

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 571 335**

51 Int. Cl.:

C07D 401/12 (2006.01)

C07D 405/14 (2006.01)

C07D 417/12 (2006.01)

C07D 417/14 (2006.01)

A61K 31/4439 (2006.01)

A61P 37/08 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **27.09.2011 E 11761383 (6)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **10.02.2016 EP 2621916**

54 Título: **Derivados de benzazol como ligandos del receptor de la histamina H4**

30 Prioridad:

27.09.2010 EP 10306038

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

24.05.2016

73 Titular/es:

**BIOPROJET (100.0%)
30, rue des Francs-Bourgeois
75003 Paris, FR**

72 Inventor/es:

**BERREBI-BERTRAND, ISABELLE;
BILLOT, XAVIER;
CALMELS, THIERRY;
CAPET, MARC;
DANVY, DENIS;
KRIEF, STÉPHANE;
LABEEUW, OLIVIER;
LECOMTE, JEANNE-MARIE;
LEVOIN, NICOLAS;
LIGNEAU, XAVIER;
ROBERT, PHILIPPE y
SCHWARTZ, JEAN-CHARLES**

74 Agente/Representante:

PONTI SALES, Adelaida

ES 2 571 335 T3

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

DESCRIPCIÓN

Derivados de benzazol como ligandos del receptor de la histamina H4

5 **[0001]** La presente solicitud de patente se refiere a nuevos ligandos del receptor H4, a su procedimiento de preparación y a su uso terapéutico.

10 **[0002]** Hasta fechas recientes se pensaba que las acciones proinflamatorias de la histamina estaban mediadas esencialmente por el receptor H1 y los antagonistas del receptor H1 han encontrado grandes aplicaciones terapéuticas en manifestaciones alérgicas como shock anafiláctico, rinitis alérgica, dermatitis, prurito, etc.

15 **[0003]** Sin embargo estos fármacos previenen esencialmente la aparición de síntomas importantes de estas manifestaciones sin modificar claramente el desarrollo progresivo del proceso inflamatorio que conduce a enfermedades crónicas como el asma en las que, no obstante, la liberación de histamina desde los mastocitos podría representar un importante desencadenante (revisado en Galli y col., Nature, 2008, 454, 445).

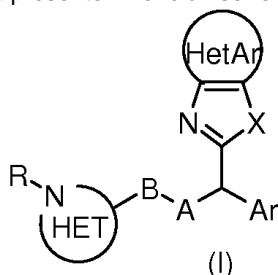
20 **[0004]** El reciente descubrimiento del receptor de la histamina H4 (H4R) ha modificado este paisaje (revisado en Thurmond y col., Nature Rev. Drug Disc., 2008, 7, 41). El H4R pertenece a la superfamilia de receptores heptahelicoidales acoplados a proteínas G y se expresa en las membranas plasmáticas de una diversidad de células inmunocompetentes/inflamatorias como, por ejemplo eosinófilos, basófilos, mastocitos o células dendríticas. El H4R tiene una función quimiotáctica, que controla la afluencia, por ejemplo, de mastocitos o eosinófilos a los sitios inflamatorios que es desencadenada por la liberación de histamina y desempeña por tanto un papel importante en el desarrollo de trastornos inflamatorios crónicos. También controla la actividad de los eosinófilos y algunas clases de linfocitos. El bloqueo del H4R por antagonistas o agonistas inversos debería constituir por tanto un nuevo enfoque terapéutico en enfermedades como asma, enfisema, rinitis alérgica, congestión nasal, bronquitis, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, dermatitis, artritis, psoriasis, colitis, etc., en las que podrían usarse en solitario o en asociación con otras clases ya usadas de medicaciones antiinflamatorias, en concreto antagonistas del receptor H1. Además del uso de antagonistas/agonistas inversos de H4R es también de interés potencial en una diversidad de enfermedades autoinmunitarias como por ejemplo diabetes tipo I, enfermedad de Crohn, esclerosis múltiple, lupus, etc. El efecto de prevención del prurito de algunos antagonistas de H4R en un modelo de roedor (Bell y col., Br J Pharmacol, 2004, 142, 374) sugiere también el uso de estos agentes en prurito, una manifestación controlada sólo de forma imperfecta por las medicaciones disponibles, en concreto los antagonistas de H1R.

35 **[0005]** El documento US2005/070550 describe benzimidazols como moduladores del receptor H4 y propone su uso para el tratamiento de la inflamación.

40 **[0006]** Los antagonistas/agonistas inversos de H4R no han conseguido todavía usos clínicos y, por tanto, existe la necesidad de compuestos que muestren una alta potencia y seguridad. En la presente solicitud se desvela una nueva clase química de ligandos de H4R.

45 **[0007]** La presente invención se refiere así a nuevos derivados de benzazoles como ligandos de receptores de H4, a su preparación y a su aplicación en el campo terapéutico.

50 **[0008]** De acuerdo con un primer objeto, la presente invención se refiere a nuevos compuestos de fórmula (I):



55 en la que:
 X representa NR' S u O;
 HetAr representa un fenilo o heteroarilo, opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de entre halógeno, OR'', alquilo, ciano, NR''R''', -COR'', -COOR'', -CONR''R''', arilo, alquilarilo;
 R representa un alquilo inferior o H
 R' representa H, alquilo inferior, alcoxialquilo o alcoxicarbonilo;
 R'', R''' idénticos o diferentes representan independientemente H o alquilo;
 HET representa un heterociclo monocíclico no aromático que contiene al menos un átomo de nitrógeno, que está unido a R;
 B representa un enlace sencillo o un grupo -CH₂-;

A representa O, NH o S;

Ar es un aromático monocíclico o policíclico o un heteroaromático monocíclico o policíclico que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más de:

· halo; azido; ciano; hidroxilo; nitro;

5 · alquilo; alcoxi; alquilsulfanilo; alquenilo; alquinilo; alqueniloxi; alquenioloxi; alqueniolsulfanilo; alquiniolsulfanilo; cicloalcoxi; cicloalquilalquilo;

10 cuya parte alquilo, alquenilo, alquinilo o cicloalquilo puede estar sustituido con uno o más de halo, hidroxilo, polihidroxilo, alcoxi, hidroxialcoxi, ciano, amino, aminoalquilo, alquilamino, dialquilamino, aminoalquilamino, aminoalquilaminocarbonilo, alcoxycarbonilamino, diarilmetilimino (donde arilo está opcionalmente sustituido con uno o más de hidroxilo o halo), cicloalquenilimino (donde cicloalquenilo está opcionalmente sustituido con uno o más de alquilo, OH), alquilsulfanilo, alquilsulfino, alquilsulfonilo, cicloalquilo, policicloalquilo, cicloalquenilo, policicloalquenilo, guanidino, alquilcarbonilguanidino, acilguanidino, cianoguanidino, alcoxycarbonilguanidino, alcoxycarbonilo, alcoxycarbonilalquilamino, alcoxycarbonilalquilocicloalquilo, alcoxycarbonilheterociclilo, aminocarbonilo, alquilaminocarbonilo, alquilcarbonilo, alquilcarbonilalcoxi, ariloxi, arilsulfanilo, arilsulfino, arilsulfonilo, heteroarilo, heterociclilo (siendo heterociclilo opcionalmente sustituido con uno o más de oxo, amino, imino), heteroariloxi, heterocicliloxi, heteroarilamino, heterocicilamino, hidrazinocarbonilo, hidroxialquilocicloalquilo, N-alquil(tioureido), ftalimido, ureido, oxocicloalquenilamino sustituido con amino, carbamimidoilheterociclilo;

15 · amino; alquilamino; alquilcarbonilo; alcoxycarbonilo; alquilsulfanilo; alquilsulfino; alquilsulfonilo; alquilsulfoniloxi cuyo alquilo puede estar sustituido con uno o más de halo;

20 · aminocarbonilo que puede estar N-sustituido con uno o dos de alquilo, arilo, arilalquilo;

· arilo; arilalquilo; ariloxi; arilalcoxi; arilalquilamino; arilalquilsulfanilo; heteroarilo; heteroariloxi

cuya parte (hetero)arilo puede estar sustituida con uno o más de amino, halo, alquilo, (poli)haloalquilo, hidroxialquilo, alcoxi, (poli)haloalcoxi, alcoxycarbonilamino, alquilcarbonilo, alquilsulfanilo, alquilsulfino, alquilsulfonilo, nitro, cianoalquilo, o fusionado con un heterociclo no aromático;

25 · heterociclilo; heterocicliloxi; heterocicilalcoxi

cuyo heterociclo puede estar sustituido con uno o más de halogenoalquilo, acilamino, aciloxi, amino, alquilo, alquilamino, dialquilamino, aminoalquilo, oxo, carbamimidoilo, halo, hidroxilo, hidroxialquilo, hidroximetilo, alcoxycarbonilo;

o

30 · fusionado con un heterociclo no aromático (opcionalmente sustituido con uno o más de halógenos) o carbociclo; así como sus enantiómeros, diastereoisómeros, mezclas de los mismos y sales farmacéuticamente aceptables, tautómeros, hidratos y solvatos.

35 **[0009]**A menos que se especifique lo contrario, los términos utilizados aquí anteriormente o en lo sucesivo tienen el significado que se les atribuye a continuación:

"Halo" o "halógeno" se refiere a un átomo de flúor, cloro, bromo o yodo.

40 **[0010]**Halogenoalquilo se refiere a un resto alquilo C1-C9 en el que uno o más átomos de hidrógeno, y se refiere en particular a perhaloalquilo.

45 **[0011]**"Perhaloalquilo" representa un resto alquilo C1-C9 en el que todos los átomos de hidrógeno están sustituidos con los mismos o diferentes átomos de halógeno, por ejemplo, -CF₃, -CHF₂, -CCl₃, -CF₂Cl, -CH₂Cl, -CHCF₂-CF₃.

[0012]"Perhaloalcoxi" representa un perhaloalquilo unido a través de un átomo de oxígeno, por ejemplo, -O-CF₃, -O-CHF₂, -O-CH₂CF₃.

50 **[0013]**"Alquilo" representa un grupo hidrocarburo alifático que puede ser lineal o ramificado que tiene de 1 a 20 átomos de carbono en la cadena a menos que se especifique lo contrario. Los grupos alquilo preferidos tienen de 1 a 12 átomos de carbono, más preferiblemente tiene de 1 a 6 átomos de carbono en la cadena; alquilo inferiores tienen de 1 a 4 átomos de carbono. Ramificado significa que uno o más grupos alquilo inferior, tales como metilo, etilo o propilo, están unidos a una cadena de alquilo lineal. Ejemplos de grupos alquilo incluyen metilo, etilo, n-propilo, i-propilo, n-butilo, t-butilo, n-pentilo, 3-pentilo, octilo, nonilo, decilo.

55 **[0014]**"Alquenilo" se refiere a un grupo hidrocarburo alifático que contiene un doble enlace carbono-carbono y que puede ser lineal o ramificado que tiene de 2 a 15 átomos de carbono en la cadena a menos que se especifique lo contrario. Los grupos alquenilo preferidos tienen de 2 a 12 átomos de carbono en la cadena; y más preferiblemente de aproximadamente 2 a 6 átomos de carbono en la cadena. Los grupos alquenilo de ejemplo incluyen etenilo, propenilo, n-butenilo, i-butenilo, 3-metilbut-2-enilo, n-pentenilo, heptenilo, octenilo, nonenilo, decenilo.

60 **[0015]**"Alquinilo" se refiere a un grupo hidrocarburo alifático que contiene un triple enlace carbono-carbono y que puede ser lineal o ramificado que tiene de 2 a 15 átomos de carbono en la cadena a menos que se especifique lo contrario. Los grupos alquinilo preferidos tienen de 2 a 12 átomos de carbono en la cadena; y más preferiblemente de 2 a 4 átomos de carbono en la cadena. Los grupos alquinilo de ejemplo incluyen etinilo, propinilo, n-butinilo, 2-butinilo, 3-metil-1-butinilo, n-pentinilo, 4,4-dimetil-2-pentinilo, heptinilo, octinilo y decinilo.

65 **[0016]**"Carbociclo" se refiere a un sistema anular de hidrocarburo no aromático monocíclico o multicíclico saturado o

insaturado de 3 a 10 átomos de carbono, preferiblemente de 4 a 10 átomos de carbono.

[0017]"Cicloalquilo" se refiere a un sistema anular de hidrocarburo no aromático monocíclico o multicíclico saturado de 3 a 10 átomos de carbono, preferiblemente de 4 a 10 átomos de carbono. Los tamaños de anillo preferidos de los anillos del sistema anular incluyen de 4 a 6 átomos de anillo. Cicloalquilos monocíclicos de ejemplo incluyen ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, y similares. Cicloalquilos multicíclicos de ejemplo incluyen 1-decalina, norbornilo, adamant-(1- o 2-)ilo.

[0018]"Ariilo" se refiere a un sistema anular de hidrocarburo aromático monocíclico o multicíclico de 6 a 14 átomos de carbono, preferiblemente de 6 a 10 átomos de carbono. Los grupos ariilo de ejemplo incluyen fenilo, naftilo, indenilo, fenantrilo, bifenilo.

[0019]Los términos "heterociclo" o "heterocíclico" se refieren a anillos mono, bi o multicíclicos no aromáticos, saturados o parcialmente insaturados estables de 3 a 14, preferiblemente 5 a 10 miembros, en los que al menos un miembro del anillo es un heteroátomo. Típicamente, los heteroátomos incluyen, pero no se limitan a, átomos de oxígeno, nitrógeno, azufre, selenio, y fósforo. Los heteroátomos preferibles son oxígeno, nitrógeno y azufre. Los heterociclos adecuados también se describen en el Handbook of Chemistry and Physics, 76a edición, CRC Press, Inc., 1995-1996, páginas 2-25 a 2-26, la descripción de la cual se incorpora aquí por referencia. Los heterocíclicos no aromáticos preferidos incluyen, pero no se limitan a oxetaniilo, tetrahidrofuranilo, dioxolanilo, tetrahidropiraniilo, dioxanilo, pirrolidinilo, piperidilo, morfolinilo, imidazolidinilo, piraniilo. Los heterociclos saturados preferidos son elegidos entre tetrahidrofuranilo, dioxolanilo, tetrahidropiraniilo, dioxanilo, pirrolidinilo, piperidilo, morfolinilo, imidazolidinilo, más preferiblemente tetrahidrofuranilo, dioxolanilo, tetrahidropiraniilo.

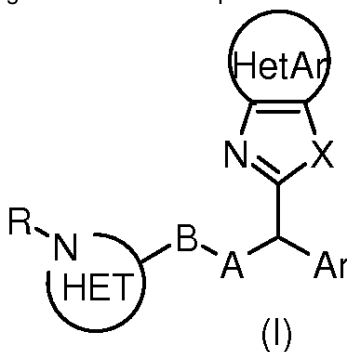
[0020]El término "heteroarilo" se refiere a un anillo mono, bi o multicíclico aromático de 5 a 14, preferiblemente de 5 a 10, miembros, en el que al menos un miembro del anillo es un heteroátomo. Los ejemplos incluyen pirrolilo, piridilo, pirazolilo, tienilo, pirimidinilo, pirazinilo, tetrazolilo, indolilo, quinolinilo, purinilo, imidazolilo, tienilo, tiazolilo, benzotiazolilo, furanilo, benzofuranilo, 1,2,4-tiadiazolilo, isotiazolilo, triazoilo, tetrazolilo, isoquinolilo, benzotienilo, isobenzofurilo, pirazolilo, carbazolilo, bencimidazolilo, isoxazolilo.

[0021]"Acilo" significa un grupo H-CO- o un grupo alquilo-CO- en el que el grupo alquilo es como se describe en el presente documento. Los acilos preferidos contienen un alquilo inferior. Los grupos acilo de ejemplo incluyen formilo, acetilo, propanoilo, 2-metilpropanoilo, butanoilo y palmitoilo.

[0022]"Alquilo", "cicloalquilo", "alquenilo", "alquinilo", "arilo", "heteroarilo", "heterociclo" se refiere también a los correspondientes "alquilenos", "cicloalquilenos", "alquenilenos", "alquinilenos", "arilenos", "heteroarilenos", "heterociclenos" que se forman por la eliminación de dos átomos de hidrógeno.

[0023]Tal como se usa en este documento, "carbamimidoilo" también se refiere a "amidino".

[0024]Un primer grupo de compuestos según la invención se puede definir como de la siguiente manera:



en la que:

X representa NR' o S;

HetAr representa un fenilo, opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de hidrógeno, halógeno, amino, alquilo;

R representa H o un alquilo inferior;

R' representa H, alquilo, alcoxilalquilo, alcoxicarbonilo;

HET representa un heterociclo no aromático de 5 o 6 miembros que contiene un átomo de nitrógeno, que está unido a R;

B representa un enlace sencillo o un grupo -CH₂-;

A representa O, NH o S;

Ar es un tienilo, fenilo o naftilo o heteroaromático de 5-6 miembros en el que el fenilo puede estar opcionalmente

sustituido con uno o más de:

· halo; azido; ciano; hidroxilo; nitro; alquilo;

· alcoxi; alquilsulfanilo; alqueno; alquensulfanilo; alquino; alquenoilo; alquenoilo; cicloalcoxi; cicloalquilalquilo

5 cuya parte alquilo, alqueno, alquino o cicloalquilo puede estar sustituida con uno o más de halo, hidroxilo, alcoxi, hidroxialcoxi, ciano, amino, aminoalquilo, alquilamino, aminoalquilamino, dialquilamino, aminoalquilaminocarbonilo, alcoxycarbonilamino, diarilmetilimino (donde arilo está sustituido opcionalmente con uno o más de hidroxilo o halo), cicloalquenoilimino (donde cicloalqueno está opcionalmente sustituido con uno o más de alquilo, OH), alquilsulfanilo, alquilsulfonilo, cicloalquilo, (poli)cicloalqueno, guanidino, alquilcarbonilguanidino, acilguanidino, alcoxycarbonilguanidino, alcoxycarbonilo, alcoxycarbonilalquilamino, alcoxycarbonilheterociclilo, aminocarbonilo, alquilaminocarbonilo, alquilcarbonilo, alquilcarbonilalcoxi, ariloxi, arilsulfonilo, heteroarilo, heterociclilo (siendo heterociclilo opcionalmente sustituido con uno o más de oxo, amino, imino), heterocicilamino, hidrazinocarbonilo, N-

alquil(tioureido), ftalimido, ureido, oxocicloalquenoilamino sustituido con amino, carbamimidoilheterociclilo;

· amino; alquilamino; alquilcarbonilo; alcoxycarbonilo; alquilsulfanilo; alquilsulfonilo; alquilsulfoniloxi

cuyo alquilo puede estar sustituido con uno o más de halo;

15 · aminocarbonilo que puede estar N-sustituido con uno o dos de alquilo, arilo, arilalquilo;

· arilo; arilalquilo; ariloxi; arilalcoxi; arilalquilsulfanilo; heteroarilo; heteroariloxi

cuya parte (hetero)arilo puede estar sustituida con uno o más de amino, halo, alquilo, (poli)haloalquilo, hidroxialquilo, alcoxi, (poli)haloalcoxi, alcoxycarbonilamino, alquilcarbonilo, alquilsulfanilo, nitro, cianoalquilo, o se fusiona con un heterociclo no aromático;

20 · heterocicililoxi; heterocicililalcoxi; heterocicililo

cuyo heterociclo puede estar sustituido con uno o más de halo, haloalquilo, acilamino, aciloxi, amino, alquilo, alquilamino, dialquilamino, aminoalquilo, oxo, carbamimidoilo, hidroxilo, hidroxialquilo;

o

· fusionado con un heterociclo no aromático (opcionalmente sustituido con uno o más de halógenos) o carbociclo;

25 así como sus enantiómeros, diastereoisómeros, mezclas de los mismos y sales farmacéuticamente aceptables, tautómeros, hidratos y solvatos.

[0025] Un grupo adicional de compuestos son los de fórmula (I) en los que:

X representa NH o S; y/o

30 HetAr representa un grupo fenilo; y/o

R representa metilo; y/o

Het representa un anillo de piperidina o pirrolidina; y/o

Het representa un anillo de piperidina; y/o

B representa un enlace sencillo; y/o

35 A representa O o NH;

Ar es un fenilo que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más de:

· halo; azido; ciano; hidroxilo; nitro; alquilo;

· alcoxi; alquilsulfanilo; alqueno; alquino; alquenoilo; alquenoilo;

40 cuya parte alquilo, alqueno o alquino pueden estar sustituida con uno o más de halo, hidroxilo, alcoxi, hidroxialcoxi, ciano, amino, alquilamino, aminoalquilamino, alquilsulfanilo, alquilsulfonilo, cicloalquilo, (poli)cicloalqueno, guanidino, acilguanidino, alcoxycarbonilguanidino, alcoxycarbonilo, alcoxycarbonilalquilamino, alcoxycarbonilheterociclilo, aminocarbonilo, alquilaminocarbonilo, alquilcarbonilo, alquilcarbonilalcoxi, ariloxi, arilsulfonilo, heteroarilo, heterociclilo, heterocicilamino, hidrazinocarbonilo, N-alquil(tioureido), ftalimido, ureido, oxocicloalquenoilamino sustituido con amino, carbamimidoilheterociclilo;

45 · amino; alquilamino; alquilcarbonilo; alcoxycarbonilo; alquilsulfanilo; alquilsulfonilo; alquilsulfoniloxi

cuyo alquilo puede estar sustituido con uno o más de halo;

· aminocarbonilo que puede estar N-sustituido con uno o dos de alquilo, arilo, arilalquilo;

· arilo; ariloxi; arilalcoxi; arilalquilsulfanilo; heteroarilo

50 cuya parte arilo puede estar sustituida con uno o más de amino, halo, alquilo, (poli)haloalquilo, hidroxialquilo, alcoxi, (poli)haloalcoxi, alcoxycarbonilamino, alquilcarbonilo, alquilsulfanilo, nitro, cianoalquilo, o está fusionado con un heterociclo no aromático;

· heterocicililoxi; heterocicililalcoxi

cuyo heterociclo puede estar sustituido con uno o más de acilamino, aciloxi, amino, alquilo, carbamimidoilo, hidroxilo, hidroxialquilo,

55 o

· fusionado con un heterociclo no aromático;

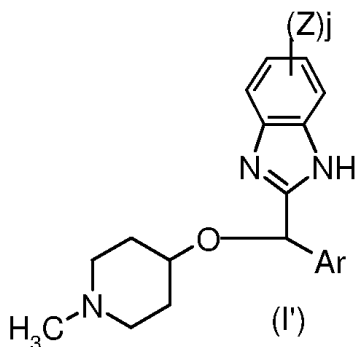
así como sus enantiómeros, diastereoisómeros, mezclas de los mismos y sales farmacéuticamente aceptables, tautómeros, hidratos y solvatos.

60 **[0026]** En particular, los compuestos de fórmula (I) se pueden elegir entre los de fórmula (I') siguientes:

65

5

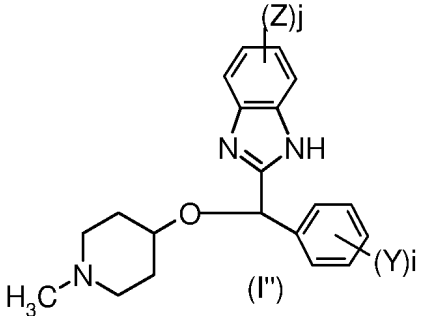
10



15 y (I'') a continuación:

20

25



30 en las que Ar se define como anteriormente; y/o
 i es 0, 1, 2, o 3, y/o
 j es 0, 1, 2, o 3, y/o
 Y se elige entre halo, hidroxilo, alquilo, perhalogenoalquilo, alcoxi, y/o
 Z se elige entre halo, hidroxilo, alquilo, alcoxi.

35 **[0027]**Más particularmente, en las fórmula (I') y (I''):
 i es 1, 2 o 3 e Y se elige entre halo, hidroxilo, alquilo, perhalogenoalquilo, alcoxi, y/o
 j es 0.

40 **[0028]**En una realización preferida, la presente invención proporciona un compuesto seleccionado del grupo que consiste en:

- 2-[(1-metilpiperidin-4-iloxi)fenilmetil]benzotiazol
- 2-[(1-metilpirrolidin-3-iloxi)fenilmetil]benzotiazol
- 2-[(4-fluorofenil)(1-metilpiperidin-4-iloxi)metil]benzotiazol
- 45 - 2-[(4-clorofenil)(1-metilpiperidin-4-iloxi)metil]benzotiazol
- 2-[(3-fluorofenil)(1-metilpiperidin-4-iloximetil]benzotiazol
- 2-[(2-fluorofenil)(1-metilpiperidin-4-iloxi)metil]benzotiazol
- 2-[(1-metilpiperidin-4-iloxi)-p-tolilmetil]benzotiazol
- 2-[(1-metilpiperidin-4-iloxi)(m-tolil)metil]benzotiazol
- 50 - (benzotiazol-2-il-fenilmetil)(1-metilpiperidin-4-il)amina
- 2-[(2,3-dihidrobenzo[1,4]dioxin-6-il)(1-metilpiperidin-4-iloxi)metil]benzotiazol
- 2-[(3-metoxifenil)(1-metilpiperidin-4-iloxi)metil]benzotiazol
- 2-[(2,4-difluorofenil)(1-metilpiperidin-4-iloxi)metil]benzotiazol
- 2-[(1-metilpiperidin-4-iloxi)tiofen-2-ilmetil]benzotiazol
- 55 - 2-[(4-metoxifenil)(1-metilpiperidin-4-iloxi)metil]benzotiazol
- 2-[(3,5-difluorofenil)(1-metilpiperidin-4-iloxi)metil]benzotiazol
- 2-[(1-metilpiperidin-4-iloxi)tiofen-3-ilmetil]benzotiazol
- 2-[(1-metilpiperidin-4-iloxi)naftalen-1-ilmetil]benzotiazol
- 2-[(1-metilpiperidin-4-iloxi)naftalen-2-ilmetil]benzotiazol
- 60 - 2-[(1-metilpiperidin-4-iloxi)(5-metil-tiofen-2-il)metil]benzotiazol
- 2-[benzo[1,3]dioxol-5-il(1-metilpiperidin-4-iloxi)metil]benzotiazol
- [(benzotiazol-2-il)(m-tolil)metil](1-metilpiperidin-4-il)amina
- 2-[(3-alliloxifenil)(1-metilpiperidin-4-iloxi)metil]benzotiazol
- 2-[(1-metilpiperidin-4-iloxi)(3-trifluorometoxifenil)metil]benzotiazol
- 65 - 2-[(1-metilpiperidin-4-iloxi)(4-trifluorometoxifenil)metil]benzotiazol
- [(benzotiazol-2-il)(3-metoxifenil)metil](1-metilpiperidin-4-il)amina

- 2-[(1-metilpiperidin-4-iloxi)(3-propoxi-fenil)metil]benzotiazol
- 2-[(3-bromo-fenil)(1-metilpiperidin-4-iloxi)metil]benzotiazol
- 2-[(1-metilpiperidin-4-iloxi)(3-fenoxi-fenil)metil]benzotiazol
- 5 - 5-metil-2-[(1-metilpiperidin-4-iloxi)fenilmetil]benzotiazol
- 2-[(1-metilpiperidin-4-iloxi)fenilmetil]-1*H*-benzimidazol
- 2-[(1-metilpiperidin-4-iloxi)(3-trifluorometilfenil)metil]benzotiazol
- 2-[(2,3-dihidrobenzofuran-5-il)(1-metilpiperidin-4-iloxi)metil]benzotiazol
- 5-fluoro-2-[(1-metilpiperidin-4-iloxi)fenilmetil]benzotiazol
- 2-[(4-fluoro-3-metilfenil)(1-metilpiperidin-4-iloxi)metil]benzotiazol
- 10 -[benzotiazol-2-il(4-fluoro-3-metil-fenil)metil](1-metilpiperidin-4-il)amina
- (benzotiazol-2-il-p-tolilmetil)(1-metilpiperidin-4-il)amina
- [(benzofuran-2-il)(benzotiazol-2-il)metil](1-metilpiperidin-4-il)amina
- 2-[(3-fluoro-5-metilfenil)(1-metilpiperidin-4-iloxi)metil]benzotiazol
- [(1*H*-benzimidazol-2-il)fenilmetil](1-metilpiperidin-4-il)amina
- 15 - 2-[(3-fluoro-5-metoxifenil)(1-metilpiperidin-4-iloxi)metil]benzotiazol
- 2-[(3-iodofenil)(1-metilpiperidin-4-iloxi)metil]benzotiazol
- [benzotiazol-2-il(3-propoxifenil)metil](1-metilpiperidin-4-il)amina
- [benzotiazol-2-il(3-fluoro-5-metoxifenil)metil](1-metilpiperidin-4-il)amina
- [benzotiazol-2-il(3-fluoro-5-metilfenil)metil](1-metilpiperidin-4-il)amina
- 20 - 2-[(3-benziloxifenil)(1-metilpiperidin-4-iloxi)metil]benzotiazol
- 2-[benzotiazol-2-il(1-metilpiperidin-4-iloxi)metil]benzotiazol
- 2-[(3-etoxifenil)(1-metilpiperidin-4-iloxi)metil]benzotiazol
- [benzotiazol-2-il(3-iodofenil)metil](1-metilpiperidin-4-il)amina
- 2-[(1-metilpiperidin-4-iloxi)(3-propoxifenil)metil]-1*H*-benzimidazol
- 25 -[(1*H*-benzimidazol-2-il)(3-propoxifenil)metil](1-metilpiperidin-4-il)amina
- 2-[(3-iodofenil)(1-metilpiperidin-4-iloxi)metil]-1*H*-benzimidazol
- (benzotiazol-2-ilpiridin-3-ilmetil)(1-metilpiperidin-4-il)amina
- 2-[bifenil-3-il(1-metilpiperidin-4-iloxi)metil]benzotiazol
- {3'-[benzotiazol-2-il(1-metilpiperidin-4-iloxi)metil]bifenil-3-il}metanol
- 30 - 2-[(3-isopropoxifenil)(1-metilpiperidin-4-iloxi)metil]benzotiazol
- [benzotiazol-2-il(3-propoxifenil)metil](1-metilpiperidin-4-il)amina
- [benzotiazol-2-il(3-propoxifenil)metil](1-metilpiperidin-4-il)amina
- [benzotiazol-2-il(1*H*-pirrol-2-il)metil](1-metilpiperidin-4-il)amina
- [(1*H*-benzimidazol-2-il)(3-trifluorometilfenil)metil](1-metilpiperidin-4-il)amina
- 35 -[(1*H*-benzimidazol-2-il)(3-trifluorometoxifenil)metil](1-metilpiperidin-4-il)amina
- [(1*H*-benzimidazol-2-il)(3-etilfenil)metil](1-metilpiperidin-4-il)amina
- 3-[benzotiazol-2-il(1-metilpiperidin-4-iloxi)metil]fenol
- 2-[(1-metilpiperidin-4-iloxi)(3-piridin-3-ilfenil)metil]benzotiazol
- [(1*H*-benzimidazol-2-il)(3-bromofenil)metil](1-metilpiperidin-4-il)amina
- 40 -[(1*H*-benzimidazol-2-il)(3-benziloxifenil)metil](1-metilpiperidin-4-il)amina
- [(1*H*-benzimidazol-2-il)(3-isopropilfenil)metil](1-metilpiperidin-4-il)amina
- [(1*H*-benzimidazol-2-il)(3-isobutoxifenil)metil](1-metilpiperidin-4-il)amina
- {(1*H*-benzimidazol-2-il)[3-(3-metilbutoxi)fenil]metil}(1-metilpiperidin-4-il)amina
- [(1*H*-benzimidazol-2-il)(3-butoxifenil)metil](1-metilpiperidin-4-il)amina
- 45 -[(1*H*-benzimidazol-2-il)(3-metoxifenil)metil](1-metilpiperidin-4-il)amina
- éster 3-[benzotiazol-2-il(1-metilpiperidin-4-iloxi)metil]fenílico del ácido trifluorometanosulfónico
- éster 3-[benzotiazol-2-il(1-metilpiperidin-4-iloxi)metil]fenílico del ácido trifluorometanosulfónico
- [(1*H*-benzimidazol-2-il)(3-ciclohexilmetoxifenil)metil](1-metilpiperidin-4-il)amina
- [(1*H*-benzimidazol-2-il)(3-fluorofenil)metil](1-metilpiperidin-4-il)amina
- 50 -[(1*H*-benzimidazol-2-il)(3-metilsulfanilfenil)metil](1-metilpiperidin-4-il)amina
- [(1*H*-benzimidazol-2-il)(3-hexilfenil)metil](1-metilpiperidin-4-il)amina
- [(1*H*-benzimidazol-2-il)(3-isopropoxifenil)metil](1-metilpiperidin-4-il)amina
- 2-[(3-bromofenil)(1-metilpiperidin-4-iloxi)metil]-1*H*-benzimidazol
- 3'-[benzotiazol-2-il(1-metilpiperidin-4-iloxi)metil]bifenil-3-ilamina
- 55 - 2-[(3-butilfenil)(1-metilpiperidin-4-iloxi)metil]benzotiazol
- 2-[bifenil-3-il(1-metilpiperidin-4-iloxi)metil]-1*H*-benzimidazol
- [benzotiazol-2-il(3-bromofenil)metil](1-metilpiperidin-4-il)amina
- [(1*H*-benzimidazol-2-il)(3-etoxifenil)metil](1-metilpiperidin-4-il)amina
- [(1*H*-benzimidazol-2-il)(*m*-tolil)metil](1-metilpiperidin-4-il)amina
- 60 -[(1*H*-benzimidazol-2-il)(3-fenoxifenil)metil](1-metilpiperidin-4-il)amina
- {3'-[(1*H*-benzimidazol-2-il)(1-metilpiperidin-4-iloxi)metil]bifenil-3-il}metanol
- 3'-[(1*H*-benzimidazol-2-il)(1-metilpiperidin-4-iloxi)metil]bifenil-3-ilamina
- [benzotiazol-2-il(3-isopropoxifenil)metil](1-metilpiperidin-4-il)amina
- 2-[(1-metilpiperidin-4-iloxi)(3-piridin-3-ilfenil)metil]-1*H*-benzimidazol
- 65 - 1-{3-[(1*H*-benzimidazol-2-il)(1-metilpiperidin-4-ilamino)metil]fenil}etanona
- [benzotiazol-2-il(3-butoxifenil)metil](1-metilpiperidin-4-il)amina

- 2-[(3-butoxifenil)(1-metilpiperidin-4-iloxi)metil]benzotiazol
- [benzotiazol-2-il(3-ciclohexilmetoxifenil)metil](1-metilpiperidin-4-il)amina
- [(1*H*-benzimidazol-2-il)bifenil-3-ilmetil](1-metilpiperidin-4-il)amina
- [(1*H*-benzimidazol-2-il)(3-pentiloxifenil)metil](1-metilpiperidin-4-il)amina
- 5 - 2-[(2'-metoxibifenil-3-il)(1-metilpiperidin-4-iloxi)metil]benzotiazol
- 2-[(1-metilpiperidin-4-iloxi)(3'-nitrobifenil-3-il)metil]benzotiazol
- {3'-[benzotiazol-2-il(1-metilpiperidin-4-iloxi)metil]bifenil-3-il}acetonitrilo
- 2-[(3'-metoxibifenil-3-il)(1-metilpiperidin-4-iloxi)metil]benzotiazol
- 2-[(4'-metoxibifenil-3-il)(1-metilpiperidin-4-iloxi)metil]benzotiazol
- 10 - [benzotiazol-2-il(3-benziloxifenil)metil](1-metilpiperidin-4-il)amina
- (benzotiazol-2-ilbifenil-3-ilmetil)(1-metilpiperidin-4-il)amina
- {(1*H*-benzimidazol-2-il)[3-(4-fluorobenziloxi)fenil]metil}(1-metilpiperidin-4-il)amina
- [(1*H*-benzimidazol-2-il)(3-benzilsulfanilfenil)metil](1-metilpiperidin-4-il)amina
- {(1*H*-benzimidazol-2-il)[3-(3-fluorobenziloxi)fenil]metil}(1-metilpiperidin-4-il)amina
- 15 - {(1*H*-benzimidazol-2-il)[3-(2-fenoxietoxi)fenil]metil}(1-metilpiperidin-4-il)amina
- [benzotiazol-2-il(3-benzilsulfanilfenil)metil](1-metilpiperidin-4-il)amina
- 1-{3'-[(1*H*-benzimidazol-2-il)(1-metilpiperidin-4-iloxi)metil]bifenil-4-il}etanona
- 2-[(3'-fluoro-bifenil-3-il)(1-metilpiperidin-4-iloxi)metil]-1*H*-benzimidazol
- 1-{3'-[(1*H*-benzimidazol-2-il)(1-metilpiperidin-4-iloxi)metil]bifenil-3-il}etanona
- 20 - [benzotiazol-2-il(3-metilsulfanilfenil)metil](1-metilpiperidin-4-il)amina
- [(3-alliloxifenil)(1*H*-benzimidazol-2-il)metil](1-metilpiperidin-4-il)amina
- {(1*H*-benzimidazol-2-il)[3-(2-fluorobenziloxi)fenil]metil}(1-metilpiperidin-4-il)amina
- 2-[(1-metilpiperidin-4-iloxi)(2'-metilsulfanilbifenil-3-il)metil]-1*H* benzimidazol
- 2-[(4'-fluorobifenil-3-il)(1-metilpiperidin-4-iloxi)metil]-1*H*-benzimidazol
- 25 - 2-[(1-metilpiperidin-4-iloxi)(3'-metilsulfanilbifenil-3-il)metil]-1*H*-benzimidazol
- 2-[(3-iodofenil)(1-metilpiperidin-4-iloxi)metil]benzotiazol
- 2-[(3-iodofenil)(1-metilpiperidin-4-iloxi)metil]benzotiazol
- 2-[(1-metilpiperidin-4-iloxi)(4'-trifluorometilbifenil-3-il)metil]-1*H*-benzimidazol
- {(1*H*-benzimidazol-2-il)[3-(tetrahidropirano-2-iloxi)fenil]metil}(1-metilpiperidin-4-il)amina
- 30 - 2-[(2'-clorobifenil-3-il)(1-metilpiperidin-4-iloxi)metil]-1*H*-benzimidazol
- 2-[(3',4'-diclorobifenil-3-il)(1-metilpiperidin-4-iloxi)metil]-1*H*-benzimidazol
- {3'-[(1*H*-benzimidazol-2-il)(1-metilpiperidin-4-iloxi)metil]bifenil-2-il}metanol
- {(1*H*-benzimidazol-2-il)[3-(4-metoxibenziloxi)fenil]metil}(1-metilpiperidin-4-il)amina
- {(1*H*-benzimidazol-2-il)[3-(3-metoxibenziloxi)fenil]metil}(1-metilpiperidin-4-il)amina
- 35 - 3-[(1*H*-benzimidazol-2-il)(1-metilpiperidin-4-ilamino)metil]fenol
- {3'-[benzotiazol-2-il(1-metilpiperidin-4-iloxi)metil]bifenil-2-il}metanol
- 2-[(1-metilpiperidin-4-iloxi)(3'-metilsulfanilbifenil-3-il)metil]benzotiazol
- {(1*H*-benzimidazol-2-il)[3-(2-metilbenziloxi)fenil]metil}(1-metilpiperidin-4-il)amina
- {(1*H*-benzimidazol-2-il)[3-(4-metilbenziloxi)fenil]metil}(1-metilpiperidin-4-il)amina
- 40 - [(1*H*-benzimidazol-2-il)(3-nitrofenil)metil](1-metilpiperidin-4-il)amina
- [(3-azidofenil)(1*H*-benzimidazol-2-il)metil](1-metilpiperidin-4-il)amina
- 2-[(3',4'-diclorobifenil-3-il)(1-metilpiperidin-4-iloxi)metil]benzotiazol
- {(1*H*-benzimidazol-2-il)[3-(2-etoxietoxi)fenil]metil}(1-metilpiperidin-4-il)amina
- 45 - [(1*H*-benzimidazol-2-il)(3-pent-4-eniloxifenil)metil](1-metilpiperidin-4-il)amina
- 2-[(4'-fluorobifenil-3-il)(1-metilpiperidin-4-iloxi)metil]benzotiazol
- 2-[(2'-fluorobifenil-3-il)(1-metilpiperidin-4-iloxi)metil]benzotiazol
- éster terc-butílico del ácido {3'-[(1*H*-benzimidazol-2-il)(1-metilpiperidin-4-iloxi)metil]bifenil-4-il}carbámico
- 2-[(3'-fluorobifenil-3-il)(1-metilpiperidin-4-iloxi)metil]benzotiazol
- 2-[(1-metilpiperidin-4-iloxi)(4'-trifluorometilbifenil-3-il)metil]benzotiazol
- 50 - 2-[(1-metilpiperidin-4-iloxi)(2',3',4'-trifluorobifenil-3-il)metil]benzotiazol
- 2-[(2'-fluorobifenil-3-il)(1-metilpiperidin-4-iloxi)metil]-1*H*-benzimidazol
- éster terc-butílico del ácido {3'-[benzotiazol-2-il(1-metilpiperidin-4-iloxi)metil]bifenil-4-il}carbámico
- [(1*H*-benzimidazol-2-il)(3-furan-2-ilfenil)metil](1-metilpiperidin-4-il)amina
- [(1*H*-benzimidazol-2-il)(3-but-3-eniloxifenil)metil](1-metilpiperidin-4-il)amina
- 55 - {(1*H*-benzimidazol-2-il)[3-(4-metilpentiloxi)fenil]metil}(1-metilpiperidin-4-il)amina
- 2-[(1-metilpiperidin-4-iloxi)(3-pirazol-1-ilfenil)metil]benzotiazol
- 2-[(3-benzilsulfanilfenil)(1-metilpiperidin-4-iloxi)metil]benzotiazol
- {(1*H*-benzimidazol-2-il)[3-(2,5-difluoro-benziloxi)fenil]metil}(1-metilpiperidin-4-il)amina
- 2-[(3-benzilsulfanilfenil)(1-metilpiperidin-4-iloxi)metil]-1*H*-benzimidazol
- 60 - 2-[(2-clorofenil)(1-metilpiperidin-4-iloxi)metil]-1*H*-benzimidazol
- 2-[(3-etilfenil)(1-metilpiperidin-4-iloxi)metil]benzotiazol
- 2-[(3-etilsulfanilfenil)(1-metilpiperidin-4-iloxi)metil]-1*H*-benzimidazol
- éster metílico del ácido {3'-[(1*H*-benzimidazol-2-il)(1-metilpiperidin-4-iloxi)metil]fenilsulfanil}acético
- 2-[(3-fluorofenil)(1-metilpiperidin-4-iloxi)metil]-1*H*-benzimidazol
- 65 - 2-[[3-(2,5-difluorobenziloxi)fenil](1-metilpiperidin-4-iloxi)metil]benzotiazol
- 2-{3-[(1*H*-benzimidazol-2-il)(1-metilpiperidin-4-iloxi)metil]fenilsulfanil}etanol

- 2-{3-[benzotiazol-2-il(1-metilpiperidin-4-iloxi)metil]fenilsulfanil}etanol
- 2-[(3-etilsulfanilfenil)(1-metilpiperidin-4-iloxi)metil]benzotiazol
- éster metílico del ácido {3-[benzotiazol-2-il(1-metilpiperidin-4-iloxi)metil]fenilsulfanil}acético
- 2-[[3-(2,3-difluorobenziloxi)fenil](1-metilpiperidin-4-iloxi)metil]benzotiazol
- 5 - ((1*H*-benzimidazol-2-il)[3-(2,3-difluoro-benziloxi)fenil]metil)(1-metilpiperidin-4-il)amina
- 2-[[3-(2-fluoroetoxi)fenil](1-metilpiperidin-4-iloxi)metil]benzotiazol
- 2-[(1-metilpiperidin-4-iloxi)(*m*-tolil)metil]-1*H*-benzimidazol
- 5,6-dicloro-2-[(1-metilpiperidin-4-iloxi)fenil-metil]-1*H*-benzimidazol
- 5-fluoro-2-[(1-metilpiperidin-4-iloxi)fenil-metil]-1*H*-benzimidazol
- 10 - 2-[(2-fluorofenil)(1-metilpiperidin-4-iloxi)metil]-1*H*-benzimidazol
- 2-[(1-metilpiperidin-4-iloxi)(3-pent-4-eniloxi-fenil)metil]benzotiazol
- 2-[(1-metilpiperidin-4-iloxi)[3-(4,4,4-trifluoro-butoxi)fenil]metil]benzotiazol
- 5-bromo-2-[(1-metilpiperidin-4-iloxi)fenil-metil]-1*H*-benzimidazol
- 2-[[3-(3-fluorobenziloxi)fenil](1-metilpiperidin-4-iloxi)metil]benzotiazol
- 15 - 3-[(1*H*-benzimidazol-2-il)(1-metilpiperidin-4-iloxi)metil]benzonitrilo
- 2-[[3-(furan-2-ilmetilsulfanil)fenil](1-metilpiperidin-4-iloxi)metil]-1*H*-benzimidazol
- ((1*H*-benzimidazol-2-il)-{3-[3-(2-metil-[1,3]dioxolan-2-il)-propoxi]fenil}metil)(1-metilpiperidin-4-il)amina
- ((1*H*-benzimidazol-2-il)[3-(4,4,4-trifluoro-butoxi)fenil]metil)(1-metilpiperidin-4-il)amina
- 2-[[3-(3-fluoropropoxi)fenil](1-metilpiperidin-4-iloxi)metil]benzotiazol
- 20 - 2-[(1-metilpiperidin-4-iloxi)-*p*-tolil-metil]-1*H*-benzimidazol
- 2-[(1-metilpiperidin-4-iloxi)[3-(3,3,3-trifluoropropoxi)fenil]metil]benzotiazol
- 2-[(4-fluorofenil)(1-metilpiperidin-4-iloxi)metil]-1*H*-benzimidazol
- ((1*H*-benzimidazol-2-il)[3-(2-fluoro-etoxi)fenil]metil)(1-metilpiperidin-4-il)amina
- ((1*H*-benzimidazol-2-il)-{3-[2-(6,6-dimetil-biciclo[3.1.1]hept-2-en-2-il)etoxi]fenil}metil)(1-metilpiperidin-4-il)amina
- 25 - 2-[(1-metilpiperidin-4-iloxi)(4'-trifluorometoxi-bifenil-3-il)metil]-1*H*-benzimidazol
- 2-[(4'-metoxibifenil-3-il)(1-metilpiperidin-4-iloxi)metil]-1*H*-benzimidazol
- 2-[(3-benzo[1,3]dioxol-5-ilfenil)(1-metilpiperidin-4-iloxi)metil]-1*H*-benzimidazol
- 2-[[3-(3-metoxibenziloxi)fenil](1-metilpiperidin-4-iloxi)metil]benzotiazol
- 5-{3-[benzotiazol-2-il(1-metilpiperidin-4-iloxi)metil]fenoxi}pentan-2-ona
- 30 - 2-[(1-metilpiperidin-4-iloxi)[3-(3-trifluorometilbenziloxi)fenil]metil]benzotiazol
- 4-[benzotiazol-2-il(3-bromo-fenil)metoxi]-1,1-dimetilpiperidinio
- 2-(3-{3-[(1*H*-benzimidazol-2-il)(1-metilpiperidin-4-iloxi)metil]fenil}prop-2-inil)isoindol-1,3-diona
- 3-{3-[(1*H*-benzimidazol-2-il)(1-metilpiperidin-4-iloxi)metil]fenil}prop-2-in-1-ol
- 4-{3-[(1*H*-benzimidazol-2-il)(1-metilpiperidin-4-iloxi)metil]fenil}but-3-in-1-ol
- 35 - 5-{3-[(1*H*-benzimidazol-2-il)(1-metilpiperidin-4-iloxi)metil]fenil}pent-4-in-1-ol
- 2-[(1-metilpiperidin-4-iloxi)-*o*-tolil-metil]-1*H*-benzimidazol
- 3-{3-[(1*H*-benzimidazol-2-il)(1-metilpiperidin-4-iloxi)metil]fenil}prop-2-inilamina
- 2-[(3-ethinilfenil)(1-metilpiperidin-4-iloxi)metil]-1*H*-benzimidazol
- 2-[(1-metilpiperidin-4-iloxi)[3-(3-nitro-benziloxi)fenil]metil]benzotiazol
- 40 - 3-[benzotiazol-2-il(1-metilpiperidin-4-iloxi)metil]benzonitrilo
- 2-[(1-metilpiperidin-4-iloxi)[3-(1*H*-[1,2,3]triazol-4-il)fenil]metil]-1*H*-benzimidazol
- éster metílico del ácido 3-[benzotiazol-2-il(1-metilpiperidin-4-iloxi)metil]benzoico
- 2-[(1-metilpiperidin-4-iloxi)fenil-metil]-3*H*-benzimidazol-4-ilamina
- 2-[(1-metilpiperidin-4-iloxi)(3-metilsulfanil-fenil)metil]benzotiazol
- 45 - 2-[(1-metilpiperidin-4-iloxi)(3-metilsulfanil-fenil)metil]-1*H*-benzimidazol
- 2-[(3-metanesulfonilfenil)(1-metilpiperidin-4-iloxi)metil]benzotiazol
- 2-[(4-bromofenil)(1-metilpiperidin-4-iloxi)metil]-1*H*-benzimidazol
- éster terc-butílico del ácido 3-{3-[benzotiazol-2-il(1-metilpiperidin-4-iloxi)metil]fenil}acrílico
- éster etílico del ácido 3-[benzotiazol-2-il(1-metilpiperidin-4-iloxi)metil]benzoico
- 50 - {3-[benzotiazol-2-il(1-metilpiperidin-4-iloxi)metil]fenil}metanol
- éster terc-butílico del ácido 3-{3-[benzotiazol-2-il(1-metilpiperidin-4-iloxi)metil]fenil}propiónico
- 2-[[3-(2-bencenosulfonilvinil)fenil](1-metilpiperidin-4-iloxi)metil]benzotiazol
- 2-[(1-metilpiperidin-4-iloxi)fenil-metil]-3*H*-benzimidazol-4-ol
- [benzotiazol-2-il(4'-metoxi-bifenil-3-il)metil](1-metilpiperidin-4-il)amina
- 55 - 2-[[3-(2-metanesulfonilvinil)fenil](1-metilpiperidin-4-iloxi)metil]benzotiazol
- 2-[(2-cloro-4-metilfenil)(1-metilpiperidin-4-iloxi)metil]-1*H*-benzimidazol
- 5-{3-[benzotiazol-2-il(1-metilpiperidin-4-iloxi)metil]fenil}pirimidin-2-ol
- 2-[[3-(*terc*-butilsulfanilfenil)(1-metilpiperidin-4-iloxi)metil]-1*H*-benzimidazol
- 2-[(1-metilpiperidin-4-iloxi)(3-pirimidin-5-il-fenil)metil]benzotiazol
- 60 - 3-{3-[benzotiazol-2-il(1-metilpiperidin-4-iloxi)metil]fenil}acrilonitrilo
- 2-[(1-metilpiperidin-4-iloxi)(3-vinil-fenil)metil]benzotiazol
- 3-[benzotiazol-2-il(1-metilpiperidin-4-iloxi)metil]-*N*-benzil-*N*-metilbenzamida
- 3-[benzotiazol-2-il(1-metilpiperidin-4-iloxi)metil]-*N*-propilbenzamida
- 2-[(2,4-difluorofenil)(1-metilpiperidin-4-iloxi)metil]-1*H*-benzimidazol
- 65 - [(1*H*-benzimidazol-2-il)(4'-metoxi-bifenil-3-il)metil](1-metilpiperidin-4-il)amina
- 3-[benzotiazol-2-il(1-metilpiperidin-4-iloxi)metil]-*N*-metil-*N*-fenilbenzamida

- 3-[(1*H*-benzimidazol-2-il)(1-metilpiperidin-4-iloxi)metil]fenilamina
- 2-[(3-clorofenil)(1-metilpiperidin-4-iloxi)metil]-1*H*-benzimidazol
- 2-[(4-clorofenil)(1-metilpiperidin-4-iloxi)metil]-1*H*-benzimidazol
- 5 - 3-{3-[benzotiazol-2-il(1-metilpiperidin-4-iloxi)metil]fenil}prop-2-in-1-ol
- 3-{3-[benzotiazol-2-il(1-metilpiperidin-4-iloxi)metil]fenoximetil}-fenilamina
- 2-{3-[benzotiazol-2-il(1-metilpiperidin-4-iloxi)metil]fenilsulfanil}etanol
- 2-{3-[benzotiazol-2-il(1-metilpiperidin-4-iloxi)metil]fenilsulfanil}etanol
- 2-[(3-azidofenil)(1-metilpiperidin-4-iloxi)metil]-1*H*-benzimidazol
- 2-[(1-metilpiperidin-4-iloxi)[3-(2-pyrazin-2-il-etilsulfanil)fenil]metil]-1*H*-benzimidazol
- 10 - 2-[(1-metilpiperidin-4-iloxi)[3-(2-pyrazin-2-il-etilsulfanil)fenil]metil]benzotiazol
- 3-[benzotiazol-2-il(1-metilpiperidin-4-iloxi)metil]fenil}benzil-amina
- 3-{3-[(1*H*-benzimidazol-2-il)(1-metilpiperidin-4-iloxi)metil]fenilsulfanil}-3-metil-butan-1-ol
- 4-{3-[benzotiazol-2-il(1-metilpiperidin-4-iloxi)metil]fenil}but-3-in-1-ol
- 5-{3-[benzotiazol-2-il(1-metilpiperidin-4-iloxi)metil]fenil}pent-4-in-1-ol
- 15 - 4-{3-[benzotiazol-2-il(1-metilpiperidin-4-iloxi)metil]fenil}butan-1-ol
- éster metílico del ácido (1-{3-[benzotiazol-2-il(1-metilpiperidin-4-iloxi)metil]fenilsulfanilmetil}-ciclopropil)acético
- 2-[(1-metilpiperidin-4-iloxi)[3-(2-[1,2,3]triazol-2-il-etilsulfanil)fenil]metil]benzotiazol
- 2-[(1-metilpiperidin-4-iloxi)[3-(2-[1,2,3]triazol-1-il-etilsulfanil)fenil]metil]benzotiazol
- 3-{3-[benzotiazol-2-il(1-metilpiperidin-4-iloxi)metil]fenilsulfanil}-3-metil-butan-1-ol
- 20 - 2-[(1-metilpiperidin-4-iloxi)(3-morpholin-4-il-fenil)metil]benzotiazol
- 2-{3-[benzotiazol-2-il(1-metilpiperidin-4-iloxi)metil]fenoxi}etanol
- 2-[(1-metilpiperidin-4-iloxi)(3-vinil-fenil)metil]-1*H*-benzimidazol
- 3-{3-[(1*H*-benzimidazol-2-il)(1-metilpiperidin-4-iloxi)metil]fenilsulfanil}propan-1-ol
- 1-{3-[(1*H*-benzimidazol-2-il)(1-metilpiperidin-4-iloxi)metil]fenilsulfanil}propan-2-ol
- 25 - 4-{3-[(1*H*-benzimidazol-2-il)(1-metilpiperidin-4-iloxi)metil]fenilsulfanil}butan-1-ol
- 2-{3-[(1*H*-benzimidazol-2-il)(1-metilpiperidin-4-iloxi)metil]fenilsulfanil}etilamina
- 2-[(1-metilpiperidin-4-iloxi)[3-(2-metilsulfanil-etoxi)fenil]metil]benzotiazol
- 2-[(1-metilpiperidin-4-iloxi)(2-trifluorometoxi-fenil)metil]-1*H*-benzimidazol
- 2-[(1-metilpiperidin-4-iloxi)-p-tolilmetil]-1*H*-benzimidazol
- 30 - 2-[(1-metilpiperidin-4-iloxi)-p-tolil-metil]-1*H*-benzimidazol
- 3-{3-[benzotiazol-2-il(1-metilpiperidin-4-iloxi)metil]fenilsulfanil}propan-1-ol
- 1-{3-[benzotiazol-2-il(1-metilpiperidin-4-iloxi)metil]fenilsulfanil}propan-2-ol
- 4-{3-[benzotiazol-2-il(1-metilpiperidin-4-iloxi)metil]fenilsulfanil}butan-1-ol
- 2-(1-{3-[(1*H*-benzimidazol-2-il)(1-metilpiperidin-4-iloxi)metil]fenilsulfanilmetil}-ciclopropil)etanol
- 35 - 3-{3-[benzotiazol-2-il(1-metilpiperidin-4-iloxi)metil]fenoxi}propan-1-ol
- 2-{3-[benzotiazol-2-il(1-metilpiperidin-4-iloxi)metil]fenilsulfanil}-*N*-metilacetamida
- 2-[(1-metilpiperidin-4-iloxi)[3-(2*H*-pyrazol-3-il)fenil]metil]benzotiazol
- 2-[(3-bromo-4-metilfenil)(1-metilpiperidin-4-iloxi)metil]-1*H*-benzimidazol
- 2-[(2-bromofenil)(1-metilpiperidin-4-iloxi)metil]-1*H*-benzimidazol
- 40 - 2-{3-[benzotiazol-2-il(1-metilpiperidin-4-iloxi)metil]fenilsulfanil}acetamida
- hidrazida del ácido {3-[benzotiazol-2-il(1-metilpiperidin-4-iloxi)metil]fenilsulfanil}acético
- 2-[(1-metilpiperidin-4-iloxi)[3-(piridin-4-ilmetoxi)fenil]metil]benzotiazol
- 4-{3-[benzotiazol-2-il(1-metilpiperidin-4-iloxi)metil]fenoxi}butan-1-ol
- 2-[[3-(furan-2-ilmetoxi)fenil](1-metilpiperidin-4-iloxi)metil]benzotiazol
- 45 - 2-(1-{3-[benzotiazol-2-il(1-metilpiperidin-4-iloxi)metil]fenilsulfanilmetil}-ciclopropil)etanol
- 2-{3-[benzotiazol-2-il(1-metilpiperidin-4-iloxi)metil]fenilsulfanil}etilamina
- 1-{3-[benzotiazol-2-il(1-metilpiperidin-4-iloxi)metil]benziloxi}propan-2-ona
- 2-{3-[benzotiazol-2-il(1-metilpiperidin-4-iloxi)metil]fenoxi}etilamina
- 2-[(1-metilpirrolidin-3-iloxi)fenil-metil]-1*H*-benzimidazol
- 50 - [(1*H*-benzimidazol-2-il)-p-tolil-metil](1-metilpiperidin-4-il)amina
- 2-[(3-etilsulfanil-4-metilfenil)(1-metilpiperidin-4-iloxi)metil]-1*H*-benzimidazol
- 1-(3-{3-[benzotiazol-2-il(1-metilpiperidin-4-iloxi)metil]fenil}prop-2-iniloxi)-propan-2-ona
- 1-(3-{3-[benzotiazol-2-il(1-metilpiperidin-4-iloxi)metil]fenil}prop-2-iniloxi)-propan-2-ol
- 2-[[3-(2-metoxietoxi)fenil](1-metilpiperidin-4-iloxi)metil]benzotiazol
- 55 - *N*-(2-{3-[(1*H*-benzimidazol-2-il)(1-metilpiperidin-4-iloxi)metil]fenilsulfanil}etil)guanidina
- (2-{3-[benzotiazol-2-il(1-metilpiperidin-4-iloxi)metil]fenoxi}etil)metil-amina
- 2-[(1-metilpiperidin-4-iloxi)(3-trifluorometoxi-fenil)metil]-1*H*-benzimidazol
- 2-[(2-clorofenil)(1-metilpiperidin-4-iloxi)metil]benzotiazol
- 4-{3-[benzotiazol-2-il(1-metilpiperidin-4-iloxi)metil]fenil}but-3-inilamina
- 60 - 2-[(1-metilpiperidin-4-iloxi)[3-(piridin-2-ilmetoxi)fenil]metil]benzotiazol
- 2-[(1-metilpiperidin-4-iloxi)[3-(piridin-3-ilmetoxi)fenil]metil]benzotiazol
- 2-[(3-Ciclohexilmetoxifenil)(1-metilpiperidin-4-iloxi)metil]benzotiazol
- 4-{3-[(1*H*-benzimidazol-2-il)(1-metilpiperidin-4-iloxi)metil]fenil}but-3-inilamina
- 5-{3-[benzotiazol-2-il(1-metilpiperidin-4-iloxi)metil]fenil}pent-4-inilamina
- 65 - 3-{3-[(1*H*-benzimidazol-2-il)(1-metilpiperidin-4-iloxi)metil]fenilsulfanil}propan-1,2-diol
- 5-{3-[benzotiazol-2-il(1-metilpiperidin-4-iloxi)metil]fenil}pentilamina

- 2-{3-[benzotiazol-2-il(1-etil-piperidin-4-iloxi)metil]fenoxi}etilamina
- 2-{3-[(1*H*-benzimidazol-2-il)(1-metilpiperidin-4-iloxi)metil]fenoxi}etilamina
- 6-{3-[benzotiazol-2-il(1-metilpiperidin-4-iloxi)metil]fenilsulfanil}hexan-1-ol
- 4-{3-[(1*H*-benzimidazol-2-il)(1-metilpiperidin-4-iloxi)metil]fenil}butilamina
- 5 - 5-{3-[(1*H*-benzimidazol-2-il)(1-metilpiperidin-4-iloxi)metil]fenil}pent-4-inilamina
- 6-{3-[(1*H*-benzimidazol-2-il)(1-metilpiperidin-4-iloxi)metil]fenilsulfanil}hexan-1-ol
- 3-{3-[benzotiazol-2-il(1-metilpiperidin-4-iloxi)metil]fenil}prop-2-inilamina
- 2-[benzo[1,3]dioxol-5-il(1-metilpiperidin-4-iloxi)metil]-1*H*-benzimidazol
- (2-{3-[(1*H*-benzimidazol-2-il)(1-metilpiperidin-4-iloxi)metil]fenilsulfanil}etil)-urea
- 10 - (2-{3-[(1*H*-benzimidazol-2-il)(1-metilpiperidin-4-iloxi)metil]fenilsulfanil}etil)(4,5-dihidro-tiazol-2-il)amina
- 2-[(2,3-dihidrobencol[1,4]dioxin-6-il)(1-metilpiperidin-4-iloxi)metil]-1*H*-benzimidazol
- 4-{3-[benzotiazol-2-il(1-metilpiperidin-4-iloxi)metil]fenoxi}butilamina
- *N*-(2-{3-[benzotiazol-2-il(1-metilpiperidin-4-iloxi)metil]fenilsulfanil}etil)guanidina
- 3-{3-[(1*H*-benzimidazol-2-il)(1-metilpiperidin-4-iloxi)metil]fenil}propilamina
- 15 - *N*-*terc*-butoxicarbonil-*N*'-(2-{3-[(benzotiazol-2-il)(1-metilpiperidin-4-iloxi)metil]fenilsulfanil}etil)guanidina
- 5-{3-[benzotiazol-2-il(1-metilpiperidin-4-iloxi)metil]fenilsulfanil}pentilamina
- 2-[(3-[2-(1-metil-1*H*-imidazol-4-il)etil]fenil)(1-metilpiperidin-4-iloxi)metil]benzotiazol
- *N*-*terc*-butoxicarbonil-*N*'-(4-{3-[(1*H*-benzimidazol-2-il)(1-metilpiperidin-4-iloxi)metil]fenil}but-3-inil)guanidina
- *N*-(4-{3-[(1*H*-benzimidazol-2-il)(1-metilpiperidin-4-iloxi)metil]fenil}butil)guanidina
- 20 - *N*-*terc*-butoxicarbonil-*N*'-(4-{3-[(1*H*-benzimidazol-2-il)(1-metilpiperidin-4-iloxi)metil]fenil}butil)guanidina
- 2-[(1-metilpiperidin-4-iloxi)[3-(piridin-2-ilmetoxi)fenil]metil]-1*H*-benzimidazol
- 3-{3-[benzotiazol-2-il(1-metilpiperidin-4-iloxi)metil]fenoxi}propilamina
- 5-{3-[(1*H*-benzimidazol-2-il)(1-metilpiperidin-4-iloxi)metil]fenil}pentilamina
- *N*-*terc*-butoxicarbonil-*N*'-(3-{3-[(1*H*-benzimidazol-2-il)(1-metilpiperidin-4-iloxi)metil]fenil}propil)guanidina
- 25 - 3-{3-[benzotiazol-2-il(1-metilpiperidin-4-iloxi)metil]fenilsulfanil}propilamina
- 2-[(1-metilpiperidin-4-iloxi)[3-(4-[1,2,3]triazol-2-il-butoxi)fenil]metil]benzotiazol
- 2-[(1-metilpiperidin-4-iloxi)[3-(4-[1,2,4]triazol-1-il-butoxi)fenil]metil]benzotiazol
- (2-{3-[(1*H*-benzimidazol-2-il)(1-metilpiperidin-4-iloxi)metil]fenilsulfanil}etil)(4,5-dihidro-1*H*-imidazol-2-il)amina
- *N*-(2-{3-[(1*H*-benzimidazol-2-il)(1-metilpiperidin-4-iloxi)metil]fenilsulfanil}etil)-*N*'-cianoguanidina
- 30 - 6-{3-[benzotiazol-2-il(1-metilpiperidin-4-iloxi)metil]fenil}hex-5-inilamina
- *N*-(3-{3-[(1*H*-benzimidazol-2-il)(1-metilpiperidin-4-iloxi)metil]fenil}propil)guanidina
- *N*-(3-{3-[(1*H*-benzimidazol-2-il)(1-metilpiperidin-4-iloxi)metil]fenil}propil)guanidina
- 2-[(1-metilpiperidin-4-iloxi)[3-(4-morpholin-4-il-butoxi)fenil]metil]benzotiazol
- (1-{3-[benzotiazol-2-il(1-metilpiperidin-4-iloxi)metil]fenil}pirrolidin-2-il)metanol
- 35 - (1-{3-[benzotiazol-2-il(1-metilpiperidin-4-iloxi)metil]fenil}pirrolidin-2-il)metanol
- 6-{3-[benzotiazol-2-il(1-metilpiperidin-4-iloxi)metil]fenil}hexilamina
- 4-{3-[(1*H*-benzimidazol-2-il)(1-metilpiperidin-4-iloxi)metil]fenilsulfanil}butilamina
- 3-{3-[(1*H*-benzimidazol-2-il)(1-metilpiperidin-4-iloxi)metil]fenoxi}propilamina
- éster *terc*-butílico del ácido 4-(2-{3-[benzotiazol-2-il(1-metilpiperidin-4-iloxi)metil]fenoxi}etil)piperazin-1-carboxílico
- 40 - éster *terc*-butílico del ácido 4-(2-{3-[benzotiazol-2-il(1-metilpiperidin-4-iloxi)metil]fenoxi}etil)piperazin-1-carboxílico
- 2-[(1-metilpiperidin-4-iloxi)[3-(2-piperazin-1-il-etoxi)fenil]metil]benzotiazol
- 4-{3-[(1*H*-benzimidazol-2-il)(1-metilpiperidin-4-iloxi)metil]fenoxi}butilamina
- 2-[(1-metilpiperidin-4-iloxi)[3-(4-morpholin-4-il-butoxi)fenil]metil]-1*H*-benzimidazol
- 2-[(1-metilpiperidin-4-iloxi)[3-(4-piperidin-1-il-butoxi)fenil]metil]-1*H*-benzimidazol
- 45 - 2-[(2-fluoro-3-iodofenil)(1-metilpiperidin-4-iloxi)metil]-1*H*-benzimidazol
- *N*-*terc*-butoxicarbonil-*N*'-(3-{3-[(1*H*-benzimidazol-2-il)(1-metilpiperidin-4-iloxi)metil]fenil}pentil)guanidina
- *N*-*terc*-butoxicarbonil-*N*'-(3-{3-[(1*H*-benzimidazol-2-il)(1-metilpiperidin-4-iloxi)metil]fenil}prop-2-inil)guanidina
- 6-{3-[(1*H*-benzimidazol-2-il)(1-metilpiperidin-4-iloxi)metil]fenil}hex-5-inilamina
- 2-[(1-metilpiperidin-4-iloxi)[3-(1,2,3,6-tetrahidro-piridin-4-il)fenil]metil]-1*H*-benzimidazol
- 50 - *N*-*terc*-butoxicarbonil-*N*'-(5-{3-[(benzotiazol-2-il)(1-metilpiperidin-4-iloxi)metil]fenil}pent-5-inil)guanidina
- *N*-(5-{3-[benzotiazol-2-il(1-metilpiperidin-4-iloxi)metil]fenil}pent-4-inil)guanidina
- *N*-*terc*-butoxicarbonil-*N*'-(6-{3-[(benzotiazol-2-il)(1-metilpiperidin-4-iloxi)metil]fenil}hex-5-inil)guanidina
- *N*-(6-{3-[benzotiazol-2-il(1-metilpiperidin-4-iloxi)metil]fenil}hex-5-inil)guanidina
- éster *terc*-butílico del ácido 4-(4-{3-[(1*H*-benzimidazol-2-il)(1-metilpiperidin-4-iloxi)metil]fenoxi}butil)piperazin-1-
- 55 - carboxílico
- 6-{3-[(1*H*-benzimidazol-2-il)(1-metilpiperidin-4-iloxi)metil]fenil}hexilamina
- *N*-*terc*-butoxicarbonil-*N*'-(6-{3-[(1*H*-benzimidazol-2-il)(1-metilpiperidin-4-iloxi)metil]fenil}hex-5-inil)guanidina
- *N*-(6-{3-[(1*H*-benzimidazol-2-il)(1-metilpiperidin-4-iloxi)metil]fenil}hex-5-inil)guanidina
- 1-(2-{3-[(1*H*-benzimidazol-2-il)(1-metilpiperidin-4-iloxi)metil]fenilsulfanil}etil)-3-isopropil-tiourea
- 60 - 2-[(1-metilpiperidin-4-iloxi)[3-(3-[1,2,4]triazol-1-il-propoxi)fenil]metil]benzotiazol
- 2-[(1-metilpiperidin-4-iloxi)[3-(3-[1,2,3]triazol-2-il-propoxi)fenil]metil]benzotiazol
- 2-[(1-metilpiperidin-4-iloxi)[3-(3-morpholin-4-il-propoxi)fenil]metil]benzotiazol
- éster *terc*-butílico del ácido 4-(3-{3-[benzotiazol-2-il(1-metilpiperidin-4-iloxi)metil]fenoxi}propil)piperazin-1-carboxílico
- 2-{3-[(1*H*-benzimidazol-2-il)(1-metilpiperidin-4-iloxi)metil]-2-fluorofenilsulfanil}etilamina
- 65 - 4-{3-[(1*H*-benzimidazol-2-il)(1-metilpiperidin-4-iloxi)metil]fenil}-3,6-dihidro-2*H*-piridin-1-carboxamida
- 2-[(3-(2-cloroetoxi)fenil)(1-metilpiperidin-4-iloxi)metil]benzotiazol

