

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 627 221**

51 Int. Cl.:

C07D 211/58 (2006.01)
C07D 211/96 (2006.01)
C07D 401/14 (2006.01)
C07D 405/14 (2006.01)
A61K 31/4545 (2006.01)
A61P 3/10 (2006.01)
A61P 9/00 (2006.01)
C07D 409/14 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **21.12.2007 PCT/US2007/088742**
- 87 Fecha y número de publicación internacional: **10.07.2008 WO08083124**
- 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **21.12.2007 E 07855342 (7)**
- 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **01.03.2017 EP 2079694**

54 Título: **Compuestos de heterocicloalquiloxibenzamida N-sustituidos y métodos de uso**

30 Prioridad:

28.12.2006 US 882312 P
16.11.2007 US 988719 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
27.07.2017

73 Titular/es:

RIGEL PHARMACEUTICALS, INC. (100.0%)
1180 VETERANS BOULEVARD
SOUTH SAN FRANCISCO, CA 94080, US

72 Inventor/es:

SINGH, RAJINDER;
YU, JIAXIN;
HONG, HUI;
THOTA, SAMBAIAH;
XU, XIANG y
DARWISH, IHAB

74 Agente/Representante:

ISERN JARA, Jorge

ES 2 627 221 T3

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

DESCRIPCIÓN

Compuestos de heterocicloalquioxibenzamida N-sustituídos y métodos de uso

5 Antecedentes de la invención

Campo de la invención

10 La invención se refiere en general a compuestos, composiciones farmacéuticas y métodos de uso de los compuestos y composiciones que los contienen. La invención se refiere más en particular a compuestos de heterocicloalquioxibenzamida N-sustituídos y a composiciones farmacéuticas de los mismos, y a los compuestos y composiciones para su uso en métodos de tratamiento y prevención de patologías tales como la diabetes de tipo II, la aterosclerosis y la enfermedad cardiovascular usando compuestos de heterocicloalquioxibenzamida N-sustituídos.

15 Antecedentes técnicos

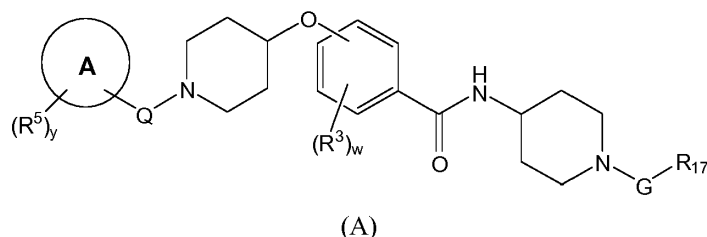
20 La adiponectina es una hormona proteínica que se expresa exclusivamente en y se secreta desde el tejido adiposo y es la proteína específica del tejido adiposo más abundante. Se ha implicado a la adiponectina en la modulación del metabolismo de la glucosa y los lípidos en los tejidos sensibles a la insulina. Se ha demostrado la disminución de los niveles circulantes de adiponectina en algunos estados resistentes a la insulina, tales como la obesidad y la diabetes mellitus de tipo 2 y también en pacientes con enfermedad arterial coronaria, aterosclerosis e hipertensión. Los niveles de adiponectina se correlacionan positivamente con la sensibilidad a la insulina, los niveles de HDL (lipoproteínas de alta densidad) y la eliminación de glucosa estimulada por insulina, y se correlacionan inversamente con la adiposidad y la glucosa, los niveles de insulina y triglicéridos. Los fármacos de tiazolidindiona, que potencian la sensibilidad a la insulina a través de la activación del receptor- γ activado por el proliferador de peroxisomas, aumentan la producción de adiponectina endógena en seres humanos.

30 La adiponectina se une a sus receptores en el hígado y el músculo esquelético y de este modo activa la vía de la proteína cinasa activada por 5'-AMP (AMPK). Los receptores 1 y 2 de adiponectina son proteínas unidas a la membrana que se encuentran en el músculo esquelético y el tejido hepático. Al ser una enzima multisustrato, la AMPK regula una diversidad de procesos metabólicos, tales como el transporte de glucosa, la glucólisis y el metabolismo lipídico. Actúa como un sensor de la homeostasis energética celular y se activa en respuesta a ciertas hormonas y a la contracción muscular, así como a señales intracelulares de estrés metabólico tales como el ejercicio, la isquemia, la hipoxia y la privación de nutrientes. Una vez activada, la AMPK enciende vías catabólicas (tales como la oxidación de ácidos grasos y la glucólisis) y apaga vías que consumen ATP (tales como la lipogénesis). La adiponectina mejora la sensibilidad a la insulina mediante la estimulación directa de la captación de glucosa en los adipocitos y el músculo y mediante el aumento de la oxidación de ácidos grasos en el hígado y el músculo, dando como resultado niveles reducidos de ácidos grasos circulantes y un contenido reducido de triglicéridos intracelulares. Además, la adiponectina disminuye la concentración de glucógeno mediante la reducción de la actividad de la glucógeno sintasa. La adiponectina también desempeña un papel protector contra la inflamación y la aterosclerosis. Suprime la expresión de moléculas de adhesión en las células endoteliales vasculares y la producción de citocinas de macrófagos, inhibiendo de este modo los procesos inflamatorios que se producen durante las fases tempranas de la aterosclerosis. Lo que se necesita son compuestos, composiciones farmacéuticas y métodos de uso de los mismos para tratar patologías asociadas a los niveles circulantes de adiponectina, tales como la diabetes de tipo II, la aterosclerosis y la enfermedad cardiovascular.

50 El documento WO 2007/098086 A desvela agentes químicos, tales como derivados de restos de hidroxipiperidina, y estructuras de anillo heterocíclicas similares, incluyendo sales de los mismos, que actúan como agentes antineoplásicos y antitumorales, especialmente cuando dichos agentes modulan la actividad de las enzimas y los polipéptidos estructurales presentes en las células, tales como las células cancerosas, o cuando los agentes modulan los niveles de expresión génica en sistemas celulares, incluyendo las células cancerosas. También se desvelan métodos para preparar dichos agentes, así como composiciones farmacéuticas que contienen dichos agentes como ingredientes activos y métodos de uso de estos agentes terapéuticos.

55 Sumario de la invención

Un primer aspecto de la invención es un compuesto que tiene la fórmula estructural (A)



o una sal farmacéuticamente aceptable, solvato, hidrato o *N*-óxido del mismo, en la que

- 5 cada R^3 se selecciona independientemente entre halo, ciano, -(fluoroalquilo C_1-C_4), -O-(fluoroalquilo C_1-C_4), acilo, carboxilato, carboxamida y nitro;
 w es 0, 1 o 2;
 Q es $-CH_2-$, un enlace sencillo, $-C(O)-$ o $-CH(CH_3)-$;
 el sistema de anillo indicado por "A" es fenilo o heteroarilo monocíclico; cada R^5 se selecciona
 10 independientemente entre -(alquilo C_1-C_6), -(fluoroalquilo C_1-C_6), -(alquil C_0-C_6)-L- R^7 , -(alquil C_0-C_6)- NR^8R^9 , -(alquil C_0-C_6)- OR^{10} , -(alquil C_0-C_6)- $S(O)_{0-2}R^{10}$, -halógeno, $-NO_2$ y $-CN$;
 y es 0, 1, 2, 3 o 4;
 G es un enlace sencillo, $-CH_2-$ o $-C(O)-$; y
 15 R^{17} es arilo o heteroarilo, cada uno opcionalmente sustituido,
 en la que

- cada L se selecciona independientemente entre $-NR^9C(O)O-$, $-NR^9C(O)NR^9-$, $-NR^9C(O)S-$, $-NR^9C(O)-$, $-NR^9C(S)O-$, $-NR^9C(S)NR^9-$, $-NR^9C(S)S-$, $-NR^9C(S)-$, $-OC(O)NR^9-$, $-SC(O)NR^9-$, $-C(S)NR^9-$, $-OC(S)NR^9-$, $-SC(S)NR^9-$, $-C(S)NR^9-$, $-S(O)_{0-2}$, $-C(O)O$, $-OC(O)-$, $-C(S)O-$, $-OC(S)-$, $-C(O)S-$, $-SC(O)-$, $-C(S)S-$, $-SC(S)-$, $-OC(O)O-$, $-SC(O)O-$, $-OC(O)S-$, $-SC(S)O-$, $-OC(S)S-$, $-NR^9C(NR^2)NR^9-$, $-NR^9SO_2-$, $-SO_2NR^9-$ y $-NR^9SO_2NR^9-$,
 20 cada R^7 , R^8 y R^{10} se selecciona independientemente entre H, -(alquilo C_1-C_6), -(fluoroalquilo C_1-C_6), -(alquil C_0-C_6)-L-(alquilo C_0-C_6), -(alquil C_0-C_6)- NR^9 (alquilo C_0-C_6), -(alquil C_0-C_6)-O-(alquilo C_0-C_6) y -(alquil C_0-C_6)- $S(O)_{0-2}$ (alquilo C_0-C_6),
 cada R^9 se selecciona independientemente entre -H, -(alquilo C_1-C_4) y $-C(O)$ (alquilo C_1-C_4),
 25 se seleccionan sustituyentes opcionales en átomos de carbono de R^{17} entre $-R^{60}$, halo, $-O-M^+$, $-OR^{70}$, $-SR^{70}$, $-S^+M^+$, $-NR^{80}R^{80}$, trihalometilo, $-CF_3$, $-CN$, $-OCN$, $-SCN$, $-NO$, $-NO_2$, $-N_3$, $-SO_2R^{70}$, $-SO_3M^+$, $-SO_3R^{70}$, $-OSO_2R^{70}$, $-OSO_3M^+$, $-OSO_3R^{70}$, $-PO_3^{-2}(M^+)_2$, $-P(O)(OR^{70})O^+M^+$, $-P(O)(OR^{70})_2$, $-C(O)R^{70}$, $-C(S)R^{70}$, $-C(NR^{70})R^{70}$, $-CO_2M^+$, $-CO_2R^{70}$, $-C(S)OR^{70}$, $-C(O)NR^{80}R^{80}$, $-C(NR^{70})NR^{80}R^{80}$, $-OC(O)R^{70}$, $-OC(S)R^{70}$, $-OCO_2M^+$, $-OCO_2R^{70}$, $-OC(S)OR^{70}$, $-NR^{70}C(O)R^{70}$, $-NR^{70}C(S)R^{70}$, $-NR^{70}CO_2M^+$, $-NR^{70}CO_2R^{70}$, $-NR^{70}C(S)OR^{70}$, $-NR^{70}C(O)NR^{80}R^{80}$, $-NR^{70}C(NR^{70})R^{70}$ y $-NR^{70}C(NR^{70})NR^{80}R^{80}$, y
 30 se seleccionan sustituyentes opcionales en átomos de nitrógeno de R^{17} entre $-R^{60}$, $-O^+M^+$, $-OR^{70}$, $-SR^{70}$, $-S^+M^+$, $-NR^{80}R^{80}$, trihalometilo, $-CF_3$, $-CN$, $-NO$, $-NO_2$, $-S(O)_2R^{70}$, $-S(O)_2O^+M^+$, $-S(O)_2OR^{70}$, $-OS(O)_2R^{70}$, $-OS(O)_2O^+M^+$, $-OS(O)_2OR^{70}$, $-P(O)(O^+)_2(M^+)_2$, $-P(O)(OR^{70})O^+M^+$, $-P(O)(OR^{70})(OR^{70})$, $-C(O)R^{70}$, $-C(S)R^{70}$, $-C(NR^{70})R^{70}$, $-C(O)OR^{70}$, $-C(S)OR^{70}$, $-C(O)NR^{80}R^{80}$, $-C(NR^{70})NR^{80}R^{80}$, $-OC(O)R^{70}$, $-OC(S)R^{70}$, $-OC(O)OR^{70}$, $-OC(S)OR^{70}$, $-NR^{70}C(O)R^{70}$, $-NR^{70}C(S)R^{70}$, $-NR^{70}C(O)OR^{70}$, $-NR^{70}C(S)OR^{70}$, $-NR^{70}C(O)NR^{80}R^{80}$, $-NR^{70}C(NR^{70})R^{70}$ y $-NR^{70}C(NR^{70})NR^{80}R^{80}$,

en la que

- 40 cada R^{60} es alquilo o heteroalquilo,
 cada R^{70} es H, alquilo o heteroalquilo,
 cada R^{80} es H, alquilo o heteroalquilo o, como alternativa, dos R^{80} , tomados juntos con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un heterocicloalquilo de 5, 6 o 7 miembros que puede incluir opcionalmente de 1 a 4 de los mismos o diferentes heteroátomos adicionales seleccionados entre el grupo que consiste en O, N y S, de los que N puede tener una sustitución -H o alquilo C_1-C_3 , y
 45 cada M^+ es un contraión con una única carga positiva neta,

a condición de que el compuesto no sea

- 50 *N*-(1-bencilpiperidin-4-il)-3-cloro-4-(1-(4-metoxibencil)piperidin-4-iloxi)benzamida;
N-(1-bencilpiperidin-4-il)-4-(1-(furan-2-ilmetil)piperidin-4-iloxi)benzamida;
N-(1-bencilpiperidin-4-il)-4-(1-((1-metil-1*H*-imidazol-5-il)metil)piperidin-4-iloxi)benzamida;
N-(1-bencilpiperidin-4-il)-3-cloro-4-(1-((1-metil-1*H*-imidazol-5-il)metil)piperidin-4-iloxi)benzamida;
N-(1-bencilpiperidin-4-il)-3-cloro-4-(1-(piridin-4-ilmetil)piperidin-4-iloxi)benzamida;
 55 *N*-(1-bencilpiperidin-4-il)-3-cloro-4-(1-(tiofen-2-il)piperidin-4-iloxi)benzamida; o *N*-(1-bencilpiperidin-4-il)-3-cloro-4-(1-(furan-2-il)piperidin-4-iloxi)benzamida.

