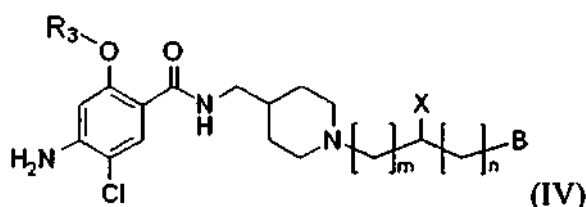
[0013] El sustituyente A puede ser representado mediante la fórmula estructural (II):

45



en la que R3 es un alquilo C1 a C6 lineal o ramificado, sustituido o no sustituido.

- 5 **[0014]** Cuando el sustituyente A en la fórmula estructural (I) tiene la fórmula estructural (II), el compuesto de piperidina está representado por la siguiente fórmula estructural (IV):

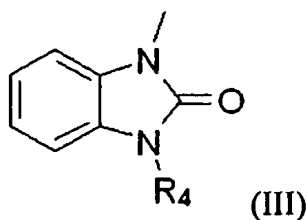


10 en la que m, n, X, B, y R3 son como se ha definido anteriormente.

[0015] Algunos ejemplos del compuesto con la fórmula química (IV) pueden incluir de 4-amino-5-cloro-N-[[1-(2-hidroxi-2-feniletíl)piperidin-4-il]metil]-2-metoxibenzamida;

- 15 4-amino-5-cloro-N-[[1-[2-(4-fluorofenil)-2-hidroxietyl]piperidin-4-il]metil]-2-metoxibenzamida : clorhidrato;
 4-amino-5-cloro-N-[[1-[2-hidroxi-2-(4-metilfenil)etyl]piperidin-4-il]metil]-2-metoxibenzamida : clorhidrato;
 4-amino-5-cloro-N-[[1-[2-hidroxi-2-(4-metoxifenil)etyl]piperidin-4-il]metil]-2-metoxibenzamida : clorhidrato;
 20 4-amino-5-cloro-N-[[1-[2-(4-clorofenil)-2-hidroxietyl]piperidin-4-il]metil]-2-metoxibenzamida : clorhidrato;
 4-amino-5-cloro-N-[[1-[2-(3,4-diclorofenil)-2-hidroxietyl]piperidin-4-il]metil]-2-metoxibenzamida : clorhidrato;
 25 4-amino-5-cloro-N-[[1-[2-hidroxi-2-[4-(trifluorometil)fenil]etyl]piperidin-4-il]metil]-2-metoxibenzamida : clorhidrato;
 4-amino-5-cloro-N-[[1-[2-(3,4-difluorofenil)-2-hidroxietyl]piperidin-4-il]metil]-2-metoxibenzamida : clorhidrato;
 [2-[4-[[4-amino-5-cloro-2-metoxibenzoil]amino]metil]piperidin-1-il]-1-feniletíl] carbamato : clorhidrato;
 30 [2-[4-[[4-amino-5-cloro-2-metoxibenzoil]amino]metil]piperidin-1-il]-1-(4-fluorofenil)etyl] carbamato : clorhidrato;
 [2-[4-[[4-amino-5-cloro-2-metoxibenzoil]amino]metil]piperidin-1-il]-1-(3,4-diclorofenil)etyl] carbamato : clorhidrato;
 35 [2-[4-[[4-amino-5-cloro-2-metoxibenzoil]amino]metil]piperidin-1-il]-1-(3,4-difluorofenil)etyl] carbamato : clorhidrato;
 [2-[4-[[4-amino-5-cloro-2-metoxibenzoil]amino]metil]piperidin-1-il]-1-[4-(trifluorometil)fenil]etyl] carbamato : clorhidrato;
 4-amino-5-cloro-N-[[1-(3-hidroxi-3-fenilpropil)piperidin-4-il]metil]-2-metoxibenzamida : clorhidrato;
 40 4-amino-5-cloro-N-[[1-[3-(4-fluorofenil)-3-hidroxi-propil]piperidin-4-il]metil]-2-metoxibenzamida : clorhidrato;

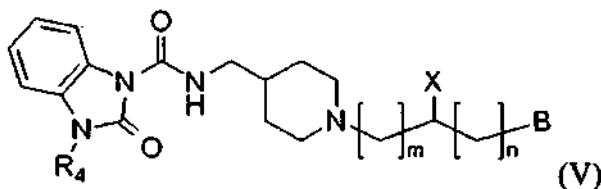
- 4-amino-5-cloro-N-[[1-[3-(3,4-diclorofenil)-3-hidroxiopropil]piperidin-4-il]metil]-2-metoxibenzamida : clorhidrato;
- 4-amino-5-cloro-N-[[1-(3-hidroxi-3-tiofen-2-ilpropil)piperidin-4-il]metil]-2-metoxibenzamida : clorhidrato;
- 5 4-amino-5-cloro-N-[[1-[4-(4-fluorofenil)-3-hidroxi-butil]piperidin-4-il]metil]-2-metoxibenzamida : clorhidrato;
- 4-amino-5-cloro-N-[[1-[5-(4-fluorofenil)-3-hidroxi-pentil]piperidin-4-il]metil]-2-metoxibenzamida : clorhidrato;
- 10 [3-[4-[[4-amino-5-cloro-2-metoxibenzoil]amino]metil]piperidin-1-il]-1-(4-clorofenil)propil] carbamato : clorhidrato;
- [4-[4-[[4-amino-5-cloro-2-metoxibenzoil]amino]metil]piperidin-1-il]-1-(4-fluorofenil)butan-2-il] carbamato : clorhidrato;
- [1-[4-[[4-amino-5-cloro-2-metoxibenzoil]amino]metil]piperidin-1-il]-5-(4-fluorofenil)pentan-3-il] carbamato : clorhidrato;
- 15 4-amino-5-cloro-N-[[1-(2-hidroxi-3-fenoxipropil)piperidin-4-il]metil]-2-metoxibenzamida : clorhidrato;
- 4-amino-5-cloro-N-[[1-[3-(4-clorofenoxi)-2-hidroxiopropil]piperidin-4-il]metil]-2-metoxibenzamida : clorhidrato;
- 20 4-amino-5-cloro-N-[[1-[2-hidroxi-3-[4-(trifluorometil)fenoxi]propil]piperidin-4-il]metil]-2-metoxibenzamida : clorhidrato;
- [1-[4-[[4-amino-5-cloro-2-metoxibenzoil]amino]metil]piperidin-1-il]-3-fenoxipropan-2-il] carbamato : clorhidrato;
- [1-[4-[[4-amino-5-cloro-2-metoxibenzoil]amino]metil]piperidin-1-il]-3-(4-fluorofenoxi)propan-2-il]3,5-dimetilpiperidina-1-carboxilato : clorhidrato
- 25 [1-[4-[[4-amino-5-cloro-2-metoxibenzoil]amino]metil]piperidin-1-il]-3-(4-metoxifenoxi)propan-2-il] carbamato : clorhidrato;
- 30 [1-[4-[[4-amino-5-cloro-2-metoxibenzoil]amino]metil]piperidin-1-il]-3-(2,3-diclorofenoxi)propan-2-il] azepano-1-carboxilato : clorhidrato;
- 4-amino-5-cloro-N-[[1-[(2S)-2-hidroxi-2-feniletil]piperidin-4-il]metil]-2-metoxibenzamida;
- 35 4-amino-5-cloro-N-[[1-[(2R)-2-hidroxi-2-feniletil]piperidin-4-il]metil]-2-metoxibenzamida;
- 4-amino-5-cloro-N-[[1-[3-(4-clorofenil)-3-hidroxiopropil]piperidin-4-il]metil]-2-metoxibenzamida;
- [3-[4-[[4-amino-5-cloro-2-metoxibenzoil]amino]metil]piperidin-1-il]-1-(4-fluorofenil)propil] carbamato;
- 40 (R)-[3-[4-[[4-amino-5-cloro-2-metoxibenzoil]amino]metil]piperidin-1-il]-1-(4-fluorofenil)propil] carbamato;
- (S)-[3-[4-[[4-amino-5-cloro-2-metoxibenzoil]amino]metil]piperidin-1-il]-1-(4-fluorofenil)propil] carbamato;
- 45 4-amino-5-cloro-N-[[1-[2-hidroxi-3-(4-metoxifenoxi)propil]piperidin-4-il]metil]-2-metoxibenzamida;
- [1-[4-[[4-amino-5-cloro-2-metoxibenzoil]amino]metil]piperidin-1-il]-3-fenoxipropan-2-il] piperidina-1-carboxilato; y
- 4-amino-5-cloro-N-[[1-[3-(2,5-diclorofenoxi)-2-hidroxiopropil]piperidin-4-il]metil]-2-metoxibenzamida.
- 50 **[0016]** En otra forma de realización, el sustituyente A puede ser un grupo bencimidazol que puede estar sustituido con uno o más grupos idénticos o diferentes elegidos independientemente de entre el grupo que consiste en hidrógeno, un grupo alquilo C1-C6 lineal o ramificado, un grupo alcoxi C1-C6 lineal o ramificado, un grupo alquilo C3-C7 cíclico, un grupo amino, un halógeno y un grupo oxo.
- 55 **[0017]** El sustituyente A en la fórmula estructural (I) está representado por la fórmula estructural (III):



en la que R4 es un grupo alquilo C1-C6 lineal o ramificado, o un grupo alquilo C3-C7 cíclico que puede estar sustituido o no sustituido.

5

[0018] Cuando el sustituyente A en la fórmula estructural (I) tiene la fórmula estructural (III), el compuesto de piperidina está representado por la siguiente fórmula estructural (V):



10

[0019] Algunos ejemplos del compuesto con la fórmula química (V) pueden incluir [1-(2-metilfenoxi)-3-[4-[[2-oxo-3-propan-2-ilbencimidazol-1-carbonil)amino]metil]piperidin-1-il]propan-2-il] carbamato;

15 N-[[1-[2-hidroxi-3-(4-nitrofenoxi)propil]piperidin-4-il]metil]-2-oxo-3-propan-2-ilbencimidazol-1-carboxamida clorhidrato;

N-[[1-[2-hidroxi-3-(4-metoxifenoxi)propil]piperidin-4-il]metil]-2-oxo-3-propan-2-ilbencimidazol-1-carboxamida clorhidrato;

20 N-[[1-[3-(4-fluorofenoxi)-2-hidroxipropil]piperidin-4-il]metil]-3-metil-2-oxobencimidazol-1-carboxamida : clorhidrato;

3-etil-N-[[1-[2-hidroxi-3-(4-metoxifenoxi)propil]piperidin-4-il]metil]-2-oxobencimidazol-1-carboxamida : clorhidrato;

25 [1-[4-[[2-oxo-3-propan-2-ilbencimidazol-1-carbonil)amino]metil]piperidin-1-il]-3-fenoxipropan-2-il] carbamato: clorhidrato;

[1-(4-fluorofenoxi)-3-[4-[[2-oxo-3-propan-2-ilbencimidazol-1-carbonil)amino]metil]piperidin-1-il]propan-2-il] carbamato : clorhidrato;

30 [1-(4-metoxifenoxi)-3-[4-[[3-metil-2-oxobencimidazol-1-carbonil)amino]metil]piperidin-1-il]propan-2-il] carbamato : clorhidrato;

[1-[4-[[3-etil-2-oxobencimidazol-1-carbonil)amino]metil]piperidin-1-il]-3-fenoxipropan-2-il] carbamato : clorhidrato;

35 [1-(4-clorofenoxi)-3-[4-[[3-etil-2-oxobencimidazol-1-carbonil)amino]metil]piperidin-1-il]propan-2-il] carbamato: clorhidrato;

3-ciclopropil-N-[[1-(3-hidroxi-3-fenilpropil]piperidin-4-il]metil]-2-oxobencimidazol-1-carboxamida : clorhidrato;

40 3-ciclopropil-N-[[1-[3-(4-fluorofenil)-3-hidroxipropil]piperidin-1-il]metil]-2-oxobencimidazol-1-carboxamida clorhidrato;

[3-[4-[[3-ciclopropil-2-oxobencimidazol-1-carbonil)amino]metil]piperidin-1-il]-1-fenilpropil] carbamato : clorhidrato;

45

[1-(4-fluorofenil)-3-[4-[[2-oxo-3-propan-2-ilbencimidazol-1-carbonil)amino]metil]piperidin-1-ium-1-il]propil] carbamato : clorhidrato;

[1-(4-metoxifenil)-3-[4-[[2-oxo-3-propan-2-ilbencimidazol-1-carbonil)amino]metil]piperidin-1-ium-1-il]propil] carbamato : clorhidrato;

N-[[1-[2-(4-fluorofenil)-2-hidroxietil]piperidin-4-il]metil]-2-oxo-3-propan-2-ilbencimidazol-1-carboxamida : clorhidrato;

[1-(4-fluorofenil)-2-[4-[[2-oxo-3-propan-2-ilbencimidazol-1-carbonil)amino]metil]piperidin-1-ium-1-il]etil] carbamato : clorhidrato;

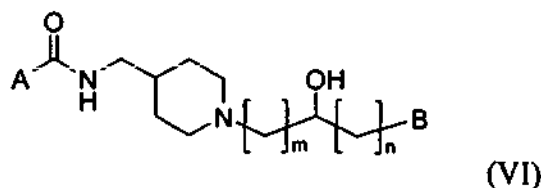
[[2-[4-[[3-ciclopropil-2-oxobencimidazol-1-carbonil)amino]metil]piperidin-1-ium-1-il]-1-(3-metoxifenil)etil] carbamato : clorhidrato;

[1-[4-[[3-metil-2-oxobencimidazol-1-carbonil)amino]metil]piperidin-1-il]-3-fenoxipropan-2-il] carbamato;

N-[[1-(2-hidroxi-3-fenoxipropil)piperidin-4-il]metil]-2-oxo-3-propan-2-ilbencimidazol-1-carboxamida; y

[3-[4-[[2-oxo-3-propan-2-ilbencimidazol-1-carbonil)amino]metil]piperidin-1-il]-1-fenilpropil] carbamato.

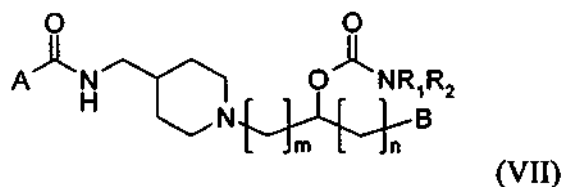
[0020] Según una forma de realización de la presente invención, el compuesto representado por la fórmula estructural (I) y las sales farmacéuticamente aceptable del mismo pueden prepararse mediante las siguientes etapas, partiendo de compuestos de aminoalcohol representados por la siguiente fórmula estructural general (VI):



25

en la que A, B, m y n son como se han descrito anteriormente.

[0021] El procedimiento para preparar los compuestos de O-carbamoilo representados por la siguiente fórmula estructural general (VII) se describirá con detalle a continuación:



en la que A, B, R1, R2, m y n son como se han descrito anteriormente.

35

[0022] Los compuestos de O-carbamoilo representados por la fórmula estructural general (VII) se preparan mediante la reacción de un aminoalcohol representado por la fórmula estructural general (VI) con 1,1'-carbonildiimidazol (CDI) y después con una base de amina representada por la siguiente fórmula general (VIII):

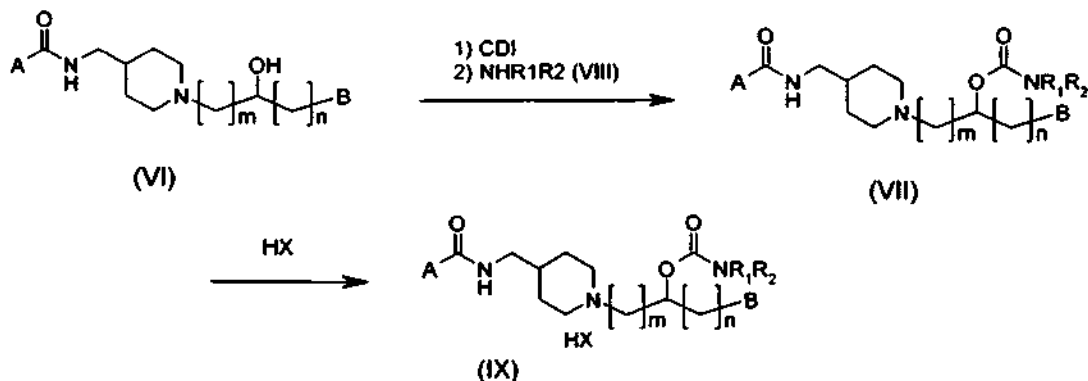
40



en la que R1 y R2 son como se han descrito anteriormente.

Este procedimiento se resume según se establece en el Esquema de Reacción 1, a continuación.

45

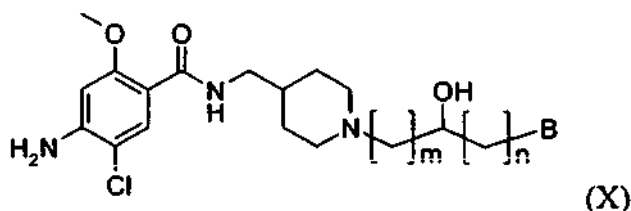
Esquema de reacción I

[0023] Las condiciones de reacción descritas en el Esquema de Reacción I se describen con detalle como sigue. Para la conversión del compuesto (VI) en el compuesto (VII), la concentración del material de partida (VI) es de aproximadamente 0,005 a 0,1 moles, variando el 1,1'-carbonildimidazol (CDI) desde aproximadamente 2,0 hasta 3,0 equivalentes. Esta reacción se lleva a cabo preferiblemente a una temperatura de 10 a 30°C. Sin purificar, el intermedio resultante se trata con de 1 a 1.000 equivalentes de una base de amina representada por la fórmula estructural general (VIII) a una temperatura de 10 a 30°C para dar el compuesto de la fórmula estructural general (VII). Para esto pueden usarse disolventes etéreos tales como éter dietílico y tetrahidrofurano, un disolvente hidrocarburo halogenado tal como diclorometano y cloroformo, o una mezcla de los mismos.

[0024] En el Esquema de Reacción I, HX representa un ácido que es capaz de formar una sal farmacéuticamente útil con el átomo de nitrógeno básico. Algunos ejemplos específicos del ácido usado para la preparación del compuesto (IX) a partir del compuesto (VII) incluyen ácido clorhídrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico, ácido acético, ácido benzoico, ácido cítrico, ácido malónico, ácido salicílico, ácido málico, ácido fumárico, ácido oxálico, ácido succínico, ácido tartárico, ácido láctico, ácido glucónico, ácido ascórbico, ácido maleico, ácido aspártico, ácido bencensulfónico, ácido metansulfónico, ácido etansulfónico, ácido hidroximetansulfónico, ácido hidroxietansulfónico, y similares. Algunos ácidos adicionales pueden encontrarse mediante referencia a "Pharmaceutical Salts", J. Pharm. Sci., 1977; 66 (1): 1 - 19. Esta preparación se realiza en un medio de reacción que puede ejemplificarse con un disolvente etéreo tal como tetrahidrofurano, un disolvente alcohólico, tal como metanol, un disolvente de éster tal como acetato de etilo, un disolvente de hidrocarburo halogenado, y mezclas de los mismos. Se recomienda un disolvente etéreo como una disolución de adición, incluyendo etil éter, propil éter, isopropil éter, butil éter e isobutil éter. La concentración del compuesto (VII) es del orden de aproximadamente 0,01 a 5 moles.

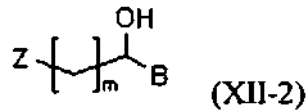
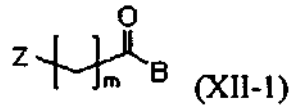
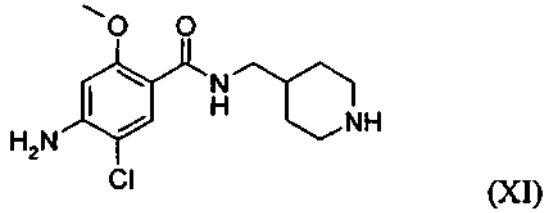
[0025] Los compuestos de piperidina de fórmula estructural (I) pueden tener todas las posibles formas estereoisómeras, tales como la formas racémica, enantiomérica y diastereomérica, y las sales de adición ácida farmacéuticamente aceptables con ácidos inorgánicos y/u orgánicos, o con bases inorgánicas y/u orgánicas de dicho compuesto de fórmula estructural (I), para la preparación de medicines destinadas a la prevención o el tratamiento de enfermedades del tracto gastrointestinal tales como el síndrome de intestino irritable (IBS), alteraciones de la motilidad gástrica y/o dolor visceral.

[0026] El procedimiento para preparar los compuestos de benzamida de aminoalcohol representados por la siguiente fórmula estructural (X) se describirá con detalle a continuación:



en la que B, m, y n son como se han descrito anteriormente.

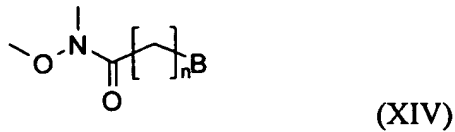
[0027] Los compuestos de benzamida de aminoalcohol representados por la fórmula estructural general (X) se preparan mediante reacción de la piperidinbenzamida representada por la fórmula estructural general (XI) con un haluro de alquilo representado por la siguiente fórmula estructural (XII), un epóxido representado por la siguiente fórmula estructural (XIII), o una amida de Weinreb representada por la siguiente fórmula estructural general (XIV):



10 en la que m es un número entero de 1 ó 2, Z es un halógeno, y B es el mismo al definido anteriormente;

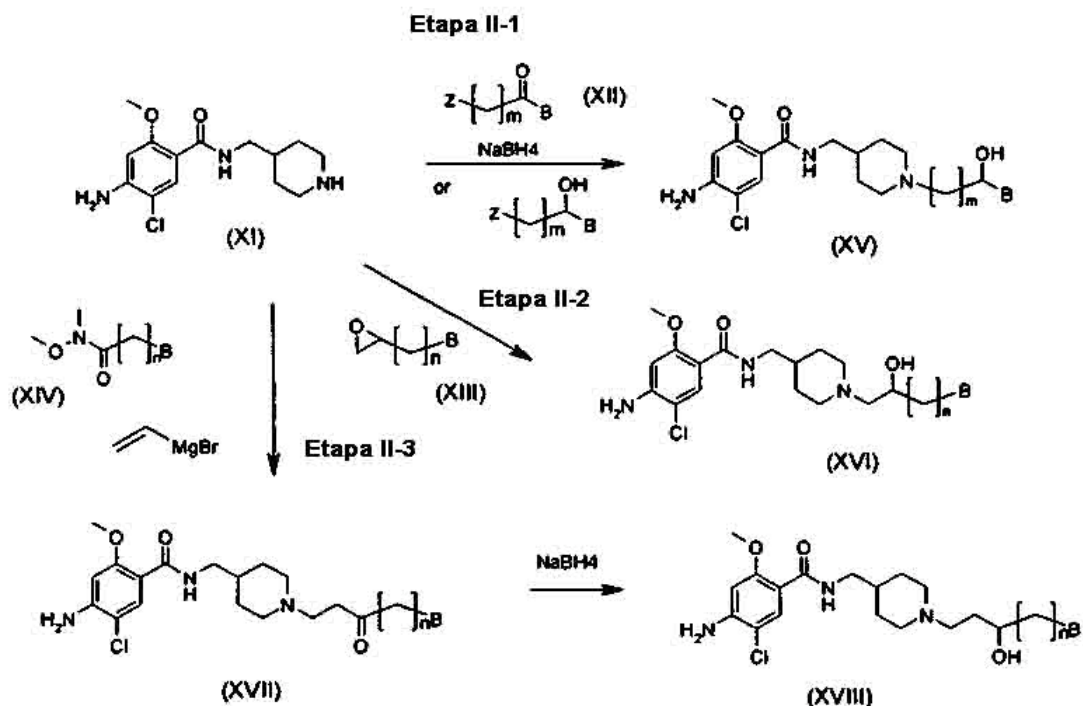


15 en la que n es un número entero de 0 a 2, preferiblemente 0, y B es el mismo al definido anteriormente; y



20 en la que n es un número entero de 0 a 2, preferiblemente 0, y B es el mismo al definido anteriormente.

[0028] Este procedimiento se resume según se establece en el Esquema de Reacción II, a continuación.

Esquema de reacción IIEtapa II-1

- 5 **[0029]** En esta etapa se prepara el compuesto deseado de piperidina de fórmula estructural (XV) mediante la alquilación de un compuesto de fórmula estructural (XI) con un haluro de alquilo (XII) y la reducción de la cetona resultante. Los detalles de las condiciones de la reacción descrita en la Etapa II-1 son como sigue. Para la conversión de los compuestos (XI) en los compuestos (XV), la concentración del material de partida (XI) es de aproximadamente 0,005 a 0,1 moles, variando el compuesto (XII-1) desde aproximadamente 1,1 hasta 3,0 equivalentes, y una base tal como carbonato potásico, carbonato de cesio, y variando la trietilamina desde aproximadamente 1,5 hasta 5,0 equivalentes. Esta reacción se lleva a cabo preferiblemente a una temperatura de 20 a 80°C. Sin purificar, el intermedio de cetona resultante se trata con de 1,0 a 10,0 equivalentes de NaBH₄ a una temperatura de 0 a 30°C para dar el compuesto de la fórmula estructural general (XV).
- 15 **[0030]** Para una conversión alternativa del compuesto (XI) en el compuesto (XV) en el que el haluro de alquilo está representado por la fórmula estructural (XII-2), la concentración del material de partida (XI) es de aproximadamente 0,005 hasta 0,1 moles, variando el compuesto (XII-2) desde aproximadamente 1,1 hasta 3,0 equivalentes y una base tal como carbonato potásico, carbonato de cesio, y variando la trietilamina desde aproximadamente 1,5 hasta 5,0 equivalentes. Esta reacción se lleva a cabo preferiblemente a una temperatura de 20 a 80°C. Para esta reacción puede usarse un disolvente etéreo tal como éter dietílico y tetrahidrofurano, un disolvente hidrocarburo halogenado tal como diclorometano y cloroformo, un disolvente alcohólico tal como metanol, etanol e isopropanol, o acetonitrilo.

Etapa II-2

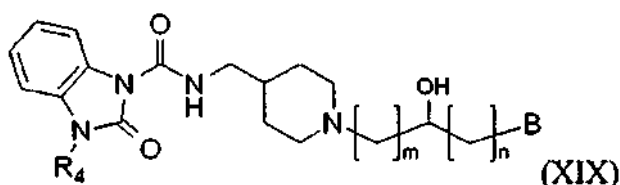
- 25 **[0031]** En esta etapa, el compuesto de piperidina (XVI) se prepara mediante una reacción de apertura del anillo del epóxido.
- 30 **[0032]** Los detalles de las condiciones de la reacción descrita en la Etapa II-2 son como sigue. Para la conversión del compuesto (XI) en el compuesto (XVI), la concentración del material de partida (XI) es de aproximadamente 0,005 hasta 0,1 moles, variando el compuesto (XIII) desde aproximadamente 1,1 hasta 3,0 equivalentes. Esta reacción se lleva a cabo preferiblemente a una temperatura de 20 a 80°C. Para esta reacción

pueden usarse disolventes etéreos tales como éter dietílico y tetrahidrofurano, un disolvente hidrocarburo halogenado tal como diclorometano y cloroformo, un disolvente alcohólico tal como metanol, etanol e isopropanol, o acetonitrilo.

5 Etapa II-3

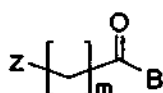
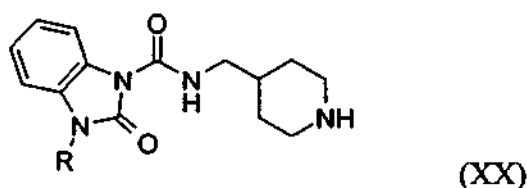
[0033] En esta etapa, el compuesto de piperidina (XVIII) se prepara mediante una reacción de acoplamiento de un compuesto de fórmula estructural (XI) con un compuesto de amida de Weinreb de fórmula estructural (XIV), y la reducción de un compuesto de cetona resultante de fórmula estructural (XVII). Los detalles de las condiciones de la reacción descrita en la Etapa II-3 son como sigue. Para la conversión de los compuestos (XI) en los compuestos (XVIII), la concentración de la amida de Weinreb (XIV) es desde aproximadamente 0,005 hasta 0,1 moles, variando el bromuro de vinil magnesio entre aproximadamente 1,1 y 2,0 equivalentes. Después, el intermedio resultante se trata con un compuesto de piperidina representado por el compuesto general (XI) y un exceso de agua a una temperatura de 0 a 30°C, para dar el compuesto de la fórmula estructural general (XVII). Sin purificar, el intermedio de cetona resultante se trata con entre 1,0 y 10,0 equivalentes de NaBH₄ a una temperatura de 0 a 30°C para dar el compuesto de la fórmula estructural general (XVIII). Para esta reacción puede usarse un disolvente etéreo tal como éter dietílico y tetrahidrofurano, un disolvente hidrocarburo halogenado tal como diclorometano y cloroformo, un disolvente alcohólico tal como metanol, etanol e isopropanol, o acetonitrilo.

[0034] El procedimiento para preparar los compuestos de bencimidazol de aminoalcohol representados por la siguiente fórmula estructural general (XIX) se describirán con detalle a continuación.

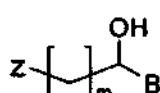


25 Aquí, B, R₄, m y n son como se han definido anteriormente.

[0035] Los compuestos de bencimidazol de aminoalcohol representados por la fórmula estructural general (XIX) se preparan mediante reacción del piperidinbencimidazol representado por la fórmula estructural general (XX) con un haluro de alquilo representado por la siguiente fórmula estructural general (XII) o un epóxido representado por la siguiente fórmula estructural general (XIII):



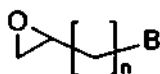
(XII-1)



(XII-2)

en la que m es un número entero de 1 ó 2, Z es a halógeno, y B es el mismo al definido anteriormente; y

35



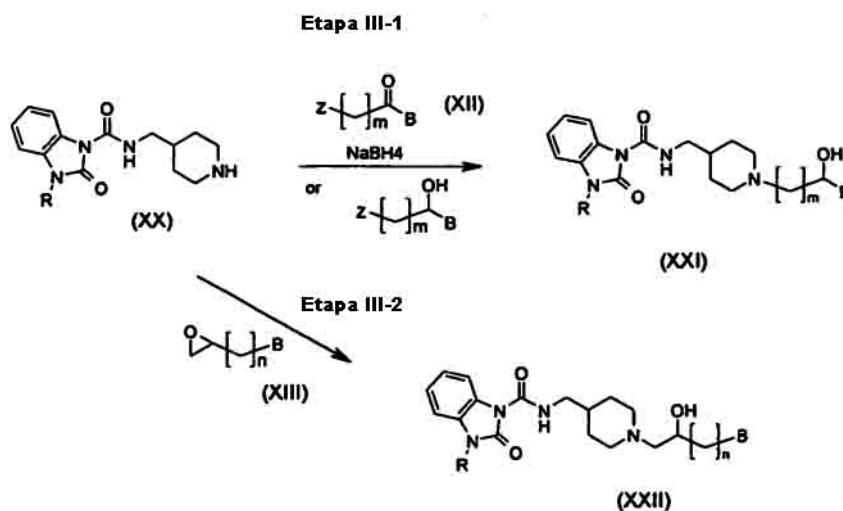
(XIII)

en la que n es un número entero de 0 a 2, y B es el mismo al definido anteriormente.

[0036] Este procedimiento se resume según se establece en el Esquema de Reacción III, a continuación.

5

Esquema de reacción III



10 Etapa III-1

[0037] En esta etapa, el compuesto de piperidina de fórmula estructural (XXI) se prepara mediante la alquilación de un compuesto de fórmula estructural (XX) con un haluro de alquilo y una reducción. La reacción puede realizarse en las mismas condiciones que se han descrito en la Etapa II-1.

15

Etapa III-2

[0038] En esta etapa, el compuesto de piperidina de fórmula estructural (XXII) se prepara mediante una reacción de apertura del anillo del epóxido. La reacción puede realizarse en las mismas condiciones que se han descrito en la Etapa II-2.