- *N*-(6-{3-[(1*H*-benzimidazol-2-il)(1-metilpiperidin-4-iloxi)metil]fenil}hexil)guanidina
- 2-[(1-metilpiperidin-4-iloxi)[3-(2-piperidin-1-il-etoxi)fenil]metil]-1*H*-benzimidazol
- *N*-terc-butoxicarbonil-*N*-(5-{3-[(1*H*-benzimidazol-2-il)(1-metilpiperidin-4-iloxi)metil]fenil}pent-4-inil)guanidina
- *N*-(5-{3-[(1*H*-benzimidazol-2-il)(1-metilpiperidin-4-iloxi)metil]fenil}pent-4-inil)guanidina
- 5 - 4-{3-[benzotiazol-2-il(1-metilpiperidin-4-iloxi)metil]fenilsulfanil}butilamina
- éster terc-butílico del ácido 4-(3-{3-[(1*H*-benzimidazol-2-il)(1-metilpiperidin-4-iloxi)metil]fenoxi}propil)piperazin-1-carboxílico
- éster terc-butílico del ácido (2-{3-[(1*H*-benzimidazol-2-il)(1-metilpiperidin-4-iloxi)metil]fenoxi}etilamino)acético
- éster terc-butílico del ácido 4-(5-{3-[benzotiazol-2-il(1-metilpiperidin-4-iloxi)metil]fenoxi}pentil)piperazin-1-carboxílico
- 10 - *N*-(6-{3-[benzotiazol-2-il(1-metilpiperidin-4-iloxi)metil]fenil}hexil)guanidina
- *N*-terc-butoxicarbonil-*N*-(6-{3-[(1*H*-benzimidazol-2-il)(1-metilpiperidin-4-iloxi)metil]fenil}hexil)guanidina
- *N*-(5-{3-[benzotiazol-2-il(1-metilpiperidin-4-iloxi)metil]fenil}pentil)guanidina
- 4-{3-[benzotiazol-2-il(1-metilpiperidin-4-iloxi)metil]fenil}butilamina
- [[3-(4-aminobutoxi)fenil](1*H*-benzimidazol-2-il)metil](1-metilpiperidin-4-il)amina
- 15 - 3-{3-[(1*H*-benzimidazol-2-il)(1-metilpiperidin-4-iloxi)metil]fenilsulfanil}propilamina
- éster terc-butílico del ácido 4-(2-{3-[(1*H*-benzimidazol-2-il)(1-metilpiperidin-4-iloxi)metil]fenoxi}etil)piperazin-1-carboxílico
- éster terc-butílico del ácido (2-{3-[benzotiazol-2-il(1-metilpiperidin-4-iloxi)metil]fenoxi}etilamino)acético
- 5-{3-[benzotiazol-2-il(1-metilpiperidin-4-iloxi)metil]fenoxi}pentilamina
- 20 - *N*-(4-{3-[benzotiazol-2-il(1-metilpiperidin-4-iloxi)metil]fenil}but-3-inil)guanidina
- *N*-(3-{3-[benzotiazol-2-il(1-metilpiperidin-4-iloxi)metil]fenil}prop-2-inil)guanidina
- *N*-(4-{3-[benzotiazol-2-il(1-metilpiperidin-4-iloxi)metil]fenil}butil)guanidina
- éster terc-butílico del ácido (5-{3-[benzotiazol-2-il(1-metilpiperidin-4-iloxi)metil]fenoxi}pentilamino)acético
- 2-[(1-metilpiperidin-4-iloxi)(3-piperidin-4-ilethinil-fenil)metil]-1*H*-benzimidazol
- 25 - 2-[(1-metilpiperidin-4-iloxi)[3-(piperidin-4-ilmetoxi)fenil]metil]benzotiazol
- 2-[(1-metilpiperidin-4-iloxi)[3-(piperidin-3-ilmetoxi)fenil]metil]benzotiazol
- 2-[[3-(1-metilpiperidin-3-ilmetoxi)fenil](1-metilpiperidin-4-iloxi)metil]benzotiazol
- 2-[[3-(1-metilpiperidin-4-iloxi)(3-piperidin-3-ilethinil-fenil)metil]-1*H*-benzimidazol
- 5-{3-[(1*H*-benzimidazol-2-il)(1-metilpiperidin-4-iloxi)metil]fenilsulfanil}pentilamina
- 30 - 2-[(1-metilpiperidin-4-iloxi)[3-(pirrolidin-3-iloxi)fenil]metil]benzotiazol
- 2-[(1-metilpiperidin-4-iloxi)[3-(pirrolidin-3-iloxi)fenil]metil]benzotiazol
- 5-{3-[benzotiazol-2-il(1-metilpiperidin-4-iloxi)metil]fenil}pent-4-en-1-ol
- 3-amino-4-(2-{3-[(1*H*-benzimidazol-2-il)(1-metilpiperidin-4-iloxi)metil]fenilsulfanil}etilamino)-ciclobut-3-en-1,2-diona
- [[3-(6-aminohe-1-inil)fenil](1*H*-benzimidazol-2-il)metil](1-metilpiperidin-4-il)amina
- 35 - [[3-(4-aminobutoxi)fenil]benzotiazol-2-il-metil](1-metilpiperidin-4-il)amina
- 2-[[3-(azetidín-3-ilethinil)fenil](1-metilpiperidin-4-iloxi)metil]-1*H*-benzimidazol
- 5-{3-[(1*H*-benzimidazol-2-il)(1-metilpiperidin-4-iloxi)metil]fenil}pent-4-en-1-ol
- 5-{3-[benzotiazol-2-il(1-metilpiperidin-4-iloxi)metil]fenil}pent-4-en-1-ol
- éster terc-butílico del ácido 4-(5-{3-[(1*H*-benzimidazol-2-il)(1-metilpiperidin-4-iloxi)metil]fenoxi}pentil)piperazin-1-
- 40 - carboxílico
- 2-[[3-(2-azetidín-3-iletíl)fenil](1-metilpiperidin-4-iloxi)metil]-1*H*-benzimidazol
- *N*-(4-{3-[(1*H*-benzimidazol-2-il)(1-metilpiperidin-4-iloxi)metil]fenil}but-3-inil)guanidina
- 4-{3-[(1*H*-benzimidazol-2-il)(1-metilpiperidin-4-iloxi)metil]fenil}piperidine-1-carboxamida
- 2-[(1-metilpiperidin-4-iloxi)[3-(2-piperidin-2-il-etilsulfanil)fenil]metil]-1*H*-benzimidazol
- 45 - 2-[(1-metilpiperidin-4-iloxi)[3-(2-piperidin-4-il-etil)fenil]metil]-1*H*-benzimidazol
- *N*-(5-{3-[(1*H*-benzimidazol-2-il)(1-metilpiperidin-4-iloxi)metil]fenil}pentil)guanidina
- 2-[[3-{3-(3*H*-imidazol-4-il)propilsulfanil}fenil](1-metilpiperidin-4-iloxi)metil]-1*H*-benzimidazol
- *N*-terc-butoxicarbonil-*N*-(4-{3-[(benzotiazol-2-il)(1-metilpiperidin-4-iloxi)metil]fenil}but-3-inil)guanidina
- 5-{3-[(1*H*-benzimidazol-2-il)(1-metilpiperidin-4-iloxi)metil]fenoxi}pentilamina
- 50 - *N*-acetil-*N'*-(2-{3-[(1*H*-benzimidazol-2-il)(1-metilpiperidin-4-iloxi)metil]fenilsulfanil}etil)guanidina
- 2-[[3-(azetidín-3-iloxi)fenil](1-metilpiperidin-4-iloxi)metil]benzotiazol
- 1-{3-[benzotiazol-2-il(1-metilpiperidin-4-iloxi)metil]fenil}azetidín-3-ol
- (1-{3-[benzotiazol-2-il(1-metilpiperidin-4-iloxi)metil]fenil}pirrolidin-3-il)metanol
- 1-{3-[benzotiazol-2-il(1-metilpiperidin-4-iloxi)metil]fenil}piperidin-4-ilamina
- 55 - 1-{3-[benzotiazol-2-il(1-metilpiperidin-4-iloxi)metil]fenil}pirrolidin-3-ol
- 1-{3-[benzotiazol-2-il(1-metilpiperidin-4-iloxi)metil]fenil}pirrolidin-3-ol
- *N*-(1-{3-[benzotiazol-2-il(1-metilpiperidin-4-iloxi)metil]fenil}pirrolidin-3-il)acetamida
- 2-[[3-(5-imidazol-1-il-pent-1-inil)fenil](1-metilpiperidin-4-iloxi)metil]-1*H*-benzimidazol
- 2-[(1-metilpiperidin-4-iloxi)[3-(5-pirazol-1-il-pent-1-inil)fenil]metil]-1*H*-benzimidazol
- 60 - 1-{3-[benzotiazol-2-il(1-metilpiperidin-4-iloxi)metil]fenil}piperidin-4-ol
- 2-[[3-{2-(1*H*-imidazol-4-il)etil}fenil](1-metilpiperidin-4-iloxi)metil]-1*H*-benzimidazol
- éster 1-{3-[benzotiazol-2-il(1-metilpiperidin-4-iloxi)metil]fenil}piperidin-4-ílico del ácido acético
- 2-[(3-bromo-fenil)(1-metil-pirrolidin-3-ilmetoxi)metil]-1*H*-benzimidazol
- 2-[(1-metilpiperidin-4-iloxi)[3-(piperidin-4-iloxi)fenil]metil]benzotiazol
- 65 - 2-[(1-metilpiperidin-4-iloxi)[3-(5-[1,2,3]triazol-2-il-pent-1-inil)fenil]metil]-1*H*-benzimidazol
- 2-[(1-metilpiperidin-4-iloxi)[3-(5-[1,2,3]triazol-1-il-pent-1-inil)fenil]metil]-1*H*-benzimidazol

- N-(3-{3-[(1H-benzimidazol-2-il)(1-metilpiperidin-4-iloxi)metil]fenil}prop-2-inil)guanidina
- N1-(5-{3-[(1H-benzimidazol-2-il)(1-metilpiperidin-4-iloxi)metil]fenoxi}pentil)butan-1,4-diamina
- {[3-(6-aminohe-1-inil)fenil]benzotiazol-2-il-metil}(1-metilpiperidin-4-il)amina
- 5-{3-[(1H-benzimidazol-2-il)(1-metilpiperidin-4-iloxi)metil]fenil}pent-4-enilamina
- 5 - 4-{3-[benzotiazol-2-il(1-metilpiperidin-4-iloxi)metil]fenoxi}but-2-en-1-ol
- 1-{3-[benzotiazol-2-il(1-metilpiperidin-4-iloxi)metil]fenil}pirrolidin-3-ilamina
- 2-[(2,5-difluorofenil)(1-metilpiperidin-4-iloxi)metil]-1H-benzimidazol
- 2-[(2-fluoro-5-iodo-fenil)(1-metilpiperidin-4-iloxi)metil]-1H-benzimidazol
- 3-{3-[(1H-benzimidazol-2-il)(1-metilpiperidin-4-iloxi)metil]fenilethinil}azetidina-1-carboxamidina
- 10 - 4-{3-[(5-fluoro-1H-benzimidazol-2-il)(1-metilpiperidin-4-iloxi)metil]fenilsulfanil}butan-1-ol
- 2-{3-[(5-fluoro-1H-benzimidazol-2-il)(1-metilpiperidin-4-iloxi)metil]fenilsulfanil}etilamina
- 1-{3-[benzotiazol-2-il(1-metilpiperidin-4-iloxi)metil]fenil}pirrolidin-3-ilamina
- 2-[[3-(3-fluoropirrolidin-1-il)fenil](1-metilpiperidin-4-iloxi)metil]benzotiazol
- 4-{3-[benzotiazol-2-il(1-metilpiperidin-4-iloxi)metil]fenoxi}but-2-enilamina
- 15 - 2-[(2-fluoro-5-trifluorometoxifenil)(1-metilpiperidin-4-iloxi)metil]-1H-benzimidazol
- 2-[(2-fluoro-5-trifluorometoxifenil)(1-metilpiperidin-4-iloxi)metil]-1H-benzimidazol (enantiómero A)
- 2-[(2-fluoro-5-trifluorometoxifenil)(1-metilpiperidin-4-iloxi)metil]-1H-benzimidazol (enantiómero B)
- N-(2-aminoetil)-2-{3-[(1H-benzimidazol-2-il)(1-metilpiperidin-4-iloxi)metil]fenilsulfanil}acetamida
- N-(2-{3-[(5-fluoro-1H-benzimidazol-2-il)(1-metilpiperidin-4-iloxi)metil]fenilsulfanil}etil)guanidina
- 20 - 2-(5-{3-[(5-fluoro-1H-benzimidazol-2-il)(1-metilpiperidin-4-iloxi)metil]fenil}pent-4-inil)isoindol-1,3-diona
- 6-{3-[(5-fluoro-1H-benzimidazol-2-il)(1-metilpiperidin-4-iloxi)metil]fenil}hex-5-inilamina, oxalato
- 4-{3-[(5-fluoro-1H-benzimidazol-2-il)(1-metilpiperidin-4-iloxi)metil]fenilsulfanil}butilamina, oxalato
- N-(3-{3-[(1H-benzimidazol-2-il)(1-metilpiperidin-4-iloxi)metil]fenilsulfanil}propil)guanidina, diclorhidrato
- 1-{3-[benzotiazol-2-il(1-metilpiperidin-4-iloxi)metil]fenil}pirrolidin-3-ona, oxalato
- 25 - N-(4-{3-[(1H-benzimidazol-2-il)(1-metilpiperidin-4-iloxi)metil]fenilsulfanil}butil)guanidina, diclorhidrato
- 5-{3-[(1H-benzimidazol-2-il)(1-metilpiperidin-4-iloxi)metil]fenilsulfanil}pentan-1-ol
- N-(2-{3-[(1H-benzimidazol-2-il)(1-metilpiperidin-4-iloxi)metil]fenilsulfanil}etil)-N-(2,2-dimetilpropionil)guanidina
- 2-[(1-metilpiperidin-4-iloxi)(4-nitrofenil)metil]-1H-benzimidazol
- 30 - 2-[(1-metilpiperidin-4-iloxi)[3-(piridin-3-iloxi)fenil]metil]benzotiazol, oxalato
- 2-[(3-bromofenil)(1-metilpirrolidin-3-ilmetoxi)metil]-5-fluoro-1H-benzimidazol, oxalato
- 4-[(1H-benzimidazol-2-il)(1-metilpiperidin-4-iloxi)metil]anilina
- 4-[(1H-benzimidazol-2-il)(piperidin-4-iloxi)metil]aniline, clorhidrato
- N-(2-amino-etil)-2-{3-[(5-fluoro-1H-benzimidazol-2-il)(1-metilpiperidin-4-iloxi)metil]fenilsulfanil}acetamida
- 1-{3-[benzotiazol-2-il(1-metilpiperidin-4-iloxi)metil]fenil}-3-trifluorometilpirrolidin-3-ol, oxalato
- 35 - 2-[[3-(4,5-dihidro-1H-imidazol-2-ilmetilsulfanil)fenil](1-metilpiperidin-4-iloxi)metil]-1H-benzimidazol
- 2-[[3-(4,5-dihidro-1H-imidazol-2-ilmetilsulfanil)fenil](1-metilpiperidin-4-iloxi)metil]-5-fluoro-1H-benzimidazol
- 2-[(3-bromofenil)(1-metilpiperidin-4-iloxi)metil]-5,6-difluoro-1H-benzimidazol
- 2-[(3-iodofenil)(1-metilpiperidin-4-iloxi)metil]-1-metil-1H-benzimidazol, dioxalato
- 2-amino-5-{3-[(1H-benzimidazol-2-il)(1-metilpiperidin-4-iloxi)metil]fenilsulfanilmetil}-1,5-dihidroimidazol-4-ona
- 40 - 2-[(3-bromofenil)(1-metilpiperidin-4-iloxi)metil]-5,6,7-trifluoro-1H-benzimidazol
- 1-(2-etoxietil)-2-[(3-iodofenil)(1-metilpiperidin-4-iloxi)metil]-1H-benzimidazol, dioxalato
- 3-[(1H-benzimidazol-2-il)(1-metilpiperidin-4-iloxi)metil]benzaldehído
- 4-{3-[(1H-benzimidazol-2-il)(1-metilazetidina-3-ilmetoxi)metil]fenilsulfanil}butilamina, oxalato
- 2-[(2-fluoro-5-trifluorometoxifenil)(1-metilpiperidin-4-iloxi)metil]benzoxazol, oxalato
- 45 - iluro de {3-[(1H-benzimidazol-2-il)(1-metilpiperidin-4-iloxi)metil]fenil}metanol dimetilsulfoxonio del éster metílico del ácido 3-bromofenilacético
- 2-[(2-fluoro-4-metilfenil)(1-metilpiperidin-4-iloxi)metil]-1H-benzimidazol, enantiómero B
- 2-[(2,6-difluoro-3-metoxifenil)(1-metilpiperidin-4-iloxi)metil]-1H-benzimidazol
- (6-{3-[(1-metil-1H-benzimidazol-2-il)(1-metilpiperidin-4-iloxi)metil]fenil}hex-5-inil)carbamato de etilo, oxalato
- 50 - 2-[(1H-indol-6-il)(1-metilpiperidin-4-iloxi)metil]-1H-benzimidazol, oxalato
- 2-[benzo[b]tiofen-6-il(1-metilpiperidin-4-iloxi)metil]-1H-benzimidazol, oxalato
- 2-[(2,6-difluoro-4-metilfenil)(1-metilpiperidin-4-iloxi)metil]-1H-benzimidazol, enantiómero B
- 2-[(1H-benzimidazol-2-il)(1-metilpiperidin-4-iloxi)metil]fenol
- 2-[(1H-benzimidazol-2-il)hidroximetil]fenol
- 55 - 2-[(6-{3-[(1H-benzimidazol-2-il)(1-metilpiperidin-4-iloxi)metil]-4-fluorofenil}hex-5-inilimino)fenilmetil]fenol
- 5-(6-{3-[(1H-benzimidazol-2-il)(1-metilpiperidin-4-iloxi)metil]-4-fluorofenil}hex-5-inilimino)-2-metilciclopent-1-enol
- 2-[(3-bromofenil)(1-metilpiperidin-4-iloxi)metil]-1H-benzimidazol, enantiómero B
- 5-{3-[(1H-benzimidazol-2-il)(1-metilpiperidin-4-iloxi)metil]fenil}pent-4-inilamina, enantiómero A
- 5-{3-[(1H-benzimidazol-2-il)(1-metilpiperidin-4-iloxi)metil]fenil}pent-4-inilamina, enantiómero B
- 60 - 2-[(3-bromofenil)(1-metilpiperidin-4-iloxi)metil]-5-fluoro-1H-benzimidazol, enantiómero A
- 2-[(3-bromofenil)(1-metilpiperidin-4-iloxi)metil]-5-fluoro-1H-benzimidazol, enantiómero B
- 2-[(1H-benzimidazol-2-il)(1-metilpiperidin-4-iloxi)metil]-4-metilfenol
- 2-[(1H-benzimidazol-2-il)(1-metilpiperidin-4-iloxi)metil]fenol enantiómero A
- 2-[(1H-benzimidazol-2-il)(1-metilpiperidin-4-iloxi)metil]fenol enantiómero B
- 65 - 6-[(1H-benzimidazol-2-il)(1-metilpiperidin-4-iloxi)metil]-2-fluoro-3-metilfenol enantiómero A
- 6-[(1H-benzimidazol-2-il)(1-metilpiperidin-4-iloxi)metil]-2-fluoro-3-metilfenol enantiómero B

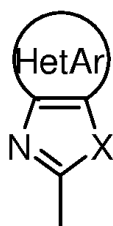
- 6-[(1H-benzimidazol-2-il)(1-metilpiperidin-4-iloxi)metil]-2,3-difluorofenol enantiómero A
- 6-[(1H-benzimidazol-2-il)(1-metilpiperidin-4-iloxi)metil]-2,3-difluorofenol enantiómero B
- 5-{3-[(1H-benzimidazol-2-il)(1-metilpiperidin-4-iloxi)metil]-4-fluorofenil}pent-4-inilamina, dioxalato
- 5 - 3-{3-[benzotiazol-2-il(1-metilpiperidin-4-iloxi)metil]fenoxi}ciclopentilamina, oxalato
- 2-[[3-(3-fluoropirrolidin-1-il)fenil](1-metilpiperidin-4-iloxi)metil]benzotiazol, oxalato
- 5-{3-[(5-fluoro-1H-benzimidazol-2-il)(1-metilpirrolidin-3-ilmetoxi)metil]fenil}pent-4-inilamina, oxalato
- 2-[[3-(3-bromofenil)(1-metilpirrolidin-3-ilmetoxi)metil]benzotiazol, oxalato (un epímero)
- 2-[[3-(3-bromofenil)(1-metilpirrolidin-3-ilmetoxi)metil]benzotiazol, oxalato (mezcla 50/50 de dos epímeros)
- 10 - 2-[(1-metilpiperidin-4-iloxi)[3-(octahidrociclopenta[c]pirrol-5-iloxi)fenil]metil]benzotiazol, dioxalato
- (1-{3-[benzotiazol-2-il(1-metilpiperidin-4-iloxi)metil]fenil}pirrolidin-3-il)metilamina, dioxalato
- 4-{3-[(5,6-difluoro-1H-benzimidazol-2-il)(1-metilpiperidin-4-iloxi)metil]fenilsulfanil}butan-1-ol
- 2-{3-[benzotiazol-2-il(1-metilpiperidin-4-iloxi)metil]fenil}octahidrociclopenta[c]pirrol-5-ilamina, dioxalato
- 2-[[3-(3-fluoropropoxi)fenil](1-metilpiperidin-4-iloxi)metil]-1H-benzimidazol, oxalato
- 15 - 2-[[3-(2-fluoroetoxi)fenil](1-metilpiperidin-4-iloxi)metil]-1H-benzimidazol, oxalato
- 4-{3-[benzotiazol-2-il(1-metilpiperidin-4-iloxi)metil]fenoxi}ciclohexilamina, oxalato
- 6-{3-[(1-metil-1H-benzimidazol-2-il)(1-metilpiperidin-4-iloxi)metil]fenil}hex-5-inilamina, dioxalato
- 1-{3-[benzotiazol-2-il(1-metilpiperidin-4-iloxi)metil]fenil}pirrolidin-2-ilmetilamina, oxalato
- (1-{3-[benzotiazol-2-il(1-metilpiperidin-4-iloxi)metil]fenil}pirrolidin-3-il)(metil)amina, oxalato
- 20 - (1-{3-[benzotiazol-2-il(1-metilpiperidin-4-iloxi)metil]fenil}pirrolidin-3-il)(dimetil)amina, oxalato
- 2-[[3-(5-metilhexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2-il)fenil](1-metilpiperidin-4-iloxi)metil]benzotiazol, dioxalato
- 2-[[2-fluoro-5-metoxifenil](1-metilpiperidin-4-iloxi)metil]-1H-benzimidazol, oxalato
- 3-[[1H-benzimidazol-2-il(1-metilpiperidin-4-iloxi)metil]-4-fluorofenol, oxalato
- 2-[[2-fluoro-5-(2-fluoroetoxi)fenil](1-metilpiperidin-4-iloxi)metil]-1H-benzimidazol, oxalato
- 2-[[2-fluoro-5-metilfenil](1-metilpiperidin-4-iloxi)metil]-1H-benzimidazol, oxalato
- 25 - 4-{3-[(1-metilpiperidin-4-iloxi)(5,6,7-trifluoro-1H-benzimidazol-2-il)metil]fenilsulfanil}butilamina, oxalato
- 4-{3-[(5,6-difluoro-1H-benzimidazol-2-il)(1-metilpiperidin-4-iloxi)metil]fenilsulfanil}butilamina, oxalato
- 6-(3-[[1-(2-etoxietil)-1H-benzimidazol-2-il](1-metilpiperidin-4-iloxi)metil]fenil)hex-5-inilamina, dioxalato
- 6-(3-[[1-(2-metoxietil)-1H-benzimidazol-2-il](1-metilpiperidin-4-iloxi)metil]fenil)hex-5-inilamina, dioxalato
- 30 - 2-[[3-(3-fluoropropilsulfanil)fenil](1-metilpiperidin-4-iloxi)metil]-1H-benzimidazol, dioxalato
- 5-fluoro-2-[[2-fluoro-5-trifluorometoxifenil](1-metilpiperidin-4-iloxi)metil]-1H-benzimidazol, oxalato
- 4,5,6-trifluoro-2-[[2-fluoro-5-trifluorometoxifenil](1-metilpiperidin-4-iloxi)metil]-1H-benzimidazol
- 5,6-difluoro-2-[[2-fluoro-5-trifluorometoxifenil](1-metilpiperidin-4-iloxi)metil]-1H-benzimidazol
- 2-[[2-fluoro-5-(2,2,2-trifluoroetoxi)fenil](1-metilpiperidin-4-iloxi)metil]-1H-benzimidazol
- 2-[[2,6-difluoro-4-metilfenil](1-metilpiperidin-4-iloxi)metil]-1H-benzimidazol
- 35 - 2-[[2-cloro-5-trifluorometoxifenil](1-metilpiperidin-4-iloxi)metil]-1H-benzimidazol, oxalato
- 2-[[2-fluoro-5-trifluorometoxifenil](1-metilpiperidin-4-iloxi)metil]benzotiazol, oxalato
- 2-[[4-cloro-2,6-difluorofenil](1-metilpiperidin-4-iloxi)metil]-1H-benzimidazol
- 7-fluoro-2-[[2-fluoro-5-trifluorometoxifenil](1-metilpiperidin-4-iloxi)metil]-1H-benzimidazol, oxalato
- 2-[[2,6-difluoro-4-metilfenil](1-metilpiperidin-4-iloxi)metil]benzotiazol, oxalato
- 40 - 2-[[4-cloro-2,6-difluorofenil](1-metilpiperidin-4-iloxi)metil]benzotiazol, oxalato
- 2-[[3-etoxi-2,6-difluorofenil](1-metilpiperidin-4-iloxi)metil]-1H-benzimidazol
- 2-[[2,6-difluoro-4-metilfenil](1-metilpiperidin-4-iloxi)metil]benzoxazol, oxalato
- 2-[[1-metilpiperidin-4-iloxi)(4-trifluorometilfenil)metil]-1H-benzimidazol
- 2-[[2-fluoro-4-trifluorometilfenil](1-metilpiperidin-4-iloxi)metil]-1H-benzimidazol
- 45 - 2-[[2,4-dimetilfenil](1-metilpiperidin-4-iloxi)metil]-1H-benzimidazol
- 2-[[3-metoxifenil](1-metilpiperidin-4-iloxi)metil]-1H-benzimidazol
- 2-[chroman-7-il(1-metilpiperidin-4-iloxi)metil]-1H-benzimidazol
- 2-[[2-fluoro-4-metilfenil](1-metilpiperidin-4-iloxi)metil]benzoxazol, oxalato
- 2-[[3,5-bis-trifluorometilfenil](1-metilpiperidin-4-iloxi)metil]-1H-benzimidazol, oxalato
- 50 - 5-fluoro-2-[[2-fluoro-4-metilfenil](1-metilpiperidin-4-iloxi)metil]-1H-benzimidazol
- 2-[[2,3-difluoro-4-metilfenil](1-metilpiperidin-4-iloxi)metil]-1H-benzimidazol
- 2-[[3-cloro-4-metilfenil](1-metilpiperidin-4-iloxi)metil]-1H-benzimidazol
- 2-[[2-fluoro-5-trifluorometoxifenil](1-metilpiperidin-4-iloxi)metil]benzimidazol-1-carboxilato de etilo, oxalato
- 2-[[3-fluoro-4-metilfenil](1-metilpiperidin-4-iloxi)metil]-1H-benzimidazol
- 55 - 2-[[5-bromo-2-fluorofenil](1-metilpiperidin-4-iloxi)metil]-1H-benzimidazol
- 6-{3-[(1H-benzimidazol-2-il)(1-metilpiperidin-4-iloxi)metil]-4-fluorofenil}hex-5-inilamina, oxalato
- 5-{4-fluoro-3-[(5-fluoro-1H-benzimidazol-2-il)(1-metilpiperidin-4-iloxi)metil]fenil}pent-4-inilamina
- (5-{3-[(1H-benzimidazol-2-il)(1-metilpiperidin-4-iloxi)metil]-4-fluorofenil}pent-4-inil)carbamato de etilo
- 2-[[1H-benzimidazol-2-il)(1-metilpiperidin-4-iloxi)metil]-4-clorofenol
- 60 - (5-{4-fluoro-3-[(5-fluoro-1H-benzimidazol-2-il)(1-metilpiperidin-4-iloxi)metil]fenil}pent-4-inil)carbamato de etilo
- 2-[[1H-benzimidazol-2-il)(1-metilpiperidin-4-iloxi)metil]-4-trifluorometoxifenol
- 2-[[1H-benzimidazol-2-il)(1-metilpiperidin-4-iloxi)metil]-4-fluorofenol
- 2-[[1H-benzimidazol-2-il)(1-metilpiperidin-4-iloxi)metil]-4-metoxifenol
- 2-[[1H-benzimidazol-2-il)(1-metilpiperidin-4-iloxi)metil]-5-metilfenol
- 65 - 2-[[1H-benzimidazol-2-il)(1-metilpiperidin-4-iloxi)metil]-4-bromofenol
- 2-[[1H-benzimidazol-2-il)(1-metilpiperidin-4-iloxi)metil]-4-etoxifenol

- 2-[(1H-indol-7-il)(1-metilpiperidin-4-iloxi)metil]-1H-benzimidazol
- 2-[(1H-benzimidazol-2-il)(1-metilpiperidin-4-iloxi)metil]-4,6-difluorofenol
- 2-[(1H-benzimidazol-2-il)(1-metilpiperidin-4-iloxi)metil]-4,6-diclorofenol
- 2-[(1H-benzimidazol-2-il)(1-metilpiperidin-4-iloxi)metil]-6-fluorofenol
- 5 - 2-[(1H-benzimidazol-2-il)(1-metilpiperidin-4-iloxi)metil]-3-fluorofenol
- 2-[(1H-benzimidazol-2-il)(1-metilpiperidin-4-iloxi)metil]-4,5-difluorofenol
- 2-[(1H-benzimidazol-2-il)(1-metilpiperidin-4-iloxi)metil]-5-fluorofenol
- 2-[(1H-benzimidazol-2-il)(1-metilpiperidin-4-iloxi)metil]-5-clorofenol
- 2-[(1H-benzimidazol-2-il)(1-metilpiperidin-4-iloxi)metil]-6-metilfenol
- 10 - 2-[(1H-benzimidazol-2-il)(1-metilpiperidin-4-iloxi)metil]-4-metilsulfanilfenol
- 2-[(1H-benzimidazol-2-il)(1-metilpiperidin-4-iloxi)metil]-4-etilsulfanilfenol
- 3-[(1H-benzimidazol-2-il)(1-metilpiperidin-4-iloxi)metil]bifenil-4-ol
- 2-[(1H-benzimidazol-2-il)(1-metilpiperidin-4-iloxi)metil]-4-terc-butilfenol
- 2-[(1H-benzimidazol-2-il)(1-metilpiperidin-4-iloxi)metil]-4-propilfenol
- 15 - 2-[(1H-benzimidazol-2-il)(1-metilpiperidin-4-iloxi)metil]-6-metoxifenol
- 2-[(1H-benzimidazol-2-il)(1-metilpiperidin-4-iloxi)metil]-3-fluoro-5-metilfenol
- 2-[(1H-benzimidazol-2-il)(1-metilpiperidin-4-iloxi)metil]-3-clorofenol
- 2-[(1H-benzimidazol-2-il)(1-metilpiperidin-4-iloxi)metil]-6-fluoro-4-etilfenol
- 2-[(1H-benzimidazol-2-il)(1-metilpiperidin-4-iloxi)metil]-4-benzilfenol
- 20 - 2-[(1H-benzimidazol-2-il)(1-metilpiperidin-4-iloxi)metil]-4-trifluorometilfenol
- 2-[(1H-benzimidazol-2-il)(1-metilpiperidin-4-iloxi)metil]-4-cloro-6-fluorofenol
- 2-[(1H-benzimidazol-2-il)(1-metilpiperidin-4-iloxi)metil]-5-fluoro-3-metilfenol
- 6-[(1H-benzimidazol-2-il)(1-metilpiperidin-4-iloxi)metil]-2-fluoro-3-metilfenol
- 6-[(1H-benzimidazol-2-il)(1-metilpiperidin-4-iloxi)metil]indan-5-ol
- 25 - 2-[(1H-benzimidazol-2-il)(1-metilpiperidin-4-iloxi)metil]-4-propoxifenol
- 2-[(1H-benzimidazol-2-il)(1-metilpiperidin-4-iloxi)metil]-4-(1-metil-1-feniletil)fenol
- 2-[(1H-benzimidazol-2-il)(1-metilpiperidin-4-iloxi)metil]-4-(2-fluoroetoksi)fenol
- 2-[(1H-benzimidazol-2-il)(1-metilpiperidin-4-iloxi)metil]-4-(3-fluoropropoksi)fenol
- 2-[(1H-benzimidazol-2-il)(1-metilpiperidin-4-iloxi)metil]-4-fluoro-6-metilfenol
- 30 - 2-[(1H-benzimidazol-2-il)(1-metilpiperidin-4-iloxi)metil]-6-fluoro-4-metoxifenol
- 2-[(1H-benzimidazol-2-il)(1-metilpiperidin-4-iloxi)metil]-4-fenoxifenol
- 2-[(1H-benzimidazol-2-il)(1-metilpiperidin-4-iloxi)metil]-4-fluoro-6-metoxifenol
- 2-[(1H-benzimidazol-2-il)(1-metilpiperidin-4-iloxi)metil]-4,5-dimetilfenol
- 2-[(1H-benzimidazol-2-il)(1-metilpiperidin-4-iloxi)metil]-4-(3-fluoropropilsulfanil)fenol
- 35 - 2-[(1H-benzimidazol-2-il)(1-metilpiperidin-4-iloxi)metil]-4-fluoro-5-metilfenol
- 2-[(1H-benzimidazol-2-il)(1-metilpiperidin-4-iloxi)metil]-4-(2-fluoroetilsulfanil)fenol
- 3-[(1H-benzimidazol-2-il)(1-metilpiperidin-4-iloxi)metil]-2-hidroxi-bifenil
- 2-[(1H-benzimidazol-2-il)(1-metilpiperidin-4-iloxi)metil]-6-etilfenol
- 2-[(1H-benzimidazol-2-il)(1-metilpiperidin-4-iloxi)metil]-5-trifluorometilfenol
- 40 - 2-[(1H-benzimidazol-2-il)(1-metilpiperidin-4-iloxi)metil]-4-hidroxi-fenol
- 2-[(1H-benzimidazol-2-il)(1-metilpiperidin-4-iloxi)metil]-5,6,7,8-tetrahidro-1-naftol
- 2-[(1H-benzimidazol-2-il)(1-metilpiperidin-4-iloxi)metil]-6-trifluorometoxifenol
- 2-[(1H-benzimidazol-2-il)(1-metilpiperidin-4-iloxi)metil]-5-trifluorometoxifenol
- 6-[(1H-benzimidazol-2-il)(1-metilpiperidin-4-iloxi)metil]-2-fluoro-3,4-dimetilfenol
- 45 - 6-[(1H-benzimidazol-2-il)(1-metilpiperidin-4-iloxi)metil]-3-fluoro-2-metilfenol
- 6-[(1H-benzimidazol-2-il)(1-metilpiperidin-4-iloxi)metil]-2,4-difluoro-3-metilfenol
- 6-[(1H-benzimidazol-2-il)(1-metilpiperidin-4-iloxi)metil]-2,3-difluorofenol
- (1-{3-[benzotiazol-2-il(1-metilpiperidin-4-iloxi)metil]fenil}-azetid-3-il)dimetilamina, oxalato
- 1-{3-[(1H-benzimidazol-2-il)(1-metilpiperidin-4-iloxi)metil]fenil}pirrolidin-3-ol, oxalato
- 50 - 2-[(1-metilpiperidin-4-iloxi)[3-(pirrolidin-3-iloxi)fenil]metil]-1H-benzimidazol, diossalato
- 2-[(5-cloro-2-fluorofenil)(1-metilpiperidin-4-iloxi)metil]-1H-benzimidazol, oxalato
- 2-[(2-fluoro-5-trifluorometilfenil)(1-metilpiperidin-4-iloxi)metil]-1H-benzimidazol, oxalato
- 6-{3-[(1-etil-1H-benzimidazol-2-il)(1-metilpiperidin-4-iloxi)metil]fenil}hex-5-inilamina, oxalato
- 2-[(2-fluoro-5-metoxifenil)(1-metilpirrolidin-3-ilmetoksi)metil]-1H-benzimidazol, oxalato
- 55 - 2-[(1-metilpiperidin-4-iloxi)(3-trifluorometilsulfanilfenil)metil]-1H-benzimidazol, oxalato
- 2-[(4-fluoro-3-trifluorometoxifenil)(1-metilpiperidin-4-iloxi)metil]-1H-benzimidazol, oxalato
- 2-[(2-fluoro-5-propoxifenil)(1-metilpiperidin-4-iloxi)metil]-1H-benzimidazol, oxalato
- 4-[(1H-benzimidazol-2-il)(1-metilpiperidin-4-iloxi)metil]fenol
- 2-[(3-(3,3-difluoropirrolidin-1-il)fenil)(1-metilpiperidin-4-iloxi)metil]-1H-benzimidazol, diossalato
- 60 - 2-[(3-(5-fluorohexahidrociclopenta[c]pirrol-2-il)fenil)(1-metilpiperidin-4-iloxi)metil]benzotiazol, diossalato
- 6-{3-[(1H-benzimidazol-2-il)(1-metilpiperidin-4-iloxi)metil]fenilsulfanil}hexilamina, oxalato
- 5-{3-[(1H-benzimidazol-2-il)(1-metilpiperidin-4-iloxi)metil]fenilsulfanilmetil}oxazolidin-2-ona
- N-(6-{3-[(1H-benzimidazol-2-il)(1-metilpiperidin-4-iloxi)metil]fenilsulfanil}hexil)guanidina, diclorhidrato
- 4-{3-[(1H-benzimidazol-2-il)(1-metilpiperidin-4-iloxi)metil]fenilsulfanil}but-2-enilamina
- 65 - 4-{3-[(1H-benzimidazol-2-il)(1-metilpiperidin-4-iloxi)metil]fenilsulfanil}but-2-enilamina, oxalato
- N-(2-{3-[(1H-benzimidazol-2-il)(1-metilpiperidin-4-iloxi)metil]fenilsulfanil}etil)-N-isobutililguanidina

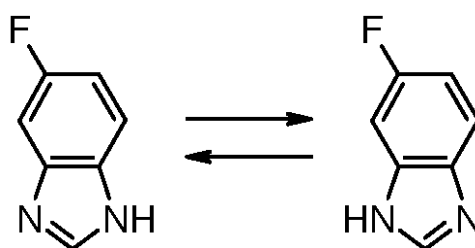
- 3-{3-[(1H-benzimidazol-2-il)(1-metilpiperidin-4-iloxi)metil]fenil}allilamina
 - cis-2-{3-[(1H-benzimidazol-2-il)(1-metilpiperidin-4-iloxi)metil]fenilsulfanilmetil}ciclopropilmetilamina
 - N-(3-{3-[(1H-benzimidazol-2-il)(1-metilpiperidin-4-iloxi)metil]fenil}allil)guanidina, triclorhidrato
 - 2-[(azetidín-3-ilmetoxi)(3-bromofenil)metil]-1H-benzimidazol
 - 5 - 2-[(3-bromofenil)(1-metilazetidín-3-ilmetoxi)metil]-1H-benzimidazol
 - 2-[(2,6-difluorofenil)(1-metilpiperidin-4-iloxi)metil]-1H-benzimidazol
 - 2-[(2-fluoro-4-metilfenil)(1-metilpiperidin-4-iloxi)metil]-1H-benzimidazol
 - 2-[(5-etilsulfanil-2-fluorofenil)(1-metilpiperidin-4-iloxi)metil]-1H-benzimidazol
 - 2-[(azetidín-3-ilmetoxi)(2-fluoro-5-trifluorometoxifenil)metil]-1H-benzimidazol, oxalato
 - 10 - 2-[(2-fluoro-5-trifluorometoxifenil)(1-metilazetidín-3-ilmetoxi)metil]-1H-benzimidazol, oxalato
 - 2-[(3-etilsulfanil-2,6-difluorofenil)(1-metilpiperidin-4-iloxi)metil]-1H-benzimidazol
 - 2-[(2,2-difluorobenzo[1,3]dioxol-5-il)(1-metilpiperidin-4-iloxi)metil]-1H-benzimidazol
 - 2-[(piperidin-4-iloxi)tiofen-3-ilmetil]-1H-benzimidazol
 - 2-[(1-metilpiperidin-4-iloxi)tiofen-3-ilmetil]-1H-benzimidazol
 - 15 - 2-[(piperidin-4-iloxi)tiofen-2-ilmetil]-1H-benzimidazol
 - 2-[(1-metilpiperidin-4-iloxi)tiofen-2-ilmetil]-1H-benzimidazol
- así como sus enantiómeros, diastereoisómeros, mezclas de los mismos y sales farmacéuticamente aceptables, formas libres, tautómeros, hidratos y solvatos.

20 **[0029]** Los compuestos de fórmula (I) pueden comprender uno o más átomos de carbono asimétricos. Por tanto pueden existir en forma de enantiómeros o diastereoisómeros. Estos enantiómeros y diastereoisómeros, así como sus mezclas, que incluyen mezclas racémicas, forman parte de la invención.

25 **[0030]** Los compuestos de la invención también pueden comprender formas tautómeras que están todas abarcadas por la presente invención. En particular, en la fórmula (I), el grupo:



puede tener formas tautómeras, tales como cuando HetAr es un fenilo y X es N, lo que lleva a 1H-benzimidazol que es un tautómero de 3H-benzimidazol. Un ejemplo representativo se ilustra a continuación:



55 **[0031]** Los compuestos de fórmula (I) pueden proporcionarse en forma de una base libre o en forma de sales de adición con ácidos, que también forman parte de la invención.

[0032] Estas sales se preparan ventajosamente con ácidos farmacéuticamente aceptables, si bien las sales con otros ácidos, útiles por ejemplo para la purificación o para el aislamiento de los compuestos de fórmula (I), también forman parte de la invención.

60 **[0033]** Tal como se usa en la presente memoria descriptiva, el término "paciente" se refiere a un animal de sangre caliente tal como un mamífero, preferentemente un adulto o un niño humano, que está aquejado por, o tiene el potencial de estar aquejado por una o más enfermedades y dolencias descritas en la presente memoria descriptiva.

65 **[0034]** Tal como se usa en la presente memoria descriptiva, una "cantidad terapéuticamente eficaz" se refiere a una cantidad de un compuesto de la presente invención que es eficaz para reducir, eliminar, tratar o controlar los síntomas de las enfermedades y dolencias descritas en la presente memoria descriptiva. El término "controlar"

pretende referirse a todos procesos en los que puede existir una ralentización, interrupción, parada o detención de la progresión de las enfermedades y dolencias descritas en la presente memoria descriptiva, pero no indica necesariamente una eliminación total de todos los síntomas de las enfermedades y dolencias, y pretende incluir el tratamiento profiláctico y el uso crónico.

5
 [0035] Tal como se usa en la presente memoria descriptiva, "sales farmacéuticamente aceptables" se refiere a derivados de los compuestos desvelados en los que el compuesto principal es modificado con la preparación de sales ácidas o básicas del mismo. Las sales farmacéuticamente aceptables incluyen las sales no tóxicas convencionales o las sales de amonio cuaternario del compuesto principal formado, por ejemplo, a partir de ácidos inorgánicos u orgánicos no tóxicos. Por ejemplo, dichas sales no tóxicas convencionales incluyen las obtenidas a partir de ácidos inorgánicos tales como clorhídrico, bromhídrico, sulfúrico, sulfámico, fosfórico, nítrico y similares; y las sales preparadas a partir de ácidos orgánicos tales como acético, propanoico, succínico, tartárico, cítrico, metanosulfónico, benzenosulfónico, glucurónico, glutámico, benzoico, salicílico, toluensulfónico, oxálico, fumárico, maleico y similares. Las sales de adición adicionales incluyen sales de amonio tales como trometamina, meglumina, epolamina, etc., sales metálicas tales como sodio, potasio, calcio, cinc o magnesio. Se prefieren sales de clorhidrato y oxalato.

20
 [0036] Las sales farmacéuticamente aceptables de la presente invención pueden sintetizarse a partir del compuesto principal que contiene una fracción básica o ácida por procedimientos químicos convencionales. Generalmente, dichas sales pueden prepararse haciendo reaccionar las formas de ácido o base libre de estos compuestos con una cantidad estequiométrica de la base o el ácido apropiados en agua o en un disolvente orgánico, o en una mezcla de los dos. Generalmente, se prefieren medios no acuosos como éter, acetato de etilo, etanol, isopropanol o acetonitrilo. Se encuentran listas de sales adecuadas en Remington's Pharmaceutical Sciences, 17th ed., Mack Publishing Company, Easton, PA, 1985, p. 1418, cuya descripción se incorpora como referencia en el presente documento.

25
 [0037] Los compuestos de la fórmula general (I) que tienen estereoisómeros geométricos forman también parte de la invención.

30
 [0038] Según un objeto adicional, la presente invención se refiere también al procedimiento de preparación de los compuestos de fórmula (I).

35
 [0039] Los compuestos y el procedimiento de la presente invención pueden prepararse en diversas formas bien conocidas para los expertos en la materia. Los compuestos pueden sintetizarse, por ejemplo, mediante la aplicación o adaptación de los procedimientos descritos más adelante, o variaciones de los mismos según apreciará el experto en la materia. Las modificaciones y sustituciones apropiadas serán fáciles de deducir o serán muy conocidas o fáciles de obtener a partir de la bibliografía científica por los expertos en la materia.

40
 [0040] En particular, dichos procedimientos pueden encontrarse en R.C. Larock, Comprehensive Organic Transformations, VCH publishers, 1989.

45
 [0041] Se observará que los compuestos de la presente invención pueden contener uno o más átomos de carbono sustituidos de forma asimétrica, y pueden aislarse en formas racémicas u ópticamente activas. Así, pretenden incluirse todas las formas quirales, diastereoméricas, racémicas y todas las formas isoméricas geométricas de una estructura, salvo que esté indicada específicamente la estereoquímica o la forma isomérica. Es bien conocido en la técnica cómo preparar y aislar dichas formas ópticamente activas. Por ejemplo, pueden separarse mezclas de estereoisómeros por técnicas estándar que incluyen, pero no se limitan a, resolución de formas racémicas, cromatografía normal, de fase inversa y quiral, formación de sales preferentes, recristalización, y similares, o mediante síntesis quiral desde materiales de partida quirales o mediante síntesis deliberada de centros quirales diana.

50
 [0042] Los compuestos de la presente invención pueden prepararse mediante diversas rutas sintéticas. Los reactivos y materiales de partida están disponibles comercialmente, o se sintetizan fácilmente a partir de técnicas muy conocidas para el experto en la materia. Todos los sustituyentes, salvo que se indique lo contrario, son tal como se define anteriormente.

55
 [0043] En las reacciones descritas en lo sucesivo, puede ser necesario proteger grupos funcionales reactivos, por ejemplo, grupos hidroxilo, ceto, imino, tio o carboxilo, cuando sean deseados en el producto final, para evitar su participación no deseada en las reacciones. Pueden usarse grupos protectores convencionales de acuerdo con la práctica estándar; pueden consultarse los ejemplos en T.W. Greene y P. G. M. Wuts en Protective Groups in Organic Chemistry, John Wiley and Sons, 1991; J. F. W. McOmie en Protective Groups in Organic Chemistry, Plenum Press, 1973.

60
 [0044] Algunas reacciones pueden realizarse en presencia de una base. No existen restricciones especiales en la naturaleza de la base que se usará en esta reacción, y puede usarse aquí igualmente cualquier base usada convencionalmente en reacciones de este tipo, siempre que no tenga efectos perjudiciales en otras partes de la

molécula. Entre los ejemplos de bases adecuadas se incluyen: hidróxido de sodio, carbonato de potasio, trietilamina, hidruros de metales alcalinos, tales como hidruro de sodio e hidruro de potasio; compuestos de alquilitio, tales como metilítio y butilítio; y alcóxidos de metales alcalinos, tales como metóxido de sodio y etóxido de sodio.

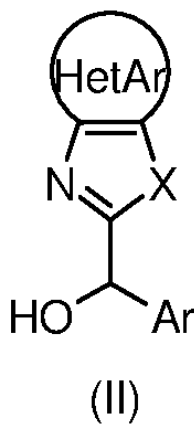
5 **[0045]** Por lo general, las reacciones se realizan en un disolvente adecuado. Pueden usarse diversos disolventes, siempre que no tengan efectos perjudiciales en la reacción o en los reactivos en cuestión. Entre los ejemplos de disolventes adecuados se incluyen: hidrocarburos aromáticos, alifáticos o cicloalifáticos, tales como hexano, ciclohexano, metilciclohexano, tolueno y xileno; amidas, tales como *N,N*-dimetilformamida; alcoholes tales como etanol y metanol y ésteres, tales como éter dietílico, éter metil-*tert*-butílico, éter metilciclopentílico y tetrahidrofurano.

15 **[0046]** Las reacciones pueden tener lugar en un amplio intervalo de temperaturas. En general, se encuentra conveniente realizar la reacción a una temperatura de 0°C a 150°C (más preferentemente de aproximadamente temperatura ambiente a 100°C). El tiempo necesario para la reacción puede variar también ampliamente dependiendo de muchos factores, en particular la temperatura de reacción y la naturaleza de los reactivos. Sin embargo, siempre que la reacción se efectúe en las condiciones preferidas expuestas anteriormente, en general bastará un periodo de 3 horas a 20 horas.

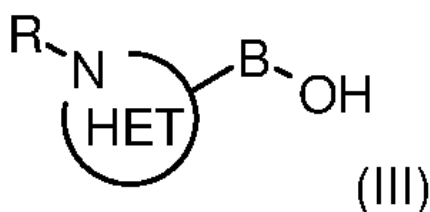
20 **[0047]** El compuesto así preparado puede recuperarse a partir de la mezcla de reacción por medios convencionales. Por ejemplo, los compuestos pueden recuperarse destilando el disolvente desde la mezcla de reacción o, si fuera necesario, después de destilar el disolvente desde la mezcla de reacción, vertiendo el residuo en agua seguido por extracción con un disolvente orgánico inmiscible en agua y destilando el disolvente desde el extracto. Además, si se desea, el producto puede ser purificado adicionalmente mediante varias técnicas bien conocidas, tales como recristalización, reprecipitación o las diversas técnicas cromatográficas, en particular cromatografía en columna, HPLC preparatoria o cromatografía en capa fina preparatoria.

25 **[0048]** El procedimiento de preparación de un compuesto de fórmula (I) de la invención es otro objeto de la presente invención.

30 **[0049]** Los compuestos de fórmula (I) en la que A = O se pueden preparar por eterificación del compuesto de fórmula (II):



50 en la que X, HetAr y Ar son como se definen en la fórmula general (I) con un compuesto de fórmula (III):

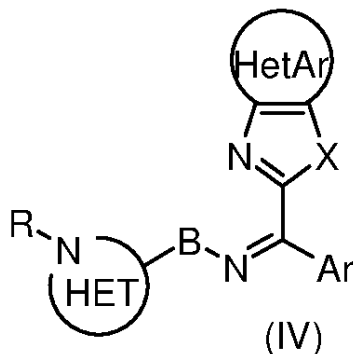


en la que R, HET y B son como se definen en la fórmula general (I).

65 **[0050]** Esta reacción de eterificación se puede realizar en medio ácido (ácido toluenosulfónico, ácido metanosulfónico) en un disolvente inerte (tolueno, diclorobenceno, dicloroetano) a una temperatura entre temperatura ambiente y aproximadamente 160°C.

[0051] Los compuestos de fórmula (II) se pueden preparar por condensación de un benzotiazol o un derivado de benzimidazol con un aldehído ArCHO, por condensación de un derivado organometálico Armetal con un benzimidazol-2-carboxaldehído opcionalmente sustituido o un benzotiazol-2-carboxaldehído opcionalmente sustituido, o por condensación de un hidroxiaácido ArCHOHCOOH con un orto-fenilendiamina opcionalmente sustituida o un 2-aminotiofenol o 2-aminofenol opcionalmente sustituidos.

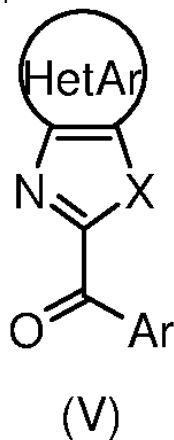
[0052] Los compuestos de fórmula (I) en la que A = NH se pueden preparar por reducción del compuesto de fórmula (IV):



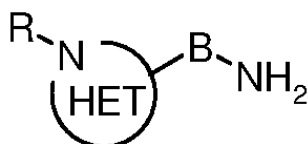
en la que R, HET, B, X, HetAr y Ar son como se definen en la fórmula general (I).

[0053] Esta reducción puede realizarse por hidrogenación con dihidrógeno o hidrogenación de transferencia (ácido fórmico, ácido fórmico/trietilamina, formiato de amonio) en presencia de un catalizador (paladio sobre carbón) en un disolvente inerte (metanol, etanol, acetato de etilo) a una temperatura comprendida entre la temperatura ambiente y aproximadamente 150°C.

[0054] Los compuestos de fórmula (IV) en la que R, HET, B, X, HetAr y Ar son como se definen en la fórmula general (I) se pueden preparar por condensación de compuesto de fórmula (V):



en la que X, HetAr y Ar son como se definen en la fórmula general (I) con una amina

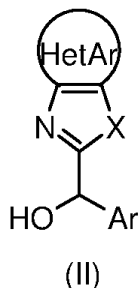


[0055] Esta condensación se puede realizar en presencia de un ácido (tetraisopropóxido de titanio) en un disolvente inerte (tetrahidrofurano) a una temperatura comprendida entre la temperatura ambiente y la de reflujo del medio.

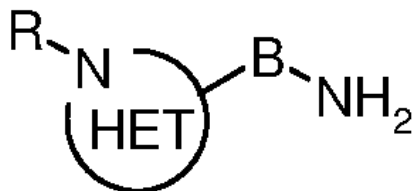
[0056] Los compuestos de fórmula (V) en la que X, HetAr y Ar son como se definen en la fórmula general (I) se pueden preparar por oxidación del compuesto de fórmula (II) en la que X, HetAr y Ar son como se definen en la fórmula general (I).

[0057]Esta oxidación se puede realizar con un agente oxidante (permanganato de potasio, permanganato de bario, dióxido de manganeso) en un disolvente inerte (dioxano, acetonitrilo) a una temperatura comprendida entre la temperatura ambiente y la de reflujo del medio.

5 [0058]Los compuestos de fórmula (I) en la que A = NH se pueden preparar por condensación del compuesto de fórmula (II):

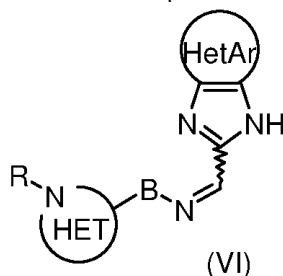


20 en la que X, HetAr y Ar son como se definen en la fórmula general (I) con una amina



30 [0059]Esta condensación se puede realizar en presencia de un catalizador de metal de transición, tal como dímero de dicloro(pentametilciclopentadienil)iridio (III), en presencia de una base, tal como hidrogenocarbonato de sodio, en un disolvente inerte, tal como tolueno, a una temperatura comprendida entre aproximadamente 80 y 150°C.

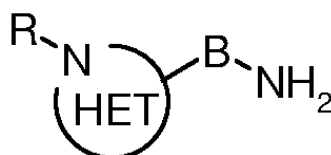
35 [0060]Alternativamente, los compuestos de fórmula (I) en la que A y X son NH se pueden preparar por condensación de un reactivo organometálico ArM sobre un compuesto de fórmula (VI):



en la que R, HET, B, HetAr y Ar son como se definen en la fórmula general (I).

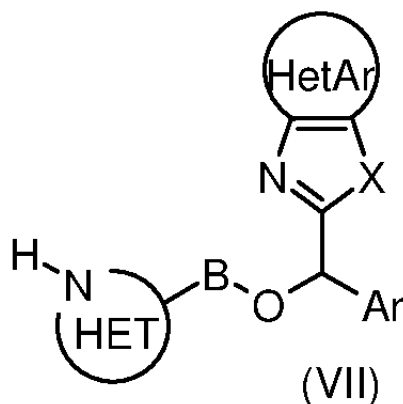
50 [0061]Esta adición puede realizarse mediante la adición de un reactivo de Grignard sobre una imina en un disolvente inerte (tetrahydrofurano) a una temperatura comprendida entre la temperatura ambiente y la de reflujo del medio.

55 [0062]Los compuestos de fórmula (VI) en la que R, HET, B, HetAr y Ar son como se definen en la fórmula general (I) se pueden preparar por condensación de un bencimidazol-2-carboxaldehído opcionalmente sustituido o imidazol-2-carboxaldehído fusionado a heteroarilo con una amina



65 [0063]Esta condensación puede llevarse a cabo en presencia de tamices moleculares o de otro agente deshidratante en un disolvente inerte (etanol) a una temperatura comprendida entre 40°C y la temperatura de reflujo. También se puede utilizar un aparato de Dean Stark.

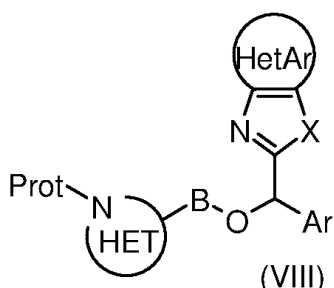
[0064] Alternativamente, los compuestos de fórmula (I) en la que A=O se pueden preparar por alquilación del compuesto de fórmula (VII):



20 en la que HET, B, X, HetAr y Ar son como se definen en la fórmula general (I).

[0065] Esta alquilación se puede realizar por un método reductor usando un compuesto carbonilado y un agente reductor, tal como un borohidruro, un cianoborohidruro, un triacetoxiborohidruro, ácido hipofosfonoso, ácido fórmico, ácido fórmico/trietilamina o hidrógeno, puede añadirse un catalizador, tal como paladio, para esta transformación cuando se utiliza hidrógeno o donadores de hidrógeno.

[0066] Los compuestos de fórmula (VII) se puede preparar por desprotección del compuesto de fórmula (VIII):

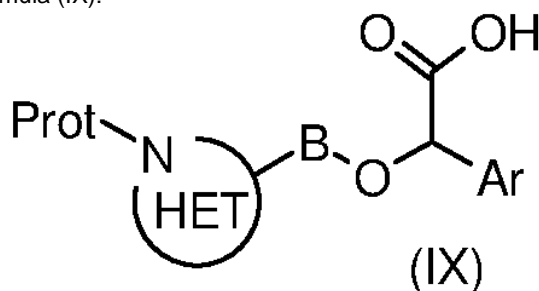


en la que HET, B, X, HetAr y Ar son como se definen en la fórmula general (I) y Prot es un grupo protector del átomo de nitrógeno.

[0067] Cuando Prot es un grupo terc-butoxicarbonilo, la transformación se realiza generalmente en un medio ácido, tal como trifluoroacético diluido con diclorometano o en un disolvente (acetato de etilo, etanol, isopropanol) que contiene HCl. Preferiblemente, esta desprotección se realiza a una temperatura entre 0°C y la temperatura de reflujo del medio.

[0068] Los compuestos de fórmula (VIII) en la que Het, B, X, HetAr y Ar son como se definen en la fórmula general (I) y Prot es un grupo protector del átomo de nitrógeno se pueden preparar usando los métodos generales descritos anteriormente.

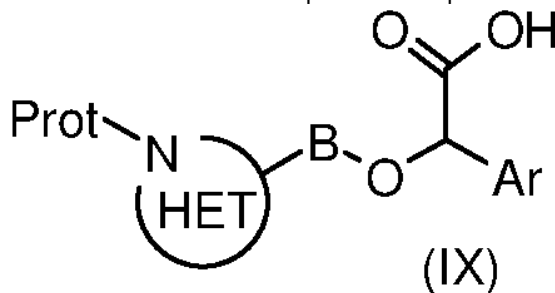
[0069] Alternativamente, los compuestos de fórmula (VIII) en la que A=O y HET, B, X, HetAr y Ar son como se definen en la fórmula general (I) y Prot es un grupo protector del átomo de nitrógeno se pueden preparar por condensación de un ácido de fórmula (IX):



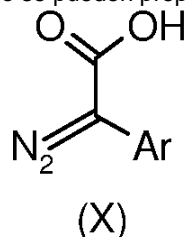
en la que Het, B y Ar son como se definen en la fórmula general (I) y Prot es un grupo protector del átomo de nitrógeno, con una orto-fenilendiamina opcionalmente sustituida o un 2- aminotiofenol opcionalmente sustituido.

[0070]Esta condensación se puede realizar por reacción de los dos compuestos en medio ácido, o mediante la formación primero del enlace amida con reactivos que forman enlaces, a continuación, deshidratación en medio ácido (ácido acético, ácido clorhídrico) a una temperatura comprendida entre la temperatura ambiente y reflujo.

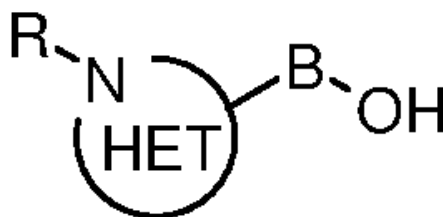
[0071]Los ácidos de fórmula (IX) en la que HET, B y Ar son como se definen en la fórmula general (I) y Prot es un grupo protector del átomo de nitrógeno se pueden preparar por hidrólisis de sus ésteres. Esta hidrólisis puede llevarse a cabo en medio básico o en medio ácido a una temperatura comprendida entre 0°C y reflujo del medio.



[0072]Los ésteres de ácido de fórmula (IX) en la que HET, B, X y Ar son como se definen en la fórmula general (I) y Prot es un grupo protector del átomo de nitrógeno se pueden preparar por condensación de un éster del ácido (X)



con un alcohol



[0073]Esta condensación se puede realizar en presencia de un catalizador metálico, tal como dímero de acetato de rodio, en un disolvente inerte, tal como diclorometano o dicloroetano, a una temperatura comprendida entre 0°C y la de reflujo del medio.

[0074]Los ésteres de ácido de fórmula (X) pueden prepararse a partir de ésteres de un ácido ArCH_2COOH con un reactivo de transferencia diazo, tal como tosilazida, en presencia de una base, tal como 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7 eno, en un disolvente inerte, tal como acetonitrilo, a una temperatura comprendida entre -20°C y 40°C.

[0075]Además, los compuestos de fórmula (I) se pueden preparar a partir de compuestos de fórmula (I) por interconversión de grupos o transformación de grupos. Dicha reacción incluye, pero no se limita a, la reacción sobre grupos aromáticos o heteroaromáticos, tales como la reacción de intercambio de halógeno, la reacción de Sonogashira, reacción de Heck, reacción de Suzuki, la condensación de sulfuro, el desplazamiento de triflato con reactivos de Grignard, formación de éter catalizada con cobre, sustitución aromática de amina catalizada por metal, reacción de carbonilación aromática; reacción sobre grupos reactivos, tales como acilación, alcoxicarbonilación de grupos que contienen nitrógeno, tales como aminas, amidinas, guanidinas; sustitución de hidroxilo con nucleófilo (reacción de Mitsunobu o activación y sustitución nucleófila); hidrogenación de insaturación (alqueno a alquilo,

alquinilo a alquenilo, alquinilo a alquilo); reducción de Staudinger del grupo azido.

[0076] El procedimiento de la invención puede comprender la etapa adicional de aislar el compuesto deseado de fórmula (I).

[0077] Los productos y/o reactivos de partida pueden estar disponibles comercialmente, o se pueden preparar fácilmente por el experto en la materia mediante la aplicación o adaptación de los procedimientos descritos en la parte experimental a continuación.

[0078] Según un objeto adicional más, la presente invención se refiere también a composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto de fórmula (I) tal como se define anteriormente con un excipiente farmacéuticamente aceptable.

[0079] Los compuestos de la invención son antagonistas y/o agonistas inversos de H₄R. Las composiciones farmacéuticas y los compuestos de la invención pueden ser útiles así para su uso en el tratamiento y/o prevención de una enfermedad asociada con disfunción de H₄, tal como los trastornos inflamatorios.

[0080] La presente invención se refiere de este modo a los compuestos de la invención para utilizar en el tratamiento y/o prevención del síndrome de dificultad respiratoria del adulto, síndrome de dificultad respiratoria aguda, bronquitis, bronquitis crónica, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, fibrosis quística, asma, enfisema, rinitis, sinusitis crónica, alergia, respuestas de las vías respiratorias inducidas por alergia, rinitis alérgica, rinitis vírica, rinitis no alérgica, rinitis permanente y estacional, conjuntivitis, congestión nasal, congestión alérgica; trastornos del tracto genitourinario tales como disfunción sexual femenina y masculina, trastornos de la vejiga hiperactiva, incontinencia urinaria, hiperactividad de la vejiga, hiperplasia prostática benigna y síntomas del aparato urinario inferior; enfermedades dermatológicas tales como dermatitis y psoriasis y tratamiento de piel pruriginosa; enfermedades del sistema cardiovascular que incluyen enfermedades tromboembólicas, aterosclerosis, infarto de miocardio, angina de pecho, isquemia miocárdica y arritmia, enfermedades oclusivas arteriales periféricas, embolias pulmonares o trombosis venosas profundas, hipotensión, hipertensión pulmonar, hipertensión maligna, insuficiencia cardíaca, fallo cardíaco o renal, accidente cerebrovascular y disfunción renal; enfermedades del tracto gastrointestinal que incluyen enfermedad inflamatoria intestinal, enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa; enfermedades autoinmunitarias que incluyen artritis reumatoide, esclerosis múltiple; cáncer; dolor; enfermedades linfáticas.

[0081] Según un objeto adicional, la presente invención se refiere también a una combinación de un compuesto de la invención con uno o más agentes terapéuticos seleccionados entre:

- Antagonistas de los receptores de la histamina H₁, H₂ o H₃;
- Antagonistas de los leucotrienos;
- Inhibidores de la 5-lipoxigenasa (5-LO) o antagonistas de la proteína activadora de la 5-lipoxigenasa (FLAP);
- Agentes simpaticomiméticos vasoconstrictores agonistas de los adrenorreceptores CX₁ y α₂ para uso descongestionante;
- Xantinas, tales como teofilina y aminofilina;
- Antiinflamatorios no esteroideos, tales como cromoglicato de sodio y nedocromilo sódico;
- Ketotifeno;
- Inhibidores de COX-1 (AINE) e inhibidores selectivos COX-2;
- Inmunosupresores;
- Mucolíticos o agentes antitusivos.

[0082] Más en particular, la presente invención se refiere también a combinaciones que comprenden un compuesto de fórmula (I) de la invención con un antagonista de H₁R, tal como cetiricina, levocetiricina, desloratadina, bepotastina o doxepina.

[0083] Según un objeto adicional más, la presente invención se refiere también a un compuesto de fórmula (I) para las dolencias anteriores que se administrará a un paciente con necesidad del mismo.

[0084] Según un objeto adicional, la presente invención también se refiere a los métodos de tratamiento que comprenden administrar una cantidad eficaz de un compuesto de la invención para el tratamiento y/o la prevención de las enfermedades o trastornos mencionados anteriormente.

[0085] La identificación de estos sujetos que necesitan tratamiento para las enfermedades y dolencias descritas en la presente memoria descriptiva se encuentra claramente dentro de las competencias y los conocimientos de los expertos en la materia. Un experto clínico en la materia puede identificar fácilmente, mediante el uso de pruebas clínicas, exploración física y antecedentes médicos/familiares, a aquellos sujetos que necesitan dicho tratamiento.

[0086] Una cantidad terapéuticamente eficaz puede ser determinada fácilmente por el médico encargado de diagnóstico, como experto en la materia, mediante el uso de técnicas convencionales y por la observación de los resultados obtenidos en circunstancias análogas. En la determinación de la cantidad terapéuticamente eficaz el

médico encargado del diagnóstico considera una serie de factores que incluyen, pero no se limitan a: la especie del sujeto; su tamaño, edad y estado general de salud; la enfermedad específica en cuestión; el grado de afectación o la gravedad de la enfermedad; la respuesta del sujeto individual; el compuesto administrado en particular; el modo de administración; la biodisponibilidad característica de la preparación administrada; el régimen posológico seleccionado; el uso de medicación concomitante; y otras circunstancias de interés.

[0087] La cantidad de un compuesto de fórmula (I), que se requiere para conseguir el efecto biológico deseado variará dependiendo de una serie de factores, que incluyen la dosis del fármaco que se administrará, las características químicas (por ejemplo hidrofobia) de los compuestos empleados, la potencia de los compuestos, el tipo de enfermedad, el estado de enfermedad del paciente y la vía de administración.

[0088] En términos generales, los compuestos de la presente invención pueden proporcionarse en una solución de tampón fisiológico acuosa que contiene del 0,1 al 10% p/v de compuesto para administración parenteral. Los intervalos de dosis típicos están comprendidos entre 1 µg/kg y 0,1 g/kg de peso corporal al día; un intervalo de dosis preferido está comprendido entre 0,01 mg/kg y 10 mg/kg de peso corporal al día. Una dosis diaria preferida para humanos adultos incluye 1, 5, 50, 100 y 200 mg, y una dosis equivalente en un niño. La dosificación preferida de fármaco que se administrará depende probablemente de variables como el tipo y la extensión de la progresión de la enfermedad o trastorno, el estado general de salud del paciente en particular, la eficacia biológica relativa del compuesto seleccionado y la formulación del excipiente del compuesto, y su vía de administración.

[0089] Los compuestos de la presente invención pueden ser administrados en formas de dosis unitaria, en las que el término "dosis unitaria" significa una única dosis que puede ser administrada a un paciente, y que puede ser manejada y envasada con facilidad, permaneciendo como una dosis unitaria estable física y químicamente que comprende el compuesto activo en sí, o en forma de una composición farmacéuticamente aceptable, tal como se describe posteriormente. De este modo, las dosis diarias típicas están comprendidas entre 0,01 y 10 mg/kg de peso corporal. A modo de orientación general, las dosis unitarias para seres humanos están comprendidas entre 0,1 mg y 1.000 mg al día. Preferentemente, el intervalo de dosis unitaria está comprendido entre 1 y 500 mg administrado de una a cuatro veces al día, y más preferentemente todavía entre 1 mg y 300 mg, una vez al día. Los compuestos proporcionados en la presente memoria descriptiva pueden formularse en composiciones farmacéuticas por mezcla por uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables. Dichas composiciones pueden prepararse para su uso en administración oral, en particular en forma de comprimidos o cápsulas, o administración parenteral, en particular en forma de soluciones líquidas, suspensiones o emulsiones; o por vía intranasal, en particular en forma de polvos, gotas nasales o aerosoles; o por vía dérmica, por ejemplo, de forma tópica o mediante parches transdérmicos o por administración ocular, o por administración intravaginal o intrauterina, en particular en forma de pesarios o por administración rectal.

[0090] Las composiciones pueden administrarse convenientemente en forma de dosis unitaria y pueden prepararse mediante cualquiera de los procedimientos bien conocidos en la técnica farmacéutica, por ejemplo, tal como se describe en Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 20ª ed.; Gennaro, A. R., Ed.; Lippincott Williams & Wilkins: Philadelphia, PA, 2000. Pueden incluirse agentes aglutinantes y/o materiales adyuvantes compatibles farmacéuticamente como parte de la composición. Las composiciones orales incluirán en general un vehículo diluyente inerte o un vehículo comestible.

[0091] Los comprimidos, píldoras, polvos, cápsulas, trociscos y similares pueden contener uno o más entre cualquiera de los siguientes ingredientes, o compuestos de naturaleza similar: un aglutinante tal como celulosa microcristalina, o goma tragacanto; un diluyente tal como almidón o lactosa; un agente de desintegración tal como almidón y derivados de celulosa; un lubricante tal como estearato de magnesio; un agente de deslizamiento tal como dióxido de silicio coloidal; un agente edulcorante tal como sacarosa o sacarina; o un agente saborizante tal como menta, o salicilato de metilo. Las cápsulas pueden estar en forma de cápsula dura o cápsula blanda, que generalmente están hechas de mezclas de gelatina combinadas opcionalmente con plastificantes, así como una cápsula de almidón. Además, las formas unitarias de dosificación pueden contener otros materiales diversos que modifican la forma física de la unidad de dosificación, por ejemplo, recubrimientos de azúcar, goma laca o agentes entéricos. Otras formas de dosificación oral en jarabe o elixir pueden contener agentes edulcorantes, conservantes, tintes, colorantes y saborizantes. Además, los compuestos activos pueden incorporarse en preparaciones y formulaciones de disolución rápida, liberación modificada o liberación sostenida, y en las que dichas formulaciones de liberación sostenida son preferentemente bimodales.