Otro aspecto de la invención es una composición farmacéutica que comprende al menos un vehículo, diluyente o excipiente farmacéuticamente aceptable; y un compuesto como se ha definido anteriormente o seleccionado entre el grupo que consiste en

- 5 *N*-(1-bencilpiperidin-4-il)-3-cloro-4-(1-(4-metoxibencil)piperidin-4-iloxi)benzamida;
N-(1-bencilpiperidin-4-il)-4-(1-bencilpiperidin-4-iloxi)-3-metoxibenzamida;
N-(1-bencilpiperidin-4-il)-4-(1-(furan-2-ilmetil)piperidin-4-iloxi)benzamida;
N-(1-bencilpiperidin-4-il)-4-(1-((1-metil-1*H*-imidazol-5-il)metil)piperidin-4-iloxi)benzamida;
N-(1-bencilpiperidin-4-il)-3-cloro-4-(1-((1-metil-1*H*-imidazol-5-il)metil)piperidin-4-iloxi)benzamida;
10 *N*-(1-bencilpiperidin-4-il)-3-cloro-4-(1-(piridin-4-ilmetil)piperidin-4-iloxi)benzamida;
N-(1-bencilpiperidin-4-il)-3-metoxi-4-(1-(3-fenilpropil)piperidin-4-iloxi)benzamida;
N-(1-bencilpiperidin-4-il)-3-metoxi-4-(1-(tiofen-2-il)piperidin-4-iloxi)benzamida;
N-(1-bencilpiperidin-4-il)-3-metoxi-4-(1-(metilsulfonil)piperidin-4-iloxi)benzamida;
N-(1-bencilpiperidin-4-il)-3-cloro-4-(1-(tiofen-2-il)piperidin-4-iloxi)benzamida;
15 *N*-(1-bencilpiperidin-4-il)-3-cloro-4-(1-(furan-2-il)piperidin-4-iloxi)benzamida;
N-(1-bencilpiperidin-4-il)-3-metoxi-4-(1-(furan-2-il)piperidin-4-iloxi)benzamida; y
N-(1-bencilpiperidin-4-il)-3-(1-bencilpiperidin-4-iloxi)benzamida
o una sal farmacéuticamente aceptable, solvato, hidrato o *N*-óxido de los mismos.

20 Otro aspecto de la invención es un método para la activación de la vía de la AMPK en una célula, comprendiendo el método poner en contacto la célula con una cantidad eficaz de un compuesto, sal farmacéuticamente aceptable, solvato, hidrato o *N*-óxido o composición descritos anteriormente, a condición de que el método no sea un tratamiento del cuerpo humano o animal mediante terapia.

25 Otro aspecto de la invención es un compuesto, sal farmacéuticamente aceptable, solvato, hidrato o *N*-óxido o composición descritos anteriormente, para su uso en la reducción de los niveles de triglicéridos, el tratamiento de la diabetes de tipo II o el tratamiento o la prevención de la aterosclerosis o la enfermedad cardiovascular en un sujeto.

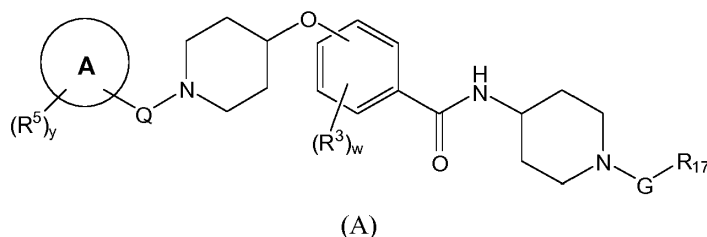
Breve descripción de las figuras

- 30 La FIGURA 1 es un gráfico de la actividad de AMPK frente a la concentración tanto para la glutatión S-transferasa como para su proteína de fusión con adiponectina globular (gAd);
La FIGURA 2 es un gráfico de la actividad de AMPK frente a la concentración tanto para gAd como para su análogo marcado con polihistidina;
La FIGURA 3 es un diagrama de datos para los compuestos 1 y 2, así como para los compuestos de referencia 35 94 y 95 en un ensayo de transferencia Western para la actividad de AMPK;
La FIGURA 4 es un conjunto de gráficos que muestra una reducción del contenido de glucógeno en las células HepG2 por los compuestos 1 y 2, así como por los compuestos de referencia 94 y 95; y
La FIGURA 5 es un gráfico de barras que muestra datos de captación de glucosa de los compuestos 1 y 2, así como de los compuestos de referencia 94 y 95 en relación con la adiponectina.

40

Descripción detallada de la invención

Un primer aspecto de la invención proporciona compuestos que tienen la fórmula estructural (A):



45

o una sal farmacéuticamente aceptable, solvato, hidrato o *N*-óxido del mismo, en la que

- 50 cada R^3 se selecciona independientemente entre halo, ciano, -(fluoroalquilo C_1-C_4), -O-(fluoroalquilo C_1-C_4), acilo, carboxilato, carboxamida y nitro;
w es 0, 1 o 2;
Q es $-CH_2-$, un enlace sencillo, $-C(O)-$ o $-CH(CH_3)-$;
el sistema de anillo indicado por "A" es fenilo o heteroarilo monocíclico;
55 cada R^5 se selecciona independientemente entre -(alquilo C_1-C_6), -(fluoroalquilo C_1-C_6), -(alquil C_0-C_6)-L- R^7 , -(alquil C_0-C_6)- NR^8R^9 , -(alquil C_0-C_6)- OR^{10} , -(alquil C_0-C_6)- $S(O)_{0-2}R^{10}$, -halógeno, $-NO_2$ y $-CN$;
y es 0, 1, 2, 3 o 4;
G es un enlace sencillo, $-CH_2-$ o $-C(O)-$; y
 R^{17} es arilo o heteroarilo, cada uno opcionalmente sustituido,

en la que

- 5 cada L se selecciona independientemente entre $-\text{NR}^9\text{C}(\text{O})\text{O}-$, $-\text{NR}^9\text{C}(\text{O})\text{NR}^9-$, $-\text{NR}^9\text{C}(\text{O})\text{S}-$, $-\text{NR}^9\text{C}(\text{O})-$, $-\text{NR}^9\text{C}(\text{S})\text{O}-$, $-\text{NR}^9\text{C}(\text{S})\text{NR}^9-$, $-\text{NR}^9\text{C}(\text{S})\text{S}-$, $-\text{NR}^9\text{C}(\text{S})-$, $-\text{OC}(\text{O})\text{NR}^9-$, $-\text{SC}(\text{O})\text{NR}^9-$, $-\text{C}(\text{S})\text{NR}^9-$, $-\text{OC}(\text{S})\text{NR}^9-$, $-\text{SC}(\text{S})\text{NR}^9-$, $-\text{C}(\text{S})\text{NR}^9-$, $-\text{S}(\text{O})_{0-2}-$, $-\text{C}(\text{O})\text{O}$, $-\text{OC}(\text{O})-$, $-\text{C}(\text{S})\text{O}$, $-\text{OC}(\text{S})-$, $-\text{C}(\text{O})\text{S}$, $-\text{SC}(\text{O})-$, $-\text{C}(\text{S})\text{S}$, $-\text{SC}(\text{S})-$, $-\text{OC}(\text{O})\text{O}$, $-\text{SC}(\text{O})\text{O}$, $-\text{OC}(\text{O})\text{S}$, $-\text{SC}(\text{S})\text{O}$, $-\text{OC}(\text{S})\text{S}$, $-\text{NR}^9\text{C}(\text{NR}^2)\text{NR}^9-$, $-\text{NR}^9\text{SO}_2-$, $-\text{SO}_2\text{NR}^9$ y $-\text{NR}^9\text{SO}_2\text{NR}^9-$, cada R^7 , R^8 y R^{10} se selecciona independientemente entre H, $-(\text{alquilo } \text{C}_1\text{-C}_6)$, $-(\text{fluoroalquilo } \text{C}_1\text{-C}_6)$, $-(\text{alquil } \text{C}_0\text{-C}_6)\text{-L}-(\text{alquilo } \text{C}_0\text{-C}_6)$, $-(\text{alquil } \text{C}_0\text{-C}_6)\text{-NR}^9(\text{alquilo } \text{C}_0\text{-C}_6)$, $-(\text{alquil } \text{C}_0\text{-C}_6)\text{-O}-(\text{alquilo } \text{C}_0\text{-C}_6)$ y $-(\text{alquil } \text{C}_0\text{-C}_6)\text{-S}(\text{O})_{0-2}-(\text{alquilo } \text{C}_0\text{-C}_6)$,
- 10 cada R^9 se selecciona independientemente entre $-\text{H}$, $-(\text{alquilo } \text{C}_1\text{-C}_4)$ y $-\text{C}(\text{O})-(\text{alquilo } \text{C}_1\text{-C}_4)$, se seleccionan sustituyentes opcionales en átomos de carbono de R^{17} entre $-\text{R}^{60}$, halo, $-\text{O}^+\text{M}^+$, $-\text{OR}^{70}$, $-\text{SR}^{70}$, $-\text{S}^+\text{M}^+$, $-\text{NR}^{80}\text{R}^{80}$, trihalometilo, $-\text{CF}_3$, $-\text{CN}$, $-\text{OCN}$, $-\text{SCN}$, $-\text{NO}$, $-\text{NO}_2$, $-\text{N}_3$, $-\text{SO}_2\text{R}^{70}$, $-\text{SO}_3\text{M}^+$, $-\text{SO}_3\text{R}^{70}$, $-\text{OSO}_2\text{R}^{70}$, $-\text{OSO}_3\text{M}^+$, $-\text{OSO}_3\text{R}^{70}$, $-\text{PO}_3^{2-}(\text{M}^+)_2$, $-\text{P}(\text{O})(\text{OR}^{70})\text{O}^+\text{M}^+$, $-\text{P}(\text{O})(\text{OR}^{70})_2$, $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{70}$, $-\text{C}(\text{S})\text{R}^{70}$, $-\text{C}(\text{NR}^{70})\text{R}^{70}$, $-\text{CO}_2\text{M}^+$, $-\text{CO}_2\text{R}^{70}$, $-\text{C}(\text{S})\text{OR}^{70}$, $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^{80}\text{R}^{80}$, $-\text{C}(\text{NR}^{70})\text{NR}^{80}\text{R}^{80}$, $-\text{OC}(\text{O})\text{R}^{70}$, $-\text{OC}(\text{S})\text{R}^{70}$, $-\text{OCO}_2\text{M}^+$, $-\text{OCO}_2\text{R}^{70}$, $-\text{OC}(\text{S})\text{OR}^{70}$, $-\text{NR}^{70}\text{C}(\text{O})\text{R}^{70}$, $-\text{NR}^{70}\text{C}(\text{S})\text{R}^{70}$, $-\text{NR}^{70}\text{CO}_2\text{M}^+$, $-\text{NR}^{70}\text{CO}_2\text{R}^{70}$, $-\text{NR}^{70}\text{C}(\text{S})\text{OR}^{70}$, $-\text{NR}^{70}\text{C}(\text{O})\text{NR}^{80}\text{R}^{80}$, $-\text{NR}^{70}\text{C}(\text{NR}^{70})\text{R}^{70}$ y $-\text{NR}^{70}\text{C}(\text{NR}^{70})\text{NR}^{80}\text{R}^{80}$, y
- 15 se seleccionan sustituyentes opcionales en átomos de nitrógeno de R^{17} entre $-\text{R}^{60}$, $-\text{O}^+\text{M}^+$, $-\text{OR}^{70}$, $-\text{SR}^{70}$, $-\text{S}^+\text{M}^+$, $-\text{NR}^{80}\text{R}^{80}$, trihalometilo, $-\text{CF}_3$, $-\text{CN}$, $-\text{NO}$, $-\text{NO}_2$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{70}$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{O}^+\text{M}^+$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{OR}^{70}$, $-\text{OS}(\text{O})_2\text{R}^{70}$, $-\text{OS}(\text{O})_2\text{O}^+\text{M}^+$, $-\text{OS}(\text{O})_2\text{OR}^{70}$, $-\text{P}(\text{O})(\text{O})_2(\text{M}^+)_2$, $-\text{P}(\text{O})(\text{OR}^{70})\text{O}^+\text{M}^+$, $-\text{P}(\text{O})(\text{OR}^{70})(\text{OR}^{70})$, $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{70}$, $-\text{C}(\text{S})\text{R}^{70}$, $-\text{C}(\text{NR}^{70})\text{R}^{70}$, $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{70}$, $-\text{C}(\text{S})\text{OR}^{70}$, $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^{80}\text{R}^{80}$, $-\text{C}(\text{NR}^{70})\text{NR}^{80}\text{R}^{80}$, $-\text{OC}(\text{O})\text{R}^{70}$, $-\text{OC}(\text{S})\text{R}^{70}$, $-\text{OC}(\text{O})\text{OR}^{70}$, $-\text{OC}(\text{S})\text{OR}^{70}$, $-\text{NR}^{70}\text{C}(\text{O})\text{R}^{70}$, $-\text{NR}^{70}\text{C}(\text{S})\text{R}^{70}$, $-\text{NR}^{70}\text{C}(\text{O})\text{OR}^{70}$, $-\text{NR}^{70}\text{C}(\text{S})\text{OR}^{70}$, $-\text{NR}^{70}\text{C}(\text{O})\text{NR}^{80}\text{R}^{80}$, $-\text{NR}^{70}\text{C}(\text{NR}^{70})\text{R}^{70}$ y $-\text{NR}^{70}\text{C}(\text{NR}^{70})\text{NR}^{80}\text{R}^{80}$,
- 20

en la que

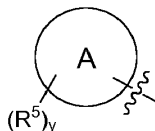
- 25 cada R^{60} es alquilo o heteroalquilo,
 cada R^{70} es H, alquilo o heteroalquilo,
 cada R^{80} es H, alquilo o heteroalquilo o, como alternativa, dos R^{80} , tomados juntos con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un heterocicloalquilo de 5, 6 o 7 miembros que puede incluir opcionalmente de 1 a 4 de los mismos o diferentes heteroátomos adicionales seleccionados entre el grupo que consiste en O, N y S, de los que N puede tener una sustitución $-\text{H}$ o alquilo $\text{C}_1\text{-C}_3$, y
 30 cada M^+ es un contraión con una única carga positiva neta,

a condición de que el compuesto no sea

- 35 N -(1-bencilpiperidin-4-il)-3-cloro-4-(1-(4-metoxibencil)piperidin-4-iloxi)benzamida;
 N -(1-bencilpiperidin-4-il)-4-(1-(furan-2-ilmetil)piperidin-4-iloxi)benzamida;
 N -(1-bencilpiperidin-4-il)-4-(1-((1-metil-1*H*-imidazol-5-il)metil)piperidin-4-iloxi)benzamida;
 N -(1-bencilpiperidin-4-il)-3-cloro-4-(1-((1-metil-1*H*-imidazol-5-il)metil)piperidin-4-iloxi)benzamida;
 40 N -(1-bencilpiperidin-4-il)-3-cloro-4-(1-(piridin-4-ilmetil)piperidin-4-iloxi)benzamida;
 N -(1-bencilpiperidin-4-il)-3-cloro-4-(1-(tiofen-2-il)piperidin-4-iloxi)benzamida; o N -(1-bencilpiperidin-4-il)-3-cloro-4-(1-(furan-2-il)piperidin-4-iloxi)benzamida.

- 45 El número de sustituyentes en el sistema de anillo indicados por "A", y, en estas realizaciones es 0, 1, 2, 3 o 4. Por ejemplo, en algunas realizaciones de la invención, y es 0, 1, 2 o 3, por ejemplo 0 o 1. En una realización de la invención, y no es cero y al menos un R^5 es halo, ciano, trifluorometilo o trifluorometoxi.