20

[0039] Debería mencionarse que la estereoquímica del producto (I, IV, o V) depende únicamente de la del material de partida (XII o XIII); un material de partida (XII o XIII) con un enantiómero (S) produce únicamente un producto con un enantiómero (S), y un material de partida (XII o XIII) con un enantiómero (R) produce únicamente un producto con un enantiómero (R).

25

[0040] Según las actividades terapéuticas de los nuevos compuestos de piperidina, según se muestra en los siguientes ejemplos, otra forma de realización proporciona una composición farmacéutica que incluye los compuestos de piperidina representados por la fórmula estructural (I), en particular, los compuestos representados por la fórmula estructural (IV) y (V), como un principio activo.

30

[0041] En otra forma de realización se proporciona una composición farmacéutica que incluye una cantidad eficaz de los compuestos de piperidina representados por la fórmula estructural (I), en particular, los compuestos representados por la fórmula estructural (IV) y (V), para tratar alteraciones del tracto gastrointestinal tales como síndrome de intestino irritable, alteraciones de la motilidad gastrointestinal (por ejemplo, alteraciones de la motilidad gástrica), estreñimiento, dolor visceral y similares.

35

- 5 **[0042]** Otra forma de realización proporciona un compuesto de fórmula (I) para su uso en un procedimiento para tratar alteraciones del tracto gastrointestinal, tales como síndrome de intestino irritable (IBS), alteraciones de la motilidad gastrointestinal (por ejemplo, alteraciones de la motilidad gástrica), estreñimiento y dolor visceral, en un mamífero, que incluye la administración de la composición del compuesto de fórmula estructural (I) a un mamífero en necesidad de tratamiento para la alteración del tracto gastrointestinal.
- 10 **[0043]** Los compuestos de fórmula estructural (I) son útiles para tratar el IBS, específicamente, el IBS con predominio de estreñimiento, y otras alteraciones gastrointestinales asociadas con alteraciones en la motilidad gastrointestinal, debido a que pueden aumentar la motilidad gastrointestinal.
- [0044]** Adicionalmente, los compuestos de fórmula estructural (I) son útiles para aliviar el dolor visceral provocado por el IBS y/o por otras alteraciones gastrointestinales, debido a que pueden reducir el dolor visceral y el malestar asociado con el IBS y similares.
- 15 **[0045]** Los compuestos de fórmula estructural (I) pueden administrarse por vía oral o parenteral, y solos o junto con portadores farmacéuticos convencionales. Los portadores sólidos aplicables pueden incluir una o más sustancias que también pueden actuar como agentes saborizantes, lubricantes, solubilizantes, agentes suspensores, agentes de relleno, agentes deslizantes, coadyuvantes de compresión, aglutinantes, agentes disgregantes de comprimidos o materiales para encapsulación. En forma pulverulenta, el portador puede ser un sólido finamente dividido que está en una mezcla con el principio activo finamente dividido. En comprimidos, el principio activo se mezcla con un portador con las propiedades de compresión necesarias en unas proporciones adecuadas y se compacta con la forma y tamaño deseados. Los polvos y los comprimidos pueden contener hasta un 99% de principio activo.
- 20 **[0046]** Algunos portadores sólidos adecuados incluyen, por ejemplo, fosfato de calcio, estearato de magnesio, talco, azúcares, lactosa, dextrina, almidón, gelatina, celulosa, metil celulosa, carboximetil celulosa sódica, polivinilpirrolidina, ceras de bajo punto de fusión y resinas de intercambio iónico. Pueden usarse portadores líquidos para preparar disoluciones, suspensiones, emulsiones, jarabes y elixires.
- 30 **[0047]** El principio activo puede disolverse o suspenderse en un portador líquido farmacéuticamente aceptable tal como agua, un disolvente orgánico, una mezcla de ambos, o aceites o grasas farmacéuticamente aceptables. El portador líquido puede contener otros aditivos farmacéuticos adecuados tales como solubilizantes, emulsionantes, tampones, conservantes, edulcorantes, agentes saborizantes, agentes suspensores, agentes espesantes, colores, reguladores de la viscosidad, estabilizantes u osmorreguladores. Algunos ejemplos adecuados de portadores
- 35 líquidos para la administración oral y parenteral incluyen agua (particularmente que contiene los aditivos como anteriormente, por ejemplo, derivados de celulosa, preferiblemente una disolución de carboximetil celulosa sódica), alcoholes (incluyendo alcoholes monohídricos y alcoholes polihídricos, por ejemplo, glicoles) y sus derivados, y aceites (por ejemplo, aceite de coco fraccionado y aceite de cacahuete).
- 40 **[0048]** Para la administración parenteral, el portador también puede ser un éster oleoso tal como oleato de etilo y miristato de isopropilo. Se usan portadores líquidos estériles en composiciones en forma líquida estéril para su administración parenteral. Las composiciones farmacéuticas líquidas que son disoluciones o suspensiones estériles pueden ser utilizadas mediante, por ejemplo, una inyección intramuscular, intraperitoneal o subcutánea. Las disoluciones estériles también pueden administrarse por vía intravenosa.
- 45 **[0049]** La administración oral puede ser en forma de una composición líquida o sólida. Preferiblemente, las composiciones farmacéuticas que contienen los presentes compuestos están en una forma de dosificación unitaria, por ejemplo, como comprimidos o cápsulas. En dicha forma, la composición está subdividida en envases unitarios que contiene las cantidades apropiadas de los principios activos. Las formas de dosificación unitaria pueden ser
- 50 composiciones envasadas, por ejemplo, polvos envasados, viales, ampollas, jeringas precargadas o sobres que contienen líquidos. Alternativamente, la forma de dosificación unitaria puede ser, por ejemplo, la propia cápsula o comprimido, o puede ser un número apropiado de cualquiera de dichas composiciones en forma de envase. La dosis terapéuticamente eficaz que se va a usar puede ser modificada o ajustada por el médico que la administra, generalmente varía entre 0,5 mg y 750 mg, según la(s) dolencia(s) específica(s) que se va(n) a tratar y el tamaño, la
- 55 edad y el patrón de repuesta del paciente.
- [0050]** Los compuestos de fórmula estructural (I) pueden administrarse a pacientes a una dosis de desde 0,7 hasta 7.000 mg por día. Para un ser humano adulto normal con un peso corporal de aproximadamente 70 kg, la cantidad de administración se traduce en una dosis diaria de 0,01 a 100 mg por kg de peso corporal. La dosis

específica empleada puede variar, sin embargo, dependiendo de las necesidades del paciente, de la gravedad de la dolencia del paciente y de la actividad del compuesto. La determinación de las dosis óptimas para una situación en particular debe realizarse clínicamente, y está en la pericia de la técnica.

5 **[0051]** Otra forma de realización proporciona un compuesto de piperidina y/o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para prevenir y/o tratar una enfermedad gastrointestinal en un mamífero, tal como síndrome de intestino irritable (IBS), alteraciones de la motilidad gástrica, estreñimiento y/o dolor visceral. Otra forma de realización más proporciona un uso de un compuesto de piperidina y/o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para preparar una composición farmacéutica para prevenir y/o tratar una enfermedad gastrointestinal en un
10 mamífero, tal como síndrome de intestino irritable (IBS), alteraciones de la motilidad gástrica, estreñimiento y/o dolor visceral.

[0052] Puede obtenerse una mejor comprensión de la presente invención a la luz de los siguientes ejemplos que se establecen para ilustrar, pero no deben interpretarse como limitantes de, la presente invención.

15

EJEMPLO 1

4-amino-5-cloro-N-[[1-(2-hidroxi-2-feniletil)piperidin-4-il]metil]-2-metoxibenzamida; clorhidrato

20 **[0053]** Se agitó una mezcla de 4-amino-5-cloro-2-metoxi-N-((piperidin-4-il)metil) benzamida (5,0 mmol), 2-bromoacetofenona (6,0 mmol) y carbonato potásico (7,6 mmol) en 15 ml de acetonitrilo durante 2 h. Esta disolución se concentró después en un evaporador rotatorio y se diluyó con acetato de etilo. Esta mezcla se lavó después con salmuera, y la capa orgánica resultante se secó y se purificó mediante una cromatografía en columna. Esto se disolvió en etanol (10 ml) y se le añadió borhidruro sódico (10,0 mmol) a 0°C y se agitó a 25°C durante 2 h. Esta
25 disolución se concentró en un rotavapor y se diluyó con acetato de etilo. Esta mezcla se lavó con salmuera, se secó y se concentró a vacío. El residuo se purificó mediante una cromatografía en columna. La 4-amino-5-cloro-N-((1-(2-hidroxi-2-feniletil)piperidin-4-il)metil)-2-metoxibenzamida resultante se disolvió en cloruro de metileno (MC) y la disolución se trató con una disolución de HCl en éter. El precipitado resultante se filtró para dar el compuesto del título.

30

[0054] RMN-¹H (CDCl₃, 200 MHz) δ 8,15 (s, 1H), 7,8 (m, 1H), 7,4 - 7,2 (m, 5H), 6,35 (s, 1H), 4,95 (m, 1H), 4,4 (s, 2H), 3,9 (s, 3H), 3,4 - 3,3 (m, 3H), 3,0 (m, 1H), 2,6 (m, 2H), 2,4 (m, 1H), 2,2 (m, 1H), 1,9 - 1,6 (m, 3H), 1,6 - 1,4 (m, 2H)

35 EJEMPLO 2

4-amino-5-cloro-N-[[1-[2-(4-fluorofenil)-2-hidroxi-etil]piperidin-4-il]metil]-2-metoxibenzamida; clorhidrato

[0055] Se siguió el procedimiento proporcionado en el Ejemplo 1 usando 2-bromo-4'-fluoroacetofenona como reactivo, en lugar de 2-bromoacetofenona, para dar el compuesto del título.

40

[0056] RMN-¹H (CDCl₃, 200 MHz) δ 8,1 (s, 1H), 7,8 (m, 1H), 7,4 - 7,15 (m, 2H), 7,1 - 6,95 (m, 2H), 6,35 (s, 1H), 4,9 (m, 1H), 4,4 (s, 2H), 3,9 (m, 3H), 3,4 - 3,2 (m, 3H), 3,1 - 2,9 (m, 1H), 2,6 - 2,3 (m, 3H), 2,3 - 2,1 (m, 1H), 1,9 - 1,7 (m, 3H), 1,6 - 1,4 (m, 2H)

45

EJEMPLO 3

4-amino-5-cloro-N-[[1-[2-hidroxi-2-(4-metilfenil)etil]piperidin-4-il]metil]-2-metoxibenzamida; clorhidrato

50 **[0057]** Se siguió el procedimiento proporcionado en el Ejemplo 1 usando 2-bromo-4'-metilacetofenona como reactivo, en lugar de 2-bromoacetofenona, para dar el compuesto del título.

50

[0058] RMN-¹H (CDCl₃, 200 MHz) δ 8,1 (s, 1H), 7,8 (m, 1H), 7,3 - 7,1 (m, 4H), 6,35 (s, 1H), 4,9 (m, 1H), 4,4 (s, 2H), 3,9 (m, 3H), 3,5 - 3,3 (m, 3H), 3,3 - 3,1 (m, 1H), 2,7 (m, 2H), 2,6 - 2,5 (m, 1H), 2,4 (m, 4H), 1,9 - 1,7 (m, 3H), 1,6
55 - 1,5 (m, 2H)

EJEMPLO 4

4-amino-5-cloro-N-[[1-[2-hidroxi-2-(4-metoxifenil)etil]piperidin-4-il]metil]-2-metoxibenzamida; clorhidrato

[0059] Se siguió el procedimiento proporcionado en el Ejemplo 1 usando 2-bromo-4'-metoxiacetofenona como reactivo, en lugar de 2-bromoacetofenona, para dar el compuesto del título.

5 **[0060]** RMN-¹H (CDCl₃, 200 MHz) δ 8,1 (s, 1H), 7,8 (m, 1H), 7,4 - 7,2 (m, 2H), 6,95 - 6,85 (m, 2H), 6,35 (s, 1H), 4,9 (m, 1H), 4,4 (s, 2H), 3,9 (m, 3H), 3,8 (s, 3H), 3,4 - 3,2 (m, 3H), 3,1 - 3,0 (m, 1H), 2,6 (m, 2H), 2,5 (m, 1H), 2,3 - 2,1 (m, 1H), 1,9 - 1,7 (m, 3H), 1,6 - 1,4 (m, 2H)

EJEMPLO 5

10

4-amino-5-cloro-N-[[1-[2-(4-cianofenil)-2-hidroxi-etil]piperidin-4-il]metil]-2-metoxibenzamida; clorhidrato

[0061] Se siguió el procedimiento proporcionado en el Ejemplo 1 usando 2-bromo-4'-cianoacetofenona como reactivo, en lugar de 2-bromoacetofenona, para dar el compuesto del título.

15

[0062] RMN-¹H (CDCl₃, 200 MHz) δ 8,1 (s, 1H), 7,8 (m, 1H), 7,65 (m, 2H), 7,55 (m, 2H), 6,35 (s, 1H), 4,9 (m, 1H), 4,45 (s, 2H), 3,9 (m, 3H), 3,4 (m, 2H), 3,2 (m, 1H), 2,95 (m, 1H), 2,7 - 2,33 (m, 3H), 2,2 (m, 1H), 1,9 - 1,7 (m, 3H), 1,6 - 1,4 (m, 2H)

20 EJEMPLO 6

4-amino-5-cloro-N-[[1-[2-(4-clorofenil)-2-hidroxi-etil]piperidin-4-il]metil]-2-metoxibenzamida; clorhidrato

[0063] Se siguió el procedimiento proporcionado en el Ejemplo 1 usando 2-bromo-4'-cloroacetofenona como reactivo, en lugar de 2-bromoacetofenona, para dar el compuesto del título.

25

[0064] RMN-¹H (CDCl₃, 200 MHz) δ 8,15 (m, 1H), 7,8 (m, 1H), 7,3 (m, 4H), 6,35 (s, 1H), 4,8 (m, 1H), 4,4 (s, 2H), 3,9 (s, 3H), 3,4 - 3,2 (m, 3H), 3,05 - 2,9 (m, 1H), 2,6 - 2,3 (m, 3H), 2,2 (m, 1H), 1,9 - 1,6 (m, 3H), 1,6 - 1,4 (m, 2H)

30

EJEMPLO 7

4-amino-5-cloro-N-[[1-[2-hidroxi-2-(4-fenilfenil)etil]piperidin-4-il]metil]-2-metoxibenzamida; clorhidrato

[0065] Se siguió el procedimiento proporcionado en el Ejemplo 1 usando 2-bromo-4'-fenilacetofenona como reactivo, en lugar de 2-bromoacetofenona, para dar el compuesto del título.

35

[0066] RMN-¹H (CDCl₃, 200 MHz) δ 8,15 (m, 1H), 7,85 (m, 1H), 7,6 - 7,3 (m, 9H), 6,35 (s, 1H), 5,3 (m, 1H), 4,4 (s, 2H), 3,9 (s, 3H), 3,8 - 3,4 (m, 4H), 3,2 - 3,0 (m, 2H), 3,0 - 2,7 (m, 2H), 2,4 - 1,6 (m, 3H), 1,6 - 1,4 (m, 2H)

40

EJEMPLO 8

4-amino-5-cloro-N-[[1-[2-hidroxi-2-(2-metoxifenil)etil]piperidin-4-il]metil]-2-metoxibenzamida; clorhidrato

[0067] Se siguió el procedimiento proporcionado en el Ejemplo 1 usando 2-bromo-2'-metoxiacetofenona como reactivo, en lugar de 2-bromoacetofenona, para dar el compuesto del título.

45

[0068] RMN-¹H (CDCl₃, 200 MHz) δ 8,15 (m, 1H), 7,85 (m, 1H), 7,6 (m, 1H), 7,3 (m, 1H), 7,0 (m, 1H), 6,9 (m, 1H), 6,35 (s, 1H), 5,25 (m, 1H), 4,4 (s, 2H), 3,9 (s, 3H), 3,8 (s, 3H), 3,6 (m, 2H), 3,1 - 3,0 (m, 2H), 2,9 - 2,7 (m, 4H), 1,9 - 1,7 (m, 3H), 1,7 - 1,4 (m, 2H)

50

EJEMPLO 9

4-amino-5-cloro-N-[[1-[2-hidroxi-2-(3-metoxifenil)etil]piperidin-4-il]metil]-2-metoxibenzamida; clorhidrato

55

[0069] Se siguió el procedimiento proporcionado en el Ejemplo 1 usando 2-bromo-3'-metoxiacetofenona como reactivo, en lugar de 2-bromoacetofenona, para dar el compuesto del título.

[0070] RMN-¹H (CDCl₃, 200 MHz) δ 8,15 (m, 1H), 7,85 (m, 1H), 7,3 - 7,2 (m, 1H), 7,0 - 6,9 (m, 2H), 6,85 (m,

1H), 6,35 (s, 1H), 4,8 (m, 1H), 4,4 (s, 2H), 3,9 (s, 3H), 3,8 (s, 3H), 3,4 - 3,2 (m, 3H), 3,0 (m, 1H), 2,6 (m, 2H), 2,4 (m, 1H), 2,2 (m, 1H), 1,9 - 1,6 (m, 3H), 1,6 - 1,4 (m, 2H)

EJEMPLO 10

5

4-amino-5-cloro-N-[[1-[2-(3,4-diclorofenil)-2-hidroxietyl]piperidin-4-il]metil]-2-metoxibenzamida; clorhidrato

[0071] Se siguió el procedimiento proporcionado en el Ejemplo 1 usando 2-bromo-3',4'-dicloroacetofenona como reactivo, en lugar de 2-bromoacetofenona, para dar el compuesto del título.

10

[0072] RMN-¹H (CDCl₃, 200 MHz) δ 8,15 (s, 1H), 7,8 (m, 1H), 7,5 (s, 1H), 7,45 (m, 1H), 7,2 (m, 1H), 6,35 (s, 1H), 4,8 (m, 1H), 4,4 (s, 2H), 3,9 (s, 3H), 3,4 (m, 2H), 3,3 - 3,2 (m, 1H), 3,0 (m, 1H), 2,6 - 2,3 (m, 3H), 2,2 (m, 1H), 1,9 - 1,6 (m, 3H), 1,6 - 1,3 (m, 2H)

EJEMPLO 11

4-amino-5-cloro-N-[[1-[2-(2,4-difluorofenil)-2-hidroxietyl]piperidin-4-il]metil]-2-metoxibenzamida; clorhidrato

[0073] Se siguió el procedimiento proporcionado en el Ejemplo 1 usando 2-bromo-2',4'-difluoroacetofenona como reactivo, en lugar de 2-bromoacetofenona, para dar el compuesto del título.

20

[0074] RMN-¹H (CDCl₃, 200 MHz) δ 8,15 (s, 1H), 7,85 (m, 1H), 7,65 (m, 1H), 7,0 - 6,7 (m, 2H), 6,35 (s, 1H), 5,3 (m, 1H), 4,4 (s, 2H), 3,9 (s, 3H), 3,5 (m, 1H), 3,4 (m, 2H), 3,2 (m, 2H), 2,9 - 2,2 (m, 4H), 2,7 - 2,4 (m, 2H), 2,0 - 1,8 (m, 3H), 1,8 - 1,6 (m, 2H)

25

EJEMPLO 12

4-amino-N-[[1-[2-(4-terc-butilfenil)-2-hidroxietyl]piperidin-4-il]metil]-5-cloro-2-metoxibenzamida; clorhidrato

[0075] Se siguió el procedimiento proporcionado en el Ejemplo 1 usando 2-bromo-4'-terc-butilacetofenona como reactivo, en lugar de 2-bromoacetofenona, para dar el compuesto del título.

30

[0076] RMN-¹H (CDCl₃, 200 MHz) δ 8,15 (s, 1H), 7,8 (m, 1H), 7,45 - 7,3 (m, 4H), 6,35 (s, 1H), 4,8 (m, 1H), 4,4 (s, 2H), 3,9 (s, 3H), 3,4 - 3,2 (m, 3H), 3,0 (m, 1H), 2,6 (m, 2H), 2,4 (m, 1H), 2,15 (m, 1H), 1,9 - 1,6 (m, 3H), 1,55 (m, 2H), 1,3 (s, 9H)

35

EJEMPLO 13

4-amino-5-cloro-N-[[1-[2-(2-clorofenil)-2-hidroxietyl]piperidin-4-il]metil]-2-metoxibenzamida; clorhidrato

40

[0077] Se siguió el procedimiento proporcionado en el Ejemplo 1 usando 2-bromo-2'-cloroacetofenona como reactivo, en lugar de 2-bromoacetofenona, para dar el compuesto del título.

[0078] RMN-¹H (CDCl₃, 200 MHz) δ 8,15 (s, 1H), 7,85 (m, 1H), 7,75 (m, 1H), 7,3 (m, 3H), 6,35 (s, 1H), 5,3 (m, 1H), 4,4 (s, 2H), 3,9 (s, 3H), 3,4 (m, 3H), 3,05 (m, 1H), 2,85 (m, 1H), 2,5 (m, 2H), 2,3 (m, 1H), 1,9 - 1,7 (m, 3H), 1,6 (m, 2H)

45

EJEMPLO 14

50 4-amino-5-cloro-N-[[1-[2-(2,4-dimetilfenil)-2-hidroxietyl]piperidin-4-il]metil]-2-metoxibenzamida; clorhidrato

[0079] Se siguió el procedimiento proporcionado en el Ejemplo 1 usando 2-bromo-2',4'-dimetilacetofenona como reactivo, en lugar de 2-bromoacetofenona, para dar el compuesto del título.

[0080] RMN-¹H (CDCl₃, 200 MHz) δ 8,15 (s, 1H), 7,8 (m, 1H), 7,45 (m, 1H), 7,05 (m, 1H), 6,95 (m, 1H), 6,35 (m, 1H), 5,05 (m, 1H), 4,4 (s, 2H), 3,9 (s, 3H), 3,4 - 3,3 (m, 3H), 3,0 (m, 1H), 2,6 - 2,4 (m, 3H), 2,35 (m, 6H), 2,2 (m, 1H), 1,9 - 1,6 (m, 3H), 1,55 (m, 2H)

55

EJEMPLO 15

4-amino-5-cloro-N-[[1-[2-(2,5-dimetoxifenil)-2-hidroxietil]piperidin-4-il]metil]-2-metoxibenzamida; clorhidrato

[0081] Se siguió el procedimiento proporcionado en el Ejemplo 1 usando 2-bromo-2',5'-dimetoxiacetofenona como reactivo, en lugar de 2-bromoacetofenona, para dar el compuesto del título.

[0082] RMN-¹H (CDCl₃, 200 MHz) δ 8,15 (s, 1 H), 7,8 (m, 1 H), 7,2 (m, 1 H), 6,8 (s, 2H), 6,35 (m, 1H), 5,2 (m, 1H), 4,45 (s, 2H), 3,9 (s, 3H), 3,8 (m, 6H), 3,35 (m, 2H), 3,0 (m, 1H), 2,8 (m, 1H), 2,55 (m 2H), 2,2 (m, 1H), 1,9 - 1,7 (m, 3H), 1,5 (m 2H)

10

EJEMPLO 16

4-amino-5-cloro-N-[[1-[2-[4-(difluorometoxi)fenil]-2-hidroxietil]piperidin-4-il]metil]-2-metoxibenzamida; clorhidrato

[0083] Se siguió el procedimiento proporcionado en el Ejemplo 1 usando 2-bromo-4'-(difluorometoxi)acetofenona como reactivo, en lugar de 2-bromoacetofenona, para dar el compuesto del título.

[0084] RMN-¹H (CDCl₃, 200 MHz) δ 8,15 (s, 1 H), 7,8 (m, 1H), 7,4 (m, 2H), 7,1 (m, 2H), 6,35 (m, 1H), 4,85 (m, 1H), 4,45 (s, 2H), 3,9 (s, 3H), 3,4 - 3,2 (m, 3H), 3,0 (m, 1H), 2,7 - 2,4 (m, 3H), 2,2 (m 1H), 1,9 - 1,7 (m, 3H), 1,5 (m 2H)

20

EJEMPLO 17

4-amino-5-cloro-N-[[1-[2-(3,4-difluorofenil)-2-hidroxietil]piperidin-4-il]metil]-2-metoxibenzamida; clorhidrato

25

[0085] Se siguió el procedimiento proporcionado en el Ejemplo 1 usando 2-bromo-3',4'-difluoroacetofenona como reactivo, en lugar de 2-bromoacetofenona, para dar el compuesto del título.

[0086] RMN-¹H (CDCl₃, 200 MHz) δ 8,15 (s, 1H), 7,8 (m, 1H), 7,3 - 7,1 (m, 3H), 6,35 (m, 1H), 4,85 (m, 1H), 4,45 (s, 2H), 3,9 (s, 3H), 3,5 - 3,2 (m, 3H), 3,0 (m, 1H), 2,7 - 2,4 (m, 3H), 2,2 (m 1H), 1,9 - 1,7 (m, 3H), 1,5 (m 2H)

30

EJEMPLO 18

4-amino-5-cloro-N-[[1-[2-hidroxi-2-[4-(trifluorometil)fenil]etil]piperidin-4-il]metil]-2-metoxibenzamida; clorhidrato

35

[0087] Se siguió el procedimiento proporcionado en el Ejemplo 1 usando 2-bromo-4'-(trifluorometil)acetofenona como reactivo, en lugar de 2-bromoacetofenona, para dar el compuesto del título.

[0088] RMN-¹H (CDCl₃, 200 MHz) δ 8,15 (s, 1H), 7,8 (m, 1H), 7,6 (m, 2H), 7,5 (m, 2H), 6,35 (m, 1H), 4,9 (m, 1H), 4,45 (s, 2H), 3,9 (s, 3H), 3,4 (m, 2H), 3,3 (m, 1H), 3,0 (m, 1H), 2,7 - 2,3 (m, 3H), 2,2 (m 1H), 1,9 - 1,7 (m, 3H), 1,5 (m 2H)

40

EJEMPLO 19

45 4-amino-5-cloro-N-[[1-[2-(2,4-diclorofenil)-2-hidroxietil]piperidin-4-il]metil]-2-metoxibenzamida; clorhidrato

[0089] Se siguió el procedimiento proporcionado en el Ejemplo 1 usando 2-bromo-2',4'-dicloroacetofenona como reactivo, en lugar de 2-bromoacetofenona, para dar el compuesto del título.

50 **[0090]** RMN-¹H (CDCl₃, 200 MHz) δ 8,15 (s, 1H), 7,8 (m, 1 H), 7,65 (m, 2H), 7,35 (m, 2H), 6,35 (m, 1H), 5,25 (m, 1H), 4,45 (s, 2H), 3,9 (s, 3H), 3,4 (m, 2H), 3,0 (m, 1H), 2,8 (m, 1H), 2,6 - 2,2 (m, 3H), 1,9 - 1,7 (m, 3H), 1,5 (m 2H)

50

EJEMPLO 20

55 4-amino-5-cloro-N-[[1-[(2S)-2-hidroxi-2-feniletil]piperidin-4-il]metil]-2-metoxibenzamida; clorhidrato

[0091] Se calentó a reflujo una mezcla de 4-amino-5-cloro-2-metoxi-N-((piperidin-4-il)metil) benzamida (5,0 mmol), óxido de (S)-estireno (6,0 mmol) en 30 ml de isopropanol durante 4 h. Esta disolución se concentró después en un rotavapor y se diluyó con acetato de etilo. Esta mezcla se lavó después con salmuera, y la capa orgánica

resultante se secó y se purificó mediante una cromatografía en columna. La 4-amino-5-cloro-N-[[1-[(2S)-2-hidroxi-2-feniletíl]piperidin-4-il]metil]-2-metoxibenzamida resultante se disolvió en MC y la disolución se trató con una disolución de HCl en éter. El precipitado resultante se filtró para dar el compuesto del título.

- 5 **[0092]** RMN-¹H (CDCl₃, 200 MHz) δ 8,15 (m, 1H), 8,0 - 7,9 (a, 1H), 7,5 - 7,3 (m, 5H), 6,35 (s, 1H), 5,45 (a, 1H), 4,4 (s, 2H), 3,9 (s, 3H), 3,5 - 2,7 (m, 6H), 2,2 - 2,0 (m, 2H), 1,9 - 1,4 (m, 5H)

EJEMPLO 21

- 10 4-amino-5-cloro-N-[[1-[(2R)-2-hidroxi-2-feniletíl]piperidin-4-il]metil]-2-metoxibenzamida; clorhidrato

[0093] Se siguió el procedimiento proporcionado en el Ejemplo 20 usando óxido de (R)-estireno como reactivo, en lugar de óxido de (S)-estireno, para dar el compuesto del título.

- 15 **[0094]** RMN-¹H (CDCl₃, 200 MHz) δ 8,15 (, 1H), 8,0 - 7,9 (a, 1H), 7,5 - 7,3 (m, 5H), 6,35 (s, 1H), 5,2 (a, 1H), 4,4 (s, 2H), 3,9 (s, 3H), 3,5 - 2,7 (m, 6H), 2,2 - 2,0 (m, 2H), 1,9 - 1,4 (m,5H)

EJEMPLO 22

- 20 [2-[4-[[4-amino-5-cloro-2-metoxibenzoil]amino]metil]piperidin-1-il]-1-feniletíl] carbamato; clorhidrato

[0095] Se disolvió la 4-amino-5-cloro-N-[[1-(2-hidroxi-2-feniletíl]piperidin-4-il]metil]-2-metoxibenzamida (1,5 mmol) del Ejemplo 1 en 10 ml de THF y se le añadió 1,1'-carbonil diimidazol (12 mmol) a 0°C. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h, seguido de la adición de un exceso de hidróxido de amonio (3 ml) a temperatura ambiente. Después de 2 h de agitación a temperatura ambiente, se añadió agua para finalizar la reacción. La capa orgánica se extrajo 3 veces con diclorometano, se secó y se concentró a vacío. El carbamato resultante se disolvió en MC y la disolución se trató con una disolución de HCl en éter. El precipitado resultante se filtró para dar el compuesto del título.

- 30 **[0096]** RMN-¹H (CDCl₃, 200 MHz) δ 8,1 (s, 1H), 7,8 (m, 1H), 7,4 - 7,2 (m, 5H), 6,35 (s, 1H), 5,9 (m, 1H), 4,7 (m, 2H), 4,4 (s, 2H), 3,9 (m, 3H), 3,3 (m, 2H), 3,1 - 2,8 (m, 3H), 2,6 - 2,5 (m, 1H), 2,2 - 2,0 (m, 2H), 1,8 - 1,3 (m, 5H)

EJEMPLO 23

- 35 [2-[4-[[4-amino-5-cloro-2-metoxibenzoil]amino]metil]piperidin-1-il]-1-(4-fluorofenil)etil] carbamato; clorhidrato

[0097] Se siguió el procedimiento proporcionado en el Ejemplo 22 usando la 4-amino-5-cloro-N-[[1-[2-(4-fluorofenil)-2-hidroxietil]piperidin-4-il]metil]-2-metoxibenzamida del Ejemplo 2 como reactivo, en lugar de la 4-amino-5-cloro-N-[[1-(2-hidroxi-2-feniletíl]piperidin-4-il]metil]-2-metoxibenzamida, para dar el compuesto del título.

- 40 **[0098]** RMN-¹H (CDCl₃, 200 MHz) δ 8,1 (s, 1H), 7,8 (m, 1H), 7,4 - 7,2 (m, 2H), 7,15 - 7,0 (m, 2H), 6,35 (s, 1H), 5,9 - 5,8 (m, 1H), 5,1 - 4,8(a, 2H), 4,4 (s, 2H), 3,9 (m, 3H), 3,4 (m, 2H), 3,3 - 3,0 (m, 3H), 2,8 - 2,6 (m, 2H), 2,5 - 2,3 (m, 2H), 1,9 - 1,5 (m, 5H)

45 EJEMPLO 24

[2-[4-[[4-amino-5-cloro-2-metoxibenzoil]amino]metil]piperidin-1-il]-1-(4-metilfenil)etil] carbamato; clorhidrato

[0099] Se siguió el procedimiento proporcionado en el Ejemplo 22 usando la 4-amino-5-cloro-N-[[1-[2-(4-metilfenil)etil]piperidin-4-il]metil]-2-metoxibenzamida del Ejemplo 3 como reactivo, en lugar de la 4-amino-5-cloro-N-[[1-(2-hidroxi-2-feniletíl]piperidin-4-il]metil]-2-metoxibenzamida, para dar el compuesto del título.