[0092] Las formulaciones preferidas incluyen composiciones farmacéuticas en las que se formula un compuesto de la presente invención para administración oral o parenteral, o más preferentemente aquéllas en las que un compuesto de la presente invención se formula como un comprimido. Los comprimidos preferidos contienen lactosa, almidón de maíz, silicato de magnesio, croscarmelosa de sodio, povidona, estearato de magnesio o talco en cualquier combinación. También es un aspecto de la presente descripción el hecho de que un compuesto de la presente invención puede incorporarse en un producto alimentario o en un líquido.

[0093] Las preparaciones líquidas para su administración incluyen soluciones, suspensiones y emulsiones estériles acuosas o no acuosas. Las composiciones líquidas pueden incluir también aglutinantes, tampones,

conservantes, agentes de quelación, agentes edulcorantes, saborizantes y colorantes, y similares. Entre los disolventes no acuosos se incluyen alcoholes, propilenglicol, polietilenglicol, copolímeros de acrilato, aceites vegetales tales como aceite de oliva, y ésteres orgánicos tales como oleato de etilo. Entre los vehículos acuosos se incluyen mezclas de alcoholes y agua, hidrogeles, medios de tampón y suero salino. En particular, los polímeros de lactida, los copolímeros de lactida/glicólido o los copolímeros de polioxietileno-polioxipropileno biocompatibles y biodegradables pueden ser excipientes útiles para controlar la liberación de los compuestos activos. Los vehículos intravenosos pueden incluir reforzadores de líquidos y nutrientes, reforzadores de electrolitos, como los basados en dextrosa de Ringer, y similares. Otros sistemas de administración parenteral potencialmente útiles para estos compuestos activos incluyen partículas de copolímeros de acetato de etileno-vinilo, bombas osmóticas, sistemas de infusión implantables y liposomas.

[0094] Entre las formas alternativas de administración se incluyen formulaciones para inhalación, que incluyen medios tales como polvo en seco, aerosol, o gotas. Pueden ser soluciones acuosas que contienen, por ejemplo, éter polioxietileno-9-laurílico, glucocolato y desoxicolato, o soluciones oleosas para su administración en forma de gotas nasales, o en forma de gel que se aplicará de forma intranasal. Las formulaciones para administración bucal incluyen, por ejemplo, grageas o pastillas y pueden incluir también una base saborizante, tal como sacarosa o acacia, y otros excipientes tales como glucocolato. Las formulaciones adecuadas para administración rectal se presentan preferentemente como supositorios de dosis unitaria, con un vehículo de base sólida, tal como manteca de cacao, y pueden incluir un salicilato. Las formulaciones para aplicación tópica en la piel adoptan preferentemente la forma de pomada, crema, loción, pasta, gel, spray, aerosol o aceite. Entre los vehículos que pueden usarse se incluyen vaselina, lanolina, polietilenglicoles, alcoholes, o sus combinaciones. Las formulaciones adecuadas para administración transdérmica pueden presentarse en forma de parches discretos y pueden ser emulsiones lipófilas o soluciones acuosas con tampón, disueltas y/o dispersas en un polímero o un adhesivo.

[0095] Entre las administraciones alternativas se incluyen también soluciones, pomadas u otras formulaciones aceptables para su administración ocular.

[0096] Otras características de la invención se harán evidentes en el curso de la siguiente descripción de realizaciones de ejemplo que se ofrecen como ilustración de la invención y no pretenden ser limitativas de la misma.

Ejemplos

[0097] Los puntos de fusión se determinan en un aparato de medida de puntos de fusión capilar Büchi.

[0098] Los espectros de RMN de protones se registran en un instrumento de RMN Bruker de 250 MHz. Se utiliza deuterocloroformo como disolvente a menos que se indique lo contrario. Los desplazamientos químicos δ se expresan en ppm. Para indicar los patrones de señal se usan las siguientes abreviaturas: s = singlete, d = doblete, t = triplete, q = cuádruplete, m = múltiplete, ms = masivo. Los contenidos de acoplamiento se expresan en Hz. Los espectros registrados son coherentes con las estructuras propuestas.

[0099] Las TLC se realizan en placas F254 de gel de sílice de 0,25 mm.

Ejemplo 1 2-[(1-metilpiperidin-4-iloxi)fenilmetil]benzotiazol

1A

[0100] Se calienta una mezcla de benzotiazol-2-ilfenilmetanol (0,36 g), 4-hidroxi-1-metilpiperidina (0,17 g) y ácido para-toluenosulfónico (0,57 g) en tolueno (22 ml) durante la noche en un aparato de Dean-Stark. La mezcla se enfría de nuevo a temperatura ambiente y se vierte en agua, se alcaliniza con hidróxido sódico 1 N y se extrae dos veces con acetato de etilo. Los extractos orgánicos combinados se lavan con solución acuosa saturada de cloruro sódico, se secan sobre sulfato de magnesio y se concentran. El residuo se purifica por cromatografía en columna sobre gel de sílice (gradiente de diclorometano/metanol de 98/2 a 90/10) para dar 2-[(1-metilpiperidin-4-iloxi)fenilmetil]benzotiazol que funde a 115°C.

1B

[0101] Se enfría una solución de benzotiazol (1,35 g) en tetrahidrofurano (10 ml) en un balón de base redonda secado a -70°C. Se añade una solución de butil litio (4,1 ml) y la mezcla se agita durante 15 minutos. A continuación, se añade benzaldehído (1,03 ml) diluido con tetrahidrofurano (10 ml). La mezcla se agita a -70°C durante 1 h, se deja calentar hasta -20°C y se inactiva con solución acuosa saturada de cloruro de amonio. La mezcla se extrae con acetato de etilo. Los extractos orgánicos se combinan, se secan sobre sulfato de magnesio y se concentran a presión reducida. La trituración del residuo con óxido de diisopropiloproporciona benzotiazol-2-ilfenilmetanol. TLC (heptano/acetato de etilo 1/1) $R_f = 0,57$

[0102] Otros ejemplos se pueden preparar de acuerdo con los métodos generales descritos:

Ejemplo	Producto	Métodos generales	Punto de fusión
2	2-[(1-metilpirrolidin-3-iloxi)fenilmetil]benzotiazol, oxalato	1A, 1B	120°C
3	2-[(4-fluorofenil)(1-metilpiperidin-4-iloxi)metil]benzotiazol, oxalato	1A, 1B	192°C
4	2-[(4-clorofenil)(1-metilpiperidin-4-iloxi)metil]benzotiazol, oxalato	1A, 1B	147-148°C
5	2-[(3-fluorofenil)(1-metilpiperidin-4-iloximetil]benzotiazol, oxalato	1A, 1B	167-170°C
6	2-[(2-fluorofenil)(1-metilpiperidin-4-iloxi)metil]benzotiazol, oxalato	1A, 1B	178-179°C
7	2-[(1-metilpiperidin-4-iloxi)-p-tolilmetil]benzotiazol, oxalato	1A, 1B	177°C
8	2-[(1-metilpiperidin-4-iloxi)(m-tolil)metil]benzotiazol, oxalato	1A, 1B	177°C
10	2-[(2,3-dihidrobenzo[1,4]dioxin-6-il)(1-metilpiperidin-4-iloxi)metil]benzotiazol, clorhidrato	1A, 1B	71°C
11	2-[(3-metoxifenil)(1-metilpiperidin-4-iloxi)metil]benzotiazol, clorhidrato	1A, 1B	182°C
12	2-[(2,4-difluorofenil)(1-metilpiperidin-4-iloxi)metil]benzotiazol, dioxalato	1A, 1B	182°C
14	2-[(4-metoxifenil)(1-metilpiperidin-4-iloxi)metil]benzotiazol, diclorhidrato	1A, 1B	72°C
15	2-[(3,5-difluorofenil)(1-metilpiperidin-4-iloxi)metil]benzotiazol, oxalato	1A, 1B	165°C

[0103] Los siguientes compuestos se preparan usando los métodos generales descritos en el ejemplo 1:

Ejemplo	Producto
9	(benzotiazol-2-il-fenilmetil) (1-metilpiperidin-4-il)
	¹ H RMN: 8,00 (d, 1H), 7,90 (d, 1H), 7,55-7,35 (m, 2H), 7,32 (d, 1H), 7,10 (d, 1H), 6,98 (d, 1H), 6,17 (s, 1H), 3,80-3,65 (m, 1H), 2,80-2,65 (m, 2H), 2,29 (s, 3H), 2,28-2,15 (m, 2H), 2,10-1,80 (m, 4H)
13	2-[(1-metilpiperidin-4-iloxi) tioen-2-ilmetil]benzotiazol
	¹ H RMN: 7,95 (d, 1H), 7,84 (d, 1H), 7,52 (m, 2H), 7,50-7,25 (m, 5H), 5,44 (s, 1H), 3,88-3,75 (m, 2H), 3,65-3,50 (m, 1H), 2,24 (s, 3H), 2,15-1,85 (m, 4H), 1,65-1,35 (m, 2H)
23	2-[(1-metilpiperidin-4-iloxi) (3-trifluorometoxifenil) metil]benzotiazol, oxalato
	¹ H RMN (DMSO-d ⁶): 7,99 (d, 1H), 7,87 (d, 1H), 7,55-7,35 (m, 5H), 7,27-7,15 (m, 1H), 6,11 (s, 1H), 3,95-3,80 (m, 1H), 3,50-3,00 (m, 6H), 2,79 (s, 3H), 2,20-1,70 (m, 4H)

Ejemplo 16

5

16 A

[0104] Se calienta una mezcla de (benzotiazol-2-il)(tien-3-il)metanol (0,247g), 4-hidroxi-1-metilpiperidina (0,115 g) y ácido para-toluenosulfónico (0,27 g) en dicloroetano (20 ml) durante 4 horas en un aparato de Dean-Stark. La mezcla se concentra a presión reducida y el residuo se recoge en acetato de etilo. La fase orgánica se lava con agua, se seca sobre sulfato de magnesio y se concentra. El residuo se purifica por cromatografía en columna sobre gel de sílice (gradiente de diclorometano/metanol de 100/0 a 95/5). La salificación con ácido oxálico en acetona produce -[(1-metilpiperidin-4-iloxi)tioen-3ilmetil]benzotiazol oxalato que funde a 174°C.

15 **[0105]** 16B El (benzotiazol-2-il)(tien-3-il)metanol se prepara según el procedimiento general 1 B.

Ejemplo 21

20 21A

[0106] Se agita una solución de [(benzotiazol-2-il)(m-tolil)metil] (1-metilpiperidin-4-il) amina (0,45 g) en metanol (30 ml) que contiene 10% de paladio sobre carbón (0,1 g) bajo hidrógeno (1 atm) a temperatura ambiente durante 3 h. La suspensión se filtra sobre Clarcel y se concentra a presión reducida. El residuo se disuelve en acetona (2 ml) y se mezcla con una solución de ácido oxálico (76 mg) en acetona (2 ml). Se forma un precipitado que se filtra, se lava con acetonitrilo y éter dietílico y se seca bajo vacío para dar [(benzotiazol-2-il)(m-tolil)metil] (1-metilpiperidin-4-il) amina dioxalato que funde a 127°C.

25

21B

[0107]A una solución de (benzotiazol-2-il)(m-tolil)metanona (1,06 g) y 4-amino-1-metilpiperidina (0,456 g) en tetrahidrofurano (4 ml) se añade tetraisopropóxido de titanio (1,42 g). La mezcla se agita a temperatura ambiente durante 1 h, se añade a continuación polimetil hidrosiloxano (1,2 ml). La mezcla se agita durante un día a temperatura ambiente, se diluye con acetato de etilo (50 ml), se hidroliza con hidróxido de sodio 3 N (30 ml). La fase orgánica se separa por decantación, se lava con agua, se seca sobre sulfato de magnesio y se concentra al vacío. El residuo se cristaliza por trituración en óxido de diisopropilo. Se puede obtener una segunda cosecha de las aguas madres mediante cromatografía sobre gel de sílice (gradiente diclorometano/metanol de 98/2 a 95/5) para dar [(benzotiazol-2-il) (m-tolil) metilén] (1-metilpiperidin-4-il)amina que funde a 125°C.

10 21C

[0108]A una solución de (benzotiazol-2-il)(m-tolil)metanol (2,41 g) en dioxano (30 ml) se añade dióxido de manganeso (1,2 equivalente molar). La mezcla se agita durante la noche a temperatura ambiente, después se filtra sobre una almohadilla de Clarcel. El filtrado se concentra a presión reducida. El residuo se trituró en heptana y óxido de diisopropilo para dar (benzotiazol-2-il) (m-tolil)metanona
21 D El (benzotiazol-2-il)(m-tolil)metanol puede ser obtenido tal como se describe en el Ejemplo 1 B.

15

[0109]Otros ejemplos se pueden preparar de acuerdo con los métodos generales descritos:

Ejemplo	Producto	Métodos generales	Punto de fusión
17	2-[(1-metilpiperidin-4-iloxi) naftalen-1-ilmetil]benzotiazol	1A, 1B	106,5°C
18	2-[(1-metilpiperidin-4-iloxi) naftalen-2-ilmetil]benzotiazol, diclorhidrato	1A, 1B	198°C
19	19 2-[(1- metilpiperidin-4-iloxi) (5-metiltiofen-2-il) metil]benzotiazol, oxalato	16A, 1B	174°C
20	2-[benzo [1,3]dioxol-5-il(1-metilpiperidin-4 iloxi) metil]benzotiazol, diclorhidrato	1A, 1B	110°C
24	2-[(1-metilpiperidin-4-iloxi)(4-trifluorometoxifenil)metil]benzotiazol, oxalato	1A, 1B	155°C
25	[benzotiazol-2-il(3-metoxifenil)metil](1-metilpiperidin-4-il) amina, dioalato	21A, 21B, 21C, 1B	160°C
27	2-[(3-bromo-fenil)(1-metilpiperidin-4-iloxi) metil]benzotiazol	1A, 1B	99°C
28	2-[(1-metilpiperidin-4-iloxi)(3-fenoxi-fenil) metil]benzotiazol, oxalato	1A, 1B	92°C
29	5-metil-2-[(1-metilpiperidin-4-iloxi)fenilmetil]benzotiazol, oxalato	1A, 1B	175°C
30	2-[(1-metilpiperidin-4-iloxi)fenilmetil]-1H-benzimidazol	1A, 1B	110°C
31	2-[(1-metilpiperidin-4-iloxi)(3-trifluorometilfenil)metil]benzotiazol, clorhidrato	1A, 1B	61°C
34	2-[(4-fluoro-3-metilfenil)(1-metilpiperidin-4-iloxi) metil]benzotiazol, oxalato	1A, 1B	120°C
35	[benzotiazol-2-il(4-fluoro-3-metil-fenil)metil](1-metilpiperidin-4- il) amina, dioalato	1A, 1B	160°C
36	(benzotiazol-2-il-p-tolilmetilo)(1-metilpiperidin-4-il) amina, oxalato	1A, 1B	110°C
38	2-[(3-fluoro-5-metilfenil) (1-metilpiperidin-4-iloxi)metil]benzotiazol, oxalato	1A, 1B	170°C

20

Ejemplo 26

[0110]A una solución de 2-[(3-aliloxifenil)(1-metilpiperidin-4-iloxi)metil]benzotiazol del ejemplo 22 (250 mg) en etanol (10 ml) se añade 10% de paladio sobre carbón (25 mg). La mezcla se agita durante la noche bajo dihidrógeno (1 atm) a temperatura ambiente, después se filtra sobre una almohadilla de Clarcel. El filtrado se concentra a presión reducida para dar la base en bruto, que se convierte en diclorhidrato de 2-[(1-metilpiperidin-4-iloxi) (3-propoxifenil)metil]benzotiazol que funde a 59°C.

25

[0111]Los siguientes compuestos se preparan usando los métodos generales descritos en el ejemplo 1:

30

Ejemplo	Producto
33	5-fluoro-2-[(1-metilpiperidin-4-iloxi) fenilmetil]benzotiazol
¹ H RMN: 7,80 (dd, 1H), 7,65 (dd, 1H), 7,58-7,68 (m, 2H), 7,45-7,28 (m, 3H), 7,14 (dt, 1H), 5,89 (s, 1H), 3,80-3,60 (m, 1H), 2,90-2,72 (m, 2H), 2,38 (s, 3H), 2,15-1,70 (m, 6H)	

Ejemplo 37

37A

5 **[0112]**La reducción de [(benzofuran-2-il)(benzotiazol-2-il)metilen](1-metilpiperidin-4-il)amina como se describe en el ejemplo 21A produce oxalato de [(benzofuran-2-il)(benzotiazol-2 il)metil](1-metilpiperidin-4-il)amina que funde a 125°C.

10 37B

15 **[0113]**A una solución de (benzofuran-2-il)(benzotiazol-2-il)metanona (1,4 g) y 4-amino-1-metilpiperidina (0,57 g) en tetrahidrofurano (8 ml) se añade gota a gota de tetrakisopropóxido de titanio (1,78 g). La suspensión se agita durante 24 horas a temperatura ambiente, se diluye con acetato de etilo e hidróxido de sodio 1 N. El precipitado se filtra sobre una almohadilla de Clarcel y se aclara con acetato de etilo. Los filtrados combinados se lavan con solución saturada de cloruro sódico, se secan y se concentran a presión reducida. El residuo se purifica sobre gel de sílice (gradiente de diclorometano/metanol de 100/0 hasta 90/10) para dar [(benzofuran-2-il)(benzotiazol-2-il)metilen](1-metilpiperidin-4-il) amina .

20 **[0114]**37C La (benzofuran-2-il)(benzotiazol-2-il)metanona puede prepararse como se describe en el ejemplo 21C.

[0115]37D La (benzofuran-2-il)(benzotiazol-2-il)metanona puede prepararse como se describe en el ejemplo 1 B.

[0116]Otros ejemplos se pueden preparar de acuerdo con los métodos generales descritos:

25

Ejemplo	Producto	Métodos generales	Punto de fusión
39	[(1H-bencimidazol-2-il)fenilmetil](1-metilpiperidin -4-il) amina	21A, 37B, 21C, 1B	133°C
40	2-[(3-fluoro-5-metoxifenil) (1-metilpiperidin-4-iloxi) metil]benzotiazol, oxalato	1A, 1B	145°C
41	2-[(3-yodofenil)(1-metilpiperidin-4-iloxi) metil]benzotiazol, oxalato	1A, 1B	165-170°C

Ejemplo 42

[Benzotiazol-2-il(3-propoxifenil) metil](1-metilpiperidin-4-il) amina

30

42A

[0117]La hidrogenación de [benzotiazol-2-il(3-propoxifenil)metilen](1-metil-piperidin-4-il)amina tal como se describe en el ejemplo 21A da [benzotiazol-2-il(3-propoxifenil)metil](1-metilpiperidin-4-il) amina que funde a 90°C.

35

42 B

[0118]La condensación de benzotiazol-2-il(3-propoxifenil)metanona con 4-amino-1-metilpiperidina tal como se describe en el ejemplo 37B da [benzotiazol-2-il(3-propoxifenil)metilen](1-metilpiperidin-4-il)amina.

40

42C

[0119]Una mezcla benzotiazol-2-il(3-propoxifenil)metanol (1 g) y permanganato de bario (0,95 g) en 15 ml de acetonitrilo se somete a reflujo durante 30 minutos. La mezcla se filtra sobre una almohadilla de Clarcel, se concentra a presión reducida y se purifica por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente heptano/acetato de etilo: 4/1) para dar benzotiazol-2-il(3-propoxifenil)metanona como un sólido blanco cristalino.

45

42 D

50 **[0120]**El benzotiazol-2-il(3-propoxifenil)metanol se puede preparar tal como se describe en el Ejemplo 1 B.

[0121]Otros ejemplos se pueden preparar de acuerdo con los métodos generales descritos:

Ejemplo	Producto	Métodos generales	Punto de fusión
43	[benzotiazol-2-il(3-fluoro-5-metoxifenil)metil](1-metilpiperidin-4-il) amina, oxalato	21A, 37B, 21C, 1B	157°C
44	[benzotiazol-2-il(3-fluoro-5-metilfenil)metil](1-	21A, 37B, 21C, 1B	102°C

	metilpiperidin-4-il) amina		
45	2-[(3-benciloxi-fenil)(1-metilpiperidin-4-iloxi)metil]benzotiazol, oxalato	1A, 1B	52°C
46	2-[benzofuran-5-il(1-metilpiperidin-4-iloxi)metil]benzotiazol, oxalato	1A, 1B	153°C
47	2-[(3-etoxifenil) (1-metilpiperidin-4-iloxi)metil]benzotiazol, oxalato	1A, 1B	84°C
48	[benzotiazol-2-il(3-yodofenil) metil](1-metilpiperidin-4-il) amina, oxalato	21A, 37B, 21C, 1B	188-195°C
49	2-[(1-metilpiperidin-4-iloxi)(3-propoxifenil)metil]-1H-benzimidazol	1A, 1B	135°C
50	[(1H-bencimidazol-2-il)(3-propoxifenil)metil](1-metilpiperidin-4-il) amina	21A, 37B, 21C, 1B	143°C
51	2-[(3-yodofenil) (1-metilpiperidin-4-iloxi) metil]-1H-benzimidazol1A	1A, 1B	173,5°C
52	(benzotiazol-2-ilpiridin-3-ilmetil)(1-metilpiperidin-4-il) amina21A	21A, 37B, 42C, 1B	109°C

53

5 **[0122]**Se coloca una mezcla de 2-[(3-yodofenil)(1-metilpiperidin-4-iloxi)metil]benzotiazol (200 mg), ácido fenilborónico (70 mg), acetato de paladio (4,8 mg) y 1,1-bis (difenilfosfino)ferroceno en un matraz de base redonda y se purga con argón. Se introducen una solución desgasificada acuosa 1 M de carbonato de potasio (1,51 ml) y tetrahidrofurano desgasificado (2 ml). La mezcla se calienta a 95°C durante 30 min, se enfría de nuevo a temperatura ambiente y se filtra sobre una almohadilla de celite. La torta se lava con acetato de etilo y agua. Las fases combinadas se decantan. La fase orgánica se seca sobre sulfato de magnesio y se concentra. El residuo se purifica por cromatografía en columna (gradiente de diclorometano/metanol de 98/2 a 90/10) para dar la base en

10 bruto, que a continuación se convierte en el oxalato en acetona para dar el oxalato de 2-[bifenil-3-il(1-metilpiperidin-4-iloxi)metil]benzotiazol como un sólido beige amorfo.

15 ¹H RMN (DMSO-d⁶): 8,05 (d, 1H), 7,91 (d, 1H), 7,77 (s, 1H), 7,68 -7,58 (m, 3H), 7,55-7,30 (m, 7H), 6,20 (s, 1H), 3,90-3,78 (m, 1H), 3,32-2,90 (m, 4H), 2,67 (s, 3H), 2,20 -1,70 (m, 4H)

[0123]Los siguientes compuestos se prepararon de manera análoga:

Ejemplo	Producto
54	{3' -[benzotiazol-2-il(1-metilpiperidin-4-iloximetil]bifenil-3-il}metanol, oxalato
	¹ H RMN (DMSO-D ⁶): 8,02 (d, 1H), 7,87 (d, 1H), 7,72 (s, 1H), 7,62-7,35 (m, 8H), 7,27 (d, 1H), 6,13 (s, 1H), 4,51 (s, 2H), 3,92-3,80 (m, 1H), 3,40-2,90 (m, 4H), 2,70 (s, 3H), 2,25-1,70 (m, 4H)
63	2-[(1-metilpiperidin-4-iloxi)(3-piridin-3-ilfenil)metil]benzotiazol, oxalato
	¹ H RMN (DMSO-d ⁶): 8,86 (d, 1H), 8,57 (dd, 1H), 8,09-8,00 (m, 2H), 7,92 (d, 1H), 7,84 (s, 1H), 7,73-7,63 (m, 1H), 7,58-7,37 (m, 5H), 6,21 (s, 1H), 3,92-3,78 (m, 1H), 3,40-2,95 (m, 4H), 2,70 (s, 3H), 2,25-1,75 (m, 4H)
79	3' -[benzotiazol 2-ilo (1-metilpiperidin-4-iloxi)metil]bifenil-3-ilamina, oxalato
	¹ H RMN (DMSO- d ⁶): 8,07 (d, 1H), 7,91 (d, 1H), 7,66 (s, 1H), 7,53-7,37 (m, 5H), 7,07 (t, 1H), 6,78 (s, 1H), 6,71 (d, 1H), 6,54 (d, 1H), 6,18 (s, 1H), 4,20-3,70 (m, 5H), 3,42-2,95 (m, 4H), 2,70 (s, 3H), 2,25-1,75 (m, 4H)
81	2-[bifenil-3-ilo (1-metilpiperidin- 4-iloxi) metil]-1H-benzimidazol
	¹ H RMN: 12,38 (sl, 1H), 7,78 (s, 1H), 7,65-7,40 (m, 10H), 7,15-7,5 (m, 2H), 5,91 (s, 1H), 3,50-3,35 (m, 1H), 2,68-2,50 (m, 2H), 2,10 (s, 3H), 2,05-1,84 (m, 4H), 1,70-1,50 (m, 2H)
86	{3' -[(1H-bencimidazol-2-il) (1-metilpiperidin-4-iloxi) metil]bifenil-3-il} metanol
	¹ H RMN (DMSO- d ⁶): 12,37 (sl, 1H), 7,77 (s, 1H), 7,62-7,35 (m, 8H), 7,28 (d, 1H), 7,15 a 7,2 (m, 2H), 5,92 (s, 1H), 5,22 (t, 1H), 4,53 (d, 2H), 3,48-3,32 (m, 1H), 2,68-2,50 (m, 2H), 2,08 (s, 3H), 2,00-1,78 (m, 4H), 1,69-1,48 (m, 2H)
87	3' -[(1H-bencimidazol-2-il) (1-metilpiperidin-4-iloxi) metil]bifenil-3-ilamina
	¹ H RMN: 9,57 (sl, 1H), 7,82-8,68 (m, 1H), 7,67 (s, 1H), 7,55-7,35 (m, 4H), 7,30 a 7,15 (m, 3H), 6,94 (d, 1H), 6,85 (s, 1H), 6,67 (d, 1H), 5,92 (s, 1H), 3,85-3,50 (m, 3H), 2,80-2,75 (m, 2H), 2,27 (s, 3H), 2,25-1,65 (m, 6H)
89	2-[(1- metilpiperidin-4-iloxi) (3-piridin-3-ilfenil) metil]-1H-benzimidazol
	¹ H RMN: 9,62 (sl, 1H), 8,80 (d, 1H), 8,58 (dd, 1H), 7,83 (d, 1H), 7,80-7,65 (m, 2H), 7,55-7,20 (m, 7H), 5,96 (s, 1H), 3,70-3,55 (m, 1H), 2,85-2,70 (m, 2H), 2,30 (s, 3H), 2,25-1,65 (m, 6H)
96	2-[(2' -metoxibifenil-3-il) (1-metilpiperidin-4-iloxi) metil]benzotiazol
	¹ H RMN: 8,02 (d, 1H), 7,88 (d, 1H), 7,74 (s, 1H), 7,55-7,25 (m, 7H), 7,08-6,95 (m, 2H), 5,99 (s, 1H), 3,77 (s, 3H), 3,75-3,65 (m, 1H), 2,82-2,68 (m, 2H), 2,29 (s, 3H), 2,29 a 2,15 (m, 2H), 2,10-1,80 (m, 4H)
97	2-[(1-metilpiperidin-4-iloxi) (3'-nitrobifenil-3-il) metil]benzotiazol
	¹ H RMN: 8,45 (d, 1H), 8,22 (d, 1H), 7,99 (d, 1H), 7,95-7,85 (m, 2H), 7,80 (s, 1H), 7,65-7,35 (m, 6H), 6,00 (s, 1H), 3,80-3,65 (m, 1H), 2,88-2,70 (m, 2H), 2,42-2,25 (m, 2H), 2,34 (s, 3H), 2,10-1,70 (m, 4H)
99	2-[(3'-metoxibifenil-3-il) (1-metilpiperidin-4-iloxi) metil]benzotiazol

¹ H RMN: 7,98 (d, 1H), 7,86 (d, 1H), 7,74 (s, 1H), 7,68-7,30 (m, 6H), 7,17 (d, 1H), 7,10 (d, 1H), 6,92 (d, 1H), 5,96 (s, 1H), 3,92-3,78 (m, 1H), 3,86 (s, 3H), 3,05-2,85 (m, 2H), 2,85-2,55 (m, 2H), 2,50 (s, 3H), 2,35-2,12 (m, 2H), 2,12-1,85 (m, 2H)	
100	2-[(4'-metoxibifenil-3-il) (1-metilpiperidin-4-iloxi) metil]benzotiazol, oxalato
¹ H RMN: 8,06 (d, 1H), 7,91 (d, 1H), 7,71 (s, 1H), 7,50-7,30 (m, 7H), 7,02 (d, 2H), 6,18 (s, 1H), 3,92-3,78 (m, 1H), 3,77 (s, 3H), 3,45-2,90 (m, 4H), 2,70 (s, 3H), 2,12-1,72 (m, 4H)	
128	2-[(1-metilpiperidin-4-iloxi) (3'-metilsulfanilbifenil-3-il) metil]benzotiazol, oxalato
¹ H RMN (DMSO d ⁶): 8,07 (d, 1H), 7,92 (d, 1H), 7,78 (s, 1H), 7,62 (sl, 1H), 7,55-7,32 (m, 7H), 7,27 (sl, 1H), 6,20 (s, 1H), 3,45-3,30 (m, 1H), 3,30-2,82 (m, 4H), 2,67 (s, 3H), 2,47 (s, 3H), 2,25-1,75 (m, 4H)	
133	2-[(3', 4'-diclorobifenil-3-il) (1-metilpiperidin-4-iloxi) metil]benzotiazol
¹ H RMN: 7,98 (d, 1H), 7,88 (d, 1H), 7,70 (s, 1H), 7,66 (d, 1H), 7,52-7,35 (m, 7H), 5,97 (s, 1H), 3,82-3,68 (m, 1H), 2,95-2,78 (m, 2H), 2,55-2,40 (m, 2H), 2,40 (s, 3H), 2,20-1,80 (m, 4H)	
136	2-[(4'-fluorobifenil-3-il) (1-metilpiperidin-4-iloxi) metil]benzotiazol
¹ H RMN: 7,98 (d, 1H), 7,86 (d, 1H), 7,71 (s, 1H), 7,68-7,30 (m, 7H), 7,15 (d, 1H), 7,10 (d, 1H), 5,98 (s, 1H), 3,80-3,63 (m, 1H), 2,88-2,72 (m, 2H), 2,42-2,25 (m, 2H), 2,34 (s, 3H), 2,15-1,75 (m, 4H)	
137	2-[(2'-fluorobifenil-3-il) (1-metilpiperidin-4-iloxi) metil]benzotiazol
¹ H RMN: 7,99 (d, 1H), 7,88 (d, 1H), 7,75 (s, 1H), 7,50-7,10 (m, 9H), 5,98 (s, 1H), 3,82-3,75 (m, 1H), 2,88-2,70 (m, 2H), 2,33 (s, 3H), 2,40-2,20 (m, 2H), 2,12-1,85 (m, 4H)	

72 2-[(3-bromofenil)(1-metilpiperidin-4-iloxi)metil]-1H-bencimidazol

72A

5 **[0124]**Se calienta una mezcla de 1H-bencimidazol-2-il(3-bromofenil)metanol (12,9 g), 4-hidroxi-1-metilpiperidina (4,86 g) y ácido para-toluenosulfónico (24 g) en clorobenceno (60 ml) y N-metilpirrolidona (6 ml) a reflujo durante 120 horas en un aparato de Dean Stark. El disolvente se elimina por evaporación. Al residuo se añade agua que se hace alcalina por adición de solución de hidróxido de sodio, a continuación se extrae con acetato de etilo. Los extractos orgánicos combinados se lavan con agua, se tratan con carbón activado, se secan sobre sulfato de magnesio y se concentran a presión reducida. El residuo se tritura en éter dietílico para dar 2-[(3-bromofenil)(1-metilpiperidin-4-iloxi) metil]-1H-bencimidazol.

72 B

15 **[0125]**Se calienta una mezcla de ácido (3-bromofenil)hidroxiacético (20 g) y ortofenilendiamina (9,36 g) en solución clorhídrica acuosa 5 N (100 ml) a reflujo durante 4 h y se enfría de nuevo a temperatura ambiente. El precipitado se separa por filtración, se lava con acetonitrilo y se seca a vacío con pentóxido de fósforo para dar 1H-bencimidazol-2-il(3-bromofenil)metanol como un sólido cristalino blanco que se utiliza sin purificación adicional.

72C

25 **[0126]**A una solución de 3-bromobenzaldehído (18,5 g) en tetrahidrofurano (400 ml) se añade cianuro de trimetilsililo (10,9 g). Se añaden dos gotas de una solución 1 M de fluoruro de tetrabutilamonio en tetrahidrofurano a la mezcla de reacción (se observa una pequeña exotermia). Después de una hora a temperatura ambiente, el disolvente y los compuestos volátiles se eliminan a presión reducida. Al aceite residual se añade ácido clorhídrico acuoso 6 N (100 ml). El matraz de fondo redondo se equipa con un aparato Dean-Stark y la mezcla de reacción se calienta a reflujo durante 3 horas mientras se eliminan la silanos.

30 **[0127]**La mezcla de reacción se enfría hasta 0°C y se añade gota a gota una solución de hidróxido de sodio 10 N para alcanzar pH 1. La fase acuosa se extrae con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se lavan con solución acuosa saturada de cloruro sódico; se secan sobre sulfato de magnesio y se concentran a sequedad bajo presión reducida. El sólido residual se recristaliza en tolueno caliente para dar ácido (3-bromofenil)hidroxiacético.
¹H RMN (DMSO-d⁶): 7,57 (t, 1H), (d, 1H), 7,45 (dt, 1H), 7,38 (s, 1H), 7,28 (t, 1H), 5,03 (s, 1H).

35 **[0128]**Los siguientes compuestos se preparan usando los métodos generales 21A y 21 B:

Ejemplo	Producto
64	[(1H-bencimidazol-2-il)(3-bromofenil)metil](1-metilpiperidin-4-il) amina
¹ H RMN: 9,60 (sl, 1H), 7,75 (sl, 1H), 7,65 (s, 1H), 7,50-7,32 (m, 3H), 7,30- 7,15 (m, 3H), 5,84 (s, 1H), 3,62-3,58 (m, 1H), 2,85-2,68 (m, 2H), 2,28 (s, 3H), 2,25-1,65 (m, 7H)	

Ejemplo 56: [benzotiazol-2-il(3-propoxifenil) metil](1-metilpiperidin-4-il) amina enantiómero A

40 **[0129]**Se inyecta una solución de [benzotiazol-2-il(3-propoxifenil)metil](1-metilpiperidin-4-il) amina racémico (10 mg/ml) en una mezcla de heptano/isopropanol (80/20) que contiene dietilamina (0,1%) (20x100 µl) en una columna analítica Chiralpak AD-H, 250x4,6 mm. La elución se realiza con una mezcla de heptano/isopropanol (80/20) que

contiene dietilamina (0,1%) a un caudal de 1 ml/min. Los productos se detectan a 220 nm.

[0130]El primer enantiómero tiene un tiempo de retención de 6,7 min.

- 5 [0131]La recogida proporciona [benzotiazol-2-il(3-propoxifenil)metil](1-metilpiperidin-4-il)amina enantiómero A con una pureza enantiomérica cromatográfica de 92,6%.

Ejemplo 57: [benzotiazol-2-il(3-propoxifenil)metil](1-metilpiperidin-4-il) amina enantiómero B

- 10 [0132]El segundo enantiómero tiene un tiempo de retención de 8,2 min.

[0133]La recogida proporciona [benzotiazol-2-il(3-propoxifenil)metil](1-metilpiperidin-4-il) amina enantiómero B con una pureza enantiomérica cromatográfica de 98,8%.

- 15 Ejemplo 59: [(1H-bencimidazol-2-il)(3-trifluorometilfenil)metil](1-metilpiperidin-4-il) amina

59A

- 20 [0134]A una solución de (1H-bencimidazol-2-ilmetileno)(1-metilpiperidin-4-il)amina (70 mg) en tetrahidrofurano (3 ml) se añade una solución 1,5 M de bromuro de 3-trifluoro-metilfenilmagnesio en tetrahidrofurano (0,77 ml) a temperatura ambiente. La mezcla se agita a continuación a 40°C durante 1 h, se hidroliza con agua y se extrae con acetato de etilo. Los extractos orgánicos combinados se lavan con solución acuosa saturada de cloruro sódico, se seca sobre sulfato de magnesio y se concentra a presión reducida. El residuo se purifica por cromatografía en columna (gradiente de diclorometano/metanol/amoníaco de 95/5/0,5 a 90/10/0,5) para dar [(1H-bencimidazol-2-il) (3-trifluorometilfenil) metil](1-metilpiperidin-4-il) amina como un sólido amarillo que funde a 90°C.

59 B

- 30 [0135]Se calientan 1H-bencimidazol-2-carboxaldehído (781 mg, se puede preparar de acuerdo con Fegy, K. Angewandte Chemie Int Ed, 1998, vol. 37, 1270-1273), 4-amino-1-metilpiperidina (781 mg) y tamices moleculares de 4A (15 g) en etanol (100 ml) a reflujo durante 4 h. La mezcla se filtra a continuación y el filtrado se concentra a presión reducida para producir (1H-bencimidazol-2-ilmetileno)(1-metilpiperidin-4-il)amina como un sólido beige.

62

- 35 [0136]A una solución de 2-[(3-aliloxifenil)(1-metilpiperidin-4-iloxi)metil]benzotiazol (ejemplo 22) (2,35 g) en tetrahidrofurano (40 ml) se añade tetrakis(trifenilfosfin)paladio (0,344g). La mezcla se agita durante 5 min a temperatura ambiente, se añade a continuación borohidruro sódico (0,576 g). La mezcla se agita durante 20 h a temperatura ambiente, se filtra sobre una almohadilla de Clarcel. La almohadilla se enjuaga con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se lavan con solución acuosa de cloruro de amonio, a continuación, hidrogenocarbonato de sodio, se secan sobre sulfato de magnesio y se concentran a presión reducida. El residuo se purifica mediante tres cromatografías en columna sobre gel de sílice (dos veces gradiente de heptano/acetato de etilo 95/5-80/20, tercer eluyente heptano/diclorometano 5/1). Las fracciones combinadas se concentran a presión reducida. El residuo se disuelve en metanol, se calienta a reflujo durante 5 h y se concentra a presión reducida. El residuo se purifica por cromatografía en columna (gradiente diclorometano/metanol/amoníaco de 100/0-90/10/1) para dar 3-[benzotiazol-2-il(1-metilpiperidin-4-iloxi)metil]fenol como un sólido beige sólido que funde a 201°C.

- 50 [0137]* en el caso de sustituyentes que contienen cetona, es juicioso proteger la función carbonilo (como un acetal, por ejemplo) antes de la preparación de Grignard

Ejemplo 91

91A

- 55 [0138]Se calienta una mezcla de 4-amino-1-metilpiperidina (0,23 g), benzotiazol-2-il(3-butoxifenil) metanol (0,63 g), hidrogenocarbonato de sodio (2 mg) y dímero de dicloro (pentametilciclopentadienil) iridio (III) (8 mg) en tolueno (3 ml) en un autoclave a 110-120°C durante 66 horas. La mezcla se purifica por cromatografía sobre gel de sílice (eluyente diclorometano/metanol: 98/2) para dar la base en bruto, que se transforma al oxalato en acetona para dar el oxalato de [benzotiazol-2-il(3-butoxifenil)metil](1-metilpiperidin-4-il)amina que funde a 176°C.

60

91B

[0139]El benzotiazol-2-il(3-butoxifenil) metanol se puede obtener tal como se describe en el Ejemplo 1 B.

- 65 Ejemplo 168

168A

[0140] Se puede preparar el oxalato de 2-[(1-metilpiperidin-4-iloxi)(3-pent-4-eniloxi-fenil)metil]benzotiazol tal como se describe en el ejemplo 1A a partir de benzotiazol-2-il(3-pent-4-eniloxi-fenil)metanol para obtener un sólido anaranjado que funde a 75°C.

168B

[0141] El benzotiazol-2-il(3-pent-4-eniloxi-fenil)metanol se puede preparar de la siguiente manera: A una solución 1 M de bromuro de bromuro de 3-pent-4-eniloxi-fenilmagnesio en tetrahidrofurano (2,2 ml) diluido con el mismo disolvente (6 ml) enfriado a -50°C se añade benzotiazol-2-carboxaldehído (326 mg). Después de agitar a -50°C durante 1 h, se deja que la mezcla se caliente a temperatura ambiente, después se hidroliza con solución acuosa saturada de cloruro de amonio y se extrae con acetato de etilo. Los extractos orgánicos combinados se secan sobre sulfato de magnesio y se concentran a presión reducida. El residuo se purifica por cromatografía en columna (gradiente de heptano/acetato de etilo de 4/1 a 2/1) para dar benzotiazol-2-il(3-pent-4-eniloxi-fenil)metanol como un aceite amarillo.

272

2-[(1-metilpirrolidin-3-iloxi) fenil-metil]-1*H*-bencimidazol

[0142] 272A Se calienta una mezcla de (1*H*-bencimidazol-2-il)fenilmetanol (611 mg) y 1-metil-3-pirrolidinol (263 mg) en ácido metanosulfónico (1,3 ml) durante 4 horas en un tubo sellado a una temperatura cercana a los 140°C. La mezcla se enfría de nuevo hasta temperatura ambiente, se vierte en agua que a continuación se hace alcalina con solución concentrada de hidróxido de sodio. La fase acuosa se extrae con acetato de etilo. Los extractos combinados se secan sobre sulfato de magnesio, se concentra a presión reducida. El residuo se purifica por cromatografía en columna sobre gel de sílice (gradiente de diclorometano/metanol de 100/0 a 90/10) para dar 2-[1-metilpirrolidin-3-iloxi) fenil-metil]-1*H*-bencimidazol que funde a 53°C.

[0143] Para los otros ejemplos preparados según este procedimiento general, puede ser una buena idea aumentar la temperatura progresivamente después de haber mezclado los diferentes reactivos y observar cuando se produce la eterificación. Una vez que se ha encontrado la temperatura adecuada, la reacción se continúa hasta la conversión adecuada.

272B

[0144] A una solución de 1-pirrolidin-1-ilmetil-1*H*-bencimidazol (5 g) en tetrahidrofurano (20 ml) enfriada a una temperatura próxima a -80°C, se añade una solución 2,5 M de butil litio en hexanos (10 ml). La mezcla se agita durante 15 minutos. Se añade una solución de benzaldehído (2,64 g) en tetrahidrofurano (20 ml). La mezcla se agita a una temperatura próxima a -80°C durante 1 hora, a continuación, a una temperatura próxima a -20°C durante 2 horas. La reacción se inactiva mediante la adición de cloruro de amonio saturado. La mezcla se extrae con acetato de etilo. Los extractos combinados se lavan con solución acuosa saturada de cloruro sódico, se secan sobre sulfato de magnesio y se concentran a presión reducida. El residuo se purifica por cromatografía en columna sobre gel de sílice (gradiente de diclorometano/metanol de 100/0 a 90/10) para dar (1*H*-bencimidazol-2-il) fenilmetanol usado sin purificación adicional.

[0145] El 1-pirrolidin-1-ilmetil-1*H*-bencimidazol se puede preparar como se describe por Katritzky, Alan R. ; Aslan, Diana C. ; Leeming, Peter; Steel, Peter J. Tetrahedron: Asymmetry, 1997, 8, p. 1491-1500.

Ejemplo 370

370A

[0146] Se calienta una mezcla de 2-[3-(2-cloroetoxi)fenil](1-metilpiperidin-4-iloxi)metil]benzotiazol (625 mg), yoduro de potasio (332 mg), clorhidrato de éster terc-butílico de glicina (503 mg) en trietilamina (630 µl) y N,N-dimetilformamida (20 ml) durante la noche en un tubo sellado a 70°C, a continuación durante 16 horas a 90-100°C. La mezcla se enfría de nuevo a temperatura ambiente, se vierte en hielo triturado y solución concentrada de hidróxido de sodio. La fase acuosa se extrae con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se lavan con solución acuosa saturada de cloruro sódico, se secan sobre sulfato de magnesio y se concentran a presión reducida. El residuo se purifica por cromatografía (gradiente de diclorometano/metanol/amoniaco de 100/0/0 a 90/10/1). La base en bruto se convierte en su sal en acetona para dar el dioxalato del éster terc-butílico del ácido (2-{3-[benzotiazol-2-il(1-metilpiperidin-4-iloxi)metil]fenoxi}etilamino)acético que funde a 136°C.

370B

[0147] El 2-[3-(2-cloroetoxi) fenil](1-metilpiperidin-4-iloxi) metil]benzotiazol se pueden obtener tal como se describe

en el Ejemplo 272A.

370C

5 **[0148]**El benzotiazol-2-il [3- (2-cloroetoxi) fenil]metanol se puede obtener tal como se describe en el Ejemplo 1 B.

Ejemplo 371

371A

10 **[0149]**Se calienta una mezcla de 2-[[3-(5-azidopentiloxi)fenil](1-metil-piperidin-4-iloxi)metil]benzotiazol (0,13 g) y trifenilfosfina (0,11 g) en una mezcla de tetrahidrofurano (3 ml) y agua (2 gotas) a 70°C durante la noche. El disolvente se elimina a presión reducida. El residuo se disuelve en acetato de etilo y solución de clorhídrico 0,5 N. La fase acuosa se lava con acetato de etilo, se alcaliniza con solución concentrada de hidróxido de sodio y se extrae con acetato de etilo. Los extractos combinados se lavan con solución saturada de cloruro de sodio, se secan sobre sulfato de magnesio, se concentran a presión reducida. El residuo se purifica por cromatografía en columna (gradiente diclorometano/metanol/amoniaco de 100/0-90/10 1) y se salificado con ácido oxálico para dar el oxalato de 5- {3-[benzotiazol-2-il(1-metilpiperidin-4-iloxi)metil]fenoxi}pentilamina que funde a 141°C.

20 371 B

[0150]Se calienta una mezcla de 2-[[3-(5-cloropentiloxi)fenil](1-metil-piperidin-4-iloxi)metil]benzotiazol (200 mg) y azida de sodio (85 mg) en dimetilsulfóxido (3 ml) durante la noche a 70°C, después se enfría de nuevo a temperatura ambiente. Se añade agua y el producto se extrae con acetato de etilo. Los extractos combinados se lavan con agua, después con solución acuosa saturada de cloruro sódico, se secan sobre sulfato de magnesio y se concentran a presión reducida para dar 2-[[3-(5-azidopentiloxi)fenil](1-metil-piperidin-4-iloxi)metil]benzotiazol utilizado sin purificación adicional.

371C

30 **[0151]**El 2-[[3- (5-cloropentiloxi)fenil](1-metil-piperidin-4-iloxi)metil]benzotiazol puede prepararse de acuerdo con los procedimientos descritos en los Ejemplos 272A y 1 B.

[0152]Otros ejemplos se pueden preparar de acuerdo con los métodos generales descritos:

Ejemplo	Producto	Métodos generales	Punto de fusión
55	2-[(3-isopropoxifenil) (1-metilpiperidin-4-iloxi) metil] benzotiazol, oxalato	1A, 1B	68°C
58	[benzotiazol-2-il (1H-pirrol-2-il) metil] (1-metilpiperidin-4-il) amina	21A, 21B, 42C, 1B	125°C
60	[(1H-bencimidazol-2-il) (3-trifluorometoxifenil) metil] (1-metilpiperidin-4-il) amina	59A, 59B	82°C
61	[(1H-bencimidazol-2- il) (3-etilfenil) metil] (1-metilpiperidin-4-il) amina	59A, 59B	76°C
65	[(1H-bencimidazol-2-il) (3-benciloxifenil) metil] (1-metilpiperidin -4-il) amina	59A, 59B	78°C
66	[(1H-bencimidazol-2-il) (3-isopropilfenil) metil] (1-metilpiperidin-4-il) amina	59A, 59B	82°C
67	[(1H-bencimidazol-2-il) (3-isobutoxifenil) metil] (1-metilpiperidin-4-il) amina	59A, 59B	99°C
68	{(1H-bencimidazol-2-il) [3- (3-metilbutoxi) fenil] metil} (1-metilpiperidin-4-il) amina	59A, 59B	70°C
69	[(1H-bencimidazol-2-il) (3-butoxifenil) metil] (1 -metilpiperidin-4-il) amina, oxalato	59A, 59B	137°C
70	[(1H-bencimidazol-2-il) (3-metoxifenil) metil] (1-metilpiperidin-4-il) amina	59A, 59B	182°C
73	[(1H-bencimidazol-2-il) (3-ciclohexilmetoxi-fenil) metil] (1-metilpiperidin-4-il) amina	59A, 59B	88°C
74	[(1H-benzimidazol- 2-il) (3-fluorofenil) metil] (1-metilpiperidin-4-il) amina, oxalato	59A, 59B	155°C
75	[(1H-bencimidazol-2-il) (3-	59A, 59B	166°C

	metilsulfanilfenil) metil] (1-metilpiperidin-4-il) amina		
76	[(1H-bencimidazol-2-il) (3-hexilfenil) metil] (1-metilpiperidin-4-il) amina, oxalato	59A, 59B	115°C
77	[(1H-bencimidazol-2-il) (3-isopropoxifenil) metil] (1-metilpiperidin-4-il) amina	59A, 59B	75°C
83	[(1H-bencimidazol-2-il) (3-etoxifenil) metil] (1-metilpiperidin-4-il) amina	59A, 59B	74°C
84	[(1H-bencimidazol-2-il) (m-tolil) metil] (1-metilpiperidin-4-il) amina, oxalato	59A, 59B	132°C
85	[(1H-bencimidazol-2-il) (3-fenoxifenil) metil] (1-metilpiperidin-4-il) amina, oxalato	59A, 59B	144°C
88	[benzotiazol-2-il (3-isopropoxifenil) metil] (1-metilpiperidin-4-il) amina, oxalato	21A, 37B, 42C, 1B, 168B	96°C
90	1- {3 - [(1H-bencimidazol-2-il) (1-metilpiperidin-4-ilamino) metil] fenil} etanona	59A, 59B *	198°C
92	2-[(3-butoxifenil) (1-metilpiperidin-4-iloxi) metil] benzotiazol, oxalato	1A, 1B	135°C
93	[benzotiazol-2-il (3-ciclohexilmetoxifenil) metil] (1-metilpiperidin-4-il) amina, oxalato	21A, 37B, 21C, 1B, 168B	98°C
94	[(1H-bencimidazol-2-il) bifenil-3-ilmetil] (1-metilpiperidin-4-il) amina	59A, 59B	98°C
95	[(1H-bencimidazol-2-il) (3-pentiloxifenil) metil] (1-metilpiperidin-4-il) amina, oxalato	59A, 59B	128°C
102	(benzotiazol-2-ilbifenil-3-ilmetil) (1-metilpiperidin-4-il) amina, oxalato	21A, 37B, 21C, 1B, 168B	112°C
103	{[(1H-bencimidazol-2-il) [3- (4-fluorobenciloxi) fenil] metil] (1-metilpiperidin-4-il) amina , oxalato	59A, 59B	140°C
104	[(1H-bencimidazol-2-il) (3-benzilsulfanilfenil) metil] (1-metilpiperidin-4-il) amina, oxalato	59A, 59B	127°C
105	{[(1H-bencimidazol-2-il) [3- (3-fluorobenciloxi) fenil] metil] (1-metilpiperidin-4-il) amina, oxalato	59A, 59B	116°C
106	{[(1H-bencimidazol-2-il) [3- (2-fenoxietoxi) fenil] metil] (1-metilpiperidin-4-il) amina, oxalato	59A, 59B	140°C
107	[benzotiazol-2-il (3-benzilsulfanilfenil) - metil] (1-metilpiperidin-4-il) amina, oxalato	91A, 168B	50°C
108	1- {3 - [(1H-bencimidazol-2-il) (1-metilpiperidin-4-iloxi) metil] bifenil 4-il} etanona, dioxalato	53	115°C
109	2-[(3'-fluoro-bifenil-3-il) (1-metilpiperidin-4-iloxi) metil] -1H-bencimidazol, dioxalato	53	120°C
110	1- {3 - [(1H-bencimidazol-2-il) (1-metilpiperidin-4-iloxi) metil] bifenil-3-il} etanona, dioxalato	53	140°C
111	[benzotiazol-2-il (3-metilsulfanilfenil) metil] (1-metilpiperidin-4-il) amina, oxalato	91A, 168B	85°C
112	[(3-aliloxifenil) (1H-bencimidazol-2-il) metil] (1-metilpiperidin-4-il) amina, oxalato	59A, 59B	125°C
113	{[(1H-bencimidazol-2-il) [3- (2-fluorobenciloxi) fenil] metil] (1-metilpiperidin-4-il) amina, oxalato	59A, 59B	118°C

114	2-[(1-metilpiperidin-4-iloxi) (2'-metilsulfanil-bifenil-3-il) metil] -1H-benzimidazol	53	163°C
115	2-[(4'-fluorobifenil-3-il) (1-metilpiperidin-4-iloxi) metil] -1H-benzimidazol, oxalato	53	100°C
116	2-[(1-metilpiperidin-4-iloxi) (3'-metilsulfanilbifenil-3-il) metil] -1H-benzimidazol, dioxalato	53	80°C
119	2-[(1-metilpiperidin-4-iloxi) (4'-trifluorometilbifenil-3-il) metil] -1H-benzimidazol	53	95°C
120	{{(1H-benzimidazol-2-il) [3-(tetrahidropiran-2-iloxi) fenil] metil} (1-metilpiperidin-4-il) amina	59A, 59B	97°C
121	2-[(2'-clorobifenil-3-il) (1-metilpiperidin-4-iloxi) metil] -1H-benzimidazol, oxalato	53	130°C
122	2-[4'-diclorobifenil- (3' 3-il) (1-metilpiperidin-4-iloxi) metil] -1H-benzimidazol, oxalato	53	150°C
123	{3' - [(1H-benzimidazol-2-il) (1-metilpiperidin-4-iloxi) metil] bifenil-2-il} metanol	53	107°C
124	{{(1H-benzimidazol-2-il) [3- (4-metoxibenciloxi) fenil] metil} (1-metilpiperidin-4-il) amina	59A, 59B	84°C
125	{{(1H-benzimidazol-2-il) [3- (3-metoxibenciloxi) fenil] metil} (1-metilpiperidin-4-il) amina, oxalato	59A, 59B	135°C
127	{3' - [benzotiazol-2-il (1-metilpiperidin-4-iloxi) metil] bifenil-2-il} metanol, oxalato	53	206-207°C
129	{{(1H-benzimidazol-2-il) [3- (2-metilbenciloxi) fenil] metil} (1-metilpiperidin-4-il) amina, oxalato	59A, 59B	121°C
130	{{(1H-benzimidazol-2-il) [3- (4-metilbenciloxi) fenil] metil} (1-metilpiperidin-4-il) amina	59A, 59B	87°C
132	132 [(3-azidofenil) (1H-benzimidazol-2-il) metil] (1-metilpiperidin-4-il) amina	131, 231A, 231B	202°C
138	éster terc-butílico del ácido {3' - [(1H-benzimidazol-2-il) (1-metilpiperidin-4-iloxi) metil] bifenil-4-il}carbámico	53	135°C
142	2-[(2'fluorobifenil-3-il) (1-metilpiperidin-4-iloxi) metil] -1H-benzimidazol	53	90°C
144	[(1H-benzimidazol -2-il) (3-furano-2-ilfenil) metil] (1-metilpiperidin-4-il) amina	59A, 59B	108°C
145	145 [(1H-benzimidazol-2-il) (3-pero-3-eniloxifenil) metil] (1-metilpiperidin-4-il) amina	59A, 59B	71°C
146	{{(1H-benzimidazol-2-il) [3- (4-metilpentiloxi) fenil] metil} (1-metilpiperidin-4-il) amina	59A, 59B	73°C
149	{{(1H-benzimidazol-2-il) [3- (2,5-difluorobenciloxi) fenil] metil} (1-metilpiperidin-4-il) amina, oxalato	59A, 59B	159°C
151	2-[(2-clorofenil) (1-metilpiperidin-4-iloxi) metil] -1H-benzimidazol	72A, 72B	212°C
152	2-[(3-etilfenil) (1-metilpiperidin-4-iloxi) metil] benzotiazol, oxalato	1A, 168B	123°C
155	2-[(3-fluorofenil) (1-metilpiperidin-4-iloxi) metil] -1H-benzimidazol	72A, 72B, 72C	93°C
161	2-[[3- (2,3-difluorobenciloxi) fenil] (1-metilpiperidin-4-iloxi) metil] benzotiazol, oxalato	1A, 168B	98°C
162	162 {(1H -benzimidazol-2-il) [3- (2,3-difluorobenciloxi) fenil] metil} (1-	59A, 59B	151°C

	metilpiperidin-4-il) amina		
163	2-[[3- (2-fluoroetoksi) fenil] (1-metilpiperidin-4-iloxi) metil] benzotiazol, oxalato	1A, 168B	147°C
164	2-[(1-metilpiperidin-4-iloxi) (m-tolil) metil] -1H-benzimidazol	72A, 72B, 72C	119°C
166	5-fluoro-2-[(1-metilpiperidin-4-iloxi) fenilmetil] -1H-benzimidazol	165	134°C
167	2-[(2-fluorofenil) (1-metilpiperidin -4-iloxi) metil] -1H-benzimidazol	72A, 72B, 72C	181°C
169	2-[(1-metilpiperidin-4-iloxi) [3- (4,4,4-trifluorobutoxi) fenil] metil] benzotiazol , oxalato	1A, 168B	115°C
170	5-bromo-2-[(1-metilpiperidin-4-iloxi) fenilmetil] -1H-benzimidazol	165	143°C
171	2-[[3- (3-fluorobenciloksi) fenil] (1-metilpiperidin-4-iloxi) metil] benzotiazol, oxalato	1A, 168B	65°C
174	((1H-bencimidazol-2-il)-{3-[3-(2-metil-[1,3]dioxolan-2-il)-propoksi]fenil}metil)(1-metilpiperidin-4-il)amina, oxalato	59A, 59B *	120°C
175	{{(1H-bencimidazol-2-il) [3- (4,4,4-trifluorobutoxi) fenil] metil} (1-metilpiperidin-4-il) amina	59A, 59B	94°C
176	2-[[3- (3-fluoropropoksi) fenil] (1-metilpiperidin-4-iloxi) metil] benzotiazol, oxalato	1A, 1B	72°C
177	2-[(1-metilpiperidin- 4-iloxi) -p-tolil-metil] -1H-benzimidazol	72A, 72B, 72C	102°C
179	2-[(4-fluorofenil) (1-metilpiperidin-4-iloxi) metil] -1H-benzimidazol	72A, 72B, 72C	131°C
180	{{(1H-bencimidazol-2-il) [3- (2-fluoroetoksi) fenil] metil} (1-metilpiperidin-4-il) amina, oxalato	59A, 59B	155°C
181	((1H-bencimidazol-2-il)-{3-[2-(6,6-dimetilbiciclo[3.1.1]hept-2-en-2-il)etoksi]fenil}metil)(1-metilpiperidin-4-yl) amina, oxalato	59A, 59B	123°C
182	2-[(1-metilpiperidin-4-iloxi) (4 '-trifluorometoxibifenil-3-il) metil] -1H-benzimidazol	53	90°C
183	2-[(4 '-metoxibifenil-3-il) (1-metilpiperidin-4-iloxi) metil] -1H-benzimidazol	53	92°C
184	2-[(3-benzo [1,3] dioxol-5-ilfenil) (1 -metilpiperidin-4-iloxi) metil] -1H-benzimidazol	53	95°C
185	2-[[3- (3-metoxibenciloksi) fenil] (1-metilpiperidin-4-iloxi) metil] benzotiazol, oxalato	1A, 168B	77°C
186	5- {3- [benzotiazol-2-il (1-metilpiperidin-4-iloxi) metil] fenoksi} pentan-2-ona, oxalato	1A, 168B *	72°C
187	2- {(1-metilpiperidin-4-iloxi) [3- (3-trifluorometilbenciloksi) fenil] metil} benzotiazol, oxalato	1A, 168B	80°C
190	3- {3 - [(1H-bencimidazol-2-il) (1-metilpiperidin-4-iloxi) metil] fenil} prop-2-in-1-ol	189	117-120°C
191	4- {3 - [(1H-bencimidazol-2-il) (1-metilpiperidin- 4-iloxi) metil] fenil} but-3-in-1-ol	189	104-108°C
192	5- {3 - [(1H-bencimidazol-2-il) (1-metilpiperidin-4-iloxi) metil] fenil} pent-4-in-1-ol	189	85°C

ES 2 571 335 T3

193	2-[(1-metilpiperidin-4-iloxi) -o-tolil-metil] -1H-benzimidazol	72A, 72B, 72C	190°C
197	3- [benzotiazol-2-il (1-metilpiperidin-4-iloxi) metil] benzonitrilo, oxalato	72A, 1B	75°C
204	2-[(4-bromofenil) (1-metilpiperidin-4-iloxi) metil] -1H-benzimidazol	72A, 72B, 72C	122°C
213	2-[(2-cloro-4-metilfenil) (1-metilpiperidin-4-iloxi) metil] -1H-bencimidazol, oxalato	72A, 272B	96°C
214	5- {3- [benzotiazol-2-il (1-metilpiperidin-4-iloxi) metil] fenil} pirimidin-2-ol	53	170°C
216	2-[(1-metilpiperidin-4 iloxi) (3-pirimidin-5-il-fenil) metil] benzotiazol	53	85°C
218	2-[(1-metilpiperidin-4-iloxi) (3-vinilfenil) metil] benzotiazol	217	165°C
220	3- [benzotiazol-2-il (1-metilpiperidin-4-iloxi) metil] -N-propilbenzamida	219	60°C
221	2-[(2,4-difluorofenil) (1-metilpiperidin-4-iloxi) metil] -1H-bencimidazol, oxalato	72A, 272B	106°C
222	[(1H-bencimidazol-2-il) (4'-metoksi-bifenil-3-il) metil] (1-metilpiperidin-4-il) amina	21A, 37B, 211B, 42C, 272B	110°C
223	3- [benzotiazol-2-il (1-metilpiperidin-4-iloxi) metil] -N-metil-N-fenilbenzamida, oxalato	219	125°C
225	2-[(3-clorofenil) (1-metilpiperidin-4-iloxi) metil] -1H-bencimidazol, oxalato	72A, 272B	158°C
226	2-[(4-clorofenil) (1-metilpiperidin-4 iloxi) metil] -1H-bencimidazol, oxalato	72A, 272B	175°C
235	3- {3 - [(1H-bencimidazol-2-il) (1-metilpiperidin-4-iloxi) metil] fenilsulfanil} -3 metil-butan-1-ol	150	80°C
242	3- {3- [benzotiazol-2-il (1-metilpiperidin-4-iloxi) metil] fenilsulfanil} -3-metil-butan-1-ol, oxalato	148	80°C
243	2-[(1-metilpiperidin-4-iloxi) (3-morfolin-4-il-fenil) metil] benzotiazol, oxalato	234	111°C
244	2- {3- [benzotiazol -2-ilo (1-metilpiperidin-4-iloxi) metil] fenoksi} etanol, oxalato	234	45°C
246	3- {3 - [(1H-bencimidazol-2-il) (1-metilpiperidin-4-iloxi) metil] fenilsulfanil} propan-1-ol	150	97-99°C
247	1- {3 - [(1H-bencimidazol-2-il) (1-metilpiperidin-4-iloxi) metil] fenilsulfanil} propan-2 -ol	150	120-122°C
250	2-[(1-metilpiperidin-4-iloxi) [3- (2-metilsulfaniletoksi) fenil] metil] benzotiazol, oxalato	272A, 1B	89°C
251	2- [(1-metilpiperidin-4-iloxi) (2-trifluorometoxifenil) metil] -1H-benzimidazol	72A, 272B	193°C
261	2-[(3-bromo-4-metilfenil) (1-metilpiperidin-4-iloxi) metil] -1H-benzimidazol	72A, 272B	92°C
262	2-[(2-bromofenil) (1-metilpiperidin-4-iloxi) metil] -1H-benzimidazol	72A, 272B	213°C
265	2- {(1-metilpiperidin-4-iloxi) [3- (piridin-4-ilmetoksi) fenil] metil} benzotiazol, oxalato	258	101°C
266	4- {3- [benzotiazol-2-il (1-metilpiperidin-4-iloxi) metil] fenoksi} butan-1-ol, oxalato	258	63°C
267	2-[[3- (furan-2-ilmetoksi) fenil] (1-metilpiperidin-4-iloxi) metil] benzotiazol, oxalato	258	85°C