- 50 Por ejemplo, en una realización de la invención, el sistema de anillo indicado por "A" es fenilo. En una realización de la invención, y es 1 y R^5 está unido al fenilo en posición *para* a Q. En otra realización de la invención, y es 1 y R^5 se selecciona entre el grupo que consiste en halo, ciano, $-(\text{fluoroalquilo } \text{C}_1\text{-C}_4)$, $-\text{O}-(\text{fluoroalquilo } \text{C}_1\text{-C}_4)$, acilo, carboxilato, carboxamida y nitro. R^5 puede ser, por ejemplo, $-\text{Cl}$, $-\text{F}$, ciano, trifluorometilo o trifluorometoxi. En otra realización de la invención, el resto



- 55 es un 3,4-dihalofenilo.

- En otra realización de la invención, el sistema de anillo indicado por "A" es un heteroarilo. Por ejemplo, en ciertas realizaciones de la invención, el sistema de anillo indicado por "A" es un piridilo, un tienilo o un furanilo.

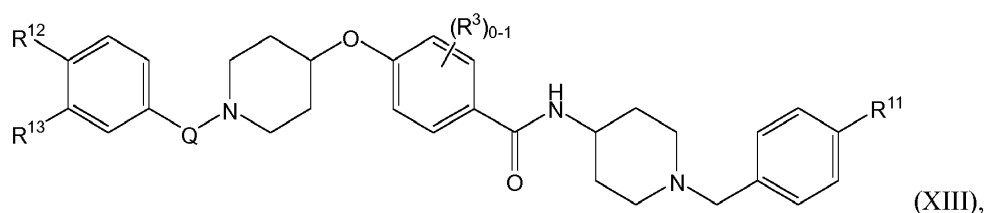
- 60 De acuerdo con el primer aspecto de la invención, el número de sustituyentes en el anillo de fenilo central, w, es 0, 1 o 2. Por ejemplo, en una realización de la invención, w es 0. En otras realizaciones de acuerdo con el primer aspecto

de la invención, w es al menos 1, y al menos un R³ se selecciona entre el grupo que consiste en halo, ciano, - (fluoroalquilo C₁-C₄), -O-(fluoroalquilo C₁-C₄), acilo, carboxilato, carboxamida y nitro.

5 En ciertas realizaciones de acuerdo con el primer aspecto de la invención, R³ se selecciona entre el grupo que consiste en halo, ciano, - (fluoroalquilo C₁-C₄), -O-(fluoroalquilo C₁-C₄), acilo, carboxilato, carboxamida y nitro. R³ puede ser, por ejemplo, -Cl o -F.

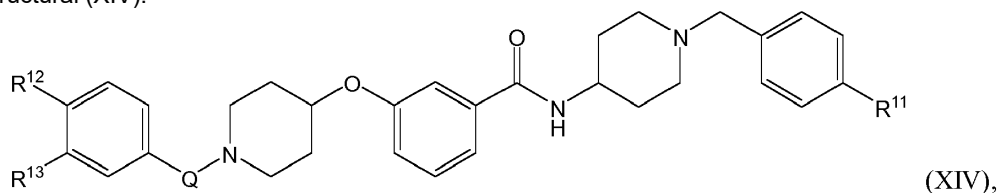
10 Con referencia a la fórmula (A), en una realización de la invención, Q es un enlace sencillo. En otra realización de la invención, G es -CH₂- o -CO-. Por ejemplo, en una realización de la invención, Q es un enlace sencillo y G es -CH₂- o -CO-. El enlace etéreo de la piperidina a la benzamida puede estar en cualquier carbono de arilo. Por ejemplo, el éter puede estar sustituido en la posición 3 o la posición 4 de la benzamida. En una realización de la invención, el sistema de anillo indicado por "A" está sustituido con uno o más grupos aceptores de electrones. En otra realización de la invención, R¹⁷ está sustituido con uno o más grupos aceptores de electrones.

15 Los compuestos de acuerdo con ciertas realizaciones del primer aspecto de la invención tienen la fórmula estructural (XIII):



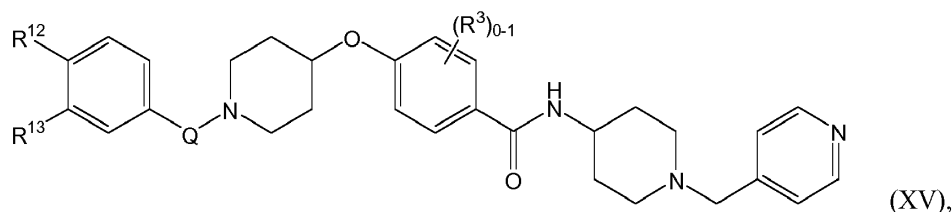
20 en la que Q es -CH₂- o un enlace sencillo; R³ es halo; R¹¹ es H, halo, ciano o un carboxilato; y R¹² y R¹³ son independientemente H, trifluorometilo, trifluorometoxi, halo o ciano.

Los compuestos de acuerdo con otras realizaciones de acuerdo con el primer aspecto de la invención tienen la fórmula estructural (XIV):



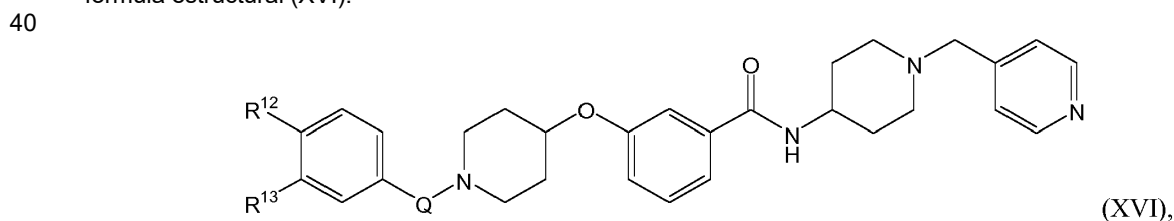
25 en la que Q es -CH₂- o un enlace sencillo; R¹¹ es H, halo, ciano o un carboxilato; y R¹² y R¹³ son independientemente H, trifluorometilo, trifluorometoxi, halo o ciano.

30 Los compuestos de acuerdo con ciertas realizaciones de acuerdo con el primer aspecto de la invención tienen la fórmula estructural (XV):



35 en la que Q es -CH₂- o un enlace sencillo; R³ es halo; y R¹² y R¹³ son independientemente H, trifluorometilo, trifluorometoxi, halo o ciano.

Los compuestos de acuerdo con otras realizaciones de acuerdo con el primer aspecto de la invención tienen la fórmula estructural (XVI):



en la que Q es -CH₂- o un enlace sencillo; y R¹² y R¹³ son independientemente H, trifluorometilo, trifluorometoxi, halo o ciano.

- 5 Los ejemplos de compuestos de la presente invención incluyen los enumerados a continuación en la Tabla 1. Estos compuestos pueden hacerse de acuerdo con el esquema general que se describe a continuación, por ejemplo usando un procedimiento similar al que se describe a continuación en el Ejemplo 1. Los compuestos de referencia no forman parte de las reivindicaciones.

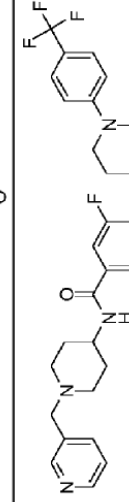
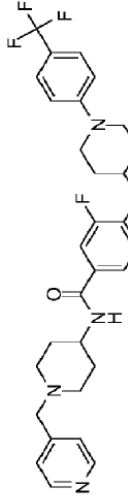
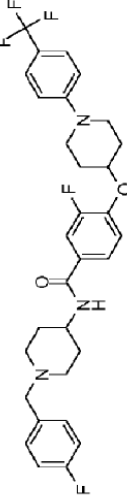
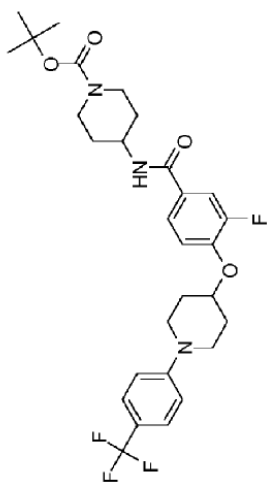
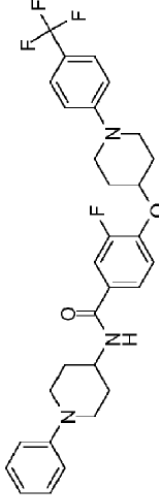
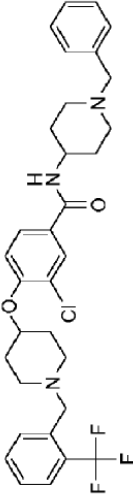
Tabla 1

| Compuesto | Nombre | Estructura |
|-----------|---|------------|
| 14 | <i>N</i> -(1-bencilpiperidin-4-il)-4-(1-bencilpiperidin-4-iloxi)-3-clorobenzamida | |
| 15 | <i>N</i> -(1-bencilpiperidin-4-il)-3-cloro-4-(1-(2,3-dihidrobenczo[b][1,4]dioxin-6-il)metil)piperidin-4-iloxi)benzamida | |
| 16 | <i>N</i> -(1-bencilpiperidin-4-il)-4-(1-(4-terc-butilbencil)piperidin-4-iloxi)-3-clorobenzamida | |
| 17 | <i>N</i> -(1-bencilpiperidin-4-il)-3-cloro-4-(1-(4-(trifluorometil)fenil)piperidin-4-iloxi)benzamida | |
| 18 | <i>N</i> -(1-bencilpiperidin-4-il)-3-cloro-4-(1-(4-(trifluorometil)benzoil)piperidin-4-iloxi)benzamida | |

| Tabla 1 | | |
|-----------|---|------------|
| Compuesto | Nombre | Estructura |
| 19 | <i>N</i> -(1-bencilpiperidin-4-il)-3-cloro-4-(1-(4-fluorobencil)piperidin-4-iloxi)benzamida | |
| 20 | <i>N</i> -(1-bencilpiperidin-4-il)-3-fluoro-4-(1-(4- <i>tert</i> -butilbencil)piperidin-4-iloxi)benzamida | |
| 21 | <i>N</i> -(1-bencilpiperidin-4-il)-3-fluoro-4-(1-(1-feniletil)piperidin-4-iloxi)benzamida | |
| 22 | <i>N</i> -(1-bencilpiperidin-4-il)-3-cloro-4-(1-(4-fluorobencil)piperidin-4-iloxi)benzamida | |
| 23 | <i>N</i> -(1-bencilpiperidin-4-il)-3-fluoro-4-(1-(4-(trifluorometil)fenil)piperidin-4-iloxi)benzamida | |

| Tabla 1 | |
|--------------------|---|
| Compuesto | Nombre |
| 24 | <p><i>N</i>-(1-bencilpiperidin-4-il)-3-cloro-4-(1-(2-(trifluorometil)encil)piperidin-4-iloxi)benzamida</p> |
| 25 | <p>3-fluoro-<i>N</i>-(1-fenilpiperidin-4-il)-4-(1-(4-(trifluorometil)fenil)piperidin-4-iloxi)benzamida</p> |
| 26 (referencia) | <p>4-(3-fluoro-4-(1-(4-(trifluorometil)fenil)piperidin-4-iloxi)benzamido)piperidina-1-carboxilato de <i>tert</i>-butilo</p> |
| 27 | <p>3-fluoro-<i>N</i>-(1-(4-fluorobencil)piperidin-4-il)-4-(1-(4-(trifluorometil)fenil)piperidin-4-iloxi)benzamida</p> |
| 28 | <p>3-fluoro-<i>N</i>-(1-(piridin-4-ilmetil)piperidin-4-il)-4-(1-(4-(trifluorometil)fenil)piperidin-4-iloxi)benzamida</p> |
| 29 | <p>3-fluoro-<i>N</i>-(1-(piridin-3-ilmetil)piperidin-4-il)-4-(1-(4-(trifluorometil)fenil)piperidin-4-iloxi)benzamida</p> |

Estructura



| Tabla 1 | | |
|--------------------|--|------------|
| Compuesto | Nombre | Estructura |
| 30 (referencia) | 3-fluoro-N-(1-pivaloilpiperidin-4-il)-4-(1-(4-(trifluorometil)fenil)piperidin-4-iloxi)benzamida | |
| 31 | 3-fluoro-N-(1-(4-fluorobenzoil)piperidin-4-il)-4-(1-(4-(trifluorometil)fenil)piperidin-4-iloxi)benzamida | |
| 32 | 3-fluoro-N-(1-(piridin-2-ilmetil)piperidin-4-il)-4-(1-(4-(trifluorometil)fenil)piperidin-4-iloxi)benzamida | |
| 33 | 4-(4-(3-fluoro-4-(1-(4-(trifluorometil)fenil)piperidin-4-iloxi)benzamido)piperidin-1-il)metil)benzoato de metilo | |
| 34 (referencia) | 3-fluoro-N-(1-(isopropilsulfonil)piperidin-4-il)-4-(1-(4-(trifluorometil)fenil)piperidin-4-iloxi)benzamida | |

Tabla 1

| Compuesto | Nombre | Estructura |
|-----------|---|------------|
| 35 | Ácido 4-((4-(3-fluoro-4-(1-(4-(trifluorometil)fenil)piperidin-4-iloxi)benzamido)piperidin-1-il)metil)benzoico | |
| 36 | 4-(1-(4- <i>tert</i> -butilbencil)piperidin-4-iloxi)-3-fluoro- <i>N</i> -(1-fenilpiperidin-4-il)benzamida | |
| 37 | <i>N</i> -(1-bencilpiperidin-4-il)-3-fluoro-4-(1-(piridin-4-ilmetil)piperidin-4-iloxi)benzamida | |
| 38 | <i>N</i> -(1-bencilpiperidin-4-il)-3-fluoro-4-(1-(piridin-3-ilmetil)piperidin-4-iloxi)benzamida | |
| 39 | <i>N</i> -(1-bencilpiperidin-4-il)-3-fluoro-4-(1-(piridin-2-ilmetil)piperidin-4-iloxi)benzamida | |

Tabla 1

| Compuesto | Nombre | Estructura |
|-----------|--|------------|
| 40 | 3-fluoro- <i>N</i> -(1-isonicotinilpiperidin-4-il)-4-(1-(4-(trifluorometil)fenil)piperidin-4-iloxi)benzamida | |
| 41 | <i>N</i> -(1-bencilpiperidin-4-il)-4-(1-(4-cianobencil)piperidin-4-iloxi)-3-fluorobenzamida | |
| 42 | <i>N</i> -(1-bencilpiperidin-4-il)-3-fluoro-4-(1-(4-metilbencil)piperidin-4-iloxi)benzamida | |
| 43 | <i>N</i> -(1-(4-cianobencil)piperidin-4-il)-3-fluoro-4-(1-(4-(trifluorometil)fenil)piperidin-4-iloxi)benzamida | |
| 44 | 4-(1-(4-cianofenil)piperidin-4-iloxi)-3-fluoro- <i>N</i> -(1-(piridin-4-ilmetil)piperidin-4-il)benzamida | |
| 45 | <i>N</i> -(1-(4-cianobencil)piperidin-4-il)-4-(1-(4-cianofenil)piperidin-4-iloxi)-3-fluorobenzamida | |