- 50 **[0100]** RMN-¹H (CDCl₃, 200 MHz) δ 8,1 (s, 1H), 7,8 (m, 1H), 7,3 - 7,1 (m, 4H), 6,35 (s, 1H), 5,9 - 5,8 (m, 1H), 4,9 (m, 2H), 4,4 (s, 2H), 3,9 (m, 3H), 3,4 (m, 2H), 3,2 - 2,9 (m, 3H), 2,6 (m, 1H), 2,35 (s, 3H), 2,3 - 2,1 (m, 2H), 1,9 - 1,5 (m, 5H)

EJEMPLO 25

[2-[4-[[4-amino-5-cloro-2-metoxibenzoil]amino]metil]piperidin-l-il]-1-(4-cianofenil)etil] carbamato; clorhidrato

[0101] Se siguió el procedimiento proporcionado en el Ejemplo 22 usando la 4-amino-5-cloro-N-[[1-[2-(4-cianofenil)-2-hidroxietil]piperidin-4-il]metil]-2-metoxibenzamida del Ejemplo 5 como reactivo, en lugar de la 4-amino-5-cloro-N-[[1-(2-hidroxi-2-feniletíl)piperidin-4-il]metil]-2-metoxibenzamida, para dar el compuesto del título.

5

[0102] RMN-¹H (CDCl₃, 200 MHz) δ 8,1 (s, 1H), 7,8 (m, 1H), 7,7 (m, 2H), 7,5 (m, 2H), 6,35 (s, 1H), 5,9 - 5,8 (m, 1H), 5,0 - 4,8 (a, 2H), 4,4 (s, 2H), 3,9 (m, 3H), 3,4 (m, 2H), 3,1 - 2,9 (m, 3H), 2,7 - 2,6 (m, 1H), 2,4 - 2,2 (m, 2H), 1,9 - 1,7 (m, 3H), 1,5 (m, 2H)

10 EJEMPLO 26

[2-[4-[[4-amino-5-cloro-2-metoxibenzoil]amino]metil]piperidin-1-il]-1-(4-fenilfenil)etil] carbamato; clorhidrato

[0103] Se siguió el procedimiento proporcionado en el Ejemplo 22 usando la 4-amino-5-cloro-N-[[1-[2-(4-fenilfenil)etil]piperidin-4-il]metil]-2-metoxibenzamida del Ejemplo 7 como reactivo, en lugar de la 4-amino-5-cloro-N-[[1-(2-hidroxi-2-feniletíl)piperidin-4-il]metil]-2-metoxibenzamida, para dar el compuesto del título.

15

[0104] RMN-¹H (DMSO-d₆, 200 MHz) δ 10,2 (a, 1H), 8,05 (s, 1H), 7,7 (m, 5H), 7,5 - 7,3 (m, 4H), 6,9 - 6,8 (m, 2H), 6,5 (s, 1H), 6,05 (m, 1H), 3,9 (s, 3H), 3,6 (m, 2H), 3,4 (m, 3H), 3,2 (m, 1H), 3,0 (m, 2H), 1,9 - 1,4 (m, 5H)

20

EJEMPLO 27

[2-[4-[[4-amino-5-cloro-2-metoxibenzoil]amino]metil]piperidin-1-il]-1-(3-metoxifenil)etil] carbamato; clorhidrato

[0105] Se siguió el procedimiento proporcionado en el Ejemplo 22 usando la 4-amino-5-cloro-N-[[1-[2-(3-metoxifenil)etil]piperidin-4-il]metil]-2-metoxibenzamida del Ejemplo 9 como reactivo, en lugar de la 4-amino-5-cloro-N-[[1-(2-hidroxi-2-feniletíl)piperidin-4-il]metil]-2-metoxibenzamida, para dar el compuesto del título.

25

[0106] RMN-¹H (DMSO-d₆, 200 MHz) δ 10,1 (a, 1H), 8,05 (s, 1H), 7,65 (m, 1H), 7,4 - 7,3 (m, 1H), 7,0 - 6,8 (m, 5H), 6,5 (s, 1H), 6,0 (m, 1H), 3,9 (s, 3H), 3,85 (s, 3H), 3,6 (m, 2H), 3,4 (m, 3H), 3,2 (m, 1H), 3,0 (m, 2H), 1,9 - 1,4 (m, 5H)

30

EJEMPLO 28

35 [2-[4-[[4-amino-5-cloro-2-metoxibenzoil]amino]metil]piperidin-1-il]-1-(3,4-diclorofenil)etil] carbamato; clorhidrato

[0107] Se siguió el procedimiento proporcionado en el Ejemplo 22 usando la 4-amino-5-cloro-N-[[1-[2-(3,4-diclorofenil)-2-hidroxietil]piperidin-4-il]metil]-2-metoxibenzamida del Ejemplo 10 como reactivo, en lugar de la 4-amino-5-cloro-N-[[1-(2-hidroxi-2-feniletíl)piperidin-4-il]metil]-2-metoxibenzamida, para dar el compuesto del título.

40

[0108] RMN-¹H (CDCl₃, 200 MHz) δ 8,15 (s, 1H), 7,85 (m, 1H), 7,5 (m, 2H), 7,3 (m, 1H), 6,35 (s, 1H), 5,95 (m, 1H), 4,4 (s, 2H), 3,9 (s, 3H), 3,4 (m, 2H), 3,3 - 3,0 (m, 3H), 2,7 (m, 1H), 2,6 - 2,3 (m, 2H), 1,9 - 1,6 (m, 5H)

EJEMPLO 29

45

[2-[4-[[4-amino-5-cloro-2-metoxibenzoil]amino]metil]piperidin-1-il]-1-(2-clorofenil)etil] carbamato; clorhidrato

[0109] Se siguió el procedimiento proporcionado en el Ejemplo 22 usando la 4-amino-5-cloro-N-[[1-[2-(2-clorofenil)-2-hidroxietil]piperidin-4-il]metil]-2-metoxibenzamida del Ejemplo 13 como reactivo, en lugar de la 4-amino-5-cloro-N-[[1-(2-hidroxi-2-feniletíl)piperidin-4-il]metil]-2-metoxibenzamida, para dar el compuesto del título.

50

[0110] RMN-¹H (CDCl₃, 200 MHz) δ 8,15 (s, 1H), 7,8 (m, 1H), 7,5 - 7,2 (m, 4H), 6,35 (m, 1H), 6,3 (m, 1H), 5,1 (m, 2H), 4,45 (s, 2H), 3,9 (s, 3H), 3,4 - 3,2 (m, 3H), 3,0 (m, 1H), 2,9 (m, 1H), 2,7 (m, 1H), 2,3 (m, 2H), 1,9 - 1,6 (m, 3H), 1,55 (m, 2H)

55

EJEMPLO 30

[2-[4-[[4-amino-5-cloro-2-metoxibenzoil]amino]metil]piperidin-1-il]-1-(2,4-dimetilfenil)etil] carbamato; clorhidrato

[0111] Se siguió el procedimiento proporcionado en el Ejemplo 22 usando la 4-amino-5-cloro-N-[[1-[2-(2,4-dimetilfenil)-2-hydroxietyl]piperidin-4-il]metil]-2-metoxibenzamida del Ejemplo 14 como reactivo, en lugar de la 4-amino-5-cloro-N-[[1-(2-hidroxi-2-feniletíl)piperidin-4-il]metil]-2-metoxibenzamida, para dar el compuesto del título.

5 **[0112]** RMN-¹H (CDCl₃, 200 MHz) δ 8,15 (s, 1H), 7,8 (m, 1H), 7,05 (m, 1H), 7,0 (m, 2H), 6,35 (s, 1H), 6,1 (m, 1H), 4,9 (a, 2H), 4,45 (s, 2H), 3,9 (s, 3H), 3,4 (m, 2H), 3,2 (m, 1H), 3,05 - 2,9 (m, 2H), 2,6 (m, 2H), 2,5 - 2,1 (m, 7H), 1,9 - 1,5 (m, 5H)

EJEMPLO 31

10

[2-[4-[[4-amino-5-cloro-2-metoxibenzoil]amino]metil]piperidin-1-il]-1-(2,5-dimetoxifenil)etil] carbamato; clorhidrato

[0113] Se siguió el procedimiento proporcionado en el Ejemplo 22 usando la 4-amino-5-cloro-N-[[1-[2-(2,5-dimetoxifenil)-2-hidroxietyl]piperidin-4-il]metil]-2-metoxibenzamida del Ejemplo 15 como reactivo, en lugar de la 4-amino-5-cloro-N-[[1-(2-hidroxi-2-feniletíl)piperidin-4-il]metil]-2-metoxibenzamida, para dar el compuesto del título.

15

[0114] RMN-¹H (CDCl₃, 200 MHz) δ 8,15 (s, 1H), 7,8 (m, 1H), 6,95 (s, 1H), 6,8 (s, 2H), 6,35 (s, 1H), 6,3 (m, 1H), 4,95(a, 2H), 4,45 (s, 2H), 3,9 (s, 3H), 3,8(d, 6H), 3,4 - 3,2 (m, 3H), 3,0 (m, 1H), 2,9 (m, 1H), 2,7 (m, 1H), 2,4 - 2,2 (m, 2H), 1,9 - 1,7 (m, 3H), 1,5 (m, 2H)

20

EJEMPLO 32

[2-[4-[[4-amino-5-cloro-2-metoxibenzoil]amino]metil]piperidin-1-il]-1-[4-(difluorometoxi)fenil]etil] carbamato; clorhidrato

25

[0115] Se siguió el procedimiento proporcionado en el Ejemplo 22 usando la 4-amino-5-cloro-N-[[1-[2-[4-(difluorometoxi)fenil]-2-hidroxietyl]piperidin-4-il]metil]-2-metoxibenzamida del Ejemplo 16 como reactivo, en lugar de 4-amino-5-cloro-N-[[1-(2-hidroxi-2-feniletíl)piperidin-4-il]metil]-2-metoxibenzamida, para dar el compuesto del título.

30 **[0116]** RMN-¹H (CDCl₃, 200 MHz) δ 8,15 (s, 1H), 7,8 (m, 1H), 7,4 (m, 2H), 7,15 (m, 2H), 6,65 (s, 1H), 6,35 (s, 1H), 5,9 (m, 1H), 5,1 - 4,8 (a, 2H), 4,45 (s, 2H), 3,9 (s, 3H), 3,4 - 3,2 (m, 2H), 3,3 - 3,0 (m, 3H), 2,7 (m, 1H), 2,5 - 2,2 (m, 2H), 1,9 - 1,5 (m, 5H)

EJEMPLO 33

35

[2-[4-[[4-amino-5-cloro-2-metoxibenzoil]amino]metil]piperidin-1-il]-1-(3,4-difluorofenil)etil] carbamato; clorhidrato

[0117] Se siguió el procedimiento proporcionado en el Ejemplo 22 usando la 4-amino-5-cloro-N-[[1-[2-(3,4-difluorofenil)-2-hidroxietyl]piperidin-4-il]metil]-2-metoxibenzamida del Ejemplo 17 como reactivo, en lugar de la 4-amino-5-cloro-N-[[1-(2-hidroxi-2-feniletíl)piperidin-4-il]metil]-2-metoxibenzamida, para dar el compuesto del título.

40

[0118] RMN-¹H (CDCl₃, 200 MHz) δ 8,15 (s, 1H), 7,8 (m, 1H), 7,3 - 7,0 (m, 3H), 6,35 (s, 1H), 5,8 (m, 1H), 5,1 - 4,8 (a, 2H), 4,4 (s, 2H), 3,9 (s, 3H), 3,35 (m, 2H), 3,2 - 2,9 (m, 2H), 2,6 (m, H), 2,4 - 2,1 (m, 3H), 1,9 - 1,4 (m, 5H)

EJEMPLO 34

[2-[4-[[4-amino-5-cloro-2-metoxibenzoil]amino]metil]piperidin-1-il]-1-[4-(trifluorometil)fenil]etil] carbamato; clorhidrato

[0119] Se siguió el procedimiento proporcionado en el Ejemplo 22 usando la 4-amino-5-cloro-N-[[1-[2-hidroxi-2-[4-(trifluorometil)fenil]etil]piperidin-4-il]metil]-2-metoxibenzamida del Ejemplo 18 como reactivo, en lugar de la 4-amino-5-cloro-N-[[1-(2-hidroxi-2-feniletíl)piperidin-4-il]metil]-2-metoxibenzamida, para dar el compuesto del título.

50

[0120] RMN-¹H (CDCl₃, 200 MHz) δ 8,15 (s, 1H), 7,8 (m, 1H), 7,65 (m, 2H), 7,5 (m, 2H), 6,35 (s, 1H), 5,9 (m, 1H), 5,1 - 4,8 (a, 2H), 4,4 (s, 2H), 3,9 (s, 3H), 3,35 (m, 2H), 3,2 - 2,9 (m, 3H), 2,6 (m, H), 2,4 - 2,1 (m, 2H), 1,9 - 1,4 (m, 5H)

55

EJEMPLO 35

[2-[4-[[4-amino-5-cloro-2-metoxibenzoil]amino]metil]piperidin-1-il]-1-(2,4-diclorofenil)etil] carbamato; clorhidrato

[0121] Se siguió el procedimiento proporcionado en el Ejemplo 22 usando la 4-amino-5-cloro-N-[[1-[2-(2,4-diclorofenil)-2-hidroxietil]piperidin-4-il]metil]-2-metoxibenzamida del Ejemplo 19 como reactivo, en lugar de la 4-amino-5-cloro-N-[[1-(2-hidroxi-2-feniletíl)piperidin-4-il]metil]-2-metoxibenzamida, para dar el compuesto del título.

5

[0122] RMN-¹H (CDCl₃, 200 MHz) δ 8,15 (s, 1H), 7,8 (m, 1H), 7,5 - 7,2 (m, 3H), 6,35 (s, 1H), 6,2 (m, 1H), 5,1 - 4,8(a, 2H), 4,4 (s, 2H), 3,9 (s, 3H), 3,35 (m, 2H), 3,2 (m, 1H), 3,0 (m, 1H), 2,8 (m, 1H), 2,65 (m, 1H), 2,35 (m, 2H), 1,9 - 1,4 (m, 5H)

10 EJEMPLO 36

4-amino-5-cloro-N-[[1-(3-hidroxi-3-fenilpropil)piperidin-4-il]metil]-2-metoxibenzamida; clorhidrato

[0123] Se calentó a reflujo una mezcla de 4-amino-5-cloro-2-metoxi-N-((piperidin-4-il)metil) benzamida (5,0 mmol), 3-cloropropiofenona (6,0 mmol), carbonato potásico (7,6 mmol) y yoduro potásico (7,6 mmol) en 15 ml de acetonitrilo durante 12 h. Esta disolución se concentró después en un rotavapor y se diluyó con acetato de etilo. Esta mezcla se lavó después con salmuera, y la capa orgánica resultante se secó y se purificó mediante una cromatografía en columna. Esto se disolvió en etanol (10 ml) y se le añadió borhidruro sódico (10,0 mmol) a 0°C y se agitó a 25°C durante 2 h. Esta disolución se concentró en un rotavapor y se diluyó con acetato de etilo. Esta mezcla se lavó con salmuera, se secó y se concentró a vacío. El residuo se purificó mediante una cromatografía en columna. La 4-amino-5-cloro-N-[[1-(3-hidroxi-3-fenilpropil)piperidin-4-il]metil]-2-metoxibenzamida resultante se disolvió en MC y la disolución se trató con una disolución de HCl en éter. El precipitado resultante se filtró para dar el compuesto del título.

[0124] RMN-¹H (CDCl₃, 200 MHz) δ 8,15 (s, 1H), 7,8 (m, 1H), 7,4 - 7,2 (m, 5H), 6,35 (s, 1H), 4,95 (m, 1H), 4,4 (s, 2H), 3,9 (s, 3H), 3,4 - 3,1 (m, 4H), 2,75 (m, 2H), 2,3 - 1,7 (m, 7H), 1,5 (m, 2H)

EJEMPLO 37

30 4-amino-5-cloro-N-[[1-[3-(4-fluorofenil)-3-hidroxiopropil]piperidin-4-il]metil]-2-metoxibenzamida; clorhidrato

[0125] Se siguió el procedimiento proporcionado en el Ejemplo 36 usando la 3-cloro-4'-fluoropropiofenona como reactivo, en lugar de la 3-cloropropiofenona, para dar el compuesto del título.

[0126] RMN-¹H (CDCl₃, 200 MHz) δ 8,1 (s, 1H), 7,8 (m, 1H), 7,4 - 7,3 (m, 2H), 7,1 - 7,0 (m, 2H), 6,35 (s, 1H), 4,9 (m, 1H), 4,4 (s, 2H), 3,9 (s, 3H), 3,4 - 3,1 (m, 4H), 2,9 - 2,7 (m, 2H), 2,4 - 2,0 (m, 2H), 1,9 - 1,7 (m, 5H), 1,7 - 1,5 (m, 2H)

EJEMPLO 38

40

4-amino-5-cloro-N-[[1-[3-(4-clorofenil)-3-hidroxiopropil]piperidin-4-il]metil]-2-metoxibenzamida; clorhidrato

[0127] Se siguió el procedimiento proporcionado en el Ejemplo 36 usando la 3-cloro-4'-cloropropiofenona como reactivo, en lugar de la 3-cloropropiofenona, para dar el compuesto del título.

45

[0128] RMN-¹H (CDCl₃, 200 MHz) δ 8,15 (s, 1H), 7,8 (m, 1H), 7,4 - 7,35 (m, 2H), 7,1 - 6,9 (m, 2H), 6,35 (s, 1H), 4,9 (m, 1H), 4,4 (s, 2H), 3,9 (s, 3H), 3,4 (m, 2H), 3,3 - 3,1 (m, 2H), 2,8 - 2,6 (m, 2H), 2,3 - 1,7 (m, 7H), 1,5 (m, 2H)

50 EJEMPLO 39

4-amino-5-cloro-N-[[1-[3-hidroxi-3-(4-metilfenil)propil]piperidin-4-il]metil]-2-metoxibenzamida; clorhidrato

[0129] Se siguió el procedimiento proporcionado en el Ejemplo 36 usando la 3-cloro-4'-metilpropiofenona como reactivo, en lugar de la 3-cloropropiofenona, para dar el compuesto del título.

[0130] RMN-¹H (CDCl₃, 200 MHz) δ 8,15 (m, 1H), 7,85 (m, 1H), 7,3 (m, 2H), 7,2 (m, 2H), 6,35 (s, 1H), 4,95 (t, 1H), 4,4 (s, 2H), 3,9 (s, 3H), 3,4 (m, 2H), 3,2 (m, 2H), 2,8 - 2,7 (m, 2H), 2,4 (s, 3H), 2,2 (m, 1H), 2,05 - 1,7 (m, 6H), 1,4 - 1,2 (m, 2H)

EJEMPLO 40

4-amino-5-cloro-N-[[1-[3-hidroxi-3-(4-metoxifenil)propil]piperidin-4-il]metil]-2-metoxibenzamida; clorhidrato

5

[0131] Se siguió el procedimiento proporcionado en el Ejemplo 36 usando la 3-cloro-4'-metoxipropiofenona como reactivo, en lugar de la 3-cloropropiofenona, para dar el compuesto del título.

[0132] RMN-¹H (CDCl₃, 200 MHz) δ ,15 (m, 1H), 7,85 (m, 1H), 7,3 (m, 2H), 6,9 (m, 2H), 6,35 (s, 1H), 4,95 (t, 10 1H), 4,4 (s, 2H), 3,9 (s, 3H), 3,8 (s, 3H), 3,4 (m, 2H), 3,3 - 3,1 (m, 2H), 2,8 - 2,6 (m, 2H), 2,2 (m, 1H), 2,2 - 1,7 (m, 6H), 1,6 - 1,4 (m, 2H)

EJEMPLO 41

15 4-amino-5-cloro-N-[[1-[3-(2-clorofenil)-3-hidroxi-propil]piperidin-4-il]metil]-2-metoxibenzamida; clorhidrato

[0133] Se agitó una mezcla de ácido 2-clorobenzoico (5 mmol) y 1,1'-carbonil diimidazol en 30 ml de THF durante 30 min, y se añadieron clorhidrato de N,O-dimetilhidroxilamina (6,5 mmol) y trietilamina (5 mmol). Después de 12 h de agitación a temperatura ambiente, se añadió agua para terminar la reacción. La capa orgánica se extrajo 20 2 veces con acetato de etilo y la capa orgánica se lavó con una disolución de HCl al 5% y salmuera, se secó y se concentró a vacío. El producto en bruto se disolvió en THF (30 ml) y se le añadió una disolución 1 M de bromuro de vinil magnesio (5,5 mmol) en THF a 0°C. Después de 10 min de agitación, la mezcla se calentó a la temperatura ambiente y se agitó durante 1 h, seguido de la adición de 4-amino-5-cloro-2-metoxi-N-((piperidin-4-il)metil) benzamida (7,5 mmol) y agua (7,5 ml) a temperatura ambiente. Después de 30 min de agitación a temperatura 25 ambiente, se añadieron agua y acetato de etilo, y la capa orgánica se lavó con salmuera, se secó y se concentró a vacío. El residuo se purificó mediante una cromatografía en columna. Esto se disolvió en etanol (10 ml) y se le añadió borhidruro sódico (10,0 mmol) a 0°C y se agitó a 25°C durante 2 h. Esta disolución se concentró en un rotavapor y se diluyó con acetato de etilo. Esta mezcla se lavó con salmuera, se secó y se concentró a vacío. La 4-amino-5-cloro-N-[[1-[3-(2-clorofenil)-3-hidroxi-propil]piperidin-4-il]metil]-2-metoxibenzamida resultante se disolvió en 30 MC y la disolución se trató con una disolución de HCl en éter. El precipitado resultante se filtró para dar el compuesto del título.

[0134] RMN-¹H (CDCl₃, 200 MHz) δ 8,05 (s, 1H), 7,8 (m, 1H), 7,7 (m, 1H), 7,4 - 7,1 (m, 3H), 5,3 (s, 1H), 4,5 (s, 2H), 3,9 (s, 3H), 3,35 (m, 2H), 3,1 (m, 2H), 2,6 (m, 2H), 2,2 - 1,6 (m, 7H), 1,5 - 1,3 (m, 2H)

35

EJEMPLO 42

4-amino-5-cloro-N-[[1-[3-(3-clorofenil)-3-hidroxi-propil]piperidin-4-il]metil]-2-metoxibenzamida; clorhidrato

40 **[0135]** Se siguió el procedimiento proporcionado en el Ejemplo 41 usando ácido 3-clorobenzoico como reactivo, en lugar de ácido 2-clorobenzoico, para dar el compuesto del título.

[0136] RMN-¹H (CDCl₃, 200 MHz) δ 8,05 (s, 1H), 7,8 (m, 1H), 7,4 (s, 1H), 7,3 - 7,1 (m, 3H), 6,3 (s, 1H), 4,9 (m, 1H), 4,4 (s, 2H), 3,9 (s, 3H), 3,35 (m, 2H), 3,1 (m, 2H), 2,6 (m, 2H), 2,1 - 1,9 (m, 1H), 1,9 - 1,5 (m, 6H), 1,5 - 1,3 (m, 45 2H)

EJEMPLO 43

4-amino-5-cloro-N-[[1-[3-(2-fluorofenil)-3-hidroxi-propil]piperidin-4-il]metil]-2-metoxibenzamida; clorhidrato

50

[0137] Se siguió el procedimiento proporcionado en el Ejemplo 41 usando ácido 2-fluorobenzoico como reactivo, en lugar del ácido 2-clorobenzoico, para dar el compuesto del título.

[0138] RMN-¹H (CDCl₃, 200 MHz) δ 8,05 (s, 1H), 7,8 (m, 1H), 7,6 (m, 1H), 7,2 (m, 2H), 6,95 (m, 1H), 6,3 (s, 55 1H), 5,2 (m, 1H), 4,4 (s, 2H), 3,9 (s, 3H), 3,3 (m, 2H), 3,1 (m, 2H), 2,6 (m, 2H), 2,2 - 1,5 (m, 7H), 1,5 - 1,1 (m, 2H)

EJEMPLO 44

4-amino-5-cloro-N-[[1-[3-(3-fluorofenil)-3-hidroxi-propil]piperidin-4-il]metil]-2-metoxibenzamida; clorhidrato

[0139] Se siguió el procedimiento proporcionado en el Ejemplo 41 usando ácido 3-fluorobenzoico como reactivo, en lugar de ácido 2-clorobenzoico, para dar el compuesto del título.

5 **[0140]** RMN-¹H (CDCl₃, 200 MHz) δ 8,05 (s, 1H), 7,8 (m, 1H), 7,3 (m, 1H), 7,1 (m, 2H), 6,9 (m, 1H), 6,3 (s, 1H), 4,9 (m, 1H), 4,6 (s, 2H), 3,9 (s, 3H), 3,3 (m, 2H), 3,1 (m, 2H), 2,6 (m, 2H), 2,2 - 1,5 (m, 7H), 1,5 - 1,2 (m, 2H)

EJEMPLO 45

10 4-amino-5-cloro-N-[[1-[3-(2,3-diclorofenil)-3-hidroxiopropil]piperidin-4-il]metil]-2-metoxibenzamida; clorhidrato

[0141] Se siguió el procedimiento proporcionado en el Ejemplo 41 usando ácido 2,3-diclorobenzoico como reactivo, en lugar de ácido 2-clorobenzoico, para dar el compuesto del título.

15 **[0142]** RMN-¹H (CDCl₃, 200 MHz) δ 8,1 (s, 1H), 7,8 (m, 1H), 7,6 (m, 1H), 7,3 (m, 4H), 6,35 (s, 1H), 5,2 (m, 1H), 4,5 (m, 2H), 3,9 (s, 3H), 3,35 (m, 2H), 3,1 (m, 2H), 2,8 - 2,5 (m, 2H), 2,2 - 1,6 (m, 7H), 1,4 (m, 2H)

EJEMPLO 46

20 4-amino-5-cloro-N-[[1-[3-(2,4-diclorofenil)-3-hidroxiopropil]piperidin-4-il]metil]-2-metoxibenzamida; clorhidrato

[0143] Se siguió el procedimiento proporcionado en el Ejemplo 41 usando ácido 2,4-diclorobenzoico como reactivo, en lugar de ácido 2-clorobenzoico, para dar el compuesto del título.

25 **[0144]** RMN-¹H (CDCl₃, 200 MHz) δ 8,1 (s, 1H), 7,8 (m, 1H), 7,6 (m, 1H), 7,4 - 7,2 (m, 2H), 6,35 (s, 1H), 5,3 (m, 1H), 4,5 (s, 2H), 3,9 (s, 3H), 3,35 (m, 2H), 3,1 (m, 2H), 2,8 - 2,5 (m, 2H), 2,2 - 1,6 (m, 7H), 1,4 (m, 2H)

EJEMPLO 47

30 4-amino-5-cloro-N-[[1-[3-(3,4-diclorofenil)-3-hidroxiopropil]piperidin-4-il]metil]-2-metoxibenzamida; clorhidrato

[0145] Se siguió el procedimiento proporcionado en el Ejemplo 41 usando ácido 3,4-diclorobenzoico como reactivo, en lugar de ácido 2-clorobenzoico, para dar el compuesto del título.

35 **[0146]** RMN-¹H (CDCl₃, 200 MHz) δ 8,1 (s, 1H), 7,8 (m, 1H), 7,5 , 7,3 (m, 2H), 7,2 (m, 1H), 6,35 (s, 1H), 4,95 (m, 1H), 4,5 (s, 2H), 3,9 (s, 3H), 3,35 (m, 2H), 3,2 (m, 2H), 2,8 - 2,6 (m, 2H), 2,2 - 1,6 (m, 7H), 1,5 (m, 2H)

EJEMPLO 48

40 4-amino-5-cloro-N-[[1-[3-(4-isopropilfenil)-3-hidroxiopropil]piperidin-4-il]metil]-2-metoxibenzamida; clorhidrato

[0147] Se siguió el procedimiento proporcionado en el Ejemplo 41 usando ácido 4-isopropilbenzoico como reactivo, en lugar de ácido 2-clorobenzoico, para dar el compuesto del título.

45 **[0148]** RMN-¹H (CDCl₃, 200 MHz) δ 8,1 (s, 1H), 7,8 (m, 1H), 7,3,7,15 (m, 4H), 7,2 (m, 2H), 6,3 (s, 1H), 4,9 (m, 1H), 4,5 (s, 2H), 3,9 (s, 3H), 3,35 (m, 2H), 3,2 (m, 2H), 2,9 (m, 1H), 2,6 (m, 2H), 2,2 - 1,6 (m, 7H), 1,4 (m, 2H), 1,3 (m, 6H)

EJEMPLO 49

50 4-amino-5-cloro-N-[[1-[3-(3-metoxifenil)-3-hidroxiopropil]piperidin-4-il]metil]-2-metoxibenzamida; clorhidrato

[0149] Se siguió el procedimiento proporcionado en el Ejemplo 41 usando ácido 3-metoxibenzoico como reactivo, en lugar de ácido 2-clorobenzoico, para dar el compuesto del título.

55 **[0150]** RMN-¹H (CDCl₃, 200 MHz) δ 8,1 (s, 1H), 7,8 (m, 1H), 7,3 - 7,2 (m, 1H), 6,9 (m, 2H), 6,8 (m, 1H), 6,3 (s, 1H), 5,7 (a, 1H), 4,9 (m, 1H), 4,55 (s, 2H), 3,9 (s, 3H), 3,85 (s, 3H), 3,3 (m, 2H), 3,1 (m, 2H), 2,65 (m, 2H), 2,1 (m, 2H), 2,0 (m, 1H), 1,9 - 1,6 (m, 3H), 1,45 (m, 2H)

EJEMPLO 50

4-amino-5-cloro-N-[[1-(3-hidroxi-3-tiofen-2-ilpropil)piperidin-4-il]metil]-2-metoxibenzamida; clorhidrato

- 5 **[0151]** Se siguió el procedimiento proporcionado en el Ejemplo 41 usando ácido 2-tiofenocarboxílico como reactivo, en lugar de ácido 2-clorobenzoico, para dar el compuesto del título.

[0152] RMN-¹H (CDCl₃, 200 MHz) δ 8,1 (s, 1H), 7,8 (m, 1H), 7,3 - 7,2 (m, 1H), 6,9 (m, 2H), 6,8 (m, 1H), 6,3 (s, 1H), 5,2 (m, 1H), 4,9 (a, 1H), 4,55 (s, 2H), 3,9 (s, 3H), 3,35 (m, 2H), 3,2 (m, 2H), 2,7 (m, 2H), 2,2 (m, 1H), 2,1 (m, 10 3H), 1,9 - 1,6 (m, 3H), 1,45 (m, 2H)

EJEMPLO 51

4-amino-5-cloro-N-[[1-[4-(4-fluorofenil)-3-hidroxibutil]piperidin-4-il]metil]-2-metoxibenzamida; clorhidrato

15

- [0153]** Se siguió el procedimiento proporcionado en el Ejemplo 41 usando ácido 4-fluorofenilacético como reactivo, en lugar de ácido 2-clorobenzoico, para dar el compuesto del título.

[0154] RMN-¹H (CDCl₃, 200 MHz) δ 8,1 (s, 1H), 7,8 (m, 1H), 7,2 (m, 2H), 7,0 (m, 2H), 6,3 (s, 1H), 4,4 (s, 2H), 20 4,0 (m, 1H), 3,9 (s, 3H), 3,3 (m, 2H), 3,0 (m, 1H), 2,9 - 2,6 (m, 4H), 2,3 - 1,3 (m, 11H)

EJEMPLO 52

4-amino-5-cloro-N-[[1-[5-(4-fluorofenil)-3-hidroxipentil]piperidin-4-il]metil]-2-metoxibenzamida; clorhidrato

25

- [0155]** Se siguió el procedimiento proporcionado en el Ejemplo 41 usando ácido 3-(4-fluorofenil) propiónico como reactivo, en lugar de ácido 2-clorobenzoico, para dar el compuesto del título.