ES 2 571 335 T3

269	2- {3- [benzotiazol-2-il (1-metilpiperidin-4-iloxi) metil] fenilsulfanil} etilamina, dioxalato	249, 149A	80°C
271	2- {3- [benzotiazol-2-il (1-metilpiperidin-4-iloxi) metil] fenoksi} etilamina	371A, 371B, 272A, 1B	76°C
273	[(1H-bencimidazol-2-il) -p-tolil-metil] (1-metilpiperidin-4-il) amina	59A, 59C	183°C
274	2-[(3-etilsulfanil-4-metilfenil) (1-metilpiperidin-4-iloxi) metil] -1H-bencimidazol, oxalato	148, 272A, 272B	142°C
277	2-[[3- (2-metoxietoksi) fenil] (1-metilpiperidin-4-iloxi) metil] benzotiazol, oxalato	1A, 1B	80°C
279	(2- {3- [benzotiazol-2-il (1-metilpiperidin-4-iloxi) metil] fenoksi} etil) metil-amina, dioxalato	258	125°C
280	2-[(1-metilpiperidin-4-iloxi) (3-trifluorometoxifenil) metil] -1H-bencimidazol, oxalato	272A, 272B	172°C
281	2-[(2-clorofenil) (1-metilpiperidin-4-iloxi) metil] benzotiazol, oxalato	272A, 1B	163°C
283	2-[(1-metilpiperidin-4-iloxi) [3- (piridin-2-ilmetoksi) fenil] metil] benzotiazol, oxalato	272A, 1B	158°C
284	2-[(1-metilpiperidin-4-iloxi) [3- (piridin-3-ilmetoksi) fenil] metil] benzotiazol, oxalato	272A, 1B	102°C
285	2-[(3-Ciclohexilmetoxifenil) (1-metilpiperidin-4-iloxi) metil] benzotiazol, oxalato	1A, 1B	101°C
289	5- {3- [benzotiazol-2-il (1-metilpiperidin-4-iloxi) metil] fenil} pentilamina, diclorhidrato	293, 194	110°C
290	2- {3- [benzotiazol-2-il (1-etil-piperidin-4-iloxi) metil] fenoksi} etilamina, dioxalato	371A, 371B, 272A, 1B	112°C
291	2- {3 - [(1H-bencimidazol-2- il) (1-metilpiperidin-4-iloxi) metil] fenoksi} etilamina	371A, 371B, 272A, 272B	90°C
292	6- {3- [benzotiazol-2-il (1-metilpiperidin-4-iloxi) metil] fenilsulfanil} hexan-1-ol, oxalato	148	80°C
300	2-[(2,3-dihidrobenzo [1,4] dioxin-6-il) (1-metilpiperidin-4-iloxi) metil] -1H benzimidazol	272A, 272B	203°C
302	N- (2- {3- [benzotiazol-2-il (1-metilpiperidin-4-iloxi) metil] fenilsulfanil} etil) guanidina, clorhidrato	278A, 219	125°C
304	N-terc-butoxicarbonil-N'-(2-{3-[(benzotiazol-2-yl)(1-metilpiperidin-4-iloxi)metil]fenilsulfanil}etil) guanidina	307A, 194A	110°C
306	2-[[3- [2- (1-metil-1H-imidazol-4-il) etil] fenil] (1-metilpiperidin-4-iloxi) metil] benzotiazol, oxalato	293, 194	80°C
310	2-[(1-metilpiperidin-4-iloxi) [3- (piridin-2-ilmetoksi) fenil] metil] -1H-benzimidazol	272A, 272B	77°C
311	3- {3- [benzotiazol-2-il (1-metilpiperidin-4-iloxi) metil] fenoksi} propilamina, oxalato	371A, 371B, 272A, 1B	120°C
314	3- {3- [benzotiazol-2-il (1-metilpiperidin-4-iloxi) metil] fenilsulfanil} propilamina, oxalato	305A, 305B	99°C
319	6- {3- [benzotiazol-2-il (1-metilpiperidin-4-iloxi) metil] fenil} hex -5-inilamina, oxalato	194, 189	135°C
322	2-[(1-metilpiperidin-4-iloxi) [3- (4-	370A, 272A,1B	61°C

	morfolin-4-il-butoxi) fenil] metil] benzotiazol, oxalato		
323	(1- {3- [benzotiazol-2-il (1-metilpiperidin-4-iloxi) metil] fenil] pirrolidin-2-il) metanol, oxalato	258	76°C
324	(1- {3- [benzotiazol-2-il (1-metilpiperidin-4-iloxi) metil] fenil] pirrolidin-2-il) metanol, oxalato	258	99°C
325	6- {3- [benzotiazol-2- il (1-metilpiperidin-4-iloxi) metil] fenil] hexilamina, oxalato	293,194	115°C
326	4- {3 - [(1H-bencimidazol-2-il) (1-metilpiperidin-4-iloxi) metil] fenilsulfanil] butilamina, oxalato	305A, 305B	146°C
327	3- {3 - [(1H-bencimidazol-2-il) (1-metilpiperidin-4-iloxi) metil] fenoxi} propilamina	371A, 371B, 272A, 272B	97°C
329	éster terc-butílico del ácido 4- (2- {3- [benzotiazol-2-il (1-metilpiperidin-4-iloxi) metil] fenoxi} etil) piperazina-1-carboxílico, oxalato	370A, 272A, 1B	90°C
331	4- {3 - [(1H-bencimidazol-2-il) (1-metilpiperidin-4-iloxi) metil] fenoxi} butilamina, oxalato	371A, 371B, 272A, 272B	115°C
332	2-[(1-metilpiperidin-4-iloxi) [3- (4-morfolin-4-il-butoxi) fenil] metil] -1H-bencimidazol, oxalato	370A, 272A, 272B	85°C
333	2- { (1-metilpiperidin-4-iloxi) [3- (4-piperidin-1-il-butoxi) fenil] metil] -1H-bencimidazol, oxalato	370A, 272A, 272B	130°C
334	2-[(2-fluoro -3-yodofenil) (1-metilpiperidin-4-iloxi) metil] -1H-benzimidazol	272A, 272B	125°C
339	N-terc-butoxicarbonil-N'-(5-{3- [(benzotiazol-2-il)(1-metilpiperidin-4-iloxi)metil]fenil}pent-5-inil) guanidina	307A, 194A	125°C
340	N- (5- {3- [benzotiazol-2-il (1-metilpiperidin-4-iloxi) metil] fenil} pent-4-inil) guanidina, clorhidrato		180°C
341	N-terc-butoxicarbonil-N'-(6-{3- [(benzotiazol-2-il)(1-metilpiperidin-4-iloxi)metil]fenil}hex-5-inil) guanidina	307A, 194A	130°C
342	N- (6- {3- [benzotiazol-2-il (1-metilpiperidin-4-iloxi) metil] fenil} hex-5-inil) guanidina, clorhidrato		185°C
343	éster terc-butílico de ácido 4-(4-{3-[(1H-bencimidazol-2-il)(1-metilpiperidin-4-iloxi)metil]fenoxi}butil)piperacina-1-carboxílico	370A, 272A, 272B	64°C
348	2-[(1-metilpiperidin-4-iloxi)[3-(3-[1,2,4]triazol-1-ilpropoxi) fenil]metil]benzotiazole,oxalato	315A, 272A, 1B	60°C
349	2-[(1-metilpiperidin-4-iloxi) [3- (3- [1,2,3] triazol-2-il-propoxi) fenil] metil] benzotiazol, oxalato (contiene 23% de compuesto de 1,2,3-triazol-1-ilo)	315A, 272A, 1B	74°C
350	2-[(1-metilpiperidin-4-iloxi) [3- (3-morfolin-4 il-propoxi) fenil] metil] benzotiazol, oxalato	370A, 272A, 1B	105°C
352	2-{3-[(1H-benzimidazol-2-il)(1-metilpiperidin-4-iloxi)metil]-2-fluorofenilsulfanil} etilamina	423A, 150A, 272A, 272B	204°C
354	2-[[3- (2-cloroetoxi) fenil] (1-metilpiperidin-4-iloxi) metil] benzotiazol, oxalato	272A, 1B	70°C
356	2- [(1-metilpiperidin-4-iloxi) [3- (2-	370A, 272A, 272B	160°C

	piperidin-1-il-etoxi) fenil] metil} -1H-benzimidazol, oxalato		
360	éster terc-butílico del ácido 4-(3-{3-[(1H-benzimidazol-2-il)(1-metilpiperidin-4-iloxi)metil]fenoxi}propil)piperazina-1-carboxílico, oxalato	370A, 272A, 272B	140°C
362	éster terc-butílico del ácido 4-(5-{3-[benzotiazol-2-il (1-metilpiperidin-4-iloxi) metil] fenoxi} pentil) piperazina-1-carboxílico	370A, 272A, 1B	131°C
363	N-(6-{3-[benzotiazol-2-il (1-metilpiperidin-4-iloxi) metil] fenil} hexil) guanidina, clorhidrato	278A, 249, 149A	90°C
364	N-terc-butoxicarbonil-N'-(6-{3-[(1H-benzimidazol-2-yl)(1-metilpiperidin-4-iloxi)metil]fenil}hexil)guanidina	307A, 194A	90°C
365	N-(5-{3-[benzotiazol-2-il (1-metilpiperidin-4-iloxi) metil] fenil} pentil) guanidina, clorhidrato	278A, 249, 149A	90°C
366	4-{3-[benzotiazol-2-il (1-metilpiperidin-4-iloxi) metil] fenil} butilamina, dioxalato	193,194	100°C
367	{[3-(4-aminobutoxi) fenil] (1H-benzimidazol-2-il) metil} (1-metilpiperidin-4-il) amina	21A, 37B, 371B, 42C, 272B	68°C
368	3-{3-[(1H-benzimidazol-2-il) (1-metilpiperidin-4-iloxi) metil] fenilsulfanil} propilamina	278A, 249, 149A	126°C
369	éster terc-butílico de ácido 4-(2-{3-[(1H-benzimidazol-2-il)(1-metilpiperidin-4-iloxi)metil]fenoxi}etil)piperacina-1-carboxílico, dioxalato	370A, 272A, 1B	92°C
373	N-(3-{3-[benzotiazol-2-il (1-metilpiperidin-4-iloxi) metil] fenil} prop-2-inil) guanidina, triclorhidrato	278A, 249, 149A	125°C
374	N-(4-{3-[benzotiazol-2-il (1-metilpiperidin-4-iloxi) metil] fenil} butil) guanidina, triclorhidrato	278A, 249, 149A	120°C
375	éster terc-butílico del ácido (5-{3-[benzotiazol-2-il (1-metilpiperidin-4-iloxi) metil] fenoxi} pentilamino) acético, oxalato	370A, 272A, 1B	99°C
377	2-[(1-metilpiperidin-4-iloxi) 3-(piperidin-4-ilmetoxi) fenil] metil} benzotiazol, dioxalato	423A, 258	90°C
378	2-[(1-metilpiperidin-4-iloxi) 3-(piperidin-3-ilmetoxi) fenil] metil} benzotiazol, dioxalato	423A, 258	55°C
379	2-[[3-(1-metilpiperidin-3-ilmetoxi) fenil] (1-metilpiperidin-4-iloxi) metil] benzotiazol, dioxalato	165C, 423A, 258	76°C
380	2-[(1-metilpiperidin-4-iloxi) (3-piperidin-3-iletinilfenil) metil] -1H-benzimidazol	376A, 189	97°C
381	5-{3-[(1H-benzimidazol-2-il) (1-metilpiperidin-4-iloxi) metil] fenilsulfanil} pentilamina, oxalato	305A, 305B	140°C
382	2-[(1-metilpiperidin-4-iloxi) 3-(pirrolidin-3-iloxi) fenil] metil} benzotiazol, dioxalato	258	50°C
387	{[3-(4-aminobutoxi) fenil] benzotiazol-2-il-metil} (1-metilpiperidin-4-il) amina	21A, 37B, 371B, 42C, 1B	67°C
388	2-[(3-azetidín-3-iletinilfenil) (1-metilpiperidin-4-iloxi) metil] -1H-benzimidazol	249, 293, 189	131°C
389	5-{3-[(1H-benzimidazol-2-il) (1-	384A, 53	125°C

	metilpiperidin-4-iloxi) metil] fenil] pent-4-en-1-ol, oxalato		
391	éster terc-butílico del ácido 4-(5-{3-[(1H-benzimidazol-2-il)(1-metilpiperidin-4-iloxi)metil]fenoxi}pentil)piperacina-1-carboxílico, dioxalato	370A, 72A, 272B	101°C
392	2-[[3- (2-azetidin-3-il-etil) fenil] (1-metilpiperidin-4-iloxi) metil] -1H-benzimidazol	249, 189	146°C
395	2-((1-metilpiperidin-4-iloxi) [3- (2-piperidin-2-il-etilsulfanil) fenil] metil) -1H-benzimidazol	249, 149A	164°C
399	N-terc-butoxicarbonil-N'(4-{3-[(benzotiazol-2-il)(1-metilpiperidin-4-iloxi)metil]fenil}but-3-inil) guanidina	307A, 194A	120°C
400	5- {3 - [(1H-bencimidazol-2-il) (1-metilpiperidin-4-iloxi) metil] fenoxi} pentilamina, dioxalato	371A, 371B, 72A, 272B	111°C
402	2-[[3- (azetidin-3-iloxi) fenil] (1-metilpiperidin-4-iloxi) metil] benzotiazol, dioxalato	423A, 258	81°C
404	(1- {3- [2-benzotiazol il (1-metilpiperidin-4-iloxi) metil] fenil] pirrolidin-3-il) metanol, oxalato	403	106°C
405	1- {3- [benzotiazol-2-il (1-metilpiperidin-4-iloxi) metil] fenil] piperidin-4-ilamina, dioxalato	423A, 403	137°C
406	1- {3- [benzotiazol-2-il (1-metilpiperidin-4-iloxi) metil] fenil] pirrolidin-3-ol , oxalato	403	103°C
407	1- {3- [benzotiazol-2-il (1-metilpiperidin-4-iloxi) metil] fenil] pirrolidin-3-ol, oxalato	403	106°C
408	N- (1- {3- [benzotiazol-2-il (1-metilpiperidin-4-iloxi) metil] fenil] pirrolidin-3-il) acetamida, oxalato	403	111°C
410	2-((1-metilpiperidin-4- iloxi) [3- (5-pirazol-1-il-pent-1-inil) fenil] metil) -1H-bencimidazol, oxalato	416A, 189	115°C
413	éster 1- {3- [2-benzotiazol il (1-metilpiperidin-4-iloxi) metil] fenil] piperidin-4-ílico del ácido acético, oxalato	403	74°C
414	2-[(3-bromo-fenil) (1-metilpirrolidin-3-ilmetoxi) metil] -1H-benzimidazol	165C, 272A, 72B, 72C	61°C
415	2-((1-metilpiperidin-4-iloxi) [3- (piperidin-4-iloxi) fenil] metil] benzotiazol, dioxalato	423A, 258	76°C
419	N1-(5-{3-[(1H-bencimidazol-2-il)(1-metilpiperidin-4-iloxi)metil]fenoxi}pentil)butano-1,4-diamina, dioxalato	423A, 370A, 72A, 272B	162°C
420	{[3- (6-aminohehex-1-inil) fenil] benzotiazol-2-il-metil} (1-metilpiperidin-4-il) amina, oxalato	386A, 275	80°C
422	4- {3- [benzotiazol-2-il (1-metilpiperidin-4-iloxi) metil] fenoxi} but-2-en-1-ol, oxalato	258	73°C
424	2-[(2,5-difluorofenil) (1-metilpiperidin-4-iloxi) metil] -1H-benzimidazol	272A, 272B	140°C
425	2-[(2-fluoro-5-yodo-fenil) (1-metilpiperidin-4-iloxi) metil] -1H-bencimidazol, dioxalato	272A, 272B	175°C
427	4- {3 - [(5-fluoro-1H-bencimidazol-2-il) (1-metil-piperidin-4 iloxi) metil] fenilsulfanil} butan-1-ol	150	85°C
428	2- {3 - [(5-fluoro-1H-bencimidazol-2-il)	249, 149A	85°C

	(1-metil-piperidin-4-iloxi) metil] fenilsulfanil] -etilamina, dioxalato		
429	1- {3- [benzotiazol-2-il (1-metilpiperidin-4-iloxi) metil] fenil] pirrolidin-3-ilamina, dioxalato	423A, 423B	137°C
430	2-[[3- (3-fluoropirrolidin-1-il) fenil] (1-metilpiperidin-4-iloxi) metil] benzotiazol, oxalato	423B	70°C
431	4- {3- [benzotiazol-2-il (1-metilpiperidin-4-iloxi) metil] fenoxi} but-2-enilamina, dioxalato	386A, 424A, 258	117°C
433	2-[(2-fluoro-5-trifluorometoxifenil) (1-metilpiperidin-4-iloxi) metil] -1H-benzimidazol	272A, 272B	95°C
* en el caso de sustituyentes que contiene cetona, es juicioso proteger la función carbonilo (como un acetal, por ejemplo) antes de la preparación de Grignard			

Ejemplo 434

[0153]2-[(2-fluoro-5-trifluorometoxifenil)(1-metilpiperidin-4-iloxi) metil]-1H-benzimidazol enantiómero A

5 **[0154]**Se inyectan 10 µl una solución de 2-[(2-fluoro-5-trifluorometoxifenil)(1-metilpiperidin-4-iloxi)metil]-1H-benzimidazol racémico (1 mg/ml) en una mezcla de heptano/isopropanol (90/10) que contiene dietilamina (0,1%) sobre una columna analítica Chiralpak AD-H, 250 x 4,6 mm. La elución se realiza con una mezcla de heptano/isopropanol (90/10) que contiene dietilamina (0,1%) a un caudal de 1 ml/min. Los productos se detectan a 220 nm.

[0155]El primer enantiómero tiene un tiempo de retención de 6,9 min.

15 **[0156]**La recogida proporciona 2-[(2-fluoro-5-trifluorometoxifenil)(1-metilpiperidin-4-iloxi)metil]-1H-benzimidazol enantiómero A con una pureza enantiomérica cromatográfica de 99,8%.

Ejemplo 435

[0157]2-[(2-fluoro-5-trifluorometoxifenil) (1-metilpiperidin-4-iloxi) metil]-1H-benzimidazol enantiómero B

20 **[0158]**El segundo enantiómero tiene un tiempo de retención de 8,3 min.

[0159]La recogida proporciona 2-[(2-fluoro-5-trifluorometoxifenil)(1-metilpiperidin-4-iloxi)metil]-1H-benzimidazol enantiómero B con una pureza enantiomérica cromatográfica de 96,8%.

25 **[0160]**Los siguientes compuestos se preparan usando métodos generales descritos en el ejemplo 1:

Ejemplo	Producto
78	2-[(3-bromofenil) (1-metilpiperidin-4-iloxi) metil]-1H-benzimidazol
	¹ H RMN: 9,62 (sl, 1H), 7,85-7,70 (m, 1H), 7,65 (s, 1H), 7,50-7,35 (m, 3H), 7,30-7,15 (m, 3H), 5,84 (s, 1H), 3,65-3,50 (m, 1H), 2,85-2,65 (m, 2H), 2,28 (s, 3H), 2,25-1,60 (m, 6H)

80

30 2-[(3-butilfenil) (1-metilpiperidin-4-iloxi) metil]benzotiazol

[0161]80A A una mezcla de éster 3-[benzotiazol-2-il(1-metilpiperidin-4-iloxi) metil]fenílico del ácido trifluorometanosulfónico (1110 mg) y acetilacetato férrico (4 mg) en una mezcla de tetrahidrofurano (4,5 ml) y N-metilpirrolidona (0,25 ml) enfriada a 0°C se añade una solución 2 M de cloruro de butilmagnesio en tetrahidrofurano (150 µl). La mezcla se agita a temperatura ambiente durante 25 min, a continuación se calienta a 30°C durante 15 min. Se realiza una segunda adición de cloruro de butilmagnesio en tetrahidrofurano (150 µl). A continuación, la mezcla se diluye con éter dietílico y se inactiva con solución de clorhídrico 0,5 N. La fase acuosa se extrae con éter dietílico, después acetato de etilo. Las fases orgánicas se combinan, se secan sobre sulfato de magnesio y se concentran a presión reducida. El residuo se purifica por cromatografía (gradiente de heptano/acetato de etilo 99/1-90/10). El producto se somete a continuación a reflujo en metanol y se concentra para dar 2-[(3-butilfenil)(1-metilpiperidin-4-iloxi)metil]benzotiazol.

TLC (eluyente: CH₂Cl₂/MeOH 90/10): R_f = 0,30

45 80 B

[0162] A una solución de 3-[benzotiazol-2-il(1-metilpiperidin-4-iloxi)metil]fenol (318 mg) en piridina (74 μ l) y diclorometano (3 ml) enfriada a -5°C se añade anhídrido trifluorometanosulfónico (152 μ l). La mezcla se agita durante 1 h, a continuación se deja calentar a temperatura ambiente. La fase orgánica se lava con agua, se seca sobre sulfato de magnesio y se concentra a presión reducida. El residuo se purifica por cromatografía (gradiente de heptano/acetato de etilo de 95/5 a 50/50) para dar el éster 3-[benzotiazol-2-il(1-metilpiperidin-4-iloxi) metil]fenílico del ácido trifluorometanosulfónico utilizado sin purificación adicional .

[0163] Los siguientes compuestos se preparan usando métodos generales descritos en el ejemplo 21A, 21C y 1 B:

Ejemplo	Producto
82	[benzotiazol-2-il(3-bromofenil) metil](1-metilpiperidin-4-il) amina
	¹ H RMN (DMSO d ⁶): 9,21 (sl, 1H), 8,02 (d, 1H), 7,85 (d, 1H), 7,52-7,20 (m, 6H), 5,39 (s, 1H), 3,45-3,30 (m, 1H), 3,05-2,80 (m, 2H), 2,75-2,55 (m, 2H), 2,65 (s, 3H), 2,25-1,85 (m, 2H), 1,80-1,45 (m, 2H)

Ejemplo 117

2-[(3-yodofenil)(1-metilpiperidin-4-iloxi)metil]benzotiazol enantiómero A

[0164] Se inyectan (20x100 μ l) de una solución de 2-[(3-yodofenil) (1-metilpiperidin-4-iloxi)metil]benzotiazol racémico (10 mg/ml) en una mezcla de heptano/isopropanol (80/20) que contiene dietilamina (0,1%) sobre una columna analítica Chiralpak AD-H, 250x4,6 mm. La elución se realiza con una mezcla de heptano/isopropanol (80/20) que contiene dietilamina (0,1%) a un caudal de 1 ml/min. Los productos se detectan a 220 nm.

[0165] El primer enantiómero tiene un tiempo de retención de 6,0 min.

[0166] La recogida proporciona 2-[(3-yodofenil)(1-metilpiperidin-4-iloxi)metil]benzotiazol enantiómero A con una pureza enantiomérica cromatográfica de 97,3%.

Ejemplo 118

2-[(3-yodofenil) (1-metilpiperidin-4-iloxi)metil]benzotiazol enantiómero B

[0167] El segundo enantiómero tiene un tiempo de retención de 7,0 min.

[0168] La recogida proporciona 2-[(3-yodofenil)(1-metilpiperidin-4-iloxi) metil]benzo-tiazol enantiómero B con una pureza enantiomérica cromatográfica de 99,7%.

Ejemplo 126

3-[(1H-bencimidazol-2-il)(1-metilpiperidin-4-ilamino)metil]fenol

[0169] Se trata una solución de {(1H-bencimidazol-2-il)[3-(tetrahidropiran-2-iloxi)fenil]metil}(1-metilpiperidin-4-il) amina (ejemplo 120, 500 mg) en etanol (5 ml) con ácido clorhídrico acuoso al 37% a temperatura ambiente durante una noche. Después, la mezcla se neutraliza con una solución saturada acuosa de hidrógeno carbonato de sodio y se extrae con acetato de etilo. Los extractos orgánicos combinados se secan sobre sulfato de magnesio y se concentran a presión reducida. El residuo se purifica por cromatografía en columna (gradiente de diclorometano/metanol/amoniaco de 90/10/0,5 a 80/20/0,5) para dar 3-[(1H-bencimidazol-2-il)(1-metilpiperidin-4-ilamino)metil]fenol en forma de un sólido blanco que funde a 230°C.

Ejemplo 131

[(1H-bencimidazol-2-il)(3-nitrofenil)metil](1-metilpiperidin-4-il) amina.

131A

[0170]A una solución de [(1H-bencimidazol-2-il)(3-nitrofenil) metil](1-metil-piperidin-4-il) amina (1,1 g) en metanol (50 ml) a 0°C se añade cianoborohidruro de sodio, a continuación, gota a gota ácido acético (0,19 ml). Se deja que la mezcla de reacción alcance la temperatura ambiente y se agita a esa temperatura durante la noche.

[0171] Se añade agua fría (70 ml), así como el ácido clorhídrico concentrado, hasta alcanzar pH 1. A continuación se añade una solución concentrada de hidróxido sódico para alcanzar pH 10. La fase acuosa se extrae con diclorometano. Los extractos orgánicos combinados se secan sobre sulfato de magnesio y se concentran a presión reducida. El residuo se purifica por cromatografía (gradiente de diclorometano/metanol de 99/1 a 95/5) para dar [(1H-bencimidazol-2-il) (3-nitrofenil) metil](1-metilpiperidin-4-il)amina que funde a 254°C.

131B

5 [0172] La [(1H-bencimidazol-2-il) (3-nitrofenil) metil]-(1-metilpiperidin-4-il) amina puede prepararse de acuerdo con el método descrito en el ejemplo 37B.

[0173] Otros ejemplos se pueden preparar de acuerdo con los métodos generales descritos:

Ejemplo	Producto	Métodos generales	TLC
22	2-[(3-aliloxifenil)(1-metilpiperidin-4-iloxi)metil]benzotiazol, clorhidrato	1A, 1B	0,41 (C)
32	2-[(2,3-dihidrobencofurano-5-il) (1-metilpiperidin-4-iloxi)metil]benzotiazol, oxalato	1A, 1B	0,32(C)
71	éster 3-[benzotiazol-2-il(1-metilpiperidin-4-iloxi) metil]fenílico del ácido trifluorometanosulfónico	1A, 1B	0,50(D)
101	[benzotiazol-2-il(3-benciloxi-fenil) metil] (1-metilpiperidin-4-il) amina, oxalato	91A, 1B	0,17(C)
134	{(1H-bencimidazol-2-il) [3- (2-etoxietoxi) fenil]metil} (1-metilpiperidin-4-il) amina	59A, 59B	0,26(A)
135	[(1H-bencimidazol-2-il) (3-pent-4-eniloxifenil) metil]-(1-metilpiperidin-4-il) amina	59A, 59B	0,16(A)
178	2-[(1-metilpiperidin-4-iloxi) [3- (3,3,3-trifluoro-propoxi) fenil]metil]-benzotiazol, oxalato	1A, 168B	0,67(D)
196	2-[(1-metilpiperidin-4-iloxi) [3- (3-nitro-benciloxi) fenil]metil] benzotiazol, oxalato	1A, 1B	0,17(B)
270	1- {3-[benzotiazol-2-il(1-metilpiperidin-4-iloxi) metil]benciloxi} propan-2-ona, oxalato	1A, 168B*	0,32(A)
297	2-[benzo [1,3]dioxol-5-il(1-metilpiperidin-4-iloxi) metil]-1H-benzimidazol	272A, 272B	0,22(D)
301	4- {3-[benzotiazol-2-il(1-metilpiperidin-4-iloxi) metil]fenoxi} butilamina, oxalato	371A, 371B, 272A, 1B	0,08(B)
328	éster terc-butílico del ácido 4-(2-{3-[benzotiazol-2-il(1-metilpiperidin-4-iloxi) metil]fenoxi}etil)piperazina-1-carboxílico	370A, 272A, 1B	0,69(D)
330	2-[(1-metilpiperidin-4-iloxi)[3-(2-piperazin-1-il-etoxi)fenil]metil] benzotiazol, oxalato	423A, 370A, 272A, 1B	0,26(D)
361	éster terc-butílico del ácido (2-{3-[(1H-bencimidazol-2-il)(1-metilpiperidin-4-iloxi) metil]fenoxi}etilamino) acético, oxalato	370A, 272A, 1B	0,51(D)
Eluyente A: CH ₂ Cl ₂ /MeOH/NH ₄ OH 90/10/0.5 Eluyente B: CH ₂ Cl ₂ /MeOH/NH ₄ OH 95/5/0,5 Eluyente C: CH ₂ Cl ₂ /MeOH 90/10 Eluyente D: CH ₂ Cl ₂ /MeOH/NH ₄ OH 90/10/1 * en el caso de sustituyentes que contienen cetona, es juicioso proteger la función carbonilo (como un acetal, por ejemplo) antes de la preparación de Grignard			

Ejemplo 147

10

2-[(1-metilpiperidin-4-iloxi) (3-pirazol-1-ilfenil) metil]benzotiazol, oxalato

15

[0174] A una solución de 2-[(3-bromofenil) (1-metilpiperidin-4-iloxi) metil]benzotiazol (208 mg) en N, N-dimetilformamida (1 ml) se añade pirazol (68 mg), carbonato de cesio (401 mg) y yoduro de cobre (I) (19 mg). El tubo se evacúa, se llena de argón y se sella. Después de agitar a 120°C durante 48 h, la mezcla se diluye con agua y solución de amoníaco, después se extrae con acetato de etilo. Los extractos orgánicos combinados se secan sobre sulfato de magnesio y se concentran a presión reducida. El residuo se purifica por cromatografía (gradiente de diclorometano/metanol/amoníaco de 100/0/0 a 95/5/0,5). El residuo se añade a una solución de ácido oxálico (1 equivalente molar) y el precipitado residual se filtra y se seca para dar oxalato de 2-[(1-metilpiperidin-4-iloxi) (3-pirazol-1-ilfenil) metil]benzotiazol que funde a 89°C.

20

Ejemplo 148

2-[(3-benzilsulfanilfenil) (1-metilpiperidin-4-iloxi) metil]benzotiazol.

[0175] Se carga un tubo de tapón de rosca con 2-[(3-bromofenil) (1-metilpiperidin-4-iloxi) metil]benzotiazol (208 mg), bis (dibencilidenacetona) de paladio (14 mg), Xantphos (14 mg), bencil mercaptano (59 µl), diisopropiletilamina (174 µl) y 1,4-dioxano (2 ml). El tubo se evacúa, se llena de argón y se sella. Después de agitar a 120°C durante 15 h, la mezcla se diluye con acetato de etilo y agua y la fase acuosa se extrae con acetato de etilo. Los extractos orgánicos combinados se secan sobre sulfato de magnesio y se concentran a presión reducida. El residuo se purifica por cromatografía (gradiente de diclorometano/metanol/amoniaco de 100/0/0 a 95/5/0,5). El aceite amarillento residual se recristaliza a partir de acetonitrilo caliente para dar 2-[(3-benzilsulfanilfenil)(1-metilpiperidin-4-iloxi) metil]benzotiazol que funde a 195°C.

[0176] Otros ejemplos se pueden preparar de acuerdo con el método general descrito anteriormente:

Ejemplo	Producto
158	2- {3-[benzotiazol-2-il(1-metilpiperidin-4-iloxi)metil]fenilsulfanil} etanol
	¹ H RMN: 7,98 (d, 1H), 7,88 (d, 1H), 7,57 (s, 1H), 7,47-7,27 (m, 5H), 5,88 (s, 1H) , 3,75 (t, 2H), 3,65 (m, 1H), 3,12 (t, 2H), 2,70-2,81 (m, 2H), 2,30 (s, 3H), 1,7-2,4 (m, 7H)
159	2-[(3-etilsulfanilfenil) (1-metilpiperidin-4-iloxi) metil]benzotiazol
	¹ H RMN: 7,98 (d, 1H), 7,88 (d, 1H), 7,50-7,30 (m, 3H), 7,30 -7,10 (m, 3H), 5,83 (s, 1H), 3,93 (m, 1H), 3,25-3,00 (m, 4H), 2,95 (q, 2H), 2,67 (s, 3H), 2,50-2,30 (m , 2H), 2,20-2,00 (m, 2H), 1,30 (t, 3H)
160	éster metílico del ácido {3-[benzotiazol-2-il(1-metilpiperidin-4-iloxi) metil]fenilsulfanil} acético
	¹ H RMN: 7,98 (d, 1H), 7,87 (d, 1H), 7,62 (s, 1H), 7,50-7,29 (m, 5H), 5,85 (s, 1H), 4,02 (s, 1H), 3,74 -3,65 (m, 5H), 3,4-3,2 (m, 4H), 2,79 (s, 3H), 2,6 a 2,4 (m, 2H), 2,25-2,5 (m, 2H)
201	2-[(1- metilpiperidin-4-iloxi) (3-metilsulfanil-fenil)metil]benzotiazol
	¹ H RMN: 7,97 (d, 1H), 7,87 (d, 1H), 7,50-7,10 (m, 6H), 5,89 (s, 1H), 3,70-3,58 (m, 1H), 2,62-2,78 (m, 2H), 2,48 (s, 3H) 2,23 (s, 3H), 2,23-2,10 (m, 2H), 2,00-1,7 (m, 4H)
233	2-[(1-metilpiperidin-4-iloxi) [3- (2-pirazin-2-il-etilsulfanil) fenil]metil] benzotiazol
	¹ H RMN: 8,47 (m, 1H), 8,40 (m, 1H), 7,96 (d, 1H), 7,85 (d, 1H), 7,53 (s, 1H), 7,45-7,27 (m, 6H), 5,88 (s, 1H), 3,8-3,60 (m, 1H) , 3,34 (t, 2H), 3,09 (t, 2H), 2,82-2,75 (m, 2H), 2,34 (s, 3H), 2,50-2,20 (m, 2H), 2,1-1,70 (m, 4H)
239	éster metílico del ácido (1-{3-[benzotiazol-2-il(1-metilpiperidin-4-iloxi)metil]ciclopropil} fenilsulfanilmetil)acético
	¹ H RMN: 7,97 (d, 1H), 7,87 (d, 1H), 7,53 (s, 1H), 7,48-7,24 (m, 5H), 5,87 (s, 1H), 3,7-3,5 (m, 4H), 3,08 (s, 2H), 2,80-2,65 (m, 2H), 2,46 (s, 2H), 2,30 (s, 3H), 2,32-2,2 (m, 2H), 2,10-1,75 (m, 4H), 0,50 (m, 4H)
254	3-{3-[benzotiazol-2-il(1-metilpiperidin-4-iloxi) metil]fenilsulfanil} propan-1-ol

Ejemplo	Producto
	¹ H RMN: 7,96 (d, 1H) , 7,87 (d, 1H), 7,57 (s, 1H), 7,46-7,24 (m, 5H), 5,88 (s, 1H), 3,8-3,65 (m, 3H), 3,28-3,15 (m, 1H), 3,07-2,97 (m, 1H), 2,87-2,70 (m, 2H), 2,34 (s, 3H), 2,45-2,25 (m, 2H), 2,20-1,75 (m, 7H)
255	1- {3-[benzotiazol-2-il(1-metilpiperidin-4-iloxi) metil]fenilsulfanil}propan-2-ol
	¹ H RMN: 8,06 (d, 1H), 7,91 (d, 1H), 7,46-7,24 (m , 6H), 6,09 (s, 1H), 5,5-4,0 (sl, 1H), 3,85-3,70 (m, 2H), 3,28-3,7 (m, 2H), 3,07-2,85 (m, 4H), 2,63 (s , 3H), 2,18-1,70 (m, 4H), 1,11 (d, 3H)
256	4- {3-[benzotiazol-2-il(1-metilpiperidin-4-iloxi)metil]fenilsulfanil} butan-1- ol
	¹ H RMN: 7,97 (d, 1H), 7,87 (d, 1H), 7,50-7,24 (m, 6H), 5,88 (s, 1H), 3,77-3,60 (m, 3H), 3,00-2,90 (m, 2H), 2,85-2,70 (m, 2H), 2,33 (s, 3H), 2,41-2,20 (m, 2H), 2,20-1,60 (m, 9H)

15 Ejemplo 150

2-[(3-benzilsulfanilfenil) (1-metilpiperidin-4-iloxi) metil]-1H-bencimidazol

[0177] Se carga un tubo con tapón de rosca con 2-[(3-bromofenil)(1-metilpiperidin-4-iloxi)metil]-1H-bencimidazol (200 mg), bis (dibencilidenacetona) de paladio (14 mg), Xantphos (14 mg), bencil mercaptano (59 µl), diisopropiletilamina (174 µl) y 1,4-dioxano (2 ml). El tubo se evacúa, se llena de argón y se sella. Después de agitar a 120°C durante 24 h, la mezcla se diluye con acetato de etilo y agua y la fase acuosa se extrae con acetato de etilo. Los extractos orgánicos combinados se secan sobre sulfato de magnesio y se concentran a presión reducida. El residuo se purifica por cromatografía (gradiente de diclorometano/metanol/amoniaco de 100/0/0 a 95/5/0,5) para dar 2-[(3-benzilsulfanilfenil) (1-metilpiperidin-4-iloxi) metil]-1H bencimidazol

¹H RMN: 12,38 (sl, 1H), 7,55 (d, 1H), 7,50-7,40 (m, 2H), 7,30-7,00 (m, 10H), 5,84 (s, 1H), 4,20 (s, 2H) , 3,65-3,45 (m, 1H), 3,20-3,00 (m, 2H), 2,90-2,60 (m, 2H), 2,57 (s, 3H), 2,00-1,60 (m, 4H)

[0178] Otros ejemplos se pueden preparar de acuerdo con el método general descrito anteriormente:

Ejemplo	Producto
153	2-[(3-etilsulfanilfenil) (1-metilpiperidin-4-iloxi) metil]-1H-benzimidazol
	¹ H RMN: 7,54 (sl, 1H), 7,40 (s, 1H), 7,27-7,17 (m, 6H), 5,82 (s, 1H), 3,65-3,50 (m, 1H) , 2,87 (q, 2H), 2,80-2,60 (m, 2H), 2,23 (s, 3H), 2,20-1,65 (m, 6H), 1,23 (s, 3H)
154	éster metílico del ácido {3-[(1H-bencimidazol-2-il)(1-metilpiperidin-4-iloxi) metil]fenilsulfanil}

	acético
	¹ H RMN: 9,66 (sl, 1H), 7,90-7,20 (m, 8H), 5,84 (s, 1H), 3,71-3,50 (m, 6H), 2,80-2,60 (m, 2H), 2,28 (s, 3H), 2,27-1,65 (m, 6H)
157	2- {3 -[(1H-bencimidazol-2 il) (1-metilpiperidin-4-ilo) metil]fenilsulfanil} etanol
	¹ H RMN: 9,76 (sl, 1H), 7,72 (s, 1H), 7,52 (s, 1H), 7,42 (s, 1H) 7,30-7,15 (m, 5H), 5,84 (s, 1H), 3,74 (t, 2H), 3,57-3,51 (m, 1H), 3,10 (t, 2H), 2,75-2,55 (m, 2H), 2,24 (s, 3H), 2,10-1,60 (m, 7H)
173	2-[[3- (furan-2-ilmetilsulfanil) fenil](1-metilpiperidin-4-ilo) metil]-1H-benzimidazol
	¹ H RMN: 12,36 (sl, 1H), 7,54-7,44 (m, 4H), 7,26 (m, 3H), 7,18-7,10 (m, 2H), 6,22 a 6,15 (m, 2H), 5,83 (s, 1H), 4,20 (s, 2H), 3,35-3,50 (m, 1H), 3,0-2,8 (m, 2H), 2,36 (s, 3H), 2,0-1,8 (m, 2H), 1,8-1,6 (m, 2H), 1,25-1,5 (m, 2H)
202	2-[(1-metilpiperidin-4-ilo) (3-metilsulfanil-fenil) metil]-1H-benzimidazol
	¹ H RMN: 7,65-7,52 (m, 2H), 7,36 (s, 1H), 7,30-7,10 (m, 5H), 5,85 (s, 1H), 3,97-3,85 (m, 1H), 3,47-3,30 (m, 2H), 3,20-2,90 (m, 2H), 2,69 (s, 3H), 2,43 (s, 3H), 2,38 a 2,0 (m, 4H)
215	2-[(3-terc-butilsulfanilfenil) (1-metilpiperidin-4-ilo) metil]-1H-benzimidazol
	¹ H RMN: 9,51 (sl, 1H), 7,67 (s, 1H), 7,55-7,40 (m, 4H), 7,38-7,20 (m, 3H), 5,88 (s, 1H), 3,70-3,55 (m, 1H), 2,85-2,70 (m, 2H), 2,29 (s, 3H), 2,28-2,10 (m, 2H), 2,05-1,70 (m, 4H), 1,25 (s, 9H)
232	2-[(1-metilpiperidin-4-ilo) [3- (2-pirazin-2-il-etilsulfanil) fenil]metil]-1H-benzimidazol
	¹ H RMN: 10,24 (sl, 1H), 8,48 (m, 1H), 8,41 (m, 2H), 7,73 (sl, 1H), 7,51 (s, 1H), 7,33 (sl, 1H) 7,27-7,15 (m, 5H), 5,85 (s, 1H), 3,70-3,60 (m, 1H), 3,34 (t, 2H), 3,09 (t, 2H), 1,60-1,80 (m, 2H), 2,23 (s, 3H), 2,23-1,60 (m, 6H)
248	4- {3 -[(1H-bencimidazol-2-il) (1-metilpiperidin-4-ilo) metil]fenilsulfanil} butan-1-ol
	¹ H RMN: 10,04 (sl, 1H), 7,88-7,35 (m, 3H), 7,30-7,15 (m, 5H), 5,83 (s, 1H), 3,75-3,62 (m, 2H), 3,62-3,58 (m, 1H), 2,92 (t, 2H), 2,85-2,65 (m, 2H), 2,27 (s, 3H), 2,20-2,5 (m, 2H), 2,5-1,6 (m, 9H)
288	3- {3 -[(1H-bencimidazol-2-il) (1-metilpiperidin-4-ilo) metil]fenilsulfanil} propano-1,2-diol
	¹ H RMN: 12,38 (sl, 1H), 7,52 (d, 1H), 7,40-7,40 (m, 2H) 7,30- 7,04 (m, 5H), 5,83 (s, 1H), 5,00 a 4,3 (m, 3H), 3,80-4,10 (m, 4H), 2,90-2,70 (m, 2H), 2,50-2,33 (m, 1H), 2,33 (s, 3H), 2,00-1,80 (m, 2H), 1,70-1,50 (m, 2H)
295	6- {3 -[(1H-bencimidazol-2-il) (1-metilpiperidin-4-ilo) metil]fenilsulfanil} hexan-1-ol
	¹ H RMN: 10,08 (sl, 1H), 7,85-7,60 (m, 1H), 7,43 (sl, 2H), 7,32-7,15 (m, 5H), 5,84 (s, 1H), 3,70-3,50 (m, 3H), 2,92 - 2,65 (m, 4H), 2,28 (s, 3H), 2,20-1,30 (m, 14H)

Ejemplo 165

165A

5

5,6-dicloro-2-[(1-metilpiperidin-4-ilo) fenilmetil]-1H-benzimidazol

[0179] Se carga un matraz de fondo redondo con 4,5-diclorobenceno-1,2-diamina (354 mg) y tolueno (2 ml); se añade gota a gota una solución de trimetilaluminio 2 M en tolueno (1 ml). La mezcla de reacción se calienta a 60°C durante una hora. Se añade gota a gota una solución de éster etílico del ácido (1-metil-piperidin-4-ilo) fenilacético en tolueno (1 ml) y el calentamiento se prosigue durante una hora. La mezcla de reacción se enfría a temperatura ambiente y se añade una solución de hidróxido de sodio gota a gota a pH 10. La suspensión se filtra sobre celita, la torta se lava con agua (4x5 mL) y acetato de etilo (4x5 mL). Después de la decantación, la fase acuosa se extrae con acetato de etilo. Los extractos orgánicos combinados se lavan con solución acuosa saturada de cloruro sódico, se secan sobre sulfato de magnesio y se concentran a presión reducida. El residuo se diluye con ácido acético glacial (3 ml) y la mezcla de reacción se calienta a reflujo durante una hora. El ácido acético se elimina en un rotavapor y el residuo se purifica por cromatografía (gradiente de diclorometano/metanol/amoniaco de 98/2/0-95/5/0,5 para dar 5,6-dicloro-2-[(1-metilpiperidin- 4-ilo) fenilmetil]-1H-benzimidazol que funde a 221°C.

165B Éster etílico del ácido (1-metilpiperidin-4-ilo)fenilacético.

[0180] A una solución de éster terc-butílico del ácido 4-(etoxicarbonil-fenil-metoxi)-piperidina-1-carboxílico (3,4 g) en diclorometano (25 ml) se añade ácido trifluoroacético (18 ml). Después de 30 minutos a temperatura ambiente, los compuestos volátiles se eliminan a presión reducida. Se añade agua (30 ml) y la solución se basifica mediante la adición de una solución saturada de carbonato de sodio hasta pH 10. La fase acuosa se extrae con diclorometano. Los extractos orgánicos combinados se secan sobre sulfato de magnesio y se concentran a presión reducida para dar éster etílico del ácido (1-metilpiperidin-4-ilo) fenilacético utilizado sin purificación adicional.

165C

30

[0181] El éster etílico del ácido (1-metilpiperidin-4-ilo)fenilacético obtenido anteriormente se disuelve en 1,4-dioxano (40 ml) y solución acuosa al 40% de formaldehído (4 ml), así como una solución 1 molar de hipofosforoso ácido de sodio (46 ml). La mezcla de reacción se calienta a 80°C durante la noche. Se extrae el 1,4-dioxano a presión reducida y la solución residual se basifica mediante la adición de una solución saturada de carbonato de sodio hasta pH 10. La fase acuosa se extrae con acetato de etilo. Los extractos orgánicos combinados se secan sobre sulfato de magnesio y se concentran a presión reducida. El residuo se purifica por cromatografía (gradiente de diclorometano/metanol/amoniaco de 98/2/0,2 a 95/5/0,5) para dar éster etílico del ácido (1-metilpiperidin-4-ilo)fenilacético.

35

¹H RMN: 7,50-7,45 (m, 2H), 7,38-7,20 (m, 3H), 5,00 (s, 1H), 4,18 (q, 2H), 3,55-3,40 (m, 1H), 2,83-2,65 (m, 2H), 2,28 (s, 3H), 2,25-2,8 (m, 2H), 2,05-1,65 (m, 4H), 1,22 (t, 3H)

165D éster terc-butílico del ácido 4-(etoxicarbonilfenilmetoxi)piperidin-1-carboxílico

[0182] A una solución de éster etílico del ácido diazofenilacético (2,55 g) en 1,2-dicloroetano se añade éster terc-butílico del ácido 4-hidroxipiperidina-1-carboxílico (5,4 g). El matraz se evacúa y se llena con argón. Se añade dímero de acetato de rodio (II) (60 mg) a la mezcla de reacción. El desprendimiento de nitrógeno se produce hasta el final de la reacción (1 hora aproximadamente). El disolvente se elimina a presión reducida. El residuo se purifica por cromatografía (gradiente de heptano/acetato de etilo de 95/5 a 80/20) para dar éster terc-butílico del ácido 4-(etoxicarbonilfenilmetoxi)piperidin-1-carboxílico

¹H RMN: 7,52-7,28 (m, 5H), 5,01 (s, 1H), 4,15 (q, 2H), 3,90-3,70 (m, 2H), 3,68-3,55 (m, 1H), 3,18-3,00 (m, 2H), 2,00-1,50 (m, 4H), 1,44 (s, 9H), 1,26 (t, 3H)

165E Éster etílico del ácido diazofenilacético

[0183] A una solución de fenilacetato de etilo (3,28 g) en acetonitrilo (60 ml) se añade para-toluenosulfonilazida (4,53 g). La mezcla de reacción se enfría hasta 0°C y se añade gota a gota 1,8-diazabicyclo [5,4,0]undec-7-eno (3,9 ml). La mezcla de reacción se mantiene a 5°C durante la noche. El disolvente se elimina a sequedad y el residuo se purifica por cromatografía (gradiente de éter de petróleo/diclorometano de 90/10 a 80/20) para dar el éster etílico del ácido diazofenilacético;

¹H RMN: 7,48-7,58 (m, 2H), 7,45- 7,30 (m, 2H), 7,22-7,10 (m, 1H), 4,35 (q, 2H), 1,30 (t, 3H)

Ejemplo 172

3-[(1H-benzimidazol-2-il)(1-metilpiperidin-4-iloxi) metil]benzonitrilo

[0184] A una solución de 2-[(3-bromofenil)(1-metilpiperidin-4-iloxi)metil]benzotiazol (200 mg) en N, N-dimetilformamida (2,5 ml) y agua (0,2 ml) se añade cianuro de cobre (I) (180 mg), bis (dibencilidenacetona) paladio (14,3 mg) y Xantphos (14,4 mg). El tubo se evacúa, se llena de argón y se sella. Después de agitar a 120°C durante 48 h, la mezcla se diluye con agua y después se extrae con acetato de etilo. Los extractos orgánicos combinados se lavan con agua, solución acuosa saturada de cloruro sódico, se secan sobre sulfato de magnesio y se concentran a presión reducida. El residuo se purifica por cromatografía (gradiente de diclorometano/metanol/amoniaco de 100/0/0 a 92,5/7,5/0,75) para dar 3-[(1H-benzimidazol-2-il) (1-metilpiperidin-4-iloxi)metil]benzonitrilo

¹H RMN: 9,75 (sl, 1H), 7,82 (s, 1H), 7,80-7,62 (m, 2H), 7,57 (d, 1H), 7,50-7,20 (m, 4H), 5,89 (s, 1H), 3,60-3,40 (m, 1H), 2,75-2,55 (m, 2H), 2,25 (s, 3H), 2,20-1,60 (m, 6H)

Ejemplo 188

4-[benzotiazol-2-il(3-bromo-fenil) metoxi]-1,1-dimetilpiperidinio

[0185] A una solución de 2-[(3-bromofenil)(1-metilpiperidin-4-iloxi)metil]benzotiazol (100 mg) en acetonitrilo se añade yodometano (1 equivalente molar) y se somete la mezcla de reacción a reflujo durante 1 hora. El disolvente se elimina a presión reducida a sequedad, el residuo se tritura con éter dietílico, se filtra, la torta se lava con éter dietílico y se seca para dar 4-[benzotiazol-2-il(3-bromo-fenil) metoxi]-1,1-dimetilpiperidinio que funde a 95°C.

Ejemplo 189

[0186] 2-(3-{3-[(1H-benzimidazol-2-il)(1-metilpiperidin-4-iloxi)metil]fenil}prop-2-inil)isoindol-1,3-diona

[0187] Se carga un tubo con tapón de rosca con 2-[(3-yodofenil)(1-metilpiperidin-4-iloxi)metil]-1H-benzimidazol (200 mg), dicloro-bis (trifenilfosfina) paladio (II) (9,2 mg), yoduro de cobre (I) (16,4 mg), N-propargilftalimida (400 mg), dietilamina (310 µl) y N, N-dimetilformamida (2 ml). El tubo se evacúa, se llena de argón y sellado. Después de agitar a temperatura ambiente durante 24 h, la mezcla se diluye con agua y la fase acuosa se extrae con acetato de etilo. Los extractos orgánicos combinados se lavan con agua, se secan sobre sulfato de magnesio y se concentran a presión reducida. El residuo se purifica por cromatografía (gradiente de diclorometano/metanol/amoniaco de 98/2/0,2 a 95/5/0,5) para dar 2-(3-{3-[(1H-benzimidazol-2-il)(1-metilpiperidin-4-iloxi)metil]fenil}prop-2-inil(isoindol-1,3-diona.

¹H RMN: 9,52 (sl, 1H), 7,91-7,15 (m, 12H), 5,81 (s, 1H), 4,66 (s, 2H), 3,65-3,55 (m, 1H), 2,85-2,65 (m, 2H), 2,28 (s, 3H), 2,30-2,5 (m, 2H), 2,05-1,60 (m, 4H)

[0188] Los siguientes compuestos se prepararon de manera análoga:

Ejemplo	Producto
227	3- {3-[benzotiazol-2-il(1-metilpiperidin-4-iloxi)metil]fenil}prop -2-in-1-ol
	¹ H RMN: 7,96 (d, 1H), 7,85 (d, 1H), 7,51 (s, 1H), 7,55-7,23 (m, 5H), 5,89 (s, 1H), 4,46 (s, 2H), 3,70-3,55 (m, 1H), 2,78-2,62 (m, 2H), 2,27 (s, 3H), 2,27-2,8 (m, 2H), 2,05-1,70 (m, 4H)

236	4- {3-[benzotiazol-2-il(1-metilpiperidin-4-iloxi) metil]fenil} pero-3-in-1-ol
1H RMN: 7,97 (d, 1H), 7,87 (d, 1H), 7,58 (s, 1H), 7,47-7,27 (m, 5H), 5,87 (s, 1H), 3,88-3,65 (m, 3H), 2,95-2,80 (m, 2H), 2,67 (t, 2H), 2,39 (s, 3H), 2,45-2,30 (m, 2H), 2,18 (s, 1H), 2,17-1,80 (m, 4H)	
	5- {3-[benzotiazol-2- il(1-metilpiperidin-4-iloxi) metil]fenil} pent-4-in-1-ol
1H RMN (DMSO-d ⁶): 9,79 (sl, 1H), 8,07 (d, 1H), 7,92 (d, 1H), 7,50-7,30 (m, 5H), 6,12 (d, 1H), 3,92-3,70 (m, 1H), 3,50-2,95 (m, 6H), 2,76 y 2,67 (d, 3H), 2,48-2,35 (m, 2H), 2,30 1,60 (m, 6H)	

Ejemplo 194

3- {3- [(1H-bencimidazol-2-il) (1-metilpiperidin-4-iloxi) metil]fenil} prop-2-inilamina

5

194A

[0189] Se agita una solución de 2-(3- {3- [(1H-bencimidazol-2-il) (1-metilpiperidin-4-iloxi) metil]fenil}prop-2-inil)isoindol-1,3-diona (70 mg) e hidrato de hidrazina (70 µl) en etanol (0,7 ml) a temperatura ambiente durante 3 horas. El etanol se elimina a presión reducida y se añade ácido clorhídrico 1 N en agua al residuo orgánico y se agita durante 5 minutos. La mezcla se filtra, la torta se lava con acetato de etilo. El filtrado se extrae mediante diclorometano. Los extractos orgánicos combinados se secan sobre sulfato de magnesio y se concentran a presión reducida, el residuo se purifica por cromatografía (diclorometano/metanol/amoniaco de 90/10/1) para dar 3-{3- [(1H-bencimidazol-2-il) (1-metilpiperidin-4-iloxi) metil]fenil}prop-2-inilamina que funde a 101°C

15

194B

[0190] El 2-(3-{3- [(1H-bencimidazol-2-il)(1-metilpiperidin-4-iloxi)metil]fenil}prop-2-inil)isoindol-1,3-diona se prepara de acuerdo con el procedimiento general 189.

20

[0191] Los siguientes compuestos se prepararon de manera análoga:

Ejemplo	Producto
282	4- {3-[benzotiazol-2-il(1-metilpiperidin-4-iloxi) metil]fenil}but-3-inilamina
1H RMN: 7,98 (d, 1H), 7,88 (d, 1H), 7,58 (s, 1H), 7,52-7,25 (m, 5H), 5,86 (s, 1H), 3,82- 3,68 (m, 1H), 2,95-2,70 (m, 2H), 2,68-2,50 (m, 4H), 2,47 (s, 3H), 2,40-1,75 (m, 6H)	
286	4- {3- [(1H-bencimidazol-2-il) (1-metilpiperidin-4-iloxi) metil]fenil}but-3-inilamina
1H RMN: 9,50 (sl, 1H), 7,72 (sl, 1H), 7,55-7,20 (m, 7H), 5,84 (s, 1H), 3,65-3,55 (m, 1H), 2,91 (t, 2H), 2,80-2,65 (m, 2H), 2,54 (t, 2H), 2,26 (s, 3H), 2,18-1,60 (m, 6H)	
287	e5- {3-[benzotiazol-2-il(1-metilpiperidin-4-iloxi) metil]fenil} pent-4-inilamina
1H RMN: 7,97 (d, 1H), 7,87 (d, 1H), 7,56 (s, 1H), 7,46-7,24 (m, 5H), 5,87 (s, 1H), 3,71-3,56 (m, 1H), 2,95-2,82 (m, 2H), 2,82-2,66 (m, 2H), 2,47 (t, 2H), 2,29 (s, 3H), 2,28-2,18 (m, 2H), 2,10-1,70 (m, 8H)	
337	6-{3- [(1H-bencimidazol-2-il) (1-metilpiperidin-4-iloxi) metil]fenil} hex-5-inilamina
1H RMN: 7,70-7,45 (m, 3H), 7,40-7,10 (m, 5H), 5,84 (s, 1H), 3,60-3,55 (m, 2H), 3,32-3,17 (m, 1H), 2,80-2,60 (m, 4H), 2,45-2,30 (m, 2H), 2,24 (s, 3H), 2,18-1,50 (m, 10H)	

25 Ejemplo 195

2-[(3-etinilfenil)(1-metilpiperidin-4-iloxi) metil]-1H-bencimidazol 195^a

[0192] A una solución de 2-[(3-trimetilsililethinilfenil)(1-metilpiperidin-4-iloxi) metil]-1H-bencimidazol (205 mg) en metanol (2 ml) se añade carbonato de potasio (81 mg). La mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante 4 horas, a continuación, el metanol se elimina a presión reducida. El residuo se disuelve en agua y se extrae con acetato de etilo. La fase orgánica se seca sobre sulfato de magnesio y el disolvente se elimina a presión reducida para dar 2-[(3-etinilfenil) (1-metilpiperidin-4-iloxi) metil]-1H-bencimidazol

¹H RMN: 9,42 (sl, 1H), 7,80-7,70 (m, 1H), 7,62 (s, 1H), 7,48-7,36 (m, 3H) 7,34-7,20 (m, 3H), 5,86 (s, 1H), 3,65-3,48 (m, 1H), 3,07 (s, 1H), 2,78-2,65 (m, 2H), 2,25 (s, 3H), 2,20-1,60 (m, 6H)

35

195B

[0193] El 2-[(3-trimetilsililethinilfenil)(1-metilpiperidin-4-iloxi)metil]-1H-bencimidazol se puede obtener usando el procedimiento general descrito en el ejemplo 189.

40

Ejemplo 198

2-[(1-metilpiperidin-4-iloxi) 3-(1H-[1,2,3]triazol-4-il)fenil]metil]-1H-bencimidazol

45

[0194] A una solución de 2-[(3-(etinilfenil) (1-metilpiperidin-4-iloxi)metil]-1H-bencimidazol (110 mg) en metanol (2 ml)

y N,N-dimetilformamida (0,7 ml) en un tubo con tapón de rosca se añade L). La mezcla de reacción yoduro de cobre (I) (3,2 mg) y azidotrimetilsilano (56 se calienta a 100°C durante la noche, a continuación, los disolventes se eliminan a presión reducida. El residuo se disuelve en agua y se añade una solución de amoníaco hasta pH 10; la fase acuosa se extrae con diclorometano. La fase orgánica se seca sobre sulfato de magnesio y el disolvente se elimina a presión reducida para dar 2-[(1-metilpiperidin-4-iloxi) [3-(1H-[1,2,3]triazol-4-il) fenil]metil]-1H-bencimidazol
¹H RMN: 7,98 (s, 1H), 7,86 (s, 1H), 7,80-7,50 (m, 3H), 7,48-7,30 (m, 2H), 7,29-7,15 (m, 2H), 5,95 (s, 1H), 3,68-3,50 (m, 1H), 2,96-2,89 (m, 1H), 2,85-2,65 (m, 2H), 2,26 (s, 3H), 2,20-1,70 (m, 6H)

Ejemplo 199

Oxalato de 3-[benzotiazol-2-il(1-metilpiperidin-4-iloxi) metil]benzoico

[0195] Se trata una solución de 3-[benzotiazol-2-il(1-metilpiperidin-4-iloxi) metil]benzonitrilo (109 mg, ejemplo 197) en metanol (5 ml) con un flujo de cloruro de hidrógeno, mientras se somete a reflujo durante 4 h. Después de agitar a temperatura ambiente durante la noche, la mezcla se concentra a presión reducida y el residuo se purifica sobre gel de sílice (diclorometano/metanol/amoníaco 95/5/0,5) para dar 3-[benzotiazol-2-il(1-metilpiperidin-4-iloxi) metil]benzoico, que se convierte a continuación en su sal de oxalato en acetona para dar oxalato de 3-[benzotiazol-2-il(1-metilpiperidin-4-iloxi) metil]benzoico que funde a 93°C.

Ejemplo 200

2-[(1-metilpiperidin-4-iloxi) fenil-metil]-3H-bencimidazol-4-ilamina

[0196] A una solución de DMF (44 mg) en L). Tan pronto como se añade 1,2-dicloroetano (2,5 ml) gota a gota cloruro de oxalilo (51 cesa el desprendimiento de gas, se eliminan los compuestos volátiles a presión reducida. Al residuo se añaden 1,2-dicloroetano (2,5 ml) y (1-metilpiperidin-4-iloxi) fenilacético (125 mg). La mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante 1 hora, a continuación se añade 1,2-diamino-3-nitrobenceno y la mezcla se agita durante la noche. Se añade agua y la solución se basifica mediante la adición de una solución saturada de carbonato de sodio hasta pH 10. La fase acuosa se extrae con acetato de etilo. Los extractos orgánicos combinados se secan sobre sulfato de magnesio y se concentran a presión reducida. El residuo se purifica por cromatografía (gradiente de diclorometano/metanol/amoníaco de 98/2/0,2 a 95/5/0,5).

[0197] Al sólido residual en etanol se añade dicloruro de estaño (II) (4,5 ml). La mezcla de reacción se calienta a reflujo durante 2 horas. La solución se basifica mediante la adición de una solución de hidróxido de sodio 10 N hasta pH 6. La fase acuosa se extrae con cloroformo. Los extractos orgánicos combinados se secan sobre sulfato de magnesio y se concentran a presión reducida. El residuo se disuelve en ácido acético y la mezcla de reacción se calienta a reflujo durante 3 horas. El ácido acético se elimina, se añaden metanol (1 ml) y ácido clorhídrico 12 N al residuo. La mezcla de reacción se calienta a 60°C durante 1 hora.

[0198] La solución se basifica mediante la adición de una solución saturada de carbonato de sodio hasta pH 10. La fase acuosa se extrae con acetato de etilo. Los extractos orgánicos combinados se secan sobre sulfato de magnesio y se concentran a presión reducida. El residuo se purifica por cromatografía (gradiente de diclorometano/metanol/amoníaco de 98/2/0,2 a 90/10/1) para dar 2-[(1-metilpiperidin-4-iloxi)fenil-metil]-3H-bencimidazol-4-ilamina que funde a 96,7°C.

Ejemplo 203

2-[(3-metanosulfonilfenil) (1-metilpiperidin-4-iloxi) metil]benzotiazol

[0199] A una solución de 2-[(1-metilpiperidin-4-iloxi)(3-metilsulfanilfenil)metil]benzotiazol (100 mg) en metanol (2 ml) y agua (1 ml) a 0°C se añade en porciones Oxone® (400 mg) durante 1 hora.

[0200] La mezcla se diluye con agua. La fase acuosa se extrae con acetato de etilo. Los extractos orgánicos combinados se lavan con agua, se secan sobre sulfato de magnesio y se concentran a presión reducida. El residuo se purifica por cromatografía (gradiente de diclorometano/metanol de 98/2 a 90/10) para dar 2-[(3-metanosulfonilfenil) (1-metilpiperidin-4-iloxi) metil]benzotiazol.

¹H RMN: 8,17 (s, 1H), 7,97 (d, 1H), 7,90-7,83 (m, 3H), 7,60-7,39 (m, 3H), 6,00 (s, 1H), 3,72-3,60 (m, 1H), 3,06 (s, 3H), 2,82-2,75 (m, 2H), 2,28 (s, 3H), 2,28-2,10 (m, 2H), 2,05-1,70 (m, 4H)

Ejemplo 206

Oxalato de éster etílico del ácido 3-[benzotiazol-2-il(1-metilpiperidin-4-iloxi) metil]benzoico

[0201] El oxalato de éster etílico del ácido 3-[benzotiazol-2-il(1-metilpiperidin-4-iloxi)metil]benzoico que funde a 104°C se puede preparar tal como se describe en el ejemplo 199.

Ejemplo 207

Oxalato de {3-[benzotiazol-2-il(1-metilpiperidin-4-iloxi) metil]fenil} metanol

5 **[0202]** Se trata una solución de éster etílico del ácido 3-[benzotiazol-2-il(1-metilpiperidin-4-iloxi)metil]benzoico (0,55 g, ejemplo 206) en tetrahidrofurano (10 ml) con hidruro de litio y aluminio (76 mg) a temperatura ambiente durante 1 h. Otras dos adiciones de hidruro de litio y aluminio (76 mg cada una) permiten una conversión completa. A continuación, la mezcla se hidroliza con agua (178 µl), hidróxido de sodio al 5% (178 µl) y agua (535 µl), se filtra a través de una almohadilla de Clarcel y se concentra bajo presión reducida. El residuo se purifica sobre gel de sílice (diclorometano/metanol/amoniaco 95/5/0,5) para dar {3-[benzotiazol-2-il(1-metilpiperidin-4-iloxi) metil]fenil}metanol que después se convierte en su sal oxalato en acetona para dar oxalato de {3-[benzotiazol-2-il(1-metilpiperidin-4-iloxi) metil]fenil} metanol.

10 ¹H RMN (DMSO-d₆): 8,06 (d, 1H), 7,90 (d, 1H), 7,50-7,20 (m, 6H), 6,09 (s, 1H), 4,47 (s, 2H), 3,75 (m, 1H), 3,16 (m, 2H), 2,98 (m, 2H), 2,64 (s, 3H), 2,10-1,75 (m, 4H).

15 Ejemplo 208

éster terc-butílico del ácido 3- {3-[benzotiazol-2-il(1-metilpiperidin-4-iloxi) metil]fenil} propiónico

20 **[0203]** Se carga un tubo con tapón de rosca con 2-[(3-bromofenil)(1-metilpiperidin-4-iloxi) metil]benzotiazol (208 mg), acetato de paladio (II) (3 mg), Ruphos® (12 mg), éster terc-butílico de 3-trifluoroborato propionato de potasio (118 mg), carbonato de potasio (207 mg), agua (2,5 ml) y tolueno (2,5 ml). El tubo se evacúa, se llena de argón y se sella. Después de agitar a 120°C durante la noche, la mezcla se diluye con acetato de etilo y agua y la fase acuosa se extrae con acetato de etilo. Los extractos orgánicos combinados se secan sobre sulfato de magnesio y se concentran a presión reducida. El residuo se purifica por cromatografía (gradiente de diclorometano/metanol de 100/0 hasta 95/5) para proporcionar éster terc-butílico del ácido 3-{3-[benzotiazol-2-il(1-metilpiperidin-4-iloxi) metil]fenil}propiónico.

25 ¹H RMN: 7,97 (d, 1H), 7,86 (s, 1H), 7,45-7,22 (m, 5H), 7,12 (d, 1H), 5,89 (s, 1H), 3,72-3,58 (m, 1H), 2,87 (t, 2H), 2,78-2,65 (m, 2H), 2,53 (t, 2H), 2,29 (s, 3H), 2,28-2,10 (m, 2H), 2,08-1,72 (m, 4H), 1,39 (s, 9H)

30 Ejemplo 210

2-[(1-metilpiperidin-4-iloxi) fenilmetil]-3H-bencimidazol-4-ol

35 **[0204]** A una solución de ácido (1-metilpiperidin-4-iloxi)fenilacético (250 mg) en acetonitrilo (5 ml) se añade 2,3-diaminofenol (125 mg), yoduro de 2-cloro-1-metilpiridinio (255 mg) y gota a gota diisopropiletilamina (0,44 ml). La mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante 3 horas. El disolvente se elimina a presión reducida. Se añade agua al residuo y la solución se basicifica mediante la adición de una solución saturada de carbonato de sodio hasta pH 10. La fase acuosa se extrae con acetato de etilo. Los extractos orgánicos combinados se secan sobre sulfato de magnesio y se concentran a presión reducida. El residuo se purifica por cromatografía (gradiente de diclorometano/metanol/amoniaco de 98/2/0,2 a 90/10/1).

40 **[0205]** El residuo se disuelve en ácido acético (2 ml) y la mezcla de reacción se calienta a reflujo durante 24 horas. El ácido acético se elimina a presión reducida. Se añade agua al residuo y la solución se basicifica mediante la adición de una solución saturada de carbonato de sodio hasta pH 10. La fase acuosa se extrae con acetato de etilo. Los extractos orgánicos combinados se secan sobre sulfato de magnesio y se concentran a presión reducida. El residuo se purifica por cromatografía (gradiente de diclorometano/metanol/amoniaco de 98/2/0,2 a 90/10/1). El sólido residual se recrystaliza en tolueno caliente para dar 2-[(1-metilpiperidin-4-iloxi) fenilmetil]-3H-bencimidazol-4-ol que funde a 170,5°C.

50 Ejemplo 211

Dioxalato de [benzotiazol-2-il(4'-metoxibifenil-3-il) metil](1-metilpiperidin-4-il)amina

55 211A

[0206] El dioxalato de [benzotiazol-2-il(4'-metoxibifenil-3-il)metil](1-metilpiperidin-4-il)amina que funde a 130°C se puede preparar de acuerdo con el procedimiento general 91A a partir de benzotiazol-2-il(4'-metoxibifenil-3-il) metanol.

60 211B

[0207] Una mezcla de benzotiazol-2-il(3-bromofenil)metanol (200 mg), ácido 4-metoxi-fenilborónico (142 mg), tetrakis (trifenilfosfina) paladio (50 mg), carbonato de potasio (259 mg), agua (4 ml), etanol (1 ml) y tolueno (9 ml) se purga con argón y se calienta a reflujo durante una noche. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla se diluye con agua y éter dietílico. La fase orgánica se seca sobre sulfato de magnesio y se concentra a presión reducida. El

65

residuo se purifica por cromatografía en columna (heptano/acetato de etilo 2/1) para dar benzotiazol-2-il(4'-metoxibifenil-3-il)metanol como un sólido beige.

Ejemplo 217

3- {3-[benzotiazol-2-il(1-metilpiperidin-4-iloxi) metil]fenil} acrilonitrilo

[0208] A una solución de 2-[(3-yodofenil)(1-metilpiperidin-4-iloxi) metil]bencimidazol (230 mg) en tetrahidrofurano (2,5 ml) en un tubo con tapón de rosca se añaden acrilonitrilo (0,15 ml), trietilamina (2,5 ml) y tetraquis(trifenilfosfina) paladio. El tubo se evacúa, se llena con argón, se sella y se calienta a 70°C durante 18 h. El disolvente y los compuestos volátiles se eliminan a presión reducida y el residuo se purifica por cromatografía (gradiente de diclorometano/metanol/amoniaco de 100/0/0 a 95/5/0,5 para dar 3-{3-[benzotiazol-2-il(1-metilpiperidin-4-iloxi) metil]fenil} acrilonitrilo

¹H RMN: 7,98 (d, 1H), 7,88 (d, 1H), 7,65-7,55 (m, 2H), 7,55-7,35 (m, 5H), 5,92 (d, 1H), 5,88 (s, 1H), 4,00-3,90 (m, 1H), 3,25-2,95 (m, 4H), 2,65 (s, 3H), 2,50-2,35 (m, 2H), 2,25-2,00 (m, 2H)

[0209] Los siguientes compuestos se prepararon de manera análoga:

Ejemplo	Producto
205	éster terc-butílico del ácido 3- {3-[benzotiazol-2-il(1-metilpiperidin-4-iloxi) metil]fenil} acrílico
	¹ H RMN: 7,98 (d, 1H), 7,87 (s, 1H), 7,68 (s, 1H), 7,60-7,36 (m, 6H), 6,37 (d, 1H), 5,93 (s, 1H), 3,72-3,59 (m, 1H), 2,80-2,65 (m, 2H), 2,29 (s, 3H), 2,28-2,10 (m, 2H), 2,05-1,60 (m, 4H), 1,74 (s, 9H).
209	2-[[3-(2-bencenosulfonilvinil) fenil](1-metilpiperidin-4-iloxi) metil]benzotiazol
	¹ H RMN: 8,02-7,92 (m, 3H), 7,98 (d, 1H), 7,75-7,35 (m, 9H), 7,30 hasta 7,15 (m, 1H), 6,90 (d, 1H), 5,88 (s, 1H), 4,10-3,95 (m, 1H), 3,45- 3,25 (m, 4H), 2,76 (s, 3H), 2,70-2,45 (m, 2H), 2,35-2,10 (m, 2H)
212	2-[[3-(2-metanosulfonilvinil) fenil](1- metilpiperidin-4-iloxi) metil]benzotiazol
	¹ H RMN: 7,99 (d, 1H), 7,88 (s, 1H), 7,78-7,59 (m, 3H), 7,55-7,38 (m, 4H), 6,92 (d, 1H), 5,94 (s, 1H), 3,78-3,62 (m, 1H), 3,03 (s, 3H), 2,87-2,70 (m, 2H), 2,32 (s, 3H), 2,40-2,13 (m, 2H), 2,10-1,75 (m, 4H)

Ejemplo 219

3-[benzotiazol-2-il(1-metilpiperidin-4-iloxi) metil]-N-bencil-N-metilbenzamida

[0210] Se carga un tubo con tapón de rosca con 2-[(3-bromo-fenil) (1-metilpiperidin-4-iloxi) metil]benzotiazol (ejemplo 27, 400 mg), N-bencilmetilamina (178 µl), 1,8-diazabicyclo(5.4.0)undec-7-eno (100 µl), trans-di-µ-acetatobis [2- (di-otolil-fosfino)bencil]dipaladio (II) (22 mg), tetrafluoroborato de tri-terc-butilfosfonio (17 mg), hexacarbonilo de molibdeno (127 mg) y tetrahidrofurano (3 ml). El tubo se sella y se calienta a 125°C durante 10 min. La reacción se deja enfriar a temperatura ambiente y se concentra a presión reducida. El residuo se purifica sobre gel de sílice (gradiente de diclorometano/metanol/amoniaco de 98/2/0,5 a 95/5/0,5) para dar 3-[benzotiazol-2-il(1-metilpiperidin-4-iloxi)metil]-N-bencil-N-metil-benzamida que después se convierte en su sal de oxalato en acetona para dar oxalato de 3-[benzotiazol-2-il(1-metilpiperidin-4-iloxi)metil]-N-bencil-N-metilbenzamida que funde a 103°C.

Ejemplo 224

3-[(1H-bencimidazol-2-il) (1-metilpiperidin-4-iloxi) metil]fenilamina 224A

[0211] A una solución de 2-[(1-metilpiperidin-4-iloxi)(3-nitrofenil) metil]-1H-bencimidazol (110 mg) en etanol se añade dicloruro de estaño (II) (340 mg). La mezcla de reacción se calienta a reflujo durante 2 horas. La solución se basicifica mediante la adición de una solución de hidróxido de sodio 10 N hasta pH 10. La fase acuosa se extrae con cloroformo. Los extractos orgánicos combinados se secan sobre sulfato de magnesio y se concentran a presión reducida. El residuo se purifica por cromatografía (gradiente de diclorometano/metanol/amoniaco de 98/2/0,2 a 90/10/1) para dar 3 -[(1H-bencimidazol-2-il) (1-metilpiperidin-4-iloxi) metil]fenilamina que funde a 100°C.

224 B

[0212] El 2-[(1-metilpiperidin-4-iloxi) (3-nitrofenil) metil]-1H-bencimidazol se puede preparar según el método descrito en el ejemplo 165.

Ejemplo 228

Oxalato de 3- {3-[benzotiazol-2-il(1-metilpiperidin-4-iloxi) metil]fenoximetil} fenilamina

[0213] Se calienta una suspensión de 2-[(1-metilpiperidin-4-iloxi)[3-(3-nitro-benciloxi)fenil]metil] benzotiazol (ejemplo 196, 55 mg) y cloruro de estaño (II) dihidratado (250 mg) en etanol (2 ml) a reflujo durante 1 h. La mezcla enfriada se diluye con diclorometano e hidróxido de sodio acuoso 1N. La fase orgánica se seca sobre sulfato de magnesio y se concentra bajo presión reducida para proporcionar 3-{3-[benzotiazol-2-il(1-metilpiperidin-4-iloxi)metil]fenoximetil}

fenilamina que después se convierte en su sal de oxalato en acetona para dar oxalato de 3-{3-[benzotiazol-2-il(1-metilpiperidin-4-iloxi) metil]fenoximetil} fenilamina como un sólido naranja. TLC de la base (eluyente: CH₂Cl₂/MeOH/NH₄OH 95/5/0,5): R_f = 0,14.

5 Ejemplo 229

2- {3-[benzotiazol-2-il(1-metilpiperidin-4-iloxi) metil]fenilsulfanil}etanol enantiómero A

10 **[0214]** Se inyecta (20 x 100 μl) de una solución de 2-{3-[benzotiazol-2-il(1-metilpiperidin-4-iloxi)metil]fenilsulfanil}etanol racémico (10 mg/ml) en una mezcla de heptano/isopropanol (75/25) que contenía dietilamina (0,1%) en una columna analítica Chiralcel OD-H 250x4,6. La elución se realiza con una mezcla de heptano/isopropanol (80/20) que contiene dietilamina (0,1%) a un caudal de 1 ml/min. Los productos se detectan a 220 nm. El primer enantiómero tiene un tiempo de retención de 7,0 min.

15 **[0215]** La recogida proporciona 2- {3-[benzotiazol-2-il(1-metilpiperidin-4-iloxi) metil]fenilsulfanil} etanol enantiómero A con una pureza enantiomérica cromatográfica de 100,0%.

Ejemplo 230

20 2- {3-[benzotiazol-2-il(1-metilpiperidin-4-iloxi) metil]fenilsulfanil} etanol enantiómero B

[0216] El segundo enantiómero tiene un tiempo de retención de 9,4 min.