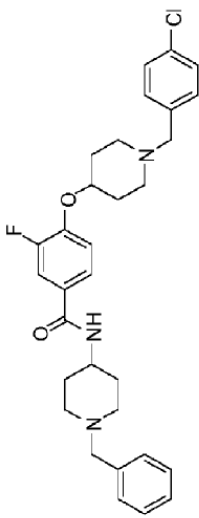
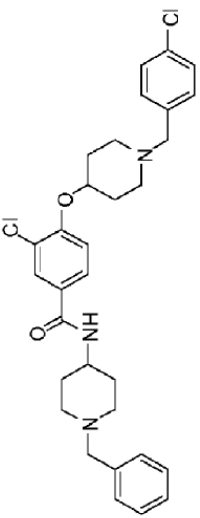
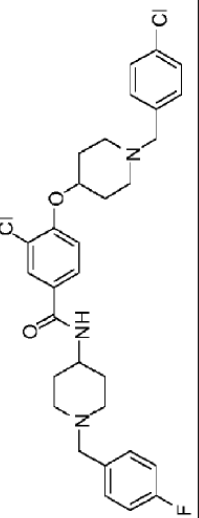
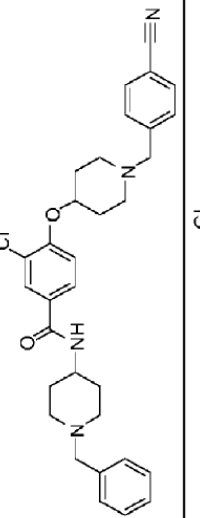
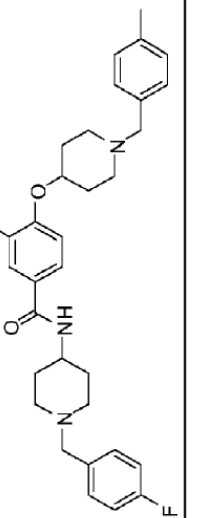
| Tabla 1 | | |
|-----------|--|------------|
| Compuesto | Nombre | Estructura |
| 46 | <i>N</i> -(1-bencilpiperidin-4-il)-3-(1-(4-(trifluorometil)fenil)piperidin-4-iloxi)benzamida | |
| 47 | <i>N</i> -(1-bencilpiperidin-4-il)-2-cloro-4-(1-(4-(trifluorometil)fenil)piperidin-4-iloxi)benzamida | |
| 48 | <i>N</i> -(1-bencilpiperidin-4-il)-3-(1-(4-cianofenil)piperidin-4-iloxi)benzamida | |
| 49 | <i>N</i> -(1-bencilpiperidin-4-il)-2-cloro-4-(1-(4-cianofenil)piperidin-4-iloxi)benzamida | |
| 50 | <i>N</i> -(1-bencilpiperidin-4-il)-3-(1-(4-cianobencil)piperidin-4-iloxi)benzamida | |
| 51 | <i>N</i> -(1-bencilpiperidin-4-il)-2-cloro-4-(1-(4-cianobencil)piperidin-4-iloxi)benzamida | |
| 52 | <i>N</i> -(1-bencilpiperidin-4-il)-3-(1-(4-(trifluorometil)bencil)piperidin-4-iloxi)benzamida | |

| Tabla 1 | | |
|-----------|--|------------|
| Compuesto | Nombre | Estructura |
| 53 | <i>N</i> -(1-bencilpiperidin-4-il)-3-(1-(piridin-4-il)piperidin-4-iloxi)benzamida | |
| 54 | <i>N</i> -(1-bencilpiperidin-4-il)-3-cloro-4-(1-(4-(trifluorometoxi)encil)piperidin-4-iloxi)benzamida | |
| 55 | <i>N</i> -(1-bencilpiperidin-4-il)-3-fluoro-4-(1-(4-(trifluorometil)encil)piperidin-4-iloxi)benzamida | |
| 56 | <i>N</i> -(1-bencilpiperidin-4-il)-3-cloro-4-(1-(4-(trifluorometil)encil)piperidin-4-iloxi)benzamida | |
| 57 | <i>N</i> -(1-bencilpiperidin-4-il)-3-fluoro-4-(1-(4-(trifluorometoxi)encil)piperidin-4-iloxi)benzamida | |

Tabla 1

| Compuesto | Nombre | Estructura |
|--------------------|--|------------|
| 58 (referencia) | 3-cloro-N-(1-metilpiperidin-4-il)-4-(1-(4-(trifluorometil)encil)piperidin-4-iloxi)benzamida | |
| 59 | N-(1-bencilpiperidin-4-il)-3-fluoro-4-(1-(3-(trifluorometil)encil)piperidin-4-iloxi)benzamida | |
| 60 | N-(1-bencilpiperidin-4-il)-3-cloro-4-(1-(3-(trifluorometil)encil)piperidin-4-iloxi)benzamida | |
| 61 | N-(1-bencilpiperidin-4-il)-3-fluoro-4-(1-(4-fluorobencil)piperidin-4-iloxi)benzamida | |
| 62 | N-(1-bencilpiperidin-4-il)-3,5-dicloro-4-(1-(3-(trifluorometil)encil)piperidin-4-iloxi)benzamida | |
| 63 | N-(1-bencilpiperidin-4-il)-4-(1-(4-(trifluorometoxi)encil)piperidin-4-iloxi)benzamida | |

Tabla 1

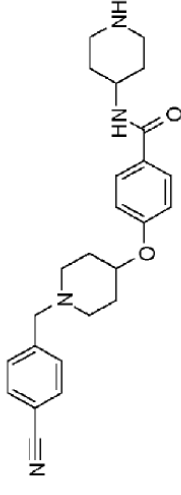
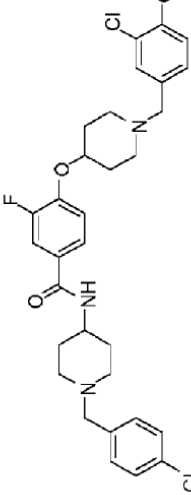
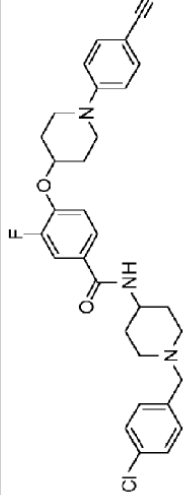
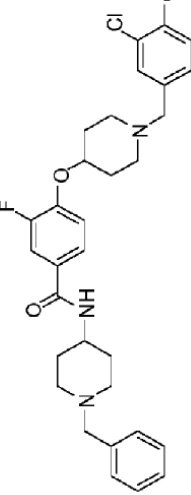
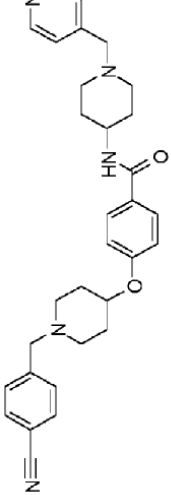
| Compuesto | Nombre | Estructura |
|-----------|--|---|
| 64 | <i>N</i> -(1-bencilpiperidin-4-il)-4-(1-(4-clorobencil)piperidin-4-iloxi)-3-fluorobenzamida |  |
| 65 | <i>N</i> -(1-bencilpiperidin-4-il)-3-cloro-4-(1-(4-clorobencil)piperidin-4-iloxi)benzamida |  |
| 66 | 3-cloro-4-(1-(4-clorobencil)piperidin-4-iloxi)- <i>N</i> -((1-(4-fluorobencil)piperidin-4-il)benzamida |  |
| 67 | <i>N</i> -(1-bencilpiperidin-4-il)-3-cloro-4-(1-(4-cianobencil)piperidin-4-iloxi)benzamida |  |
| 68 | 3-cloro- <i>N</i> -(1-(4-fluorobencil)piperidin-4-il)-4-(1-(4-metilbencil)piperidin-4-iloxi)benzamida |  |

| Tabla 1 | | |
|-----------|---|------------|
| Compuesto | Nombre | Estructura |
| 69 | <i>N</i> -(1-bencilpiperidin-4-il)-4-(1-(3,4-difluorobencil)piperidin-4-iloxi)-3-fluorobenzamida | |
| 70 | <i>N</i> -(1-(4-clorobencil)piperidin-4-il)-4-(1-(4-cianobencil)piperidin-4-iloxi)-3-fluorobenzamida | |
| 71 | <i>N</i> -(1-(4-clorobencil)piperidin-4-il)-4-(1-(3,4-difluorobencil)piperidin-4-iloxi)-3-fluorobenzamida | |
| 72 | <i>N</i> -(1-(4-clorobencil)piperidin-4-il)-4-(1-(4-clorobencil)piperidin-4-iloxi)-3-fluorobenzamida | |
| 73 | <i>N</i> -(1-(4-clorobencil)piperidin-4-il)-3-fluoro-4-(1-(4-metilbencil)piperidin-4-iloxi)benzamida | |

Tabla 1

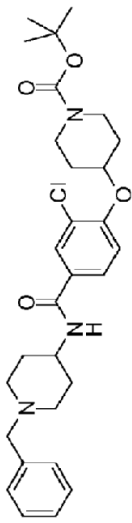
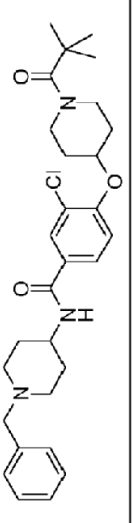
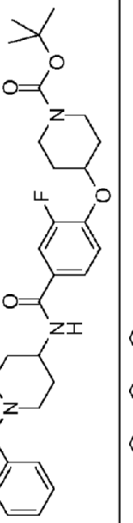
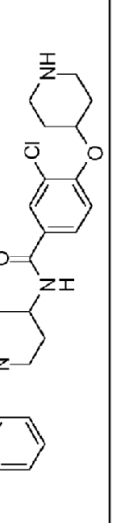
| Compuesto | Nombre | Estructura |
|--------------------|---|------------|
| 74 | N-(1-bencilpiperidin-4-il)-3-cloro-4-(1-(3,4-difluorobencil)piperidin-4-iloxi)benzamida | |
| 75 | N-(1-bencilpiperidin-4-il)-3,5-dicloro-4-(1-(4-clorobencil)piperidin-4-iloxi)benzamida | |
| 76 | N-(1-bencilpiperidin-4-il)-3,5-dicloro-4-(1-(3,4-difluorobencil)piperidin-4-iloxi)benzamida | |
| 77 | N-(1-bencilpiperidin-4-il)-3,5-dicloro-4-(1-(4-cianobencil)piperidin-4-iloxi)benzamida | |
| 78 (referencia) | 4-(4-(1-(4-cianobencil)piperidin-4-iloxi)benzamido)piperidina-1-carboxilato de <i>ferro</i> -butilo | |

Tabla 1

| Compuesto | Nombre | Estructura |
|--------------------|--|---|
| 79 (referencia) | 4-(1-(4-cianobencil)piperidin-4-iloxi)-N-(piperidin-4-il)benzamidamida |  |
| 80 | N-(1-(4-clorobencil)piperidin-4-il)-4-(1-(3,4-diclorobencil)piperidin-4-iloxi)-3-fluorobenzamidamida |  |
| 81 | N-(1-(4-clorobencil)piperidin-4-il)-4-(1-(4-cianofenil)piperidin-4-iloxi)-3-fluorobenzamidamida |  |
| 82 | N-(1-bencilpiperidin-4-il)-4-(1-(3,4-diclorobencil)piperidin-4-iloxi)-3-fluorobenzamidamida |  |
| 83 | 4-(1-(4-cianobencil)piperidin-4-iloxi)-N-(1-(piridin-4-ilmetil)piperidin-4-il)benzamidamida |  |

| Tabla 1 | | |
|-----------|---|------------|
| Compuesto | Nombre | Estructura |
| 84 | <i>N</i> -(1-(4-bencilpiperidin-4-il)-3-cloro-4-(1-(3,4-diclorobencil)piperidin-4-iloxi)benzamida | |
| 85 | 4-(1-(4-cianobencil)piperidin-4-iloxi)- <i>N</i> -(1-(piridin-2-ilmetil)piperidin-4-il)benzamida | |
| 86 | <i>N</i> -(1-bencilpiperidin-4-il)-3-(1-(piridin-2-il)piperidin-4-iloxi)benzamida | |
| 87 | <i>N</i> -(1-(piridin-4-ilmetil)piperidin-4-il)-3-(1-(4-(trifluorometil)fenil)piperidin-4-iloxi)benzamida | |
| 88 | <i>N</i> -(1-(piridin-4-ilmetil)piperidin-4-il)-3-(1-(4-cianofenil)piperidin-4-iloxi)benzamida | |
| 89 | <i>N</i> -(1-bencilpiperidin-4-il)-3-(1-(3-cianobencil)piperidin-4-iloxi)benzamida | |

Tabla 1

| Compuesto | Nombre | Estructura |
|--------------------|---|---|
| 90 (referencia) | 4-(4-(1-bencilpiperidin-4-ilcarbamoil)-2-clorofenoxi)piperidina-1-carboxilato de <i>tert</i> -butilo |  |
| 91 (referencia) | <i>N</i> -(1-bencilpiperidin-4-il)-3-cloro-4-(1-pivaloilpiperidin-4-iloxi)benzamida |  |
| 92 (referencia) | 4-(4-(1-bencilpiperidin-4-ilcarbamoil)-2-fluorofenoxi)piperidina-1-carboxilato de <i>tert</i> -butilo |  |
| 93 (referencia) | <i>N</i> -(1-bencilpiperidin-4-il)-3-cloro-4-(piperidin-4-iloxi)benzamida |  |

Por simplicidad, los restos químicos se definen y se denominan en todo el presente documento principalmente como restos químicos univalentes (por ejemplo, alquilo, arilo, etc.). Sin embargo, dichos términos también se usan para definir los restos multivalentes correspondientes en las circunstancias estructurales apropiadas evidentes para los expertos en la materia. Por ejemplo, mientras que un resto "alquilo" puede referirse en general a un radical monovalente (por ejemplo, $\text{CH}_3\text{-CH}_2\text{-}$), en ciertas circunstancias un resto de unión bivalente puede ser "alquilo", en cuyo caso los expertos en la materia entenderán que el alquilo es un radical divalente (por ejemplo, $\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-}$), que es equivalente al término "alquilenos". (De forma similar, en circunstancias en las que se requiere un resto divalente y se declara que es "arilo", los expertos en la materia entenderán que el término "arilo" se refiere al resto divalente correspondiente, arileno). Se entiende que todos los átomos tienen su número normal de valencias para la formación de enlaces (es decir, 4 para el carbono, 3 para el N, 2 para el O y 2, 4 o 6 para el S, dependiendo del estado de oxidación del S). Los nitrógenos de los compuestos de la invención pueden ser hipervalentes, por ejemplo, un N-óxido o sal de amonio tetrasustituido. En ocasiones un resto puede definirse, por ejemplo, como $(\text{A})_a\text{-B-}$, en el que a es 0 o 1. En casos de este tipo, cuando a es 0 el resto es B- y cuando a es 1 el resto es A-B-.