[0156] RMN-¹H (CDCl₃, 200 MHz) δ 8,1 (s, 1H), 7,75 (m, 1H), 7,15 (m, 2H), 7,0 (m, 2H), 6,3 (s, 1H), 4,4 (s, 30 2H), 3,85 (s, 3H), 3,8 (m, 4H), 3,3 (m, 1H), 3,2 (m, 1H), 3,0 - 2,6 (m, 6H), 2,1 (m, 1H), 2,0 - 1,6 (m, 4H), 1,6 - 1,3 (m, 2H)

EJEMPLO 53

35 [3-[4-[[4-amino-5-cloro-2-metoxibenzoil]amino]metil]piperidin-1-il]-1-fenilpropil] carbamato; clorhidrato

- [0157]** Se disolvió la 4-amino-5-cloro-N-[[1-(3-hidroxi-3-fenilpropil)piperidin-4-il]metil]-2-metoxibenzamida (1,5 mmol) del Ejemplo 34 en 10 ml de THF y se le añadió 1,1'-carbonil diimidazol (12 mmol) a 0°C. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 4 h, seguido de la adición de un exceso de hidróxido de amonio (3 ml) a 0°C. Después de 2 h de agitación a temperatura ambiente, se añadió agua para terminar la reacción. La capa orgánica se extrajo 3 veces con diclorometano, se secó y se concentró a vacío. El carbamato resultante se disolvió en diclorometano y la disolución se trató con una disolución de HCl en éter. El precipitado resultante se filtró para dar el compuesto del título.

45 **[0158]** RMN-¹H (CDCl₃, 200 MHz) δ 8,15 (s, 1H), 7,75 (m, 1H), 7,4 - 7,3 (m, 5H), 6,3 (s, 1H), 5,7 (m, 1H), 4,6 (m, 2H), 4,4 (s, 2H), 3,9 (s, 3H), 3,35 (m, 2H), 2,9 (m, 2H), 2,4 - 2,3 (m, 2H), 2,0 - 1,8 (m, 2H), 1,8 - 1,5 (m, 3H), 1,4 - 1,2 (m, 2H)

EJEMPLO 54

50

[3-[4-[[4-amino-5-cloro-2-metoxibenzoil]amino]metil]piperidin-1-il]-1-(4-fluorofenil)propil] carbamato; clorhidrato

- [0159]** Se siguió el procedimiento proporcionado en el Ejemplo 53 usando la 4-amino-5-cloro-N-[[1-[3-(4-fluorofenil)-3-hidroxipropil]piperidin-4-il]metil]-2-metoxibenzamida del Ejemplo 35 como reactivo, en lugar de la 4-amino-5-cloro-N-[[1-(3-hidroxi-3-fenilpropil)piperidin-4-il]metil]-2-metoxibenzamida, para dar el compuesto del título.

[0160] RMN-¹H (CDCl₃, 200 MHz) δ 8,1 (s, 1H), 7,8 (m, 1H), 7,4 - 7,2 (m, 2H), 7,1 - 7,0 (m, 2H), 6,35 (s, 1H), 5,7 (m, 1H), 4,6 (m, 2H), 4,4 (s, 2H), 3,9 (s, 3H), 3,4 - 3,2 (m, 2H), 3,0 - 2,8 (m, 2H), 2,4 - 2,1 (m, 4H), 2,0 - 1,5 (m, 5H), 1,5 - 1,3 (m, 2H)

EJEMPLO 55

5 [3-[4-[[4-amino-5-cloro-2-metoxibenzoil)aminometil]piperidin-1-il]-1-(4-clorofenil)propil] carbamato; clorhidrato

[0161] Se siguió el procedimiento proporcionado en el Ejemplo 53 usando la 4-amino-5-cloro-N-[[1-[3-(4-clorofenil)-3-hidroxi-propil]piperidin-4-il]metil]-2-metoxibenzamida del Ejemplo 36 como reactivo, en lugar de la 4-amino-5-cloro-N-[[1-(3-hidroxi-3-fenilpropil)piperidin-4-il]metil]-2-metoxibenzamida, para dar el compuesto del título.

10 **[0162]** RMN-¹H (CDCl₃, 200 MHz) δ 8,15 (s, 1H), 7,8 (m, 1H), 7,4 - 7,2 (m, 2H), 7,1 - 7,0 (m, 2H), 6,35 (s, 1H), 5,7 (m, 1H), 4,7 (m, 2H), 4,4 (s, 2H), 3,9 (s, 3H), 3,4 (m, 2H), 3,1 - 2,9 (m, 2H), 2,4 (m, 2H), 2,3 - 1,6 (m, 7H), 1,5 - 1,3 (m, 2H)

EJEMPLO 56

15 [3-[4-[[4-amino-5-cloro-2-metoxibenzoil)amino]metil]piperidin-1-il]-1-(2-clorofenil)propil] carbamato; clorhidrato

[0163] Se siguió el procedimiento proporcionado en el Ejemplo 53 usando la 4-amino-5-cloro-N-[[1-[3-(2-clorofenil)-3-hidroxi-propil]piperidin-4-il]metil]-2-metoxibenzamida del Ejemplo 39 como reactivo, en lugar de la 4-amino-5-cloro-N-[[1-(3-hidroxi-3-fenilpropil)piperidin-4-il]metil]-2-metoxibenzamida, para dar el compuesto del título.

[0164] RMN-¹H (CDCl₃, 200 MHz) δ 8,1 (s, 1H), 7,8 (m, 1H), 7,5 - 7,1 (m, 4H), 6,3 (s, 1H), 6,05 (m, 1H), 5,0 (m, 2H), 4,5 (m, 2H), 3,9 (s, 3H), 3,3 (m, 2H), 3,0 (m, 2H), 2,55 (m, 2H), 2,1 (m, 2H), 1,8 - 1,2 (m, 5H), 0,9 (m, 2H)

EJEMPLO 57

[3-[4-[[4-amino-5-cloro-2-metoxibenzoil)amino]metil]piperidin-1-il]-1-(2-fluorofenil)propil] carbamato; clorhidrato

[0165] Se siguió el procedimiento proporcionado en el Ejemplo 53 usando la 4-amino-5-cloro-N-[[1-[3-(2-fluorofenil)-3-hidroxi-propil]piperidin-4-il]metil]-2-metoxibenzamida del Ejemplo 41 como reactivo, en lugar de la 4-amino-5-cloro-N-[[1-(3-hidroxi-3-fenilpropil)piperidin-4-il]metil]-2-metoxibenzamida, para dar el compuesto del título.

[0166] RMN-¹H (CDCl₃, 200 MHz) δ 8,1 (s, 1H), 7,8 (m, 1H), 7,4 - 6,9 (m, 4H), 6,3 (s, 1H), 5,95 (m, 1H), 5,0 (s, 2H), 4,5 (m, 2H), 3,85 (s, 3H), 3,3 (m, 2H), 2,95 (m, 2H), 2,45 (m, 2H), 2,1 (m, 2H), 1,8 - 1,2 (m, 5H), 0,9 (m, 2H)

EJEMPLO 58

[3-[4-[[4-amino-5-cloro-2-metoxibenzoil)amino]metil]piperidin-1-il]-1-(3-fluorofenil)propil] carbamato; clorhidrato

40 **[0167]** Se siguió el procedimiento proporcionado en el Ejemplo 53 usando la 4-amino-5-cloro-N-[[1-[3-(3-fluorofenil)-3-hidroxi-propil]piperidin-4-il]metil]-2-metoxibenzamida del Ejemplo 42 como reactivo, en lugar de la 4-amino-5-cloro-N-[[1-(3-hidroxi-3-fenilpropil)piperidin-4-il]metil]-2-metoxibenzamida, para dar el compuesto del título.

[0168] RMN-¹H (CDCl₃, 200 MHz) δ 8,1 (s, 1H), 7,8 (m, 1H), 7,3 (m, 1H), 7,1 - 6,9 (m, 3H), 6,3 (s, 1H), 5,65 (m, 1H), 4,9 (s, 2H), 4,5 (s, 2H), 3,85 (s, 3H), 3,3 (m, 2H), 2,9 (m, 2H), 2,35 (m, 2H), 2,2 - 1,8 (m, 2H), 1,8 - 1,2 (m, 5H), 0,9 (m, 2H)

EJEMPLO 59

50 [3-[4-[[4-amino-5-cloro-2-metoxibenzoil)amino]metil]piperidin-1-il]-1-(2,3-diclorofenil)propil] carbamato; clorhidrato

[0169] Se siguió el procedimiento proporcionado en el Ejemplo 53 usando la 4-amino-5-cloro-N-[[1-[3-(2,3-diclorofenil)-3-hidroxi-propil]piperidin-4-il]metil]-2-metoxibenzamida del Ejemplo 43 como reactivo, en lugar de la 4-amino-5-cloro-N-[[1-(3-hidroxi-3-fenilpropil)piperidin-4-il]metil]-2-metoxibenzamida, para dar el compuesto del título.

55 **[0170]** RMN-¹H (CDCl₃, 200 MHz) δ 8,1 (s, 1H), 7,8 (m, 1H), 7,4 - 7,15 (m, 3H), 6,3 (s, 1H), 6,05 (m, 1H), 5,05 (m, 2H), 4,5 (s, 2H), 3,9 (s, 3H), 3,3 (m, 2H), 2,95 (m, 2H), 2,5 (m, 2H), 2,1 - 1,8 (m, 4H), 1,8 - 1,5 (m, 3H), 1,3 (m, 2H)

EJEMPLO 60

13-[4-[[4-amino-5-cloro-2-metoxibenzoil)amino]metil]piperidin-1-il]-1-(2,4-diclorofenil)propil] carbamato; clorhidrato

5 **[0171]** Se siguió el procedimiento proporcionado en el Ejemplo 53 usando la 4-amino-5-cloro-N-[[1-[3-(2,4-diclorofenil)-3-hidroxi-3-fenilpropil]piperidin-4-il]metil]-2-metoxibenzamida del Ejemplo 44 como reactivo, en lugar de la 4-amino-5-cloro-N-[[1-(3-hidroxi-3-fenilpropil)piperidin-4-il]metil]-2-metoxibenzamida, para dar el compuesto del título.

[0172] RMN-¹H (CDCl₃, 200 MHz) δ 8,1 (s, 1H), 7,8 (m, 1H), 7,4 - 7,15 (m, 3H), 6,3 (s, 1H), 6,05 (m, 1H), 5,05 (a, 2H), 4,5 (s, 2H), 3,9 (s, 3H), 3,35 (m, 2H), 3,05 (m, 2H), 2,6 (m, 2H), 2,1 - 1,8 (m, 4H), 1,8 - 1,5 (m, 3H), 1,3 (m, 2H)

EJEMPLO 61

15 [3-[4-[[4-amino-5-cloro-2-metoxibenzoil)amino]metil]piperidin-1-il]-1-(3,4-diclorofenil)propil] carbamato; clorhidrato

[0173] Se siguió el procedimiento proporcionado en el Ejemplo 53 usando la 4-amino-5-cloro-N-[[1-[3-(3,4-diclorofenil)-3-hidroxi-3-fenilpropil]piperidin-4-il]metil]-2-metoxibenzamida del Ejemplo 45 como reactivo, en lugar de la 4-amino-5-cloro-N-[[1-(3-hidroxi-3-fenilpropil)piperidin-4-il]metil]-2-metoxibenzamida, para dar el compuesto del título.

20 **[0174]** RMN-¹H (CDCl₃, 200 MHz) δ 8,1 (s, 1H), 7,8 (m, 1H), 7,45 (m, 2H), 7,2 (m, 1H), 6,3 (s, 1H), 5,6 (m, 1H), 4,95 (a, 2H), 4,45 (s, 2H), 3,9 (s, 3H), 3,53 (m, 2H), 2,9 (m, 2H), 2,3 (m, 4H), 2,2 - 1,5 (m, 5H), 1,3 (m, 2H)

EJEMPLO 62

25 [3-[4-[[4-amino-5-cloro-2-metoxibenzoil)amino]metil]piperidin-1-il]-1-(4-isopropilfenil)propil] carbamato; clorhidrato

[0175] Se siguió el procedimiento proporcionado en el Ejemplo 53 usando la 4-amino-5-cloro-N-[[1-[3-(4-isopropilfenil)-3-hidroxi-3-fenilpropil]piperidin-4-il]metil]-2-metoxibenzamida del Ejemplo 46 como reactivo, en lugar de la 4-amino-5-cloro-N-[[1-(3-hidroxi-3-fenilpropil)piperidin-4-il]metil]-2-metoxibenzamida, para dar el compuesto del título.

30 **[0176]** RMN-¹H (CDCl₃, 200 MHz) δ 8,1 (s, 1H), 7,8 (m, 1H), 7,3 - 7,1 (m, 4H), 6,3 (s, 1H), 5,65 (s, 1H), 4,95 (s, 2H), 4,5 (s, 2H), 3,85 (s, 3H), 3,3 (m, 2H), 3,1 - 2,8 (m, 3H), 2,4 (m, 2H), 2,2 - 1,8 (m, 4H), 1,8 - 1,5 (m, 3H), 1,4 - 1,2 (m, 8H)

EJEMPLO 63

35 [3-[4-[[4-amino-5-cloro-2-metoxibenzoil)amino]metil]piperidin-1-il]-1-(3-metoxifenil)propil] carbamato; clorhidrato

40 **[0177]** Se siguió el procedimiento proporcionado en el Ejemplo 53 usando la 4-amino-5-cloro-N-[[1-[3-(3-metoxifenil)-3-hidroxi-3-fenilpropil]piperidin-4-il]metil]-2-metoxibenzamida del Ejemplo 47 como reactivo, en lugar de la 4-amino-5-cloro-N-[[1-(3-hidroxi-3-fenilpropil)piperidin-4-il]metil]-2-metoxibenzamida, para dar el compuesto del título.

45 **[0178]** RMN-¹H (CDCl₃, 200 MHz) δ 8,1 (s, 1H), 7,8 (m, 1H), 7,25 (m, 1H), 6,9 (m, 3H), 6,3 (s, 1H), 5,7 (m, 1H), 4,9 (s, 2H), 4,55 (s, 2H), 3,9 (s, 3H), 3,8 (s, 3H), 3,35 (m, 2H), 2,95 (m, 2H), 2,4 (m, 2H), 2,2 - 1,9 (m, 4H), 1,8 - 1,5 (m, 3H), 1,45 - 1,2 (m, 2H)

EJEMPLO 64

50 [3-[4-[[4-amino-5-cloro-2-metoxibenzoil)amino]metil]piperidin-1-il]-1-tiofen-2-ilpropil] carbamato; clorhidrato

[0179] Se siguió el procedimiento proporcionado en el Ejemplo 53 usando la 4-amino-5-cloro-N-[[1-(3-hidroxi-3-tiofen-2-ilpropil)piperidin-4-il]metil]-2-metoxibenzamida del Ejemplo 48 como reactivo, en lugar de la 4-amino-5-cloro-N-[[1-(3-hidroxi-3-fenilpropil)piperidin-4-il]metil]-2-metoxibenzamida, para dar el compuesto del título.

55 **[0180]** RMN-¹H (CDCl₃, 200 MHz) δ 8,1 (s, 1H), 7,8 (m, 1H), 7,3 (m, 1H), 7,1 - 6,9 (m, 2H), 6,35 (s, 1H), 4,75 (s, 2H), 4,4 (s, 2H), 3,9 (s, 3H), 3,35 (m, 2H), 3,1 (m, 2H), 2,55 (m, 1H), 2,5 - 2,0 (m, 5H), 1,9 - 1,2 (m, 5H)

EJEMPLO 65

[4-[4-[[4-amino-5-cloro-2-metoxibenzoil)amino]metil]piperidin-1-il]-1-(4-fluorofenil)butan-2-il] carbamato; clorhidrato

[0181] Se siguió el procedimiento proporcionado en el Ejemplo 53 usando la 4-amino-5-cloro-N-[[1-[4-(4-fluorofenil)-3-hidroxi-butil]piperidin-4-il]metil]-2-metoxibenzamida del Ejemplo 51 como reactivo, en lugar de la 4-amino-5-cloro-N-[[1-(3-hidroxi-3-fenilpropil)piperidin-4-il]metil]-2-metoxibenzamida, para dar el compuesto del título.

[0182] RMN-¹H (CDCl₃, 200 MHz) δ 8,1 (s, 1H), 7,75 (m, 1H), 7,15 (m, 2H), 7,0 (m, 2H), 6,3 (s, 1H), 4,9 (m, 1H), 4,8 (s, 2H), 4,5 (s, 2H), 3,85 (s, 3H), 3,3 (m, 2H), 2,9 - 2,8 (m, 4H), 2,4 (m, 2H), 1,9 (m, 2H), 1,8 - 1,5 (m, 5H), 1,3 (m, 2H)

EJEMPLO 66

[1-[4-[[4-amino-5-cloro-2-metoxibenzoil)aminometil]piperidin-1-il]-5-(4-fluorofenil)pentan-3-il] carbamato clorhidrato

[0183] Se siguió el procedimiento proporcionado en el Ejemplo 53 usando la 4-amino-5-cloro-N-[[1-[5-(4-fluorofenil)-3-hidroxipentil]piperidin-4-il]metil]-2-metoxibenzamida del Ejemplo 52 como reactivo, en lugar de la 4-amino-5-cloro-N-[[1-(3-hidroxi-3-fenilpropil)piperidin-4-il]metil]-2-metoxibenzamida, para dar el compuesto del título.

[0184] RMN-¹H (CDCl₃, 200 MHz) δ 8,1 (s, 1H), 7,75 (m, 1H), 7,15 (m, 2H), 6,95 (m, 2H), 6,3 (s, 1H), 4,8 (m, 1H), 4,75 (s, 2H), 4,45 (s, 2H), 3,85 (s, 3H), 3,35 (m, 2H), 2,95 (m, 2H), 2,65 (m, 2H), 2,4 (m, 2H), 2,0 - 1,5 (m, 9H), 1,3 (m, 2H)

EJEMPLO 67

(S)-4-amino-5-cloro-N-[[1-[3-(4-fluorofenil)-3-hidroxipropil]piperidin-4-il]metil]-2-metoxibenzamida; clorhidrato

[0185] Se añadió lentamente una disolución de 3-cloro-4'-fluoropropiofenona (5,4 mmol) a una disolución 1,6 M de (-)-clordiisopinocanfeilborano en hexano (8,1 mmol) a -25°C. Esta mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. Después de 16 h de agitación a -25°C, se añadió MeOH para terminar la reacción, después se lavó con salmuera, y la capa orgánica resultante se secó y se concentró a vacío. El producto en bruto se disolvió en 20 ml de acetonitrilo y se añadió 4-amino-5-cloro-2-metoxi-N-[(piperidin-4-il)metil] benzamida (3,6 mmol), carbonato potásico (5,4 mmol) y yoduro potásico (5,4 mmol) a 25°C C. La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 12 h. Esta disolución se concentró entonces en un rotavapor y se diluyó con acetato de etilo, se lavó con salmuera, la capa orgánica resultante se secó y se purificó mediante una cromatografía en columna. La (S)-4-amino-5-cloro-N-[[1-[3-(4-fluorofenil)-3-hidroxipropil]piperidin-4-il]metil]-2-metoxibenzamida resultante se disolvió en MC y la disolución se trató con una disolución de HCl en éter. El precipitado resultante se filtró para dar el compuesto del título.

[0186] RMN-¹H (CDCl₃, 200 MHz) δ 8,1 (s, 1H), 7,8 (m, 1H), 7,4 - 7,3 (m, 2H), 7,1 - 7,0 (m, 2H), 6,35 (s, 1H), 4,9 (m, 1H), 4,4 (s, 2H), 3,9 (s, 3H), 3,4 - 3,1 (m, 4H), 2,9 - 2,7 (m, 2H), 2,4 - 2,0 (m, 2H), 1,9 - 1,7 (m, 5H), 1,7 - 1,5 (m, 2H)

EJEMPLO 68

(S)-[3-[4-[[4-amino-5-cloro-2-metoxibenzoil)amino]metil]piperidin-1-il]-1-(4-fluorofenil)propil] carbamato; clorhidrato

[0187] Se disolvió la (S)-4-amino-5-cloro-N-[[1-[3-(4-fluorofenil)-3-hidroxipropil]piperidin-4-il]metil]-2-metoxibenzamida (1,5 mmol) del Ejemplo 62 en 10 ml de THF y se le añadió 1,1'-carbonildiimidazol (12 mmol) a 0°C. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 4 h, seguido de la adición de un exceso de hidróxido de amonio (3 ml) a 0°C. Después de 2 h de agitación a temperatura ambiente, se añadió agua para terminar la reacción. La capa orgánica se extrajo 3 veces con diclorometano, se secó y se concentró a vacío. El (S)-[3-[4-[[4-amino-5-cloro-2-metoxibenzoil)amino]metil]piperidin-1-il]-1-(4-fluorofenil)propil] carbamato resultante se disolvió en MC y la disolución se trató con una disolución de HCl en éter. El precipitado resultante se filtró para dar el compuesto del título.

[0188] RMN-¹H (CDCl₃, 200 MHz) δ 8,1 (s, 1H), 7,8 (m, 1H), 7,4 - 7,2 (m, 2H), 7,1 - 7,0 (m, 2H), 6,3 (s, 1H), 5,7 (m, 1H), 4,6 (m, 2H), 4,4 (s, 2H), 3,9 (s, 3H), 3,4 - 3,1 (m, 4H), 2,8 - 2,6 (m, 2H), 2,3 - 2,0 (m, 2H), 2,0 - 1,6 (m, 5H), 1,5 - 1,3 (m, 2H)

EJEMPLO 69

(R)-4-amino-5-cloro-N-[[1-[3-(4-fluorofenil)-3-hidroxiopropil]piperidin-4-il]metil]-2-metoxibenzamida; clorhidrato

5

[0189] Se siguió el procedimiento proporcionado en el Ejemplo 67 usando (+)-clorodiisopinocanfeilborano como reactivo, en lugar de (-)-clorodiisopinocanfeilborano, para dar el compuesto del título.

[0190] RMN-¹H (CDCl₃, 200 MHz) δ 8,1 (s, 1H), 7,8 (m, 1H), 7,4 - 7,3 (m, 2H), 7,1 - 7,0 (m, 2H), 6,35 (s, 1H), 4,9 (m, 1H), 4,4 (s, 2H), 3,9 (s, 3H), 3,4 - 3,1 (m, 4H), 2,9 - 2,7 (m, 2H), 2,4 - 2,0 (m, 2H), 1,9 - 1,7 (m, 5H), 1,7 - 1,5 (m, 2H)

10

EJEMPLO 70

15 (R)-[3-[4-[[[4-amino-5-cloro-2-metoxibenzoil]amino]metil]piperidin-1-il]-1-(4-fluorofenil)propil] carbamato; clorhidrato

[0191] Se siguió el procedimiento proporcionado en el Ejemplo 68 usando la (R)-4-amino-5-cloro-N-[[1-[3-(4-fluorofenil)-3-hidroxiopropil]piperidin-4-il]metil]-2-metoxibenzamida como reactivo, en lugar de la (S)-4-amino-5-cloro-N-[[1-[3-(4-fluorofenil)-3-hidroxiopropil]piperidin-4-il]metil]-2-metoxibenzamida, para dar el compuesto del título

20

[0192] RMN-¹H (CDCl₃, 200 MHz) δ 8,15 (m, 1H), 7,8 (m, 1H), 7,4 - 7,3 (m, 4H), 6,35 (s, 1H), 4,9 (m, 2H), 4,4 (s, 2H), 3,9 (s, 3H), 3,4 (m, 2H), 3,3 - 3,1 (m, 2H), 2,7 (m, 2H), 2,2 (m, 1H), 2,1 - 1,6 (m, 6H), 1,5 - 1,3 (m, 2H)

EJEMPLO 71

25

4-amino-5-cloro-N-[[1-(2-hidroxi-3-fenoxipropil)piperidin-4-il]metil]-2-metoxibenzamida; clorhidrato

[0193] Se calentó a reflujo una mezcla de 4-amino-5-cloro-2-metoxi-N-[(piperidin-4-il)metil] benzamida (3 mmol) y 1,2-epoxi-3-fenoxipropano (3 mmol) en 10 ml de isopropanol durante 3 h. Esta disolución se concentró en un rotavapor y la mezcla se purificó mediante una cromatografía en columna. La 4-amino-5-cloro-N-[[1-(2-hidroxi-3-fenoxi-propil)piperidin-4-il]metil]-2-metoxibenzamida resultante se disolvió en MC y la disolución se trató con una disolución de HCl en éter. El precipitado resultante se filtró para dar el compuesto del título.

30

[0194] RMN-¹H (DMSO, 200 MHz), ppm (δ): (HCl forma salina) 9,75 (a, 1H), 8,0 (m, 1H), 7,66 (s, 1H), 7,30 (m, 2H), 6,96 (m, 3H), 6,48 (s, 1H), 5,96 (s, 2H), 4,35 (m, 1H), 3,95 (m, 2H), 3,83 (m, 3H), 3,54 (m, 2H), 3,17 (m, 4H), 3,0 (m, 2H), 1,9 - 1,5 (m, 5H)

35

EJEMPLO 72

40 4-amino-5-cloro-N-[[1-[3-(4-fluorofenoxi)-2-hidroxiopropil]piperidin-4-il]metil]-2-metoxibenzamida; clorhidrato

[0195] Se siguió el procedimiento proporcionado en el Ejemplo 71 usando 4-fluorofenil glicidil éter como reactivo, en lugar de 1,2-epoxi-3-fenoxipropano, para dar el compuesto del título.

[0196] RMN-¹H (DMSO, 500 MHz), ppm (δ): (HCl forma salina) 9,3 (m, 1H), 8,0 (s, 1H), 7,67 (s, 1H), 7,13 (m, 2H), 6,96 (m, 2H), 6,48 (s, 1H), 5,93 (s, 2H), 4,3 (m, 1H), 3,92 (s, 2H), 3,83 (s, 3H), 3,55 (m, 2H), 3,3 - 3,2 (m, 4H), 3,0 (m, 2H), 1,77 (m, 3H), 1,6 (m, 1H), 1,5 (m, 1H)

45

EJEMPLO 73

50

4-amino-5-cloro-N-[[1-[3-(4-clorofenoxi)-2-hidroxiopropil]piperidin-4-il]metil]-2-metoxibenzamida; clorhidrato

[0197] Se siguió el procedimiento proporcionado en el Ejemplo 71 usando 4-clorofenil glicidil éter como reactivo, en lugar de 1,2-epoxi-3-fenoxipropano, para dar el compuesto del título.

55

[0198] RMN-¹H (DMSO, 200 MHz), ppm (δ): (forma de amina libre) 7,9 (m, 1H), 7,65 (s, 1H), 7,3 (m, 2H), 6,95 (m, 2H), 6,46 (s, 1H), 5,93 (s, 2H), 4,85 (m, 1H), 4,0 - 3,8 (m, 5H), 3,3 - 3,1 (m, 4H), 2,9 (m, 2H), 2,4 (m, 1H), 2,0 (m, 2H), 1,7 - 1,4 (m, 3H), 1,2 (m, 2H)

EJEMPLO 74

4-amino-5-cloro-N-[[1-[2-hidroxi-3-(4-metoxifenoxi)propil]piperidin-4-il]metil]-2-metoxibenzamida; clorhidrato

5 **[0199]** Se siguió el procedimiento proporcionado en el Ejemplo 71 usando glicidil 4-metoxifenil éter como reactivo, en lugar de 1,2-epoxi-3-fenoxipropano, para dar el compuesto del título.

[0200] RMN-¹H (DMSO, 500 MHz), ppm (δ): (HCl forma salina) 9,4 (m, 1H), 8,00 (m, 1H), 7,67 (s, 1H), 6,86 (m, 4H), 6,48 (m, 1H), 5,91 (m, 2H), 4,29 (m, 1H), 3,9 (m, 2H), 3,83 (s, 3H), 3,52 m (m, 2H), 3,21 (m, 4H), 2,90 (m, 10 2H), 1,75 (m, 3H), 1,56 (m, 1H), 1,47 (m, 1H)

EJEMPLO 75

4-amino-5-cloro-N-[[1-[3-(2,3-diclorofenoxi)-2-hidroxiopropil]piperidin-4-il]metil]-2-metoxibenzamida; clorhidrato

15

[0201] Se siguió el procedimiento proporcionado en el Ejemplo 71 usando 2,3-diclorofenil glicidil éter como reactivo, en lugar de 1,2-epoxi-3-fenoxipropano, para dar el compuesto del título.

[0202] RMN-¹H (CDCl₃, 200 MHz) δ 8,1 (s, 1H), 7,9 - 7,85 (m, 1H), 7,25 (s, 1H), 7,20 - 7,05 (m, 2H), 6,95 (m, 20 1H), 6,35 (s, 1H), 4,4 (m, 2H), 4,2 (m, 1H), 4,05 (m, 2H), 3,9 (s, 3H), 3,3 (m, 2H), 3,1 (m, 1H), 3,0 (m, 1H), 2,7 (m, 2H), 2,4 (m, 1H), 2,2 (m, 1H), 1,97 - 1,8 (m, 3H), 1,6 - 1,4 (m, 2H)

EJEMPLO 76

25 4-amino-5-cloro-N-[[1-[3-(2,4-diclorofenoxi)-2-hidroxiopropil]piperidin-4-il]metil]-2-metoxibenzamida; clorhidrato

[0203] Se siguió el procedimiento proporcionado en el Ejemplo 71 usando 2,4-diclorofenil glicidil éter como reactivo, en lugar de 1,2-epoxi-3-fenoxipropano, para dar el compuesto del título.

30 **[0204]** RMN-¹H (CDCl₃, 200 MHz) δ 8,1 (s, 1H), 7,9 - 7,85 (m, 1H), 7,4 (s, 1H), 7,20 (m, 1H), 6,9 (m, 1H), 6,35 (s, 1H), 4,4 (m, 2H), 4,2 (m, 1H), 4,05 (m, 2H), 3,9 (s, 3H), 3,4 (m, 2H), 3,1 (m, 1H), 2,9 (m, 1H), 2,65 (m, 2H), 2,4 (m, 1H), 2,1 (m, 1H), 1,9 - 1,65 (m, 3H), 1,6 - 1,25 (m, 2H)

EJEMPLO 77

35

4-amino-5-cloro-N-[[1-[3-(2,5-diclorofenoxi)-2-hidroxiopropil]piperidin-4-il]metil]-2-metoxibenzamida; clorhidrato

[0205] Se siguió el procedimiento proporcionado en el Ejemplo 71 usando 2,5-diclorofenil glicidil éter como reactivo, en lugar de 1,2-epoxi-3-fenoxipropano, para dar el compuesto del título.

40

[0206] RMN-¹H (CDCl₃, 200 MHz) δ 8,1 (s, 1H), 7,8 (m, 1H), 7,3(M, 1H), 6,95 (m, 2H), 6,3 (s, 1H), 4,4 (s, 2H), 4,2 (m, 1H), 4,0 (m, 2H), 3,9 (s, 3H), 3,4 (t, 2H), 3,1 (m, 1H), 2,9 (m, 1H), 2,6 (t, 2H), 2,4 (m, 1H), 2,1 (m, 1H), 1,9 - 1,8 (m, 3H), 1,5 - 1,3 (m, 2H)

EJEMPLO 78

4-amino-5-cloro-N-[[1-[3-(2,6-diclorofenoxi)-2-hidroxiopropil]piperidin-4-il]metil]-2-metoxibenzamida; clorhidrato

50 **[0207]** Se siguió el procedimiento proporcionado en el Ejemplo 71 usando 2,6-diclorofenil glicidil éter como reactivo, en lugar de 1,2-epoxi-3-fenoxipropano, para dar el compuesto del título.