25 **[0217]** La recogida proporciona 2-{3-[benzotiazol-2-il(1-metilpiperidin-4-iloxi) metil]fenilsulfanil} etanol enantiómero B con una pureza enantiomérica cromatográfica de 97,8%.

Ejemplo 231

30 2-[(3-azidofenil)(1-metilpiperidin-4-iloxi) metil]-1H-benzimidazol 231^a

[0218] A una solución de 3-[(1H-benzimidazol-2-il) (1-metilpiperidin-4-iloxi) metil]fenilamina (57 mg) en metanol (3 ml) se añade a 0°C sulfato de cobre (II) y una solución de trifluorometanosulfonilazida (recién preparada a partir de azida de sodio (220 mg) y anhídrido trifluorometanosulfónico (200 mg)) en diclorometano.

35 **[0219]** La mezcla de reacción se agita durante la noche a 4°C. Los compuestos volátiles se eliminan a presión reducida. Se añade agua al residuo y la solución se basicifica mediante la adición de una solución saturada de carbonato de sodio hasta pH 10. La fase acuosa se extrae con diclorometano. Los extractos orgánicos combinados se secan sobre sulfato de magnesio y se concentran a presión reducida. El residuo se purifica por cromatografía (gradiente de diclorometano/metanol/amoniaco de 98/2/0,2 a 90/10/1) para dar 2-[(3-azidofenil) (1-metilpiperidin-4-iloxi) metil]-1H benzimidazol que funde a 53°C.

231 B

45 **[0220]** A una solución de 2-[(1-metil-piperidin-4-iloxi)-(3-nitro-fenil)-metil]-1Hbenzimidazol (110 mg) en etanol (5 ml) se añade dicloruro de estaño (II) dihidratado (340 mg). La mezcla de reacción se calienta a reflujo durante 2 horas. Se añade agua a la mezcla, así como solución de hidróxido de sodio 1 N hasta pH 10. La solución se extrae con cloroformo. Las fases orgánicas combinadas se secan con sulfato de magnesio y se concentran a presión reducida. El residuo se purifica por cromatografía (gradiente de diclorometano/metanol/amoniaco de 98/2/0,2 a 90/10/1) para dar 3 -[(1H-benzimidazol-2-il) (1-metilpiperidin-4-iloxi) metil]fenilamina que se utiliza sin purificación adicional.

50 Ejemplo 234

Dioxalato de {3-[benzotiazol-2-il(1-metilpiperidin-4-iloxi) metil]fenil} bencil-amina

55 **[0221]** Se carga un tubo con tapón de rosca con 2-[(3-yodofenil) (1-metilpiperidin-4-iloxi)metil]benzotiazol (ejemplo 41, 190 mg), yoduro de cobre (I) (4 mg), etilenglicol (45 μl), carbonato de potasio (173 mg), bencilamina (54 μl) y propan-2-ol (1 ml). El tubo se evacúa, se llena de argón y se sella. Después de agitar a 80°C durante 15 h, la mezcla se diluye con acetato de etilo y agua y la fase acuosa se extrae con acetato de etilo. Los extractos orgánicos combinados se secan sobre sulfato de magnesio y se concentran a presión reducida. El residuo se purifica por cromatografía (gradiente de diclorometano/metanol/amoniaco de 98/2/0,5 a 95/5/0,5). La base se convierte en su sal de dioxalato en acetona para dar dioxalato de {3-[benzotiazol-2-il(1-metilpiperidin-4-iloxi)metil]fenil}bencil-amina que funde a 75°C.

Ejemplo 258

65 Oxalato de 3-{3-[benzotiazol-2-il(1-metilpiperidin-4-iloxi)metil]fenoxi}propan-1-ol

[0222] Se carga un tubo con tapón de rosca con 2-[(3-yodofenil)(1-metilpiperidin-4-iloxi) metil]benzotiazol (ejemplo 41, 150 mg), yoduro de cobre (I) (6,5 mg), 3,4,7,8-tetrametil-1,10-fenantrolina (16,3 mg), carbonato de cesio (223 mg), propan-1,3-diol (74 mg), tamices moleculares de 4 Å molidos (80 mg) y tolueno (4 ml). El tubo se evacúa, se llena de argón y se sella. Después de agitar a 90°C durante 24 h, la mezcla se diluye con diclorometano, agua y amoníaco. Después de la filtración y la decantación, la fase acuosa se extrae con diclorometano. Los extractos orgánicos combinados se secan sobre sulfato de magnesio y se concentran a presión reducida. El residuo se purifica por cromatografía (gradiente de diclorometano/metanol/amoniaco de 98/2/0,5 a 95/5/0,5). La base se convierte en su sal de oxalato en acetona para dar oxalato de 3- {3-[benzotiazol-2-il(1-metilpiperidin-4-iloxi) metil]fenoxi} propan-1-ol que funde a 79°C.

Ejemplo 240

2-[(1-metilpiperidin-4-iloxi) [3-(2-[1,2,3]triazol-2-il-etilsulfanil) fenil]metil] benzotiazol
240A

[0223] A una solución de 1,2,3-triazol (36,5 mg) en N,N-dimetilformamida (1 ml) se añade una dispersión de hidruro de sodio al 60% en aceite mineral (1 equivalente molar). La mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante 15 minutos, a continuación se añade una solución de éster 2-{3-[benzotiazol-2-il(1-metilpiperidin-4-iloxi)metil]fenilsulfanil}etílico del ácido metanosulfónico (85 mg) en N,N-dimetilformamida (1 ml). La mezcla de reacción se agita a 60°C durante la noche. Se añade agua y la fase acuosa se extrae con acetato de etilo. La fase orgánica se seca sobre sulfato de magnesio y se concentra a presión reducida. El residuo se purifica por cromatografía en columna (gradiente diclorometano/metanol/amoniaco 100/0/0 a 90/10/1) para dar 2-[(1-metilpiperidin-4-iloxi) [3-(2-[1,2,3]triazol-2-il-etilsulfanil)fenil]metil] benzotiazol
¹H RMN: 7,97 (d, 1H), 7,87 (d, 1H), 7,65-7,25 (m, 8H), 5,90 (s, 1H), 4,62 (t, 2H), 3,75-3,60 (m, 1H), 3,44 (t, 2H), 2,82-2,65 (m, 2H), 2,29 (s, 3H), 2,45-2,15 (m, 2H), 2,10-1,70 (m, 4H)

y
2-[(1-metilpiperidin-4-iloxi) [3-(2-[1,2,3]triazol-1-il-etilsulfanil) fenil]metil]-benzotiazol

[0224] ¹H RMN: 7,95 (d, 1H), 7,87 (d, 1H), 7,86 (s, 1H), 7,61 (s, 1H), 7,56 (s, 1H), 7,51-7,25 (m, 5H), 5,90 (s, 1H), 4,52 (t, 2H), 3,75-3,60 (m, 1H), 3,39 (t, 2H), 2,82-2,65 (m, 2H), 2,31 (s, 3H), 2,35-2,15 (m, 2H), 2,08-1,70 (m, 4H).

240B

Éster 2- {3-[benzotiazol-2-il(1-metilpiperidin-4-iloxi) metil]fenilsulfanil}etílico del ácido metanosulfónico

[0225] A una solución de 2- {3-[benzotiazol-2-il(1-metilpiperidin-4-iloxi)-metil]fenilsulfanil}etanol (400 mg) en diclorometano (5 ml) se añade cloruro de metanosulfonilo (1,25 equivalente molar) en diclorometano (1,5 ml) y trietilamina (1,5 equivalente molar). La mezcla de reacción se agita durante la noche a temperatura ambiente. Los compuestos volátiles se eliminan a presión reducida a sequedad. Se añade agua y la fase acuosa se extrae por éter dietílico. La fase orgánica se seca sobre sulfato de magnesio y se concentra. El residuo se purifica por cromatografía en columna (diclorometano/metanol 98/2) para dar el éster 2-{3-[benzotiazol-2-il(1-metilpiperidin-4-iloxi) metil]fenilsulfanil}etílico del ácido metanosulfónico que se utilizará sin purificación adicional.

Ejemplo 245

2-[(1-metilpiperidin-4-iloxi) (3-vinil-fenil) metil]-1H-bencimidazol

[0226] En un tubo con tapón de rosca se colocan 2-[(3-bromofenil)(1-metilpiperidin-4-iloxi) metil]bencimidazol (200 mg), viniltrifluoroborato de potasio (72 mg), 1,1-bis (difenilfosfino) ferroceno-dicloro-paladio (7,5 mg) y n-propanol (3 ml). La mezcla de reacción se desgasifica y se purga con argón. La mezcla se calienta a reflujo durante 48 h. Se añaden agua y solución de amoníaco y la fase acuosa se extrae con acetato de etilo. La fase orgánica se seca sobre sulfato de magnesio y se concentra. El residuo se purifica por cromatografía en columna (gradiente de diclorometano/metanol de 95/5 a 90/10, después diclorometano/metanol/amoniaco 90/10/0,1) para dar 2-[(1-metilpiperidin-4-iloxi) (3-vinil fenil) metil]-1H-bencimidazol.

[0227] ¹H RMN: 7,68-7,55 (m, 2H), 7,48 (s, 1H), 7,45-7,33 (m, 3H), 7,33-7,20 (m, 2H), 6,65 (dd, 1H), 5,83 (s, 1H), 5,75 (d, 1H), 5,26 (d, 1H), 3,88-3,75 (m, 1H), 3,28-3,10 (m, 2H), 3,05-2,75 (m, 2H), 2,63 (s, 3H), 2,30-1,95 (m, 4H)

Ejemplo 249

2- {3 -[(1H-bencimidazol-2-il) (1-metilpiperidin-4-iloxi) metil]fenilsulfanil}-etilamina

249A

[0228] A una solución de N-terc-butoxicarbonil-2-{3-[(1H-bencimidazol-2-il)(1-metilpiperidin-4-iloxi)metil]fenilsulfanil}etilamina en diclorometano (2 ml) se añade ácido trifluoroacético (0,5 ml) a temperatura ambiente. La mezcla se agita a temperatura ambiente durante 24 h. Se añade agua y la mezcla se basicifica mediante la adición de una solución de hidróxido de sodio. La fase acuosa se extrae con acetato de etilo. La fase orgánica se lava con agua, después se seca sobre sulfato de magnesio y se concentra. El residuo se tritura en éter diisopropílico para dar 2- {3 - [(1H-bencimidazol-2-il) (1-metilpiperidin-4-iloxi) metil]fenilsulfanil}etilamina.

[0229] ^1H RMN: 7,80-7,65 (m, 1H), 7,51 (s, 1H), 7,48-7,15 (m, 7H), 5,85 (s, 1H), 3,65-3,53 (m, 1H), 3,08-2,95 (m, 2H), 2,95-2,80 (m, 2H), 2,80-2,60 (m, 2H), 2,25 (s, 3H), 2,18-1,62 (m, 6H)

249B

[0230] La N-terc-butoxicarbonil-2- {3 -[(1H-bencimidazol-2-il) (1-metilpiperidin-4-iloxi) metil]fenilsulfanil}etilamina podía prepararse usando el procedimiento descrito en el ejemplo 150A.

Ejemplo 252

2-[(1-metilpiperidin-4-iloxi) -p-tolilmetilo]-1H-bencimidazol enantiómero A

[0231] Se inyecta (17x100 μl) de una solución de 2-[(1-metilpiperidin-4-iloxi)-p-tolilmetilo]-1H-bencimidazol (10 mg/ml) en metanol que contiene dietilamina (0,1%) en un columna Ceramospher quiral RU-1, 250x4,6 mm. La elución se realiza con una mezcla de heptano/isopropanol (80/20) que contiene dietilamina (0,1%) a un caudal de 1 ml/min. Los productos se detectan a 220 nm.

[0232] El primer enantiómero tiene un tiempo de retención de 10,4 min.

[0233] La recogida proporciona 2-[(1-metilpiperidin-4-iloxi) -p-tolilmetilo]-1H-bencimidazol enantiómero A con una pureza enantiomérica cromatográfica de 90%.

Ejemplo 253

2-[(1-metilpiperidin-4-iloxi) -p-tolilmetilo]-1H-bencimidazol enantiómero B

[0234] El segundo enantiómero tiene un tiempo de retención de 13,7 min.

[0235] La recogida proporciona 2-[(1-metilpiperidin-4-iloxi)-p-tolilmetilo]-1H-bencimidazol enantiómero B con una pureza enantiomérica cromatográfica de 90%.

Ejemplo 259

2- {3-[benzotiazol-2-il(1-metilpiperidin-4-iloxi) metil]fenilsulfanil}-N-metilacetamida

259A

[0236] A una solución de hidrócloruro de metilamina (76 mg) en tolueno (2 ml) se le añade una solución 2 N de trimetilaluminio en tolueno. La mezcla de reacción se calienta a 60°C durante 1 hora. A continuación, se añade una solución de éster metílico del ácido {3-[(benzotiazol-2-il) (1-metilpiperidin-4-iloxi)metil]fenilsulfanil}acético (50 mg) en tolueno (1 ml). La mezcla de reacción se calienta a 60°C durante 24 horas. Se añade agua a la mezcla de reacción, el pH se ajusta a 10 con una solución de hidróxido de sodio, y la mezcla se filtra sobre celite. El filtrado se extrae con acetato de etilo. Los extractos orgánicos combinados se secan sobre sulfato de magnesio y se concentran a presión reducida. El residuo se purifica por cromatografía (tolueno/acetona/trietilamina 80/20/0,2) para dar 2- {3-[benzotiazol-2-il(1-metilpiperidin-4-iloxi) metil]fenilsulfanil}-N-metilacetamida.

^1H RMN (DMSO- d_6): 8,12-7,97 (m, 2H), 7,89 (d, 1H), 7,52-7,22 (m, 6H), 5,90 (s, 1H), 3,60 (s, 2H) , 3,59-3,45 (m, 1H), 2,62-2,40 (m, 5H), 2,03 (s, 3H), 2,03-1,82 (m, 4H), 1,82-1,45 (m, 4H)

259B

[0237] El éster metílico del ácido {3-[(benzotiazol-2-il)(1-metilpiperidin-4-iloxi)metil]fenilsulfanil}acético puede obtenerse usando el procedimiento descrito en el ejemplo 150.

Ejemplo 260

2-[(1-metilpiperidin-4-iloxi) [3- (2H-pirazol-3-il) fenil]metil]benzotiazol 260A

[0238] Se agita una solución de 2-[(1-metilpiperidin-4-iloxi) [3-[2-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-(2H-pirazol-3-il) fenil]metil]benzotiazol (500 mg) en ácido clorhídrico 5 N (4 ml) durante la noche a temperatura ambiente. Se añade

una solución de hidróxido de sodio al 30% hasta alcanzar pH 10, y la reacción se diluye con agua. La fase acuosa se extrae con acetato de etilo. Los extractos orgánicos combinados se secan sobre sulfato de magnesio y se concentran a presión reducida. El residuo se purifica por cromatografía (gradiente de diclorometano/metanol de 100/0-90/10) para dar 2-((1-metilpiperidin-4-iloxi)[3-(2H-pirazol-3-il)fenil]metil)benzotiazol que funde a 90°C.

260B

[0239] El 2-((1-metilpiperidin-4-iloxi)[3-(2H-pirazol-3-il)fenil]metil)benzotiazol puede prepararse de acuerdo con el método descrito en el ejemplo 53.

Ejemplo 264

Hidrazida del ácido {3-[benzotiazol-2-il(1-metilpiperidin-4-iloxi)metil]fenilsulfanil}acético

[0240] A una solución de éster metílico del ácido {3-[(benzotiazol-2-il)(1-metilpiperidin-4-iloxi)metil]fenilsulfanil}acético (30 mg) en etanol absoluto (1 ml) se añade hidrato de hidracina (0,1 ml). La mezcla de reacción se calienta a 80°C durante 18 horas. El disolvente y los compuestos volátiles se eliminan a presión reducida. El residuo se purifica por cromatografía (gradiente de diclorometano/metanol de 95/5 a 80/20) para dar hidrazida de ácido {3-[benzotiazol-2-il(1-metilpiperidin-4-iloxi)metil]fenilsulfanil}acético.

¹H RMN (DMSO-d⁶): 10,30 y 10,15 (dos singletes, 1H), 8,05 (d, 1H), 7,89 (d, 1H), 7,50-7,20 (m, 6H), 5,99 (s, 1H), 3,89 (d, 2H), 3,58-3,45 (m, 1H), 2,75-2,50 (m, 2H), 2,09 (s, 3H), 2,08-1,95 (m, 2H), 1,90-1,50 (m, 6H)

Ejemplo 268

2-(1-{3-[benzotiazol-2-il(1-metilpiperidin-4-iloxi)metil]fenilsulfanilmetil}-ciclopropil)etanol

268A

[0241] A una solución de éster metílico del ácido 1-{3-[benzotiazol-2-il(1-metilpiperidin-4-iloxi)metil]fenilsulfanilmetil}ciclopropanocarboxílico (56 mg) en tetrahidrofurano (5 ml) se añade hidruro de litio y aluminio (25 mg) a 0°C. Se deja que la mezcla de reacción alcance la temperatura ambiente y se añade acetato de etilo (2 ml). Después de agitar durante 5 minutos, se añade una solución acuosa medio saturada de carbonato sódico (6 ml). La fase acuosa se extrae con acetato de etilo. Los extractos orgánicos combinados se secan sobre sulfato de magnesio y se concentran a presión reducida. El residuo se purifica por cromatografía (gradiente de diclorometano/metanol/amoniaco de 100/0/0 a 95/5/0,5) para dar ¹H RMN: 7,97 (d, 1H), 7,87 (d, 1H), 7,56 (s, 1H), 7,52-7,22 (m, 5H), 5,86 (s, 1H), 3,72 (t, 2H), 3,72-3,58 (m, 1H), 2,98 (dd, 2H), 2,82-2,78 (m, 2H), 2,27 (s, 3H), 2,27-2,10 (m, 3H), 2,10-1,75 (m, 4H), 1,78 (t, 2H), 0,44 (m, 4H)

268B

[0242] El éster metílico del ácido 1-{3-[benzotiazol-2-il(1-metilpiperidin-4-iloxi)metil]fenilsulfanilmetil}-ciclopropanocarboxílico se puede obtener de acuerdo con el método descrito en el ejemplo 150.

[0243] Otros ejemplos se pueden preparar de acuerdo con el método general descrito anteriormente:

Ejemplo	Producto
257	2-(1-{3-[(1H-benzimidazol-2-il)(1-metilpiperidin-4-iloxi)metil]fenil-sulfanilmetil}-ciclopropil)etanol
¹ H RMN: 10,0 (sl, 1H), 7,60 (s, 1H), 7,80-7,35 (m, 2H), 7,32-7,15 (m, 5H), 5,82 (s, 1H), 3,75 (t, 2H), 3,68-3,50 (m, 1H), 3,01 (dd, 2H), 2,90-2,70 (m, 2H), 2,30 (s, 3H), 2,27-2,10 (m, 2H), 2,10-1,75 (m, 5H), 1,67 (t, 2H), 0,45 (m, 4H)	

Ejemplo 275

[0244] Oxalato de 1-(3-{3-[benzotiazol-2-il(1-metilpiperidin-4-iloxi)metil]fenil}prop-2-iniloxi)propan-2-ona

[0245] Se carga un tubo con tapón de rosca con 2-[(3-yodofenil)(1-metilpiperidin-4-iloxi)metil]benzotiazol (ejemplo 41, 300 mg), yoduro de cobre (I) (10 mg), tetraquis paladio (36 mg), trietilamina (0,33 ml), 1-metil-2-pirrolidinona (1,3 ml), y 1-prop-2-iniloxipropan-2-ona (109 mg). El tubo se evacúa, llena de argón y se sella. Después de agitar a 80°C durante la noche, la mezcla se diluye con acetato de etilo y agua y la fase acuosa se extrae con acetato de etilo. Los extractos orgánicos combinados se secan sobre sulfato de magnesio y se concentran a presión reducida. El residuo se purifica por cromatografía (gradiente de diclorometano/metanol/amoniaco de 98/2/0,5 a 95/5/0,5). La base se convierte en su sal oxalato en acetona para dar oxalato de 1-(3-{3-[benzotiazol-2-il(1-metilpiperidin-4-iloxi)metil]fenil}prop-2-iniloxi)propan-2-ona. TLC de la base (eluyente: CH₂Cl₂/MeOH/NH₄OH 95/5/0,5): R_f = 0,18.

Ejemplo 276

Oxalato de 1-(3-{3-[benzotiazol-2-il(1-metilpiperidin-4-iloxi)metil]fenil}prop-2-iniloxi)propan-2-ol

[0246] Se trata una solución de 1-(3-{3-[benzotiazol-2-il(1-metilpiperidin-4-iloxi) metil]fenil} prop-2-iniloxi)propan-2-ona (ejemplo 275, 140 mg) en metanol (20 ml) con borohidruro de sodio (30 mg) a 0°C, se agita 1 hora a 0°C y 2 horas a temperatura ambiente. A continuación, la mezcla se diluye con agua y se extrae con acetato de etilo. Los extractos orgánicos combinados se secan sobre sulfato de magnesio y se concentran a presión reducida. La purificación del residuo por cromatografía (gradiente de diclorometano/metanol/amoniaco de 98/2/0,5 a 95/5/0,5) proporciona la base pura que a continuación se convierte en su sal de oxalato en acetona para dar oxalato de 1-(3-{3-[benzotiazol-2-il(1-metilpiperidin-4-iloxi)metil]fenil}prop-2-iniloxi)propan-2-ol. TLC de la base (eluyente: CH₂Cl₂/MeOH/NH₄OH 95/5/0,5): R_f = 0,12.

Ejemplo 278 N-(2-{3-[(1H-bencimidazol-2-il) (1-metilpiperidin-4-iloxi) metil]fenilsulfanil} etil)guanidina

278A

[0247] A una solución de 2-{3-[(1H-bencimidazol-2-il)(1-metilpiperidin-4-iloxi) metil]fenilsulfanil}etilamina (130 mg) en acetonitrilo (2 ml) se añade N,N'-bis-Boc-guanilpirazol (112 mg) y diisopropiletilamina (0,066 ml) a temperatura ambiente. La mezcla se calienta a 50°C durante 5 h. Se añade agua y la fase acuosa se extrae con acetato de etilo. La fase orgánica se seca sobre sulfato de magnesio y se concentra. El residuo se purifica por cromatografía (gradiente de diclorometano/metanol/amoniaco de 95/5/0-90/10/0 del 90/10/1).

[0248] El residuo se disuelve a continuación en ácido clorhídrico acuoso 6 N (1,5 ml) y la solución se agita durante la noche a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se neutraliza a pH 7 mediante la adición gota a gota de solución de hidróxido de sodio al 30%. El disolvente se elimina a presión reducida y el residuo se tritura con (diclorometano/metanol) (95/5) y se filtra. El filtrado se evapora a presión reducida para dar N-(2-{3-[(1H-bencimidazol-2-il) (1-metilpiperidin-4-iloxi)metil]fenilsulfanil}etil)guanidina como la sal de diclorhidrato.
m/z: [M+H]⁺ = 439,0

278B

La 2-{3-[(1H-bencimidazol-2-il) (1-metilpiperidin-4-iloxi)metil]fenilsulfanil}-etilamina puede prepararse tal como se describe en el ejemplo 249.

[0249] Los siguientes compuestos se prepararon de manera análoga:

Ejemplo	Producto
	4-{3-[(1H-bencimidazol-2-il) (1-metilpiperidin-4-iloxi) metil]fenil} piperidina-1-carboxamidina, clorhidrato
	¹ H RMN (DMSO-d ₆): 7,48-7,38 (m, 2H), 7,34 (s, 1H), 7,32-7,20 (m, 2H), 7,17- 7,00 (m, 3H), 5,78 (s, 1H), 3,98 (sl, 1H), 3,92 (sl, 1H), 2,88-2,50 (m, 4H), 2,07 (s, 3H), 2,00-1,75 (m, 4H), 1,75-1,45 (m, 6H)

Ejemplo 293

Diclorhidrato de 4-{3-[(1H-bencimidazol-2-il) (1-metilpiperidin-4-iloxi) metil]fenil} butilamina

293A

[0250] A una solución de 4-{3-[(1H-bencimidazol-2-il) (1-metilpiperidin-4-iloxi)metil]fenil}but-3-inilamina (50 mg) en metanol (2,5 ml) se añade óxido de platino (8 mg). El matraz se purga con argón, a continuación se pone bajo una atmósfera de hidrógeno. La mezcla de reacción se agita durante la noche a temperatura ambiente, a continuación se filtra sobre celite, la torta se lava con metanol. El disolvente se elimina a presión reducida para dar 4-{3-[(1H-bencimidazol-2-il) (1-metilpiperidin-4-iloxi)metil]fenil}butilamina.
m/z: [M+H]⁺ = 393,1; [M+Na]⁺ = 415,2

293B

La 4-{3-[(1H-bencimidazol-2-il)(1-metilpiperidin-4-iloxi)metil]fenil}but-3-inilamina se puede preparar según el procedimiento general en el ejemplo 194.

[0251] Los siguientes compuestos se prepararon de manera análoga:

Ejemplo	Producto
238	4-{3-[benzotiazol-2-il(1-metilpiperidin-4-iloxi) metil]fenil}butan-1-ol
	¹ H RMN: 7,98 (d, 2H), 7,87 (d, 1H), 7,50-7,25 (m, 6H), 7,13 (d, 1H), 5,88 (s, 1H), 3,81- 3,70 (m, 1H), 7,70-7,60 (m, 2H), 3,98-2,80 (m, 2H), 2,65 (t, 2H), 2,43 (s, 3H), 2,22-1,50 (m, 10H), 1,34 (t, 1H)

396	2-((1-metilpiperidin-4-iloxi)[3-(2-piperidin-4-il-etil) fenil]metil)-1H-benzimidazol
¹ H RMN: 7,65-7,50 (m, 2H), 7,35-7,15 (m, 5H), 7,03 (d, 1H), 5,85 (s, 1H), 3,75 (t, 2H), 3,65-3,50 (m, 1H), 3,45-3,30 (m, 2H), 2,90-2,65 (m, 4H), 2,58-2,45 (m, 2H), 2,28 (s, 3H), 2,28-2,10 (m, 2H), 2,10-1,65 (m, 5H), 1,65-1,35 (m, 4H)	

[0252] Los siguientes compuestos se prepararon de acuerdo con los métodos generales:

Ejemplo	Producto	Métodos generales	m/z
98	{3'-[benzotiazol-2-il(1-metilpiperidin-4-iloxi) metil]bifenil-3-il} acetónitrilo, oxalato	53	[M+H] ⁺ = 454,2
139	2-[(3'-fluorobifenil-3-il) (1-metilpiperidin-4-iloxi) metil]benzotiazol	53	[M+H] ⁺ = 433,1
140	2-[(1-metilpiperidin-4-iloxi)(4'-trifluorometilbifenil-3-il) metil]benzotiazol	53	[M+H] ⁺ = 483,2
141	2-[(1-metilpiperidin-4-iloxi) (2',3',4'-trifluorobifenil-3-il) metil]benzotiazol	53	[M+H] ⁺ = 468,6
143	éster terc-butílico del ácido {3'-[benzotiazol-2-il(1-metilpiperidin-4-iloxi) metil]bifenil-4-il}carbámico	53	[M+H] ⁺ = 530,2
320	N-(3-{3-[(1H-bencimidazol-2-il) (1-metilpiperidin-4-iloxi) metil]fenil} propil) guanidina, triclorhidrato	278A, 249, 149A	[M+H] ⁺ = 421,0
321	N-(3-{3-[(1H-bencimidazol-2-il) (1-metilpiperidin-4-iloxi) metil]fenil} propil) guanidina, triclorhidrato	278A, 249, 149A	[M+H] ⁺ = 421,2 [M+Na] ⁺ = 443,2
344	6-{3-[(1H-bencimidazol-2-il) (1-metilpiperidin-4-iloxi)metil]fenil} hexilamina	293, 194	[M+H] ⁺ = 421,2
346	N-(6-{3-[(1H-bencimidazol-2-il) (1-metilpiperidin-4-iloxi) metil]fenil} hex-5-inil) guanidina, clorhidrato	278A, 249, 149A	[M+H] ⁺ = 459,2
355	N-(6-{3-[(1H-bencimidazol-2-il) (1-metilpiperidin-4-iloxi) metil]fenil}hexil) guanidina, triclorhidrato	278A, 249, 149A	[M+H] ⁺ = 463,2 [M+Na] ⁺ = 485,3
358	N-(5-{3-[(1H-bencimidazol-2-il) (1-metilpiperidin-4-iloxi) metil]fenil}pent-4-inil) guanidina, clorhidrato	278A, 249, 149A	[M+H] ⁺ = 445,2 [M+Na] ⁺ = 467,3
372	N-(4-{3-[benzotiazol-2 il(1-metilpiperidin-4-iloxi) metil]fenil} pero-3-inil) guanidina, diclorhidrato	278A, 249, 149A	[M+H] ⁺ = 448,1
393	N-(4-{3-[(1H-bencimidazol-2-il) (1-metilpiperidin-4-iloxi) metil]fenil} pero-3-inil) guanidina, clorhidrato	278A, 249, 149A	[M+H] ⁺ = 431,1
397	N-(5-{3-[(1H-bencimidazol-2-il) (1-metilpiperidin-4-iloxi) metil]fenil}pentil) guanidina, clorhidrato	278A, 249, 149A	[M+H] ⁺ = 449,2 [M+Na] ⁺ = 471,2
418	N-(3-{3-[(1H-bencimidazol-2-il) (1-metilpiperidin-4-iloxi) metil]fenil}prop-2-inil) guanidina, clorhidrato	278A, 249, 149A	[M+H] ⁺ = 471,1
426	3-{3-[(1H-benzimidazol-2-il)(1-metilpiperidin-4-iloxi)metil]feniletinil} azetidina-1-carboxamidina	278A, 249, 149A	[M+H] ⁺ = 443,1 [M+Na] ⁺ = 465,4

Ejemplo 298

5

(2-{3-[(1H-bencimidazol-2-il) (1-metilpiperidin-4-iloxi) metil]fenilsulfanil}etil)urea

298A

10

[0253] A una solución de 2- {3-[(1H-bencimidazol-2-il) (1-metilpiperidin-4-iloxi) metil]fenilsulfanil} etilamina

[0254] (50 mg) en etanol (0,5 ml) en un tubo con tapón de rosca se añade cianato de potasio (15 mg). La mezcla de reacción se calienta a 80°C durante 24 horas. La mezcla se diluye agua, se basicifica hasta pH 9 mediante la adición de una solución acuosa saturada de carbonato de sodio y se extrae con acetato de etilo. Los extractos orgánicos combinados se secan sobre sulfato de magnesio y se concentran a presión reducida. El residuo se purifica por cromatografía (gradiente de diclorometano/metanol/amoniacado de 95/5/0,5 a 90/10/1) para dar (2-{3-[(1H-bencimidazol-2-il) (1-metilpiperidin-4 iloxi)metil]fenil-sulfanil}etil)urea que funde a 136°C.

15

298B

5 **[0255]** La 2-{3-[(1H-benzimidazol-2-il)(1-metilpiperidin-4-iloxi)metil]fenilsulfanil}-etilamina puede prepararse de acuerdo con el método descrito en el ejemplo 249.

[0256] Los siguientes compuestos se prepararon de manera análoga:

Ejemplo	Producto
299	(2-{3-[(1H-benzimidazol-2-il)(1-metilpiperidin-4-iloxi)metil]fenilsulfanil}etil)(4,5-dihidrotiazol-2-il)amina
	¹ H RMN (DMSO-d ⁶): 12,37 (sl, 1H), 7,53-7,38 (m, 3H), 7,27-6,95 (m, 5H), 5,80 (s, 1H), 3,80 (t, 2H), 3,45-3,00 (m, 7H), 2,65-2,50 (m, 2H), 2,07 (s, 3H), 2,00-1,75 (m, 4H), 1,65-1,45 (m, 2H)
317	(2-{3-[(1H-benzimidazol-2-il)(1-metilpiperidin-4-iloxi)metil]fenilsulfanil}etil)(4,5-dihidro-1H-imidazol-2-il)amina
	¹ H RMN (DMSO-d ⁶): 12,90 (sl, 1H), 10,80 y 10,40 (sl, 1H), 8,58-8,42 (m, 1H), 7,53-7,38 (m, 3H), 7,27-6,95 (m, 5H), 5,93 (s, 1H), 3,80 (t, 2H), 3,45-3,00 (m, 7H), 2,65-2,50 (m, 2H), 2,07 (s, 3H), 2,00-1,75 (m, 4H), 1,65-1,45 (m, 2H)
347	1-(2-{3-[(1H-benzimidazol-2-il)(1-metilpiperidin-4-iloxi)metil]fenilsulfanil}etil)-3-isopropiltiurea
	¹ H RMN: 10,43 (sl, 1H), 7,72-7,50 (m, 3H), 7,35-7,20 (m, 5H), 6,45-6,15 (m, 2H), 5,83 (s, 1H), 4,05-3,50 (m, 4H), 3,45-3,05 (m, 2H), 3,00-2,75 (m, 2H), 2,39 (s, 3H), 2,20-1,75 (m, 4H), 1,22 (m, 1H), 1,02 (d, 3H), 0,91 (d, 3H)

10 Ejemplo 305

Oxalato de 5-{3-[benzotiazol-2-il(1-metilpiperidin-4-iloxi)metil]fenilsulfanil}pentilamina

305A

15 **[0257]** Se disolvió 2-(5-{3-[(1H-Benzimidazol-2-il)(1-metilpiperidin-4-iloxi)metil]fenilsulfanil}-pentil)isoindol-1,3-diona (200 mg) en etanol (1 ml) y se añade hidrato de hidrazina (0,1 ml). La mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla se evapora a sequedad y el residuo se purifica por cromatografía (gradiente de diclorometano/metanol/amoniaco de 98/2/0,2 a 90/10/1). El residuo se añade a ácido oxálico (1 equivalente) en acetona (0,5 ml), y el precipitado se filtra y se seca para dar oxalato de 5-{3-[benzotiazol-2-il(1-metilpiperidin-4-iloxi)metil]fenilsulfanil}pentilamina que funde a 201°C.

305B

25 2-(5-{3-[(1H-Benzimidazol-2-il)(1-metilpiperidin-4-iloxi)metil]fenilsulfanil}-pentil)isoindol-1,3-diona

[0258] Se carga un tubo con tapón de rosca con 2-[(3-bromofenil)(1-metilpiperidin-4-iloxi)metil]benzotiazol (200 mg), paladio bis(dibencilidenacetona) (14 mg), Xantphos (14 mg), éster 5-(1,3-dioxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)pentílico del ácido tioacético (209 mg), diisopropiletilamina (170 µl), fosfato de potasio (105 mg), agua (0,05 ml) y 1,4 dioxano (2 ml). El tubo se evacúa, llena de argón y se sella. Después de agitar a 120°C durante 48 h, los disolventes se eliminan a presión reducida. La solución residual se basicifica mediante la adición de una solución saturada de carbonato de sodio hasta pH 10 y la fase acuosa se extrae con acetato de etilo. Los extractos orgánicos combinados se secan sobre sulfato de magnesio y se concentran a presión reducida. El residuo se purifica por cromatografía (gradiente de diclorometano/metanol/amoniaco de 100/0/0 a 95/5/0,5) para dar 2-(5-{3-[(1H-benzimidazol-2-il)(1-metilpiperidin-4-iloxi)metil]fenilsulfanil}pentil)isoindol-1,3-diona que se utiliza sin purificación adicional.

Ejemplo 307

40 N-terc-butoxicarbonil-N'-(4-{3-[(1H-benzimidazol-2-il)(1-metilpiperidin-4-iloxi)metil]fenil}but-3-inil)guanidina

307A

45 **[0259]** A una solución de 4-{3-[(1H-benzimidazol-2-il)(1-metilpiperidin-4-iloxi)metil]fenil}but-3-inilamina (290 mg) en acetonitrilo (4,5 ml) se añade N,N'-bis-Boc-guanilpirazol (255 mg) y diisopropiletilamina (0,15 ml) a temperatura ambiente. La mezcla se calienta a 50°C durante la noche. Se añade agua y la fase acuosa se extrae con acetato de etilo. La fase orgánica se seca sobre sulfato de magnesio y se concentra. El residuo se purifica por cromatografía (gradiente de diclorometano/metanol/amoniaco de 95/5/0-90/10/0 del 90/10/1).

50 **[0260]** Se disuelve a continuación una parte del residuo (100 mg) en 1,2-dicloroetano (2 ml); se añaden fenol (149 mg) y clorotrimetilsilano (0,2 ml) y la solución se calienta a 50°C durante 20 h. El disolvente y los compuestos volátiles se eliminan a presión reducida. El residuo se purifica por cromatografía (gradiente de diclorometano/metanol/amoniaco de 95/5/0-90/10/0 del 90/10/1) para dar N-terc-butoxicarbonil-N'-(4-{3-[(1H-

benzimidazol-2-il)(1-metilpiperidin-4-iloxi)metil]fenil}but-3-inil)guanidina.

¹H RMN: 7,54 (sl, 2H), 7,32 (s, 1H), 7,27-7,19 (m, 6H), 5,67 (s, 1H), 3,70-3,52 (m, 1H), 3,52-3,32 (m, 2H), 2,85-2,65 (m, 2H), 2,61 (t, 2H), 2,24 (s, 3H), 2,20-2,2 (m, 2H), 1,92-1,50 (m, 4H), 1,49 (t, 9H)

5 307B

La 4-{3-[(1H-benzimidazol-2-il)(1-metilpiperidin-4-iloxi)metil]fenil}but-3-inilamina se puede preparar tal como se describe en el Ejemplo 194A.

10 Ejemplo 315

Oxalato de 2-[(1-metilpiperidin-4-iloxi) [3-(4-[1,2,3]triazol-2-il-butoxi)fenil]metil]-benzotiazol

315A

15 **[0261]** Se lava hidruro de sodio al 60% en aceite (20 mg) con pentano y se diluye con N, N-dimetilformamida anhidro (5 ml). A continuación se añade 1H-1,2,3-triazol. Después de agitar a temperatura ambiente durante 15 min, la mezcla se trata con 2-[[3-(4-cloro-butoxi)fenil]-(1-metil-piperidin-4-iloxi)metil]benzotiazol (223 mg) y se calienta a 60°C durante la noche. La mezcla se vierte entonces en agua y se extrae con éter dietílico. Los extractos orgánicos combinados se secan sobre sulfato de magnesio y se concentran a presión reducida. La purificación del residuo por cromatografía (gradiente de diclorometano/metanol/amoniaco de 98/2/0,5 a 90/10/0,5) proporciona la base pura que a continuación se convierte en su sal de oxalato en acetona para dar oxalato de 2-[(1-metilpiperidin-4-iloxi) [3-(4-[1,2,3]triazol-2-il-butoxi)fenil]metil]benzotiazol. TLC de la base (eluyente: CH₂Cl₂/MeOH/NH₄OH 90/10/0,5): R_f = 0,30.

25 315B

El 2-[[3-(4-clorobutoxi)fenil]-(1-metilpiperidin-4-iloxi)metil]benzotiazol se puede preparar de acuerdo con los métodos generales descritos 272A y 1 B.

30 Ejemplo 316

Oxalato de 2-[(1-metilpiperidin-4-iloxi) [3-(4-[1,2,4]triazol-1-il-butoxi)fenil]metil]-benzotiazol

35 **[0262]** El oxalato de 2-[(1-metilpiperidin-4-iloxi) [3-(4-[1,2,4]triazol-1-il-butoxi)fenil]metil]-benzotiazol se puede preparar según el procedimiento general 315A. TLC de la base (eluyente: CH₂Cl₂/MeOH/NH₄OH 90/10/0,5): R_f = 0,22.

Ejemplo 318

40 N-(2-{3-[(1H-benzimidazol-2-il)(1-metilpiperidin-4-iloxi)metil]fenilsulfanil}-etil)-N'-cianoguanidina

318A

45 **[0263]** A una solución de 2-{3-[(1H-benzimidazol-2-il) (1-metilpiperidin-4-iloxi) metil]fenilsulfanil}etilamina (50 mg) en isopropanol (1 ml) en un tubo con tapón de rosca se añade difenilcianocarbonimidato (30 mg). La mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante la noche. El disolvente se elimina a presión reducida y se seca el sólido residual. Este sólido se disuelve en etanol (2 ml) saturado con gas amoniaco en un tubo con tapón de rosca. El tubo se sella y la mezcla de reacción se calienta a 80°C durante 2 horas. El disolvente y los compuestos volátiles se eliminan a presión reducida. El residuo se purifica por cromatografía (gradiente de diclorometano/metanol/amoniaco de 98/2/0,2 a 90/10/1) para dar N-(2-{3-[(1H-benzimidazol-2-il) (1-metilpiperidin-4-iloxi)metil]fenilsulfanil}etil)-N'-cianoguanidina que funde a 65°C.

318B

55 La 2- {3- [(1H-benzimidazol-2-il)(1-metilpiperidin-4-iloxi)metil]fenilsulfanil}-etilamina puede prepararse de acuerdo con el método descrito en el ejemplo 249.

Ejemplo 338

60 2-[(1-metilpiperidin-4-iloxi) [3-(1,2,3,6-tetrahidro-piridin-4-il)fenil]metil]-1H-benzimidazol

338A

65 **[0264]** A una solución de éster terc-butílico del ácido 4-{3-[(1H-benzimidazol-2-il)(1-metilpiperidin-4-iloxi) metil]fenil}-3,6-dihidro-2H-piridin-1-carboxílico (407 mg) en diclorometano (2 ml) se añade ácido trifluoroacético (1 ml). Después de 2 horas a temperatura ambiente, los compuestos volátiles se eliminan a presión reducida. La mezcla se diluye

con agua, se basifica hasta pH 10 mediante la adición de una solución acuosa saturada de carbonato de sodio y se extrae con acetato de etilo. Los extractos orgánicos combinados se secan sobre sulfato de magnesio y se concentran a presión reducida. El residuo se purifica por cromatografía (gradiente de diclorometano/metanol/amoniaco de 100/0/0 a 85/15/1,5) para dar 2-[(1-metilpiperidin-4-iloxi)[3-(1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)fenil]metil]-1H-benzimidazol

¹H RMN: 10,0 (sl, 1H), 7,60 (s, 1H), 7,70-7,45 (m, 2H), 7,40-7,20 (m, 5H), 6,06 (s, 1H), 5,87 (s, 1H), 3,50 (t, 2H), 3,65-3,45 (m, 1H), 3,08 (d, 2H), 2,80-2,75 (m, 2H), 2,60-2,22 (m, 3H), 2,26 (s, 3H), 2,20-1,65 (m, 6H)

338A

[0265] El éster terc-butílico del ácido 4-{3-[(1H-benzimidazol-2-il)(1-metilpiperidin-4-iloxi) metil]fenil}-3,6-dihidro-2H-piridin-1-carboxílico puede prepararse de acuerdo con el procedimiento descrito en el ejemplo 53.

Ejemplo 359

Oxalato de 4-{3-[benzotiazol-2-il(1-metilpiperidin-4-iloxi)metil]fenilsulfanil}butilamina

359A

[0266] Se disuelve el éster terc-butílico del ácido (4-{3-[benzotiazol-2-il-(1-metil-piperidin-4-iloxi)metil]fenilsulfanil}-butil)carbámico (140 mg) en diclorometano se añade (1 ml) y ácido trifluoroacético (0,4 ml). La mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla se evapora a sequedad. El residuo se basifica mediante la adición de una solución saturada de carbonato de sodio hasta pH 10 y la fase acuosa se extrae con diclorometano. Los extractos orgánicos combinados se secan sobre sulfato de magnesio y se concentran a presión reducida. El residuo se purifica por cromatografía (gradiente de diclorometano/metanol/amoniaco de 100/0/0 a 90/10/1). El residuo se añade a ácido oxálico (1 equivalente) en acetona (0,5 ml), y el precipitado se filtra y se seca para dar el oxalato de 4-{3-[benzotiazol-2-il(1-metilpiperidin-4-iloxi)metil]fenilsulfanil}butilamina que funde a 108°C.

359B

Éster terc-butílico del ácido (4-{3-[(1H-benzimidazol-2-il) (1-metilpiperidin-4-iloxi) metil]fenilsulfanil}butil)carbámico.

[0267] Se carga un tubo con tapón de rosca con 2-[(3-bromofenil)(1-metilpiperidin-4-iloxi)metil]benzotiazol (200 mg), paladio bis(dibencilidenacetona) (14 mg), Xantphos (14 mg), éster S-(4-terc-butoxicarbonilaminobutílico) de ácido tioacético (180 mg), fosfato de potasio (200 mg), agua (0,01 ml) y 1,4-dioxano (2 ml). El tubo se evacúa, llena de argón y se sella. Después de agitar a 120°C durante 48 h, los disolventes se eliminan a presión reducida. El residuo se basifica mediante la adición de una solución saturada de carbonato de sodio hasta pH 10 y la fase acuosa se extrae con acetato de etilo. Los extractos orgánicos combinados se secan sobre sulfato de magnesio y se concentran a presión reducida. El residuo se purifica por cromatografía (gradiente de diclorometano/metanol/amoniaco de 100/0/0 a 95/5/0,5) para dar éster terc-butílico del ácido (4-{3-[(1H-benzimidazol-2-il)-(1-metilpiperidin-4-iloxi) metil]fenilsulfanil}butil)carbámico que se utiliza sin purificación adicional.

Ejemplo 376

2-[(1-metilpiperidin-4-iloxi) (3-piperidin-4-iletinil-fenil) metil]-1H-benzimidazol

376A

[0268] A una solución de éster terc-butílico del ácido 4-{3-[(1H-benzimidazol-2-il)(1-metilpiperidin-4-iloxi) metil]feniletinil}piperidin-1-carboxílico (160 mg) en 1,2-dicloroetano (10 ml) se añade fenol (940 mg) y clorotrimetilsilano (1,26 ml). La mezcla de reacción se calienta hasta 100°C durante 30 minutos. Los compuestos volátiles se eliminan a presión reducida. El residuo se purifica por cromatografía (gradiente de diclorometano/metanol/amoniaco de 100/0/0 a 85/15/1,5) para dar 2-[(1-metilpiperidin-4-iloxi)(3-piperidin-4-iletinil-fenilo)metil]-1H-benzimidazol.

¹H RMN: 9,80 (sl, 1H), 7,50 (s, 1H), 7,80-7,50 (m, 2H), 7,45-7,20 (m, 5H), 5,84 (s, 1H), 3,65-3,50 (m, 1H), 3,25-3,10 (m, 2H), 2,90-2,35 (m, 7H), 2,25 (s, 3H), 2,20-1,65 (m, 9H)

376B

[0269] El éster terc-butílico del ácido 4-{3-[(1H-benzimidazol-2-il)(1-metilpiperidin-4-iloxi)metil]feniletinil}piperidin-1-carboxílico puede prepararse de acuerdo con el procedimiento descrito en el ejemplo 189.

Ejemplo 384

5-{3-[benzotiazol-2-il(1-metilpiperidin-4-iloxi)metil]fenil}pent-4-en-1-ol 384A

[0270] A una solución de éster 5-{3-[benzotiazol-2-il(1-metilpiperidin-4-ilo)metil]fenil}pent-4-enílico del ácido acético (150 mg) en una mezcla de agua (1 ml), 1,4-dioxano (1 ml) y metanol (1 ml) se añade una solución de hidróxido de sodio 1N (0,6 ml). La mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante 2 horas. Después de la neutralización a pH 7 con la adición de ácido clorhídrico 1 N, la mezcla de reacción se extrae con diclorometano. Los extractos orgánicos combinados se secan sobre sulfato de magnesio y se concentran a presión reducida. El residuo se purifica por cromatografía (gradiente de diclorometano/metanol/amoniaco de 95/5/0,5 a 90/10/1) para dar 5-{3-[benzotiazol-2-il(1-metilpiperidin-4-ilo)metil]fenil} pent-4-en-1-ol
¹H RMN: 7,97 (d, 1H), 7,86 (dd, 1H), 7,53-7,24 (m, 6H), 6,32 (dd, 1H), 6,27 (dd, 1H), 5,30 (s, 1H), 3,71 (t, 2H), 3,77-3,60 (m, 1H), 3,00-2,90 (m, 2H), 2,80-2,68 (m, 2H), 2,30 (s, 3H), 2,37-2,15 (m, 4H), 2,20-1,55 (m, 5H)

384B

[0271] El éster 5-{3-[benzotiazol-2-il(1-metilpiperidin-4-ilo)metil]fenil}pent-4-enílico del ácido acético se puede preparar de acuerdo con el método descrito en ejemplo 53.

[0272] Los siguientes ejemplos se pueden preparar de forma análoga:

Ejemplo	Producto	Métodos generales
156	2-[[3-(2,5-difluorobenciloxi)fenil](1-metilpiperidin-4-ilo)metil]benzotiazol, oxalato	1A, 168B
	¹ H RMN de la base (CDCl ₃): 7,96 (d, 1H), 7,85 (d, 1H), 6,90-7,50 (m, 9H), 5,86 (s, 1H), 5,10 (s, 2H), 3,83 (m, 1H), 2,97 (m, 2H), 2,83 (m, 2H), 2,61 (s, 3H), 2,20 (m, 2H), 1,93 (m, 2H).	
263	2-{3-[benzotiazol-2-il(1-metilpiperidin-4-ilo)metil]fenil}acetamida	259A, 150
	¹ H RMN (DMSO-d ⁶): 8,03 (s, 1H), 7,86 (d, 1H), 7,61 (sl, 1H), 7,48-7,18 (m, 6H), 7,11 (sl, 1H), 5,95 (s, 1H), 3,57 (s, 2H), 3,57-3,45 (m, 1H), 2,62-2,40 (m, 2H), 2,07 (s, 3H), 2,07-1,72 (m, 4H), 1,70-1,35 (m, 2H)	
309	N-terc-butoxicarbonil-N'-(4-{3-[(1H-benzimidazol-2-il)(1-metilpiperidin-4-ilo)metil]fenil}butil)guanidina	307A, 194A
	¹ H RMN: 7,65-7,55 (m, 2H), 7,38 (s, 1H), 7,30-7,15 (m, 4H), 7,01 (d, 1H), 5,79 (s, 1H), 3,70-3,55 (m, 1H), 3,18-2,95 (m, 4H), 2,55-2,30 (m, 4H), 2,44 (s, 3H), 2,15-1,95 (m, 2H), 1,95-1,70 (m, 2H), 1,65-1,50 (m, 4H), 1,49 (s, 9H)	
313	N-terc-butoxicarbonil-N'-(3-{3-[(1H-benzimidazol-2-il)(1-metilpiperidin-4-ilo)metil]fenil}propil)amina	307A, 194A
	¹ H RMN: 7,68-7,58 (m, 2H), 7,52 (s, 1H), 7,30-7,15 (m, 4H), 7,01 (d, 1H), 5,79 (s, 1H), 3,85-3,70 (m, 1H), 3,45-3,18 (m, 4H), 2,78-2,50 (m, 4H), 2,62 (s, 3H), 2,20-1,60 (m, 6H), 1,46 (s, 9H)	
335	N-terc-butoxicarbonil-N'-(3-{3-[(1H-benzimidazol-2-il)(1-metilpiperidin-4-ilo)metil]fenil}pentil)guanidine, clorhidrato	307A, 194A
	¹ H RMN: 8,95 (sl, 1H), 7,68-7,58 (m, 2H), 7,41 (s, 1H), 7,32-7,15 (m, 4H), 7,01 (d, 1H), 5,78 (s, 1H), 3,92-3,82 (m, 1H), 3,70-3,25 (m, 4H), 3,20-2,70 (m, 4H), 2,81 (s, 3H), 2,52 (t, 2H), 2,30-1,85 (m, 4H), 1,70-1,50 (m, 2H), 1,49 (s, 9H), 1,35-1,20 (m, 2H)	
336	N-terc-butoxicarbonil-N'-(3-{3-[(1H-benzimidazol-2-il)(1-metilpiperidin-4-ilo)metil]fenil}prop-2-inil)guanidina	307A, 194A
	¹ H RMN: 7,68-7,58 (m, 2H), 7,41 (s, 1H), 7,32-7,15 (m, 4H), 7,01 (d, 1H), 5,78 (s, 1H), 4,27 (s, 2H), 3,92-3,82 (m, 1H), 3,10-2,80 (m, 2H), 2,37 (s, 3H), 2,65-2,30 (m, 2H), 2,15-1,90 (m, 2H), 1,90-1,65 (m, 2H), 1,46 (s, 9H)	
345	N-terc-butoxicarbonil-N'-(6-{3-[(1H-benzimidazol-2-il)(1-metilpiperidin-4-ilo)metil]fenil}hex-5-inil)guanidina	307A, 194A
	¹ H RMN (DMSO-d ⁶): 10,91 (sl, 1H), 8,71 (sl, 1H), 7,65-7,48 (m, 2H), 7,48-7,15 (m, 6H), 6,00 (s, 1H), 3,80 (s, 1H), 3,00-2,82 (m, 2H), 2,75 (m, 2H), 3,63 (m, 2H), 2,43 (s, 3H), 2,15-2,5 (m, 2H), 1,98-1,75 (m, 2H), 1,75-1,55 (m, 6H), 1,44 (s, 9H)	
351	éster terc-butílico del ácido 4-{3-[benzotiazol-2-il(1-metilpiperidin-4-ilo)metil]fenoxi}propil)piperazina-1-carboxílico, oxalato	370A, 272A y 1B
	¹ H RMN de la base (CDCl ₃): 7,96 (d, 1H), 7,82 (d, 1H), 7,50-7,20 (m, 3H), 7,07 (m, 2H), 6,79 (d, 1H), 5,86 (s, 1H), 3,97 (t, 2H), 3,60 (m, 1H), 3,40 (m, 4H), 2,67 (m, 2H), 2,48 (t, 2H), 2,36 (m, 4H), 2,23 (s, 3H), 2,13 (m, 2H), 2,00-1,70 (m, 6H), 1,44 (s, 9H)	
353	4-{3-[(1H-benzimidazol-2-il)(1-metilpiperidin-4-ilo)metil]fenil}-3,6-dihidro-2H-piridin-1-carboxamidina, clorhidrato	376A, 189
	¹ H RMN (DMSO-d ⁶): 10,7 y 10,45 (sl, 1H), 7,68-7,50 (m, 1H), 7,50-7,35 (m, 2H), 7,28-7,10 (m, 5H), 6,20 (s, 1H), 5,95 (d, 1H), 4,06 (s, 2H), 3,79 (s, 1H), 3,58 (t, 2H), 3,05-2,80 (m, 2H), 2,74 (s, 2H), 2,65-2,50 (m, 2H), 2,48 (s, 3H), 2,25-2,5 (m, 2H), 2,00-1,75 (m, 2H)	
357	N-terc-butoxicarbonil-N'-(5-{3-[(1H-benzimidazol-2-il)(1-metilpiperidin-4-ilo)metil]fenil}pent-4-inil)guanidina	307A, 194A
	¹ H RMN (DMSO-d ⁶): 12,55 (sl, 1H), 8,67 (sl, 1H), 7,68-7,40 (m, 2H), 7,40-7,25 (m, 3H), 7,20 a 7,5 (m, 3H), 5,86 (s, 1H), 3,78-3,50 (m, 1H), 3,10-2,80 (m, 2H), 2,75-2,50 (m, 4H), 2,46 (s, 3H), 2,20-1,65 (m, 8H), 1,42 (s, 9H)	
383	2-[(1-metilpiperidin-4-ilo)3-(pirrolidin-3-ilo)fenil]metil	258

	benzotiazol, dioxalato	
	¹ H RMN de la base (CDCl ₃): 7,98 (d, 1H), 7,87 (d, 1H), 7,46-7,20 (m, 3H), 7,09 (m, 2H), 6,80 (d, 1H), 5,89 (s, 1H), 4,83 (m, 1H), 3,63 (m, 2H), 3,17 (m, 1H), 3,00-2,85 (m, 2H), 2,68 (m, 2H), 2,28 (s, 3H), 2,20-1,70 (m, 8H)	
390	5-{3-[(benzotiazol-2-il)(1-metilpiperidin-4-iloxi)metil]fenil}pent-4-en-1-ol	384A, 53
	¹ H RMN: 7,97 (d, 1H), 7,86 (dd, 1H), 7,54 (s, 1H), 7,50-7,25 (m, 4H), 7,19 (d, 1H), 6,43 (dd, 1H), 6,27 (dd, 1H) 5,94 (s, 1H), 5,73 (dd, 1H), 3,77-3,60 (m, 3H), 2,87-2,70 (m, 2H), 2,55-2,20 (m, 2H), 2,33 (s, 3H), 2,20-1,65 (m, 7H)	

Ejemplo 385

5 3-amino-4-(2-{3-[(1H-benzimidazol-2-il)(1-metilpiperidin-4-iloxi)metil]fenil-sulfanil}etilamino)-ciclobut-3-en-1,2-diona
385A

10 **[0273]** A una solución de 2-{3-[(1H-benzimidazol-2-il) (1-metilpiperidin-4-iloxi) metil]fenilsulfanil}etilamina (150 mg) en éter dietílico (10 ml) se añade 3,4-dietoxi-3-ciclobuteno-1,2-diona (56). La mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla se filtra, se lava con éter dietílico y se seca. El residuo se disuelve en etanol (2 ml) se saturado con gas amoníaco en un tubo con tapón de rosca. El tubo se sella y la mezcla de reacción se calienta a 80°C durante 2 horas. El disolvente y los compuestos volátiles se eliminan a presión reducida. El residuo se purifica por cromatografía (gradiente de diclorometano/metanol/amoniaco de 98/2/0,2 a 90/10/1) para dar 3-amino-4-(2-{3-[(1H-benzimidazol-2-il)(1-metilpiperidin-4 iloxi)metil]fenilsulfanil}etilamino)ciclobut-3-en-1,2-diona que funde a 161°C.

15 385B

20 **[0274]** La 2-{3-[(1H-benzimidazol-2-il)(1-metilpiperidin-4-iloxi)metil]fenilsulfanil}-etilamina puede prepararse de acuerdo con el método descrito en el ejemplo 249.

Ejemplo 386

25 [[3-(6-aminohex-1-inil) fenil](1H-benzimidazol-2-il) metil](1-metilpiperidin-4-il)amina
386A

30 **[0275]** Se agita una solución de 2-(5-{3-[(1H-benzimidazol-2-il)(1-metilpiperidin-4-ilamino)-metil]fenil}pent-4-inil)isoindol-1,3-diona (230 mg) e hidrato de hidrazina (120 µl) en etanol (3 ml) a temperatura ambiente durante una noche. A continuación, la mezcla se concentra a presión reducida y el residuo se purifica por cromatografía (diclorometano/metanol/amoniaco de 90/10/0,5) para dar [[3-(6-aminohex-1-inil)fenil](1H-benzimidazol-2-il)metil](1-metilpiperidin-4-il)amina que funde a 79°C.

386B

35 **[0276]** La 2-(5-{3-[(1H-benzimidazol-2-il)(1-metilpiperidin-4-ilamino)-metil]fenil}pent-4-inil)isoindol-1,3-diona puede prepararse de acuerdo con el procedimiento general 275 a partir de [(1H-benzimidazol-2-il)(3-yodo-fenil)metil](1-metilpiperidin-4-il)amina.

Ejemplo 398

40 **[0277]** 2-[[3-{3-(3H-imidazol-4-il)propilsulfanil]fenil}(1-metilpiperidin-4-iloxi)metil]-1H-benzimidazol
398A

45 **[0278]** A una solución de 2-((1-metilpiperidin-4-iloxi){3-[3-(1-tritil-1H-imidazol-4-il)propilsulfanil]fenil}metil)-1H-benzimidazol (200 mg) en 1,2-dicloroetano (7 ml) se añade fenol (270 mg) y clorotrimetilsilano (0,37 ml). La mezcla de reacción se calienta a reflujo durante la noche. Los compuestos volátiles se eliminan a presión reducida y el residuo se purifica por cromatografía (gradiente de diclorometano/metanol/amoniaco de 98/2/0,2 a 90/10/1) para dar 2-[[3-{3-(3H-imidazol-4-il)propilsulfanil]fenil}(1-metilpiperidin-4-iloxi)metil]-1H-benzimidazol
50 ¹H RMN: 7,72-7,40 (m, 4H), 7,25-7,15 (m, 5H), 6,82 (s, 1H), 5,84 (s, 1H), 3,60-3,45 (m, 1H), 3,00-2,65 (m, 6H), 2,25 (s, 3H), 2,15-1,60 (m, 8H)

398B

55 **[0279]** El 2-((1-metilpiperidin-4-iloxi){3-[3-(1-tritil-1H-imidazol-4-il)propilsulfanil]fenil}metil)-1H-benzimidazol puede prepararse de acuerdo con el método descrito en el Ejemplo 359A.

Ejemplo 401

N-acetil-N'-(2-{3-[(1H-benzimidazol-2-il)(1-metilpiperidin-4-iloxi)metil]fenil-sulfanil}etil)guanidina

401A

5

[0280] A una solución de N-(2-{3-[(1H-benzimidazol-2-il) (1-metilpiperidin-4-iloxi)metil]fenilsulfanil} etil)guanidina (100 mg) en acetonitrilo seco (1 ml) se añade anhídrido acético (64 mg) y 4-dimetilaminopiridina (51 mg). Después de 24 horas a temperatura ambiente, el disolvente y los compuestos volátiles se eliminan a presión reducida. El residuo se purifica por cromatografía (tolueno/acetona/trietilamina 50/50/1, a continuación gradiente de diclorometano/metanol/amoniaco de 95/5/0,5 a 90/10/1) para dar N-acetil-N'-(2-{3-[(1H-benzimidazol-2-il) (1-metilpiperidin-4-iloxi)metil]fenil-sulfanil}etil)guanidina.

10

¹H RMN (DMSO-d⁶): 12,40 (sl, 1H) , 7,55-7,40 (m, 1H), 7,40-7,20 (m, 3H), 7,20-7,5 (m, 4H), 5,81 (s, 1H), 3,50-3,05 (m, 3H), 2,65-2,55 (m, 2H), 2,46 (s, 3H), 2,07 (s, 3H), 2,02-1,72 (m, 4H), 1,68-1,45 (m, 4H).

15 401B

[0281] La N-(2-{3-[(1H-benzimidazol-2-il) (1-metilpiperidin-4-iloxi)metil]fenilsulfanil}etil)guanidina puede obtenerse de acuerdo con el método descrito en el ejemplo 278.

20 Ejemplo 403

Oxalato de 1-{3-[benzotiazol-2-il(1-metilpiperidin-4-iloxi)metil]fenil}azetidín-3-ol

25

[0282] Se carga un tubo con tapón de rosca con 2-[(3-yodofenil)(1-metilpiperidin-4-iloxi)metil]benzotiazol (ejemplo 41, 150 mg), yoduro de cobre (I) (15 mg), deanol (1 ml), carbonato de potasio (306 mg), clorhidrato de azetidín-3-ol (88 mg). El tubo se evacúa, llena de argón y se sella. Después de agitar a 60°C durante 100 h, la mezcla se diluye con diclorometano, agua y amoniaco. Después de la decantación, la fase acuosa se extrae con diclorometano. Los extractos orgánicos combinados se secan sobre sulfato de magnesio y se concentran a presión reducida. El residuo se purifica por cromatografía (gradiente de diclorometano/metanol/amoniaco de 95/5/0,5 a 90/10/0,5). La base se convierte en su sal oxalato en acetona para dar oxalato de 1-{3-[benzotiazol-2-il(1-metilpiperidin-4-iloxi)metil]fenil}azetidín-3-ol que funde a 117°C.

30

Ejemplo 411

35 Oxalato de 1- {3-[benzotiazol-2-il(1-metilpiperidin-4-iloxi)metil]fenil}piperidin-4-ol

40

[0283] Se agita una solución de éster 1-{3-[benzotiazol-2-il(1-metilpiperidin-4-iloxi)metil]fenil}piperidin-4-ílico del ácido acético (ejemplo 413, 100 mg) e hidróxido de sodio acuoso 1 N en metanol (1 ml) a temperatura ambiente durante 30 min. La mezcla se diluye en agua y se extrae con diclorometano. Los extractos orgánicos combinados se secan sobre sulfato de magnesio y se concentran a presión reducida. El residuo se purifica por cromatografía (gradiente de diclorometano/metanol/amoniaco de 95/5/0,5 a 90/10/0,5). La base se convierte en su sal de oxalato en acetona para dar oxalato de 1-{3-[benzotiazol-2-il(1-metilpiperidin-4-iloxi)metil]fenil}piperidin-4-ol que funde a 110°C.

Ejemplo 412

45

2-[(3-[2-(1H-imidazol-4-il) etil]fenil) (1-metilpiperidin-4-iloxi)metil]-1H-benzimidazol

412A

50

[0284] A una solución de 2-[(1-metilpiperidin-4-iloxi) [3-(1-tritil-1H-imidazol-4-iletinil)fenil]metil]-1H-benzimidazol (260 mg) en 1,2 dicloroetano (7 ml) se añaden fenol (374 mg) y clorotrimetilsilano (0,51 ml). La mezcla de reacción se calienta a reflujo durante la noche. Los compuestos volátiles se eliminan a presión reducida y el residuo se purifica por cromatografía (gradiente de diclorometano/metanol 95/5-90/10, a continuación diclorometano/metanol/amoniaco 90/10/1).

55

[0285] El residuo se disuelve a continuación en metanol (3 ml) y se añade paladio sobre carbón (8 mg). El matraz se purga con argón, a continuación se coloca bajo una atmósfera de hidrógeno. La mezcla de reacción se agita durante la noche a temperatura ambiente, a continuación se filtra sobre celite, la torta se lava con metanol. El disolvente se elimina a presión reducida para dar 2-[(3-[2-(1H-imidazol-4-il)etil]fenil)(1-metilpiperidin-4-iloxi)metil]-1H-benzimidazol.

60

¹H RMN (metanol-d⁴): 7,65-7,55 (m, 3H), 7,40-7,15 (m, 6H), 6,70 (s, 1H), 5,85 (s, 1H), 3,80-3,70 (m, 1H), 3,28-3,10 (m, 2H), 3,05-2,75 (m, 6H), 2,64 (s, 3H), 2,15-1,85 (m, 4H).

412B

65 El 2-[(1-metilpiperidin-4-iloxi) [3-(1-tritil-1H-imidazol-4-iletinil)fenil]metil]-1H-benzimidazol se puede preparar según el método descrito en el ejemplo 189.

Ejemplo 416

2-((1-metilpiperidin-4-iloxi) [3-(5-[1,2,3]triazol-2-il-pent-1-inil)fenil]metil)-1H-bencimidazol

5

416A

[0286] A una solución de 1,2,3-triazol (66 mg) en DMF (0,6 ml) se añade hidruro de sodio (25 mg). Después de cesar la producción de gas, se añaden 2-[[3-(5-cloropent-1-inil)fenil](1-metilpiperidin-4-iloxi)metil]-1H-bencimidazol (50 mg) y una cantidad catalítica de yoduro de n-tetrabutilamonio. Después de agitar durante la noche a temperatura ambiente, el disolvente se elimina a presión reducida a sequedad. El residuo se purifica por cromatografía (diclorometano/metanol/amoniaco 90/10/1) para dar 2-((1-metilpiperidin-4-iloxi) [3-(5-[1,2,3]triazol-2-il-pent-1-inil)fenil]metil)-1H-bencimidazol.

10

15

¹H RMN: 9,43 (sl, 1H), 7,83-7,68 (m, 1H), 7,60 (s, 2H), 7,52 (s, 1H), 7,50-7,20 (m, 6H), 5,84 (s, 1H), 4,61 (t, 2H), 3,68-3,50 (m, 1H), 2,88-2,70 (m, 2H), 2,46 (t, 2H), 2,30 (s, 3H), 2,38-2,10 (m, 4H), 2,10-1,65 (m, 6H).

416B

El 2-[[3-(5-cloropent-1-inil)fenil](1-metilpiperidin-4-iloxi) metil]-1H-bencimidazol se puede obtener según el método de síntesis descrito en el ejemplo 189.

20

[0287] Los siguientes compuestos se prepararon de manera análoga:

Ejemplo	Producto
417	2-((1-metilpiperidin-4-iloxi) [3-(5-[1,2,3]triazol-1-il-pent-1-inil) fenil]metil)-1H-benzimidazol
	¹ H RMN: 9,77 (sl, 1H), 7,83-7,68 (m, 1H), 7,70 (s, 1H), 7,61 (s, 1H), 7,52 (s, 1H), 7,50-7,35 (m, 2H), 7,35-7,20 (m, 4H), 5,84 (s, 1H), 4,58 (t, 2H), 3,70-3,55 (m, 1H), 2,90-2,75 (m, 2H), 2,47 (t, 2H), 2,32 (s, 3H), 2,40-2,15 (m, 4H), 2,15-1,70 (m, 4H)
409	2-[[3-(5-imidazol-1-il-pent-1-inil) fenil](1-metilpiperidin-4-iloxi) metil]-1H-benzimidazol
	¹ H RMN: 10,90 (sl, 1H), 7,85-7,68 (m, 1H), 7,69 (s, 1H), 7,60 (s, 1H), 7,37 (dt, 1H), 7,40-7,20 (m, 5H), 7,11 (s, 1H), 7,00 (s, 1H), 5,84 (s, 1H), 4,17 (t, 2H), 3,68-3,50 (m, 1H), 2,88-2,70 (m, 2H), 2,48 (t, 2H), 2,30 (s, 3H), 2,29-1,90 (m, 4H), 1,90-1,50 (m, 4H)

25 Ejemplo 421

5- {3 -[(1H-bencimidazol-2-il) (1-metilpiperidin-4-iloxi) metil]fenil} pent-4-enilamina.

421A

30

35

[0288] A una solución de 5-{3-[(1H-bencimidazol-2-il) (1-metilpiperidin-4-iloxi)metil]fenil} pent-4-inilamina (200 mg) en N,N-dimetilformamida (1,8 ml) se añaden agua (0,05 ml), hidróxido de potasio (42 mg) y acetato de paladio (II). El tubo se evacúa, llena de argón y se sella. Después de agitar a 120°C durante 24 h, la mezcla se filtra sobre celite, y el disolvente se elimina bajo presión reducida, se diluye con agua y la fase acuosa se extrae con acetato de etilo. Los extractos orgánicos combinados se lavan con agua, se secan sobre sulfato de magnesio y se concentran a presión reducida. El residuo se purifica por cromatografía (gradiente de diclorometano/metanol/amoniaco de 90/10/0-90/10/1) para dar 5-{3-[(1H-bencimidazol-2-il) (1-metilpiperidin-4-iloxi) metil]fenil}pent-4-enilamina

40

¹H RMN: 7,75-7,58 (m, 2H), 7,42-7,10 (m, 6H), 6,45 (d, 1H), 5,90 (s, 1H), 5,72 (dt, 1H), 3,68-3,50 (m, 1H), 2,95-2,85 (m, 2H), 2,85-2,65 (m, 2H), 2,50-2,35 (m, 2H), 2,25 (s, 3H), 2,25-1,65 (m, 8H)

[0289] 421 B La 5-{3-[(1H-bencimidazol-2-il) (1-metilpiperidin-4-iloxi)metil]fenil}pent-4-inilamina se pueden sintetizar de acuerdo con el procedimiento descrito en el ejemplo 194.