Como se usa en el presente documento, el término "alquilo" incluye grupos alquilo, alqueno y alquino de un número de átomos de carbono indicado, deseablemente de 1 a aproximadamente 12 carbonos (es decir, 1 y 12 inclusive). La expresión "alquilo $\text{C}_m\text{-C}_n$ " significa un grupo alquilo que tiene de m a n átomos de carbono (es decir, m y n inclusive). La expresión "alquilo $\text{C}_m\text{-C}_n$ " significa un grupo alquilo que tiene de m a n átomos de carbono. Por ejemplo, "alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$ " es un grupo alquilo que tiene de uno a seis átomos de carbono. El alquilo y los grupos alquilo pueden ser lineales o ramificados y dependiendo del contexto, pueden ser un radical monovalente o un radical divalente (es decir, un grupo alquilenos). En el caso de un alquilo o grupo alquilo que tiene cero átomos de carbono (es decir, "alquilo C_0 "), el grupo es simplemente un enlace covalente sencillo si es un radical divalente o es un átomo de hidrógeno si es un radical monovalente. Por ejemplo, el resto " $\text{-(alquilo } \text{C}_0\text{-C}_6\text{)-Ar}$ " significa la conexión de un arilo opcionalmente sustituido a través de un enlace sencillo o un puente de alquilenos que tiene de 1 a 6 átomos de carbono. Los ejemplos de "alquilo" incluyen, por ejemplo, metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, iso-, sec- y terc-butilo, pentilo, hexilo, heptilo, 3-etilbutilo, 3-hexenilo y propargilo. Si no se especifica el número de átomos de carbono, el "alquilo" o resto "alquilo" sujeto tiene de 1 a 12 átomos de carbono.

El término "fluoroalquilo" es un grupo alquilo sustituido con uno o más átomos de flúor. Los ejemplos de "fluoroalquilo" incluyen fluorometilo, difluorometilo, trifluorometilo, pentafluoroetilo, hexafluoroisopropilo y similares.

El término "arilo" representa un sistema de anillo carbocíclico aromático que tiene un solo anillo (por ejemplo, fenilo), que está opcionalmente condensado con otros anillos hidrocarbonados aromáticos o anillos hidrocarbonados no aromáticos. "Arilo" incluye sistemas de anillos que tienen múltiples anillos condensados y en los que al menos uno es aromático, (por ejemplo, 1,2,3,4-tetrahidronaftilo, naftilo). Los ejemplos de grupos arilo incluyen fenilo, 1-naftilo, 2-naftilo, indanilo, indenilo, dihidronaftilo, fluorenilo, tetralinilo, 2,3-dihidrobenzofuranilo y 6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzo[a]cicloheptenilo. Los grupos arilo en el presente documento no están sustituidos o, cuando se especifican como "opcionalmente sustituidos", pueden estar sustituidos, a menos que se indique otra cosa, en una o más posiciones sustituibles con diversos grupos, como se describe a continuación.

El término "heteroarilo" se refiere a un sistema de anillo aromático que contiene al menos un heteroátomo seleccionado entre nitrógeno, oxígeno y azufre en un anillo aromático. El heteroarilo puede estar condensado con uno o más anillos cicloalquilo o heterocicloalquilo. Los ejemplos de grupos heteroarilo incluyen, por ejemplo, piridilo, pirimidinilo, quinolinilo, benzotienilo, indolilo, indolinilo, piridazinilo, pirazinilo, isoindolilo, isoquinolilo, quinazolinilo, quinoxalinilo, ftalazinilo, imidazolilo, isoxazolilo, pirazolilo, oxazolilo, tiazolilo, indolizínilo, indazolilo, benzotiazolilo, bencimidazolilo, benzofuranilo, furanilo, tienilo, pirrolilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo, benzo[1,4]oxazinilo, triazolilo, tetrazolilo, isotiazolilo, naftiridinilo, isocromanilo, cromanilo, tetrahidroisoquinolinilo, isoindolinilo, isobenzotetrahidrofuranilo, isobenzotetrahidrotienilo, isobenzotienilo, benzoxazolilo, piridopiridinilo, benzotetrahidrofuranilo, benzotetrahidrotienilo, purinilo, benzodioxolilo, triazinilo, pteridinilo, benzotiazolilo, imidazopiridinilo, imidazotiazolilo, dihidrobencisoxazinilo, bencisoxazinilo, benzoxazinilo, dihidrobencisotiazinilo, benzopirranilo, benzotipirranilo, cromonilo, cromanonilo, piridinil-N-óxido, tetrahidroquinolinilo, dihidroquinolinilo, dihidroquinolinonilo, dihidroisoquinolinonilo, dihidrocumarinilo, dihidroisocoumarinilo, isoindolinonilo, benzodioxanilo, benzoxazolinonilo, N-óxido de pirrolilo, N-óxido de pirimidinilo, N-óxido de piridazinilo, N-óxido de pirazinilo, N-óxido de quinolinilo, N-óxido de indolilo, N-óxido de indolinilo, N-óxido de isoquinolilo, N-óxido de quinazolinilo, N-óxido de quinoxalinilo, N-óxido de ftalazinilo, N-óxido de imidazolilo, N-óxido de isoxazolilo, N-óxido de oxazolilo, N-óxido de tiazolilo, N-óxido de indolizínilo, N-óxido de indazolilo, N-óxido de benzotiazolilo, N-óxido de bencimidazolilo, N-óxido de pirrolilo, N-óxido de oxadiazolilo, N-óxido de tiadiazolilo, N-óxido de triazolilo, N-óxido de tetrazolilo, S-óxido de benzotipirranilo, S,S-dióxido de benzotipirranilo. Los grupos heteroarilo preferidos incluyen piridilo, pirimidilo, quinolinilo, indolilo, pirrolilo, furanilo, tienilo e imidazolilo, pirazolilo, indazolilo, tiazolilo y benzotiazolilo. En ciertas realizaciones, cada heteroarilo se selecciona entre piridilo, pirimidinilo, piridazinilo, pirazinilo, imidazolilo, isoxazolilo, pirazolilo, oxazolilo, tiazolilo, furanilo, tienilo, pirrolilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo, triazolilo, tetrazolilo, isotiazolilo, N-óxido de piridinilo, N-óxido de pirrolilo, N-óxido de pirimidinilo, N-óxido de piridazinilo, N-óxido de pirazinilo, N-óxido de imidazolilo, N-óxido de isoxazolilo, N-óxido de oxazolilo, N-óxido de tiazolilo, N-óxido de pirrolilo, N-óxido de oxadiazolilo, N-óxido de tiadiazolilo, N-óxido de triazolilo, y N-óxido de tetrazolilo. Los grupos heteroarilo preferidos incluyen piridilo, pirimidilo, quinolinilo, indolilo, pirrolilo, furanilo, tienilo, imidazolilo, pirazolilo, indazolilo, tiazolilo y benzotiazolilo. Los grupos heteroarilo en el presente documento no están sustituidos o, cuando se especifican como

"opcionalmente sustituidos", pueden estar sustituidos, a menos que se indique otra cosa, en una o más posiciones sustituibles con diversos grupos, como se describe a continuación.

El término "heterocicloalquilo" se refiere a un anillo o sistema de anillo no aromático que contiene al menos un heteroátomo que se selecciona preferentemente entre nitrógeno, oxígeno y azufre, en el que dicho heteroátomo está en un anillo no aromático. El heterocicloalquilo puede estar saturado (es decir, un heterocicloalquilo) o parcialmente insaturado (es decir, un heterocicloalqueno). El anillo de heterocicloalquilo está opcionalmente condensado con otros anillos de heterocicloalquilo y/o anillos hidrocarbonados no aromáticos y/o anillos de fenilo. En ciertas realizaciones de la invención, los grupos heterocicloalquilo tienen de 3 a 7 miembros en un solo anillo. En otras realizaciones de la invención, los grupos heterocicloalquilo tienen 5 o 6 miembros en un solo anillo. Los ejemplos de grupos heterocicloalquilo incluyen, por ejemplo, azabicyclo[2.2.2]octilo (en cada caso también "quinuclidinilo" o un derivado de quinuclidina), azabicyclo[3.2.1]octilo, morfolinilo, tiomorfolinilo, S-óxido de tiomorfolinilo, S,S-dióxido de tiomorfolinilo, 2-oxazolidonilo, piperazinilo, homopiperazinilo, piperazonilo, pirrolidinilo, azepanilo, azetidino, pirrolinilo, tetrahidropiranilo, piperidinilo, tetrahydrofuranilo, tetrahidrotienilo, 3,4-dihidroisoquinolin-2-(1H)-ilo, isoindolindionilo, homopiperidinilo, homomorfolinilo, homotiomorfolinilo, S,S-dióxido de homotiomorfolinilo, oxazolidonilo, dihidropirazolilo, dihidropirrolilo, dihidropirazinilo, dihidropiridinilo, dihidropirimidinilo, dihidrofurilo, dihidropiranilo, imidazolidonilo, S-óxido de tetrahidrotienilo, S,S-dióxido de tetrahidrotienilo y S-óxido de homotiomorfolinilo. Los grupos heterocicloalquilo especialmente deseables incluyen morfolinilo, 3,4-dihidroisoquinolin-2-(1H)-ilo, tetrahidropiranilo, piperidinilo, azabicyclo[2.2.2]octilo, γ -butirolactonilo (es decir, un tetrahydrofuranilo oxo-sustituido), γ -butirolactamilo (es decir, una pirrolidina oxo-sustituida), pirrolidinilo, piperazinilo, azepanilo, azetidino, tiomorfolinilo, S,S-dióxido de tiomorfolinilo, 2-oxazolidonilo, imidazolidonilo, isoindolindionilo, piperazonilo. Los grupos heterocicloalquilo en el presente documento no están sustituidos o, cuando se especifican como "opcionalmente sustituidos", pueden estar sustituidos, a menos que se indique otra cosa, en una o más posiciones sustituibles con diversos grupos, como se describe a continuación.

El término "cicloalquilo" se refiere a un anillo o sistema de anillo carbocíclico no aromático, que puede estar saturado (es decir, un cicloalquilo) o parcialmente insaturado (es decir, un cicloalqueno). El anillo de cicloalquilo puede estar opcionalmente condensado o unido de otro modo (por ejemplo, sistemas unidos) a otros anillos de cicloalquilo. Los grupos cicloalquilo preferidos tienen de 3 a 7 miembros en un solo anillo. Los grupos cicloalquilo más preferidos tienen 5 o 6 miembros en un solo anillo. Los ejemplos de grupos cicloalquilo incluyen, por ejemplo, ciclohexilo, ciclopentilo, ciclobutilo, ciclopropilo, tetrahydronaftilo y bicyclo[2.2.1]heptano. Los grupos cicloalquilo en el presente documento no están sustituidos o, cuando se especifican como "opcionalmente sustituidos", pueden estar sustituidos en una o más posiciones sustituibles con diversos grupos.

El término "oxa" significa un radical oxígeno divalente en una cadena, a veces indicado como -O-.

El término "oxo" significa un oxígeno doblemente unido, a veces indicado como =O o, por ejemplo, en la descripción de un carbonilo "C(O)", puede utilizarse para mostrar un carbono oxo sustituido.

La expresión "grupo aceptor de electrones" significa un grupo que retira la densidad de electrones de la estructura a la que está unido más de lo que lo haría un átomo de hidrógeno unido de forma similar. Por ejemplo, pueden seleccionarse grupos aceptores de electrones entre el grupo que consiste en halo, ciano, -(fluoroalquilo C₁-C₄), -O-(fluoroalquilo C₁-C₄), grupos acilo (por ejemplo, -C(O)-H, -C(O)-alquilo), grupos carboxilato (por ejemplo, ácidos carboxílicos y ésteres), grupos carboxamido, grupos ciano, grupos sulfonato (incluyendo el ácido sulfónico y ésteres sulfónicos) y grupos nitro.

El término "sustituido", cuando se usa para modificar un grupo o un radical especificados, significa que uno o más átomos de hidrógeno del grupo o el radical especificados se reemplazan cada uno, independientemente uno de otro, por los mismos o diferentes grupos sustituyentes como se definen a continuación.

Los grupos sustituyentes para la sustitución de los hidrógenos de los átomos de carbono saturados en el grupo o radical especificado son, a menos que se especifique lo contrario, -R⁶⁰, halo, -O⁺M⁺, =O, -OR⁷⁰, -SR⁷⁰, -S⁺M⁺, =S, -NR⁸⁰R⁸⁰, =NR⁷⁰, =N-OR⁷⁰, trihalometilo, -CF₃, -CN, -OCN, -SCN, -NO, -NO₂, =N₂, -N₃, -SO₂R⁷⁰, -SO₂O⁺M⁺, -SO₂OR⁷⁰, -OSO₂R⁷⁰, -OSO₂O⁺M⁺, -OSO₂OR⁷⁰, -P(O)(O⁻)₂(M⁺)₂, -P(O)(OR⁷⁰)O⁺M⁺, -P(O)(OR⁷⁰)₂, -C(O)R⁷⁰, -C(S)R⁷⁰, -C(NR⁷⁰)R⁷⁰, -C(O)O⁺M⁺, -C(O)OR⁷⁰, -C(S)OR⁷⁰, -C(O)NR⁸⁰R⁸⁰, -C(NR⁷⁰)NR⁸⁰R⁸⁰, -OC(O)R⁷⁰, -OC(S)R⁷⁰, -OC(O)O⁺M⁺, -OC(O)OR⁷⁰, -OC(S)OR⁷⁰, -NR⁷⁰C(O)R⁷⁰, -NR⁷⁰C(S)R⁷⁰, -NR⁷⁰CO₂M⁺, -NR⁷⁰CO₂R⁷⁰, -NR⁷⁰C(S)OR⁷⁰, -NR⁷⁰C(O)NR⁸⁰R⁸⁰, -NR⁷⁰C(NR⁷⁰)R⁷⁰ y -NR⁷⁰C(NR⁷⁰)NR⁸⁰R⁸⁰. Cada R⁶⁰ se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en alquilo, heteroalquilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, heterocicloalquilalquilo, cicloalquilalquilo, arilo, arilalquilo, heteroarilo y heteroarilalquilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4 o 5 grupos seleccionados entre el grupo que consiste en halo, -O⁺M⁺, =O, -OR⁷¹, -SR⁷¹, -S⁺M⁺, =S, -NR⁸¹R⁸¹, =NR⁷¹, =N-OR⁷¹, trihalometilo, -CF₃, -CN, -OCN, -SCN, -NO, -NO₂, =N₂, -N₃, -SO₂R⁷¹, -SO₂O⁺M⁺, -SO₂OR⁷¹, -OSO₂R⁷¹, -OSO₂O⁺M⁺, -OSO₂OR⁷¹, -P(O)(O⁻)₂(M⁺)₂, -P(O)(OR⁷¹)O⁺M⁺, -P(O)(OR⁷¹)₂, -C(O)R⁷¹, -C(S)R⁷¹, -C(NR⁷¹)R⁷¹, -C(O)O⁺M⁺, -C(O)OR⁷¹, -C(S)OR⁷¹, -C(O)NR⁸¹R⁸¹, -C(NR⁷¹)NR⁸¹R⁸¹, -OC(O)R⁷¹, -OC(S)R⁷¹, -OC(O)O⁺M⁺, -OC(O)OR⁷¹, -OC(S)OR⁷¹, -NR⁷¹C(O)R⁷¹, -NR⁷¹C(S)R⁷¹, -NR⁷¹CO₂M⁺, -NR⁷¹CO₂R⁷¹, -NR⁷¹C(S)OR⁷¹, -NR⁷¹C(O)NR⁸¹R⁸¹, -NR⁷¹C(NR⁷¹)R⁷¹ y -NR⁷¹C(NR⁷¹)NR⁸¹R⁸¹. Cada R⁷⁰ es independientemente hidrógeno o R⁶⁰; cada R⁸⁰ es independientemente R⁷⁰ o como alternativa, dos R⁸⁰, tomados junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos,