[0208] RMN-¹H (CDCl₃, 200 MHz) δ 8,8 (m, 1H), 8,1 (s, 1H), 7,3(2H), 7,0 (t, 1H), 6,35 (s, 1H), 4,4 (s, 2H), 4,2 (s, 1H), 4,1 (t, 2H), 3,95 (s, 3H), 3,4 (t, 2H), 3,15 (m, 1H), 3,0 (m, 1H), 2,75 (m, 2H), 2,4 (m, 1H), 2,2 (m, 1H), 1,8 (m, 3H), 1,6 - 1,3 (m, 2H)

55

EJEMPLO 79

4-amino-5-cloro-N-[[1-[3-(3,4-diclorofenoxi)-2-hidroxiopropil]piperidin-4-il]metil]-2-metoxibenzamida; clorhidrato

[0209] Se siguió el procedimiento proporcionado en el Ejemplo 71 usando 3,4-diclorofenil glicidil éter como reactivo, en lugar de 1,2-epoxi-3-fenoxipropano, para dar el compuesto del título.

[0210] RMN-¹H (CDCl₃, 200 MHz) δ 8,15 (m, 1H), 7,8 (m, 1H), 7,4 - 7,3 (m, 1H), 7,1 (m, 1H), 6,9 (m, 1H), 6,3 (m, 1H), 4,4 (s, 2H), 4,1 (m, 1H), 4,0 - 3,9 (m, 5H), 3,4 (m, 2H), 3,1 (m, 1H), 2,9 (m, 1H), 2,6 (m, 2H), 2,4 (m, 1H), 2,2 - 2,05 (m, 1H), 1,9 - 1,6 (m, 3H), 1,5 - 1,3 (m, 2H)

EJEMPLO 80

10 4-amino-5-cloro-N-[[1-[3-(2-clorofenoxi)-2-hidroxiopropil]piperidin-4-il]metil]-2-metoxibenzamida; clorhidrato

[0211] Se siguió el procedimiento proporcionado en el Ejemplo 71 usando 2-clorofenil glicidil éter como reactivo, en lugar de 1,2-epoxi-3-fenoxipropano, para dar el compuesto del título.

15 **[0212]** RMN-¹H (CDCl₃, 200 MHz) δ 8,1 (m, 1H), 7,8 (m, 1H), 7,4 - 7,2 (m, 2H), 7,0 - 6,9 (m, 2H), 6,9 - 6,8 (m, 1H), 6,4 (s, 1H), 4,5 - 4,4 (m, 2H), 4,3 - 4,1 (m, 3H), 3,9 (m, 3H), 3,4 (m, 2H), 3,1 (m, 1H), 2,9 (m, 1H), 2,6 (m, 2H), 2,4 (m, 1H), 2,1 (m, 1H), 1,9 - 1,6 (m, 3H), 1,5 - 1,3 (m, 2H)

EJEMPLO 81

20 4-amino-5-cloro-N-[[1-[3-(4-metilfenoxi)-2-hidroxiopropil]piperidin-4-il]metil]-2-metoxibenzamida; clorhidrato

[0213] Se siguió el procedimiento proporcionado en el Ejemplo 71 usando glicidil 4-metilfenil éter como reactivo, en lugar de 1,2-epoxi-3-fenoxipropano, para dar el compuesto del título.

25 **[0214]** RMN-¹H (CDCl₃, 200 MHz) δ 8,15 (m, 1H), 7,8 (m, 1H), 7,1 (m, 2H), 6,8 (m, 2H), 6,4 (s, 1H), 4,4 (m, 2H), 4,1 (m, 1H), 4,0 - 3,9 (m, 5H), 3,4 (m, 2H), 3,1 (m, 1H), 2,9 (m, 1H), 2,6 (m, 2H), 2,3 (m, 4H), 2,1 (m, 1H), 1,9 - 1,6 (m, 3H), 1,4 (m, 2H)

30 EJEMPLO 82

4-amino-5-cloro-N-[[1-[3-(3,4-difluorofenoxi)-2-hidroxiopropil]piperidin-4-il]metil]-2-metoxibenzamida; clorhidrato

[0215] Se siguió el procedimiento proporcionado en el Ejemplo 71 usando 3,4-difluorofenil glicidil éter como reactivo, en lugar de 1,2-epoxi-3-fenoxipropano, para dar el compuesto del título.

35 **[0216]** RMN-¹H (CDCl₃, 200 MHz) δ 8,15 (s, 1H), 7,8 (m, 1H), 7,2 - 7,0 (m, 1H), 6,9 - 6,6 (m, 2H), 6,35 (s, 1H), 4,4 (s, 2H), 4,1 (m, 1H), 3,9 (m, 5H), 3,4 (m, 2H), 3,1 - 2,9 (m, 2H), 2,6 (m, 2H), 2,4 (m, 1H), 2,1 (m, 1H), 1,9 - 1,6 (m, 3H), 1,5 - 1,3 (m, 2H)

40

EJEMPLO 83

4-amino-5-cloro-N-[[1-[2-hidroxi-3-[4-(trifluorometil)fenoxi]propil]piperidin-4-il]metil]-2-metoxibenzamida; clorhidrato

45 **[0217]** Se siguió el procedimiento proporcionado en el Ejemplo 71 usando glicidil 4-trifluorometilfenil éter como reactivo, en lugar de 1,2-epoxi-3-fenoxipropano, para dar el compuesto del título.

50 **[0218]** RMN-¹H (CDCl₃, 200 MHz) δ 8,15 (s, 1H), 7,75 (m, 1H), 7,6 - 7,5 (m, 2H), 7,0 (m, 2H), 6,3 (s, 1H), 4,4 (s, 2H), 4,2 - 4,0 (m, 3H), 3,9 (s, 3H), 3,35 (m, 2H), 3,1 (m, 1H), 2,9 (m, 1H), 2,5 (m, 2H), 2,35 (m, 1H), 2,1 (m, 1H), 1,9 - 1,6 (m, 3H), 1,5 - 1,3 (m, 2H)

EJEMPLO 84

55 4-amino-5-cloro-N-[[1-[2-hidroxi-3-(4-fenilfenoxi)propil]piperidin-4-il]metil]-2-metoxibenzamida; clorhidrato

[0219] Se siguió el procedimiento proporcionado en el Ejemplo 71 usando glicidil 4-fenilfenil éter como reactivo, en lugar de 1,2-epoxi-3-fenoxipropano, para dar el compuesto del título.

[0220] RMN-¹H (CDCl₃, 200 MHz) δ 8,15 (s, 1H), 7,75 (m, 1H), 7,5 - 6,9 (m, 9H), 6,3 (s, 1H), 5,7 (m, 1H), 4,6

(m, 2H), 4,4 (s, 2H), 3,9 (s, 3H), 3,35 (m, 2H), 2,9 (m, 2H), 2,4 - 2,3 (m, 2H), 2,0 - 1,8 (m, 2H), 1,8 - 1,5 (m, 3H), 1,4 - 1,2 (m, 2H)

EJEMPLO 85

5

4-amino-5-cloro-N-[[1-(2-hidroxi-3-naftalen-2-iloxipropil)piperidin-4-il]metil]-2-metoxibenzamida; clorhidrato

[0221] Se siguió el procedimiento proporcionado en el Ejemplo 71 usando 2-(naftalen-2-iloximetil)-oxirano como reactivo, en lugar de 1,2-epoxi-3-fenoxipropano, para dar el compuesto del título.

10

[0222] RMN-¹H (CDCl₃, 200 MHz) δ 8,15 (s, 1H), 7,8 (m, 1H), 7,6 - 7,3 (m, 5H), 7,0 (m, 2H), 6,3 (s, 1H), 4,4 (s, 2H), 4,3 (m, 1H), 4,1 - 4,0 (m, 2H), 3,9 (s, 3H), 3,3 (m, 1H), 3,1 (m, 1H), 2,7 (m, 2H), 2,5 (m, 1H), 2,35 (m, 1H), 1,9 - 1,6 (m, 3H), 1,6 - 1,4 (m, 2H)

EJEMPLO 86

4-amino-5-cloro-N-[[1-(2-hidroxi-3-fenilpropil)piperidin-1-ium-4-il]metil]-2-metoxibenzamida; clorhidrato

[0223] Se siguió el procedimiento proporcionado en el Ejemplo 71 usando (2,3-epoxipropil) benceno como reactivo, en lugar de 1,2-epoxi-3-fenoxipropano, para dar el compuesto del título.

20

[0224] RMN-¹H (CDCl₃, 200 MHz) δ 8,1 (s, 1H), 7,8 (m, 1H), 7,3 (m, 5H), 6,35 (s, 1H), 4,45 (s, 2H), 4,0 (m, 1H), 3,95 (s, 3H), 3,35 (m, 2H), 3,05 (m, 1H), 2,9 (m, 2H), 2,7 (m, 1H), 2,5 - 2,3 (m, 3H), 2,0 (m, 1H), 1,8 - 1,6 (m, 3H), 1,4 (m, 2H)

25

EJEMPLO 87

[1-[4-[[4-amino-5-cloro-2-metoxibenzoil]amino]metil]piperidin-1-il]-3-fenoxipropan-2-il] carbamato; clorhidrato

[0225] Se disolvió 4-amino-5-cloro-N-[[1-(2-hidroxi-3-fenoxipropil)piperidin-4-il]metil]-2-metoxibenzamida (1 mmol) en 10 ml de THF y se le añadió 1,1'-carbonil diimidazol (1,5 mmol) a 0°C. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h, seguido de la adición de un exceso de hidróxido de amonio (3 ml) a temperatura ambiente. Después de 2 h de agitación a temperatura ambiente, se añadió agua para terminar la reacción. La capa orgánica se extrajo 3 veces con diclorometano, se secó y se concentró a vacío. El carbamato resultante se disolvió en MC y la disolución se trató con una disolución de HCl en éter. El precipitado resultante se filtró para dar el compuesto del título.

35

[0226] RMN-¹H (DMSO, 200 MHz), ppm (δ): (HCl forma salina) 8,0 (m, 1H), 7,66 (s, 1H), 7,29 (m, 2H), 6,96 (m, 2H), 6,90 (m, 1H), 6,48 (s, 1H), 5,98 (s, 2H), 5,35 (m, 1H), 4,15 (m, 2H), 3,83 (s, 3H), 3,3 - 2,1 (m, 6H), 3,0 (m, 2H), 1,78 (m, 3H), 1,5 (m, 2H)

40

EJEMPLO 88

[1-[4-[[4-amino-5-cloro-2-metoxibenzoil]aminometil]piperidin-1-il]-3-fenoxipropan-2-il] piperidina-1-carboxilato; clorhidrato

45

[0227] El compuesto del título se obtuvo mediante el procedimiento descrito en el Ejemplo 87, excepto porque se usó piperidina (2 mmol) en lugar de hidróxido de amonio.

[0228] RMN-¹H (DMSO, 200 MHz), ppm (δ): (HCl forma salina) 9,95 (m, 1H), 8,05 (m, 1H), 7,66 (s, 1H), 7,31 (m, 2H), 6,96 (m, 3H), 6,48 (s, 1H), 6,0 (a, 2H), 5,4 (m, 1H), 4,2 (m, 2H), 3,83 (s, 3H), 3,7 - 3,4 (m, 6H), 3,18 (m, 4H), 3,0 (m, 2H), 1,77 (m, 3H), 1,7 - 1,3 (m, 8H)

50

EJEMPLO 89

55

[1-[4-[[4-amino-5-cloro-2-metoxibenzoil]amino]metil]piperidin-1-il]-3-(4-fluorofenoxi)propan-2-il] 3,5-dimetilpiperidina-1-carboxilato; clorhidrato

[0229] Se disolvió 4-amino-5-cloro-N-[[1-[3-(4-fluorofenoxi)-2-hidroxipropil]piperidin-4-il]metil]-2-

metoxibenzamida (1 mmol) en 10 ml de THF y se le añadió 1,1'-carbonil diimidazol (1,5 mmol) a 0°C. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h, seguido de la adición de 3,5-dimetilpiperidina (2 mmol) a temperatura ambiente. Después de 2 h de agitación a temperatura ambiente, se añadió agua para terminar la reacción. La capa orgánica se extrajo 3 veces con diclorometano, se secó y se concentró a vacío. El carbamato resultante se disolvió en MC y la disolución se trató con una disolución de HCl en éter. El precipitado resultante se filtró para dar el compuesto del título.

[0230] RMN-¹H (DMSO, 200 MHz), ppm (δ): (HCl forma salina) 8,0 (s, 1H), 7,66 (s, 1H), 7,09 (m, 2H), 7,01 (m, 2H), 6,48 (s, 1H), 5,96 (s, 2H), 5,35 (a, 1H), 4,17 (s, 2H), 4,0 - 3,8 (m, 7H), 3,46 (m, 2H), 3,18 (m, 4H), 3,0 (m, 2H), 2,22 (m, 2H), 1,9 - 1,3 (m, 7H), 0,81 (m, 6H)

EJEMPLO 90

[1-[4-[[4-amino-5-cloro-2-metoxibenzoil)amino]metil]piperidin-1-il]-3-(4-clorofenoxi)propan-2-il] 3,5-dimetilpiperidina-1-carboxilato; clorhidrato

[0231] El compuesto del título se obtuvo mediante el procedimiento descrito en el Ejemplo 89 excepto porque se usó la 4-amino-5-cloro-N-[[1-[3-(4-clorofenoxi)-2-hidroxiopropil]piperidin-4-il]metil]-2-metoxibenzamida como material de partida en lugar de la 4-amino-5-cloro-N-[[1-[3-(4-fluorofenoxi)-2-hidroxiopropil]piperidin-4-il]metil]-2-metoxibenzamida.

[0232] RMN-¹H (DMSO, 200 MHz), ppm (δ): (HCl forma salina) 10,1 (a, 1H), 8,0 (m, 1H), 7,66 (s, 1H), 7,34 (m, 2H), 7,00 (m, 2H), 6,48 (s, 1H), 5,96 (s, 2H), 5,35 (m, 1H), 4,2 (m, 2H), 4,0 - 3,7 (m, 7H), 3,6 - 3,4 (m, 2H), 3,18 (m, 4H), 3,0 (m, 2H), 2,2 (m, 2H), 1,9 - 1,2 (m, 7H), 0,9 - 0,6 (m, 6H)

EJEMPLO 91

[1-[4-[[4-amino-5-cloro-2-metoxibenzoil)amino]metil]piperidin-1-il]-3-(4-metoxifenoxi)propan-2-il] carbamato; clorhidrato

[0233] Se siguió el procedimiento proporcionado en el Ejemplo 87 usando la 4-amino-5-cloro-N-[[1-[3-(4-metoxifenoxi)-2-hidroxiopropil]piperidin-4-il]metil]-2-metoxibenzamida del Ejemplo 74 como reactivo, en lugar de la 4-amino-5-cloro-N-[[1-(2-hidroxi-3-fenoxipropil)piperidin-4-il]metil]-2-metoxibenzamida, para dar el compuesto del título.

[0234] RMN-¹H (DMSO, 200 MHz), ppm (δ): (HCl forma salina) 9,95 (m, 1H), 8,0 (m, 1H), 7,66 (s, 1H), 6,88 (m, 6H), 6,48 (s, 1H), 5,35 (m, 1H), 4,07 (m, 2H), 3,83 (s, 3H), 3,69 (s, 3H), 3,6 (m, 2H), 3,25 (m, 5H), 3,0 (m, 2H), 2,0 - 1,5 (m, 5H)

EJEMPLO 92

[1-[4-[[4-amino-5-cloro-2-metoxibenzoil)amino]metil]piperidin-1-il]-3-(2,3-diclorofenoxi)propan-2-il] carbamato; clorhidrato

[0235] Se siguió el procedimiento proporcionado en el Ejemplo 87 usando la 4-amino-5-cloro-N-[[1-[3-(2,3-diclorofenoxi)-2-hidroxiopropil]piperidin-4-il]metil]-2-metoxibenzamida del Ejemplo 75 como reactivo, en lugar de la 4-amino-5-cloro-N-[[1-(2-hidroxi-3-fenoxipropil)piperidin-4-il]metil]-2-metoxibenzamida, para dar el compuesto del título.

[0236] RMN-¹H (CDCl₃, 200 MHz) δ 8,1 (s, 1H), 7,8 (m, 1H), 7,3 (m, 1H), 7,1 (m, 1H), 6,9 (m, 1H), 6,35 (s, 1H), 5,3 (m, 1H), 4,4 (m, 2H), 4,3 (m, 2H), 3,95 (m, 3H), 3,8 (m, 2H), 3,4 (m, 2H), 3,1 (m, 1H), 2,9 (m, 1H), 2,3 - 2,2 (m, 2H), 1,9 - 1,3 (m, 5H)

EJEMPLO 93

[1-[4-[[4-amino-5-cloro-2-metoxibenzoil)amino]metil]piperidin-1-il]-3-(2,3-diclorofenoxi)propan-2-il]pirrolidin-1-carboxilato; clorhidrato

[0237] Se disolvió 4-amino-5-cloro-N-[[1-[3-(2,3-diclorofenoxi)-2-hidroxiopropil]piperidin-4-il]metil]-2-metoxibenzamida (1 mmol) en 10 ml de THF y se le añadió 1,1'-carbonil diimidazol (1,5 mmol) a 0°C. La mezcla de

reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h, seguido de la adición de pirrolidina (2 mmol) a temperatura ambiente. Después de 2 h de agitación a temperatura ambiente, se añadió agua para terminar la reacción. La capa orgánica se extrajo 3 veces con diclorometano, se secó y se concentró a vacío. El carbamato resultante se disolvió en MC y la disolución se trató con una disolución de HCl en éter. El precipitado resultante se filtró para dar el

5 compuesto del título.

[0238] RMN-¹H (CDCl₃, 200 MHz) δ 8,1 (s, 1H), 7,9 (m, 1H), 7,2 - 7,1 (m, 2H), 7,0 - 6,9 (m, 1H), 6,4 (s, 1H), 5,6 (m, 1H), 4,5 - 4,3 (m, 2H), 3,9 (m, 3H), 3,6 (m, 1H), 3,55 - 3,3 (m, 5H), 2,8 (m, 2H), 2,55 (m, 3H), 2,1 (m, 1H), 2,0 - 1,8 (m, 7H), 1,4 - 1,2 (m, 2H)

10

EJEMPLO 94

[1-[4-[[4-amino-5-cloro-2-metoxibenzoil]amino]metil]piperidin-1-il]-3-(2,3-diclorofenoxy)propan-2-il] piperidina-1-carboxilato; clorhidrato

15

[0239] El compuesto del título se obtuvo mediante el procedimiento descrito en el Ejemplo 93 excepto porque se usó piperidina en lugar de la pirrolidina.

[0240] RMN-¹H (CDCl₃, 200 MHz) δ 8,1 (s, 1H), 7,3 (s, 1H), 7,2 - 7,1 (m, 2H), 7,0 (m, 1H), 6,4 (s, 1H), 5,6 (m, 1H), 4,5 (m, 1H), 4,3 (m, 1H), 3,9 (m, 3H), 3,36 (m, 1H), 3,5 - 3,3 (m, 5H), 2,9 - 2,7 (m, 2H), 2,5 (m, 4H), 2,2 - 1,9 (m, 4H), 1,8 - 1,5 (m, 7H)

EJEMPLO 95

25 [1-[4-[[4-amino-5-cloro-2-metoxibenzoil]amino]metil]piperidin-1-il]-3-(2,3-diclorofenoxy)propan-2-il] azepano-1-carboxilato; clorhidrato

[0241] El compuesto del título se obtuvo mediante el procedimiento descrito en el Ejemplo 93 excepto porque se usó hexametilenoamina en lugar de pirrolidina.

30

[0242] RMN-¹H (CDCl₃, 200 MHz) δ 8,1 (s, 1H), 7,9 (m, 1H), 7,3 (m, 1H), 7,2 - 7,1 (m, 2H), 7,0 - 6,9 (m, 1H), 6,4 (s, 1H), 5,6 (m, 1H), 4,5 (m, 1H), 4,35 (m, 1H), 4,2 - 4,0 (m, 2H), 3,95 (s, 3H), 3,7 - 3,3 (m, 6H), 2,8 (m, 2H), 2,7 - 2,4 (m, 4H), 2,2 - 1,8 (m, 4H), 1,8 - 1,5 (m, 9H)

EJEMPLO 96

[1-[4-[[4-amino-5-cloro-2-metoxibenzoil]amino]metil]piperidin-1-il]-3-(2,4-diclorofenoxy)propan-2-il] carbamato; clorhidrato

40 **[0243]** Se siguió el procedimiento proporcionado en el Ejemplo 87 usando la 4-amino-5-cloro-N-[[1-[3-(2,4-diclorofenoxy)-2-hidroxipropil]piperidin-4-il]metil]-2-metoxibenzamida del Ejemplo 76 como reactivo, en lugar de la 4-amino-5-cloro-N-[[1-(2-hidroxi-3-fenoxipropil)piperidin-4-il]metil]-2-metoxibenzamida, para dar el compuesto del título.

[0244] RMN-¹H (CDCl₃, 200 MHz) δ 8,1 (m, 1H), 7,9 (m, 1H), 7,4 (m, 1H), 7,1 (m, 1H), 6,9 (m, 1H), 6,35 (m, 1H), 5,2 (m, 1H), 4,8 (m, 2H), 4,4 (m, 2H), 4,2 (m, 2H), 3,9 (m, 3H), 3,4 (m, 2H), 3,0 (m, 2H), 2,75 (m, 2H), 2,2 (m, 2H), 1,9 - 1,5 (m, 3H), 1,5 - 1,3 (m, 2H)

EJEMPLO 97

50 [1-[4-[[4-amino-5-cloro-2-metoxibenzoil]amino]metil]piperidin-1-il]-3-(2,5-diclorofenoxy)propan-2-il] carbamato; clorhidrato

[0245] Se siguió el procedimiento proporcionado en el Ejemplo 87 usando la 4-amino-5-cloro-N-[[1-[3-(2,5-diclorofenoxy)-2-hidroxipropil]piperidin-4-il]metil]-2-metoxibenzamida del Ejemplo 77 como reactivo, en lugar de la 4-amino-5-cloro-N-[[1-(2-hidroxi-3-fenoxipropil)piperidin-4-il]metil]-2-metoxibenzamida, para dar el compuesto del título.

[0246] RMN-¹H (CDCl₃, 200 MHz) δ 8,1 (m, 1H), 7,8 (m, 1H), 7,3 (m, 1H), 7,0 - 6,9 (m, 2H), 6,3 (m, 1H), 5,2 (m, 1H), 4,8 (m, 2H), 4,4 (m, 2H), 4,3 - 4,1 (m, 2H), 3,9 (m, 3H), 3,3 (m, 2H), 3,0 (m, 2H), 2,7 (m, 2H), 2,2 (m, 2H), 1,9 - 1,6 (m, 3H), 1,4 - 1,3 (m, 2H)

EJEMPLO 98

[1-[4-[[4-amino-5-cloro-2-metoxibenzoil]amino]metil]piperidin-1-il]-3-(2,6-diclorofenoxi)propan-2-il] carbamato;
5 clorhidrato

[0247] Se siguió el procedimiento proporcionado en el Ejemplo 87 usando la 4-amino-5-cloro-N-[[1-[3-(2,6-diclorofenoxi)-2-hidroxiopropil]piperidin-4-il]metil]-2-metoxibenzamida del Ejemplo 78 como reactivo, en lugar de la 4-amino-5-cloro-N-[[1-(2-hidroxi-3-fenoxipropil)piperidin-4-il]metil]-2-metoxibenzamida, para dar el compuesto del título.

10

[0248] RMN-¹H (CDCl₃, 200 MHz) δ 8,1 (m, 1H), 7,9 (m, 1H), 7,4 (m, 1H), 7,05 (m, 1H), 6,8 (m, 1H), 6,4 (m, 1H), 5,2 (m, 1H), 4,8 (s, 2H), 4,4 (s, 2H), 4,2 (m, 2H), 3,9 (m, 3H), 3,4 (m, 2H), 3,0 (m, 2H), 2,8 (m, 2H), 2,1 (m, 2H), 1,8 - 1,5 (m, 3H), 1,4 - 1,2 (m, 2H)

15 EJEMPLO 99

[1-[4-[[4-amino-5-cloro-2-metoxibenzoil]amino]metil]piperidin-1-il]-3-(3,4-diclorofenoxi)propan-2-il] carbamato;
clorhidrato

20 **[0249]** Se siguió el procedimiento proporcionado en el Ejemplo 87 usando la 4-amino-5-cloro-N-[[1-[3-(3,4-diclorofenoxi)-2-hidroxiopropil]piperidin-4-il]metil]-2-metoxibenzamida del Ejemplo 79 como reactivo, en lugar de la 4-amino-5-cloro-N-[[1-(2-hidroxi-3-fenoxipropil)piperidin-4-il]metil]-2-metoxibenzamida, para dar el compuesto del título.

25 **[0250]** RMN-¹H (CDCl₃, 200 MHz) δ 8,1 (s, 1H), 7,9 (m, 1H), 7,4 - 7,3 (m, 1H), 7,1 (m, 1H), 6,9 (m, 1H), 6,35 (s, 1H), 5,2 (m, 1H), 4,8 (m, 2H), 4,4 (m, 2H), 4,2 - 4,0 (m, 2H), 3,95 (s, 3H), 3,35 (m, 2H), 3,1 - 2,9 (m, 2H), 2,6 (m, 2H), 2,2 - 2,1 (m, 2H), 1,8 - 1,5 (m, 3H), 1,4 - 1,2 (m, 3H)

EJEMPLO 100

30 [1-[4-[[4-amino-5-cloro-2-metoxibenzoil]amino]metil]piperidin-1-il]-3-[4-(trifluorometil)fenoxi]propan-2-il] carbamato;
clorhidrato

35 **[0251]** Se siguió el procedimiento proporcionado en el Ejemplo 87 usando la 4-amino-5-cloro-N-[[1-[2-hidroxi-3-[4-(trifluorometil)fenoxi]propil]piperidin-4-il]metil]-2-metoxibenzamida del Ejemplo 83 como reactivo, en lugar de la 4-amino-5-cloro-N-[[1-(2-hidroxi-3-fenoxipropil)piperidin-4-il]metil]-2-metoxibenzamida, para dar el compuesto del título.

40 **[0252]** RMN-¹H (CDCl₃, 200 MHz) δ 8,15 (s, 1H), 7,75 (m, 1H), 7,7 - 7,5 (m, 2H), 7,0 (m, 2H), 6,3 (s, 1H), 5,2 (m, 1H), 4,7 (m, 2H), 4,4 (s, 2H), 4,2 (m, 2H), 3,9 (s, 3H), 3,35 (m, 2H), 2,9 (m, 2H), 2,7 - 2,6 (m, 2H), 2,2 - 2,05 (m, 2H), 1,85 (m, 2H), 1,7 (m, 1H), 1,4 - 1,2 (m, 2H)

EJEMPLO 101

45 [1-[4-[[4-amino-5-cloro-2-metoxibenzoil]amino]metil]piperidin-1-il]-3-(4-fenilfenoxi)propan-2-il] carbamato; clorhidrato

[0253] Se siguió el procedimiento proporcionado en el Ejemplo 87 usando la 4-amino-5-cloro-N-[[1-[2-hidroxi-3-(4-fenilfenoxi)propil]piperidin-4-il]metil]-2-metoxibenzamida del Ejemplo 84 como reactivo, en lugar de la 4-amino-5-cloro-N-[[1-(2-hidroxi-3-fenoxipropil)piperidin-4-il]metil]-2-metoxibenzamida, para dar el compuesto del título.

50 **[0254]** RMN-¹H (CDCl₃, 200 MHz) δ 8,15 (s, 1H), 7,8 - 7,7 (m, 5H), 7,5 - 7,1 (m, 5H), 6,3 (s, 1H), 5,25 (m, 1H), 4,7 (m, 2H), 4,4 - 4,2 (m, 4H), 3,9 (s, 3H), 3,35 (m, 2H), 3,1 - 2,9 (m, 2H), 2,7 (m, 2H), 2,2 - 2,1 (m, 2H), 1,8 - 1,5 (m, 3H), 1,4 - 1,2 (m, 2H)

EJEMPLO 102

55 [1-[4-[[4-amino-5-cloro-2-metoxibenzoil]amino]metil]piperidin-1-il]-3-naftalen-2-iloxiopropan-2-il] carbamato;
clorhidrato

[0255] Se siguió el procedimiento proporcionado en el Ejemplo 87 usando la 4-amino-5-cloro-N-[[1-(2-hidroxi-

3-naftalen-2-iloxipropil)piperidin-4-il]metil]-2-metoxibenzamida del Ejemplo 85 como reactivo, en lugar de la 4-amino-5-cloro-N-[[1-(2-hidroxi-3-fenoxipropil)piperidin-4-il]metil]-2-metoxibenzamida, para dar el compuesto del título.

[0256] RMN-¹H (CDCl₃, 200 MHz) δ 8,15 (s, 1H), 7,8 (m, 1H), 7,6 - 7,3 (m, 5H), 7,0 (m, 2H), 6,3 (s, 1H), 5,25 (m, 1H), 4,9 - 4,7 (a, 2H), 4,4 (s, 2H), 4,2 (m, 2H), 3,9 (s, 3H), 3,4 - 3,3 (m, 2H), 3,2 - 3,1 (m, 2H), 2,9 - 2,8 (m, 2H), 2,4 - 2,15 (m, 2H), 1,9 - 1,6 (m, 3H), 1,6 - 1,4 (m, 2H)

EJEMPLO 103

10 [1-[4-[[4-amino-5-cloro-2-metoxibenzoil]amino]metil]piperidin-1-il]-3-fenilpropan-2-il] carbamato; clorhidrato

[0257] Se siguió el procedimiento proporcionado en el Ejemplo 87 usando la 4-amino-5-cloro-N-[[1-(2-hidroxi-3-fenilpropil) piperidin-1-ium-4-il]metil]-2-metoxibenzamida del Ejemplo 86 como reactivo, en lugar de la 4-amino-5-cloro-N-[[1-(2-hidroxi-3-fenoxipropil)piperidin-4-il]metil]-2-metoxibenzamida, para dar el compuesto del título.

15

[0258] RMN-¹H (CDCl₃, 200 MHz) δ 8,1 (s, 1H), 7,8 (m, 1H), 7,3 - 7, 1 (m, 5H), 6,3 (s, 1H), 5,1 (m, 1H), 4,95 (s, 2H), 4,6 (s, 2H), 4,0 (m, 1H), 3,85 (s, 3H), 3,35 (m, 2H), 3,0 - 2,6 (m, 4H), 2,5 - 2,2 (m, 2H), 2,1 - 1,9 (m, 2H), 1,8 - 1,5 (m, 3H), 1,3 (m, 2H)

20 EJEMPLO 104

N-[[1-(2-hidroxi-3-fenoxipropil)piperidin-4-il]metil]-2-oxo-3-propan-2-ilbencimidazol-1-carboxamida; clorhidrato

[0259] Se calentó a reflujo una mezcla de (piperidin-4-ilmetil)-amida del ácido 3-isopropil-2-oxo-2,3-dihidrobencimidazol-1-carboxílico (3 mmol) y 1,2-epoxi-3-fenoxipropano (3 mmol) en 10 ml de isopropanol durante 3 h. Esta disolución se concentró en un rotavapor y la mezcla se purificó mediante una cromatografía en columna. La N-[[1-(2-hidroxi-3-fenoxipropil)piperidin-4-il]metil]-2-oxo-3-propan-2-ilbencimidazol-1-carboxamida resultante se disolvió en MC y la disolución se trató con una disolución de HCl en éter. El precipitado resultante se filtró para dar el compuesto del título.

30

[0260] RMN-¹H (DMSO, 200 MHz), ppm (δ): (forma de amina libre) 8,83 (m, 1H), 8,05 (m, 1H), 7,44 (m, 1H), 7,4 - 7,1 (m, 4H), 6,93 (m, 3H), 4,84 (m, 1H), 4,67 (m, 1H), 3,88 (m, 2H), 3,22 (m, 2H), 2,92 (m, 2H), 2,4 (m, 2H), 1,99 (m, 2H), 1,64 (m, 3H), 1,48 (m, 6H), 1,22 (m, 2H)

35 EJEMPLO 105

N-[[1-[2-hidroxi-3-(4-nitrofenoxi)propil]piperidin-4-il]metil]-2-oxo-3-propan-2-ilbencimidazol-1-carboxamida; clorhidrato

[0261] Se siguió el procedimiento proporcionado en el Ejemplo 104 usando glicidil 4-nitrofenil éter como reactivo, en lugar de 1,2-epoxi-3-fenoxipropano, para dar el compuesto del título.