45 Ejemplo 423

Dioxalato de 1-{3-[benzotiazol-2-il(1-metilpiperidin-4-iloxi) metil]fenil} pirrolidin-3-ilamina

45

50

[0290] 423A Se agita una solución de éster terc-butílico de ácido (1-{3-[benzotiazol-2-il(1-metilpiperidin-4-iloxi) metil]fenil}pirrolidin-3-il)carbámico en bruto (289 mg) en diclorometano (3 ml) y ácido trifluoroacético (2,5 ml) a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla se concentra a presión reducida, se diluye con acetato de etilo, se lava con hidróxido de sodio acuoso 1 N, se seca sobre sulfato de magnesio y se concentra a presión reducida. El residuo se purifica por cromatografía (gradiente de diclorometano/metanol/amoniaco de 95/5/0,5 a 80/20/0,5). La base se convierte en su sal dioxalato en acetona para dar oxalato de 1-{3-[benzotiazol-2-il(1-metilpiperidin-4-iloxi) metil]fenil} pirrolidin-3-ilamina que funde a 145°C.

55

423B

[0291] Se carga un tubo con tapón de rosca con 2-[(3-yodofenil)(1-metilpiperidin-4-iloxi)metil]benzotiazol (ejemplo 41, 200 mg), yoduro de cobre (I) (7 mg), 2-isobutirilciclohexanona (25 mg), carbonato de cesio (280 mg), 3-(Boc-amino)pirrolidina (160 mg) y N,N-dimetilformamida anhidro (1 ml). El tubo se evacúa, llena de argón y se sella. Después de agitar a 55°C durante 4 días, la mezcla se diluye con acetato de etilo, agua y amoniaco. Después de la decantación, la fase acuosa se extrae con acetato de etilo. Los extractos orgánicos combinados se secan sobre sulfato de magnesio y se concentran a presión reducida. El residuo se purifica por cromatografía (gradiente de diclorometano/metanol/amoniaco de 98/2/0,5 a 95/5/0,5) para proporcionar éster terc-butílico del ácido (1-{3-[benzotiazol-2-il-(1-metilpiperidin-4-iloxi)metil]fenil}pirrolidin-3-il)carbámico.

10 Ejemplo 432

432A

2-(5-{3-[(1H-Benzimidazol-2-il)(1-metilpiperidin-4-iloxi)metil]fenilsulfanil}-pentil)isoindol-1,3-diona

15 **[0292]** A una solución de 5 {3-[(1H-benzimidazol-2-il) (1-metilpiperidin-4-iloxi)metil]fenilsulfanil}pentan-1-ol (35 mg) en tetrahidrofurano se añaden trifenilfosfina (31 mg) y ftalimida (18 mg). La mezcla de reacción se enfría a 0°C y se añade azodicarboxilato de dietilo (31 µl). La mezcla de reacción se agita a 0°C durante 30 minutos. La mezcla se evapora a sequedad y el residuo se purifica por cromatografía (gradiente de diclorometano/metanol/amoniaco de 98/2/0,2 a 95/5/0,5) para dar 2-(5-{3-[(1H-benzimidazol-2 il) (1-metilpiperidin-4-iloxi)metil]fenilsulfanil}pentil)isoindol-1,3-diona (ejemplo 305B).

20 432B

25 **[0293]** El 5-{3-[(1H-benzimidazol-2-il) (1-metilpiperidin-4-iloxi)metil]fenilsulfanil}pentan-1-ol se puede preparar según el método descrito en el ejemplo 150.

Preparación de materiales de partida

30 **[0294]** El 1-bromo-3-(2-fluoroetoxi)benzeno se prepara a partir de 3-bromofenol y 2-fluoroetanol usando el protocolo estándar de Mitsunobu.

[0295] el 1-bromo-3-(3-fluoropropoxi)benzeno se prepara a partir de 3-bromofenol y 3-fluoropropanol usando el protocolo estándar de Mitsunobu.

35 **[0296]** El 2-[2-(3-bromofenoxi)etil]-6,6-dimetilbicyclo[3.1.1]hept-2-eno se prepara a partir de 3-bromofenol y 2-(6,6-dimetilbicyclo [3.1.1]hept-2-en-2-il)etanol usando el protocolo estándar de Mitsunobu.

Ejemplo 436: N-(2-aminoetil)-2-{3-[(1H-benzimidazol-2-il)(1-metilpiperidin-4-iloxi)metil]fenilsulfanil}acetamida;

40 **[0297]** El compuesto se prepara a partir del Ejemplo 154 y etilendiamina usando el método descrito en el ejemplo 264. ¹H RMN: 7,68-7,48 (m, 2H), 7,35-6,95 (m, 8H), 5,89 (s, 1H), 3,83 -3,50 (m, 3H), 3,50-3,35 (m, 1H), 3,25-3,10 (m, 1H), 2,82-2,62 (m, 3H), 2,59-2,45 (m, 1H), 2,26 (s, 3H), 2,24-1,95 (m, 3H), 1,92-1,50 (m, 5H).

45 Ejemplo 437: N-(2-{3-[(5-fluoro-1H-benzimidazol-2-il)(1-metilpiperidin-4-iloxi)metil]fenilsulfanil}etil)guanidina.

437A

50 **[0298]** A una solución de 2-{3-[(5-fluoro-1H-benzimidazol-2-il) (1-metilpiperidin-4-iloxi)metil]fenilsulfanil}etilamina (ejemplo 437B, 230 mg) en acetonitrilo (15 ml) se añade N,N'-bis-Boc-guanilpirazol (172 mg) y diisopropiletilamina (1 equivalente) a temperatura ambiente. La mezcla se agita a temperatura ambiente durante 3 h. El disolvente y los compuestos volátiles se eliminan a presión reducida. El residuo se purifica por cromatografía sobre gel de sílice (gradiente de diclorometano/metanol de 100/0-95/5). El residuo se disuelve a continuación en ácido clorhídrico acuoso 5 N (8 ml) y la solución se agita durante la noche a temperatura ambiente. Las sustancias volátiles y disolventes se eliminan a presión reducida y el residuo se tritura con éter dietílico y se filtra para dar triclorhidrato de N-(2-{3-[(5-fluoro-1H-benzimidazol-2-il) (1-metilpiperidin-4-iloxi)metil]fenilsulfanil}etil)guanidina como un sólido blanco cristalino que funde a 170°C.

55 437B

60 2-{3 -[(5-fluoro-1H-benzimidazol-2-il) (1-metilpiperidin-4-iloxi)metil]fenilsulfanil}etilamina.

[0299] A una solución de éster terc-butílico del ácido 2-{3-[(5-fluoro-1H-benzimidazol-2-il)(1-metilpiperidin-4-iloxi)metil]fenilsulfanil}etil)carbámico (Ejemplo 437C, 386 mg) en cloroformo (10 ml) se añaden fenol (750 mg) y clorotrimetilsilano (814 mg). La mezcla se calienta a reflujo durante 2 h. El disolvente y los compuestos volátiles se eliminan a presión reducida. El residuo se basifica mediante la adición de una solución de hidróxido de sodio 1N. La

65

fase acuosa se extrae con acetato de etilo. La fase orgánica se lava con agua, después se seca sobre sulfato de magnesio y se concentra. El residuo se purifica por cromatografía sobre gel de sílice (gradiente de diclorometano/metanol/amoniaco de 100/0/0 a 90/10/1) para dar 2-{3 -[(5-fluoro-1H-benzimidazol-2-il) (1-

5 ¹H RMN: 8,5-9 (sl, 1H), 7,53 (s, 1H), 7,32-7,20 (m, 5H), 7,08-6,98 (m, 1H), 5,84 (s, 1H), 3,70-3,50 (m, 1H), 3,8-3,4 (m, 2H), 3,00-2,88 (m, 2H), 2,87-2,70 (m, 2H), 2,33 (s, 3H), 2,30-1,60 (m, 8H).

437C

10 Éster terc-butílico del ácido (2-{3-[(5-fluoro-1H-benzimidazol-2-il)(1-metilpiperidin-4-iloxi)metil]fenilsulfanil)etil)carbámico

15 **[0300]** Se carga un tubo con tapón de rosca con 2-[(3-bromofenil)(1-metilpiperidin-4-iloxi)metil]-5-fluoro-1H-benzimidazol (ejemplo 437D, 418 mg), paladio bis (dibencilidenacetona) (30 mg), Xantphos (30 mg), éster terc-butílico del ácido (2-mercaptoetil)carbámico (1 equivalente), diisopropiletilamina (180 µl) y 1,4-dioxano (6 ml). El tubo se evacúa, llena de argón y se sella. Después de agitar a 120°C durante la noche, la mezcla se diluye con acetato de etilo y agua y la fase acuosa se extrae con acetato de etilo. Los extractos orgánicos combinados se secan sobre sulfato de magnesio y se concentran a presión reducida. El residuo se purifica por cromatografía (gradiente de diclorometano/metanol de 98/2 a 95/5) para dar el éster terc-butílico del ácido (2-{3-[(5-fluoro-1H-benzimidazol-2-il)(1-metilpiperidin-4-iloxi)metil]fenilsulfanil)etil)carbámico. ¹H RMN: 11,07 (sl, 1H), 7,69-7,59 (m, 1H), 7,39-7,36 (m, 20 1H), 7,30-7,15 (m, 2H), 7,04-6,91 (m, 2H), 5,83 (s, 1H), 5,30 (sl, 1H), 4,20 (s, 2H), 3,65-3,40 (m, 3H), 3,30-3,5 (m, 2H), 2,80-2,65 (m, 2H), 2,27 (s, 3H), 2,25-1,75 (m, 6H), 1,55 (s, 9H).

437D

25

2-[(3-bromofenil) (1-metilpiperidin-4-iloxi)metil]-5-fluoro-1H-benzimidazol

30 **[0301]** Se calienta una mezcla de (3-bromofenil) (5-fluoro-1H-benzimidazol-2-il)metanol (ejemplo 437E, 3,30 g) y 1-metilpiperidin-4-ol (2,37 g) en ácido metanosulfónico (10 ml) durante la noche en un tubo sellado a una temperatura cercana a 140°C. La mezcla se enfría de nuevo a temperatura ambiente, se vierte en agua que a continuación se alcaliniza con solución de hidróxido de sodio concentrado. La fase acuosa se extrae con acetato de etilo. Los extractos combinados se secan sobre sulfato de magnesio, se concentran a presión reducida. El residuo se purifica por cromatografía en columna sobre gel de sílice (gradiente de diclorometano/metanol/amoniaco de 100/0/0 a 90/10/1) para dar 2-[(3-bromofenil) (1-metilpiperidin-4-iloxi)metil]-5-fluoro-1H-benzimidazol. ¹H RMN: 9,92 (sl, 1H), 35 7,60 (s, 1H), 7,55-6,85 (m, 6H), 5,80 (s, 1H), 3,65-3,50 (m, 1H), 2,80-2,65 (m, 2H), 2,34 (s, 3H), 2,15-1,65 (m, 6H).

437E

40 **[0302]** El (3-bromofenil) (5-fluoro-1H-benzimidazol-2-il) metanol podría sintetizarse utilizando el método descrito en el Ejemplo 449B.

Ejemplo 438

45 438A Oxalato de 5-{3-[(5-fluoro-1H-benzimidazol-2-il)(1-metilpiperidin-4-iloxi)metil]fenil}pent-4-inilamina

50 **[0303]** Se agita una solución de 2-(5-{3-[(5-fluoro-1H-benzimidazol-2-il)(1-metilpiperidin-4-iloxi)metil]fenil}pent-4-inil)isoindol-1,3-diona (ejemplo 438B, 170 mg) e hidrato de hidrazina (200 µl) en etanol (2,5 ml) a temperatura ambiente durante la noche. Se añade agua y la fase acuosa se extrae con éter dietílico. Los extractos orgánicos combinados se secan sobre sulfato de magnesio y se concentran a presión reducida. El residuo se purifica por cromatografía (diclorometano/metanol/amoniaco de 95/5/0,5 a 90/10/1) para dar la base libre. Se añade un equivalente de ácido oxálico en acetona a la base libre para dar el oxalato de 5-{3-[(5-fluoro-1H-benzimidazol-2-il) (1-metilpiperidin-4-iloxi)metil]fenil}pent-4-inilamina como un sólido blanco cristalina que funde a 150°C.

55 438B 2-(5-{3-[(5-Fluoro-1H-benzimidazol-2-il)(1-metilpiperidin-4-iloxi)metil]fenil}pent-4-inil)isoindol-1,3-diona.

60 **[0304]** Se carga en un tubo con tapón de rosca con 2-[(3-bromofenil) (1-metilpiperidin-4-iloxi)metil]-5-fluoro-1H-benzimidazol (ejemplo 437D, 418 mg), catalizador PEPPSi-sono (19 mg), yoduro de cobre (I) (38 mg), N-pentilifftalimida (428 mg), dietilamina (880 µl) y N, N-dimetilformamida (1,5 ml). El tubo se evacúa, llena de argón y se sella. La mezcla de reacción se agita a 80°C durante la noche. Como no se ha completado la reacción, se añaden catalizador PEPPSi-sono (10 mg) y N-pentilifftalimida (214 mg), y la mezcla de reacción se calienta a 80°C durante 24 h. La mezcla se diluye con agua y la fase acuosa se extrae con acetato de etilo. Los extractos orgánicos combinados se lavan con agua, se secan sobre sulfato de magnesio y se concentran a presión reducida. El residuo se purifica por cromatografía (gradiente de diclorometano/metanol de 98/2/a 90/10) para dar 2-(5-{3-[(5-Fluoro-1H-benzimidazol-2-il)(1-metilpiperidin-4-iloxi)metil]fenil}pent-4-inil)isoindol-1,3-diona ¹H RMN: 9,65 (sl, 1H), 7,84-7,65 (m, 4H), 7,54 (s, 1H), 7,48-6,95 (m, 4H), 5,84 (s, 1H), 3,90 (t, 2H, J = 6,9 Hz), 3,65-3,50 (m, 1H), 2,85-2,70 (m, 2H), 2,52 65 (t, 2H, J = 7,0 Hz), 2,32 (s, 3H), 2,28-1,50 (m, 8H).

Ejemplo	Producto	Métodos generales
439	6-{3-[(5-fluoro-1H-benzimidazol-2-il)(1-metilpiperidin-4-iloxi) metil]fenil}hex-5-inilamina, oxalato	438
pf = 146°C		
440	4-{3-[(5-fluoro-1H-benzimidazol-2-il)(1-metilpiperidin-4-iloxi) metil]fenilsulfanil} butilamina, oxalato	432, 150
pf = 160°C		
441	N-(3-{3-[(1H-benzimidazol-2-il)(1-metilpiperidin-4-iloxi) metil]fenilsulfanil} propil)guanidina, diclorhidrato	278, 432, 150
pf = 318°C		

Ejemplo 443: Oxalato de 1-{3-[benzotiazol-2-il(1-metilpiperidin-4-iloxi) metil]fenil} pirrolidin-3-ona

- 5 **[0305]** A una solución de cloruro de oxalilo (317 µl) en diclorometano (8 ml) a -78°C se añade DMSO (517 µl). Después de 15 minutos, se añade lentamente una solución de 1-{3-[benzotiazol-2-il(1-metilpiperidin-4-iloxi) metil]fenil} pirrolidin-3-ol (ejemplo 406, 958 mg) en diclorometano (18 ml) a la misma temperatura. Después de 45 min se añade trietilamina (2 ml) y la mezcla se deja calentar hasta temperatura ambiente. Después de la hidrólisis con cloruro de amonio acuoso saturado, la fase orgánica se seca sobre sulfato de magnesio y se concentra a presión reducida. La purificación del residuo por cromatografía sobre gel de sílice (diclorometano/metanol/amoniaco 98/2/0,5) proporciona la base pura que a continuación se convierte en su sal de oxalato en acetona para dar el oxalato de 1-{3-[benzotiazol-2-il(1-metilpiperidin-4-iloxi)metil]fenil}pirrolidin-3-ona que funde a 105°C.

Ejemplo	Producto	Métodos generales
444	N-(4-{3-[(1H-benzimidazol-2-il) (1-metilpiperidin-4-iloxi) metil]fenilsulfanil} butil) guanidina, diclorhidrato	278, 432, 150
¹ H RMN: (metanol-d ₄): 7,65-7,50 (m, 2H), 7,45 (s, 1H), 7,40-7,15 (m, 5H), 5,84 (s, 1H), 3,70-3,55 (m, 1H), 3,10 (t, 2H, J = 6,6 Hz), 3,00-2,80 (m, 4H), 2,5-2,30 (m, 5H), 2,08-1,75 (m, 4H), 1,70-1,55 (m, 4H).		
445	5-{3-[(1H-benzimidazol-2-il) (1-metilpiperidin-4-iloxi) metil]fenilsulfanil} pentan-1-ol	359B
¹ H RMN (metanol-d ₄): 9,90 (sl, 1H), 7,75-7,70 (m, 1H), 7,42-7,35 (m, 2H), 7,32-7,15 (m, 5H), 5,84 (s, 1H), 3,70-3,48 (m, 3H), 2,89 (t, 2H, J = 6,6 Hz), 2,80-2,62 (m, 2H), 2,24 (s, 3H), 2,15-1,42 (m, 12H).		
446	N-(2-{3-[(1H-benzimidazol-2-il)(1-metilpiperidin-4-iloxi)metil]fenilsulfanil}etil)-N-(2,2-dimetilpropionil)guanidina	401
¹ H RMN: 12,34 (sl; 1H), 7,51 (d, 1H, J = 6,75 Hz), 7,48-7,40 (m, 2H), 7,30-7,20 (m, 3H), 7,20-7,5 (m, 2H), 6,65 (sl, 1H), 5,81 (s, 1H), 3,50-3,25 (m, 3H), 3,18-3,5 (m, 2H), 2,07 (m, 3H), 2,00-1,75 (m, 4H), 1,65 -1,45 (m, 2H), 1,00 (s, 9H).		
447	2-[(1-metilpiperidin-4-iloxi)(4-nitrofenil)metil]-1H-benzimidazol	165C, 210, 165D
pf = 90°C		

- 15 Ejemplo 448: Oxalato de 2-[(1-metilpiperidin-4-iloxi) [3-(piridin-3-iloxi) fenil]metil] benzotiazol

[0306] Se carga un tubo con tapón de rosca con 2-[(3-yodofenil) (1-metilpiperidin-4-iloxi)metil]benzotiazol (ejemplo 41, 500 mg), yoduro de cobre (I) (9 mg), 2,2,6,6-tetrametilheptano-3,5-diona (37 mg), carbonato de cesio (701 mg), 3-hidroxipiridina (125 mg), tamices moleculares 4A en polvo (200 mg) y N,N-dimetilformamida anhidro (1 ml). El tubo se evacúa, llena de argón y se sella. Después de agitar a 95°C durante 2 días, la mezcla se diluye con acetato de etilo, agua y amoniaco. Después de la decantación, la fase acuosa se extrae con acetato de etilo. Los extractos orgánicos combinados se secan sobre sulfato de magnesio y se concentran a presión reducida. El residuo se purifica por cromatografía sobre gel de sílice (gradiente de diclorometano/metanol/amoniaco de 98/2/0,5 a 95/5/0,5) obteniéndose la base pura que a continuación se convierte en su sal de oxalato en acetona para dar el oxalato de 2-[(1-metilpiperidin-4-iloxi) [3-(piridin-3-iloxi)fenil]metil]benzotiazol que funde a 78°C.

Ejemplo 449: Oxalato de 2-[(3-bromofenil) (1-metilpirrolidin-3-ilmetoxi)metil]-5-fluoro-1H-benzimidazol

449A

- 30 **[0307]** El 2-[(3-bromofenil)(1-metilpirrolidin-3-ilmetoxi)metil]-5-fluoro-1H-benzimidazol se prepara a partir de 3-bromofenil(5-fluoro-1H-benzimidazol-2-il)metanol y pirrolidin-3-ilmetanol de acuerdo con los procedimientos generales 165C y 272A. La conversión en su sal de oxalato en acetona produce oxalato de 2-[(3-bromofenil) (1-metilpirrolidin-3-ilmetoxi)metil]-5-fluoro-1H-benzimidazol que funde a 70°C.

35 449 B

[0308] Se calienta una mezcla de ácido (3-bromofenil)hidroxiacético (3,7 g) y 4-fluoro-ortofenilendiamina (2 g) en solución clorhídrica acuosa 5 N (3,2 ml) a reflujo durante 15 h y se enfría de nuevo a temperatura ambiente. La mezcla se basicifica con hidróxido de sodio concentrado y se extrae con acetato de etilo. La fase orgánica se seca a continuación sobre sulfato de magnesio y se concentra a presión reducida. El residuo se purifica por cromatografía sobre gel de sílice (gradiente de diclorometano/metanol/amoniaco de 98/2/0,5 a 90/10/0,5) para dar el 3-bromofenil (5-fluoro-1H-benzimidazol-2-il)metanol puro.

Ejemplo 455: 4-[(1H-benzimidazol-2-il) (1-metilpiperidin-4-iloxi)metil]anilina.

[0309] A una solución de 2-[(1-metilpiperidin-4-iloxi) (4-nitrofenil) metil]-1H-benzimidazol (ejemplo 447, 200 mg) en metanol (5 ml) y una solución de ácido clorhídrico 5 N en isopropanol (0,2 ml) se añade paladio al 10% sobre carbono (50 mg). El matraz se evacúa y se llena con hidrógeno (globo) y se agita durante la noche a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se filtra sobre celite y los disolventes se evaporan a presión reducida a sequedad. El sólido residual se tritura dos veces con éter dietílico y se filtra el sólido y se seca para proporcionar 4-[(1H-benzimidazol-2-il)(1-metilpiperidin-4-iloxi)metil]anilina como un sólido de color crema que funde a 185°C

[0310] El siguiente ejemplo se realiza utilizando el mismo método:

Ejemplo	Producto	pf
456	4-[(1H-benzimidazol-2-il)(piperidin-4-iloxi)metil]anilina, clorhidrato	190°C

[0311] El siguiente ejemplo se realiza mediante el método del ejemplo 436

Ejemplo	Producto
459	N-2-amino-etil)-2-{3-[(5-fluoro-1H-benzimidazol-2-il)(1-metilpiperidin-4-iloxi)metil]fenilsulfanil}acetamida
¹ H RMN: 7,70-7,52 (m, 2H), 7,50-6,90 (m, 7H), 5,85 (s, 1H), 4,75 (s, 2H), 3,85-3,45 (m, 3H), 3,45-3,30 (m, 1H), 3,25-3,05 (m, 1H), 2,80-2,60 (m, 3H), 2,57-2,42 (m, 1H), 2,25 (s, 3H), 2,20-1,95 (m, 3H), 1,90-1,55 (m, 3H).	

Ejemplo 460: Oxalato de 1-{3-[benzotiazol-2-il(1-metilpiperidin-4-iloxi) metil]fenil}-3-trifluorometilpirrolidin-3-ol

[0312] Se trata una solución de 1-{3-[benzotiazol-2-il(1-metilpiperidin-4-iloxi)metil]fenil}pirrolidin-3-ona (ejemplo 443, 170 mg) en tetrahydrofurano (3 ml) con fluoruro de cesio (612 mg) y trifluorometiltrimetilsilano (595 µl). Después de agitar durante 2 h, la mezcla se hidroliza con ácido clorhídrico acuoso 1 N durante una noche. A continuación, la mezcla de reacción se concentra a presión reducida y el residuo se purifica por cromatografía sobre gel de sílice (diclorometano/metanol/amoniaco 98/2/0,5) para dar la base pura que a continuación se convierte en su sal de oxalato en acetona para dar el oxalato de 1-{3-[benzotiazol-2-il(1-metilpiperidin-4-iloxi)metil]fenil}-3-trifluorometilpirrolidin-3-ol. ¹H RMN de la base (CDCl₃): 7,96 (d, 1H), 7,86 (d, 1H), 7,45-7,20 (m, 3H), 6,91 (d, 1H), 6,73 (s, 1H), 6,51 (d, 1H), 5,85 (s, 1H), 3,77-3,30 (m, 5H), 2,69 (m, 2H), 2,36 (m, 1H), 2,25 (s, 3H), 2,20-1,70 (m, 7H).

Ejemplo 468: 2-[[3-(4,5-dihidro-1H-imidazol-2-ilmetilsulfanil)fenil](1-metilpiperidin-4-iloxi)metil]-1H-benzimidazol.

[0313] A una solución de óxido de trifenilfosfina (2,2 mmoles) en 4 ml de CH₂Cl₂ enfriado a 0°C se añade gota a gota anhídrido de trifluorometanosulfonilo (310 mg, 1,1 mmoles). La mezcla de reacción se agita a 0°C durante 30 minutos, a continuación se añade gota a gota una solución de N-(2-aminoetil)-2-{3-[(1H-benzimidazol-2-il)(1-metilpiperidin-4-iloxi)metil]fenilsulfanil}acetamida (Ejemplo 436) (250 mg, 0,55 mmol) en 2 ml de CH₂Cl₂. Se deja que la mezcla de reacción alcance la temperatura ambiente y se agita durante 1,5 h. La fase orgánica se lava con solución de hidróxido sódico 1 N, a continuación se seca sobre sulfato de magnesio y se concentra. El residuo se purifica por cromatografía sobre gel de sílice (gradiente de diclorometano/metanol/amoniaco de 100/0/0 a 80/20/2). El residuo se disuelve a continuación en acetona y se añade un equivalente de ácido oxálico. La acetona se elimina a presión reducida para dar 2-[[3-(4,5-dihidro-1H-imidazol-2-ilmetilsulfanil)fenil](1-metilpiperidin-4-iloxi)metil]-1H-benzimidazol que funde a 62°C (dec.); MS, [M+H]⁺ = 436,1.

[0314] El siguiente ejemplo se realiza utilizando el mismo método

Ejemplo	Producto	pf
463	2-[[3-(4,5-dihidro-1H-imidazol-2-ilmetilsulfanil)fenil](1-metilpiperidin-4-iloxi)metil]-5-fluoro-1H-benzimidazol	80°C

Ejemplo 469: 2-[(3-bromofenil) (1-metilpiperidin-4-iloxi) metil]-5,6-difluoro-1H-benzimidazol

469A

[0315] El 2-[(3-bromofenil) (1-metilpiperidin-4-iloxi)metil]-5,6-difluoro-1H-bencimidazol se prepara a partir de 3-bromofenil(5,6-difluoro-1H-bencimidazol-2-il)metanol de acuerdo con el procedimiento general 272A, sólido que funde a 70°C.

5 469 B

[0316] Se calienta una mezcla de ácido (3-bromofenil)hidroxiacético (809 mg) y 4,5-difluoro-ortofenilendiamina (500 mg) en solución clorhídrico acuoso 5 N (2 ml) a reflujo durante 15 h y se enfría de nuevo a temperatura ambiente. La mezcla se basicifica con hidróxido de sodio concentrado y se extrae con acetato de etilo. La fase orgánica se seca a continuación sobre sulfato de magnesio y se concentra a presión reducida. El residuo se purifica por trituración en diclorometano para dar el 3-bromofenilo (5,6-difluoro-1H-bencimidazol-2-il) metanol puro.

10

Ejemplo 472: Dioxalato de 2-[(3-yodofenil)(1-metilpiperidin-4-iloxi) metil]-1-metil-1H-bencimidazol

[0317] Se trata una solución de 2-[(3-yodofenil) (1-metilpiperidin-4-iloxi) metil]-1H-bencimidazol (ejemplo 51, 260 mg) en acetonitrilo anhidro (10 ml) con hidruro de sodio al 60% (47 mg) durante 1 hora a temperatura ambiente. La mezcla se enfría a continuación hasta 0°C y se introduce yodometano (36 µl). Después de agitar durante 15 h, dilución con agua y extracción con acetato de etilo, la fase orgánica se seca sobre sulfato de magnesio y se concentra a presión reducida. El residuo se purifica por cromatografía sobre gel de sílice (gradiente de diclorometano/metanol/amoniaco de 95/5/0,5 a 90/10/0,5) para dar la base pura que a continuación se convierte en su sal de dioxalato en acetona para dar el oxalato de 2-[(3-yodofenil) (1-metilpiperidin-4-iloxi)metil]-1-metil-1H-bencimidazol que funde a 76°C.

20

Ejemplo 479: 2-amino-5-{3-[(1H-benzimidazol-2-il)(1-metilpiperidin-4-iloxi)metil]fenilsulfanilmetil}-1,5-dihidroimidazol-4-ona

25

479A 2-amino-5-{3-[(1H-benzimidazol-2-il)(1-metilpiperidin-4-iloxi)metil]fenilsulfanilmetil}-1,5-dihidroimidazol-4-ona.

[0318] A una solución de éster metílico del ácido 3-{3-[(1H-Benzimidazol-2-il)(1-metilpiperidin-4-iloxi)metil]fenilsulfanil}-2-(N,N'-bis-terc-butoxicarbonil)guanidinopropiónico (260 mg) en diclorometano (2,6 ml) se añade gota a gota ácido trifluoroacético (1 ml). La mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante 28h. Los disolventes se eliminan a presión reducida. El residuo se basicifica mediante la adición de hidróxido de sodio 1 N, y la solución se evapora a sequedad. El residuo se purifica por cromatografía sobre gel de sílice (gradiente de diclorometano/metanol/amoniaco de 90/10/0-90/10/1). El sólido residual se tritura en acetato de etilo caliente, se enfría hasta temperatura ambiente y se filtra. El sólido se lava con acetato de etilo; a continuación, se seca para proporcionar 2-amino-5-{3-[(1H-benzimidazol-2-il)(1-metilpiperidin-4-iloxi)metil]fenilsulfanilmetil}-1,5-dihidroimidazol-4-ona

35

$[M+H]^+ = 465,1$; $[M+Na]^+ = 487,1$

40 479 B

Éster metílico del ácido 3-{3-[(1H-Benzimidazol-2-il)(1-metilpiperidin-4-iloxi)metil]fenilsulfanil}-2-(N,N'-bis-terc-butoxicarbonil)guanidinopropiónico

[0319] El compuesto se sintetiza a partir del Ejemplo 479C usando el método descrito en el ejemplo 307A; mezcla de diastereómeros. 1H RMN: 11,35 y 11,13 (sl, 1H), 10,25 y 10,06 (sl, 1H), 9,04 y 8,90 (d, 1H, J = 7,5 Hz), 7,82-7,70 (m, 2H), 7,52-7,18 (m, 6H), 5,89 y 5,84 (s, 1H), 5,58-5,30 (m, 1H), 5,25-5,90 (m, 1H), 4,65-4,40 (m, 1H), 3,82-3,05 (m, 6H), 2,95-2,75 (m, 2H), 2,38 (sl, 3H), 2,252-1,60 (m, 6H), 1,60-1,30 (m, 18H).

50 479C

Éster metílico del ácido 2-amino-3-{3-[(1H-bencimidazol-2-il)(1-metilpiperidin-4-iloxi)metil]fenilsulfanil}propiónico

[0320] El compuesto se sintetiza a partir del ejemplo 479D utilizando el método descrito en el ejemplo 437B; mezcla de diastereómeros. 1H RMN: 9,74 y 9,67 (sl, 1H), 7,80-7,55 (m, 2H), 7,48-7,15 (m, 7H), 5,84 (s, 1H), 3,75-3,50 (m, 3H), 3,42-3,15 (m, 3H), 2,90-2,70 (m, 2H), 2,40-2,15 (m, 5H), 2,10-1,70 (m, 6H).

55

479D

60 Éster metílico del ácido 3-{3-[(1H-benzimidazol-2-il)(1-metilpiperidin-4-iloxi)metil]fenilsulfanil}-2-terc-butoxicarbonilaminopropiónico

[0321] El compuesto se sintetiza a partir de 2-[(3-bromofenil) (1-metilpiperidin-4-iloxi)metil]-1H-bencimidazol (ejemplo 72A) y éster metílico de N-Boc-cisteína utilizando el método descrito en el ejemplo 150; mezcla de diastereómeros. 1H RMN: 10,66 y 9,83 (sl, 1H), 7,90-7,70 (m, 2H), 7,50-7,35 (m, 2H), 7,35-7,18 (m, 5H), 5,87 y 5,85 (s, 1H), 5,58-5,30 (m, 1H), 4,65-4,40 (m, 1H), 3,70-3,20 (m, 6H), 2,82-2,62 (m, 2H), 2,28 y 2,26 (s, 3H), 2,22-1,65 (m, 6H), 1,53 y 1,45

65

(s, 9H).

Ejemplo 481: 2-[(3-bromofenil) (1-metilpiperidin-4-iloxi) metil]5,6,7-trifluoro-1H-bencimidazol

5 481A

[0322] El 2-[(3-bromofenil) (1-metilpiperidin-4-iloxi)metil]5,6,7-trifluoro-1H-bencimidazol, sólido que funde a 140°C, se prepara según el procedimiento general 165C a partir de 2-[(3-bromofenil) (piperidin-4-iloxi)metil]5,6,7-trifluoro-1H-bencimidazol.

10

481 B

[0323] A una solución de éster terc-butílico del ácido 4-[(3-bromofenil)carboximetoxi]piperidin-1-carboxílico (procedimiento general 165D + saponificación) (1 g) en acetonitrilo (10 ml) se añaden gota a gota 3,4,5 trifluorobenceno-1,2-diamina (470 mg), yoduro de 2-cloro-1-metilpiridinio (802 mg) y diisopropiletilamina (1,1 ml). La mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante 2 horas. El disolvente se elimina a presión reducida y el residuo se diluye con acetato de etilo. La fase orgánica se lava con agua, se seca sobre sulfato de magnesio y se concentra a presión reducida. El residuo se purifica por cromatografía sobre gel de sílice (gradiente de diclorometano/metanol/amoniaco de 98/2/0,2 a 90/10/1) para obtener el éster terc-butílico del ácido 4-[(6-amino-2,3,4-trifluorofenilcarbamoil) (3-bromofenil)metoxi]-piperidin-1-carboxílico. Este intermedio se disuelve en ácido acético (15 ml) y la mezcla de reacción se somete a reflujo durante 3 horas. El ácido acético se elimina a presión reducida. Se añade agua al residuo y la solución se basifica mediante la adición de una solución saturada de hidrogenocarbonato de sodio hasta pH 10. La fase acuosa se extrae con acetato de etilo. Los extractos orgánicos combinados se secan sobre sulfato de magnesio y se concentran a presión reducida. El residuo se purifica por cromatografía sobre gel de sílice (gradiente de diclorometano/metanol/amoniaco de 98/2/0,2 a 90/10/1) para dar 2-[(3-bromofenil) (piperidin-4-iloxi)metil]-5,6,7-trifluoro-1H-bencimidazol.

15

20

25

Ejemplo 497: Dioxolato de 1-(2-etoxietil)-2-[(3-yodofenil) (1-metilpiperidin-4-iloxi)metil]-1H-bencimidazol

30

[0324] Se trata una solución de 2-[(3-yodofenil) (1-metilpiperidin-4-iloxi)metil]-1H-bencimidazol (ejemplo 51, 260 mg) en acetonitrilo anhidro (10 ml) con hidruro de sodio al 60% (47 mg) durante 30 min a temperatura ambiente. A continuación, se introduce 1-bromo-2-etoxietano (84 µl). Después de calentar a 60°C durante 8 h, dilución con agua y extracción con éter dietílico, la fase orgánica se seca sobre sulfato de magnesio y se concentra a presión reducida. El residuo se purifica por cromatografía sobre gel de sílice (gradiente de diclorometano/metanol/amoniaco de 98/2/0,5 a 95/5/0,5) para dar la base pura que a continuación se convierte en su sal de dioxalato en acetona para dar el oxalato de 1-(2-etoxietil)-2-[(3-yodofenil) (1-metilpiperidin-4-iloxi)metil]-1H-bencimidazol que funde a 88°C.

35

Ejemplo 505

40 505A: 5-{3-[(1H-benzimidazol-2-il)(1-metilpiperidin-4-iloxi)metil]benzilidene}-2-iminoimidazolidin-4-ona.

[0325] A una solución de 3-[(1H-benzimidazol-2-il)(1-metilpiperidin-4-iloxi)metil]benzaldehído (ejemplo 505C, 200 mg) en una mezcla de etanol-agua (8:2) (3 ml) se añade tiohidantoína (70 mg) y piperidina (57 µl). La mezcla de reacción se calienta a 55°C durante 5 h. El etanol se elimina a presión reducida. Se añade agua y la mezcla de reacción se extrae mediante acetato de etilo. La fase orgánica se lava con agua, después se seca sobre sulfato de magnesio y se concentra. El residuo se purifica por cromatografía sobre gel de sílice (gradiente de diclorometano/metanol 95/5-90/10). El residuo se disuelve en metanol (6 ml) y se añaden solución acuosa al 30% de amoniaco (1,1 ml) e hidropéroxido de terc-butilo (90 µl). La mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante dos días. La mezcla de reacción se evapora a sequedad. El residuo se purifica por cromatografía sobre gel de sílice (gradiente de diclorometano/metanol/amoniaco de 90/10/0,1 a 70/30 /0.1) para dar 5-{3-[(1H-benzimidazol-2-il)(1-metilpiperidin-4-iloxi)metil]benzilidene}-2-iminoimidazolidin-4-ona MS, [M+H]⁺ = 431,1; [M+Na]⁺ = 453,1

45

50

505B

55 3-[(1H-benzimidazol-2-il) (1-metilpiperidin-4-iloxi)metil]benzaldehído.

[0326] A una solución de 3-[(1H-benzimidazol-2-il) (1-metilpiperidin-4-iloxi)metil]benzonitrilo (Ejemplo 172, 740 mg) en ácido fórmico acuoso al 80% (3 ml) se añade óxido de platino (IV) (48 mg). La mezcla de reacción se calienta a 60°C durante 7 h, a continuación a temperatura ambiente durante 2 días. Como la reacción no se ha completado, se añaden ácido fórmico acuoso al 80% (3 ml) y óxido de platino (IV) (48 mg) y la mezcla de reacción se calienta a 60°C durante la noche. Se añade agua y la mezcla de reacción se filtra sobre celite. La fase se basifica mediante la adición de una solución de hidróxido de sodio 1 N y se extrae con acetato de etilo. La fase orgánica se lava con agua, después se seca sobre sulfato de magnesio y se concentra para dar 3-[(1H-benzimidazol-2-il) (1-metilpiperidin-4-iloxi)metil]benzaldehído. ¹H RMN: 9,99 (s, 1H), 9,67 (sl, 1H), 8,01 (s, 1H), 7,85-7,65 (m, 2H), 7,60-7,40 (m, 2H), 7,32-7,15 (m, 3H), 5,95 (s, 1H), 3,65-3,50 (m, 1H), 2,82-2,65 (m, 2H), 2,26 (s, 3H), 2,20-1,65 (m, 6H).

60

65

[0327] Ejemplo 507: Oxalato de 4-{3-[(1H-bencimidazol-2-il) (1-metilazetidín-3-ilmetoxi)metil]fenil}butilamina. Compuesto fabricado a partir del ejemplo 506 usando los métodos descritos en los ejemplos 150, 432. ¹H RMN (metanol-d₄) (base): 7,65-7,40 (m, 3H), 7,40-7,10 (m, 5H), 5,69 (s, 1H), 3,785-3,40 (m, 4H), 3,40-3,10 (m, 5H), 2,44 (s, 3H), 1,80-1,45 (m, 3H), 1,35-1,10 (m, 2H), 1,00-1,75 (m, 1H).

5

Ejemplo 525: Oxalato de 2-[(2-fluoro-5-trifluorometoxifenil) (1-metilpiperidin-4-iloxi) metil]benzoxazol

525A

[0328] El oxalato de 2-[(2-fluoro-5-trifluorometoxifenil) (1-metilpiperidin-4-iloxi)metil]benzoxazol (sólido que funde a 103°C) se prepara de acuerdo con el procedimiento general 272A.

525B

[0329] Se calienta una mezcla de ácido (2-fluoro-5-trifluorometoxifenil)hidroxiacético (preparado de acuerdo con 72C) (2,4 g), orto-aminofenol (1,03 g) en xileno (25 ml) a reflujo durante 4 h con un aparato Dean-Stark y se concentra a presión reducida. La purificación por cromatografía sobre gel de sílice (gradiente de diclorometano/metanol/amoníaco de 100/0/0 a 98/2/0,5) proporcionar el benzoxazol-2-il(2-fluoro-5-trifluorometoxifenil) metanol puro.

20

Ejemplo 528

528A

[0330] 2-[(1-metilpiperidin-4-iloxi) (3-metilsulfanilmetilfenil) metil]-1H-bencimidazol.

[0330] A una solución de {3-[(1H-bencimidazol-2-il) (1-metilpiperidin-4-iloxi) metil]fenil}metanol (ejemplo 528B, 320 mg) en diclorometano (3 ml) se añade trietilamina (0,16 ml). La mezcla de reacción se enfría a 0°C y se añade gota a gota cloruro de metanosulfonilo (84 µl). La mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante 3 h, después se enfría a 0°C y se añade tiometóxido de sodio (191 mg). Después de una noche a temperatura ambiente, se añade metanol (2 ml) para ayudar a la solubilización de la suspensión. La mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante la noche. Se añade agua y la fase acuosa se extrae mediante diclorometano. La fase orgánica se lava con agua, después se seca sobre sulfato de magnesio y se concentra. El residuo se purifica por cromatografía sobre gel de sílice (gradiente de diclorometano/metanol/amoníaco de 90/10/0-90/10/0,1 a continuación 80/20/0,1), seguido de una purificación por cromatografía en capa fina preparativa (diclorometano/metanol/amoníaco de 90/10/0,1) para dar 2-[(1-metilpiperidin-4-iloxi) (3-metilsulfanilmetilfenil)metil]-1H-bencimidazol. MS, [M+H]⁺ = 382,1.

35

528B

40

{3 -[(1H-bencimidazol-2-il) (1-metilpiperidin-4-iloxi)metil]fenil}metanol.

[0331] A una solución de 3-[(1H-bencimidazol-2-il) (1-metilpiperidin-4-iloxi)metil]benzaldehído (ejemplo 505B, 310 mg) en metanol (4 ml) se añade borohidruro de sodio en porciones (50 mg). La mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante 15 minutos y después se calienta a reflujo durante 3 h. El metanol se elimina a presión reducida. Se añade agua y la fase acuosa se extrae con acetato de etilo. La fase orgánica se lava con agua, después se seca sobre sulfato de magnesio y se concentra para dar {3-[(1H-bencimidazol-2-il) (1-metilpiperidin-4-iloxi)metil]fenil} metanol. ¹H RMN: 9,85 (sl, 1H), 7,78-7,65 (m, 1H), 7,50-7,12 (m, 7H), 5,87 (s, 1H), 4,64 (s, 2H), 3,62-3,45 (m, 1H), 2,78-2,58 (m, 2H), 2,22 (s, 3H), 2,15-1,50 (m, 6H).

50

Ejemplo 530

530A 2-[(3-bromofenil) (1-metil-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-ilsulfanil) metil]-1H-bencimidazol.

[0332] A una solución de 1,2-fenilendiamina (213 mg) en tolueno (2 ml) se añade gota a gota una solución de trimetilaluminio 2M en tolueno (1 ml). La mezcla de reacción se calienta a 75°C durante 2 horas, a continuación se añade una solución de éster metílico del ácido (3-bromofenil) (1-metil-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-ilsulfanil)acético (ejemplo 530B, 358 mg) en tolueno (2 ml), y se continúa el calentamiento a 75°C durante 3 horas. Se añade agua y la mezcla de reacción se alcaliniza mediante la adición de hidróxido de sodio 1 N. La fase acuosa se extrae con acetato de etilo. La fase orgánica se lava con agua, solución acuosa saturada de cloruro sódico, después se seca sobre sulfato de magnesio y se concentra. El residuo se disuelve en ácido acético (5 ml) y la mezcla de reacción se calienta a reflujo durante 3 horas. El disolvente se elimina a presión reducida. Se añade agua y la mezcla de reacción se alcaliniza mediante la adición de hidróxido de sodio 2N. La fase acuosa se extrae con acetato de etilo. La fase orgánica se lava con agua, solución acuosa saturada de cloruro sódico, después se seca sobre sulfato de magnesio y se concentra. El sólido residual se tritura con acetonitrilo, se filtra y el sólido se lava con éter dietílico para dar 2-[(3-bromofenil) (1-metil-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-ilsulfanil) metil]-1H bencimidazol que funde a 189°C.

65

530B

Éster metílico del ácido (3-bromofenil) (1-metil-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-ilsulfanil)acético

5 **[0333]** A una solución de yoduro de 4-[(3-bromofenil) metoxicarbonilmetilsulfanil]-1-metilpiridinio (Ejemplo 530C, 480 mg) en metanol (5 ml) se añade en porciones borohidruro de sodio (2 equivalentes). La mezcla se pone a reflujo durante una hora y después se concentra a sequedad. Se añade agua y la fase acuosa se extrae con acetato de etilo. La fase orgánica se lava con agua, solución acuosa saturada de cloruro sódico, después se seca sobre sulfato de magnesio y se concentra para dar éster metílico del ácido (3-bromofenil)(1-metil-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-ilsulfanil)acético. ¹H RMN: 7,62 (s, 1H), 7,50-7,35 (m, 2H), 7,30-7,15 (m, 1H), 5,75 (sl, 1H), 4,77 (s, 1H), 3,76 (s, 3H), 3,10-2,98 (m, 2H), 2,68-2,55 (m, 2H), 2,45-2,25 (m, 5H).

530C

Yoduro de 4-[(3-bromofenil)metoxicarbonilmetilsulfanil]-1-metilpiridinio.

15 **[0334]** A una solución de éster metílico del ácido (3-bromofenil) (piridin-4-ilsulfanil)acético (ejemplo 530D, 2,2 g) en acetonitrilo (50 ml) se añade yodometano (1,2 equivalentes) y la mezcla se agita durante el fin de semana a temperatura ambiente. El sólido se filtra y se lava con éter dietílico para dar yoduro de 4-[(3-bromofenil) metoxicarbonilmetilsulfanil]-1-metilpiridinio. ¹H RMN (DMSO-d₆): 8,75-8,65 (m, 2H), 7,98-7,88 (m, 2H), 7,78 (s, 1H), 7,63-7,51 (m, 2H), 7,42-7,30 (m, 1H), 6,20 (s, 1H), 4,13 (s, 3H), 3,70 (s, 3H).

530D

Éster metílico del ácido (3-bromofenil)(piridin-4-ilsulfanil)acético

25 **[0335]** A una solución de iluro de dimetilsulfoxonio y éster metílico del ácido 3-bromofenilacético (ejemplo 530E, 3 g) en dicloroetano (50 ml) se añaden 4-mercaptopiridina (2 equivalentes) y [Ir(COD)Cl]₂ (20 mg). La mezcla de reacción se calienta a reflujo durante la noche, después se concentra a sequedad bajo presión reducida. El residuo se purifica por cromatografía sobre gel de sílice (heptano/acetato de etilo 1/1) para dar el éster metílico del ácido (3-bromofenil)(piridin-4-ilsulfanil)acético. ¹H RMN: 8,50-8,35 (m, 2H), 7,68 (s, 1H), 7,55-7,45 (m, 2H), 7,35-7,20 (m, 1H), 7,20-7,5 (m, 2H), 5,08 (s, 1H), 3,77 (s, 3H).

530E

Iluro de dimetilsulfoxonio de éster metílico del ácido 3-bromofenilacético

35 **[0336]** A una solución de éster metílico del ácido (3-bromofenil)diazoacético (sintetizado de acuerdo con el método descrito en el ejemplo 165E, 7,5 g) en dimetilsulfóxido (35 ml) se añade cianuro de cobre (II) (150 mg), y la mezcla se calienta a 60°C durante 1 h, con desprendimiento de nitrógeno. El disolvente se elimina a presión reducida. Se añade agua y la mezcla de reacción se extrae mediante acetato de etilo. La fase orgánica se lava con agua, solución acuosa saturada de cloruro sódico, después se seca sobre sulfato de magnesio y se concentra. El sólido residual se tritura con diisopropil éter, se filtra y se seca para dar el iluro de dimetilsulfoxonio de éster metílico del ácido 3-bromofenilacético. ¹H RMN: 7,47 (s, 1H), 7,45-7,35 (m, 1H), 7,30-7,12 (m, 2H), 3,63 (s, 3H), 3,45 (s, 6H).

Ejemplo 533 2-[(2-fluoro-4-metilfenil)(1-metilpiperidin-4-iloxi)metil]-1H-bencimidazol, enantiómero B

40 **[0337]** Se inyecta (30x100 µl) de una solución de 2-[(2-fluoro-4-metilfenil) (1-metilpiperidin-4-iloxi)metil]-1H-bencimidazol racémico (10 mg/ml) en una mezcla de heptano/isopropanol (90/10) que contiene dietilamina (0,1%) en una columna analítica Chiralpak AD-H, 250x4,6 mm. La elución se realiza con una mezcla de heptano/isopropanol (90/10) que contiene dietilamina (0,1%) a un caudal de 1 ml/min. Los productos son detectados a 210 nm. El enantiómero B tiene un tiempo de retención de 13,2 min. La recogida proporciona 2-[(2-fluoro-4-metilfenil) (1-metilpiperidin-4-iloxi)metil]-1H-bencimidazol enantiómero B con una pureza enantiomérica cromatográfica de 97,4%.

Ejemplo 534: 2-[(2,6-difluoro-3-metoxifenil) (1-metilpiperidin-4-iloxi) metil]-1H-bencimidazol

534A

60 **[0338]** El 2-[(2,6-difluoro-3-metoxifenil) (1-metilpiperidin-4-iloxi)metil]-1H-bencimidazol (sólido que funde a 185°C) se prepara de acuerdo con el procedimiento general 172A a partir de (1H-bencimidazol-2-il) (2,6-difluoro-3-metoxifenil) metanol.

534B

65 **[0339]** Se calienta una solución de (2,6-difluoro-3-metoxifenil) [1-(2-trimetilsililetoximetilo)-1H-bencimidazol-2-

il]metanol (1,4 g) en tetrahidrofurano (20 ml) a reflujo durante 15 h con fluoruro de tetrabutilamonio (10 ml de una solución 1M en tetrahidrofurano). A continuación, la mezcla se concentra a presión reducida y se purifica por cromatografía sobre gel de sílice (gradiente de diclorometano/metanol de 100/0-95/5) para proporcionar el (1H-bencimidazol-2-il)-(2,6-difluoro-3-metoxifenil)metanol puro.

5

534C

[0340] A una solución de 2,4-difluoro-1-metoxibenceno (156 mg) en tetrahidrofurano (5 ml) se añade una solución 2 M de diisopropilamida de litio en THF (540 µl). Después de agitar durante 45 minutos se añade una solución de 1-(2-trimetilsililetoximetil)-1H-bencimidazol-2-carbaldehído (que puede prepararse de acuerdo con US2003/220341 o US6476041, por ejemplo) (300 mg) en tetrahidrofurano (5 ml) a -78°C y la mezcla de reacción se deja calentar hasta temperatura ambiente. Después de hidrólisis con cloruro de amonio saturado acuoso y la extracción con acetato de etilo, la fase orgánica se seca sobre sulfato de magnesio y se concentra a presión reducida. El residuo se purifica por cromatografía sobre gel de sílice (gradiente de diclorometano/metanol de 100/0-95/5) para proporcionar (2,6-difluoro-3-metoxifenil) [1-(2-trimetilsililetoximetil)-1H-bencimidazol-2 il]metanol.

10

15

Ejemplo 549: Oxalato de (6-{3-[(1-metil-1H-bencimidazol-2-il) (1-metilpiperidin-4-iloxi)metil]fenil} hex-5-inil)oxalato de carbamato de etilo

[0341] A una solución enfriada de 6-{3-[(1-metil-1H-bencimidazol-2-il) (1-metilpiperidin-4-iloxi)metil]fenil}hex-5-inilamina (Ejemplo 480, 22 mg) en diclorometano se añade cloroformiato de etilo (1 eq). Después de agitar a temperatura ambiente, la fase orgánica se lava con hidróxido de sodio acuoso, se seca sobre sulfato de magnesio y se concentra a presión reducida. El residuo se purifica por cromatografía sobre gel de sílice (gradiente de diclorometano/metanol de 100/0-90/10), obteniéndose la base pura que a continuación se convierte en su sal de oxalato en acetona para dar el oxalato del (6-{3-[(1 metil-1H-bencimidazol-2-il) (1-metilpiperidin-4-iloxi)metil]fenil} hex-5-inil)carbamato de etilo que funde a 90°C.

25

Ejemplo 550: Oxalato de 2-[(1H-indol-6-il) (1-metilpiperidin-4-iloxi) metil]-1H-bencimidazol

30 550A

[0342] Se calientan a reflujo 2-[(1-bencenosulfonil-1H-indol-6-il) (1-metil-piperidin-4-iloxi)metil]-1H-bencimidazol (150 mg) e hidróxido de sodio (exceso) en metanol durante 3 h. La mezcla de reacción se concentra a continuación a presión reducida, se diluye con agua y se extrae con diclorometano. La fase orgánica se seca sobre sulfato de magnesio y se concentra a presión reducida. El residuo se purifica por cromatografía sobre gel de sílice (gradiente de diclorometano/metanol/amoniaco de 100/0/0 a 80/20/2) para dar la base pura que a continuación se convierte en su sal de oxalato en acetona para dar el oxalato de 2-[(1H-indol-6-il) (1-metilpiperidin-4-iloxi)metil]-1H-bencimidazol que funde a 170°C.

35

40 550 B

[0343] El 2-[(1-bencenosulfonil-1H-indol-6-il) (1-metil-piperidin-4-iloxi)metil]-1H-bencimidazol se prepara de acuerdo con los procedimientos generales 172A y 172B a partir de 1-bencenosulfonil- 1H-indol-6-carbaldehído.

Ejemplo 556: Oxalato de 2-[benzo [b]tiofen-6-il(1-metilpiperidin-4-iloxi) metil]-1H-bencimidazol

45 556A

[0344] El oxalato de 2-[benzo[b]tiofen-6-il(1-metilpiperidin-4-iloxi)metil]-1H-bencimidazol que funde a 160°C se prepara de acuerdo con los procedimientos generales 272A y 534B a partir de benzo[b]tiofen-6-il[1-(2-trimetilsililetoximetil)-1H-bencimidazol-2-il]metanol.

50

556B

[0345] A una suspensión de magnesio (86 mg) en tetrahidrofurano se añade una solución de 6-bromobenzo [b]tiofeno (que se puede preparar de acuerdo con el documento WO2006/107784) (500 mg) en tetrahidrofurano. Después de reflujo durante 3 h, se añade una solución de 1-(2-trimetilsililetoximetil)-1H-bencimidazol-2-carbaldehído (que se puede preparar de acuerdo con US2003/220341 o US6476041, por ejemplo) (635 mg) en tetrahidrofurano al reactivo de Grignard en temperatura ambiente. Después de agitar durante 12 h, la mezcla de reacción se trata con ácido clorhídrico diluido y la fase orgánica se seca sobre sulfato de magnesio y se concentra a presión reducida. El residuo se purifica por cromatografía sobre gel de sílice (gradiente de diclorometano/metanol de 100/0-90/10) para proporcionar benzo[b]tiofen-6-il [1-(2-trimetilsililetoximetil)-1H-bencimidazol-2-il]metanol.

60

Ejemplo 559: 2-[(2,6-difluoro-4-metilfenil)(1-metilpiperidin-4-iloxi) metil]-1H-bencimidazol, enantiómero B

65

[0346] Se inyecta (30x100 µl) una solución de 2-[(2,6-difluoro-4-metilfenil) (1-metilpiperidin-4-iloxi)metil]-1H-

bencimidazol racémico (ejemplo 523) (10 mg/mL) en una mezcla de heptano/isopropanol (90/10) que contiene dietilamina (0,1%) en una columna analítica Chiralpak AD-H, 250x4,6 mm. La elución se realiza con una mezcla de heptano/isopropanol (90/10) que contiene dietilamina (0,1%) a un caudal de 1 ml/min. Los productos son detectados a 210 nm. El enantiómero B tiene un tiempo de retención de 13,9 min. La recogida proporciona 2-[(2,6-difluoro-4-metilfenil) (1-metilpiperidin-4-iloxi)metil]-1H-bencimidazol, enantiómero B con una pureza enantiomérica cromatográfica de 99,3%

Ejemplo 561: 2-[(1H-bencimidazol-2-il) (1-metilpiperidin-4-iloxi) metil]fenol 561A

10 **[0347]** El 2-[(1H-bencimidazol-2-il) (1-metilpiperidin-4-iloxi)metil]fenol (sólido que funde a 118-120°C) se prepara a partir de 2-[(1H-bencimidazol-2 il)hidroximetil]fenol según el procedimiento general 1A.

561 B

15 **[0348]** A una solución de 1-pirrolidin-1-ilmetil-1H-bencimidazol (6 g) en tetrahidrofurano (40 ml) a -78°C, se añade una solución 2,3 M de butil litio en hexanos (13 ml). La mezcla se agita durante 25 minutos. Se introduce a continuación salicaldehído (1,82 g) gota a gota a -78°C. Después de 1 h a la misma temperatura, la mezcla se deja calentar hasta temperatura ambiente y se hidroliza con cloruro de amonio saturado acuoso. Después de 1 h, la mezcla se extrae con acetato de etilo. Los extractos combinados se lavan con solución acuosa saturada de cloruro sódico, se secan sobre sulfato de magnesio y se concentran a presión reducida. El residuo se purifica por titulación en diclorometano para proporcionar 2-[(1H-bencimidazol-2-il)hidroximetil]fenol.

Ejemplo 562: 2-[(6-{3-[(1H-benzimidazol-2-il)(1-metilpiperidin-4-iloxi)metil]-4-fluorofenil}hex-5-inilimino)fenilmetil]fenol

25 **[0349]** Se calienta a reflujo durante 4 h una mezcla de oxalato de 6-{3-[(1H-bencimidazol-2-il) (1-metilpiperidin-4-iloxi)metil]-4-fluorofenil}hex-5-inilamina (ejemplo 557, 70 mg), 2-hidroxibenzofenona (30 mg) en etanol (4 ml). A continuación se enfría la mezcla, se diluye con agua y se extrae con acetato de etilo. Los extractos combinados se secan sobre sulfato de magnesio y se concentran a presión reducida. El residuo se purifica por cromatografía sobre gel de sílice (gradiente de diclorometano/metanol/amoniaco de 100/0/0 a 90/10/0,5) para dar 2-[(6-{3-[(1H-benzimidazol-2-il)(1-metilpiperidin-4-iloxi)metil]-4-fluorofenil}hex-5-inilimino)fenilmetil]fenol. TLC (eluyente: CH₂Cl₂/MeOH/NH₄OH 95/5/0,5) R_f = 0,15.

Ejemplo 563: 5-(6-{3-[(1H-benzimidazol-2-il)(1-metilpiperidin-4-iloxi)metil]-4-fluorofenil}hex-5-inilimino)-2-metilciclopent-1-enol

35 **[0350]** Se calienta a reflujo durante 2 h una mezcla de oxalato de 6-{3-[(1H-bencimidazol-2-il) (1-metilpiperidin-4-iloxi)metil]-4-fluorofenil}hex-5-inilamina (ejemplo 557, 50 mg), 3-metil-1,2-ciclopentanodiona (11,8 mg) en etanol (2 ml). A continuación se enfría la mezcla, se diluye con agua e hidróxido de sodio 1 N y se extrae con acetato de etilo. Los extractos combinados se secan sobre sulfato de magnesio y se concentran a presión reducida. El residuo se purifica por cromatografía sobre gel de sílice (gradiente de diclorometano/metanol/amoniaco de 100/0/0,5 a 95/5/0,5) para dar el 5-(6-{3-[(1H-benzimidazol-2-il)(1-metilpiperidin-4-iloxi)metil]-4-fluorofenil}hex-5-inilimino)-2-metilciclopent-1-enol. TLC (eluyente: CH₂Cl₂/MeOH/NH₄OH 95/5/0,5) R_f = 0,30.

Ejemplo 564: 2-[(3-bromofenil) (1-metilpiperidin-4-iloxi)metil]-1H-bencimidazol, enantiómero B

45 **[0351]** La separación del 2-[(3-bromofenil) (1-metilpiperidin-4-iloxi)metil]-1H-bencimidazol racémico (ejemplo 78) con ácido (1R)-(-)-10-alcanforsulfónico (0,45 eq) en acetato de etilo produce después de varias recristalizaciones 2-[(3-bromofenil) (1-metilpiperidin-4-iloxi)metil]-1H-bencimidazol, enantiómero B enantiopuro (sólido que funde a 85°C). Análisis HPLC: columna analítica Chiralpak AD-H, 250x4,6 mm. La elución se realiza con una mezcla de heptano/isopropanol (90/10) que contiene dietilamina (0,1%) a un caudal de 1 ml/min. El enantiómero B tiene un tiempo de retención de 10,4 min.

Ejemplo 565: 5-{3-[(1H-bencimidazol-2-il) (1-metilpiperidin-4-iloxi)metil]fenil}pent-4-inilamina, enantiómero A

55 **[0352]** La 5-{3-[(1H-bencimidazol-2-il) (1-metilpiperidin-4-iloxi)metil]fenil}pent-4-inilamina, enantiómero A (que funde a 84°C) se prepara de acuerdo con los procedimientos generales 194 y 189 a partir de 2-[(3-bromofenil)(1-metilpiperidin-4-iloxi)metil]-1H-bencimidazol, enantiómero A (preparado de acuerdo con el ejemplo 564 con ácido (1S)-(+)-alcanforsulfónico).

60 Ejemplo 566: 5-{3-[(1H-bencimidazol-2-il) (1-metilpiperidin-4-iloxi)metil]fenil}pent-4-inilamina, enantiómero B

[0353] La 5-{3-[(1H-bencimidazol-2-il) (1-metilpiperidin-4-iloxi)metil]fenil}pent-4-inilamina, enantiómero B (que funde a 82°C) se prepara de acuerdo a los procedimientos generales 194 y 189 a partir de 2-[(3-bromofenil) (1-metilpiperidin-4-iloxi)metil]-1H-bencimidazol, enantiómero B (ejemplo 564).

65

Ejemplo 567: 2-[(3-bromofenil) (1-metilpiperidin-4-iloxi)metil]-5-fluoro-1H-bencimidazol, enantiómero A

[0354] La separación resolución de 2-[(3-bromofenil) (1-metilpiperidin-4-iloxi)metil]-5-fluoro-1H-bencimidazol racémico con ácido (1S)-(+)-10-alcanforsulfónico (0,5 eq) en acetato de etilo produce después de varias recristalizaciones 2-[(3-bromofenil) (1-metilpiperidin-4-iloxi)metil]-5-fluoro-1H-bencimidazol, enantiómero A (sólido que funde a 89°C). Análisis HPLC: columna analítica Chiralpak AD-H, 250x4,6 mm. La elución se realiza con una mezcla de heptano/isopropanol (90/10) que contiene dietilamina (0,1%) a un caudal de 1 ml/min. El enantiómero A tiene un tiempo de retención de 8,2min. ee = 93,5%

Ejemplo 568: 2-[(3-bromofenil) (1-metilpiperidin-4-iloxi) metil]-5-fluoro-1H-bencimidazol, enantiómero B

[0355] La separación de 2-[(3-bromofenil) (1-metilpiperidin-4-iloxi)metil]-5-fluoro-1H-bencimidazol racémico con el ácido (1R)-(-)-10-alcanforsulfónico (0,5 eq) en acetato de etilo produce después de varias recristalizaciones 2-[(3-bromofenil) (1-metilpiperidin-4-iloxi)metil]-5-fluoro-1H-bencimidazol, enantiómero B (sólido que funde a 89°C). Análisis HPLC: columna analítica Chiralpak AD-H, 250x4,6 mm. La elución se realiza con una mezcla de heptano/isopropanol (90/10) que contiene dietilamina (0,1%) a un caudal de 1 ml/min. El enantiómero B tiene un tiempo de retención de 10,3 min. ee = 95,5%

Ejemplo 578: 2-[(1H-bencimidazol-2-il) (1-metilpiperidin-4-iloxi) metil]-4-metilfenol

[0356] Se calienta una mezcla de 2-[(1H-bencimidazol-2-il)hidroximetil]-4-metil-fenol (preparado según el procedimiento 561 B) (360 mg), ácido metanosulfónico (500 µl) y 1-metil-4-piperidinol (500 mg) en 1,2-dicloroetano (20 ml) y N-metilpirrolidinona (2 ml) a 90°C durante 2 h. Después de enfriar hasta 0°C, la mezcla se diluye con agua y se añaden lentamente diclorometano e hidróxido de sodio concentrado hasta pH 9. La fase orgánica se seca sobre sulfato de magnesio y se concentra a presión reducida. El residuo se purifica por cromatografía sobre gel de sílice (gradiente de diclorometano/metanol/amoniaco de 100/0/0,5 a 80/20/0,5) para dar 2-[(1H-bencimidazol-2-il) (1-metilpiperidin-4-iloxi)metil]-4-metil-fenol que funde a 151°C.

[0357] Para los otros ejemplos preparados según este procedimiento general, puede ser ventajoso aumentar la temperatura progresivamente después de haber mezclado los diferentes reactivos y observar cuando se produce la eterificación. Una vez que se ha encontrado la temperatura adecuada, la reacción puede continuarse hasta la conversión adecuada. El uso de N-metilpirrolidinona puede ser opcional dependiendo de la solubilidad de la mezcla. Se pueden utilizar equivalentes adicionales de ácido metanosulfónico para una mejor conversión, si es necesario.

Ejemplo 626: 2-[(1H-bencimidazol-2-il) (1-metilpiperidin-4-iloxi)metil]fenol enantiómero A

[0358] Se prepara 2-[(1H-bencimidazol-2-il) (1-metilpiperidin-4-iloxi)metil]fenol enantiómero A mediante separación en Chiralpak AD-H a partir de 2-[(1H-bencimidazol-2-il) (1-metilpiperidin-4-iloxi)metil]fenol racémico (ejemplo 561). Análisis por HPLC: columna Chiralpak AD-H, 250x4,6 mm. La elución se realiza con una mezcla de heptano/isopropanol (90/10) que contiene dietilamina (0,1%) a un caudal de 1 ml/min. El enantiómero A tiene un tiempo de retención de 18,8 min. ee = 100%

Ejemplo 627: 2-[(1H-bencimidazol-2-il) (1-metilpiperidin-4-iloxi)metil]fenol enantiómero B

[0359] El 2-[(1H-bencimidazol-2-il) (1-metilpiperidin-4-iloxi)metil]fenol enantiómero B se prepara mediante separación en Chiralpak AD-H a partir de 2-[(1H-bencimidazol-2-il) (1-metilpiperidin-4-iloxi)metil]fenol racémico (ejemplo 561). Análisis por HPLC: columna Chiralpak AD-H, 250x4,6 mm. La elución se realiza con una mezcla de heptano/isopropanol (90/10) que contiene dietilamina (0,1%) a un caudal de 1 ml/min. El enantiómero B tiene un tiempo de retención de 34,3min. ee = 100%

Ejemplo 628: 6-[(1H-bencimidazol-2-il)(1-metilpiperidin-4-iloxi)metil]-2-fluoro-3-metilfenol enantiómero A

[0360] Por analogía con el ejemplo 626 a partir de 6-[(1H-bencimidazol-2-il) (1-metilpiperidin-4-iloxi) metil]-2-fluoro-3-metilfenol (ejemplo 601) racémico. Análisis por HPLC: columna Chiralpak AD-H, 250x4,6 mm. La elución se realiza con una mezcla de heptano/isopropanol (90/10) que contiene dietilamina (0,1%) a un caudal de 1 ml/min. El enantiómero A tiene un tiempo de retención de 15,8 min.

Ejemplo 629: 6-[(1H-bencimidazol-2-il) (1-metilpiperidin-4-iloxi)metil]-2-fluoro-3-metilfenol enantiómero B

[0361] Por analogía con el ejemplo 627 a partir de 6-[(1H-bencimidazol-2-il) (1-metilpiperidin-4-iloxi)metil]-2-fluoro-3-metilfenol (ejemplo 601) racémico. Análisis por HPLC: columna Chiralpak AD-H, 250x4,6 mm. La elución se realiza con una mezcla de heptano/isopropanol (90/10) que contiene dietilamina (0,1%) a un caudal de 1 ml/min. El enantiómero B tiene un tiempo de retención de 19,9 min.

Ejemplo 630: 6-[(1H-bencimidazol-2-il) (1-metilpiperidin-4-iloxi)metil]-2,3-difluorofenol enantiómero A

[0362] Por analogía con el ejemplo 626 a partir de 6-[(1H-bencimidazol-2-il) (1-metilpiperidin-4-iloxi)metil]-2,3-

difluorofenol racémico (ejemplo 625). Análisis por HPLC: columna Chiralpak AD-H, 250x4,6 mm. La elución se realiza con una mezcla de heptano/isopropanol (90/10) que contiene dietilamina (0,1%) a un caudal de 1 ml/min. El enantiómero A tiene un tiempo de retención de 13,4 min.

5 **Ejemplo 631:** 6-[(1H-bencimidazol-2-il) (1-metilpiperidin-4-iloxi)metil]-2,3-difluorofenol enantiómero B

10 **[0363]** Por analogía con el ejemplo 627 a partir de 6-[(1H-bencimidazol-2-il) (1-metilpiperidin-4-iloxi)metil]-2,3-difluorofenol racémico (ejemplo 625). Análisis por HPLC: columna Chiralpak AD-H, 250x4,6 mm. La elución se realiza con una mezcla de heptano/isopropanol (90/10) que contiene dietilamina (0,1%) a un caudal de 1 ml/min. El enantiómero B tiene un tiempo de retención de 15,3 min.