forman un heterocicloalquilo de 5, 6 o 7 miembros que puede incluir opcionalmente de 1 a 4 de los mismos o diferentes heteroátomos adicionales seleccionados entre el grupo que consiste en O, N y S, de los cuales el N puede tener -H o una sustitución alquilo C₁-C₃; y cada M⁺ es un contraión con una sola carga positiva neta. Cada R⁷¹ es independientemente hidrógeno o R⁶¹, en el que R⁶¹ es alquilo, heteroalquilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, heterocicloalquilalquilo, cicloalquilalquilo, arilo, arilalquilo, heteroarilo y heteroarilalquilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3, 4 o 5 grupos seleccionados entre el grupo que consiste en halo, -O⁻M⁺, =O, -OR⁷², -SR⁷², -SM⁺, =S, -NR⁸²R⁸², =NR⁷², =N-OR⁷², trihalometilo, -CF₃, -CN, -OCN, -SCN, -NO, -NO₂, =N₂, -N₃, -SO₂R⁷¹, -SO₂O⁻M⁺, -SO₂OR⁷², -OSO₂R⁷², -OSO₂O⁻M⁺, -OSO₂OR⁷², -P(O)(O⁻)₂(M⁺)₂, -P(O)(OR⁷²)O⁻M⁺, -P(O)(OR⁷²)₂, -C(O)R⁷², -C(S)R⁷², -C(NR⁷²)R⁷², -C(O)O⁻M⁺, -C(O)OR⁷², -C(S)OR⁷², -C(O)NR⁸²R⁸², -C(NR⁷²)NR⁸²R⁸², -OC(O)R⁷², -OC(S)R⁷², -OC(O)O⁻M⁺, -OC(O)OR⁷², -OC(S)OR⁷², -NR⁷²C(O)R⁷², -NR⁷²C(S)R⁷², -NR⁷²CO₂M⁺, -NR⁷²CO₂R⁷², -NR⁷²C(S)OR⁷², -NR⁷²C(O)NR⁸²R⁸², -NR⁷²C(NR⁷²)R⁷² y -NR⁷²C(NR⁷²)NR⁸²R⁸², y cada R⁶¹ es independientemente R⁷¹ o, como alternativa, dos R⁶¹, tomados junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un heterocicloalquilo de 5, 6 o 7 miembros que puede incluir opcionalmente de 1 a 4 de los mismos o diferentes heteroátomos adicionales seleccionados entre el grupo que consiste en O, N y S, de los cuales el N puede tener -H o una sustitución alquilo C₁-C₃. Cada R⁷² es independientemente hidrógeno, (alquilo C₁-C₆) o (fluoroalquilo C₁-C₆); cada R⁸² es independientemente R⁷² o, como alternativa, dos R⁸², tomados junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un heterocicloalquilo de 5, 6 o 7 miembros que puede incluir opcionalmente 1, 2, 3 o 4 de los mismos o diferentes heteroátomos adicionales seleccionados entre el grupo que consiste en O, N y S, de los cuales el N puede tener -H o una sustitución alquilo C₁-C₃. Cada M⁺ puede ser independientemente, por ejemplo, un ion alcalino, tal como K⁺, Na⁺, Li⁺; un ion de amonio, tal como ⁺N(R⁶⁰)₄; o un ion alcalinotérreo, tal como [Ca²⁺]_{0,5}, [Mg²⁺]_{0,5} o [Ba²⁺]_{0,5} (el subíndice 0,5 significa, por ejemplo, que uno de los contraiones para dichos iones alcalinotérreos divalentes puede ser una forma ionizada de un compuesto desvelado en el presente documento y, el otro, un contraión típico tal como cloruro, o dos moléculas desveladas en el presente documento ionizadas pueden servir como contraiones para dichos iones alcalinotérreos divalentes, o un compuesto doblemente ionizado puede servir como el contraión para dichos iones alcalinotérreo divalentes). Como ejemplos específicos, se pretende que -NR⁸⁰R⁸⁰ incluya -NH₂, -NH-alquilo, *N*-pirrolidinilo, *N*-piperazinilo, 4-metilpiperazin-1-ilo y *N*-morfolinilo.

Los grupos sustituyentes para los hidrógenos de los átomos de carbono en los grupos alqueno, alquino, arilo y heteroarilo "sustituídos" son, a menos que se especifique otra cosa, -R⁶⁰, halo, -O⁻M⁺, =O, -OR⁷⁰, -SR⁷⁰, -SM⁺, -NR⁸⁰R⁸⁰, trihalometilo, -CF₃, -CN, -OCN, -SCN, -NO, -NO₂, -N₃, -SO₂R⁷⁰, -SO₃M⁺, -SO₃R⁷⁰, -OSO₂R⁷⁰, -OSO₃M⁺, -OSO₃R⁷⁰, -PO₃⁻²(M⁺)₂, -P(O)(OR⁷⁰)O⁻M⁺, -P(O)(OR⁷⁰)₂, a -C(S)R⁷⁰, -C(NR⁷⁰)R⁷⁰, -CO₂M⁺, -CO₂R⁷⁰, -C(O)NR⁸⁰R⁸⁰, -C(NR⁷⁰)NR⁸⁰R⁸⁰, -OC(O)R⁷⁰, -OC(S)R⁷⁰, -OCO₂M⁺, -OCO₂R⁷⁰, -OC(S)OR⁷⁰, -NR⁷⁰C(O)R⁷⁰, -NR⁷⁰C(S)R⁷⁰, -NR⁷⁰CO₂M⁺, -NR⁷⁰CO₂R⁷⁰, -NR⁷⁰C(S)OR⁷⁰, -NR⁷⁰C(O)NR⁸⁰R⁸⁰, -NR⁷⁰C(NR⁷⁰)R⁷⁰ y -NR⁷⁰C(NR⁷⁰)NR⁸⁰R⁸⁰, donde R⁶⁰, R⁷⁰, R⁸⁰ y M⁺ son como se han definido anteriormente.

Los grupos sustituyentes para los hidrógenos de los átomos de nitrógeno en los grupos heteroalquilo y heterocicloalquilo "sustituídos" son, a menos que se especifique otra cosa, -R⁶⁰, -O⁻M⁺, -OR⁷⁰, -SR⁷⁰, -SM⁺, -NR⁸⁰R⁸⁰, trihalometilo, -CF₃, -CN, -NO, -NO₂, -S(O)₂R⁷⁰, -S(O)₂O⁻M⁺, -S(O)₂OR⁷⁰, -OS(O)₂R⁷⁰, -OS(O)₂O⁻M⁺, -OS(O)₂O⁷⁰, -P(O)(O⁻)₂(M⁺)₂, -P(O)(OR⁷⁰)O⁻M⁺, -P(O)(OR⁷⁰)(OR⁷⁰), -C(O)R⁷⁰, -C(S)R⁷⁰, -C(NR⁷⁰)R⁷⁰, -C(O)OR⁷⁰, -C(S)OR⁷⁰, -C(O)NR⁸⁰R⁸⁰, -C(NR⁷⁰)NR⁸⁰R⁸⁰, -OC(O)R⁷⁰, -OC(S)R⁷⁰, -OC(O)OR⁷⁰, -OC(S)OR⁷⁰, -NR⁷⁰C(O)R⁷⁰, -NR⁷⁰C(S)R⁷⁰, -NR⁷⁰C(O)OR⁷⁰, -NR⁷⁰C(S)OR⁷⁰, -NR⁷⁰C(O)NR⁸⁰R⁸⁰, -NR⁷⁰C(NR⁷⁰)R⁷⁰ y -NR⁷⁰C(NR⁷⁰)NR⁸⁰R⁸⁰, donde R⁶⁰, R⁷⁰, R⁸⁰ y M⁺ son como se han definido previamente.

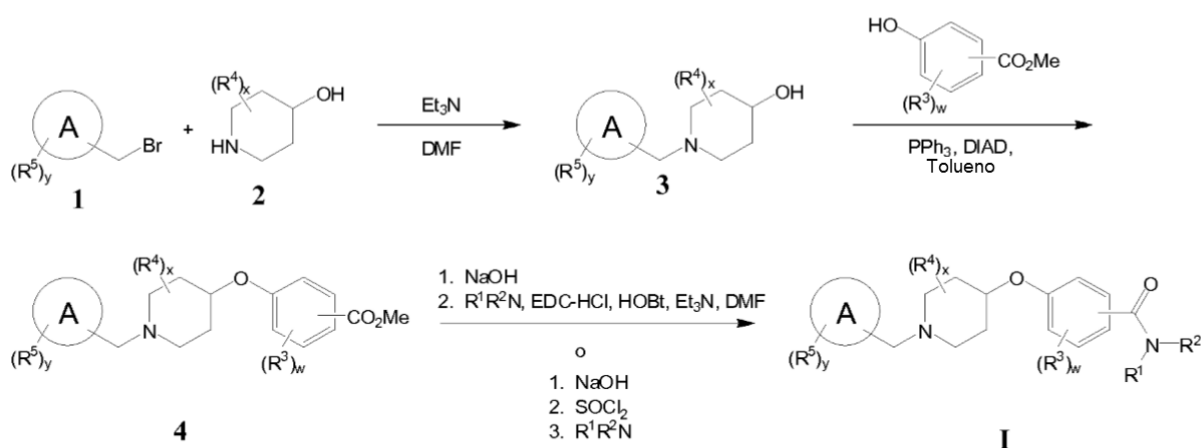
En una realización preferida, un grupo que está sustituido tiene 1, 2, 3 o 4 sustituyentes, 1, 2 o 3 sustituyentes, 1 o 2 sustituyentes, o 1 sustituyente.

Las expresiones "sales farmacéuticamente aceptables" o "una sal farmacéuticamente aceptable del mismo" se refieren a las sales preparadas a partir de ácidos o bases atóxicos farmacéuticamente aceptables que incluyen los ácidos y bases inorgánicos y los ácidos y bases orgánicos. Si el compuesto utilizado en la presente invención es básico, las sales pueden prepararse a partir de ácidos atóxicos farmacéuticamente aceptables. Dichas sales pueden ser, por ejemplo, sales de adición de ácido de al menos uno de los siguientes ácidos: ácido benzenosulfónico, ácido cítrico, ácido α-glucoheptónico, ácido D-glucónico, ácido glicólico, ácido láctico, ácido málico, ácido malónico, ácido mandélico, ácido fosfórico, ácido propanoico, ácido succínico, ácido sulfúrico, ácido tartárico (d, l, o dl), ácido tósico (ácido toluenosulfónico), ácido valérico, ácido palmítico, ácido pamoico, ácido sebácico, ácido esteárico, ácido láurico, acético ácido, ácido adípico, ácido carbónico, ácido 4-clorobenzenosulfónico, ácido etanodisulfónico, ácido etilsuccínico, ácido fumárico, ácido galactárico (ácido múxico), ácido D-glucurónico, ácido 2-oxoglutárico, ácido glicerofosfórico, ácido hipúrico, ácido isetiónico (ácido etanolsulfónico), ácido lactobiónico, ácido maleico, ácido 1,5-naftalenodisulfónico, ácido 2-naftalenosulfónico, ácido pivalico, ácido tereftálico, ácido tiocianico, ácido cólico, n-dodecilsulfato, ácido 3-hidroxi-2-naftoico, ácido 1-hidroxi-2-naftoico, ácido oleico, ácido undecilénico, ácido ascórbico, ácido (+)-canfórico, ácido d-canforsulfónico, ácido dicloroacético, ácido etanosulfónico, ácido fórmico, ácido yodhídrico, ácido bromhídrico, ácido clorhídrico, ácido metanosulfónico, ácido nicotínico, ácido nítrico, ácido orótico, ácido oxálico, ácido pícrico, ácido L-piroglutamico, sacarina, ácido salicílico, ácido gentísico y/o ácido 4-acetamidobenzoico.

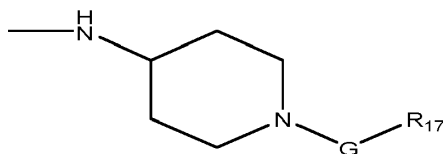
"Profármaco" se refiere a un derivado de un compuesto activo (fármaco) que requiere una transformación en las condiciones de uso, tales como dentro del cuerpo, para liberar el fármaco activo. Los profármacos son

frecuentemente, pero no necesariamente, farmacológicamente inactivos hasta que se convierten en el fármaco activo. Los profármacos se obtienen normalmente enmascarando un grupo funcional del fármaco, que se cree que es en parte necesario para la actividad, con un progrupo (que se define a continuación) para formar un prorresto que experimenta una transformación, tal como escisión, en las condiciones de uso especificadas para liberar el grupo funcional y, por tanto, el fármaco activo. La escisión del prorresto puede transcurrir espontáneamente, tal como por medio de una reacción de hidrólisis o puede catalizarse o inducirse por otro agente, tal como por una enzima, por la luz, por un ácido o por un cambio de, o exposición a, un parámetro físico o ambiental, tal como un cambio de la temperatura. El agente puede ser endógeno a las condiciones de uso, tal como una enzima presente en las células a las que se administra el profármaco o las condiciones ácidas del estómago, o puede suministrarse exógenamente. Una amplia variedad de progrupos, así como los prorrestos resultantes, adecuados para enmascarar grupos funcionales en los fármacos activos para producir profármacos son bien conocidos en la técnica. Por ejemplo, un grupo funcional hidroxilo puede enmascararse en forma de un prorresto sulfonato, éster o carbonato, que pueden hidrolizarse *in vivo* para proporcionar el grupo hidroxilo. Un grupo funcional amino puede enmascararse en forma de un prorresto amida, carbamato, imina, urea, fosfenilo, fosforilo o sulfenilo, que pueden hidrolizarse *in vivo* para proporcionar el grupo amino. Un grupo carboxilo puede enmascararse en forma de un prorresto éster (que incluye ésteres de sililo y tioésteres), amida o hidrazida, que pueden hidrolizarse *in vivo* para proporcionar el grupo carboxilo. Otros ejemplos específicos de progrupos adecuados y sus respectivos prorrestos serán evidentes para los expertos en la materia.