40

[0262] RMN-¹H (CDCl₃, 200 MHz) δ 9,0 (m, 1H), 8,35 - 8,2 (m, 3H), 7,2 (m, 3H), 7,0 (m, 2H), 4,75 (m, 1H), 4,2 - 4,05 (m, 3H), 3,4 (t, 2H), 3,1 (m, 1H), 2,9 (m, 1H), 2,55 (m, 2H), 2,4 (m, 1H), 2,05 (m, 1H), 1,85 (m, 2H), 1,7 (m, 1H), 1,6 (d, 6H), 1,4 (m, 2H)

45

EJEMPLO 106

N-[[1-[2-hidroxi-3-(4-metoxifenoxi)propil]piperidin-4-il]metil]-2-oxo-3-propan-2-ilbencimidazol-1-carboxamida; clorhidrato

50

[0263] Se siguió el procedimiento proporcionado en el Ejemplo 104 usando glicidil 4-metoxifenil éter como reactivo, en lugar de 1,2-epoxi-3-fenoxipropano, para dar el compuesto del título.

[0264] RMN-¹H (DMSO, 200 MHz), ppm (δ): (forma de amina libre) 8,83 (m, 1H), 8,07 (m, 1H), 7,44 (m, 1H), 7,15 (m, 2H), 6,85 (m, 4H), 4,78 (m, 1H), 4,66 (m, 1H), 3,91 - 3,77 (m, 2H), 3,68 (s, 3H), 3,22 (m, 2H), 2,87 (m, 2H), 2,36 (m, 2H), 1,96 (m, 2H), 1,60 (m, 2H), 1,48 (m, 7H), 1,23 (m, 2H)

55

EJEMPLO 107

N-[[1-[3-(4-fluorofenoxi)-2-hidroxipropil]piperidin-4-il]metil]-2-oxo-3-propan-2-ilbencimidazol-1-carboxamida; clorhidrato

[0265] Se siguió el procedimiento proporcionado en el Ejemplo 104 usando 4-fluorofenil glicidil éter como reactivo, en lugar de 1,2-epoxi-3-fenoxipropano, para dar el compuesto del título.

[0266] RMN-¹H (DMSO, 200 MHz), ppm (δ): (HCl forma salina) 9,65 (m, 1H), 8,88 (m, 1H), 8,07 (m, 1H), 7,45 (m, 1H), 7,16 (m, 4H), 6,96 (m, 2H), 5,96 (m, 1H), 4,67 (m, 1H), 4,34 (m, 1H), 3,94 (m, 2H), 3,56 (m, 2H), 3,26 (m, 4H), 2,99 (m, 2H), 1,86 (m, 3H), 1,7 - 1,4 (m, 8H)

10

EJEMPLO 108

N-[[1-[2-hidroxi-3-(2-metilfenoxi)propil]piperidin-4-il]metil]-2-oxo-3-propan-2-ilbencimidazol-1-carboxamida; clorhidrato

[0267] Se siguió el procedimiento proporcionado en el Ejemplo 104 usando glicidil 2-metilfenil éter como reactivo, en lugar de 1,2-epoxi-3-fenoxipropano, para dar el compuesto del título.

[0268] RMN-¹H (DMSO, 200 MHz), ppm (δ): (HCl forma salina) 9,3 (m, 1H), 8,87 (m, 1H), 8,07 (m, 1H), 7,45 (m, 1H), 7,18 (m, 5H), 6,90 (m, 2H), 5,94 (m, 1H), 4,7 (m, 1H), 4,35 (m, 1H), 3,95 (m, 2H), 3,59 (m, 2H), 3,4 - 2,8 (m, 6H), 2,18 (s, 3H), 1,87 (m, 3H), 1,7 - 1,4 (m, 8H)

20

EJEMPLO 109

N-[[1-[3-(4-clorofenoxi)-2-hidroxipropil]piperidin-4-il]metil]-2-oxo-3-propan-2-ilbencimidazol-1-carboxamida; clorhidrato

25

[0269] Se siguió el procedimiento proporcionado en el Ejemplo 104 usando 4-clorofenil glicidil éter como reactivo, en lugar de 1,2-epoxi-3-fenoxipropano, para dar el compuesto del título.

[0270] RMN-¹H (DMSO, 200 MHz), ppm (δ): (HCl forma salina) 9,5 (m, 1H), 8,87 (m, 1H), 8,07 (m, 1H), 7,5 - 6,9 (m, 6H), 5,97 (m, 1H), 4,67 (m, 1H), 4,35 (m, 1 H), 3,96 (m, 2H), 3,55 (m, 2H), 3,27 (m, 4H), 2,99 (m, 2H), 1,87 (m, 3H), 1,7 - 1,4 (m, 8H)

30

EJEMPLO 110

35 N-[[1-[3-(4-terc-butilfenoxi)-2-hidroxipropil]piperidin-4-il]metil]-2-oxo-3-propan-2-ilbencimidazol-1-carboxamida; clorhidrato

[0271] Se siguió el procedimiento proporcionado en el Ejemplo 104 usando 4-terc-butilfenil glicidil éter como reactivo, en lugar de 1,2-epoxi-3-fenoxipropano, para dar el compuesto del título.

40

[0272] RMN-¹H (DMSO, 200 MHz), ppm (δ): (HCl forma salina) 9,32 (m, 1H), 8,87 (m, 1H), 8,07 (m, 1H), 7,45 (m, 1H), 7,29 (m, 1H), 7,19 (m, 2H), 6,87 (m, 2H), 5,95 (m, 1H), 4,65 (m, 1H), 4,29 (m, 1H), 3,93 (m, 2H), 3,54 (m, 2H), 3,5 - 3,1 (m, 4H), 2,99 (m, 2H), 1,87 (m, 3H), 1,7 - 1,47 (m, 8H), 1,25 (s, 9H)

EJEMPLO 111

N-[[1-(2-hidroxi-3-fenoxipropil]piperidin-4-il]metil]-3-metil-2-oxobencimidazol-1-carboxamida; clorhidrato

[0273] Se siguió el procedimiento proporcionado en el Ejemplo 104 usando la (piperidin-4-ilmetil)-amida del ácido 3-metil-2-oxo-2,3-dihidrobencimidazol-1-carboxílico como reactivo, en lugar de la (piperidin-4-ilmetil)-amida del ácido 3-isopropil-2-oxo-2,3-dihidrobencimidazol-1-carboxílico, para dar el compuesto del título.

50

[0274] RMN-¹H (DMSO, 200 MHz), ppm (δ): (HCl forma salina) 9,3 (m, 1H), 8,83 (m, 1H), 8,03 (m, 1H), 7,29 - 7,16 (m, 5H), 6,97 (m, 3H), 5,98 (m, 1H), 4,30 (m, 1H), 3,96 (m, 2H), 3,6 1 (m, 2H), 3,5 - 3,1 (m, 5H), 2,93 (m, 2H), 2,6 (m, 2H), 1,87 (m, 3H), 1,6 (m, 2H)

55

EJEMPLO 112

N-[[1-[3-(4-clorofenoxi)-2-hidroxipropil]piperidin-4-il]metil]-3-metil-2-oxobencimidazol-1-carboxamida; clorhidrato

[0275] Se siguió el procedimiento proporcionado en el Ejemplo 104 usando la (piperidin-4-ilmetil)-amida del ácido 3-metil-2-oxo-2,3-dihidrobencimidazol-1-carboxílico y 4-clorofenil glicidil éter como reactivo, en lugar de la (piperidin-4-ilmetil)-amida del ácido 3-isopropil-2-oxo-2,3-dihidrobencimidazol-1-carboxílico y 1,2-epoxi-3-fenoxipropano, para dar el compuesto del título.

[0276] RMN-¹H (DMSO, 200 MHz), ppm (δ): (HCl forma salina) 9,6 (m, 1H), 8,82 (m, 1H), 8,02 (m, 1H), 7,4 - 6,9 (m, 7H), 5,98 (m, 1H), 4,35 (m, 1H), 3,95 (m, 2H), 3,54 (m, 2H), 3,4 - 2,9 (m, 9H), 1,87 (m, 3H), 1,63 (m, 2H)

10 EJEMPLO 113

N-[[1-[3-(4-terc-butilfenoxi)-2-hidroxiopropil]piperidin-4-il]metil]-3-metil-2-oxobencimidazol-1-carboxamida; clorhidrato

[0277] Se siguió el procedimiento proporcionado en el Ejemplo 104 usando la (piperidin-4-ilmetil)-amida del ácido 3-metil-2-oxo-2,3-dihidrobencimidazol-1-carboxílico y 4-terc-butilfenil glicidil éter como reactivo, en lugar de la (piperidin-4-ilmetil)-amida del ácido 3-isopropil-2-oxo-2,3-dihidrobencimidazol-1-carboxílico y 1,2-epoxi-3-fenoxipropano, para dar el compuesto del título.

[0278] RMN-¹H (DMSO, 200 MHz), ppm (δ): (HCl forma salina) 9,64 (m, 1H), 8,82 (m, 1H), 8,02 (m, 1H), 7,4 - 7,12 (m, 5H), 6,87 (m, 2H), 5,95 (m, 1H), 4,34 (m, 1H), 3,93 (m, 2H), 3,58 (m, 2H), 3,5 - 3,1 (m, 7H), 3,0 (m, 2H), 1,87 (m, 3H), 1,53 (m, 2H), 1,25 (s, 9H)

EJEMPLO 114

25 N-[[1-[2-hidroxi-3-(4-metoxifenoxi)propil]piperidin-4-il]metil]-3-metil-2-oxobencimidazol-1-carboxamida; clorhidrato

[0279] Se siguió el procedimiento proporcionado en el Ejemplo 104 usando la (piperidin-4-ilmetil)-amida del ácido 3-metil-2-oxo-2,3-dihidrobencimidazol-1-carboxílico y glicidil 4-metoxifenil éter como reactivo, en lugar de la (piperidin-4-ilmetil)-amida del ácido 3-isopropil-2-oxo-2,3-dihidrobencimidazol-1-carboxílico y 1,2-epoxi-3-fenoxipropano, para dar el compuesto del título.

[0280] RMN-¹H (DMSO, 200 MHz), ppm (δ): (HCl forma salina) 9,45 (m, 1H), 8,82 (m, 1H), 8,02 (m, 1H), 7,35 - 7,1 (m, 3H), 6,88 (m, 4H), 5,95 (m, 1H), 4,29 (m, 1H), 3,89 (m, 2H), 3,69 (s, 3H), 3,6 - 3,1 (m, 7H), 2,99 (m, 4H), 1,87 (m, 3H), 1,6 (m, 2H)

35 EJEMPLO 115

N-[[1-[3-(4-fluorofenoxi)-2-hidroxiopropil]piperidin-4-il]metil]-3-metil-2-oxobencimidazol-1-carboxamida; clorhidrato

40 **[0281]** Se siguió el procedimiento proporcionado en el Ejemplo 104 usando la (piperidin-4-ilmetil)-amida del ácido 3-metil-2-oxo-2,3-dihidrobencimidazol-1-carboxílico y 4-fluorofenil glicidil éter como reactivo, en lugar de la (piperidin-4-ilmetil)-amida del ácido 3-isopropil-2-oxo-2,3-dihidrobencimidazol-1-carboxílico y 1,2-epoxi-3-fenoxipropano, para dar el compuesto del título.

45 **[0282]** RMN-¹H (DMSO, 200 MHz), ppm (δ): (HCl forma salina) 9,5 (m, 1H), 8,82 (m, 1H), 8,02 (m, 1H), 7,35 - 7,05 (m, 5H), 6,98 (m, 2H), 5,94 (m, 1H), 4,32 (m, 1H), 3,94 (m, 2H), 3,55 (m, 2H), 3,5 - 3,1 (m, 7H), 2,98 (m, 2H), 1,87 (m, 3H), 1,6 (m, 2H)

EJEMPLO 116

50 3-etil-N-[[1-(2-hidroxi-3-fenoxi)propil]piperidin-4-il]metil]-2-oxobencimidazol-1-carboxamida; clorhidrato

[0283] Se siguió el procedimiento proporcionado en el Ejemplo 104 usando la (piperidin-4-ilmetil)-amida del ácido 3-etil-2-oxo-2,3-dihidrobencimidazol-1-carboxílico como reactivo, en lugar de la (piperidin-4-ilmetil)-amida del ácido 3-isopropil-2-oxo-2,3-dihidrobencimidazol-1-carboxílico, para dar el compuesto del título.

[0284] RMN-¹H (CDCl₃, 200 MHz) δ 8,95 (m, 1H), 8,25 (m, 1H), 7,4 - 7,15 (m, 3H), 7,1 - 6,9 (m, 5H), 4,1 (m, 2H), 4,0 (m, 2H), 3,55 (m, 1H), 3,4 (t, 2H), 3,1 (m, 1H), 3,0 (m, 1H), 2,6 (m, 2H), 2,4 (m, 1H), 2,1 (m, 1H), 1,9 - 1,6 (m, 3H), 1,5 - 1,3 (m, 5H)

EJEMPLO 117

3-etil-N-[[1-[2-hidroxi-3-(4-metoxifenoxi)propil]piperidin-4-il]metil]-2-oxobencimidazol-1-carboxamida; clorhidrato

5

[0285] Se siguió el procedimiento proporcionado en el Ejemplo 104 usando la (piperidin-4-ilmetil)-amida del ácido 3-etil-2-oxo-2,3-dihidrobencimidazol-1-carboxílico y glicidil 4-metoxifenil éter como reactivo, en lugar de la (piperidin-4-ilmetil)-amida del ácido 3-isopropil-2-oxo-2,3-dihidrobencimidazol-1-carboxílico y 1,2-epoxi-3-fenoxipropano, para dar el compuesto del título.

10

[0286] RMN-¹H (CDCl₃, 200 MHz) δ 8,95 (m, 1H), 8,2 (m, 1H), 7,3 - 7,0 (m, 3H), 6,8 (m, 4H), 4,25 (m, 1H), 4,0 (m, 4H), 3,8 (s, 3H), 3,5 - 3,3 (m, 4H), 2,9 (m, 2H), 2,6 (m, 1H), 2,4 (m, 1H), 1,9 (m, 2H), 1,8 - 1,6 (m, 3H), 1,4 (t, 3H)

EJEMPLO 118

15

3-etil-N-[[1-[2-hidroxi-3-(2-metilfenoxi)propil]piperidin-4-il]metil]-2-oxobencimidazol-1-carboxamida; clorhidrato

[0287] Se siguió el procedimiento proporcionado en el Ejemplo 104 usando la (piperidin-4-ilmetil)-amida del ácido 3-etil-2-oxo-2,3-dihidrobencimidazol-1-carboxílico y glicidil 2-metilfenil éter como reactivo, en lugar de la (piperidin-4-ilmetil)-amida del ácido 3-isopropil-2-oxo-2,3-dihidrobencimidazol-1-carboxílico y 1,2-epoxi-3-fenoxipropano, para dar el compuesto del título.

20

[0288] RMN-¹H (CDCl₃, 200 MHz) δ 8,95 (m, 1H), 8,25 (m, 1H), 7,3 - 7,0 (m, 6H), 6,85 (m, 2H), 4,3 - 3,9 (m, 5H), 3,4 (m, 2H), 3,2 (m, 1H), 3,05 (m, 1H), 2,65 (m, 2H), 2,4 (m, 1H), 2,3 (s, 3H), 2,15 (m, 1H), 1,85 (m, 2H), 1,75 (m, 1H), 1,6 - 1,3 (m, 5H)

25

EJEMPLO 119

N-[[1-[3-(4-clorofenoxi)-2-hidroxiopropil]piperidin-4-il]metil]-3-etil-2-oxobencimidazol-1-carboxamida; clorhidrato

30

[0289] Se siguió el procedimiento proporcionado en el Ejemplo 104 usando la (piperidin-4-ilmetil)-amida del ácido 3-etil-2-oxo-2,3-dihidrobencimidazol-1-carboxílico y 4-clorofenil glicidil éter como reactivo, en lugar de la (piperidin-4-ilmetil)-amida del ácido 3-isopropil-2-oxo-2,3-dihidrobencimidazol-1-carboxílico y 1,2-epoxi-3-fenoxipropano, para dar el compuesto del título.

35

[0290] RMN-¹H (CDCl₃, 200 MHz) δ 8,95 (m, 1H), 8,25 (m, 1H), 7,2 - 7,0 (m, 4H), 7,05 (m, 1H), 6,9 (m, 2H), 4,2 (m, 1H), 4,0 (m, 4H), 3,4 (m, 2H), 3,2 (m, 1H), 3,05 (m, 1H), 2,65 (m, 2H), 2,4 (m, 1H), 2,0 - 1,7 (m, 3H), 1,6 - 1,3 (m, 5H)

EJEMPLO 120

[1-[4-[[2-oxo-3-propan-2-ilbencimidazol-1-carbonil]amino]metil]piperidin-1-il]-3-fenoxipropan-2-il] carbamato: clorhidrato

[0291] Se disolvió N-[[1-(2-hidroxi-3-fenoxipropil]piperidin-4-il]metil]-2-oxo-3-propan-2-ilbencimidazol-1-carboxamida (1 mmol) en 10 ml de THF y se le añadió 1,1'-carbonil diimidazol (1,5 mmol) a 0°C. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h, seguido de la adición de un exceso de hidróxido de amonio (3 ml) a temperatura ambiente. Después de 2 h de agitación a temperatura ambiente, se añadió agua para terminar la reacción. La capa orgánica se extrajo 3 veces con diclorometano, se secó y se concentró a vacío. El carbamato resultante se disolvió en MC y la disolución se trató con una disolución de HCl en éter. El precipitado resultante se filtró para dar el compuesto del título.

50

[0292] RMN-¹H (DMSO, 200 MHz), ppm (δ): (HCl forma salina) 10,2 (m, 1H), 8,88 (m, 1H), 8,07 (m, 1H), 7,6 - 6,8 (m, 10H), 5,34 (m, 1H), 4,66 (m, 1H), 4,15 (m, 2H), 3,55 (m, 2H), 3,26 (m, 4H), 3,04 (m, 2H), 1,85 (m, 3H), 1,59 (m, 2H), 1,48 (m, 6H)

55

EJEMPLO 121

[1-(4-metoxifenoxi)-3-[4-[[2-oxo-3-propan-2-ilbencimidazol-1-carbonil]amino]metil]piperidin-1-il]propan-2-il]

carbamato; clorhidrato

[0293] Se siguió el procedimiento proporcionado en el Ejemplo 120 usando la N-[[1-[2-hidroxi-3-(4-metoxifenoxi)propil]piperidin-4-il]metil]-2-oxo-3-propan-2-ilbencimidazol-1-carboxamida del Ejemplo 106 como reactivo, en lugar de la N-[[1-(2-hidroxi-3-fenoxipropil)piperidin-4-il]metil]-2-oxo-3-propan-2-ilbencimidazol-1-carboxamida, para dar el compuesto del título.

[0294] RMN-¹H (DMSO, 200 MHz), ppm (δ): (HCl forma salina) 9,7 (m, 1H), 8,80 (m, 1H), 8,07 (m, 1H), 7,45 (m, 1H), 7,18 (m, 2H), 6,88 (m, 4H), 5,28 (m, 1H), 4,65 (m, 1H), 4,07 (s, 2H), 3,69 (s, 3H), 3,58 (m, 2H), 3,5 - 3,2 (m, 2H), 3,03 (m, 4H), 1,86 (m, 3H), 1,49 (m, 8H)

EJEMPLO 122

[1-(4-fluorofenoxi)-3-[4-[[2-oxo-3-propan-2-ilbencimidazol-1-carbonil]amino]metil]piperidin-1-il]propan-2-il] carbamato; clorhidrato

[0295] Se siguió el procedimiento proporcionado en el Ejemplo 120 usando la N-[[1-[3-(4-fluorofenoxi)-2-hidroxi]propil]piperidin-4-il]metil]-2-oxo-3-propan-2-ilbencimidazol-1-carboxamida del Ejemplo 107 como reactivo, en lugar de la N-[[1-(2-hidroxi-3-fenoxipropil)piperidin-4-il]metil]-2-oxo-3-propan-2-ilbencimidazol-1-carboxamida, para dar el compuesto del título.

[0296] RMN-¹H (DMSO, 200 MHz), ppm (δ): (HCl forma salina) 9,5 (m, 1H), 8,88 (m, 1H), 8,07 (m, 1H), 7,45 (m, 1H), 7,16 (m, 4H), 7,0 - 6,8 (m, 4H), 5,31 (m, 1H), 4,66 (m, 1H), 4,11 (m, 2H), 3,60 (m, 2H), 3,5 - 3,2 (m, 4H), 3,00 (m, 2H), 1,87 (m, 3H), 1,7 - 1,4 (m, 8H)

EJEMPLO 123

[1-(2-metilfenoxi)-3-[4-[[2-oxo-3-propan-2-ilbencimidazol-1-carbonil]amino]metil]piperidin-1-il]propan-2-il] carbamato; clorhidrato

[0297] Se siguió el procedimiento proporcionado en el Ejemplo 120 usando la N-[[1-[2-hidroxi-3-(2-metilfenoxi)propil]piperidin-4-il]metil]-2-oxo-3-propan-2-ilbencimidazol-1-carboxamida del Ejemplo 108 como reactivo, en lugar de la N-[[1-(2-hidroxi-3-fenoxipropil)piperidin-4-il]metil]-2-oxo-3-propan-2-ilbencimidazol-1-carboxamida, para dar el compuesto del título.

[0298] RMN-¹H (DMSO, 200 MHz), ppm (δ): (HCl forma salina) 9,8 (m, 1H), 8,88 (m, 1H), 8,04 (m, 1H), 7,45 (m, 1H), 7,18 (m, 5H), 6,90 (m, 4H), 5,35 (m, 1H), 4,7 (m, 1H), 4,15 (m, 2H), 3,56 (m, 2H), 3,4 - 2,9 (m, 6H), 2,18 (s, 3H), 1,86 (m, 3H), 1,7 - 1,4 (m, 8H)

EJEMPLO 124

[1-(4-clorofenoxi)-3-[4-[[2-oxo-3-propan-2-ilbencimidazol-1-carbonil]amino]metil]piperidin-1-il]propan-2-il] carbamato; clorhidrato

[0299] Se siguió el procedimiento proporcionado en el Ejemplo 120 usando la N-[[1-[3-(4-clorofenoxi)-2-hidroxi]propil]piperidin-4-il]metil]-2-oxo-3-propan-2-ilbencimidazol-1-carboxamida del Ejemplo 109 como reactivo, en lugar de la N-[[1-(2-hidroxi-3-fenoxipropil)piperidin-4-il]metil]-2-oxo-3-propan-2-ilbencimidazol-1-carboxamida, para dar el compuesto del título.

[0300] RMN-¹H (DMSO, 200 MHz), ppm (δ): (HCl forma salina) 9,35 (m, 1H), 8,88 (m, 1H), 8,07 (m, 1H), 7,5 - 6,9 (m, 9H), 5,3 (m, 1H), 4,65 (m, 1H), 4,13 (m, 2H), 3,60 (m, 2H), 3,0 (m, 4H), 2,84 (m, 2H), 1,87 (m, 3H), 1,7 - 1,1 (m, 8H)

EJEMPLO 125

[1-(4-terc-butilfenoxi)-3-[4-[[3-metil-2-oxobencimidazol-1-carbonil]amino]metil]piperidin-1-il]propan-2-il] carbamato; clorhidrato

[0301] Se siguió el procedimiento proporcionado en el Ejemplo 120 usando la N-[[1-[3-(4-terc-butilfenoxi)-2-

hidroxipropil]piperidin-4-il]metil]-2-oxo-3-propan-2-ilbencimidazol-1-carboxamida del Ejemplo 110 como reactivo, en lugar de la N-[[1-(2-hidroxi-3-fenoxipropil)piperidin-4-il]metil]-2-oxo-3-propan-2-ilbencimidazol-1-carboxamida, para dar el compuesto del título.

- 5 **[0302]** RMN-¹H (DMSO, 200 MHz), ppm (δ): (HCl forma salina) 9,64 (m, 1H), 8,82 (m, 1H), 8,02 (m, 1H), 7,3 - 7,1 (m, 5H), 6,87 (m, 4H), 5,35 (m, 1H), 4,1 (m, 2H), 3,58 (m, 2H), 3,5 - 3,1 (m, 7H), 3,0 (m, 2H), 1,87 (m, 3H), 1,53 (m, 2H), 1,25 (s, 9H)

EJEMPLO 126

10

[1-[4-[[3-metil-2-oxobencimidazol-1-carbonil]amino]metil]piperidin-1-il]-3-fenoxipropan-2-il] carbamato; clorhidrato

- [0303]** Se siguió el procedimiento proporcionado en el Ejemplo 120 usando la N-[[1-(2-hidroxi-3-fenoxipropil)piperidin-4-il]metil]-3-metil-2-oxobencimidazol-1-carboxamida del Ejemplo 111 como reactivo, en lugar de la N-[[1-(2-hidroxi-3-fenoxipropil)piperidin-4-il]metil]-2-oxo-3-propan-2-ilbencimidazol-1-carboxamida, para dar el compuesto del título.

- 15 **[0304]** RMN-¹H (DMSO, 200 MHz), ppm (δ): (HCl forma salina) 9,3 (m, 1H), 8,83 (m, 1H), 8,02 (m, 1H), 7,4 - 6,8 (m, 8H), 5,31 (m, 1H), 4,12 (m, 2H), 3,61 (m, 2H), 3,5 - 2,81 (m, 7H), 2,4 - 2,1 (m, 2H), 1,81 (m, 3H), 1,52 (m, 2H)

20

EJEMPLO 127

[1-(4-clorofenoxi)-3-[4-[[3-metil-2-oxobencimidazol-1-carbonil]amino]metil]piperidin-1-il]propan-2-il] carbamato; clorhidrato

25

- [0305]** Se siguió el procedimiento proporcionado en el Ejemplo 120 usando la N-[[1-[3-(4-clorofenoxi)-2-hidroxipropil]piperidin-4-il]metil]-3-metil-2-oxobencimidazol-1-carboxamida del Ejemplo 112 como reactivo, en lugar de la N-[[1-(2-hidroxi-3-fenoxipropil)piperidin-4-il]metil]-2-oxo-3-propan-2-ilbencimidazol-1-carboxamida, para dar el compuesto del título.

30

- [0306]** RMN-¹H (DMSO, 200 MHz), ppm (δ): (HCl forma salina) 9,5 (m, 1H), 8,83 (m, 1H), 8,02 (m, 1H), 7,4 - 6,9 (m, 7H), 6,87 (m, 2H), 5,3 (m, 1H), 4,14 (m, 2H), 3,6 (m, 2H), 3,4 - 3,1 (m, 5H), 3,0 (m, 4H), 1,87 (m, 3H), 1,63 (m, 2H)

35 EJEMPLO 128

[1-(4-terc-butilfenoxi)-3-[4-[[3-metil-2-oxobencimidazol-1-carbonil]amino]metil]piperidin-1-il]propan-2-il] carbamato; clorhidrato

- 40 **[0307]** Se siguió el procedimiento proporcionado en el Ejemplo 120 usando la N-[[1-[3-(4-terc-butilfenoxi)-2-hidroxipropil]piperidin-4-il]metil]-3-metil-2-oxobencimidazol-1-carboxamida del Ejemplo 113 como reactivo, en lugar de la N-[[1-(2-hidroxi-3-fenoxipropil)piperidin-4-il]metil]-2-oxo-3-propan-2-ilbencimidazol-1-carboxamida, para dar el compuesto del título.

- 45 **[0308]** RMN-¹H (DMSO-d₆, 200 MHz, forma de HCl) δ 9,64 (m, 1H), 8,82 (m, 1H), 8,02 (m, 1H), 7,3 - 7,1 (m, 5H), 6,87 (m, 4H), 5,35 (m, 1H), 4,1 (m, 2H), 3,58 (m, 2H), 3,5 - 3,1 (m, 7H), 3,0 (m, 2H), 1,87 (m, 3H), 1,53 (m, 2H), 1,25 (s, 9H)

EJEMPLO 129

50

[1-(4-metoxifenoxi)-3-[4-[[3-metil-2-oxobencimidazol-1-carbonil]amino]metil]piperidin-1-ium-1-il]propan-2-il] carbamato; clorhidrato

- [0309]** Se siguió el procedimiento proporcionado en el Ejemplo 120 usando la N-[[1-[2-hidroxi-3-(4-metoxifenoxi)propil]piperidin-4-il]metil]-3-metil-2-oxobencimidazol-1-carboxamida del Ejemplo 114 como reactivo, en lugar de la N-[[1-(2-hidroxi-3-fenoxipropil)piperidin-4-il]metil]-2-oxo-3-propan-2-ilbencimidazol-1-carboxamida, para dar el compuesto del título.

- [0310]** RMN-¹H (DMSO, 200 MHz), ppm (δ): (HCl forma salina) 9,65 (m, 1H), 8,82 (m, 1H), 8,02 (m, 1H), 7,35

- 7,1 (m, 3H), 6,88 (m, 6H), 5,35 (m, 1H), 4,06 (m, 2H), 3,69 (s, 3H), 3,6 - 3,1 (m, 7H), 3,04 (m, 4H), 1,87 (m, 3H), 1,6 (m, 2H)

EJEMPLO 130

5

[1-(4-fluorofenoxi)-3-[4-[[3-metil-2-oxobencimidazol-1-carbonil]amino]metil]piperidin-1-il]propan-2-il] carbamato; clorhidrato

[0311] Se siguió el procedimiento proporcionado en el Ejemplo 120 usando la N-[[1-[3-(4-fluorofenoxi)-2-hidroxi-propil]piperidin-4-il]metil]-3-metil-2-oxobencimidazol-1-carboxamida del Ejemplo 115 como reactivo, en lugar de la N-[[1-(2-hidroxi-3-fenoxipropil)piperidin-4-il]metil]-2-oxo-3-propan-2-ilbencimidazol-1-carboxamida, para dar el compuesto del título.

[0312] RMN-¹H (DMSO, 200 MHz), ppm (δ): (HCl forma salina) 9,45 (m, 1H), 8,83 (m, 1H), 8,02 (m, 1H), 7,35 - 7,05 (m, 5H), 6,99 (m, 2H), 6,88 (m, 2H), 5,35 (m, 1H), 4,11 (m, 2H), 3,60 (m, 2H), 3,5 - 3,1 (m, 7H), 3,04 (m, 2H), 1,87 (m, 3H), 1,49 (m, 2H)

EJEMPLO 131

20 [1-[4-[[3-etil-2-oxobencimidazol-1-carbonil]amino]metil]piperidin-1-il]-3-fenoxipropan-2-il] carbamato; clorhidrato

[0313] Se siguió el procedimiento proporcionado en el Ejemplo 120 usando la 3-etil-N-[[1-(2-hidroxi-3-fenoxipropil)piperidin-4-il]metil]-2-oxobencimidazol-1-carboxamida del Ejemplo 116 como reactivo, en lugar de la N-[[1-(2-hidroxi-3-fenoxipropil)piperidin-4-il]metil]-2-oxo-3-propan-2-ilbencimidazol-1-carboxamida, para dar el compuesto del título.

[0314] RMN-¹H (CDCl₃, 200 MHz) δ 8,9 (m, 1H), 8,25 (m, 1H), 7,4 - 6,9 (m, 8H), 5,3 (s, 2H), 5,2 (m, 1H), 4,15 (m, 2H), 4,0 (m, 2H), 3,35 (t, 2H), 3,0 (m, 2H), 2,65 (m, 2H), 2,1 (m, 2H), 1,75 (m, 2H), 1,6 (m, 1H), 1,5 - 1,2 (m, 5H)

30 EJEMPLO 132

[1-[4-[[3-etil-2-oxobencimidazol-1-carbonil]amino]metil]piperidin-1-ium-1-il]-3-(4-metoxifenoxi)propan-2-il] carbamato; clorhidrato

35 **[0315]** Se siguió el procedimiento proporcionado en el Ejemplo 120 usando la 3-etil-N-[[1-[2-hidroxi-3-(4-metoxifenoxi)propil]piperidin-4-il]metil]-2-oxobencimidazol-1-carboxamida del Ejemplo 117 como reactivo, en lugar de la N-[[1-(2-hidroxi-3-fenoxipropil)piperidin-4-il]metil]-2-oxo-3-propan-2-ilbencimidazol-1-carboxamida, para dar el compuesto del título.