[0364] Otros ejemplos se pueden preparar de acuerdo con los métodos generales descritos:

Ejemplo	Producto	Métodos generales	Punto de fusión
442	5-{3-[(1H-bencimidazol-2-il) (1-metilpiperidin-4-iloxi) metil]-4-fluorofenil} pent-4-inilamina, dioxalato	194, 189, 425	139°C
453	3-{3-[benzotiazol-2-il(1-metilpiperidin-4-iloxi) metil]fenoxi} ciclopentilamina, oxalato	194, 423A, 258	91°C
454	2-[[3-(3-fluoropirrolidin-1-il) fenil](1-metilpiperidin-4-iloxi) metil] benzotiazol, oxalato	423B	103°C
462	5-{3-[(5-fluoro-1H-bencimidazol-2-il) (1-metilpirrolidin-3-ilmetoxi) metil]fenil} pent-4-inilamina, oxalato	194, 189, 449	200°C
464	2-[(3-bromofenil) (1-metilpirrolidin-3-ilmetoxi) metil]benzotiazol, oxalato (un epímero)	165C, 1A, 1B	68°C
465	2-[(3-bromofenil) (1-metilpirrolidin-3-ilmetoxi) metil]benzotiazol, oxalato (mezcla 50/50 de dos epímeros)	165C, 1A, 1B	68°C
466	2-[(1-metilpiperidin-4-iloxi) [3-(octahidrociclopenta[c]pirrol-5-iloxi) fenil]metil] benzotiazol, dioxalato	249, 258	70°C
467	(1-{3-[benzotiazol-2-il(1-metilpiperidin-4-iloxi) metil]fenil} pirrolidin-3-il) metilamina, dioxalato	249, 423B	216°C
470	4-{3-[(5,6-difluoro-1H-benzimidazol-2-il)(1-metilpiperidin-4-iloxi)metil]fenilsulfanil}butan-1-ol	150, 469	60°C
471	2-{3-[benzotiazol-2-il(1-metilpiperidin-4-iloxi)metil]fenil}octahidrociclopenta[c]pirrol-5-ilamina, dioxalato	194, 432A, 423B	126°C
475	2-[[3-(3-fluoropropoxi) fenil](1-metilpiperidin-4-iloxi) metil]-1H-bencimidazol, oxalato	272A, 272B	106°C
476	2-[[3-(2-fluoroetoxi) fenil](1-metilpiperidin-4-iloxi) metil]-1H-bencimidazol, oxalato	272A, 272B	136°C
477	4-{3-[benzotiazol-2-il(1-metilpiperidin-4-iloxi) metil]fenoxi} ciclohexilamina, oxalato	194, 432A, 258	95°C
480	6-{3-[(1-metil-1H-bencimidazol-2-il) (1-metilpiperidin-4-iloxi) metil]fenil}hex-5-inilamina, dioxalato	194, 189, 472	113°C
482	1-{3-[benzotiazol-2-il(1-metilpiperidin-4-iloxi) metil]fenil} pirrolidin-2-il-metilamina, oxalato	194, 432A, 423B	145°C
483	(1-{3-[benzotiazol-2-il(1-metilpiperidin-4-iloxi) metil]fenil} pirrolidin-3-il) (metil) amina, oxalato	249, 423B	115°C
484	(1-{3-[benzotiazol-2-il(1-metilpiperidin-4-iloxi) metil]fenil} pirrolidin-3-il) (dimetil) amina, oxalato	423B	106°C
485	2-[[3-(5-methylhexahidropirrol[3,4-c]pyrrol-2-yl)phenyl](1-methylpiperidin-	423B	131°C

ES 2 571 335 T3

	4-yloxy)methyl}benzothiazole, dioxalato		
486	2-[(2-fluoro-5-metoxifenil) (1-metilpiperidin-4-iloxi) metil]-1H-bencimidazol, oxalato	272A, 272B	105°C
487	3-[(1H-bencimidazol-2-il) (1-metilpiperidin-4-iloxi) metil]-4-fluorofenol, oxalato	272A, 272B	135°C
489	2-[[2-fluoro-5-(2-fluoroetoxi) fenil](1-metilpiperidin-4-iloxi) metil]-1H-bencimidazol, oxalato	272A, 272B	109°C
490	2-[(2-fluoro-5-metilfenil) (1-metilpiperidin-4-iloxi) metil]1H-bencimidazol, oxalato	272A, 272B	132°C
493	4-[3-[(1-metilpiperidin-4-iloxi)(5,6,7-trifluoro-1H-bencimidazol-2-il)metil]fenilsulfanil]butilamina, oxalato	305A, 305B, 481	110°C
495	4-[3-[(5,6-difluoro-1H-bencimidazol-2-il)(1-metilpiperidin-4-iloxi)metil]fenilsulfanil]butilamina, oxalato	305A, 305B, 469	180°C
500	6-(3-[[1-(2-etoxietil)-1H-bencimidazol-2-il](1-metilpiperidin-4-iloxi)metil]fenil)hex-5-inilamina, dioxalato	194, 189, 497	103°C
501	6-(3-[[1-(2-metoxietil)-1H-bencimidazol-2-il](1-metilpiperidin-4-iloxi)metil]fenil)hex-5-inilamina, dioxalato	194, 189, 497	109°C
508	2-[[3-(3-fluoropropilsulfanil) fenil](1-metilpiperidin-4-iloxi) metil]-1H-bencimidazol, dioxalato	150	85°C
509	5-fluoro-2-[(2-fluoro-5-trifluorometoxifenil) (1-metilpiperidin-4-iloxi) metil]-1H-bencimidazol, oxalato	272A, 272B	70°C
510	4,5,6-trifluoro-2-[(2-fluoro-5-trifluorometoxifenil)(1-metilpiperidin-4-iloxi)metil]-1H-bencimidazol	272A, 272B	75°C
511	5,6-difluoro-2-[(2-fluoro-5-trifluorometoxifenil)(1-metilpiperidin-4-iloxi)metil]-1H-bencimidazol	272A, 272B	79°C
522	2-[[2-fluoro-5-(2,2,2-trifluoroetoxi)fenil](1-metilpiperidin-4-iloxi)metil]-1H-bencimidazol	272A, 272B	204°C
523	2-[(2,6-difluoro-4-metilfenil) (1-metilpiperidin-4-iloxi) metil]-1H-benzimidazol	272A, 272B	211°C
524	2-[(2-cloro-5-trifluorometoxifenil) (1-metilpiperidin-4-iloxi) metil]-1H-bencimidazol, oxalato	272A, 272B	107°C
526	2-[(2-fluoro-5-trifluorometoxifenil) (1-metilpiperidin-4-iloxi) metil]benzotiazol, oxalato	272A, 1B	95°C
527	2-[(4-cloro-2,6-difluorofenil) (1-metilpiperidin-4-iloxi) metil]-1H-benzimidazol	272A, 272B	195°C
529	7-fluoro-2-[(2-fluoro-5-trifluorometoxifenil) (1-metilpiperidin-4-iloxi) metil]-1H-bencimidazol, oxalato	165C, 165A	135°C
531	2-[(2,6-difluoro-4-metilfenil) (1-metilpiperidin-4-iloxi) metil]benzotiazol, oxalato	272A, 168B	125°C
532	2-[(4-cloro-2,6-difluorofenil) (1-metilpiperidin-4-iloxi) metil]benzotiazol, oxalato	272A, 1B	158°C
535	2-[(3-etoxi-2,6-difluorofenil) (1-metilpiperidin-4-iloxi) metil]-1H-benzimidazol	534	130°C
536	2-[(2,6-difluoro-4-metilfenil) (1-metilpiperidin-4-iloxi) metil]benzoxazol, oxalato	525	114°C

537	2-[(1-metilpiperidin-4-iloxi) (4-trifluorometilfenil) metil]-1H-benzimidazol	272A, 272B	86°C
540	2-[(2-fluoro-4-trifluorometilfenil) (1-metilpiperidin-4-iloxi) metil]-1H-benzimidazol	272A, 272B	91°C
541	2-[(2,4-dimetilfenil) (1-metilpiperidin-4-iloxi) metil]-1H-benzimidazol	272A, 272B	120°C
542	2-[(3-metoxifenil) (1-metilpiperidin-4-iloxi) metil]-1H-benzimidazol	272A, 272B	83°C
543	2-[croman-7-ilo (1-metilpiperidin-4-iloxi) metil]-1H benzimidazol	272A, 272B	128°C
545	2-[(2-fluoro-4-metilfenil) (1-metilpiperidin-4-iloxi) metil]benzoxazol, oxalato	525	110°C
547	2-[(3,5 bis-trifluorometil-fenil) (1-metilpiperidin-4-iloxi) metil]-1H-benzimidazol, oxalato	272A, 272B	130°C
548	5-fluoro-2-[(2-fluoro-4-metilfenil) (1-metilpiperidin-4-iloxi) metil]-1H-benzimidazol	272A,272B	90°C
551	2-[(2,3-difluoro-4-metilfenil) (1-metilpiperidin-4-iloxi) metil]-1H-benzimidazol	272A,272B	80°C
552	2-[(3-cloro-4-metilfenil) (1-metilpiperidin-4-iloxi) metil]-1H-benzimidazol	272A,272B	86°C
553	2-[(2-fluoro-5-trifluorometoxifenil) (1-metilpiperidin-4-iloxi) metil]bencimidazol-1-carboxilato de etilo, oxalato	549	118°C
554	2-[(3-fluoro-4-metilfenil) (1-metilpiperidin-4-iloxi) metil]-1H-benzimidazol	272A,272B	92°C
555	2-[(5-bromo-2-fluorofenil) (1-metilpiperidin-4-iloxi) metil]-1H-benzimidazol	272A,272B	232°C
557	6-{3-[(1H-benzimidazol-2-il) (1-metilpiperidin-4-iloxi) metil]-4-fluorofenil}hex-5-inilamina, oxalato	194, 189, 555	195°C
558	5-{4-fluoro-3-[(5-fluoro-1H-benzimidazol-2-il)(1-metilpiperidin-4-iloxi)metil]fenil}pent-4-inilamina	194, 189, 272A,272B	90°C
560	(5-{3-[(1H-benzimidazol-2-il)(1-metilpiperidin-4-iloxi)metil]-4-fluorofenil}pent-4-inil)carbamato de etilo	549, 442	87°C
569	2-[(1H-benzimidazol-2-il) (1-metilpiperidin-4-iloxi) metil]-4-clorofenol	272A, 561B	185°C
570	(5-{4-fluoro-3-[(5-fluoro-1H-benzimidazol-2-il)(1-metilpiperidin-4-iloxi)metil]fenil}pent-4-inil)carbamato de etilo	189, 272A, 272B	95°C
571	2-[(1H-benzimidazol-2-il) (1-metilpiperidin-4-iloxi) metil]-4-trifluorometoxifenol	272A, 561B	132°C
572	2-[(1H-benzimidazol-2-il) (1-metilpiperidin-4-iloxi) metil]-4-fluorofenol	272A, 561B	142°C
573	2-[(1H-benzimidazol-2-il) (1-metilpiperidin-4-iloxi) metil]-4-metoxifenol	1A, 561B	146°C
574	2-[(1H-benzimidazol-2-il) (1-metilpiperidin-4-iloxi) metil]-5-metilfenol	1A, 561B	145°C
575	2-[(1H-benzimidazol-2-il) (1-metilpiperidin-4-iloxi) metil]-4-bromofenol	272A, 561B	145°C
576	2-[(1H-benzimidazol-2-il) (1-metilpiperidin-4-iloxi) metil]-4-etoxifenol	272A, 561B	213°C
577	2-[(1H-indol-7-il) (1-metilpiperidin-4-iloxi) metil]-1H-benzimidazol	550A, 1A, 272B	110°C
579	2-[(1H-benzimidazol-2-il) (1-metilpiperidin-4-iloxi) metil]-4,6-difluorofenol	272A, 561B	142°C
580	2-[(1H-benzimidazol-2-il) (1-metilpiperidin-4-iloxi) metil]-4,6-diclorofenol	272A, 561B	161°C

ES 2 571 335 T3

581	2-[(1H-bencimidazol-2-il) (1-metilpiperidin-4-iloxi) metil]-6-fluorofenol	578	145°C
582	2-[(1H-bencimidazol-2-il) (1-metilpiperidin-4-iloxi) metil]-3-fluorofenol	578	129°C
583	2-[(1H-bencimidazol-2-il) (1-metilpiperidin-4-iloxi) metil]-4,5-difluorofenol	272A, 561B	198°C
584	2-[(1H-bencimidazol-2-il) (1-metilpiperidin-4-iloxi) metil]-5-fluorofenol	578	140°C
585	2-[(1H-bencimidazol-2-il) (1-metilpiperidin-4-iloxi) metil]-5-clorofenol	578	142°C
586	2-[(1H-bencimidazol-2-il) (1-metilpiperidin-4-iloxi) metil]-6-metilfenol	578	111°C
587	2-[(1H-bencimidazol-2-il) (1-metilpiperidin-4-iloxi) metil]-4-metilsulfanilfenol	578	138°C
588	2-[(1H-bencimidazol-2-il) (1-metilpiperidin-4-iloxi) metil]-4-etilsulfanilfenol	578	116°C
589	3-[(1H-bencimidazol-2-il) (1-metilpiperidin-4-iloxi) metil]bifenil-4-ol	578	140°C
590	2-[(1H-bencimidazol-2-il) (1-metilpiperidin-4-iloxi) metil]-4-terc-butilfenol	272A, 561B	139°C
591	2-[(1H-bencimidazol-2-il) (1-metilpiperidin-4-iloxi) metil]-4-propilfenol	578	120°C
592	2-[(1H-bencimidazol-2-il) (1-metilpiperidin-4-iloxi) metil]-6-metoxifenol	578	112°C
593	2-[(1H-bencimidazol-2-il) (1-metilpiperidin-4-iloxi) metil]-3-fluoro-5-metilfenol	578	136°C
5594	2-[(1H-bencimidazol-2-il) (1-metilpiperidin-4-iloxi) metil]-3-clorofenol	272A, 561B	145°C
595	2-[(1H-bencimidazol-2-il) (1-metilpiperidin-4-iloxi) metil]-6-fluoro-4-metilfenol	272A, 561B	144°C
596	2-[(1H-bencimidazol-2-il) (1-metilpiperidin-4-iloxi) metil]-4-benzilfenol	272A, 561B	120°C
598	2-[(1H-bencimidazol-2-il) (1-metilpiperidin-4-iloxi) metil]-4-trifluorometilfenol	578	135°C
599	2-[(1H-bencimidazol-2-il) (1-metilpiperidin-4-iloxi) metil]-4-cloro-6-fluorofenol	272A, 561B	146°C
600	2-[(1H-bencimidazol-2-il) (1-metilpiperidin-4-iloxi) metil]-5-fluoro-3-metilfenol	272A, 561B	146°C
601	6-[(1H-bencimidazol-2-il) (1-metilpiperidin-4-iloxi) metil]-2-fluoro-3-metilfenol	272A, 561B	148°C
602	6-[(1H-bencimidazol-2-il) (1-metilpiperidin-4-iloxi) metil]indan-5-ol	578	152°C
603	2-[(1H-bencimidazol-2-il) (1-metilpiperidin-4-iloxi) metil]-4-propoxifenol	578	120°C
604	2-[(1H-bencimidazol-2-il) (1-metilpiperidin-4-iloxi) metil]-4-(1-metil-1-feniletil) fenol	272A, 561B	130°C
605	2-[(1H-bencimidazol-2-il) (1-metilpiperidin-4-iloxi) metil]-4-(2-fluoroetoxi) fenol	578	222°C
606	2-[(1H-bencimidazol-2-il) (1-metilpiperidin-4-iloxi) metil]-4-(3-fluoropropoxi) fenol	578	114°C
607	2-[(1H-bencimidazol-2-il) (1-metilpiperidin-4-iloxi) metil]-4-fluoro-6-metilfenol	272A, 561B	111°C
608	2-[(1H-bencimidazol-2-il) (1-metilpiperidin-4-iloxi) metil]-6-fluoro-4-metoxifenol	272A, 561B	132°C
609	2-[(1H-bencimidazol-2-il) (1-metilpiperidin-4-iloxi) metil]-4-fenoxifenol	578	140°C
610	2-[(1H-bencimidazol-2-il) (1-metilpiperidin-4-iloxi) metil]-4-fluoro-6-metoxifenol	578	108°C
611	2-[(1H-bencimidazol-2-il) (1-metilpiperidin-4-iloxi) metil]-4,5-dimetilfenol	578	139°C
612	2-[(1H-bencimidazol-2-il) (1-metilpiperidin-4-iloxi) metil]-4-(3-fluoropropilsulfanil) fenol	578	128°C

613	2-[(1H-bencimidazol-2-il) (1-metilpiperidin-4-iloxi) metil]-4-fluoro-5-metilfenol	1A, 561B	102°C
614	2-[(1H-bencimidazol-2-il) (1-metilpiperidin-4-iloxi)metil]-4-(2-fluoroetilsulfanil) fenol	578	127°C
615	3-[(1H-bencimidazol-2-il) (1-metilpiperidin-4-iloxi) metil]-2-hidroxibifenilo	578	129°C
616	2-[(1H-bencimidazol-2-il) (1-metilpiperidin-4-iloxi) metil]-6-etilfenol	578	105°C
617	2-[(1H-bencimidazol-2-il) (1-metilpiperidin-4-iloxi) metil]-5-trifluorometilfenol	272A, 561B	144°C
618	2-[(1H-bencimidazol-2-il) (1-metilpiperidin-4-iloxi) metil]-4-hidroxifenol	1A, 561B	189°C
619	2-[(1H-bencimidazol-2-il) (1-metilpiperidin-4-iloxi) metil]-5,6,7,8-tetrahidro-1-naftol	578	125°C
620	2-[(1H-bencimidazol-2-il) (1-metilpiperidin-4-iloxi) metil]-6-trifluorometoxifenol	578	126°C
621	2-[(1H-bencimidazol-2-il) (1-metilpiperidin-4-iloxi) metil]-5-trifluorometoxifenol	578	133°C
622	6-[(1H-bencimidazol-2-il) (1-metilpiperidin-4-iloxi) metil]-2-fluoro-3,4-dimetilfenol	578	163°C
623	6-[(1H-bencimidazol-2-il) (1-metilpiperidin-4-iloxi) metil]-3-fluoro-2-metilfenol	578	97°C
624	6-[(1H-bencimidazol-2-il) (1-metilpiperidin-4-iloxi) metil]-2,4-difluoro-3-metilfenol	578	146°C
625	6-[(1H-bencimidazol-2-il) (1-metilpiperidin-4-iloxi) metil]-2,3-difluorofenol	578	184°C

[0365] Otros ejemplos se pueden preparar de acuerdo con los métodos generales descritos:

Ejemplo	Producto	Métodos generales	TLC
450	(1- {3-[bencimidazol-2-il(1-metilpiperidin - 4-iloxi)metil]fenil}azetidín-3-il) dimetilamina, oxalato	165C, 249, 423B	0,22(A)
452	1-{3-[(1H-bencimidazol-2-il)(1-metilpiperidin-4-iloxi)metil]fenil} pirrolidin-3-ol, oxalato	423B	0,18(D)
461	2-[(1-metilpiperidin-4-iloxi)[3- (pirrolidin-3-iloxi)fenil]metil]-1H-bencimidazol, dioxalato	272A, 272B, 258	0,04(D)
496	2-[(5-cloro-2-fluorofenil)(1-metilpiperidin-4-iloxi)metil]-1H-bencimidazol, oxalato	272A, 272B	0,14(B)
498	2-[(2-fluoro-5-trifluorometilfenil)(1-metilpiperidin-4-iloxi)metil]-1H-bencimidazol, oxalato	272A, 272B	0,25(A)
503	6-{3-[(1-etil-1H-bencimidazol-2-il)(1-metilpiperidin-4-iloxi)metil]fenil}hex-5-inilamina, oxalato	194, 189, 472	0,08€
504	2-[(2-fluoro-5-metoxifenil)(1-metilpirrolidin-3-ilmetoxi)metil]-1H-bencimidazol, oxalato	165C, 449A	0,33€
517	2-[(1-metilpiperidin-4-iloxi)(3-trifluorometilsulfanilfenil)metil]-1H-bencimidazol, oxalato	272A, 272B	0,36(A)
518	2-[(4-fluoro-3-trifluorometoxifenil)(1-metilpiperidin-4-iloxi)metil]-1H-bencimidazol, oxalato	272A, 272B	0,32(A)
519	2-[(2-fluoro-5-propoxifenil)(1-metilpiperidin-4-iloxi)metil]-1H-bencimidazol, oxalato	272A, 272B	0,33(A)
597	4-[(1H-bencimidazol-2-il)(1-metilpiperidin-4-iloxi) metil]fenol	578	0,20(A)
Eluyente A: CH ₂ Cl ₂ /MeOH/NH ₄ OH 90 /10/0,5 Eluyente B: CH ₂ Cl ₂ /MeOH/NH ₄ OH 95/5/0,5			

Eluyente C: CH₂Cl₂/MeOH 90/10
 Eluyente D: CH₂Cl₂/MeOH/NH₄OH 90/10/1
 Eluyente E: CH₂Cl₂/MeOH/NH₄OH 80/20/0,5

[0366] Otros ejemplos se pueden preparar de acuerdo con los métodos generales descritos:

Ejemplo	Producto	Métodos generales
491	2-[[3-(3,3-difluoropirrolidin-1-il) fenil](1-metilpiperidin-4-iloxi) metil]-1H-bencimidazol, dioxalato	272A, 272B
¹ H RMN de la base (CDCl ₃): 9,90 (sl, 1H), 7,69 (sl, 1H), 7,18 (m, 3H), 6,86 (d, 1H), 6,64 (s, 1H), 6,43 (d, 1H), 5,80 (s, 1H), 3,65-3,35 (m, 5H), 2,67 (m, 2H), 2,38 (m, 3H), 2,22 (s, 3H), 2,20-1,60 (m, 5H)		
492	2-[[3-(5-fluorohexahidrociclopenta[c]pirrol-2-il)fenil](1-metilpiperidin-4-iloxi)metil]benzotiazol, dioxalato	423B
¹ H RMN de la base (CDCl ₃): 7,96 (d, 1H), 7,85 (d, 1H), 7,15-7,50 (m, 3H), 6,90 (d, 1H), 6,80 (s, 1H), 6,57 (d, 1H), 5,85 (s, 1H), 5,25 (d, 1H), 3,66 (m, 1H), 3,33 (m, 2H), 3,17 (m, 2H), 3,00 (m, 2H), 2,73 (m, 2H), 2,30 (s, 3H), 2,40-1,60 (m, 10H).		
451	6-{3-[(1H-bencimidazol-2-il) (1-metilpiperidin-4-iloxi)metil]fenilsulfanil}hexilamina, oxalato	432,150
¹ H RMN (base): 7,65-7,48 (m, 2H), 7,43 (s, 1H), 7,30 a 7,15 (m, 5H), 5,85 (s, 1H), 3,60-3,45 (m, 1H), 2,86 (t, 2H, J = 7,1 Hz), 2,78-2,60 (m, 4H), 2,23 (s, 3H), 2,18-1,50 (m, 10H), 1,50-1,20 (m, 2H).		
457	5-{3-[(1H-bencimidazol-2-il)(1-metilpiperidin-4-iloxi)metil]fenilsulfanilmetil}oxazolidin-2-ona	359B
pf = 109°C		
458	N-(6-{3-[(1H-bencimidazol-2-il) (1-metilpiperidin-4-iloxi) metil]fenilsulfanil} hexil) guanidina, diclorhidrato	278, 432, 150
¹ H RMN (DMSO-d ₆): 7,65-7,48 (m, 2H), 7,43 (s, 1H), 7,30-7,15 (m, 5H), 5,85 (s, 1H), 3,60-3,45 (m, 1H), 2,86 (t, 2H, J = 7,1 Hz), 2,78-2,60 (m, 4H), 2,23 (m, 3H), 2,18-1,50 (m, 10H), 1,50-1,20 (m, 2H).		
473	4-{3-[(1H-bencimidazol-2-il) (1-metilpiperidin-4-iloxi) metil]fenilsulfanil} but-2-enilamina	437B, 359B
MS, [M+H] ⁺ = 423,2		
474	4-{3-[(1H-bencimidazol-2-il) (1-metilpiperidin-4-iloxi)metil]fenilsulfanil}but-2-enilamina, oxalato	437B, 359B
478	N-(2-{3-[(1H-benzimidazol-2-yl)(1-metilpiperidin-4-iloxi)metil]fenilsulfanil}etil)-N-isobutirilguanidina	401
MS, [M+H] ⁺ = 509,2; [M+Na] ⁺ = 531,1		
488	3-{3-[(1H-bencimidazol-2-il) (1-metilpiperidin-4-iloxi)metil]fenil}alilamina	437B, 53
pf = 183°C; MS, [M+H] ⁺ = 377,3; [M+Na] ⁺ = 399,1		
494	cis-2-{3-[(1H-benzimidazol-2-il)(1-metilpiperidin-4-iloxi)metil]fenilsulfanilmetil}ciclopropilmetilamina	437B, 359B
pf = 99°C; MS, [M+H] ⁺ = 437,1; [M+Na] ⁺ = 459,2		
499	N-(3-{3-[(1H-bencimidazol-2-il) (1-metilpiperidin-4-iloxi) metil]fenil}alil)guanidina, triclorhidrato	278, 437B, 359B
MS, [M+H] ⁺ = 419,2; [M+Na] ⁺ = 441,3		
502	2-[(azetidín-3-ilmetoxi) (3-bromofenil) metil]-1H-benzimidazol	210, 165D, E
pf = 104°C		
506	2-[(3-bromofenil) (1-metilazetidín-3-ilmetoxi) metil]-1H-benzimidazol	165C, 437B, 210, 165D, E
MS, ⁷⁹ Br [M+H] ⁺ = 386,1; [M+Na] ⁺ = 408,0; MS, ⁸⁰ Br [M+H] ⁺ = 388,0; [M+Na] ⁺ = 410,0		
512	2-[(2,6-difluorofenil) (1-metilpiperidin-4-iloxi) metil]-1H-benzimidazol	272A, 1B
pf = 210°C		
513	2-[(2-fluoro-4-metilfenil) (1-metilpiperidin-4-iloxi) metil]-1H-benzimidazol	272A, 1B
pf = 85°C		
514	2-[(5-etilsulfanil-2 fluorofenil) (1-metilpiperidin-4-iloxi) metil]-1H-benzimidazol	150, 272A, 1B
pf = 90°C		
515	2-[(azetidín-3-ilmetoxi) (2-fluoro-5-trifluorometoxifenil) metil]-1H-bencimidazol, oxalato	165B, A, D, E
¹ H RMN (base): 7,57-7,62 (m, 2H), 7,38-7,52 (m, 1H), 7,25 a 7,11 (m, 4H), 6,07 (s, 1H), 3,99-3,90 (m, 2H), 3,80-3,74 (m, 2H), 3,64-3,51 (m, 2H), 2,88-3,00 (m, 1H).		
516	2-[(2-fluoro-5-trifluorometoxifenil) (1-metilazetidín-3-	165C, B, A, D, E

	ilmetoxi metil]-1H-benzimidazol, oxalato	
	¹ H RMN (base): 7,65-7,48 (m, 2H), 7,38-7,33 (m, 1H), 7,25-7,10 (m, 4H), 6,04 (s, 1H), 3,89-3,70 (m, 2H), 3,44-3,48 (m, 1H), 3,32-3,38 (m, 3H), 2,52-2,76 (m, 1H), 2,44 (m, 3H)	
520	2-[(3-etilsulfanil-2,6-difluorofenil) (1-metilpiperidin-4-iloxi) metil]-1H-benzimidazol	150, 272A, 1B
pf = 150°C		
521	2-[(2,2-difluorobenzo [1,3]dioxol-5-il) (1-metilpiperidin-4-iloxi) metil]-1H-benzimidazol	272A, 1B
MS, [M+H] ⁺ = 402,1		
538	2-[(piperidin-4-iloxi) tiofen-3-ilmetil]-1H-benzimidazol	165B, A, D, E
	¹ H RMN: 9,50 (sl, 1H), 7,75 (sl, 1H), 7,48 (sl, 1H), 7,38-7,22 (m, 5H), 7,12 a 7,05 (m, 1H), 5,98 (s, 1H), 3,75-3,60 (m, 1H), 3,20 a 3,5 (m, 2H), 2,72-2,55 (m, 2H), 2,10-1,85 (m, 2H), 1,70-1,45 (m, 2H)	
539	2-[(1-metilpiperidin-4-iloxi) tiofen-3-ilmetil]-1H-benzimidazol	165C, B, A, D, E
MS, [M+H] ⁺ = 328,03		
544	2-[(piperidin-4-iloxi) tiofen-2-ilmetil]-1H-benzimidazol	165B, A, D, E
pf = 185°C		
546	2-[(1-metilpiperidin-4-iloxi) tiofen-2-ilmetil]-1H-benzimidazol	165C, B, A, D, E
pf = 85°C		

Preparación de materiales de partida

- 5 **[0367]** Los salicaldehídos se pueden preparar a partir de los fenoles correspondientes de acuerdo con los procedimientos siguientes (no exhaustivos):
- con paraformaldehído, cloruro de magnesio y trietilamina según J. Med. Chem., 2006, 49 (26), pp 7731-7739.
 - protección del fenol con un grupo tetrahidropirano (THP) seguido de metalación y la adición de dimetilformamida y la desprotección final de THP de acuerdo con WO2009/089057
 - con el procedimiento de Reimer-Tiemann. Org. React. 1982, 28, 2)
 - 10 - con hexametilentetramina (reacción de Duff, Organic Syntheses Coll Vol 10, p.96; Vol. 75, p.1)

Datos biológicos

Evaluación *in vitro* de los compuestos

- 15 · Preparación de membrana

[0368] Las células SH-SY5Y que expresan de forma estable el receptor H4 humano se cultivan hasta sub-confluencia y se centrifugan a 300 g 15 minutos a 4°C. Los gránulos se resuspenden en tampón I Tris-HCl 50 mM, MgCl₂ 10 mM, NaCl 140 mM, pH 7,4, complementado por leupeptina 10 µg/ml, fluoruro de fenil metil sulfonilo (PMSF) 0,1 mM, aprotinina 2 µg/ml y pepstatina 2 µM (o una dilución 1/50 de una mezcla de inhibidores de la proteasa). La suspensión obtenida se agita suavemente y se somete a una presión mecánica 25-26xg ejercida a través de una jeringa. El lisado celular se centrifuga a 300 g 15 minutos a 4°C a fin de eliminar núcleo y restos celulares. El sobrenadante obtenido se centrifuga a 48.000 g durante 30 minutos a 4°C. El sedimento final se resuspende en tampón I con un homogeneizador Potter. Las alícuotas se congelan en nitrógeno líquido y se almacenan hasta su uso a -80°C. El contenido de proteína se mide por el método de Bradford.

- Unión a GTPγ [³⁵S]

30 **[0369]** Las membranas descongeladas se diluyen a una concentración final de 5 µg/180 µl/pocillo en tampón I complementado con GDP 10 µM y se distribuyen en microplacas de poliestireno de 96 pocillos. Se añade ligando marcado con GTPγ [³⁵S] (0,2 a 0,3 nM) durante 30 minutos adicionales. Después de la transferencia en una microplaca Millipore GF/C HTS®, la filtración de la mezcla reaccional es seguida por un lavado de tres veces con 250 µl para detener la reacción.

35 **[0370]** La radiactividad unida al filtro se mide en un contador de centelleo líquido Microbeta TRILUX® con 50 µl de líquido de centelleo.

40 **[0371]** La actividad de unión dependiente de GTPγ [³⁵S] se determina *in vitro* para histamina, Imetit, R(-)-alfa-metil-histamina y todos nuestros compuestos.

[0372] Los compuestos también pueden ser probarse contra la histamina o Imetit para evaluar su potencial antagonista. Los resultados se expresan con los valores de K_i y CI50.

· Preparación de membranas

5 [0373] Las células CHO que expresan de forma estable el receptor H4 humano se cultivaron hasta sub-confluencia y se centrifugan a 300 g 15 minutos a 4°C. Los gránulos se resuspendieron en tampón I Tris-HCl 50 mM, MgCl₂ 10 mM, NaCl 140 mM, pH 7,4, complementado con una dilución 1/50 de una mezcla de inhibidores de proteasa. La suspensión obtenida se agita suavemente y se somete a una presión mecánica 25-26xg ejercida a través de una jeringa. El lisado celular se centrifuga a 300 g 15 minutos a 4°C a fin de eliminar núcleo y restos celulares. El sobrenadante obtenido se centrifuga a 48.000 g durante 30 minutos a 4°C. El sedimento final se resuspende en 10 tampón I con un homogeneizador Potter. Las alícuotas se congelan en nitrógeno líquido y se almacenan hasta su uso a -80°C. El contenido de proteína se mide por el método de Bradford.

· Unión a [³H]histamina

15 [0374] Las membranas descongeladas se diluyeron a una concentración final de 20 µg/180 µl/pocillo en un tampón de unión que contiene 50 mM Tris/HCl, 0,5 mM EDTA, pH 7,4 y se distribuyeron en microplaca de poliestireno de 96 pocillos. Se añade ligando marcado con [³H]histamina (10-15 nM) durante 60 minutos con los compuestos a temperatura ambiente bajo agitación continua. La unión no específica se estimó en presencia de 10 µM de BP1.2404 (JNJ 7.777.120). La reacción se terminó por filtración a través de filtros GF/B prehumedecidos 2 horas a 4°C en polietilimina al 1%. Los filtros se lavaron 3 veces con 250 µl de tampón de unión de incubación enfriado con hielo.

20 [0375] La radiactividad unida al filtro se midió en un contador de centelleo líquido Microbeta TRILUX® con 50 µl de líquido de centelleo.

25 [0376] La unión a hH4 investigada por uso de [³H]histamina produce una Bmax ~ 1 pmol/mg prot y una Kd ~ 9 nM.

[0377] Los racematos descritos anteriormente en el presente documento han sido evaluados en el ensayo GTPγ [³⁵S] o en el ensayo de unión a [³H]histamina y se han encontrado que eran activos con una Ki o CI50 por debajo de 1000 nM.

30

35

40

45

50

55

60

65

ES 2 571 335 T3

	Ejemplo	Actividad	Ejemplo	Actividad	Ejemplo	Actividad
	1	B	36	B	71	B
5	2	A	37	A	73	B
	3	B	38	B	74	B
	4	A	39	B	75	C
10	5	B	40	C	76	B
	6	B	41	C	77	B
	7	B	42	C	78	B
	8	C	43	B	79	B
15	9	C	44	A	80	B
	10	C	45	C	81	B
	11	C	46	B	82	B
20	12	B	47	C	83	B
	13	B	48	B	84	A
	14	A	49	A	85	B
	15	B	50	C	86	B
25	16	C	51	C	87	B
	17	A	52	A	88	C
	18	B	53	B	89	B
	19	B	54	B	90	B
30	20	B	55	C	91	C
	21	B	56	B	92	B
	22	C	57	C	93	B
35	23	C	58	B	94	C
	24	A	59	C	95	C
	25	C	60	C	96	B
	26	C	61	C	97	B
40	27	C	62	C	98	B
	28	B	63	B	99	B
	29	A	64	A	100	B
45	30	B	65	C	101	C
	31	C	66	A	102	C
	32	B	67	C	103	B
	33	B	68	B	104	C
50	34	B	69	C	105	C
	35	A	70	B	106	B

55

60

65

ES 2 571 335 T3

	Ejemplo	Actividad	Ejemplo	Actividad	Ejemplo	Actividad
	107	C	160	C	213	B
	108	B	161	C	214	B
5	109	B	162	C	215	B
	110	B	163	C	216	B
	111	C	164	B	217	B
	112	A	165	B	218	C
10	113	C	166	C	219	A
	114	B	167	C	220	C
	115	B	168	B	221	B
	116	B	169	A	222	B
15	117	C	170	B	223	B
	118	C	171	C	224	B
	119	B	172	B	225	B
	120	A	173	B	226	B
20	121	B	174	B	227	C
	122	B	175	B	228	C
	123	A	176	C	229	C
	124	C	177	B	231	B
25	125	C	178	B	232	A
	126	B	179	B	233	B
	127	B	180	C	234	B
	128	B	181	C	235	A
	129	C	182	C	236	B
30	130	B	183	B	237	B
	131	B	184	B	238	A
	132	B	185	C	239	A
	133	B	186	A	240	B
35	134	B	187	C	241	B
	135	B	188	C	242	A
	136	B	189	B	243	B
	137	B	190	B	244	B
40	138	B	191	B	245	B
	139	C	192	B	246	B
	140	B	193	B	247	B
	141	B	194	B	248	B
45	142	B	195	B	249	B
	143	B	196	C	250	B
	144	C	197	C	251	A
	145	B	198	C	252	A
50	146	B	199	B	253	C
	147	B	200	B	254	C
	148	B	201	C	255	C
	149	C	202	C	256	C
55	150	B	203	A	257	A
	151	B	204	B	258	B
	152	C	205	A	259	B
	153	C	206	B	260	C
	154	B	207	A	261	B
60	155	B	208	B	262	B
	156	C	209	B	263	A
	157	B	210	A	264	B
	158	C	211	B	265	B
65	159	C	212	A	266	B

ES 2 571 335 T3

	Ejemplo	Actividad	Ejemplo	Actividad	Ejemplo	Actividad
	267	C	320	C	374	C
5	268	B	321	C	375	A
	269	C	322	A	376	A
	270	A	323	A	377	B
	271	C	324	B	378	A
10	272	A	325	C	379	A
	273	A	326	C	380	B
	274	B	327	B	381	C
	275	B	328	C	382	C
15	276	C	330	B	383	B
	277	B	331	B	384	B
	278	C	332	A	385	B
	279	A	333	B	386	C
20	280	B	334	B	387	C
	281	A	335	B	388	A
	282	A	336	B	389	B
	283	C	337	C	390	C
25	284	B	338	B	391	A
	285	A	339	B	392	A
	286	B	340	C	393	C
	287	C	341	B	394	A
30	288	A	342	B	395	B
	289	C	343	B	396	A
	290	B	344	B	397	B
	291	B	345	B	398	B
35	292	B	346	B	399	B
	293	B	347	A	400	C
	294	C	348	A	401	B
	295	B	349	B	402	B
40	296	B	350	A	403	B
	297	B	351	A	404	B
	298	A	352	B	405	B
	299	A	353	B	406	C
45	300	B	354	C	407	C
	301	C	355	B	408	B
	302	C	356	A	409	B
	303	B	357	B	410	B
	304	C	358	C	411	A
50	305	C	359	C	412	A
	306	B	360	A	413	B
	307	A	361	A	414	B
	308	B	362	A	415	B
55	309	B	363	B	416	B
	310	B	364	A	417	A
	311	B	365	B	418	C
	312	B	366	C	419	A
60	313	B	367	B	421	C
	314	C	368	C	422	C
	315	A	369	A	423	B
	316	B	370	A	424	B
	317	A	371	C	425	C
65	318	C	372	C	426	B
	319	C	373	C	427	B

ES 2 571 335 T3

	Ejemplo	Actividad	Ejemplo	Actividad	Ejemplo	Actividad
	428	B	483	B	536	C
5	429	B	484	C	537	A
	430	C	485	A	538	A
	431	C	486	C	539	B
	433	C	487	C	540	B
10	435	C	488	A	541	C
	436	C	489	C	542	C
	437	C	490	B	543	C
	438	C	491	A	544	A
15	439	C	492	A	545	B
	440	C	493	C	546	B
	441	C	494	C	547	A
	442	C	495	C	548	C
	443	C	496	B	549	A
20	444	B	497	A	550	C
	445	B	498	B	551	B
	446	B	499	C	552	B
	447	A	500	B	553	A
25	448	B	501	B	554	B
	449	C	502	A	555	C
	450	A	503	B	556	C
	451	B	504	C	557	C
30	452	B	505	A	558	C
	453	C	506	B	559	C
	454	C	507	C	560	B
	455	C	508	C	561	C
35	456	A	509	C	562	C
	457	C	510	B	563	B
	458	B	511	B	564	C
	459	C	512	C	565	B
40	460	A	513	C	566	C
	461	B	514	C	567	B
	462	B	515	A	568	C
	463	A	516	B	569	C
45	464	C	517	C	570	B
	465	C	518	A	571	C
	466	C	519	C	572	C
	467	C	520	B	573	B
50	468	B	521	A	574	C
	469	A	522	C	575	C
	470	B	523	C	576	C
	471	B	524	B	577	B
55	472	B	525	B	578	C
	473	C	526	C	579	A
	474	C	527	C	580	A
	475	B	528	B	581	C
60	476	C	529	B	582	C
	477	A	530	A	583	B
	478	B	531	C	584	C
	479	C	532	B	585	C
	480	B	533	C	586	C
65	481	A	534	B	587	C
	482	C	535	B	588	C

ES 2 571 335 T3

	Ejemplo	Actividad	Ejemplo	Actividad	Ejemplo	Actividad
	589	A	602	B	615	B
5	590	A	603	B	616	C
	591	B	604	B	617	C
	592	B	605	C	618	C
10	593	C	606	B	619	B
	594	C	607	A	620	C
	595	B	608	B	621	C
	596	C	609	B	622	B
15	597	A	610	A	623	C
	598	B	611	C	624	C
	599	B	612	C	625	C
	600	C	613	C	627	C
20	601	C	614	C		

A: Ki o IC50 <1000nM

25 B: Ki o IC50 <300nM

C: Ki o IC50 <30nM

30

35

40

45

50

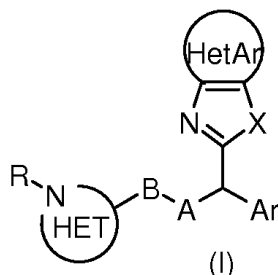
55

60

65

REIVINDICACIONES

1. Compuesto de fórmula (I):



en la que:

X representa NR', S u O;

HetAr representa un fenilo o heteroarilo, opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de halógeno, OR'', alquilo, ciano, NR''R''', -COR'', -COOR'', -CONR''R''', arilo, alquilarilo;

R representa un alquilo inferior o H

R' representa H, alquilo inferior, alcoxialquilo o alcoxicarbonilo;

R'', R''' idénticos o diferentes representan independientemente H o alquilo;

HET representa un heterociclo monocíclico no aromático que contiene al menos un átomo de nitrógeno, que está unido a R;

B representa un enlace sencillo o un grupo -CH₂-;

A representa O, NH o S;

Ar es un aromático monocíclico o policíclico o un heteroaromático monocíclico o policíclico que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más de:

· halo; azido; ciano; hidroxilo; nitro;

· alquilo; alcoxi; alquilsulfanilo; alquilenilo; alquinilo; alqueniolo; alqueniolo; alqueniolsulfanilo; alquiniolsulfanilo; cicloalcoxi; cicloalquilalquilo;

cuya parte alquilo, alqueniolo, alquinilo o cicloalquilo puede estar sustituido con uno o más de halo, hidroxilo, polihidroxilo, alcoxi, hidroxialcoxi, ciano, amino, aminoalquilo, alquilamino, dialquilamino, aminoalquilamino, aminoalquilaminocarbonilo, alcoxicarbonilamino, diarilmetilimino (donde arilo está opcionalmente sustituido con uno o más de hidroxilo o halo), cicloalqueniolo (donde cicloalqueniolo está opcionalmente sustituido con uno o más de alquilo, OH), alquilsulfanilo, alquilsulfenilo, alquilsulfonilo, cicloalquilo, policicloalquilo, cicloalqueniolo, policicloalqueniolo, guanidino, alquilcarbonilguanidino, acilguanidino, cianoguanidino, alcoxicarbonilguanidino, alcoxicarbonilo, alcoxicarbonilalquilamino, alcoxicarbonilalquilocicloalquilo, alcoxicarbonilheterociclilo, aminocarbonilo, alquilaminocarbonilo, alquilcarbonilo, alquilcarbonilalcoxi, ariloxi, arilsulfanilo, arilsulfenilo, arilsulfonilo, heteroarilo, heterociclilo (siendo heterociclilo opcionalmente sustituido con uno o más de oxo, amino, imino), heteroariloxi, heterocicliloxi, heteroarilamino, heterocicilamino, hidrazinocarbonilo, hidroxialquilocicloalquilo, N-alquil(tioureido), ftalimido, ureido, oxocicloalqueniolo sustituido con amino, carbamimidolheterociclilo;

· amino; alquilamino; alquilcarbonilo; alcoxicarbonilo; alquilsulfanilo; alquilsulfenilo; alquilsulfonilo; alquilsulfonilo; cuyo alquilo puede estar sustituido con uno o más de halo;

· aminocarbonilo que puede estar N-sustituido con uno o dos de alquilo, arilo, arilalquilo;

· arilo; arilalquilo; ariloxi; arilalcoxi; arilalquilamino; arilalquilsulfanilo; heteroarilo; heteroariloxi

cuya parte arilo puede estar sustituida con uno o más de amino, halo, alquilo, (poli)haloalquilo, hidroxialquilo, alcoxi, (poli)haloalcoxi, alcoxicarbonilamino, alquilcarbonilo, alquilsulfanilo, alquilsulfenilo, alquilsulfonilo, nitro, cianoalquilo, o fusionado con un heterociclo no aromático;

· heterociclilo; heterocicliloxi; heterociclilalcoxi

cuyo heterociclo puede estar sustituido con uno o más de halogenoalquilo, acilamino, aciloxi, amino, alquilo, alquilamino, dialquilamino, aminoalquilo, oxo, carbamimidol, halo, hidroxilo, hidroxialquilo, hidroximetilo, alcoxicarbonilo;

o

· fusionado con un heterociclo no aromático (opcionalmente sustituido con uno o más de halógenos) o carbociclo;

en la que "alquilo inferior" tiene de 1 a 4 átomos de carbono;

así como sus enantiómeros, diastereoisómeros, mezclas de los mismos y sales farmacéuticamente aceptables, tautómeros, hidratos y solvatos.

2. Compuesto, según la reivindicación 1, en el que

X representa NR' o S;

HetAr representa un fenilo, opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de hidrógeno, halógeno, amino, alquilo;

R representa H o un alquilo inferior;

R' representa H, alquilo, alcoxialquilo, alcoxicarbonilo;

HET representa un heterociclo no aromático de 5 o 6 miembros que contiene un átomo de nitrógeno, que está unido

a R;

B representa un enlace sencillo o un grupo $-CH_2-$;

A representa O, NH o S;

Ar es un fenilo, fenilo o naftilo o heteroaromático de 5-6 miembros en el que el fenilo puede estar opcionalmente sustituido con uno o más de:

· halo; azido; ciano; hidroxilo; nitro; alquilo;

· alcoxi; alquilsulfanilo; alqueno; alquenoiloxi; alquenoiloxi; cicloalcoxi; cicloalquilalquilo cuya parte alquilo, alqueno, alquenoil o cicloalquilo puede estar sustituida con uno o más de halo, hidroxilo, alcoxi, hidroxialcoxi, ciano, amino, aminoalquilo, alquilamino, aminoalquilamino, dialquilamino, aminoalquilaminocarbonilo, alcoxycarbonilamino, diarilmetilimino (donde arilo está sustituido opcionalmente con uno o más de hidroxilo o halo), cicloalquenoilimino (donde cicloalquenoil está opcionalmente sustituido con uno o más de alquilo, OH), alquilsulfanilo, alquilsulfonilo, cicloalquilo, (poli)cicloalquenoil, guanidino, alquilcarbonilguanidino, acilguanidino, alcoxycarbonilguanidino, alcoxycarbonilo, alcoxycarbonilalquilamino, alcoxycarbonilheterociclilo, aminocarbonilo, alquilaminocarbonilo, alquilcarbonilo, alquilcarbonilalcoxi, ariloxi, arilsulfonilo, heteroarilo, heterociclilo (siendo heterociclilo opcionalmente sustituido con uno o más de oxo, amino, imino), heterociclamino, hidrazinocarbonilo, N-alquil(tioureido), ftalimido, ureido, oxocicloalquenoilamino sustituido con amino, carbamimidoilheterociclilo;

· amino; alquilamino; alquilcarbonilo; alcoxycarbonilo; alquilsulfanilo; alquilsulfonilo; alquilsulfonilo

cuyo alquilo puede estar sustituido con uno o más de halo;

· aminocarbonilo que puede estar N-sustituido con uno o dos de alquilo, arilo, arilalquilo;

· arilo; arilalquilo; ariloxi; arilalcoxi; arilalquilsulfanilo; heteroarilo; heteroariloxi

cuya parte arilo puede estar sustituida con uno o más de amino, halo, alquilo, (poli)haloalquilo, hidroxialquilo, alcoxi, (poli)haloalcoxi, alcoxycarbonilamino, alquilcarbonilo, alquilsulfanilo, nitro, cianoalquilo, o se fusiona con un heterociclo no aromático;

· heterocicliloxi; heterocicilalcoxi; heterociclilo

cuyo heterociclo puede estar sustituido con uno o más de halo, halogenoalquilo, acilamino, aciloxi, amino, alquilo, alquilamino, dialquilamino, aminoalquilo, oxo, carbamimidoilo, hidroxilo, hidroxialquilo;

o

· fusionado con un heterociclo no aromático (opcionalmente sustituido con uno o más de halógenos) o carbociclo; así como sus enantiómeros, diastereoisómeros, mezclas de los mismos y sales farmacéuticamente aceptables, tautómeros, hidratos y solvatos.

3. Compuesto de fórmula (I), según la reivindicación 1 ó 2, en el que X representa NH o S.

4. Compuesto, según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que HetAr es fenilo.

5. Compuesto, según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que R representa metilo.

6. Compuesto, según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que B representa un enlace sencillo.

7. Compuesto, según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que Ar es un fenilo que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más de:

halo; azido; ciano; hidroxilo; nitro; alquilo;

alcoxi; alquilsulfanilo; alqueno; alquenoiloxi; alquenoiloxi;

cuya parte alquilo; alqueno o alquenoil puede estar sustituida con uno o más de halo, hidroxilo, alcoxi, hidroxialcoxi, ciano, amino, alquilamino, aminoalquilamino, alquilsulfanilo, alquilsulfonilo, cicloalquilo, (poli)cicloalquenoil, guanidino, acilguanidino, alcoxycarbonilguanidino, alcoxycarbonilo, alcoxycarbonilalquilamino, alcoxycarbonilheterociclilo, aminocarbonilo, alquilaminocarbonilo, alquilcarbonilo, alquilcarbonilalcoxi, ariloxi, arilsulfonilo, heteroarilo, heterociclilo, heterociclamino, hidrazinocarbonilo, N-alquil(tioureido), ftalimido, ureido, oxocicloalquenoilamino sustituido con amino, carbamimidoilheterociclilo;

amino; alquilamino; alquilcarbonilo; alcoxycarbonilo; alquilsulfanilo; alquilsulfonilo; alquilsulfonilo

cuyo alquilo puede estar sustituido con uno o más de halo;

aminocarbonilo que puede estar N-sustituido con uno o dos de alquilo, arilo, arilalquilo; arilo; ariloxi; arilalcoxi; arilalquilsulfanilo; heteroarilo

cuya parte arilo puede estar sustituida con uno o más de amino, halo, alquilo, (poli)haloalquilo, hidroxialquilo, alcoxi, (poli)haloalcoxi, alcoxycarbonilamino, alquilcarbonilo, alquilsulfanilo, nitro, cianoalquilo, o está fusionado con un heterociclo no aromático;

heterocicliloxi; heterocicilalcoxi

cuyo heterociclo puede estar sustituido con uno o más de acilamino, aciloxi, amino, alquilo, carbamimidoilo, hidroxilo, hidroxialquilo,

o

fusionado con un heterociclo no aromático.

8. Compuesto, según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, que se elige del grupo que consiste en:

- 2-[(1-metilpiperidin-4-iloxi)fenilmetil]benzotiazol

- 2-[(1-metilpirrolidin-3-iloxi)fenilmetil]benzotiazol

- 2-[(4-fluorofenil)(1-metilpiperidin-4-iloxi)metil]benzotiazol

- 2-[(4-clorofenil)(1-metilpiperidin-4-iloxi)metil]benzotiazol
- 2-[(3-fluorofenil)(1-metilpiperidin-4-iloxi)metil]benzotiazol
- 2-[(2-fluorofenil)(1-metilpiperidin-4-iloxi)metil]benzotiazol
- 2-[(1-metilpiperidin-4-iloxi)-p-tolilmetil]benzotiazol
- 5 - 2-[(1-metilpiperidin-4-iloxi)(m-tolil)metil]benzotiazol
- (benzotiazol-2-il-fenilmetil)(1-metilpiperidin-4-il)amina
- 2-[(2,3-dihidrobenzo[1,4]dioxin-6-il)(1-metilpiperidin-4-iloxi)metil]benzotiazol
- 2-[(3-metoxifenil)(1-metilpiperidin-4-iloxi)metil]benzotiazol
- 2-[(2,4-difluorofenil)(1-metilpiperidin-4-iloxi)metil]benzotiazol
- 10 - 2-[(1-metilpiperidin-4-iloxi)tiofen-2-ilmetil]benzotiazol
- 2-[(4-metoxifenil)(1-metilpiperidin-4-iloxi)metil]benzotiazol
- 2-[(3,5-difluorofenil)(1-metilpiperidin-4-iloxi)metil]benzotiazol
- 2-[(1-metilpiperidin-4-iloxi)tiofen-3-ilmetil]benzotiazol
- 2-[(1-metilpiperidin-4-iloxi)naftalen-1-ilmetil]benzotiazol
- 15 - 2-[(1-metilpiperidin-4-iloxi)naftalen-2-ilmetil]benzotiazol
- 2-[(1-metilpiperidin-4-iloxi)(5-metiltiofen-2-il)metil]benzotiazol
- 2-[benzo[1,3]dioxol-5-il(1-metilpiperidin-4-iloxi)metil]benzotiazol
- [(benzotiazol-2-il)(m-tolil)metil](1-metilpiperidin-4-il)amina
- 2-[(3-alliloxifenil)(1-metilpiperidin-4-iloxi)metil]benzotiazol
- 20 - 2-[(1-metilpiperidin-4-iloxi)(3-trifluorometoxifenil)metil]benzotiazol
- 2-[(1-metilpiperidin-4-iloxi)(4-trifluorometoxifenil)metil]benzotiazol
- [benzotiazol-2-il(3-metoxifenil)metil](1-metilpiperidin-4-il)amina
- 2-[(1-metilpiperidin-4-iloxi)(3-propoxi-fenil)metil]benzotiazol
- 2-[(3-bromo-fenil)(1-metilpiperidin-4-iloxi)metil]benzotiazol
- 25 - 2-[(1-metilpiperidin-4-iloxi)(3-fenoxi-fenil)metil]benzotiazol
- 5-metil-2-[(1-metilpiperidin-4-iloxi)fenilmetil]benzotiazol
- 2-[(1-metilpiperidin-4-iloxi)fenilmetil]-1*H*-benzimidazol
- 2-[(1-metilpiperidin-4-iloxi)(3-trifluorometilfenil)metil]benzotiazol
- 2-[(2,3-dihidrobenzofuran-5-il)(1-metilpiperidin-4-iloxi)metil]benzotiazol
- 30 - 5-fluoro-2-[(1-metilpiperidin-4-iloxi)fenilmetil]benzotiazol
- 2-[(4-fluoro-3-metilfenil)(1-metilpiperidin-4-iloxi)metil]benzotiazol
- [benzotiazol-2-il(4-fluoro-3-metil-fenil)metil](1-metilpiperidin-4-il)amina
- (benzotiazol-2-il-p-tolilmetil)(1-metilpiperidin-4-il)amina
- [(benzofuran-2-il)(benzotiazol-2-il)metil](1-metilpiperidin-4-il)amina
- 35 - 2-[(3-fluoro-5-metilfenil)(1-metilpiperidin-4-iloxi)metil]benzotiazol
- [(1*H*-benzimidazol-2-il)fenilmetil](1-metilpiperidin-4-il)amina
- 2-[(3-fluoro-5-metoxifenil)(1-metilpiperidin-4-iloxi)metil]benzotiazol
- 2-[(3-iodofenil)(1-metilpiperidin-4-iloxi)metil]benzotiazol
- [benzotiazol-2-il(3-propoxifenil)metil](1-metilpiperidin-4-il)amina
- 40 - [benzotiazol-2-il(3-fluoro-5-metoxifenil)metil](1-metilpiperidin-4-il)amina
- [benzotiazol-2-il(3-fluoro-5-metilfenil)metil](1-metilpiperidin-4-il)amina
- 2-[(3-benziloxifenil)(1-metilpiperidin-4-iloxi)metil]benzotiazol
- 2-[benzofuran-5-il(1-metilpiperidin-4-iloxi)metil]benzotiazol
- 2-[(3-etoxifenil)(1-metilpiperidin-4-iloxi)metil]benzotiazol
- 45 - [benzotiazol-2-il(3-iodofenil)metil](1-metilpiperidin-4-il)amina
- 2-[(1-metilpiperidin-4-iloxi)(3-propoxifenil)metil]-1*H*-benzimidazol
- [(1*H*-benzimidazol-2-il)(3-propoxifenil)metil](1-metilpiperidin-4-il)amina
- 2-[(3-iodofenil)(1-metilpiperidin-4-iloxi)metil]-1*H*-benzimidazol
- (benzotiazol-2-ilpiridin-3-ilmetil)(1-metilpiperidin-4-il)amina
- 50 - 2-[bifenil-3-il(1-metilpiperidin-4-iloxi)metil]benzotiazol
- {3'-[benzotiazol-2-il(1-metilpiperidin-4-iloxi)metil]bifenil-3-il}metanol
- 2-[(3-isopropoxifenil)(1-metilpiperidin-4-iloxi)metil]benzotiazol
- [benzotiazol-2-il(3-propoxifenil)metil](1-metilpiperidin-4-il)amina
- [benzotiazol-2-il(3-propoxifenil)metil](1-metilpiperidin-4-il)amina
- 55 - [benzotiazol-2-il(1*H*-pirrol-2-il)metil](1-metilpiperidin-4-il)amina
- [(1*H*-benzimidazol-2-il)(3-trifluorometilfenil)metil](1-metilpiperidin-4-il)amina
- [(1*H*-benzimidazol-2-il)(3-trifluorometoxifenil)metil](1-metilpiperidin-4-il)amina
- [(1*H*-benzimidazol-2-il)(3-etilfenil)metil](1-metilpiperidin-4-il)amina
- 3-[benzotiazol-2-il(1-metilpiperidin-4-iloxi)metil]fenol
- 60 - 2-[(1-metilpiperidin-4-iloxi)(3-piridin-3-ilfenil)metil]benzotiazol
- [(1*H*-benzimidazol-2-il)(3-bromofenil)metil](1-metilpiperidin-4-il)amina
- [(1*H*-benzimidazol-2-il)(3-benziloxifenil)metil](1-metilpiperidin-4-il)amina
- [(1*H*-benzimidazol-2-il)(3-isopropilfenil)metil](1-metilpiperidin-4-il)amina
- [(1*H*-benzimidazol-2-il)(3-isobutoxifenil)metil](1-metilpiperidin-4-il)amina
- 65 - [(1*H*-benzimidazol-2-il)[3-(3-metilbutoxi)fenil]metil](1-metilpiperidin-4-il)amina
- [(1*H*-benzimidazol-2-il)(3-butoxifenil)metil](1-metilpiperidin-4-il)amina

- [(1*H*-benzimidazol-2-il)(3-metoxifenil)metil](1-metilpiperidin-4-il)amina
- éster 3-[benzotiazol-2-il(1-metilpiperidin-4-iloxi)metil]fenílico del ácido trifluorometanosulfónico
- éster 3-[benzotiazol-2-il(1-metilpiperidin-4-iloxi)metil]fenílico del ácido trifluorometanosulfónico
- 5 -[(1*H*-benzimidazol-2-il)(3-ciclohexilmetoxifenil)metil](1-metilpiperidin-4-il)amina
- [(1*H*-benzimidazol-2-il)(3-fluorofenil)metil](1-metilpiperidin-4-il)amina
- [(1*H*-benzimidazol-2-il)(3-metilsulfanilfenil)metil](1-metilpiperidin-4-il)amina
- [(1*H*-benzimidazol-2-il)(3-hexilfenil)metil](1-metilpiperidin-4-il)amina
- [(1*H*-benzimidazol-2-il)(3-isopropoxifenil)metil](1-metilpiperidin-4-il)amina
- 10 - 2-[(3-bromofenil)(1-metilpiperidin-4-iloxi)metil]-1*H*-benzimidazol
- 3'-[benzotiazol-2-il(1-metilpiperidin-4-iloxi)metil]bifenil-3-ilamina
- 2-[(3-butilfenil)(1-metilpiperidin-4-iloxi)metil]benzotiazol
- 2-[bifenil-3-il(1-metilpiperidin-4-iloxi)metil]-1*H*-benzimidazol
- [benzotiazol-2-il(3-bromofenil)metil](1-metilpiperidin-4-il)amina
- 15 -[(1*H*-benzimidazol-2-il)(3-etoxifenil)metil](1-metilpiperidin-4-il)amina
- [(1*H*-benzimidazol-2-il)(*m*-tolil)metil](1-metilpiperidin-4-il)amina
- [(1*H*-benzimidazol-2-il)(3-fenoxifenil)metil](1-metilpiperidin-4-il)amina
- {3'-[(1*H*-benzimidazol-2-il)(1-metilpiperidin-4-iloxi)metil]bifenil-3-il}metanol
- 3'-[(1*H*-benzimidazol-2-il)(1-metilpiperidin-4-iloxi)metil]bifenil-3-ilamina
- 20 -[benzotiazol-2-il(3-isopropoxifenil)metil](1-metilpiperidin-4-il)amina
- 2-[(1-metilpiperidin-4-iloxi)(3-piridin-3-ilfenil)metil]-1*H*-benzimidazol
- 1-{3-[(1*H*-benzimidazol-2-il)(1-metilpiperidin-4-ilamino)metil]fenil}etanona
- [benzotiazol-2-il(3-butoxifenil)metil](1-metilpiperidin-4-il)amina
- 2-[(3-butoxifenil)(1-metilpiperidin-4-iloxi)metil]benzotiazol
- 25 -[benzotiazol-2-il(3-ciclohexilmetoxifenil)metil](1-metilpiperidin-4-il)amina
- [(1*H*-benzimidazol-2-il)bifenil-3-ilmetil](1-metilpiperidin-4-il)amina
- [(1*H*-benzimidazol-2-il)(3-pentiloxifenil)metil](1-metilpiperidin-4-il)amina
- 2-[(2'-metoxibifenil-3-il)(1-metilpiperidin-4-iloxi)metil]benzotiazol
- 2-[(1-metilpiperidin-4-iloxi)(3'-nitrobifenil-3-il)metil]benzotiazol
- 30 - {3'-[benzotiazol-2-il(1-metilpiperidin-4-iloxi)metil]bifenil-3-il}acetónitrilo
- 2-[(3'-metoxibifenil-3-il)(1-metilpiperidin-4-iloxi)metil]benzotiazol
- 2-[(4'-metoxibifenil-3-il)(1-metilpiperidin-4-iloxi)metil]benzotiazol
- [benzotiazol-2-il(3-benziloxifenil)metil](1-metilpiperidin-4-il)amina
- (benzotiazol-2-ilbifenil-3-ilmetil)(1-metilpiperidin-4-il)amina
- 35 - {(1*H*-benzimidazol-2-il)[3-(4-fluorobenziloxi)fenil]metil}(1-metilpiperidin-4-il)amina
- [(1*H*-benzimidazol-2-il)(3-benzilsulfanilfenil)metil](1-metilpiperidin-4-il)amina
- {(1*H*-benzimidazol-2-il)[3-(3-fluorobenziloxi)fenil]metil}(1-metilpiperidin-4-il)amina
- {(1*H*-benzimidazol-2-il)[3-(2-fenoxietoxi)fenil]metil}(1-metilpiperidin-4-il)amina
- [benzotiazol-2-il(3-benzilsulfanilfenil)metil](1-metilpiperidin-4-il)amina
- 1-{3'-[(1*H*-benzimidazol-2-il)(1-metilpiperidin-4-iloxi)metil]bifenil-4-il}etanona
- 40 - 2-[(3'-fluoro-bifenil-3-il)(1-metilpiperidin-4-iloxi)metil]-1*H*-benzimidazol
- 1-{3'-[(1*H*-benzimidazol-2-il)(1-metilpiperidin-4-iloxi)metil]bifenil-3-il}etanona
- [benzotiazol-2-il(3-metilsulfanilfenil)metil](1-metilpiperidin-4-il)amina
- [3-allyloxifenil](1*H*-benzimidazol-2-il)metil](1-metilpiperidin-4-il)amina
- {(1*H*-benzimidazol-2-il)[3-(2-fluorobenziloxi)fenil]metil}(1-metilpiperidin-4-il)amina
- 45 - 2-[(1-metilpiperidin-4-iloxi)(2'-metilsulfanilbifenil-3-il)metil]-1*H* benzimidazol
- 2-[(4'-fluorobifenil-3-il)(1-metilpiperidin-4-iloxi)metil]-1*H*-benzimidazol
- 2-[(1-metilpiperidin-4-iloxi)(3'-metilsulfanilbifenil-3-il)metil]-1*H*-benzimidazol
- 2-[(3-iodofenil)(1-metilpiperidin-4-iloxi)metil]benzotiazol
- 50 - 2-[(3-iodofenil)(1-metilpiperidin-4-iloxi)metil]benzotiazol
- 2-[(1-metilpiperidin-4-iloxi)(4'-trifluorometilbifenil-3-il)metil]-1*H*-benzimidazol
- {(1*H*-benzimidazol-2-il)[3-(tetrahidropyran-2-iloxi)fenil]metil}(1-metilpiperidin-4-il)amina
- 2-[(2'-clorobifenil-3-il)(1-metilpiperidin-4-iloxi)metil]-1*H*-benzimidazol
- 2-[(3',4'-diclorobifenil-3-il)(1-metilpiperidin-4-iloxi)metil]-1*H*-benzimidazol
- 55 - {3'-[(1*H*-benzimidazol-2-il)(1-metilpiperidin-4-iloxi)metil]bifenil-2-il}metanol
- {(1*H*-benzimidazol-2-il)[3-(4-metoxibenziloxi)fenil]metil}(1-metilpiperidin-4-il)amina
- {(1*H*-benzimidazol-2-il)[3-(3-metoxibenziloxi)fenil]metil}(1-metilpiperidin-4-il)amina
- 3-[(1*H*-benzimidazol-2-il)(1-metilpiperidin-4-ilamino)metil]fenol
- {3'-[benzotiazol-2-il(1-metilpiperidin-4-iloxi)metil]bifenil-2-il}metanol
- 2-[(1-metilpiperidin-4-iloxi)(3'-metilsulfanilbifenil-3-il)metil]benzotiazol
- 60 - {(1*H*-benzimidazol-2-il)[3-(2-metilbenziloxi)fenil]metil}(1-metilpiperidin-4-il)amina
- {(1*H*-benzimidazol-2-il)[3-(4-metilbenziloxi)fenil]metil}(1-metilpiperidin-4-il)amina
- [(1*H*-benzimidazol-2-il)(3-nitrofenil)metil](1-metilpiperidin-4-il)amina
- [(3-azidofenil)(1*H*-benzimidazol-2-il)metil](1-metilpiperidin-4-il)amina
- 65 - 2-[(3',4'-diclorobifenil-3-il)(1-metilpiperidin-4-iloxi)metil]benzotiazol
- {(1*H*-benzimidazol-2-il)[3-(2-etoxietoxi)fenil]metil}(1-metilpiperidin-4-il)amina
- [(1*H*-benzimidazol-2-il)(3-pent-4-eniloxifenil)metil](1-metilpiperidin-4-il)amina

- 2-[(4'-fluorobifenil-3-il)(1-metilpiperidin-4-iloxi)metil]benzotiazol
- 2-[(2'-fluorobifenil-3-il)(1-metilpiperidin-4-iloxi)metil]benzotiazol
- éster terc-butílico del ácido {3'-[(1*H*-benzimidazol-2-il)(1-metilpiperidin-4-iloxi)metil]bifenil-4-il}carbámico
- 2-[(3'-fluorobifenil-3-il)(1-metilpiperidin-4-iloxi)metil]benzotiazol
- 5 - 2-[(1-metilpiperidin-4-iloxi)(4'-trifluorometilbifenil-3-il)metil]benzotiazol
- 2-[(1-metilpiperidin-4-iloxi)(2',3',4'-trifluorobifenil-3-il)metil]benzotiazol
- 2-[(2'-fluorobifenil-3-il)(1-metilpiperidin-4-iloxi)metil]-1*H*-benzimidazol
- éster terc-butílico del ácido {3'-[benzotiazol-2-il(1-metilpiperidin-4-iloxi)metil]bifenil-4-il}carbámico
- [(1*H*-benzimidazol-2-il)(3-furan-2-ilfenil)metil](1-metilpiperidin-4-il)amina
- 10 - [(1*H*-benzimidazol-2-il)(3-but-3-eniloxifenil)metil](1-metilpiperidin-4-il)amina
- [(1*H*-benzimidazol-2-il)[3-(4-metilpentiloxi)fenil]metil}(1-metilpiperidin-4-il)amina
- 2-[(1-metilpiperidin-4-iloxi)(3-pyrazol-1-ilfenil)metil]benzotiazol
- 2-[(3-benzilsulfanilfenil)(1-metilpiperidin-4-iloxi)metil]benzotiazol
- [(1*H*-benzimidazol-2-il)[3-(2,5-difluoro-benziloxi)fenil]metil}(1-metilpiperidin-4-il)amina
- 15 - 2-[(3-benzilsulfanilfenil)(1-metilpiperidin-4-iloxi)metil]-1*H*-benzimidazol
- 2-[(2-clorofenil)(1-metilpiperidin-4-iloxi)metil]-1*H*-benzimidazol
- 2-[(3-etilfenil)(1-metilpiperidin-4-iloxi)metil]benzotiazol
- 2-[(3-etilsulfanilfenil)(1-metilpiperidin-4-iloxi)metil]-1*H*-benzimidazol
- éster metílico del ácido {3-[(1*H*-benzimidazol-2-il)(1-metilpiperidin-4-iloxi)metil]fenilsulfanil}acético
- 20 - 2-[(3-fluorofenil)(1-metilpiperidin-4-iloxi)metil]-1*H*-benzimidazol
- 2-[[3-(2,5-difluorobenziloxi)fenil](1-metilpiperidin-4-iloxi)metil]benzotiazol
- 2-{3-[(1*H*-benzimidazol-2-il)(1-metilpiperidin-4-iloxi)metil]fenilsulfanil}etanol
- 2-{3-[benzotiazol-2-il(1-metilpiperidin-4-iloxi)metil]fenilsulfanil}etanol
- 2-[(3-etilsulfanilfenil)(1-metilpiperidin-4-iloxi)metil]benzotiazol
- 25 - éster metílico del ácido {3-[benzotiazol-2-il(1-metilpiperidin-4-iloxi)metil]fenilsulfanil}acético
- 2-[[3-(2,3-difluorobenziloxi)fenil](1-metilpiperidin-4-iloxi)metil]benzotiazol
- [(1*H*-benzimidazol-2-il)[3-(2,3-difluoro-benziloxi)fenil]metil}(1-metilpiperidin-4-il)amina
- 2-[[3-(2-fluoroetoxi)fenil](1-metilpiperidin-4-iloxi)metil]benzotiazol
- 2-[(1-metilpiperidin-4-iloxi)(*m*-tolil)metil]-1*H*-benzimidazol
- 30 - 5,6-dicloro-2-[(1-metilpiperidin-4-iloxi)fenil-metil]-1*H*-benzimidazol
- 5-fluoro-2-[(1-metilpiperidin-4-iloxi)fenil-metil]-1*H*-benzimidazol
- 2-[(2-fluorofenil)(1-metilpiperidin-4-iloxi)metil]-1*H*-benzimidazol
- 2-[(1-metilpiperidin-4-iloxi)(3-pent-4-eniloxi-fenil)metil]benzotiazol
- 2-[(1-metilpiperidin-4-iloxi)[3-(4,4,4-trifluoro-butoxi)fenil]metil]benzotiazol
- 35 - 5-bromo-2-[(1-metilpiperidin-4-iloxi)fenil-metil]-1*H*-benzimidazol
- 2-[[3-(3-fluorobenziloxi)fenil](1-metilpiperidin-4-iloxi)metil]benzotiazol
- 3-[(1*H*-benzimidazol-2-il)(1-metilpiperidin-4-iloxi)metil]benzonitrilo
- 2-[[3-(furan-2-ilmetilsulfanil)fenil](1-metilpiperidin-4-iloxi)metil]-1*H*-benzimidazol
- ((1*H*-benzimidazol-2-il)-{3-[3-(2-metil-[1,3]dioxolan-2-il)-propoxi]fenil}metil)(1-metilpiperidin-4-il)amina
- 40 - [(1*H*-benzimidazol-2-il)[3-(4,4,4-trifluoro-butoxi)fenil]metil}(1-metilpiperidin-4-il)amina
- 2-[[3-(3-fluoropropoxi)fenil](1-metilpiperidin-4-iloxi)metil]benzotiazol
- 2-[(1-metilpiperidin-4-iloxi)-*p*-tolil-metil]-1*H*-benzimidazol
- 2-[(1-metilpiperidin-4-iloxi)[3-(3,3,3-trifluoropropoxi)fenil]metil]benzotiazol
- 2-[(4-fluorofenil)(1-metilpiperidin-4-iloxi)metil]-1*H*-benzimidazol
- 45 - [(1*H*-benzimidazol-2-il)[3-(2-fluoro-etoxi)fenil]metil}(1-metilpiperidin-4-il)amina
- ((1*H*-benzimidazol-2-il)-{3-[2-(6,6-dimetil-biciclo[3.1.1]hept-2-en-2-il)etoxi]fenil}metil)(1-metilpiperidin-4-il)amina
- 2-[(1-metilpiperidin-4-iloxi)(4'-trifluorometoxi-bifenil-3-il)metil]-1*H*-benzimidazol
- 2-[(4'-metoxibifenil-3-il)(1-metilpiperidin-4-iloxi)metil]-1*H*-benzimidazol
- 2-[(3-benzo[1,3]dioxol-5-ilfenil)(1-metilpiperidin-4-iloxi)metil]-1*H*-benzimidazol
- 50 - 2-[[3-(3-metoxibenziloxi)fenil](1-metilpiperidin-4-iloxi)metil]benzotiazol
- 5-{3-[benzotiazol-2-il(1-metilpiperidin-4-iloxi)metil]fenoxi}pentan-2-ona
- 2-[(1-metilpiperidin-4-iloxi)[3-(3-trifluorometilbenziloxi)fenil]metil]benzotiazol
- 4-[benzotiazol-2-il(3-bromo-fenil)metoxi]-1,1-dimetilpiperidinio
- 2-(3-{3-[(1*H*-benzimidazol-2-il)(1-metilpiperidin-4-iloxi)metil]fenil}prop-2-inil)isoindol-1,3-diona
- 55 - 3-{3-[(1*H*-benzimidazol-2-il)(1-metilpiperidin-4-iloxi)metil]fenil}prop-2-in-1-ol
- 4-{3-[(1*H*-benzimidazol-2-il)(1-metilpiperidin-4-iloxi)metil]fenil}but-3-in-1-ol
- 5-{3-[(1*H*-benzimidazol-2-il)(1-metilpiperidin-4-iloxi)metil]fenil}pent-4-in-1-ol
- 2-[(1-metilpiperidin-4-iloxi)-*o*-tolil-metil]-1*H*-benzimidazol
- 3-{3-[(1*H*-benzimidazol-2-il)(1-metilpiperidin-4-iloxi)metil]fenil}prop-2-inilamina
- 60 - 2-[(3-ethinilfenil)(1-metilpiperidin-4-iloxi)metil]-1*H*-benzimidazol
- 2-[(1-metilpiperidin-4-iloxi)[3-(3-nitro-benziloxi)fenil]metil]benzotiazol
- 3-[benzotiazol-2-il(1-metilpiperidin-4-iloxi)metil]benzonitrilo
- 2-[(1-metilpiperidin-4-iloxi)[3-(1*H*-[1,2,3]triazol-4-il)fenil]metil]-1*H*-benzimidazol
- éster metílico del ácido 3-[benzotiazol-2-il(1-metilpiperidin-4-iloxi)metil]benzoico
- 65 - 2-[(1-metilpiperidin-4-iloxi)fenil-metil]-3*H*-benzimidazol-4-ilamina
- 2-[(1-metilpiperidin-4-iloxi)(3-metilsulfanil-fenil)metil]benzotiazol