Los compuestos de la presente invención pueden hacerse usando procedimientos familiares para el experto habitual en la materia y como se describe en el presente documento. Por ejemplo, los compuestos de fórmula estructural (A) pueden prepararse de acuerdo con el Esquema 1, a continuación:



en el que x es 0 y -NR₁R₂ es un grupo que se define a continuación:



en el que G y R₁₇ son como se ha definido anteriormente.

Con respecto al Esquema 1, los bromuros 1, por ejemplo, pueden acoplarse con 4-hidroxi-piperidinas 2 para proporcionar la 4-hidroxi-piperidina 1-sustituida 3. La 4-hidroxi-piperidina sustituida 3 puede someterse a condiciones de Mitsunobu, por ejemplo, con fenoles apropiados para proporcionar productos acoplados 4. El grupo éster de 4 se saponifica, por ejemplo, se convierte en el ácido carboxílico correspondiente y se acopla con una amina apropiada para producir amina para proporcionar compuestos de fórmula estructural (A).

Un experto habitual en la materia puede adaptar la secuencia de reacciones del Esquema 1 para adaptarla a la molécula diana deseada. Por ejemplo, puede usarse un bromuro de bencilo como material de partida para producir compuestos de fórmula estructural (A) en la que el sistema de anillo indicado por "A" es un fenilo. De forma similar, puede usarse un bromuro de (heteroaril)metilo como material de partida para producir compuestos de fórmula estructural (A) en la que el sistema de anillo indicado por "A" es un heteroarilo. Como alternativa, la aminación

reductora de un arilo o heteroarilo aldehído, por ejemplo, con el nitrógeno del azacicloalquilo 2 también proporcionaría 3. En ciertas situaciones un experto habitual en la materia utilizará diferentes reactivos para efectuar una o más de las etapas individuales o para usar versiones protegidas de algunos de los sustituyentes R¹, R², R³ y R⁵. Se proporciona un ejemplo de la síntesis de un compuesto de la presente invención a continuación en el Ejemplo 1.

Los compuestos de fórmula estructural (A) pueden administrarse, por ejemplo, vía oral, tópica, parenteral, por inhalación o pulverización o por vía rectal en formulaciones de dosificación unitarias que contienen uno o más vehículos, diluyentes o excipientes farmacéuticamente aceptables. El término parenteral como se usa en el presente documento incluye técnicas de inyección o infusión percutánea, subcutánea, intravascular (por ejemplo, intravenosa), intramuscular o intratecal y similares.

Otro aspecto de la invención es una composición farmacéutica que comprende un vehículo, diluyente o excipiente farmacéuticamente aceptable y un compuesto como se ha descrito anteriormente con respecto a la fórmula estructural (A). En una realización de acuerdo con el presente aspecto de la invención, el compuesto es como se ha descrito anteriormente con respecto a las fórmulas estructurales (A), pero no es *N*-(1-bencilpiperidin-4-il)-3-metoxi-4-(1-(furan-2-il)piperidin-4-ilo)benzamida.

En las composiciones farmacéuticas de acuerdo con el presente aspecto de la invención, pueden estar presentes uno o más compuestos de fórmula estructural (A) en asociación con uno o más vehículos, diluyentes o excipientes farmacéuticamente aceptables, y, si se desea, otros principios activos. Las composiciones farmacéuticas que contienen compuestos de fórmula estructural (A) pueden estar en una forma adecuada para el uso oral, por ejemplo, en forma de comprimidos, trociscos, pastillas para chupar, suspensiones acuosas u oleosas, polvos o gránulos dispersables, emulsiones, cápsulas duras o blandas o jarabes o elixires. En una realización de acuerdo con el presente aspecto de la invención, el compuesto es como se ha descrito anteriormente con respecto a las fórmulas estructurales (A), pero no es *N*-(1-bencilpiperidin-4-il)-3-metoxi-4-(1-(furan-2-il)piperidin-4-ilo)benzamida.

Las composiciones destinadas al uso oral pueden prepararse de acuerdo con cualquier método adecuado para la fabricación de composiciones farmacéuticas y dichas composiciones pueden contener uno o más agentes seleccionados entre el grupo que consiste en agentes edulcorantes, agentes aromatizantes, agentes colorantes y agentes conservantes con el fin de proporcionar preparaciones farmacéuticamente elegantes y agradables al paladar. Los comprimidos contienen el principio activo en mezcla con excipientes atóxicos farmacéuticamente aceptables que son adecuados para la fabricación de comprimidos. Estos excipientes pueden ser por ejemplo, diluyentes inertes, tales como carbonato de calcio, carbonato de sodio, lactosa, fosfato de calcio o fosfato de sodio; agentes de granulación y disgregación, por ejemplo, almidón de maíz o ácido algínico; agentes aglutinantes, por ejemplo almidón, gelatina o goma arábiga, y agentes lubricantes, por ejemplo estearato de magnesio, ácido esteárico o talco. Los comprimidos pueden no recubrirse o pueden recubrirse mediante técnicas conocidas. En algunos casos dichos revestimientos pueden prepararse mediante técnicas adecuadas para retrasar la disgregación y la absorción en el tracto gastrointestinal y proporcionar de este modo una acción sostenida durante un período de tiempo más largo. Por ejemplo, puede emplearse un material de retardo temporal tal como monoestearato de glicerilo o diestearato de glicerilo.

Las formulaciones para su uso oral también pueden presentarse como cápsulas de gelatina dura, en las que el principio activo está mezclado con un diluyente sólido inerte, por ejemplo, carbonato de calcio, fosfato de calcio o caolín, o como cápsulas de gelatina blanda en las que el principio activo está mezclado con agua o un medio oleoso, por ejemplo aceite de cacahuete, parafina líquida o aceite de oliva.

Las formulaciones para su uso oral también pueden presentarse como pastillas para chupar.

Las suspensiones acuosas contienen los materiales activos en mezcla con excipientes adecuados para la fabricación de suspensiones acuosas. Dichos excipientes pueden ser agentes suspensores, por ejemplo carboximetilcelulosa de sodio, metilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, alginato de sodio, polivinilpirrolidona, goma de tragacanto y goma arábiga; agentes dispersantes o humectantes tales como un fosfátido de origen natural, por ejemplo, lecitina, o productos de condensación de un óxido de alquileo con ácidos grasos, por ejemplo estearato de polioxietileno, o productos de condensación de óxido de etileno con alcoholes alifáticos de cadena larga, por ejemplo heptadecaetilenoxicetanol, o productos de condensación de óxido de etileno con ésteres parciales derivados de ácidos grasos y un hexitol tal como monooleato de sorbitol polioxietileno, o productos de condensación de óxido de etileno con ésteres parciales derivados de ácidos grasos y anhídridos de hexitol, por ejemplo monooleato de sorbitán polioxietileno. Las suspensiones acuosas también pueden contener uno o más conservantes, por ejemplo, *p*-hidroxibenzoato de etilo o de *n*-propilo, uno o más agentes colorantes, uno o más agentes aromatizantes y uno o más agentes edulcorantes, tales como sacarosa o sacarina.

Las suspensiones oleosas pueden formularse suspendiendo los principios activos en un aceite vegetal, por ejemplo aceite de cacahuete, aceite de oliva, aceite de sésamo o aceite de coco, o en un aceite mineral tal como parafina líquida. Las suspensiones oleosas pueden contener un agente espesante, por ejemplo cera de abejas, parafina sólida o alcohol cetílico. Pueden añadirse agentes edulcorantes y agentes aromatizantes para proporcionar

preparaciones orales agradables al paladar. Estas composiciones pueden conservarse mediante la adición de un antioxidante tal como ácido ascórbico.

5 Los polvos y los gránulos dispersables adecuados para la preparación de una suspensión acuosa mediante la adición de agua proporcionan el principio activo en mezcla con un agente dispersante o humectante, un agente suspensor y uno o más conservantes. Los agentes dispersantes o humectantes o los agentes suspensores adecuados se ejemplifican mediante aquellos ya mencionados anteriormente. También puede haber excipientes adicionales presentes, por ejemplo agentes edulcorantes, aromatizantes y colorantes.

10 Las composiciones farmacéuticas de la invención también pueden estar en forma de emulsiones aceite en agua. La fase oleosa puede ser un aceite vegetal o un aceite mineral o mezclas de éstos. Los agentes emulsionantes adecuados pueden ser gomas de origen natural, por ejemplo goma arábica o goma de tragacanto, fosfátidos de origen natural, por ejemplo soja, lecitina, y ésteres o ésteres parciales derivados de ácidos grasos y hexitol, anhídridos, por ejemplo monooleato de sorbitán, y productos de condensación de dichos ésteres parciales con óxido de etileno, por ejemplo monooleato de sorbitán polioxietileno. Las emulsiones también pueden contener agentes edulcorantes y aromatizantes.

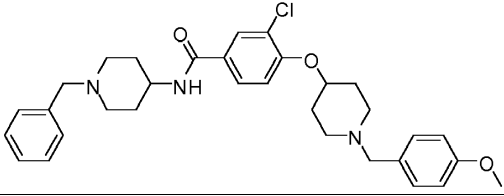
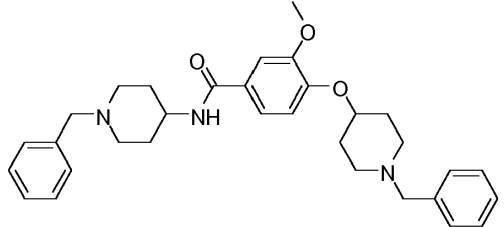
20 Pueden formularse jarabes y elixires con agentes edulcorantes, por ejemplo glicerol, propilenglicol, sorbitol, glucosa o sacarosa. Dichas formulaciones también pueden contener un demulcente, un conservante, un saborizante y agentes colorantes. Las composiciones farmacéuticas pueden estar en forma de una suspensión inyectable estéril acuosa u oleaginosa. Esta suspensión puede formularse de acuerdo con la técnica conocida utilizando los agentes dispersantes o humectantes y los agentes suspensores que se han mencionado anteriormente. La preparación inyectable estéril también puede ser una solución o suspensión inyectable estéril en un diluyente o disolvente atóxico parenteralmente aceptable, por ejemplo en forma de una solución en 1,3-butanodiol. Entre los vehículos y disolventes aceptables que pueden emplearse están el agua, la solución de Ringer y la solución isotónica de cloruro de sodio. Además, pueden emplearse aceites no volátiles estériles como un disolvente o un medio de suspensión. Para este propósito puede emplearse cualquier aceite no volátil suave incluyendo mono o diglicéridos sintéticos. Además, los ácidos grasos tales como el ácido oleico encuentran utilidad en la preparación de inyectables.

30 Los compuestos de fórmula estructural (A) también pueden administrarse en forma de supositorios, por ejemplo, para la administración rectal del fármaco. Estas composiciones pueden prepararse mezclando el compuesto con un excipiente no irritante adecuado que sea sólido a temperaturas habituales pero líquido a la temperatura rectal y por tanto se fundirá en el recto para liberar el fármaco. Dichos materiales incluyen la manteca de cacao y los polietilenglicoles.

35 Los compuestos de fórmula estructural (A) también pueden administrarse por vía parenteral en un medio estéril. El fármaco, dependiendo del vehículo y la concentración utilizados, puede ya sea suspenderse o disolverse en el vehículo. Ventajosamente, los adyuvantes tales como anestésicos locales, conservantes y agentes tamponantes pueden disolverse en el vehículo.

40 Los compuestos adecuados para su uso en las composiciones farmacéuticas de acuerdo con el presente aspecto de la invención incluyen compuestos de la Tabla 1, a continuación, así como compuestos de la Tabla 2, a continuación. Estos compuestos pueden hacerse de acuerdo con el esquema general descrito anteriormente, por ejemplo usando un procedimiento similar al que se describe a continuación en el Ejemplo 1.

45

| Tabla 2 | | |
|-----------|---|--|
| Compuesto | Nombre | Estructura |
| 1 | <i>N</i> -(1-bencilpiperidin-4-il)-3-cloro-4-(1-(4-metoxibencil)piperidin-4-iloxi)benzamida |  |
| 2 | <i>N</i> -(1-bencilpiperidin-4-il)-4-(1-bencilpiperidin-4-iloxi)-3-metoxibenzamida |  |

| Tabla 2 | | |
|-----------|---|------------|
| Compuesto | Nombre | Estructura |
| 3 | <i>N</i> -(1-bencilpiperidin-4-il)-4-(1-(furan-2-ilmetil)piperidin-4-iloxi)benzamida | |
| 4 | <i>N</i> -(1-bencilpiperidin-4-il)-4-(1-((1-metil-1 <i>H</i> -imidazol-5-il)metil)piperidin-4-iloxi)benzamida | |
| 5 | <i>N</i> -(1-bencilpiperidin-4-il)-3-cloro-4-(1-((1-metil-1 <i>H</i> -imidazol-5-il)metil)piperidin-4-iloxi)benzamida | |
| 6 | <i>N</i> -(1-bencilpiperidin-4-il)-3-cloro-4-(1-(piridin-4-ilmetil)piperidin-4-iloxi)benzamida | |
| 7 | <i>N</i> -(1-bencilpiperidin-4-il)-3-metoxi-4-(1-(3-fenilpropil)piperidin-4-iloxi)benzamida | |
| 8 | <i>N</i> -(1-bencilpiperidin-4-il)-3-metoxi-4-(1-(tiofen-2-il)piperidin-4-iloxi)benzamida | |

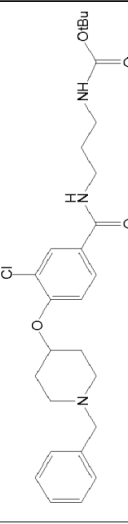
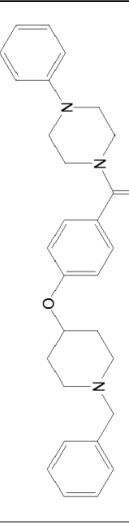
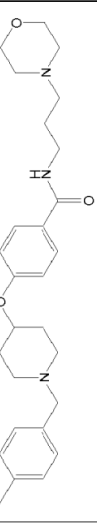
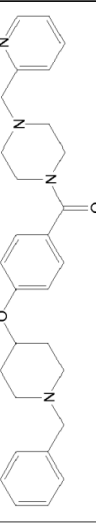
| Tabla 2 | | |
|-----------|---|------------|
| Compuesto | Nombre | Estructura |
| 9 | <i>N</i> -(1-bencilpiperidin-4-il)-3-metoxi-4-(1-(metilsulfonyl)piperidin-4-iloxi)benzamida | |
| 10 | <i>N</i> -(1-bencilpiperidin-4-il)-3-cloro-4-(1-(tiofen-2-il)piperidin-4-iloxi)benzamida | |
| 11 | <i>N</i> -(1-bencilpiperidin-4-il)-3-cloro-4-(1-(furan-2-il)piperidin-4-iloxi)benzamida | |
| 12 | <i>N</i> -(1-bencilpiperidin-4-il)-3-metoxi-4-(1-(furan-2-il)piperidin-4-iloxi)benzamida | |
| 13 | <i>N</i> -(1-bencilpiperidin-4-il)-3-(1-bencilpiperidin-4-iloxi)benzamida | |

Los compuestos enumerados en la Tabla 3 a continuación no forman parte de las reivindicaciones.