40 **[0316]** RMN-¹H (CDCl₃, 200 MHz) δ 8,9 (m, 1H), 8,25 (m, 1H), 7,2 (m, 2H), 7,05 (m, 1H), 6,85 (m, 4H), 5,15 (m, 1H), 5,0 (s, 2H), 4,15 (m, 2H), 4,0 (m, 2H), 3,8 (s, 3H), 3,35 (t, 2H), 3,0 (m, 2H), 2,65 (m, 2H), 2,1 (m, 2H), 1,75 (m, 2H), 1,6 (m, 1H), 1,5 - 1,2 (m, 5H)

EJEMPLO 133

45

[1-[4-[[3-etil-2-oxobencimidazol-1-carbonil]amino]metil]piperidin-1-il]-3-(2-metilfenoxi)propan-2-il] carbamato; clorhidrato

50 **[0317]** Se siguió el procedimiento proporcionado en el Ejemplo 120 usando la 3-etil-N-[[1-[2-hidroxi-3-(2-metilfenoxi)propil]piperidin-4-il]metil]-2-oxobencimidazol-1-carboxamida del Ejemplo 118 como reactivo, en lugar de la N-[[1-(2-hidroxi-3-fenoxipropil)piperidin-4-il]metil]-2-oxo-3-propan-2-ilbencimidazol-1-carboxamida, para dar el compuesto del título.

55 **[0318]** RMN-¹H (CDCl₃, 200 MHz) δ 8,9 (m, 1H), 8,25 (m, 1H), 7,3 - 7,0 (m, 5H), 6,85 (m, 2H), 5,25 (m, 1H), 5,05 (s, 2H), 4,15 (m, 2H), 4,0 (m, 2H), 3,35 (t, 2H), 3,0 (m, 2H), 2,7 (d, 2H), 2,2 (s, 3H), 2,1 (m, 2H), 1,8 (m, 2H), 1,6 (m, 1H), 1,5 - 1,2 (m, 5H)

EJEMPLO 134

[1-(4-clorofenoxi)-3-[4-[[3-(3-etil-2-oxobencimidazol-1-carbonil)amino]metil]piperidin-1-il]propan-2-il] carbamato; clorhidrato

[0319] Se siguió el procedimiento proporcionado en el Ejemplo 120 usando la N-[[1-[3-(4-clorofenoxi)-2-hidroxi-2-propil]piperidin-4-il]metil]-3-etil-2-oxobencimidazol-1-carboxamida del Ejemplo 119 como reactivo, en lugar de la N-[[1-(2-hidroxi-3-fenoxipropil)piperidin-4-il]metil]-2-oxo-3-propan-2-ilbencimidazol-1-carboxamida, para dar el compuesto del título.

[0320] RMN-¹H (CDCl₃, 200 MHz) δ 8,9 (m, 1H), 8,25 (m, 1H), 7,3 - 7,0 (m, 5H), 6,9 (m, 2H), 5,2 (m, 1H), 5,0 (s, 2H), 4,15 (m, 2H), 4,0 (m, 2H), 3,35 (t, 2H), 2,95 (m, 2H), 2,6 (d, 2H), 2,1 (m, 2H), 1,75 (m, 2H), 1,6 (m, 1H), 1,5 - 1,2 (m, 5H)

EJEMPLO 135

15 3-ciclopropil-N-[[1-(3-hidroxi-3-fenilpropil)piperidin-4-il]metil]-2-oxobencimidazol-1-carboxamida; clorhidrato

[0321] Se calentó a reflujo una mezcla de (piperidin-4-ilmetil)-amida del ácido 3-ciclopropil-2-oxo-2,3-dihidrobencimidazol-1-carboxílico (5,0 mmol), 3-cloropropiofenona (6,0 mmol), carbonato potásico (7,6 mmol) y yoduro potásico (7,6 mmol) en 15 ml de acetonitrilo durante 12 h. Esta disolución se concentró después en un rotavapor y se diluyó con acetato de etilo. Esta mezcla se lavó después con salmuera, y la capa orgánica resultante se secó y se purificó mediante una cromatografía en columna. Esto se disolvió en etanol (10 ml) y se le añadió borhidruro sódico (10,0 mmol) a 0°C y se agitó a 25°C durante 2 h. Esta disolución se concentró en un rotavapor y se diluyó con acetato de etilo. Esta mezcla se lavó con salmuera, se secó y se concentró a vacío. El residuo se purificó mediante una cromatografía en columna. La 3-ciclopropil-N-[[1-(3-hidroxi-3-fenilpropil)piperidin-4-il]metil]-2-oxobencimidazol-1-carboxamida resultante se disolvió en MC y la disolución se trató con una disolución de HCl en éter. El precipitado resultante se filtró para dar el compuesto del título.

[0322] RMN-¹H (CDCl₃, 200 MHz) δ 8,95 (m, 1H), 8,35 (m, 1H), 7,5 - 7,1 (m, 9H), 4,95 (m, 1H), 3,35 - 3,1 (m, 4H), 2,9 (m, 1H), 2,7 (m, 2H), 2,2 (m, 1H), 2,1 - 1,6 (m, 5H), 1,5 (m, 2H), 1,3 - 1,0 (m, 5H)

30

EJEMPLO 136

N-[[1-(3-hidroxi-3-fenilpropil)piperidin-4-il]metil]-2-oxo-3-propan-2-ilbencimidazol-1-carboxamida; clorhidrato

35 **[0323]** Se siguió el procedimiento proporcionado en el Ejemplo 135 usando la (piperidin-4-ilmetil)-amida del ácido 3-isopropil-2-oxo-2,3-dihidrobencimidazol-1-carboxílico como reactivo, en lugar de la (piperidin-4-ilmetil)-amida del ácido 3-ciclopropil-2-oxo-2,3-dihidrobencimidazol-1-carboxílico, para dar el compuesto del título.

[0324] RMN-¹H (CDCl₃, 200 MHz) δ 9,0 (m, 1H), 8,25 (m, 1H), 7,5 - 7,1 (m, 9H), 4,95 (m, 1H), 4,75 (m, 1H), 40 3,35 (m, 2H), 3,15 (m, 2H), 2,8 - 2,55 (m, 2H), 2,1 (m, 1H), 1,9 (m, 4H), 1,8 - 1,4 (m, 10H)

EJEMPLO 137

45 N-[[1-[3-(4-fluorofenil)-3-hidroxi-2-propil]piperidin-1-ium-4-il]metil]-2-oxo-3-propan-2-ilbencimidazol-1-carboxamida; clorhidrato

[0325] Se siguió el procedimiento proporcionado en el Ejemplo 135 usando la (piperidin-4-ilmetil)-amida del ácido 3-isopropil-2-oxo-2,3-dihidrobencimidazol-1-carboxílico y 3-cloro-4'-fluoropropiofenona como reactivo, en lugar de la (piperidin-4-ilmetil)-amida del ácido 3-ciclopropil-2-oxo-2,3-dihidrobencimidazol-1-carboxílico y 3-cloropropiofenona, para dar el compuesto del título.

[0326] RMN-¹H (CDCl₃, 500 MHz) δ 9,00 (m, 1H), 8,28 (s, 1H), 7,36 (m, 2H), 7,20 (m, 3H), 7,03 (m, 2H), 4,95 (m, 1H), 4,72 (m, 1H), 3,37 (m, 2H), 3,35 (m, 1H), 3,22 (m, 1H), 2,81 (m, 1H), 2,71 (m, 1H), 2,28 (m, 1H), 2,11 (m, 1H), 1,93 (m, 4H), 1,79 (m, 1H), 1,58 (m, 8H)

55

EJEMPLO 138

3-ciclopropil-N-[[1-[3-(4-fluorofenil)-3-hidroxi-2-propil]piperidin-1-ium-4-il]metil]-2-oxobencimidazol-1-carboxamida; clorhidrato

[0327] Se siguió el procedimiento proporcionado en el Ejemplo 135 usando 3-cloro-4'-fluoropropiofenona como reactivo, en lugar de 3-cloropropiofenona, para dar el compuesto del título.

5 **[0328]** RMN-¹H (CDCl₃, 500 MHz) δ 9,00 (m, 1H), 8,20 (s, 1H), 7,36 (m, 2H), 7,20 (m, 3H), 7,05 (m, 2H), 4,96 (m, 1H), 3,37 (m, 3H), 3,30 (m, 1H), 2,92 (m, 2H), 2,80 (m, 1H), 2,35 (m, 1H), 2,2 (m, 1H), 1,96 (m, 2H), 1,79 (m, 2H), 1,65 (m, 3H), 1,20 (m, 2H), 1,05 (m, 2H)

EJEMPLO 139

10

N-[[1-[3-(4-clorofenil)-3-hidroxiopropil]piperidin-1-ium-4-il]metil]-2-oxo-3-propan-2-ilbencimidazol-1-carboxamida; clorhidrato

15 **[0329]** Se siguió el procedimiento proporcionado en el Ejemplo 135 usando la (piperidin-4-ilmetil)-amida del ácido 3-isopropil-2-oxo-2,3-dihidrobencimidazol-1-carboxílico y 3-cloro-4'-cloropropiofenona como reactivo, en lugar de la (piperidin-4-ilmetil)-amida del ácido 3-ciclopropil-2-oxo-2,3-dihidrobencimidazol-1-carboxílico y 3-cloropropiofenona, para dar el compuesto del título.

20 **[0330]** RMN-¹H (CDCl₃, 500 MHz) δ 9,00 (m, 1H), 8,27 (m, 1H), 7,33 (m, 4H), 7,18 (m, 3H), 4,96 (m, 1H), 4,72 (m, 1H), 3,37 (m, 3H), 3,25 (m, 1H), 2,87 - 2,70 (m, 2H), 2,40 (m, 1H), 2,13 (m, 1H), 1,95 (m, 5H), 1,78 (m, 2H), 1,58 (m, 6H)

EJEMPLO 140

25 N-[[1-[3-(4-clorofenil)-3-hidroxiopropil]piperidin-1-ium-4-il]metil]-3-ciclopropil-2-oxobencimidazol-1-carboxamida; clorhidrato

[0331] Se siguió el procedimiento proporcionado en el Ejemplo 135 usando 3-cloro-4'-cloropropiofenona como reactivo, en lugar de 3-cloropropiofenona, para dar el compuesto del título.

30

[0332] RMN-¹H (CDCl₃, 500 MHz) δ 8,94 (m, 1H), 8,20 (m, 1H), 7,33 - 7,19 (m, 7H), 4,96 (m, 1H), 3,37 (m, 3H), 3,26 (m, 1H), 2,91 (m, 2H), 2,81 (m, 1H), 2,32 (m, 1H), 2,15 (m, 1H), 1,95 (m, 4H), 1,77 (m, 2H), 1,62 (m, 3H), 1,18 (m, 2H), 1,05 (m, 2H)

35 EJEMPLO 141

N-[[1-[3-hidroxi-3-(4-metilfenil)propil]piperidin-1-ium-4-il]metil]-2-oxo-3-propan-2-ilbencimidazol-1-carboxamida; clorhidrato

40 **[0333]** Se siguió el procedimiento proporcionado en el Ejemplo 135 usando la (piperidin-4-ilmetil)-amida del ácido 3-isopropil-2-oxo-2,3-dihidrobencimidazol-1-carboxílico y 3-cloro-4'-metilpropiofenona como reactivo, en lugar de la (piperidin-4-ilmetil)-amida del ácido 3-ciclopropil-2-oxo-2,3-dihidrobencimidazol-1-carboxílico y 3-cloropropiofenona, para dar el compuesto del título.

45 **[0334]** RMN-¹H (CDCl₃, 500 MHz) δ 9,01 (m, 1H), 8,26 (m, 1H), 7,37 - 7,15 (m, 7H), 4,95 (m, 1H), 4,75 (m, 1H), 3,38 (m, 4H), 2,90 (m, 2H), 2,36 (s, 3H), 2,10 - 1,65 (m, 9H), 1,60 (m, 6H)

EJEMPLO 142

50 3-ciclopropil-N-[[1-[3-hidroxi-3-(4-metilfenil)propil]piperidin-1-ium-4-il]metil]-2-oxobencimidazol-1-carboxamida; clorhidrato

[0335] Se siguió el procedimiento proporcionado en el Ejemplo 135 usando 3-cloro-4'-metilpropiofenona como reactivo, en lugar de 3-cloropropiofenona, para dar el compuesto del título.

55

[0336] RMN-¹H (CDCl₃, 500 MHz) δ 8,95 (m, 1H), 8,20 (m, 1H), 7,42 - 7,13 (m, 7H), 4,75 (m, 1H), 3,42 - 3,20 (m, 4H), 2,90 (m, 1H), 2,81 (m, 2H), 2,32 (m, 3H), 2,18 (m, 1H), 1,95 (m, 3H), 1,80 (m, 2H), 1,65 (m, 3H), 1,20 (m, 2H), 1,06 (m, 2H)

EJEMPLO 143

N-[[1-[3-hidroxi-3-(4-metoxifenil)propil]piperidin-1-ium-4-il]metil]-2-oxo-3-propan-2-ilbencimidazol-1-carboxamida; clorhidrato

5

[0337] Se siguió el procedimiento proporcionado en el Ejemplo 135 usando la (piperidin-4-ilmetil)-amida del ácido 3-isopropil-2-oxo-2,3-dihidrobencimidazol-1-carboxílico y 3-cloro-4'-metoxipropiofenona como reactivo, en lugar de la (piperidin-4-ilmetil)-amida del ácido 3-ciclopropil-2-oxo-2,3-dihidrobencimidazol-1-carboxílico y 3-cloropropiofenona, para dar el compuesto del título.

10

[0338] RMN-¹H (CDCl₃, 200 MHz) δ 9,05 (m, 1H), 8,25 (m, 1H), 7,35 (m, 3H), 7,2 (m, 3H), 6,9 (m, 2H), 6,85 (m, 1H), 5,0 (m, 1H), 4,7 (m, 1H), 3,85 (s, 3H), 3,7 (m, 1H), 3,5 (m, 1H), 3,4 (m, 2H), 3,25 (m, 2H), 3,0 (m, 3H), 2,65 (m, 2H), 2,3 (m, 2H), 2,1 (m, 2H), 1,6 (m, 6H)

15 EJEMPLO 144

3-ciclopropil-N-[[1-[3-hidroxi-3-(4-metoxifenil)propil]piperidin-1-ium-4-il]metil]-2-oxobencimidazol-1-carboxamida; clorhidrato

20 **[0339]** Se siguió el procedimiento proporcionado en el Ejemplo 135 usando 3-cloro-4'-metoxipropiofenona como reactivo, en lugar de 3-cloropropiofenona, para dar el compuesto del título.

[0340] RMN-¹H (CDCl₃, 200 MHz) δ 8,95 (m, 1H), 8,2 (m, 1H), 7,4 - 7,2 (m, 5H), 6,9 (m, 2H), 4,9 (m, 1H), 3,8 (s, 3H), 3,35 (m, 2H), 3,2 (m, 2H), 2,9 (m, 1H), 2,75 (m, 2H), 2,3 - 2,0 (m, 2H), 1,9 (m, 4H), 1,7 (m, 1H), 1,55 (m, 2H), 1,2 - 1,0 (m, 4H)

25

EJEMPLO 145

30 [3-[4-[[[3-ciclopropil-2-oxobencimidazol-1-carbonil]amino]metil]piperidin-1-ium-1-il]-1-fenilpropil] carbamato; clorhidrato

[0341] Se disolvió 3-ciclopropil-N-[[1-(3-hidroxi-3-fenilpropil)piperidin-4-il]metil]-2-oxobencimidazol-1-carboxamida (1 mmol) en 10 ml de THF y se le añadió 1,1'-carbonil diimidazol (1,5 mmol) a 0°C. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h, seguido de la adición de un exceso de hidróxido de amonio (3 ml) a temperatura ambiente. Después de 2 h de agitación a temperatura ambiente, se añadió agua para terminar la reacción. La capa orgánica se extrajo 3 veces con diclorometano, se secó y se concentró a vacío. El carbamato resultante se disolvió en MC y la disolución se trató con una disolución de HCl en éter. El precipitado resultante se filtró para dar el compuesto del título.

40 **[0342]** RMN-¹H (CDCl₃, 200 MHz) δ 9,00 (m, 1H), 8,20 (m, 1H), 7,31 - 7,18 (m, 8H), 5,71 (m, 1H), 4,73 (a, 2H), 3,35 (m, 2H), 3,12 (a, 2H), 2,90 (m, 2H), 2,80 (m, 1H), 2,30 (m, 2H), 2,07 (m, 2H), 1,86 (m, 2H), 1,75 (m, 1H), 1,60 (m, 2H), 1,20 (m, 2H), 1,05 (m, 2H)

EJEMPLO 146

45

[3-[4-[[2-oxo-3-propan-2-ilbencimidazol-1-carbonil]amino]metil]piperidin-1-il]-1-fenilpropil] carbamato; clorhidrato

[0343] Se siguió el procedimiento proporcionado en el Ejemplo 145 usando la N-[[1-(3-hidroxi-3-fenilpropil)piperidin-4-il]metil]-2-oxo-3-propan-2-ilbencimidazol-1-carboxamida del Ejemplo 136 como reactivo, en lugar de la 3-ciclopropil-N-[[1-(3-hidroxi-3-fenilpropil)piperidin-4-il]metil]-2-oxobencimidazol-1-carboxamida, para dar el compuesto del título.

[0344] RMN-¹H (CDCl₃, 200 MHz) δ 9,0 (m, 1H), 8,3 (m, 1H), 7,8 (m, 1H), 7,4 - 7,1 (m, 9H), 5,75 (m, 1H), 4,8 - 4,6 (m, 3H), 3,35 (m, 2H), 3,1 (m, 2H), 2,55 (m, 3H), 2,4 - 2,0 (m, 5H), 1,9 - 1,6 (m, 4H), 1,5 (m, 6H)

55

EJEMPLO 147

[1-(4-fluorofenil)-3-[4-[[[2-oxo-3-propan-2-ilbencimidazol-1-carbonil]amino]metil]piperidin-1-ium-1-il]propil] carbamato; clorhidrato

[0345] Se siguió el procedimiento proporcionado en el Ejemplo 145 usando la N-[[1-[3-(4-fluorofenil)-3-hidroxiopropil]piperidin-1-ium-4-il]metil]-2-oxo-3-propan-2-ilbencimidazol-1-carboxamida del Ejemplo 137 como reactivo, en lugar de la 3-ciclopropil-N-[[1-(3-hidroxi-3-fenilpropil)piperidin-4-il]metil]-2-oxobencimidazol-1-carboxamida, para dar el compuesto del título.

[0346] RMN-¹H (CDCl₃, 500 MHz) δ 9,00 (m, 1H), 8,25 (s, 1H), 7,36 (m, 2H), 7,20 (m, 3H), 7,05 (m, 2H), 5,69 (m, 1H), 4,72 (m, 1H), 3,36 (m, 2H), 3,20 (m, 2H), 2,65 (m, 2H), 2,3 (m, 2H), 1,93 (m, 3H), 1,79 (m, 2H), 1,65 (m, 2H), 1,58 (m, 6H)

10

EJEMPLO 148

[3-[4-[[3-(3-ciclopropil-2-oxo-bencimidazol-1-carbonil)amino]metil]piperidin-1-ium-1-il]-1-(4-fluorofenil)propil] carbamato; clorhidrato

15

[0347] Se siguió el procedimiento proporcionado en el Ejemplo 145 usando la 3-ciclopropil-N-[[1-[3-(4-fluorofenil)-3-hidroxiopropil]piperidin-1-ium-4-il]metil]-2-oxobencimidazol-1-carboxamida del Ejemplo 138 como reactivo, en lugar de la 3-ciclopropil-N-[[1-(3-hidroxi-3-fenilpropil)piperidin-4-il]metil]-2-oxobencimidazol-1-carboxamida, para dar el compuesto del título.

20

[0348] RMN-¹H (CDCl₃, 200 MHz) δ 8,89 (m, 1H), 8,20 (m, 1H), 7,35 - 7,19 (m, 5H), 7,03 (m, 2H), 5,68 (m, 1H), 4,78 (a, 2H), 3,33 (m, 2H), 3,03 (m, 2H), 2,90 (m, 1H), 2,47 (m, 2H), 2,20 (m, 1H), 2,06 (m, 3H), 1,81 (m, 2H), 1,65 (m, 1H), 1,45 (m, 2H), 1,17 (m, 2H), 1,05 (m, 2H)

25 **EJEMPLO 149**

[1-(4-clorofenil)-3-[4-[[2-oxo-3-propan-2-ilbencimidazol-1-carbonil)amino]metil]piperidin-1-ium-1-il]propil] carbamato; clorhidrato

30 **[0349]** Se siguió el procedimiento proporcionado en el Ejemplo 145 usando la N-[[1-[3-(4-clorofenil)-3-hidroxiopropil]piperidin-1-ium-4-il]metil]-2-oxo-3-propan-2-ilbencimidazol-1-carboxamida del Ejemplo 139 como reactivo, en lugar de la 3-ciclopropil-N-[[1-(3-hidroxi-3-fenilpropil)piperidin-4-il]metil]-2-oxobencimidazol-1-carboxamida, para dar el compuesto del título.

35 **[0350]** RMN-¹H (CDCl₃, 200 MHz) δ 8,98 (m, 1H), 8,26 (m, 1H), 7,34 - 7,17 (m, 7H), 5,67 (m, 1H), 4,72 (m, 3H), 3,35 (m, 2H), 3,06 (m, 2H), 2,50 (m, 2H), 2,25 (m, 1H), 2,12 (m, 1H), 2,05 (m, 2H), 1,85 (m, 2H), 1,80 (m, 1H), 1,58 (m, 6H), 1,28 (m, 2H)

EJEMPLO 150

40

[1-(4-clorofenil)-3-[4-[[3-(3-ciclopropil-2-oxobencimidazol-1-carbonil)amino]metil]piperidin-1-ium-1-il]propil] carbamato; clorhidrato

45 **[0351]** Se siguió el procedimiento proporcionado en el Ejemplo 145 usando la N-[[1-[3-(4-clorofenil)-3-hidroxiopropil]piperidin-1-ium-4-il]metil]-3-ciclopropil-2-oxobencimidazol-1-carboxamida del Ejemplo 140 como reactivo, en lugar de la 3-ciclopropil-N-[[1-(3-hidroxi-3-fenilpropil)piperidin-4-il]metil]-2-oxobencimidazol-1-carboxamida, para dar el compuesto del título.

50 **[0352]** RMN-¹H (CDCl₃, 500 MHz) δ 8,93 (m, 1H), 8,19 (m, 1H), 7,35 - 7,20 (m, 7H), 5,68 (m, 1H), 4,78 (m, 2H), 3,36 (m, 2H), 3,18 (m, 2H), 2,91 (m, 2H), 2,65 (m, 2H), 2,31 (m, 2H), 2,15 (m, 2H), 1,89 (m, 2H), 1,75 (m, 2H), 1,63 (m, 3H), 1,19 (m, 2H), 1,06 (m, 2H)

EJEMPLO 151

55 [1-(4-metilfenil)-3-[4-[[2-oxo-3-propan-2-ilbencimidazol-1-carbonil)amino]metil]piperidin-1-ium-1-il]propil] carbamato; clorhidrato

[0353] Se siguió el procedimiento proporcionado en el Ejemplo 145 usando la N-[[1-[3-hidroxi-3-(4-metilfenil)propil]piperidin-1-ium-4-il]metil]-2-oxo-3-propan-2-ilbencimidazol-1-carboxamida del Ejemplo 141 como

reactivo, en lugar de la 3-ciclopropil-N-[[1-(3-hidroxi-3-fenilpropil)piperidin-4-il]metil]-2-oxobencimidazol-1-carboxamida, para dar el compuesto del título.

[0354] RMN-¹H (CDCl₃, 200 MHz) δ 8,97 (m, 1H), 8,25 (m, 1H), 7,30 - 7,13 (m, 7H), 5,67 (m, 1H), 4,73 (m, 3H), 3,50 (m, 1H), 3,32 (m, 2H), 3,10 (m, 2H), 2,58 (m, 2H), 2,37 (m, 3H), 2,28 (m, 1H), 2,11 (m, 3H), 1,85 (m, 3H), 1,72 (m, 1H), 1,58 (m, 6H)

EJEMPLO 152

10 [3-[4-[[3-ciclopropil-2-oxobencimidazol-1-carbonil]amino]metil]piperidin-1-ium-1-il]-1-(4-metilfenil)propil] carbamato; clorhidrato

[0355] Se siguió el procedimiento proporcionado en el Ejemplo 145 usando la 3-ciclopropil-N-[[1-[3-hidroxi-3-(4-metilfenil)propil]piperidin-1-ium-4-il]metil]-2-oxobencimidazol-1-carboxamida del Ejemplo 142 como reactivo, en lugar de la 3-ciclopropil-N-[[1-(3-hidroxi-3-fenilpropil)piperidin-4-il]metil]-2-oxobencimidazol-1-carboxamida, para dar el compuesto del título.

[0356] RMN-¹H (CDCl₃, 200 MHz) δ 8,90 (m, 1H), 8,20 (s, 1H), 7,32 - 7,13 (m, 7H), 5,66 (m, 1H), 4,73 (a, 2H), 3,35 (m, 2H), 3,12 (m, 2H), 2,91 (m, 1H), 2,60 (m, 2H), 2,40 (s, 3H), 2,27 (m, 2H), 1,61 (m, 2H), 1,87 (m, 2H), 1,72 (m, 1H), 1,59 (m, 2H), 1,20 (m, 2H), 1,06 (m, 2H)

EJEMPLO 153

25 [1-(4-metoxifenil)-3-[4-[[2-oxo-3-propan-2-ilbencimidazol-1-carbonil]amino]metil]piperidin-1-ium-1-il]propil] carbamato; clorhidrato

[0357] Se siguió el procedimiento proporcionado en el Ejemplo 145 usando la N-[[1-[3-hidroxi-3-(4-metoxifenil)propil]piperidin-1-ium-4-il]metil]-2-oxo-3-propan-2-ilbencimidazol-1-carboxamida del Ejemplo 143 como reactivo, en lugar de la 3-ciclopropil-N-[[1-(3-hidroxi-3-fenilpropil)piperidin-4-il]metil]-2-oxobencimidazol-1-carboxamida, para dar el compuesto del título.

[0358] RMN-¹H (CDCl₃, 200 MHz) δ 9,0 (m, 1H), 8,25 (m, 1H), 7,35 (m, 3H), 7,2 (m, 3H), 6,9 (m, 2H), 5,65 (m, 1H), 4,95 (m, 2H), 4,7 (m, 1H), 3,8 (s, 3H), 3,4 (m, 2H), 3,2 (m, 2H), 2,7 (m, 2H), 2,4 - 2,1 (m, 4H), 1,9 (m, 3H), 1,7 (m, 2H), 1,6 (m, 6H)

EJEMPLO 154

40 [3-[4-[[3-ciclopropil-2-oxobencimidazol-1-carbonil]amino]metil]piperidin-1-ium-1-il]-1-(4-metoxifenil)propil] carbamato; clorhidrato

[0359] Se siguió el procedimiento proporcionado en el Ejemplo 145 usando la 3-ciclopropil-N-[[1-[3-hidroxi-3-(4-metoxifenil)propil]piperidin-1-ium-4-il]metil]-2-oxobencimidazol-1-carboxamida del Ejemplo 144 como reactivo, en lugar de la 3-ciclopropil-N-[[1-(3-hidroxi-3-fenilpropil)piperidin-4-il]metil]-2-oxobencimidazol-1-carboxamida, para dar el compuesto del título.

[0360] RMN-¹H (CDCl₃, 200 MHz) δ 8,95 (m, 1H), 8,2 (m, 1H), 7,4 - 7,2 (m, 5H), 6,95 (m, 2H), 5,65 (m, 1H), 4,8 (m, 2H), 3,8 (s, 3H), 3,4 (m, 2H), 3,2 (m, 2H), 2,9 (m, 1H), 2,7 (m, 2H), 2,5 - 2,1 (m, 4H), 1,9 (m, 3H), 1,75 (m, 2H), 1,4 - 1,0 (m, 4H)

EJEMPLO 155

N-[[1-[2-(4-fluorofenil)-2-hidroxietil]piperidin-4-il]metil]-2-oxo-3-propan-2-ilbencimidazol-1-carboxamida; clorhidrato

[0361] Se agitó una mezcla de (piperidin-4-ilmetil)-amida del ácido 3-isopropil-2-oxo-2,3-dihidrobencimidazol-1-carboxílico (5,0 mmol), 2-bromo-4'-fluoroacetofenona (6,0 mmol) y carbonato potásico (7,6 mmol) en 15 ml de acetonitrilo durante 2 h. Esta disolución se concentró después en un rotavapor y se diluyó con acetato de etilo. Esta mezcla se lavó después con salmuera, y la capa orgánica resultante se secó y se purificó mediante una cromatografía en columna. Esto se disolvió en etanol (10 ml) y se le añadió borhidruro sódico (10,0 mmol) a 0°C y se agitó a 25°C durante 2 h. Esta disolución se concentró en un rotavapor y se diluyó con acetato de etilo. Esta mezcla

se lavó con salmuera, se secó y se concentró a vacío. El residuo se purificó mediante una cromatografía en columna. La N-[[1-[2-(4-fluor-ofenil)-2-hidroxietil]piperidin-1-ium-4-il]metil]-2-oxo-3-propan-2-ilbencimidazol-1-carboxamida resultante se disolvió en MC y la disolución se trató con una disolución de HCl en éter. El precipitado resultante se filtró para dar el compuesto del título.

5

[0362] RMN-¹H (CDCl₃, 500 MHz) δ 9,01 (m, 1H), 8,26 (m, 1H), 7,37 (m, 2H), 7,20 (m, 3H), 7,05 (m, 2H), 4,90 (a, 2H), 3,38 (m, 2H), 3,30 (m, 1H), 3,08 (m, 1H), 2,63 (m, 2H), 2,50 (m, 1H), 2,25 (m, 1H), 1,91 (m, 2H), 1,80 (m, 1H), 1,59 (m, 8H)

10 EJEMPLO 156

N-[[1-[2-hidroxi-2-(3-metoxifenil)etil]piperidin-1-ium-4-il]metil]-2-oxo-3-propan-2-ilbencimidazol-1-carboxamida; clorhidrato

15 **[0363]** Se siguió el procedimiento proporcionado en el Ejemplo 155 usando 2-bromo-3'-metoxiacetofenona como reactivo, en lugar de 2-bromo-4'-fluoroacetofenona, para dar el compuesto del título.

[0364] RMN-¹H (CDCl₃, 200 MHz) δ 9,05 (m, 1H), 8,3 (m, 1H), 7,35 - 7,1 (m, 5H), 7,0 (m, 2H), 6,85 (m, 1H), 4,9 (m, 1H), 4,85 (m, 1H), 3,95 (s, 3H), 3,4 (m, 3H), 3,1 (m, 1H), 2,85 (m, 2H), 2,5 (m, 1H), 2,3 (m, 1H), 1,95 - 1,8 (m, 20 3H), 1,6 - 1,5 (m, 8H)

EJEMPLO 157

3-ciclopropil-N-[[1-[2-hidroxi-2-(3-metoxifenil)etil]piperidin-1-ium-4-il]metil]-2-oxobencimidazol-1-carboxamida; 25 clorhidrato

[0365] Se siguió el procedimiento proporcionado en el Ejemplo 155 usando la (piperidin-4-ilmetil)-amida del ácido 3-ciclopropil-2-oxo-2,3-dihidrobencimidazol-1-carboxílico y 2-bromo-3'-metoxiacetofenona como reactivo, en lugar de la (piperidin-4-ilmetil)-amida del ácido 3-isopropil-2-oxo-2,3-dihidrobencimidazol-1-carboxílico y 2-bromo-4'- 30 fluoroacetofenona, para dar el compuesto del título.