- 2-[(1-metilpiperidin-4-iloxi)(3-metilsulfanil-fenil)metil]-1*H*-benzimidazol
- 2-[(3-metanesulfonilfenil)(1-metilpiperidin-4-iloxi)metil]benzotiazol
- 2-[(4-bromofenil)(1-metilpiperidin-4-iloxi)metil]-1*H*-benzimidazol
- éster terc-butílico del ácido 3-{3-[benzotiazol-2-il(1-metilpiperidin-4-iloxi)metil]fenil}acrílico
- 5 - éster etílico del ácido 3-[benzotiazol-2-il(1-metilpiperidin-4-iloxi)metil]benzoico
- {3-[benzotiazol-2-il(1-metilpiperidin-4-iloxi)metil]fenil}metanol
- éster terc-butílico del ácido 3-{3-[benzotiazol-2-il(1-metilpiperidin-4-iloxi)metil]fenil}propiónico
- 2-[[3-(2-bencenosulfonilvinil)fenil](1-metilpiperidin-4-iloxi)metil]benzotiazol
- 2-[(1-metilpiperidin-4-iloxi)fenil-metil]-3*H*-benzimidazol-4-ol
- 10 -[benzotiazol-2-il(4'-metoxi-bifenil-3-il)metil](1-metilpiperidin-4-il)amina
- 2-[[3-(2-metanesulfonilvinil)fenil](1-metilpiperidin-4-iloxi)metil]benzotiazol
- 2-[(2-cloro-4-metilfenil)(1-metilpiperidin-4-iloxi)metil]-1*H*-benzimidazol
- 5-{3-[benzotiazol-2-il(1-metilpiperidin-4-iloxi)metil]fenil}pyrimidin-2-ol
- 2-[(3-*terc*-butilsulfanilfenil)(1-metilpiperidin-4-iloxi)metil]-1*H*-benzimidazol
- 15 - 2-[(1-metilpiperidin-4-iloxi)(3-pyrimidin-5-il-fenil)metil]benzotiazol
- 3-{3-[benzotiazol-2-il(1-metilpiperidin-4-iloxi)metil]fenil}acrilonitrilo
- 2-[(1-metilpiperidin-4-iloxi)(3-vinil-fenil)metil]benzotiazol
- 3-[benzotiazol-2-il(1-metilpiperidin-4-iloxi)metil]-*N*-benzil-*N*-metilbenzamida
- 3-[benzotiazol-2-il(1-metilpiperidin-4-iloxi)metil]-*N*-propilbenzamida
- 20 - 2-[(2,4-difluorofenil)(1-metilpiperidin-4-iloxi)metil]-1*H*-benzimidazol
- [(1*H*-benzimidazol-2-il)(4'-metoxi-bifenil-3-il)metil](1-metilpiperidin-4-il)amina
- 3-[benzotiazol-2-il(1-metilpiperidin-4-iloxi)metil]-*N*-metil-*N*-fenilbenzamida
- 3-[(1*H*-benzimidazol-2-il)(1-metilpiperidin-4-iloxi)metil]fenilamina
- 2-[(3-clorofenil)(1-metilpiperidin-4-iloxi)metil]-1*H*-benzimidazol
- 25 - 2-[(4-clorofenil)(1-metilpiperidin-4-iloxi)metil]-1*H*-benzimidazol
- 3-{3-[benzotiazol-2-il(1-metilpiperidin-4-iloxi)metil]fenil}prop-2-in-1-ol
- 3-{3-[benzotiazol-2-il(1-metilpiperidin-4-iloxi)metil]fenoximetil}-fenilamina
- 2-{3-[benzotiazol-2-il(1-metilpiperidin-4-iloxi)metil]fenilsulfanil}etanol
- 2-{3-[benzotiazol-2-il(1-metilpiperidin-4-iloxi)metil]fenilsulfanil}etanol
- 30 - 2-[(3-azidofenil)(1-metilpiperidin-4-iloxi)metil]-1*H*-benzimidazol
- 2-[(1-metilpiperidin-4-iloxi)[3-(2-pyrazin-2-il-etilsulfanil)fenil]metil]-1*H*-benzimidazol
- 2-[(1-metilpiperidin-4-iloxi)[3-(2-pyrazin-2-il-etilsulfanil)fenil]metil]benzotiazol
- {3-[benzotiazol-2-il(1-metilpiperidin-4-iloxi)metil]fenil}benzil-amina
- 3-{3-[(1*H*-benzimidazol-2-il)(1-metilpiperidin-4-iloxi)metil]fenilsulfanil}-3-metil-butan-1-ol
- 35 - 4-{3-[benzotiazol-2-il(1-metilpiperidin-4-iloxi)metil]fenil}but-3-in-1-ol
- 5-{3-[benzotiazol-2-il(1-metilpiperidin-4-iloxi)metil]fenil}pent-4-in-1-ol
- 4-{3-[benzotiazol-2-il(1-metilpiperidin-4-iloxi)metil]fenil}butan-1-ol
- éster metílico del ácido (1-{3-[benzotiazol-2-il(1-metilpiperidin-4-iloxi)metil]fenilsulfanilmetil}-ciclopropil)acético
- 2-[(1-metilpiperidin-4-iloxi)[3-(2-[1,2,3]triazol-2-il-etilsulfanil)fenil]metil]benzotiazol
- 40 - 2-[(1-metilpiperidin-4-iloxi)[3-(2-[1,2,3]triazol-1-il-etilsulfanil)fenil]metil]benzotiazol
- 3-{3-[benzotiazol-2-il(1-metilpiperidin-4-iloxi)metil]fenilsulfanil}-3-metil-butan-1-ol
- 2-[(1-metilpiperidin-4-iloxi)(3-morpholin-4-il-fenil)metil]benzotiazol
- 2-{3-[benzotiazol-2-il(1-metilpiperidin-4-iloxi)metil]fenoxi}etanol
- 2-[(1-metilpiperidin-4-iloxi)(3-vinil-fenil)metil]-1*H*-benzimidazol
- 45 - 3-{3-[(1*H*-benzimidazol-2-il)(1-metilpiperidin-4-iloxi)metil]fenilsulfanil}propan-1-ol
- 1-{3-[(1*H*-benzimidazol-2-il)(1-metilpiperidin-4-iloxi)metil]fenilsulfanil}propan-2-ol
- 4-{3-[(1*H*-benzimidazol-2-il)(1-metilpiperidin-4-iloxi)metil]fenilsulfanil}butan-1-ol
- 2-{3-[(1*H*-benzimidazol-2-il)(1-metilpiperidin-4-iloxi)metil]fenilsulfanil}etilamina
- 2-[(1-metilpiperidin-4-iloxi)[3-(2-metilsulfanil-etoxi)fenil]metil]benzotiazol
- 50 - 2-[(1-metilpiperidin-4-iloxi)(2-trifluorometoxi-fenil)metil]-1*H*-benzimidazol
- 2-[(1-metilpiperidin-4-iloxi)-*p*-tolilmetil]-1*H*-benzimidazol
- 2-[(1-metilpiperidin-4-iloxi)-*p*-tolilmetil]-1*H*-benzimidazol
- 3-{3-[benzotiazol-2-il(1-metilpiperidin-4-iloxi)metil]fenilsulfanil}propan-1-ol
- 1-{3-[benzotiazol-2-il(1-metilpiperidin-4-iloxi)metil]fenilsulfanil}propan-2-ol
- 55 - 4-{3-[benzotiazol-2-il(1-metilpiperidin-4-iloxi)metil]fenilsulfanil}butan-1-ol
- 2-(1-{3-[(1*H*-benzimidazol-2-il)(1-metilpiperidin-4-iloxi)metil]fenilsulfanilmetil}-ciclopropil)etanol
- 3-{3-[benzotiazol-2-il(1-metilpiperidin-4-iloxi)metil]fenoxi}propan-1-ol
- 2-{3-[benzotiazol-2-il(1-metilpiperidin-4-iloxi)metil]fenilsulfanil}-*N*-metilacetamida
- 2-[(1-metilpiperidin-4-iloxi)[3-(2*H*-pyrazol-3-il)fenil]metil]benzotiazol
- 60 - 2-[(3-bromo-4-metilfenil)(1-metilpiperidin-4-iloxi)metil]-1*H*-benzimidazol
- 2-[(2-bromofenil)(1-metilpiperidin-4-iloxi)metil]-1*H*-benzimidazol
- 2-{3-[benzotiazol-2-il(1-metilpiperidin-4-iloxi)metil]fenilsulfanil}acetamida
- hidrazida del ácido {3-[benzotiazol-2-il(1-metilpiperidin-4-iloxi)metil]fenilsulfanil}acético
- 2-[(1-metilpiperidin-4-iloxi)[3-(piridin-4-ilmetoxi)fenil]metil]benzotiazol
- 65 - 4-{3-[benzotiazol-2-il(1-metilpiperidin-4-iloxi)metil]fenoxi}butan-1-ol
- 2-[[3-(furan-2-ilmetoxi)fenil](1-metilpiperidin-4-iloxi)metil]benzotiazol

- 2-(1-{3-[benzotiazol-2-il(1-metilpiperidin-4-iloxi)metil]}fenilsulfanilmetil)-ciclopropil)etanol
- 2-{3-[benzotiazol-2-il(1-metilpiperidin-4-iloxi)metil]}fenilsulfanil}etilamina
- 1-{3-[benzotiazol-2-il(1-metilpiperidin-4-iloxi)metil]}benziloxi}propan-2-ona
- 2-{3-[benzotiazol-2-il(1-metilpiperidin-4-iloxi)metil]}fenoxi}etilamina
- 5 - 2-[(1-metilpirrolidin-3-iloxi)fenil-metil]-1*H*-benzimidazol
- [(1*H*-benzimidazol-2-il)-p-tolil-metil](1-metilpiperidin-4-il)amina
- 2-[(3-etilsulfanil-4-metilfenil)(1-metilpiperidin-4-iloxi)metil]-1*H*-benzimidazol
- 1-(3-{3-[benzotiazol-2-il(1-metilpiperidin-4-iloxi)metil]}fenil}prop-2-iniloxi)-propan-2-ona
- 1-(3-{3-[benzotiazol-2-il(1-metilpiperidin-4-iloxi)metil]}fenil}prop-2-iniloxi)-propan-2-ol
- 10 - 2-[[3-(2-metoxietoxi)fenil](1-metilpiperidin-4-iloxi)metil]benzotiazol
- *N*-(2-{3-[(1*H*-benzimidazol-2-il)(1-metilpiperidin-4-iloxi)metil]}fenilsulfanil)etil)guanidina
- (2-{3-[benzotiazol-2-il(1-metilpiperidin-4-iloxi)metil]}fenoxi)etil)metil-amina
- 2-[(1-metilpiperidin-4-iloxi)(3-trifluorometoxi-fenil)metil]-1*H*-benzimidazol
- 2-[(2-clorofenil)(1-metilpiperidin-4-iloxi)metil]benzotiazol
- 15 - 4-{3-[benzotiazol-2-il(1-metilpiperidin-4-iloxi)metil]}fenil}but-3-inilamina
- 2-[(1-metilpiperidin-4-iloxi)[3-(piridin-2-ilmetoxi)fenil]metil]benzotiazol
- 2-[(1-metilpiperidin-4-iloxi)[3-(piridin-3-ilmetoxi)fenil]metil]benzotiazol
- 2-[(3-Ciclohexilmetoxifenil)(1-metilpiperidin-4-iloxi)metil]benzotiazol
- 4-{3-[(1*H*-benzimidazol-2-il)(1-metilpiperidin-4-iloxi)metil]}fenil}but-3-inilamina
- 20 - 5-{3-[benzotiazol-2-il(1-metilpiperidin-4-iloxi)metil]}fenil}pent-4-inilamina
- 3-{3-[(1*H*-benzimidazol-2-il)(1-metilpiperidin-4-iloxi)metil]}fenilsulfanil}propan-1,2-diol
- 5-{3-[benzotiazol-2-il(1-metilpiperidin-4-iloxi)metil]}fenil}pentilamina
- 2-{3-[benzotiazol-2-il(1-etil-piperidin-4-iloxi)metil]}fenoxi}etilamina
- 2-{3-[(1*H*-benzimidazol-2-il)(1-metilpiperidin-4-iloxi)metil]}fenoxi}etilamina
- 25 - 6-{3-[benzotiazol-2-il(1-metilpiperidin-4-iloxi)metil]}fenilsulfanil}hexan-1-ol
- 4-{3-[(1*H*-benzimidazol-2-il)(1-metilpiperidin-4-iloxi)metil]}fenil}butilamina
- 5-{3-[(1*H*-benzimidazol-2-il)(1-metilpiperidin-4-iloxi)metil]}fenil}pent-4-inilamina
- 6-{3-[(1*H*-benzimidazol-2-il)(1-metilpiperidin-4-iloxi)metil]}fenilsulfanil}hexan-1-ol
- 3-{3-[benzotiazol-2-il(1-metilpiperidin-4-iloxi)metil]}fenil}prop-2-inilamina
- 30 - 2-[benzo[1,3]dioxol-5-il(1-metilpiperidin-4-iloxi)metil]-1*H*-benzimidazol
- (2-{3-[(1*H*-benzimidazol-2-il)(1-metilpiperidin-4-iloxi)metil]}fenilsulfanil)etil)-urea
- (2-{3-[(1*H*-benzimidazol-2-il)(1-metilpiperidin-4-iloxi)metil]}fenilsulfanil)etil)(4,5-dihidro-tiazol-2-il)amina
- 2-[(2,3-dihidrobenzo[1,4]dioxin-6-il)(1-metilpiperidin-4-iloxi)metil]-1*H*-benzimidazol
- 4-{3-[benzotiazol-2-il(1-metilpiperidin-4-iloxi)metil]}fenoxi}butilamina
- 35 - *N*-(2-{3-[benzotiazol-2-il(1-metilpiperidin-4-iloxi)metil]}fenilsulfanil)etil)guanidina
- 3-{3-[(1*H*-benzimidazol-2-il)(1-metilpiperidin-4-iloxi)metil]}fenil}propilamina
- *N*-terc-butoxicarbonil-*N*-(2-{3-[(benzotiazol-2-il)(1-metilpiperidin-4-iloxi)metil]}fenilsulfanil)etil)guanidina
- 5-{3-[benzotiazol-2-il(1-metilpiperidin-4-iloxi)metil]}fenilsulfanil}pentilamina
- 2-[(3-[2-(1-metil-1*H*-imidazol-4-il)etil]fenil)(1-metilpiperidin-4-iloxi)metil]benzotiazol
- 40 - *N*-terc-butoxicarbonil-*N*'-(4-{3-[(1*H*-benzimidazol-2-il)(1-metilpiperidin-4-iloxi)metil]}fenil}but-3-inil)guanidina
- *N*-(4-{3-[(1*H*-benzimidazol-2-il)(1-metilpiperidin-4-iloxi)metil]}fenil}butil)guanidina
- *N*-terc-butoxicarbonil-*N*'-(4-{3-[(1*H*-benzimidazol-2-il)(1-metilpiperidin-4-iloxi)metil]}fenil}butil)guanidina
- 2-[(1-metilpiperidin-4-iloxi)[3-(piridin-2-ilmetoxi)fenil]metil]-1*H*-benzimidazol
- 3-{3-[benzotiazol-2-il(1-metilpiperidin-4-iloxi)metil]}fenoxi}propilamina
- 45 - 5-{3-[(1*H*-benzimidazol-2-il)(1-metilpiperidin-4-iloxi)metil]}fenil}pentilamina
- *N*-terc-butoxicarbonil-*N*'-(3-{3-[(1*H*-benzimidazol-2-il)(1-metilpiperidin-4-iloxi)metil]}fenil}propil)guanidina
- 3-{3-[benzotiazol-2-il(1-metilpiperidin-4-iloxi)metil]}fenilsulfanil}propilamina
- 2-[(1-metilpiperidin-4-iloxi)[3-(4-[1,2,3]triazol-2-il-butoxi)fenil]metil]benzotiazol
- 2-[(1-metilpiperidin-4-iloxi)[3-(4-[1,2,4]triazol-1-il-butoxi)fenil]metil]benzotiazol
- 50 - (2-{3-[(1*H*-benzimidazol-2-il)(1-metilpiperidin-4-iloxi)metil]}fenilsulfanil)etil)(4,5-dihidro-1*H*-imidazol-2-il)amina
- *N*-(2-{3-[(1*H*-benzimidazol-2-il)(1-metilpiperidin-4-iloxi)metil]}fenilsulfanil)etil)-*N*'-cianoguanidina
- 6-{3-[benzotiazol-2-il(1-metilpiperidin-4-iloxi)metil]}fenil}hex-5-inilamina
- *N*-(3-{3-[(1*H*-benzimidazol-2-il)(1-metilpiperidin-4-iloxi)metil]}fenil}propil)guanidina
- *N*-(3-{3-[(1*H*-benzimidazol-2-il)(1-metilpiperidin-4-iloxi)metil]}fenil}propil)guanidina
- 55 - 2-[(1-metilpiperidin-4-iloxi)[3-(4-morpholin-4-il-butoxi)fenil]metil]benzotiazol
- (1-{3-[benzotiazol-2-il(1-metilpiperidin-4-iloxi)metil]}fenil}pirrolidin-2-il)metanol
- (1-{3-[benzotiazol-2-il(1-metilpiperidin-4-iloxi)metil]}fenil}pirrolidin-2-il)metanol
- 6-{3-[benzotiazol-2-il(1-metilpiperidin-4-iloxi)metil]}fenil}hexilamina
- 4-{3-[(1*H*-benzimidazol-2-il)(1-metilpiperidin-4-iloxi)metil]}fenilsulfanil}butilamina
- 60 - 3-{3-[(1*H*-benzimidazol-2-il)(1-metilpiperidin-4-iloxi)metil]}fenoxi}propilamina
- éster terc-butílico del ácido 4-(2-{3-[benzotiazol-2-il(1-metilpiperidin-4-iloxi)metil]}fenoxi)etil)piperazin-1-carboxílico
- éster terc-butílico del ácido 4-(2-{3-[benzotiazol-2-il(1-metilpiperidin-4-iloxi)metil]}fenoxi)etil)piperazin-1-carboxílico
- 2-[(1-metilpiperidin-4-iloxi)[3-(2-piperazin-1-il-etoxi)fenil]metil]benzotiazol
- 4-{3-[(1*H*-benzimidazol-2-il)(1-metilpiperidin-4-iloxi)metil]}fenoxi}butilamina
- 65 - 2-[(1-metilpiperidin-4-iloxi)[3-(4-morpholin-4-il-butoxi)fenil]metil]-1*H*-benzimidazol
- 2-[(1-metilpiperidin-4-iloxi)[3-(4-piperidin-1-il-butoxi)fenil]metil]-1*H*-benzimidazol

- 2-[(2-fluoro-3-iodofenil)(1-metilpiperidin-4-iloxi)metil]-1*H*-benzimidazol
- *N*-*terc*-butoxicarbonil-*N*-(3-[(1*H*-benzimidazol-2-il)(1-metilpiperidin-4-iloxi)metil]fenil)pentil)guanidina
- *N*-*terc*-butoxicarbonil-*N*-(3-{3-[(1*H*-benzimidazol-2-il)(1-metilpiperidin-4-iloxi)metil]fenil}prop-2-inil)guanidina
- 6-{3-[(1*H*-benzimidazol-2-il)(1-metilpiperidin-4-iloxi)metil]fenil}hex-5-inilamina
- 5 - 2-[(1-metilpiperidin-4-iloxi)[3-(1,2,3,6-tetrahidro-piridin-4-il)fenil]metil]-1*H*-benzimidazol
- *N*-*terc*-butoxicarbonil-*N*-(5-{3-[(benzotiazol-2-il)(1-metilpiperidin-4-iloxi)metil]fenil}pent-5-inil)guanidina
- *N*-(5-{3-[benzotiazol-2-il(1-metilpiperidin-4-iloxi)metil]fenil}pent-4-inil)guanidina
- *N*-*terc*-butoxicarbonil-*N*-(6-{3-[(benzotiazol-2-il)(1-metilpiperidin-4-iloxi)metil]fenil}hex-5-inil)guanidina
- *N*-(6-{3-[benzotiazol-2-il(1-metilpiperidin-4-iloxi)metil]fenil}hex-5-inil)guanidina
- 10 - éster *terc*-butílico del ácido 4-(4-{3-[(1*H*-benzimidazol-2-il)(1-metilpiperidin-4-iloxi)metil]fenoxi}butil)piperazin-1-carboxílico
- 6-{3-[(1*H*-benzimidazol-2-il)(1-metilpiperidin-4-iloxi)metil]fenil}hexilamina
- *N*-*terc*-butoxicarbonil-*N*-(6-{3-[(1*H*-benzimidazol-2-il)(1-metilpiperidin-4-iloxi)metil]fenil}hex-5-inil)guanidina
- *N*-(6-{3-[(1*H*-benzimidazol-2-il)(1-metilpiperidin-4-iloxi)metil]fenil}hex-5-inil)guanidina
- 15 - 1-(2-{3-[(1*H*-benzimidazol-2-il)(1-metilpiperidin-4-iloxi)metil]fenilsulfanil}etil)-3-isopropil-tiourea
- 2-[(1-metilpiperidin-4-iloxi)[3-(3-[1,2,4]triazol-1-il-propoxi)fenil]metil]benzotiazol
- 2-[(1-metilpiperidin-4-iloxi)[3-(3-[1,2,3]triazol-2-il-propoxi)fenil]metil]benzotiazol
- 2-[(1-metilpiperidin-4-iloxi)[3-(3-morpholin-4-il-propoxi)fenil]metil]benzotiazol
- éster *terc*-butílico del ácido 4-(3-{3-[benzotiazol-2-il(1-metilpiperidin-4-iloxi)metil]fenoxi}propil)piperazin-1-carboxílico
- 20 - 2-{3-[(1*H*-benzimidazol-2-il)(1-metilpiperidin-4-iloxi)metil]-2-fluorofenilsulfanil}etilamina
- 4-{3-[(1*H*-benzimidazol-2-il)(1-metilpiperidin-4-iloxi)metil]fenil}-3,6-dihidro-2*H*-piridin-1-carboxamida
- 2-[[3-(2-cloroetoxi)fenil](1-metilpiperidin-4-iloxi)metil]benzotiazol
- *N*-(6-{3-[(1*H*-benzimidazol-2-il)(1-metilpiperidin-4-iloxi)metil]fenil}hexil)guanidina
- 2-[(1-metilpiperidin-4-iloxi)[3-(2-piperidin-1-il-etoxi)fenil]metil]-1*H*-benzimidazol
- 25 - *N*-*terc*-butoxicarbonil-*N*-(5-{3-[(1*H*-benzimidazol-2-il)(1-metilpiperidin-4-iloxi)metil]fenil}pent-4-inil)guanidina
- *N*-(5-{3-[(1*H*-benzimidazol-2-il)(1-metilpiperidin-4-iloxi)metil]fenil}pent-4-inil)guanidina
- 4-{3-[benzotiazol-2-il(1-metilpiperidin-4-iloxi)metil]fenilsulfanil}butilamina
- éster *terc*-butílico del ácido 4-(3-{3-[(1*H*-benzimidazol-2-il)(1-metilpiperidin-4-iloxi)metil]fenoxi}propil)piperazin-1-carboxílico
- 30 - éster *terc*-butílico del ácido (2-{3-[(1*H*-benzimidazol-2-il)(1-metilpiperidin-4-iloxi)metil]fenoxi}etilamino)acético
- éster *terc*-butílico del ácido 4-(5-{3-[benzotiazol-2-il(1-metilpiperidin-4-iloxi)metil]fenoxi}pentil)piperazin-1-carboxílico
- *N*-(6-{3-[benzotiazol-2-il(1-metilpiperidin-4-iloxi)metil]fenil}hexil)guanidina
- *N*-*terc*-butoxicarbonil-*N*-(6-{3-[(1*H*-benzimidazol-2-il)(1-metilpiperidin-4-iloxi)metil]fenil}hexil)guanidina
- *N*-(5-{3-[benzotiazol-2-il(1-metilpiperidin-4-iloxi)metil]fenil}pentil)guanidina
- 35 - 4-{3-[benzotiazol-2-il(1-metilpiperidin-4-iloxi)metil]fenil}butilamina
- [[3-(4-aminobutoxi)fenil](1*H*-benzimidazol-2-il)metil](1-metilpiperidin-4-il)amina
- 3-{3-[(1*H*-benzimidazol-2-il)(1-metilpiperidin-4-iloxi)metil]fenilsulfanil}propilamina
- éster *terc*-butílico del ácido 4-(2-{3-[(1*H*-benzimidazol-2-il)(1-metilpiperidin-4-iloxi)metil]fenoxi}etil)piperazin-1-carboxílico
- 40 - éster *terc*-butílico del ácido (2-{3-[benzotiazol-2-il(1-metilpiperidin-4-iloxi)metil]fenoxi}etilamino)acético
- 5-{3-[benzotiazol-2-il(1-metilpiperidin-4-iloxi)metil]fenoxi}pentilamina
- *N*-(4-{3-[benzotiazol-2-il(1-metilpiperidin-4-iloxi)metil]fenil}but-3-inil)guanidina
- *N*-(3-{3-[benzotiazol-2-il(1-metilpiperidin-4-iloxi)metil]fenil}prop-2-inil)guanidina
- *N*-(4-{3-[benzotiazol-2-il(1-metilpiperidin-4-iloxi)metil]fenil}butil)guanidina
- 45 - éster *terc*-butílico del ácido (5-{3-[benzotiazol-2-il(1-metilpiperidin-4-iloxi)metil]fenoxi}pentilamino)acético
- 2-[(1-metilpiperidin-4-iloxi)(3-piperidin-4-ilethinil-fenil)metil]-1*H*-benzimidazol
- 2-[(1-metilpiperidin-4-iloxi)[3-(piperidin-4-ilmetoxi)fenil]metil]benzotiazol
- 2-[(1-metilpiperidin-4-iloxi)[3-(piperidin-3-ilmetoxi)fenil]metil]benzotiazol
- 2-[[3-(1-metilpiperidin-3-ilmetoxi)fenil](1-metilpiperidin-4-iloxi)metil]benzotiazol
- 50 - 2-[(1-metilpiperidin-4-iloxi)(3-piperidin-3-ilethinil-fenil)metil]-1*H*-benzimidazol
- 5-{3-[(1*H*-benzimidazol-2-il)(1-metilpiperidin-4-iloxi)metil]fenilsulfanil}pentilamina
- 2-[(1-metilpiperidin-4-iloxi)[3-(pirrolidin-3-iloxi)fenil]metil]benzotiazol
- 2-[(1-metilpiperidin-4-iloxi)[3-(pirrolidin-3-iloxi)fenil]metil]benzotiazol
- 5-{3-[benzotiazol-2-il(1-metilpiperidin-4-iloxi)metil]fenil}pent-4-en-1-ol
- 55 - 3-amino-4-(2-{3-[(1*H*-benzimidazol-2-il)(1-metilpiperidin-4-iloxi)metil]fenilsulfanil}etilamino)-ciclobut-3-en-1,2-diona
- [[3-(6-aminohe-1-inil)fenil](1*H*-benzimidazol-2-il)metil](1-metilpiperidin-4-il)amina
- [[3-(4-aminobutoxi)fenil]benzotiazol-2-il-metil](1-metilpiperidin-4-il)amina
- 2-[[3-azetidín-3-ilethinil-fenil](1-metilpiperidin-4-iloxi)metil]-1*H*-benzimidazol
- 5-{3-[(1*H*-benzimidazol-2-il)(1-metilpiperidin-4-iloxi)metil]fenil}pent-4-en-1-ol
- 60 - 5-{3-[benzotiazol-2-il(1-metilpiperidin-4-iloxi)metil]fenil}pent-4-en-1-ol
- éster *terc*-butílico del ácido 4-(5-{3-[(1*H*-benzimidazol-2-il)(1-metilpiperidin-4-iloxi)metil]fenoxi}pentil)piperazin-1-carboxílico
- 2-[[3-(2-azetidín-3-iletí)fenil](1-metilpiperidin-4-iloxi)metil]-1*H*-benzimidazol
- *N*-(4-{3-[(1*H*-benzimidazol-2-il)(1-metilpiperidin-4-iloxi)metil]fenil}but-3-inil)guanidina
- 65 - 4-{3-[(1*H*-benzimidazol-2-il)(1-metilpiperidin-4-iloxi)metil]fenil}piperidina-1-carboxamida
- 2-[(1-metilpiperidin-4-iloxi)[3-(2-piperidin-2-il-etilsulfanil)fenil]metil]-1*H*-benzimidazol

- 2-((1-metilpiperidin-4-iloxi)[3-(2-piperidin-4-il-etil)fenil]metil)-1*H*-benzimidazol
- *N*-(5-{3-[(1*H*-benzimidazol-2-il)(1-metilpiperidin-4-iloxi)metil]fenil}pentil)guanidina
- 2-[[3-[3-(3*H*-imidazol-4-il)propilsulfanil]fenil](1-metilpiperidin-4-iloxi)metil]-1*H*-benzimidazol
- *N*-*terc*-butoxicarbonil-*N*-(4-{3-[(benzotiazol-2-il)(1-metilpiperidin-4-iloxi)metil]fenil}but-3-inil)guanidina
- 5 - 5-{3-[(1*H*-benzimidazol-2-il)(1-metilpiperidin-4-iloxi)metil]fenoxi}pentilamina
- *N*-acetil-*N'*-(2-{3-[(1*H*-benzimidazol-2-il)(1-metilpiperidin-4-iloxi)metil]fenilsulfanil}etil)guanidina
- 2-[[3-(azetidín-3-iloxi)fenil](1-metilpiperidin-4-iloxi)metil]benzotiazol
- 1-{3-[benzotiazol-2-il(1-metilpiperidin-4-iloxi)metil]fenil}azetidín-3-ol
- (1-{3-[benzotiazol-2-il(1-metilpiperidin-4-iloxi)metil]fenil}pirrolidín-3-il)metanol
- 10 - 1-{3-[benzotiazol-2-il(1-metilpiperidin-4-iloxi)metil]fenil}piperidin-4-ilamina
- 1-{3-[benzotiazol-2-il(1-metilpiperidin-4-iloxi)metil]fenil}pirrolidín-3-ol
- 1-{3-[benzotiazol-2-il(1-metilpiperidin-4-iloxi)metil]fenil}pirrolidín-3-ol
- *N*-(1-{3-[benzotiazol-2-il(1-metilpiperidin-4-iloxi)metil]fenil}pirrolidín-3-il)acetamida
- 2-[[3-(5-imidazol-1-il-pent-1-inil)fenil](1-metilpiperidin-4-iloxi)metil]-1*H*-benzimidazol
- 15 - 2-((1-metilpiperidin-4-iloxi)[3-(5-pirazol-1-il-pent-1-inil)fenil]metil)-1*H*-benzimidazol
- 1-{3-[benzotiazol-2-il(1-metilpiperidin-4-iloxi)metil]fenil}piperidin-4-ol
- 2-[[3-[2-(1*H*-imidazol-4-il)etil]fenil](1-metilpiperidin-4-iloxi)metil]-1*H*-benzimidazol
- éster 1-3-[benzotiazol-2-il(1-metilpiperidin-4-iloxi)metil]fenil}piperidin-4-ilico del ácido acético
- 2-[(3-bromo-fenil)(1-metil-pirrolidín-3-ilmetoxi)metil]-1*H*-benzimidazol
- 20 - 2-((1-metilpiperidin-4-iloxi)[3-(piperidin-4-iloxi)fenil]metil)benzotiazol
- 2-((1-metilpiperidin-4-iloxi)[3-(5-[1,2,3]triazol-2-il-pent-1-inil)fenil]metil)-1*H*-benzimidazol
- 2-((1-metilpiperidin-4-iloxi)[3-(5-[1,2,3]triazol-1-il-pent-1-inil)fenil]metil)-1*H*-benzimidazol
- *N*-(3-{3-[(1*H*-benzimidazol-2-il)(1-metilpiperidin-4-iloxi)metil]fenil}prop-2-inil)guanidina
- *N*1-(5-{3-[(1*H*-benzimidazol-2-il)(1-metilpiperidin-4-iloxi)metil]fenoxi}pentil)butan-1,4-diamina
- 25 - [[3-(6-aminohex-1-inil)fenil]benzotiazol-2-il-metil](1-metilpiperidin-4-il)amina
- 5-{3-[(1*H*-benzimidazol-2-il)(1-metilpiperidin-4-iloxi)metil]fenil}pent-4-enilamina
- 4-{3-[benzotiazol-2-il(1-metilpiperidin-4-iloxi)metil]fenoxi}but-2-en-1-ol
- 1-3-[benzotiazol-2-il(1-metilpiperidin-4-iloxi)metil]fenil}pirrolidín-3-ilamina
- 2-[(2,5-difluorofenil)(1-metilpiperidin-4-iloxi)metil]-1*H*-benzimidazol
- 30 - 2-[(2-fluoro-5-iodo-fenil)(1-metilpiperidin-4-iloxi)metil]-1*H*-benzimidazol
- 3-{3-[(1*H*-benzimidazol-2-il)(1-metilpiperidin-4-iloxi)metil]fenilethinil}azetidine-1-carboxamidina
- 4-{3-[(5-fluoro-1*H*-benzimidazol-2-il)(1-metilpiperidin-4-iloxi)metil]fenilsulfanil}butan-1-ol
- 2-{3-[(5-fluoro-1*H*-benzimidazol-2-il)(1-metilpiperidin-4-iloxi)metil]fenilsulfanil}etilamina
- 1-3-[benzotiazol-2-il(1-metilpiperidin-4-iloxi)metil]fenil}pirrolidín-3-ilamina
- 35 - 2-[[3-(3-fluoropirrolidín-1-il)fenil](1-metilpiperidin-4-iloxi)metil]benzotiazol
- 4-{3-[benzotiazol-2-il(1-metilpiperidin-4-iloxi)metil]fenoxi}but-2-enilamina
- 2-[(2-fluoro-5-trifluorometoxifenil)(1-metilpiperidin-4-iloxi)metil]-1*H*-benzimidazol
- 2-[(2-fluoro-5-trifluorometoxifenil)(1-metilpiperidin-4-iloxi)metil]-1*H*-benzimidazol (enantiómero A)
- 2-[(2-fluoro-5-trifluorometoxifenil)(1-metilpiperidin-4-iloxi)metil]-1*H*-benzimidazol (enantiómero B)
- 40 - *N*-(2-aminoetil)-2-{3-[(1*H*-benzimidazol-2-il)(1-metilpiperidin-4-iloxi)metil]fenilsulfanil}acetamida
- *N*-(2-{3-[(5-fluoro-1*H*-benzimidazol-2-il)(1-metilpiperidin-4-iloxi)metil]fenilsulfanil}etil)guanidina
- 2-(5-{3-[(5-fluoro-1*H*-benzimidazol-2-il)(1-metilpiperidin-4-iloxi)metil]fenil}pent-4-inil)isoindol-1,3-diona
- 6-{3-[(5-fluoro-1*H*-benzimidazol-2-il)(1-metilpiperidin-4-iloxi)metil]fenil}hex-5-inilamina, oxalato
- 4-{3-[(5-fluoro-1*H*-benzimidazol-2-il)(1-metilpiperidin-4-iloxi)metil]fenilsulfanil}butilamina, oxalato
- 45 - *N*-(3-{3-[(1*H*-benzimidazol-2-il)(1-metilpiperidin-4-iloxi)metil]fenilsulfanil}propil)guanidina, diclorhidrato
- 1-{3-[benzotiazol-2-il(1-metilpiperidin-4-iloxi)metil]fenil}pirrolidín-3-ona, oxalato
- *N*-(4-{3-[(1*H*-benzimidazol-2-il)(1-metilpiperidin-4-iloxi)metil]fenilsulfanil}butil)guanidina, diclorhidrato
- 5-{3-[(1*H*-benzimidazol-2-il)(1-metilpiperidin-4-iloxi)metil]fenilsulfanil}pentan-1-ol
- *N*-(2-{3-[(1*H*-benzimidazol-2-il)(1-metilpiperidin-4-iloxi)metil]fenilsulfanil}etil)-*N*-(2,2-dimetilpropionil)guanidina
- 50 - 2-[(1-metilpiperidin-4-iloxi)(4-nitrofenil)metil]-1*H*-benzimidazol
- 2-((1-metilpiperidin-4-iloxi)[3-(piridín-3-iloxi)fenil]metil)benzotiazol, oxalato
- 2-[(3-bromofenil)(1-metilpirrolidín-3-ilmetoxi)metil]-5-fluoro-1*H*-benzimidazol, oxalato
- 4-[(1*H*-benzimidazol-2-il)(1-metilpiperidin-4-iloxi)metil]anilina
- 4-[(1*H*-benzimidazol-2-il)(piperidin-4-iloxi)metil]aniline, clorhidrato
- 55 - *N*-(2-amino-etil)-2-{3-[(5-fluoro-1*H*-benzimidazol-2-il)(1-metilpiperidin-4-iloxi)metil]fenilsulfanil}acetamida
- 1-3-[benzotiazol-2-il(1-metilpiperidin-4-iloxi)metil]fenil}-3-trifluorometilpirrolidín-3-ol, oxalato
- 2-[[3-(4,5-dihidro-1*H*-imidazol-2-ilmetilsulfanil)fenil](1-metilpiperidin-4-iloxi)metil]-1*H*-benzimidazol
- 2-[[3-(4,5-dihidro-1*H*-imidazol-2-ilmetilsulfanil)fenil](1-metilpiperidin-4-iloxi)metil]-5-fluoro-1*H*-benzimidazol
- 2-[(3-bromofenil)(1-metilpiperidin-4-iloxi)metil]-5,6-difluoro-1*H*-benzimidazol
- 60 - 2-[(3-iodofenil)(1-metilpiperidin-4-iloxi)metil]-1-metil-1*H*-benzimidazol, dioxalato
- 2-amino-5-{3-[(1*H*-benzimidazol-2-il)(1-metilpiperidin-4-iloxi)metil]fenilsulfanilmetil}-1,5-dihidroimidazol-4-ona
- 2-[(3-bromofenil)(1-metilpiperidin-4-iloxi)metil]-5,6,7-trifluoro-1*H*-benzimidazol
- 1-(2-etoxietil)-2-[(3-iodofenil)(1-metilpiperidin-4-iloxi)metil]-1*H*-benzimidazol, dioxalato
- 3-[(1*H*-benzimidazol-2-il)(1-metilpiperidin-4-iloxi)metil]benzaldehído
- 65 - 4-{3-[(1*H*-benzimidazol-2-il)(1-metilazetidín-3-ilmetoxi)metil]fenilsulfanil}butilamina, oxalato
- 2-[(2-fluoro-5-trifluorometoxifenil)(1-metilpiperidin-4-iloxi)metil]benzoxazol, oxalato

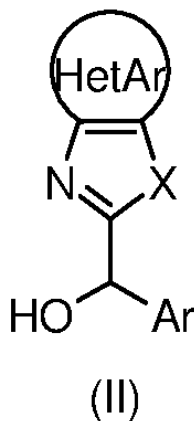
- iluro de {3-[(1H-benzimidazol-2-il)(1-metilpiperidin-4-iloxi)metil]fenil}metanol dimetilsulfoxonio del éster metílico del ácido 3-bromofenilacético
- 2-[(2-fluoro-4-metilfenil)(1-metilpiperidin-4-iloxi)metil]-1H-benzimidazol, enantiómero B
- 2-[(2,6-difluoro-3-metoxifenil)(1-metilpiperidin-4-iloxi)metil]-1H-benzimidazol
- 5 - (6-{3-[(1-metil-1H-benzimidazol-2-il)(1-metilpiperidin-4-iloxi)metil]fenil}hex-5-inil)carbamato de etilo, oxalato
- 2-[(1H-indol-6-il)(1-metilpiperidin-4-iloxi)metil]-1H-benzimidazol, oxalato
- 2-[benzo[b]tiofen-6-il(1-metilpiperidin-4-iloxi)metil]-1H-benzimidazol, oxalato
- 2-[(2,6-difluoro-4-metilfenil)(1-metilpiperidin-4-iloxi)metil]-1H-benzimidazol, enantiómero B
- 2-[(1H-benzimidazol-2-il)(1-metilpiperidin-4-iloxi)metil]fenol
- 10 - 2-[(1H-benzimidazol-2-il)hidroximetil]fenol
- 2-[(6-{3-[(1H-benzimidazol-2-il)(1-metilpiperidin-4-iloxi)metil]-4-fluorofenil}hex-5-inilimino)fenilmetil]fenol
- 5-(6-{3-[(1H-benzimidazol-2-il)(1-metilpiperidin-4-iloxi)metil]-4-fluorofenil}hex-5-inilimino)-2-metilciclopent-1-enol
- 2-[(3-bromofenil)(1-metilpiperidin-4-iloxi)metil]-1H-benzimidazol, enantiómero B
- 5-{3-[(1H-benzimidazol-2-il)(1-metilpiperidin-4-iloxi)metil]fenil}pent-4-inilamina, enantiómero A
- 15 - 5-{3-[(1H-benzimidazol-2-il)(1-metilpiperidin-4-iloxi)metil]fenil}pent-4-inilamina, enantiómero B
- 2-[(3-bromofenil)(1-metilpiperidin-4-iloxi)metil]-5-fluoro-1H-benzimidazol, enantiómero A
- 2-[(3-bromofenil)(1-metilpiperidin-4-iloxi)metil]-5-fluoro-1H-benzimidazol, enantiómero B
- 2-[(1H-benzimidazol-2-il)(1-metilpiperidin-4-iloxi)metil]-4-metilfenol
- 2-[(1H-benzimidazol-2-il)(1-metilpiperidin-4-iloxi)metil]fenol enantiómero A
- 20 - 2-[(1H-benzimidazol-2-il)(1-metilpiperidin-4-iloxi)metil]fenol enantiómero B
- 6-[(1H-benzimidazol-2-il)(1-metilpiperidin-4-iloxi)metil]-2-fluoro-3-metilfenol enantiómero A
- 6-[(1H-benzimidazol-2-il)(1-metilpiperidin-4-iloxi)metil]-2-fluoro-3-metilfenol enantiómero B
- 6-[(1H-benzimidazol-2-il)(1-metilpiperidin-4-iloxi)metil]-2,3-difluorofenol enantiómero A
- 6-[(1H-benzimidazol-2-il)(1-metilpiperidin-4-iloxi)metil]-2,3-difluorofenol enantiómero B
- 25 - 5-{3-[(1H-benzimidazol-2-il)(1-metilpiperidin-4-iloxi)metil]-4-fluorofenil}pent-4-inilamina, dioxalato
- 3-{3-[benzotiazol-2-il(1-metilpiperidin-4-iloxi)metil]fenoxi}ciclopentilamina, oxalato
- 2-[(3-(3-fluoropirrolidin-1-il)fenil)(1-metilpiperidin-4-iloxi)metil]benzotiazol, oxalato
- 5-{3-[(5-fluoro-1H-benzimidazol-2-il)(1-metilpirrolidin-3-ilmetoxi)metil]fenil}pent-4-inilamina, oxalato
- 2-[(3-bromofenil)(1-metilpirrolidin-3-ilmetoxi)metil]benzotiazol, oxalato (un epímero)
- 30 - 2-[(3-bromofenil)(1-metilpirrolidin-3-ilmetoxi)metil]benzotiazol, oxalato (mezcla 50/50 de dos epímeros)
- 2-[(1-metilpiperidin-4-iloxi)[3-(octahidrociclopenta[c]pirrol-5-iloxi)fenil]metil]benzotiazol, dioxalato
- (1-{3-[benzotiazol-2-il(1-metilpiperidin-4-iloxi)metil]fenil}pirrolidin-3-il)metilamina, dioxalato
- 4-{3-[(5,6-difluoro-1H-benzimidazol-2-il)(1-metilpiperidin-4-iloxi)metil]fenilsulfanil}butan-1-ol
- 2-{3-[benzotiazol-2-il(1-metilpiperidin-4-iloxi)metil]fenil}octahidrociclopenta[c]pirrol-5-ilamina, dioxalato
- 35 - 2-[(3-(3-fluoropropoxi)fenil)(1-metilpiperidin-4-iloxi)metil]-1H-benzimidazol, oxalato
- 2-[(3-(2-fluoroetoxi)fenil)(1-metilpiperidin-4-iloxi)metil]-1H-benzimidazol, oxalato
- 4-{3-[benzotiazol-2-il(1-metilpiperidin-4-iloxi)metil]fenoxi}ciclohexilamina, oxalato
- 6-{3-[(1-metil-1H-benzimidazol-2-il)(1-metilpiperidin-4-iloxi)metil]fenil}hex-5-inilamina, dioxalato
- 1-{3-[benzotiazol-2-il(1-metilpiperidin-4-iloxi)metil]fenil}pirrolidin-2-ilmetilamina, oxalato
- 40 - (1-{3-[benzotiazol-2-il(1-metilpiperidin-4-iloxi)metil]fenil}pirrolidin-3-il)(metil)amina, oxalato
- (1-{3-[benzotiazol-2-il(1-metilpiperidin-4-iloxi)metil]fenil}pirrolidin-3-il)(dimetil)amina, oxalato
- 2-[(3-(5-metilhexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2-il)fenil)(1-metilpiperidin-4-iloxi)metil]benzotiazol, dioxalato
- 2-[(2-fluoro-5-metoxifenil)(1-metilpiperidin-4-iloxi)metil]-1H-benzimidazol, oxalato
- 3-[(1H-benzimidazol-2-il)(1-metilpiperidin-4-iloxi)metil]-4-fluorofenol, oxalato
- 45 - 2-[(2-fluoro-5-(2-fluoroetoxi)fenil)(1-metilpiperidin-4-iloxi)metil]-1H-benzimidazol, oxalato
- 2-[(2-fluoro-5-metilfenil)(1-metilpiperidin-4-iloxi)metil]-1H-benzimidazol, oxalato
- 4-{3-[(1-metilpiperidin-4-iloxi)(5,6,7-trifluoro-1H-benzimidazol-2-il)metil]fenilsulfanil}butilamina, oxalato
- 4-{3-[(5,6-difluoro-1H-benzimidazol-2-il)(1-metilpiperidin-4-iloxi)metil]fenilsulfanil}butilamina, oxalato
- 6-(3-{[1-(2-etoxietil)-1H-benzimidazol-2-il](1-metilpiperidin-4-iloxi)metil}fenil}hex-5-inilamina, dioxalato
- 50 - 6-(3-{[1-(2-metoxietil)-1H-benzimidazol-2-il](1-metilpiperidin-4-iloxi)metil}fenil}hex-5-inilamina, dioxalato
- 2-[(3-(3-fluoropropilsulfanil)fenil)(1-metilpiperidin-4-iloxi)metil]-1H-benzimidazol, dioxalato
- 5-fluoro-2-[(2-fluoro-5-trifluorometoxifenil)(1-metilpiperidin-4-iloxi)metil]-1H-benzimidazol, oxalato
- 4,5,6-trifluoro-2-[(2-fluoro-5-trifluorometoxifenil)(1-metilpiperidin-4-iloxi)metil]-1H-benzimidazol
- 5,6-difluoro-2-[(2-fluoro-5-trifluorometoxifenil)(1-metilpiperidin-4-iloxi)metil]-1H-benzimidazol
- 55 - 2-[(2-fluoro-5-(2,2,2-trifluoroetoxi)fenil)(1-metilpiperidin-4-iloxi)metil]-1H-benzimidazol
- 2-[(2,6-difluoro-4-metilfenil)(1-metilpiperidin-4-iloxi)metil]-1H-benzimidazol
- 2-[(2-cloro-5-trifluorometoxifenil)(1-metilpiperidin-4-iloxi)metil]-1H-benzimidazol, oxalato
- 2-[(2-fluoro-5-trifluorometoxifenil)(1-metilpiperidin-4-iloxi)metil]benzotiazol, oxalato
- 2-[(4-cloro-2,6-difluorofenil)(1-metilpiperidin-4-iloxi)metil]-1H-benzimidazol
- 60 - 7-fluoro-2-[(2-fluoro-5-trifluorometoxifenil)(1-metilpiperidin-4-iloxi)metil]-1H-benzimidazol, oxalato
- 2-[(2,6-difluoro-4-metilfenil)(1-metilpiperidin-4-iloxi)metil]benzotiazol, oxalato
- 2-[(4-cloro-2,6-difluorofenil)(1-metilpiperidin-4-iloxi)metil]benzotiazol, oxalato
- 2-[(3-etoxi-2,6-difluorofenil)(1-metilpiperidin-4-iloxi)metil]-1H-benzimidazol
- 2-[(2,6-difluoro-4-metilfenil)(1-metilpiperidin-4-iloxi)metil]benzoxazol, oxalato
- 65 - 2-[(1-metilpiperidin-4-iloxi)(4-trifluorometilfenil)metil]-1H-benzimidazol
- 2-[(2-fluoro-4-trifluorometilfenil)(1-metilpiperidin-4-iloxi)metil]-1H-benzimidazol

- 2-[(2,4-dimetilfenil)(1-metilpiperidin-4-iloxi)metil]-1H-benzimidazol
- 2-[(3-metoxifenil)(1-metilpiperidin-4-iloxi)metil]-1H-benzimidazol
- 2-[chroman-7-il(1-metilpiperidin-4-iloxi)metil]-1H-benzimidazol
- 2-[(2-fluoro-4-metilfenil)(1-metilpiperidin-4-iloxi)metil]benzoxazol, oxalato
- 5 - 2-[(3,5-bis-trifluorometilfenil)(1-metilpiperidin-4-iloxi)metil]-1H-benzimidazol, oxalato
- 5-fluoro-2-[(2-fluoro-4-metilfenil)(1-metilpiperidin-4-iloxi)metil]-1H-benzimidazol
- 2-[(2,3-difluoro-4-metilfenil)(1-metilpiperidin-4-iloxi)metil]-1H-benzimidazol
- 2-[(3-cloro-4-metilfenil)(1-metilpiperidin-4-iloxi)metil]-1H-benzimidazol
- 2-[(2-fluoro-5-trifluorometoxifenil)(1-metilpiperidin-4-iloxi)metil]benzimidazol-1-carboxilato de etilo, oxalato
- 10 - 2-[(3-fluoro-4-metilfenil)(1-metilpiperidin-4-iloxi)metil]-1H-benzimidazol
- 2-[(5-bromo-2-fluorofenil)(1-metilpiperidin-4-iloxi)metil]-1H-benzimidazol
- 6-{3-[(1H-benzimidazol-2-il)(1-metilpiperidin-4-iloxi)metil]-4-fluorofenil}hex-5-inilamina, oxalato
- 5-{4-fluoro-3-[(5-fluoro-1H-benzimidazol-2-il)(1-metilpiperidin-4-iloxi)metil]fenil}pent-4-inilamina
- 15 - (5-{3-[(1H-benzimidazol-2-il)(1-metilpiperidin-4-iloxi)metil]-4-fluorofenil}pent-4-inil)carbamato de etilo
- 2-[(1H-benzimidazol-2-il)(1-metilpiperidin-4-iloxi)metil]-4-clorofenol
- (5-{4-fluoro-3-[(5-fluoro-1H-benzimidazol-2-il)(1-metilpiperidin-4-iloxi)metil]fenil}pent-4-inil)carbamato de etilo
- 2-[(1H-benzimidazol-2-il)(1-metilpiperidin-4-iloxi)metil]-4-trifluorometoxifenol
- 2-[(1H-benzimidazol-2-il)(1-metilpiperidin-4-iloxi)metil]-4-fluorofenol
- 2-[(1H-benzimidazol-2-il)(1-metilpiperidin-4-iloxi)metil]-4-metoxifenol
- 20 - 2-[(1H-benzimidazol-2-il)(1-metilpiperidin-4-iloxi)metil]-5-metilfenol
- 2-[(1H-benzimidazol-2-il)(1-metilpiperidin-4-iloxi)metil]-4-bromofenol
- 2-[(1H-benzimidazol-2-il)(1-metilpiperidin-4-iloxi)metil]-4-etoxifenol
- 2-[(1H-indol-7-il)(1-metilpiperidin-4-iloxi)metil]-1H-benzimidazol
- 2-[(1H-benzimidazol-2-il)(1-metilpiperidin-4-iloxi)metil]-4,6-difluorofenol
- 25 - 2-[(1H-benzimidazol-2-il)(1-metilpiperidin-4-iloxi)metil]-4,6-diclorofenol
- 2-[(1H-benzimidazol-2-il)(1-metilpiperidin-4-iloxi)metil]-6-fluorofenol
- 2-[(1H-benzimidazol-2-il)(1-metilpiperidin-4-iloxi)metil]-3-fluorofenol
- 2-[(1H-benzimidazol-2-il)(1-metilpiperidin-4-iloxi)metil]-4,5-difluorofenol
- 2-[(1H-benzimidazol-2-il)(1-metilpiperidin-4-iloxi)metil]-5-fluorofenol
- 30 - 2-[(1H-benzimidazol-2-il)(1-metilpiperidin-4-iloxi)metil]-5-clorofenol
- 2-[(1H-benzimidazol-2-il)(1-metilpiperidin-4-iloxi)metil]-6-metilfenol
- 2-[(1H-benzimidazol-2-il)(1-metilpiperidin-4-iloxi)metil]-4-metilsulfanilfenol
- 2-[(1H-benzimidazol-2-il)(1-metilpiperidin-4-iloxi)metil]-4-etilsulfanilfenol
- 3-[(1H-benzimidazol-2-il)(1-metilpiperidin-4-iloxi)metil]bifenil-4-ol
- 35 - 2-[(1H-benzimidazol-2-il)(1-metilpiperidin-4-iloxi)metil]-4-terc-butilfenol
- 2-[(1H-benzimidazol-2-il)(1-metilpiperidin-4-iloxi)metil]-4-propilfenol
- 2-[(1H-benzimidazol-2-il)(1-metilpiperidin-4-iloxi)metil]-6-metoxifenol
- 2-[(1H-benzimidazol-2-il)(1-metilpiperidin-4-iloxi)metil]-3-fluoro-5-metilfenol
- 2-[(1H-benzimidazol-2-il)(1-metilpiperidin-4-iloxi)metil]-3-clorofenol
- 40 - 2-[(1H-benzimidazol-2-il)(1-metilpiperidin-4-iloxi)metil]-6-fluoro-4-etilfenol
- 2-[(1H-benzimidazol-2-il)(1-metilpiperidin-4-iloxi)metil]-4-benzilfenol
- 2-[(1H-benzimidazol-2-il)(1-metilpiperidin-4-iloxi)metil]-4-trifluorometilfenol
- 2-[(1H-benzimidazol-2-il)(1-metilpiperidin-4-iloxi)metil]-4-cloro-6-fluorofenol
- 2-[(1H-benzimidazol-2-il)(1-metilpiperidin-4-iloxi)metil]-5-fluoro-3-metilfenol
- 45 - 6-[(1H-benzimidazol-2-il)(1-metilpiperidin-4-iloxi)metil]-2-fluoro-3-metilfenol
- 6-[(1H-benzimidazol-2-il)(1-metilpiperidin-4-iloxi)metil]indan-5-ol
- 2-[(1H-benzimidazol-2-il)(1-metilpiperidin-4-iloxi)metil]-4-propoxifenol
- 2-[(1H-benzimidazol-2-il)(1-metilpiperidin-4-iloxi)metil]-4-(1-metil-1-feniletil)fenol
- 2-[(1H-benzimidazol-2-il)(1-metilpiperidin-4-iloxi)metil]-4-(2-fluoroetoxi)fenol
- 50 - 2-[(1H-benzimidazol-2-il)(1-metilpiperidin-4-iloxi)metil]-4-(3-fluoropropoxi)fenol
- 2-[(1H-benzimidazol-2-il)(1-metilpiperidin-4-iloxi)metil]-4-fluoro-6-metilfenol
- 2-[(1H-benzimidazol-2-il)(1-metilpiperidin-4-iloxi)metil]-6-fluoro-4-metoxifenol
- 2-[(1H-benzimidazol-2-il)(1-metilpiperidin-4-iloxi)metil]-4-fenoxifenol
- 2-[(1H-benzimidazol-2-il)(1-metilpiperidin-4-iloxi)metil]-4-fluoro-6-metoxifenol
- 55 - 2-[(1H-benzimidazol-2-il)(1-metilpiperidin-4-iloxi)metil]-4,5-dimetilfenol
- 2-[(1H-benzimidazol-2-il)(1-metilpiperidin-4-iloxi)metil]-4-(3-fluoropropilsulfanil)fenol
- 2-[(1H-benzimidazol-2-il)(1-metilpiperidin-4-iloxi)metil]-4-fluoro-5-metilfenol
- 2-[(1H-benzimidazol-2-il)(1-metilpiperidin-4-iloxi)metil]-4-(2-fluoroetilsulfanil)fenol
- 3-[(1H-benzimidazol-2-il)(1-metilpiperidin-4-iloxi)metil]-2-hidroxibifenil
- 60 - 2-[(1H-benzimidazol-2-il)(1-metilpiperidin-4-iloxi)metil]-6-etilfenol
- 2-[(1H-benzimidazol-2-il)(1-metilpiperidin-4-iloxi)metil]-5-trifluorometilfenol
- 2-[(1H-benzimidazol-2-il)(1-metilpiperidin-4-iloxi)metil]-4-hidroxifenol
- 2-[(1H-benzimidazol-2-il)(1-metilpiperidin-4-iloxi)metil]-5,6,7,8-tetrahidro-1-naftol
- 2-[(1H-benzimidazol-2-il)(1-metilpiperidin-4-iloxi)metil]-6-trifluorometoxifenol
- 65 - 2-[(1H-benzimidazol-2-il)(1-metilpiperidin-4-iloxi)metil]-5-trifluorometoxifenol
- 6-[(1H-benzimidazol-2-il)(1-metilpiperidin-4-iloxi)metil]-2-fluoro-3,4-dimetilfenol

- 5
10
15
20
25
30
35
40
- 6-[(1H-benzimidazol-2-il)(1-metilpiperidin-4-iloxi)metil]-3-fluoro-2-metilfenol
 - 6-[(1H-benzimidazol-2-il)(1-metilpiperidin-4-iloxi)metil]-2,4-difluoro-3-metilfenol
 - 6-[(1H-benzimidazol-2-il)(1-metilpiperidin-4-iloxi)metil]-2,3-difluorofenol
 - (1-{3-[benzotiazol-2-il(1-metilpiperidin-4-iloxi)metil]fenil}-azetidín-3-il)dimetilamina, oxalato
 - 1-{3-[(1H-benzimidazol-2-il)(1-metilpiperidin-4-iloxi)metil]fenil}pirrolidin-3-ol, oxalato
 - 2-[(1-metilpiperidin-4-iloxi)[3-(pirrolidin-3-iloxi)fenil]metil]-1H-benzimidazol, dioxalato
 - 2-[(5-cloro-2-fluorofenil)(1-metilpiperidin-4-iloxi)metil]-1H-benzimidazol, oxalato
 - 2-[(2-fluoro-5-trifluorometilfenil)(1-metilpiperidin-4-iloxi)metil]-1H-benzimidazol, oxalato
 - 6-{3-[(1-etil-1H-benzimidazol-2-il)(1-metilpiperidin-4-iloxi)metil]fenil}hex-5-inilamina, oxalato
 - 2-[(2-fluoro-5-metoxifenil)(1-metilpirrolidin-3-ilmetoxi)metil]-1H-benzimidazol, oxalato
 - 2-[(1-metilpiperidin-4-iloxi)(3-trifluorometilsulfanilfenil)metil]-1H-benzimidazol, oxalato
 - 2-[(4-fluoro-3-trifluorometoxifenil)(1-metilpiperidin-4-iloxi)metil]-1H-benzimidazol, oxalato
 - 2-[(2-fluoro-5-propoxifenil)(1-metilpiperidin-4-iloxi)metil]-1H-benzimidazol, oxalato
 - 4-[(1H-benzimidazol-2-il)(1-metilpiperidin-4-iloxi)metil]fenol
 - 2-[(3-(3,3-difluoropirrolidin-1-il)fenil)(1-metilpiperidin-4-iloxi)metil]-1H-benzimidazol, dioxalato
 - 2-[(3-(5-fluorohexahidrociclopenta[c]pirrol-2-il)fenil)(1-metilpiperidin-4-iloxi)metil]benzotiazol, dioxalato
 - 6-{3-[(1H-benzimidazol-2-il)(1-metilpiperidin-4-iloxi)metil]fenilsulfanil}hexilamina, oxalato
 - 5-{3-[(1H-benzimidazol-2-il)(1-metilpiperidin-4-iloxi)metil]fenilsulfanilmetil}oxazolidin-2-ona
 - N-(6-{3-[(1H-benzimidazol-2-il)(1-metilpiperidin-4-iloxi)metil]fenilsulfanil}hexil)guanidina, diclorhidrato
 - 4-{3-[(1H-benzimidazol-2-il)(1-metilpiperidin-4-iloxi)metil]fenilsulfanil}but-2-enilamina
 - 4-{3-[(1H-benzimidazol-2-il)(1-metilpiperidin-4-iloxi)metil]fenilsulfanil}but-2-enilamina, oxalato
 - N-(2-{3-[(1H-benzimidazol-2-il)(1-metilpiperidin-4-iloxi)metil]fenilsulfanil}etil)-N-isobutirilguanidina
 - 3-{3-[(1H-benzimidazol-2-il)(1-metilpiperidin-4-iloxi)metil]fenil}allilamina
 - cis-2-{3-[(1H-benzimidazol-2-il)(1-metilpiperidin-4-iloxi)metil]fenilsulfanilmetil}ciclopropilmetilamina
 - N-(3-{3-[(1H-benzimidazol-2-il)(1-metilpiperidin-4-iloxi)metil]fenil}allil)guanidina, triclorhidrato
 - 2-[(azetidín-3-ilmetoxi)(3-bromofenil)metil]-1H-benzimidazol
 - 2-[(3-bromofenil)(1-metilazetidín-3-ilmetoxi)metil]-1H-benzimidazol
 - 2-[(2,6-difluorofenil)(1-metilpiperidin-4-iloxi)metil]-1H-benzimidazol
 - 2-[(2-fluoro-4-metilfenil)(1-metilpiperidin-4-iloxi)metil]-1H-benzimidazol
 - 2-[(5-etilsulfanil-2-fluorofenil)(1-metilpiperidin-4-iloxi)metil]-1H-benzimidazol
 - 2-[(azetidín-3-ilmetoxi)(2-fluoro-5-trifluorometoxifenil)metil]-1H-benzimidazol, oxalato
 - 2-[(2-fluoro-5-trifluorometoxifenil)(1-metilazetidín-3-ilmetoxi)metil]-1H-benzimidazol, oxalato
 - 2-[(3-etilsulfanil-2,6-difluorofenil)(1-metilpiperidin-4-iloxi)metil]-1H-benzimidazol
 - 2-[(2,2-difluorobenzo[1,3]dioxol-5-il)(1-metilpiperidin-4-iloxi)metil]-1H-benzimidazol
 - 2-[(piperidin-4-iloxi)tiofen-3-ilmetil]-1H-benzimidazol
 - 2-[(1-metilpiperidin-4-iloxi)tiofen-3-ilmetil]-1H-benzimidazol
 - 2-[(piperidin-4-iloxi)tiofen-2-ilmetil]-1H-benzimidazol
 - 2-[(1-metilpiperidin-4-iloxi)tiofen-2-ilmetil]-1H-benzimidazol
- así como sus enantiómeros, diastereoisómeros, mezclas de los mismos y sales farmacéuticamente aceptables, formas libres, tautómeros, hidratos y solvatos.

9. Procedimiento para la preparación de un compuesto de fórmula (I), según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, en el que

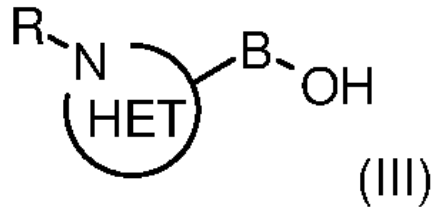
- cuando A = O dicho procedimiento comprende la etapa de eterificación de un compuesto de fórmula (II)



en la que X, HetAr y Ar son como se definen en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8 con un compuesto de fórmula (III):

65

5



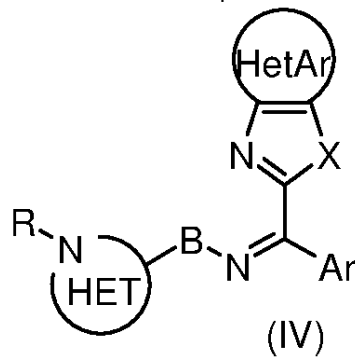
10

en la que R, HET y B son como se definen en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8; o

15

- cuando A = NH comprende la etapa de reducción de un compuesto de fórmula (IV):

20



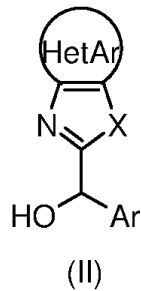
25

30

en la que R, HET, B, X, HetAr y Ar son como se definen en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8; o

- cuando A = NH comprende la etapa de condensación de un compuesto de fórmula (II)

35

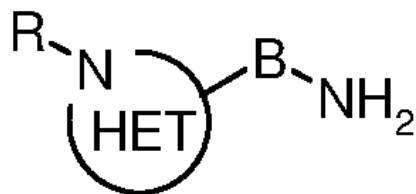


40

45

en la que X, HetAr y Ar son como se definen en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8 con una amina

50



55

o

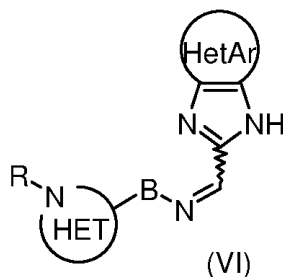
60

- cuando A y X son NH comprende la etapa de condensación de un reactivo organometálico ArM sobre un compuesto de fórmula (VI):

65

5

10



15

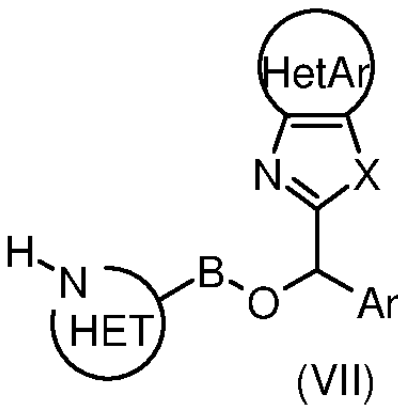
en la que R, HET, B, HetAr y Ar son como se definen en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8; o

20

- cuando A = O comprende la etapa de alquilación de un compuesto de fórmula (VII)

25

30



35

en la que HET, B, X, HetAr y Ar son como se definen en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8.

40

10. Procedimiento, según la reivindicación 9, que comprende además la etapa adicional de aislar el compuesto deseado.

45

11. Composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula (I), según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, con un excipiente farmacéuticamente aceptable.

50

12. Compuesto, según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, para utilizar en el tratamiento y/o prevención de enfermedades respiratorias, tales como enfermedades respiratorias inflamatorias, síndrome de dificultad respiratoria del adulto, síndrome de dificultad respiratoria aguda, bronquitis, bronquitis crónica, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, fibrosis quística, asma, enfisema, rinitis, sinusitis crónica, alergia, respuestas de las vías respiratorias inducidas por alergia, rinitis alérgica, rinitis vírica, rinitis no alérgica, rinitis permanente y estacional, conjuntivitis, congestión nasal, congestión alérgica; trastornos del aparato genitourinario, tales como disfunción sexual femenina y masculina, trastornos de la vejiga hiperactiva, incontinencia urinaria, hiperactividad de la vejiga, hiperplasia prostática benigna y síntomas del tracto urinario inferior; enfermedades dermatológicas, tales como dermatitis y psoriasis y tratamiento de piel pruriginosa; enfermedades del sistema cardiovascular que incluyen enfermedades tromboembólicas, aterosclerosis, infarto de miocardio, angina de pecho, isquemia miocárdica y arritmia, enfermedades oclusivas arteriales periféricas, embolias pulmonares o trombosis venosas profundas, hipotensión, hipertensión pulmonar, hipertensión maligna, insuficiencia cardíaca, fallo cardíaco o renal, accidente cerebrovascular y disfunción renal; enfermedades del tracto gastrointestinal que incluyen enfermedad inflamatoria intestinal, enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa; enfermedades autoinmunitarias que incluyen artritis reumatoide, esclerosis múltiple; cáncer; dolor; hipereosinofilia crónica; enfermedades crónicas asociadas con la multiplicación de mastocitos, enfermedades del sistema linfático.

60

13. Combinación de un compuesto, según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, con uno o más agentes terapéuticos seleccionados entre:

65

- Antagonistas de los receptores de la histamina H₂ o H₃;
- Antagonistas de los leucotrienos;
- Inhibidores de la 5-lipoxigenasa (5-LO) o antagonistas de la proteína activadora de la 5-lipoxigenasa (FLAP);

- Agentes simpaticomiméticos vasoconstrictores agonistas de los adrenorreceptores α_1 y α_2 para uso descongestionante;
 - Xantinas, tales como teofilina y aminofilina;
 - Antiinflamatorios esteroideos y no esteroideos, tales como cromoglicato de sodio y nedocromil sódico;
- 5
- Ketotifeno;
 - Inhibidores de COX-1 (AINE) e inhibidores selectivos COX-2;
 - Inmunosupresores;
 - Mucolíticos o agentes antitusivos.
- 10
14. Combinación, según la reivindicación 13, en la que el antagonista de H1R se elige entre cetirizina, desloratadina, bepotastina o doxepina.

15