[0366] RMN-¹H (CDCl₃, 200 MHz) δ 8,95 (m, 1H), 8,25 (m, 1H), 7,35 - 7,2 (m, 4H), 7,0 (m, 2H), 6,85 (m, 1H), 4,85 (m, 1H), 3,95 (s, 3H), 3,35 (m, 3H), 2,95 (m, 2H), 2,6 (m, 2H), 2,45 (m, 1H), 2,2 (m, 1H), 1,9 (m, 2H), 1,85 (m, 1H), 1,5 (m, 2H), 1,3 - 1,0 (m, 4H)

35

EJEMPLO 158

[1-(4-fluorofenil)-2-[4-[[2-oxo-3-propan-2-ilbencimidazol-1-carbonil]amino]metil]piperidin-1-ium-1-il]etil] 40 clorhidrato

[0367] Se siguió el procedimiento proporcionado en el Ejemplo 145 usando la N-[[1-[2-(4-fluorofenil)-2-hidroxietil]piperidin-4-il]metil]-2-oxo-3-propan-2-ilbencimidazol-1-carboxamida del Ejemplo 155 como reactivo, en lugar de la 3-ciclopropil-N-[[1-(3-hidroxi-3-fenilpropil)piperidin-4-il]metil]-2-oxobencimidazol-1-carboxamida, para dar el compuesto del título.

45

[0368] RMN-¹H (CDCl₃, 500 MHz) δ 8,97 (m, 1H), 8,26 (m, 1H), 7,37 (m, 2H), 7,18 (m, 3H), 7,05 (m, 2H), 5,82 (m, 1H), 5,00 (m, 1H), 4,72 (m, 1H), 3,35 (m, 2H), 3,15 - 2,95 (m, 2H), 2,71 (m, 1H), 2,62 (m, 1H), 2,26 (m, 2H), 1,95 (m, 1H), 1,85 (m, 2H), 1,70 (m, 2H), 1,58 (m, 6H)

50 EJEMPLO 159

[1-(3-metoxifenil)-2-[4-[[2-oxo-3-propan-2-ilbencimidazol-1-carbonil]amino]metil]piperidin-1-ium-1-il]etil] 40 clorhidrato

55 **[0369]** Se siguió el procedimiento proporcionado en el Ejemplo 145 usando la N-[[1-[2-hidroxi-2-(3-metoxifenil)etil]piperidin-1-ium-4-il]metil]-2-oxo-3-propan-2-ilbencimidazol-1-carboxamida del Ejemplo 156 como reactivo, en lugar de la 3-ciclopropil-N-[[1-(3-hidroxi-3-fenilpropil)piperidin-4-il]metil]-2-oxobencimidazol-1-carboxamida, para dar el compuesto del título.

[0370] RMN-¹H (CDCl₃, 200 MHz) δ 9,05 (m, 1H), 8,25 (m, 1H), 7,35 - 7,1 (m, 4H), 7,0 - 6,85 (m, 3H), 5,9 (m, 1H), 4,7 (m, 1H), 3,8 (s, 3H), 3,5 - 3,1 (m, 4H), 2,8 (m, 1H), 2,5 (m, 2H), 2,1 - 1,85 (m, 6H), 1,6 (m, 6H)

EJEMPLO 160

5

[[2-[4-[[[3-ciclopropil-2-oxobencimidazol-1-carbonil]amino]metil]piperidin-1-ium-1-il]-1-(3-metoxifenil)etil] carbamato; clorhidrato

[0371] Se siguió el procedimiento proporcionado en el Ejemplo 145 usando la 3-ciclopropil-N-[[1-[2-hidroxi-2-(3-metoxifenil)etil]piperidin-1-ium-4-il]metil]-2-oxobencimidazol-1-carboxamida del Ejemplo 157 como reactivo, en lugar de la 3-ciclopropil-N-[[1-(3-hidroxi-3-fenilpropil)piperidin-4-il]metil]-2-oxobencimidazol-1-carboxamida, para dar el compuesto del título.

[0372] RMN-¹H (CDCl₃, 200 MHz) δ 9,0 (m, 1H), 8,2 (m, 1H), 7,4 - 7,2 (m, 4H), 7,05 - 6,9 (m, 3H), 5,95 (m, 1H), 3,85 (s, 3H), 3,6 - 3,4 (m, 3H), 2,95 (m, 2H), 2,7 (m, 2H), 2,2 - 1,8 (m, 5H), 1,7 (m, 2H), 1,4 - 1,0 (m, 4H)

EJEMPLO 161: actividad mejoradora del vaciado gástrico

[0373] Se dejaron en ayunas ratones macho de la cepa ICR CD (peso corporal, 25 - 30 g; 8 ratones por grupo) durante 24 h pero se les dejó acceso libre al agua hasta 3 horas antes de la prueba.

[0374] Los compuestos que se van a ensayar para promover la motilidad GI fueron inyectados intraperitonealmente o administrados oralmente 30 min o 60 min antes de la administración de la comida con rojo de fenol. Quince (15) min después de la administración de una comida de prueba (0,5% de rojo de fenol en una disolución de metil celulosa al 1,5%), los ratones se sacrificaron y se extrajo el estómago (píloro ~ cardias) y se recogió en un vial. El estómago se homogeneizó con su contenido en NaOH 0,1 N y la mezcla se centrifugó (700 * g) durante 20 min. Se añadieron 2,5 ml del sobrenadante a 0,25 ml de una disolución de ácido tricloroacético (20% p/v) para precipitar las proteínas. Después de una centrifugación (2600 * g) durante 20 min, se añadieron 0,5 ml del sobrenadante a 0,25 ml de NaOH 1 N. La mezcla se homogeneizó y se leyó su absorbancia (Abs) a 560 nm.

30

[0375] En cada experimento se sacrificó un grupo inmediatamente después de la administración de la comida de prueba, y se consideró como un estándar (vaciado del 0%). El vaciado gástrico (GE) en el período de 15 min se calculó según la siguiente fórmula.

35

$$\text{GE (\%)} = (1 - \text{Abs}_{\text{prueba}} / \text{Abs}_{\text{estándar}}) \times 100$$

$$\text{Aumento (\%)} = (\% \text{ de GE}_{\text{prueba}} - \% \text{ de GE}_{\text{vehículo}}) / \% \text{ de GE}_{\text{vehículo}} * 100$$

[0376] Según se muestra en la Tabla 1, la mayoría de los compuestos de esta invención mostraron un potente efecto mejorador del vaciado gástrico a una dosis de 3 mg/kg.

40

[0377] Como resulta claro a partir del resultado experimental anterior, los compuestos de la fórmula estructural (I) y sus sales farmacéuticamente útiles tienen una excelente actividad mejoradora de la motilidad gastrointestinal, y por lo tanto son útiles para tratar las enfermedades del tracto gastrointestinal tales como síndrome de intestino irritable (IBS), específicamente el IBS con predominio de estreñimiento, y alteraciones de la motilidad gástrica.

45

[0378] La 5-hidroxitriptamina (5-HT) liberada por las células enterocromafines regulan la función gastrointestinal tanto de una forma excitadora como inhibidora. La actividad mejoradora de la motilidad gastrointestinal es característica del agonismo de los receptores de la 5-HT₄. Los agonistas del receptor de la 5-HT₄ pueden estimular una mayor o menor motilidad del intestino, mientras que los antagonistas de la 5-HT₄ inhiben una motilidad intestinal aumentada por los agonistas de la 5-HT₄.

50

[0379] Los compuestos de la fórmula estructural (I) tienen una actividad de unión al receptor de la 5-HT₄ y estimulan la motilidad del intestino (véase la Tabla 1). Por lo tanto, se cree que la mejora en la motilidad intestinal por parte de los compuestos de la fórmula estructural (I) está mediada por un agonismo sobre los receptores de la 5-HT₄.

55

ES 2 428 101 T3

Tabla 1: actividad mejoradora del vaciado gástrico (3,0 mg/kg i. p.)

Ejemplo	% de aumento	Ejemplo	% de aumento
2	42,6%	56	134,7%
3	71,1%	57	29,0%
4	74,1%	58	48,3%
5	76,1%	59	48,0%
8	51,6%	60	14,2%
9	55,8%	61	44,3%
13	14,0%	62	17,9%
15	78,7%	63	24,4%
16	53,6%	64	7,3%
17	22,1%	65	93,1%
23	55,8%	66	84,1%
24	71,1%	68	52,9
27	48,5%	70	67,5%
29	61,3%	71	63,7%
31	79,3%	72	48,1%
32	40,0%	74	46,7%
33	1152%	83	42,5%
35	105,5%	88	44,1%
36	55,2%	89	45,3%
37	70,7%	96	105,0%
38	49,1%	97	71,4%
39	40,0%	98	63,6%
40	51,6%	99	47,5%
41	24,3%	100	46,1%
42	42,7%	103	88,8%
43	46,1%	104	81,0%
45	51,4%	11	37,2%
46	45,9%	121	46,8%
47	25,9%	122	6,8%
48	3,5%	123	56,8%
49	17,8%	124	45,6%
50	3,9%	126	93,3%
51	122,1%	127	11,3%

52	131,0%	129	5,4%
53	28,4%	135	90,3%
54	89,2%	136	64,1%
55	66,7%	146	83,0%

[0380] La hipersensibilidad a la distensión colorrectal es habitual en los pacientes con IBS y puede ser responsable del principal síntoma de dolor visceral. Se han desarrollado modelos animales tanto inflamatorios como no inflamatorios de hiperalgesia visceral frente a la distensión, como se describirá en los Ejemplos 162 y 163, 5 respectivamente, para investigar el efecto de un compuesto sobre el dolor visceral en el IBS.

EJEMPLO 162: ensayo de hipersensibilidad colorrectal inducida por TNBS

[0381] Se prepararon quirúrgicamente ratas Wistar (peso corporal, 200 - 225 g; 8 - 10 ratas por grupo) para un registro electromiográfico con una técnica descrita previamente (Morteau y col., Dig Dis Sci, 1994, 39 (6): 1239 - 1248). Después de una laparotomía, se implantaron tres grupos de tres electrodos en los músculos estriados del abdomen. Los electrodos se exteriorizaron en la espalda y en el cuello, y estaban protegidos por un tubo de vidrio fijado a la piel.

15 **[0382]** Se realizó una distensión colorrectal (CRD) con un globo inflado mediante etapas de 5 min de 15 mm de Hg, desde 0 hasta 60 mm de Hg, conectando el globo a un baróstato computerizado. Las ratas se sometieron a una CRD 1 día antes (condición basal) y 3 días después de la administración intrarrectal de ácido trinitrobencensulfónico (TNBS 80 mg/kg por vía intrarrectal). Se monitorizaron de forma continua la presión en el colon y el volumen del globo con un registrador potenciométrico (L6514, Linseis, Selb, Alemania) con una velocidad
20 del papel de 1 cm · min⁻¹.

[0383] Cinco días después de la administración del TNBS, las ratas se trataron con el artículo de prueba o con su vehículo (carboximetil celulosa al 0,5%, 1 ml po) una hora antes de la distensión. Se determinó el número de brotes de picos que se corresponden con las contracciones abdominales en periodos de 5 min. Los valores se
25 expresan como las medias ± SEM. El análisis estadístico se realizó usando la prueba de la "t" de Student y el criterio de significación estadística era $p < 0,05$.

[0384] La Tabla 2 resume el resultado de la actividad del compuesto obtenido en el Ejemplo 68 como compuesto de prueba en el modelo de hipersensibilidad colorrectal inducida por TNBS. Se observan unas
30 disminuciones significativas en la contracción abdominal a 10 mg/kg y 30 mg/kg del compuesto de prueba. Este resultado demuestra que el compuesto según una forma de realización de la presente invención tiene una actividad reductora del dolor visceral en el modelo preclínico de rata.

Tabla 2: efecto de un compuesto de prueba sobre la hipersensibilidad colorrectal inducida por TNBS en ratas

	Número de contracciones abdominales / 5 min				
	0 mm de Hg ^{a)}	15 mm de Hg ^{a)}	30 mm de Hg ^{a)}	45 mm de Hg ^{a)}	60 mm de Hg ^{a)}
Vehículo	1,1 ± 0,6	5,3 ± 1,6	14,0 ± 2,9	25,7 ± 2,9	30,7 ± 2,7
TNBS + Vehículo	3,2 ± 1,1	13,3 ± 1,6	27,5 ± 4,0	39,0 ± 5,2	45,5 ± 4,7
TNBS + compuesto de prueba (10 mg/kg, po)	4,7 ± 1,2	14,7 ± 2,5	19,9* ± 2,5	31,0 ± 3,9	37,1 ± 6,0
TNBS + compuesto de prueba (30 mg/kg, po)	2,1 ± 0,7	7,3* ± 1,8	15,3* ± 3,0	21,4* ± 2,1	28,3* ± 3,1

^{a)} Presión de distensión
* p < 0,05 significativamente diferente de "TNBS + Vehículo"

EJEMPLO 163: ensayo de hipersensibilidad colorrectal inducida por PRS (estrés parcial moderado)

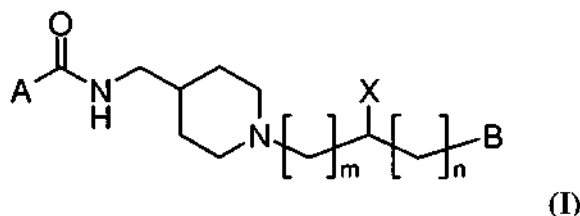
- 5 **[0385]** Se prepararon ratas Wistar hembra adultas (peso corporal, 225 - 250 g; 6 - 7 ratas por grupo) para una electromiografía. Después de de la anestesia se implantaron tres pares de electrodos de cable de nicromo bilateralmente en los músculos estriados a 3 cm lateralmente de la línea media. Los extremos libres de los electrodos se exteriorizaron en la espalda y en el cuello, y se protegieron mediante un tubo de vidrio fijado a la piel.
- 10 **[0386]** Se realizó un PRS, un estrés relativamente suave, según se describió previamente en Bradesi S, Eutamene H, Garcia-Villar R, Fioramonti J, Bueno L; 'Acute and chronic stress differently affect visceral sensitivity to rectal distension in female rats.' *Neurogastroenterol. Mot.* (2002) 14, 75 - 82.
- 15 **[0387]** Las ratas se colocaron en un túnel de plástico, en el que no se les permitía moverse ni escapar, varios días antes de la distensión colorrectal (CRD). El globo, conectado a un baróstato, se infló progresivamente en etapas de 15 mm de Hg, de 0, 15, 30, 45 y 60 mm de Hg, durando cada etapa de hinchamiento 5 min. Para determinar el efecto antinociceptivo de un compuesto de prueba sobre la hipersensibilidad visceral inducida por PRS, el compuesto de prueba o el vehículo (CMC al 0,5%) se administró por vía oral (PO), 1 h 15 min después de iniciar el PRS. Tres horas antes y 15 min después de la sesión de estrés se realizó una CRD.
- 20 **[0388]** Se determinó el número de brotes de picos que se corresponden con las contracciones abdominales en periodos de 5 min para cada volumen de distensión. Se monitorizaron de forma continua la presión del colon y el volumen de globo con un registrador potenciométrico (L6514, Linseis, Selb, Alemania). Los valores se expresan como las medias ± SEM.
- 25 **[0389]** El análisis estadístico se realizó mediante un análisis de la varianza (ANOVA) seguido de una prueba de Dunnett. Se consideró significativa una p < 0,05.
- 30 **[0390]** La Tabla 3 resume los resultados de la actividad del compuesto obtenido en el Ejemplo 68 como compuesto de ensayo en el modelo de hipersensibilidad colorrectal inducida por PRS. Se observaron unas disminuciones significativas en las contracciones abdominales a 30 mg/kg. Este resultado demuestra que el compuesto según una forma de realización de la presente invención tiene una actividad reductora del dolor visceral.

Tabla 3: efecto de un compuesto de prueba sobre la hipersensibilidad colorrectal inducida por PRS en ratas

	Número de contracciones abdominales / 5 min				
	0 mm de Hg ^{a)}	15 mm de Hg ^{a)}	30 mm de Hg ^{a)}	45 mm de Hg ^{a)}	60 mm de Hg ^{a)}
Vehículo	0,7 ± 0,3	3,7 ± 1,4	13,3 ± 2,2	18,8 ± 4,1	23,3 ± 3,9
PRS + Vehículo	2,0 ± 0,8	7,0 ± 3,1	33,2 ± 7,9	54,2 ± 6,5	57,8 ± 6,3
PRS + compuesto de prueba (30 mg/kg, po)	4,9 ± 1,1	2,7 ± 0,9	11,9* ± 2,3	35,3* ± 5,3	46,0 ± 3,3
^{a)} Presión de distensión * p < 0,05 en comparación con "PRS + vehículo"					

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de piperidina seleccionado de entre los compuestos de fórmula estructural (I):



5

y sales farmacéuticamente aceptables del mismo; en la que

m es un número entero de 1 ó 2;

10

n es un número entero de 0 a 2;

A se elige de entre un grupo fenilo y un grupo bencimidazol, en la que el grupo fenilo está sustituido con uno o más grupos elegidos independientemente de entre hidrógeno, un grupo alquilo C1-C6 lineal o ramificado, un grupo alcoxi C1-C6 lineal o ramificado, un grupo amino, y un halógeno, y el grupo bencimidazol grupo está sustituido con uno o más grupos elegidos independientemente de entre hidrógeno, un grupo alquilo C1-C6 lineal o ramificado, un grupo alcoxi C1-C6 lineal o ramificado, un grupo alquilo cíclico C3-C7, un grupo amino, un halógeno y un grupo oxo;

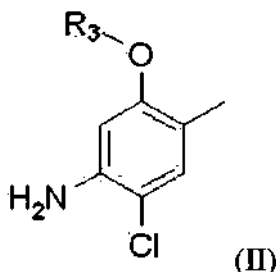
X es un hidroxilo o OCONR_1R_2 en la que R_1 y R_2 se eligen independientemente de entre hidrógeno, un grupo alquilo C1-C6 lineal o ramificado, un grupo bencilo, y un compuesto cíclico o heterocíclico de 5 a 7 miembros que está sustituido con uno o más grupos elegidos independientemente de entre un alquilo C1 a C6, y R_1 y R_2 forman un anillo heterocíclico de 5 a 7 miembros junto con un átomo de nitrógeno al que están unidos; y

B se elige de entre un grupo fenilo, un grupo fenoxi, un grupo tienilo y un grupo naftilo, en la que el grupo fenilo, el grupo fenoxi, el grupo tienilo el grupo o naftilo están sustituidos con uno o más grupos elegidos independientemente de entre hidrógeno, halógeno, nitro, ciano, metansulfonilo, trifluorometilo, trifluorometoxi, difluorometoxi, fenilo, un grupo alquilo C1-C6 lineal o ramificado y un grupo alcoxi C1-C6 lineal o ramificado.

2. El compuesto de piperidina según la reivindicación 1, en el que el sustituyente A es un grupo fenilo sustituido con uno o más grupos elegidos independientemente de entre hidrógeno, un grupo alquilo C1-C6 lineal o ramificado, un grupo alcoxi C1-C6 lineal o ramificado, un grupo amino y un halógeno.

3. El compuesto de piperidina según la reivindicación 2, en el que el sustituyente A está representado por la fórmula estructural (II):

35

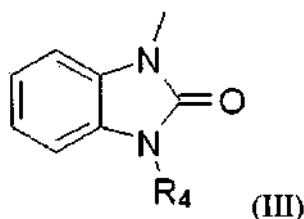


en la que R_3 es un grupo alquilo C1 a C6 lineal o ramificado.

4. El compuesto de piperidina según la reivindicación 1, en el que el sustituyente A es un grupo bencimidazol sustituido con uno o más grupos idénticos o diferentes elegidos independientemente de entre el grupo

que consiste en hidrógeno, un grupo alquilo C1-C6 lineal o ramificado, un grupo alcoxi C1-C6 lineal o ramificado, un grupo alquilo cíclico C3-C7, un grupo amino, un halógeno y un grupo oxo.

5. El compuesto de piperidina según la reivindicación 4, en el que el sustituyente A está representado por la fórmula estructural (III):



en la que R₄ es un grupo alquilo C1-C6 lineal o ramificado o un grupo alquilo cíclico C3-C7.

10

6. El compuesto de piperidina según la Reivindicación 3, en el que dicho compuesto se elige de entre el grupo que consiste en 4-amino-5-cloro-N-[[1-(2-hidroxi-2-feniletíl)piperidin-4-il]metil]-2-metoxibenzamida;

4-amino-5-cloro-N-[[1-[2-(4-fluorofenil)-2-hidroxietyl]piperidin-4-il]metil]-2-metoxibenzamida : clorhidrato;

15

4-amino-5-cloro-N-[[1-[2-hidroxi-2-(4-metilfenil)etyl]piperidin-4-il]metil]-2-metoxibenzamida : clorhidrato;

4-amino-5-cloro-N-[[1-[2-hidroxi-2-(4-metoxifenil)etyl]piperidin-4-il]metil]-2-metoxibenzamida : clorhidrato;

20

4-amino-5-cloro-N-[[1-[2-(4-clorofenil)-2-hidroxietyl]piperidin-4-il]metil]-2-metoxibenzamida : clorhidrato;

4-amino-5-cloro-N-[[1-[2-(3,4-diclorofenil)-2-hidroxietyl]piperidin-4-il]metil]-2-metoxibenzamida : clorhidrato;

4-amino-5-cloro-N-[[1-[2-hidroxi-2-[4-(trifluorometil)fenil]etyl]piperidin-4-il]metil]-2-metoxibenzamida : clorhidrato;

25

4-amino-5-cloro-N-[[1-[2-(3,4-difluorofenil)-2-hidroxietyl]piperidin-4-il]metil]-2-metoxibenzamida : clorhidrato;

[2-[4-[[4-amino-5-cloro-2-metoxibenzoil)amino]metil]piperidin-1-il]-1-feniletíl] carbamato : clorhidrato;

30

[2-[4-[[4-amino-5-cloro-2-metoxibenzoil)amino]metil]piperidin-1-il]-1-(4-fluorofenil)etyl] carbamato : clorhidrato;

[2-[4-[[4-amino-5-cloro-2-metoxibenzoil)amino]metil]piperidin-1-il]-1-(3,4-diclorofenil)etyl] carbamato : clorhidrato;

[2-[4-[[4-amino-5-cloro-2-metoxibenzoil)amino]metil]piperidin-1-il]-1-(3,4-difluorofenil)etyl] carbamato : clorhidrato;

35

[2-[4-[[4-amino-5-cloro-2-metoxibenzoil)amino]metil]piperidin-1-il]-1-[4-(trifluorometil)fenil]etyl] carbamato : clorhidrato;

4-amino-5-cloro-N-[[1-(3-hidroxi-3-fenilpropil)piperidin-4-il]metil]-2-metoxibenzamida : clorhidrato;

40

4-amino-5-cloro-N-[[1-[3-(4-fluorofenil)-3-hidroxi-propil]piperidin-4-il]metil]-2-metoxibenzamida : clorhidrato;

4-amino-5-cloro-N-[[1-[3-(3,4-diclorofenil)-3-hidroxi-propil]piperidin-4-il]metil]-2-metoxibenzamida : clorhidrato;

4-amino-5-cloro-N-[[1-(3-hidroxi-3-tiofen-2-il-propil)piperidin-4-il]metil]-2-metoxibenzamida : clorhidrato;

45

4-amino-5-cloro-N-[[1-[4-(4-fluorofenil)-3-hidroxi-butil]piperidin-4-il]metil]-2-metoxibenzamida : clorhidrato;

4-amino-5-cloro-N-[[1-[5-(4-fluorofenil)-3-hidroxi-pentil]piperidin-4-il]metil]-2-metoxibenzamida : clorhidrato;

50

[3-[4-[[4-amino-5-cloro-2-metoxibenzoil)amino]metil]piperidin-1-il]-1-(4-clorofenil)propil] carbamato : clorhidrato;

- [4-[4-[[4-amino-5-cloro-2-metoxibenzoil)amino]metil]piperidin-1-il]-1-(4-fluorofenil)butan-2-il] carbamato : clorhidrato;
- [1-[4-[[4-amino-5-cloro-2-metoxibenzoil)amino]metil]piperidin-1-il]-5-(4-fluorofenil)pentan-3-il] carbamato : clorhidrato;
- 5 4-amino-5-cloro-N-[[1-(2-hidroxi-3-fenoxipropil)piperidin-4-il]metil]-2-metoxibenzamida : clorhidrato;
- 4-amino-5-cloro-N-[[1-[3-(4-clorofenoxi)-2-hidroxiopropil]piperidin-4-il]metil]-2-metoxibenzamida : clorhidrato;
- 4-amino-5-cloro-N-[[1-[2-hidroxi-3-[4-(trifluorometil)fenoxi]propil]piperidin-4-il]metil]-2-metoxibenzamida : clorhidrato;
- 10 [1-[4-[[4-amino-5-cloro-2-metoxibenzoil)amino]metil]piperidin-1-il]-3-fenoxipropan-2-il] carbamato : clorhidrato;
- [1-[4-[[4-amino-5-cloro-2-metoxibenzoil)amino]metil]piperidin-1-il]-3-(4-fluorofenoxi)propan-2-il] 3,5-dimetilpiperidina-1-carboxilato : clorhidrato;
- 15 [1-[4-[[4-amino-5-cloro-2-metoxibenzoil)amino]metil]piperidin-1-il]-3-(4-metoxifenoxi)propan-2-il] carbamato: clorhidrato;
- [1-[4-[[4-amino-5-cloro-2-metoxibenzoil)amino]metil]piperidin-1-il]-3-(2,3-diclorofenoxi)propan-2-il] azepano-1-carboxilato : clorhidrato;
- 20 4-amino-5-cloro-N-[[1-[(2S)-2-hidroxi-2-feniletil]piperidin-4-il]metil]-2-metoxibenzamida;
- 4-amino-5-cloro-N-[[1-[(2R)-2-hidroxi-2-feniletil]piperidin-4-il]metil]-2-metoxibenzamida;
- 25 4-amino-5-cloro-N-[[1-[3-(4-clorofenil)-3-hidroxiopropil]piperidin-4-il]metil]-2-metoxibenzamida; [3-[4-[[4-amino-5-cloro-2-metoxibenzoil)amino]metil]piperidin-1-il]-1-(4-fluorofenil)propil] carbamato;
- (R)-[3-[4-[[4-amino-5-cloro-2-metoxibenzoil)amino]metil]piperidin-1-il]-1-(4-fluorofenil)propil] carbamato;
- 30 (S)-[3-[4-[[4-amino-5-cloro-2-metoxibenzoil)amino]metil]piperidin-1-il]-1-(4-fluorofenil)propil] carbamato;
- 4-amino-5-cloro-N-[[1-[2-hidroxi-3-(4-metoxifenoxi)propil]piperidin-4-il]metil]-2-metoxibenzamida;
- 35 [1-[4-[[4-amino-5-cloro-2-metoxibenzoil)amino]metil]piperidin-1-il]-3-fenoxipropan-2-il] piperidina-1-carboxilato; y 4-amino-5-cloro-N-[[1-[3-(2,5-diclorofenoxi)-2-hidroxiopropil]piperidin-4-il]metil]-2-metoxibenzamida.
7. El compuesto de piperidina según la Reivindicación 5, en la que el compuesto se elige de entre el
- 40 grupo que consiste en [1-(2-metilfenoxi)-3-[4-[[2-oxo-3-propan-2-ilbencimidazol-1-carbonil)amino]metil]piperidin-1-il]propan-2-il] carbamato;
- N-[[1-[2-hidroxi-3-(4-nitrofenoxi)propil]piperidin-4-il]metil]-2-oxo-3-propan-2-ilbencimidazol-1-carboxamida : clorhidrato;
- 45 N-[[1-[2-hidroxi-3-(4-metoxifenoxi)propil]piperidin-4-il]metil]-2-oxo-3-propan-2-ilbencimidazol-1-carboxamida : clorhidrato;
- N-[[1-[3-(4-fluorofenoxi)-2-hidroxiopropil]piperidin-4-il]metil]-3-metil-2-oxobencimidazol-1-carboxamida : clorhidrato;
- 50 3-etil-N-[[1-[2-hidroxi-3-(4-metoxifenoxi)propil]piperidin-4-il]metil]-2-oxobencimidazol-1-carboxamida : clorhidrato;
- [1-[4-[[2-oxo-3-propan-2-ilbencimidazol-1-carbonil)amino]metil]piperidin-1-il]-3-fenoxipropan-2-il] carbamato: clorhidrato;
- 55 [1-(4-fluorofenoxi)-3-[4-[[2-oxo-3-propan-2-ilbencimidazol-1-carbonil)amino]metil]piperidin-1-il]propan-2-il] carbamato : clorhidrato;
- [1-(4-metoxifenoxi)-3-[4-[[3-metil-2-oxobencimidazol-1-carbonil)amino]metil]piperidin-1-ium-1-il]propan-2-il]

carbamato : clorhidrato;

[1-[4-[[3-etil-2-oxobencimidazol-1-carbonil)amino]metil]piperidin-1-il]-3-fenoxipropan-2-il] carbamato : clorhidrato;

5 [1-(4-clorofenoxi)-3-[4-[[3-etil-2-oxobencimidazol-1-carbonil)amino]metil]piperidin-1-il]propan-2-il] carbamato : clorhidrato;

3-ciclopropil-N-[[1-(3-hidroxi-3-fenilpropil)piperidin-4-il]metil]-2-oxobencimidazol-1-carboxamida : clorhidrato;

10 3-ciclopropil-N-[[1-[3-(4-fluorofenil)-3-hidroxi-propil]piperidin-1-ium-4-il]metil]-2-oxobencimidazol-1-carboxamida : clorhidrato;

[3-[4-[[3-ciclopropil-2-oxobencimidazol-1-carbonil)amino]metil]piperidin-1-ium-1-il]-1-fenilpropil] carbamato : clorhidrato;

15 [1-(4-fluorofenil)-3-[4-[[2-oxo-3-propan-2-ilbencimidazol-1-carbonil)amino]metil]piperidin-1-ium-1-il]propil] carbamato : clorhidrato;

[1-(4-metoxifenil)-3-[4-[[2-oxo-3-propan-2-ilbencimidazol-1-carbonil)amino]metil]piperidin-1-ium-1-il]propil] carbamato : clorhidrato;

N-[[1-[2-(4-fluorofenil)-2-hidroxietil]piperidin-4-il]metil]-2-oxo-3-propan-2-ilbencimidazol-1-carboxamida : clorhidrato;

[1-(4-fluorofenil)-2-[4-[[2-oxo-3-propan-2-ilbencimidazol-1-carbonil)amino]metil]piperidin-1-ium-1-il]etil] carbamato : clorhidrato;

[[2-[4-[[3-ciclopropil-2-oxobencimidazol-1-carbonil)amino]metil]piperidin-1-ium-1-il]-1-(3-metoxifenil)etil] carbamato : clorhidrato;

30 [1-[4-[[3-metil-2-oxobencimidazol-1-carbonil)amino]metil]piperidin-1-il]-3-fenoxipropan-2-il] carbamato;

N-[[1-(2-hidroxi-3-fenoxipropil)piperidin-4-il]metil]-2-oxo-3-propan-2-ilbencimidazol-1-carboxamida; y

[3-[4-[[2-oxo-3-propan-2-ilbencimidazol-1-carbonil)amino]metil]piperidin-1-il]-1-fenilpropil] carbamato.

35 8. Una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz del compuesto de piperidina de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

9. Una composición farmacéutica para tratar una enfermedad gastrointestinal en un mamífero, que comprende la administración de una cantidad eficaz del compuesto de piperidina de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7 o de una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

10. La composición farmacéutica para el uso de la Reivindicación 9, en la que la enfermedad gastrointestinal comprende al menos una alteración elegida de entre síndrome de intestino irritable (IBS), alteraciones de la motilidad gástrica, estreñimiento y dolor visceral.

11. Un uso del compuesto de piperidina de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7 o de una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para la preparación de una composición farmacéutica para prevenir o tratar una enfermedad gastrointestinal.

50 12. El uso de la Reivindicación 11, en la que la enfermedad gastrointestinal comprende al menos una alteración elegida de entre síndrome de intestino irritable (IBS), alteraciones de la motilidad gástrica, estreñimiento y dolor visceral.