Tabla 3

| Compuesto | Nombre | Estructura |
|------------------|---|------------|
| 94 (referencia) | 3-(3-metoxi-4-(1-(4-(trifluorometil)benzil)piperidin-4-iloxi)benzamido)propilcarbamato de <i>tert</i> -butilo | |
| 95 (referencia) | 3-(4-(1-(4-(trifluorometil)benzil)piperidin-4-iloxi)benzamido)propilcarbamato de <i>tert</i> -butilo | |
| 96 (referencia) | 4-(4-(1-(4-metoxibencil)piperidin-4-iloxi)benzoi)piperazina-1-carboxilato de <i>tert</i> -butilo | |
| 97 (referencia) | 3-(3-cloro-4-(1-(4-metoxibencil)piperidin-4-iloxi)benzamido)propilcarbamato de <i>tert</i> -butilo | |
| 98 (referencia) | 4-(1-(4-clorobencil)piperidin-4-iloxi)-4-metoxi-N-(3-morfolinopropil)benzamida | |
| 99 (referencia) | 4-(4-(1-bencilpiperidin-4-iloxi)benzoi)piperazina-1-carboxilato de <i>tert</i> -butilo | |
| 100 (referencia) | 4-(1-(4-clorobencil)piperidin-4-iloxi)-N-(3-morfolinopropil)benzamida | |
| 101 (referencia) | 3-cloro-4-(1-(4-metoxibencil)piperidin-4-iloxi)-N-(3-morfolinopropil)benzamida | |

Tabla 3

| Compuesto | Nombre | Estructura |
|------------------|--|---|
| 102 (referencia) | 3-(4-(1-bencilpiperidin-4-iloxi)-3-clorobenzamido)propilcarbamato de <i>terc</i> -butilo |  |
| 103 (referencia) | 4-(1-(4-bencilpiperidin-4-iloxi)fenil)(4-fenilpiperazin-1-il)metanona |  |
| 104 (referencia) | 4-(1-(4-metilbencil)piperidin-4-iloxi)-N-(3-morfolinopropil)benzamida |  |
| 105 (referencia) | 4-(1-(4-bencilpiperidin-4-iloxi)fenil)(4-(piridin-2-ilmetil)piperazin-1-il)metanona |  |

Aunque no se pretende quedar ligados a teoría alguna, los inventores conjeturan que los compuestos de fórmula estructural (A) son miméticos de adiponectina que actúan como agonistas del receptor de adiponectina, activando de este modo la vía de la AMPK. La activación de la vía de la AMPK tiene el efecto de aumentar la captación de glucosa, disminuyendo la síntesis de glucógeno y aumentando la oxidación de ácidos grasos, reduciendo de este modo el glucógeno, los triglicéridos intracelulares y la concentración de ácidos grasos, y provocando un aumento en la sensibilidad a la insulina. Debido a que activan la vía AMPK, los compuestos de fórmula estructural (A) también deberían inhibir los procesos inflamatorios que se producen durante las primeras fases de la aterosclerosis. En consecuencia, los compuestos de fórmula estructural (A) pueden ser útiles en el tratamiento de la diabetes de tipo II y en el tratamiento y la prevención de la aterosclerosis, la enfermedad cardiovascular, la obesidad y la enfermedad de hígado graso no alcohólica.

En consecuencia, otro aspecto de la invención es un método de activación de la vía de la AMPK en una célula. De acuerdo con el presente aspecto de la invención, un método para activar la vía de la AMPK en una célula incluye poner en contacto la célula con una cantidad eficaz de un compuesto, sal farmacéuticamente aceptable, solvato, hidrato, *N*-óxido o composición descritos anteriormente. Los datos que demuestran la activación de la vía de la AMPK se proporcionan a continuación en el Ejemplo 3.

En otro aspecto, los compuestos de la invención, como activadores de la vía de la AMPK, la invención comprende la activación de la vía de la AMPK en una célula poniendo en contacto una célula con una cantidad eficaz de un compuesto, sal farmacéuticamente aceptable, solvato, hidrato, *N*-óxido o composición descritos anteriormente, a condición de que el método no sea un método de tratamiento del cuerpo humano o animal mediante terapia. Dichos métodos son útiles para el estudio de la vía de la AMPK y su papel en los mecanismos biológicos y patologías *in vitro*.

Los siguientes ejemplos tienen por objeto ilustrar adicionalmente ciertas realizaciones preferidas de la invención y no tienen por objeto limitar el alcance de la invención.

Ejemplos

Ejemplo 1. Síntesis de *N*-(1-bencilpiperidin-4-il)-3-cloro-4-(1-(4-metoxibencil)-piperidin-4-iloxi)benzamida.

a. 1-(4-Metoxibencil)piperidin-4-ol

A una solución agitada de 4-hidroxipiperidina (0,97 g, 9,60 mmol) en dimetilformamida anhidra (20 ml) a 0 °C se le añadieron 1-(bromometil)-4-metoxibenceno (1,93 g, 9,60 mmol) y trietilamina (2,16 g, 21,4 mmol). La mezcla de reacción se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante la noche. Después de este tiempo la mezcla se concentró a presión reducida y el residuo resultante se disolvió en acetato de etilo (40 ml), se lavó con agua (20 ml), después salmuera (20 ml) y se secó sobre sulfato de sodio. El agente de secado se separó por filtración y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía ultrarrápida (gel de sílice, metanol al 0-5 %/cloruro de metileno) para proporcionar 1-(4-metoxibencil)piperidin-4-ol en forma de un aceite de color marrón (1,70 g, 80 %). ¹H-RMN (CDCl₃, 300 MHz): δ 7,27 (d, *J* = 7,8 Hz, 2H), 6,86 (d, *J* = 7,8 Hz, 2H), 3,79 (s, 3H), 3,76 (m, 1H), 3,55 (s, 2H), 2,81 (m, 2H), 2,29 (m, 2H), 1,96 (m, 2H), 1,64 (m, 3H); MS (ESI): 222,1 (M+H).

b. 3-Cloro-4-(1-(4-metoxibencil)piperidin-4-iloxi)benzoato de metilo

A una solución agitada de 1-(4-metoxibencil)piperidin-4-ol (0,33 g, 1,49 mmol) en tolueno (10 ml) a temperatura ambiente se le añadieron trifetilfosfina (0,44 g, 1,67 mmol) y 3-cloro-4-hidroxibenzoato de metilo (0,42 g, 2,25 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 5 min. Después de este tiempo, se añadió azodicarboxilato de diisopropilo (0,33 g, 1,67 mmol) gota a gota y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla se concentró a presión reducida y el residuo resultante se purificó por cromatografía ultrarrápida (gel de sílice, cloruro de metileno/metanol/hidróxido de amonio al 30 % = 25/1/0,05) para proporcionar 3-cloro-4-(1-(4-metoxibencil)piperidin-4-iloxi)benzoato de metilo en forma de un sólido de color blanco (0,05 g, 10 %). MS (ESI): 390,1 (M+1).

c. Ácido 3-cloro-4-(1-(4-metoxibencil)piperidin-4-iloxi)benzoico

A una solución agitada de 3-cloro-4-(1-(4-metoxibencil)piperidin-4-iloxi)benzoato de metilo (0,04 g, 0,10 mmol) en metanol (0,5 ml) a temperatura ambiente se le añadió hidróxido de sodio 2 N (0,25 ml, 0,50 mmol) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Después de este tiempo se añadió ácido clorhídrico 2 N (0,3 ml, 0,60 mmol) y la mezcla se concentró a presión reducida para proporcionar ácido 3-cloro-4-(1-(4-metoxibencil)piperidin-4-iloxi)benzoico en forma de un sólido en bruto que se usó sin purificación adicional. MS (ESI): 376,1 (M+1).

d. *N*-(1-Bencilpiperidin-4-il)-3-cloro-4-(1-(4-metoxibencil)-piperidin-4-iloxi)-benzamida

A una mezcla agitada de ácido 3-cloro-4-(1-(4-metoxibencil)piperidin-4-iloxi)benzoico en dimetilformamida anhidra (0,5 ml) se le añadieron trietilamina (0,03 g, 0,30 mmol), hidrato de 1-hidroxibenzotriazol (0,02 g, 0,15 mmol), clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (0,03 g, 0,15 mmol) y 1-bencilpiperidin-4-amina (0,03 mg, 0,15 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche y después se concentró a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía ultrarrápida (gel de sílice, cloruro de metileno/metanol/hidróxido de amonio al 30 % = 15/1/0,05) para proporcionar *N*(1-bencilpiperidin-4-il)-3-cloro-4-(1-(4-metoxibencil)-piperidin-4-iloxi)benzamida en forma de un sólido de color blanco (0,01 g, 18 %). ¹H-RMN (CDCl₃, 300 MHz): δ 7,76 (m, 1H), 7,60 (m, 1H), 7,30 (m, 7H), 6,94 (m, 1H), 6,87 (m, 2H), 5,83 (d, *J* = 7,2 Hz, 1H), 4,52 (m, 1H), 3,97 (m, 1H), 3,80 (s, 3H), 3,54 (s, 4H), 2,86 (m, 4H), 2,11 (m, 8H), 1,58 (m, 4H); LCMS: >98 %; MS (ESI): 548,2 (M+1), 546,2 (M-1).

Ejemplo 2. Datos espectrales de ¹H-RMN y masa.

Los siguientes compuestos se prepararon usando métodos análogos a los descritos en el Ejemplo 1 y en el Esquema 1.

Compuesto 14: *N*-(1-bencilpiperidin-4-il)-4-(1-bencilpiperidin-4-iloxi)-3-clorobenzamida. ¹H RMN (CDCl₃, 300 MHz) δ 7,74 (s, 1H), 7,59 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H), 7,32 (m, 10H), 6,94 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H), 5,83 (d, *J* = 7,1 Hz, 1H), 4,47 (m, 1H), 3,96 (m, 1H), 3,58 (s, 4H), 2,85 (m, 2H), 2,71 (m, 2H), 2,38 (m, 2H), 2,19 (m, 2H), 1,96 (m, 6H), 1,57 (m, 2H) ppm; MS (ES) 518,2 (M+H).

Compuesto 15: *N*-(1-bencilpiperidin-4-il)-3-cloro-4-(1-((2,3-dihidrobenzo[*b*][1,4]dioxin-6-il)metil)piperidin-4-iloxi)benzamida. ¹H RMN (CDCl₃, 300 MHz) δ 7,74 (s, 1H), 7,60 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H), 7,28 (m, 4H), 6,93 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H), 6,82 (m, 4H), 5,82 (d, *J* = 6,9 Hz, 1H), 4,47 (m, 1H), 4,24 (s, 4H), 3,96 (m, 1H), 3,52 (s, 2H), 3,44 (s, 2H), 2,84 (m, 2H), 2,70 (m, 2H), 2,37 (m, 2H), 2,17 (m, 2H), 1,95 (m, 6H), 1,61 (m, 2H) ppm; MS (ES) 576,1 (M+H).

Compuesto 16: *N*-(1-bencilpiperidin-4-il)-4-(1-(4-*terc*-butilbencil)piperidin-4-iloxi)-3-clorobenzamida. ¹H RMN (CDCl₃, 300 MHz) δ 7,74 (s, 1H), 7,60 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H), 7,30 (m, 9H), 6,93 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H), 5,84 (d, *J* = 7,2 Hz, 1H), 4,48 (m, 1H), 3,96 (m, 1H), 3,52 (s, 4H), 2,86 (m, 2H), 2,72 (m, 2H), 2,40 (m, 2H), 2,18 (m, 2H), 1,94 (m, 6H), 1,57 (m, 2H), 1,32 (s, 9H) ppm; MS (ES) 574,3 (M+H).

Compuesto 17: *N*-(1-bencilpiperidin-4-il)-3-cloro-4-(1-(4-(trifluorometil)fenil)piperidin-4-iloxi)benzamida. ¹H RMN (CDCl₃, 300 MHz) δ 7,76 (m, 1H), 7,67 (m, 1H), 7,48 (m, 2H), 7,33 (m, 5H), 6,97 (m, 3H), 5,84 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 4,68 (m, 1H), 3,97 (m, 1H), 3,56 (m, 4H), 3,35 (m, 2H), 2,87 (m, 2H), 2,19 (m, 2H), 2,03 (m, 6H), 1,59 (m, 2H) ppm; MS (ES) 572,2 (M+H).

Compuesto 18: *N*-(1-bencilpiperidin-4-il)-3-cloro-4-(1-(4-(trifluorometil)benzoil)piperidin-4-iloxi)benzamida. ¹H RMN (CDCl₃, 300 MHz) δ 7,77 (m, 1H), 7,65 (m, 3H), 7,53 (m, 2H), 7,30 (m, 5H), 6,95 (d, *J* = 9,0 Hz, 1H), 5,92 (d, *J* = 7,2 Hz, 1H), 4,76 (m, 1H), 4,04 (m, 2H), 3,70 (m, 2H), 3,51 (s, 2H), 3,42 (m, 1H), 2,85 (m, 2H), 2,16 (m, 2H), 2,07-1,78 (m, 6H), 1,54 (m, 2H) ppm; MS (ES) 600,8 (M+H).

Compuesto 19: *N*-(1-bencilpiperidin-4-il)-3-cloro-4-(1-(4-fluorobencil)piperidin-4-iloxi)benzamida. ¹H RMN (CDCl₃, 300 MHz) δ 7,74 (m, 1H), 7,60 (m, 1H), 7,31 (m, 7H), 6,98 (m, 3H), 5,85 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 4,48 (m, 1H), 3,97 (m, 1H), 3,50 (m, 4H), 2,85 (m, 2H), 2,68 (m, 2H), 2,36 (m, 2H), 2,16 (m, 2H), 1,97 (m, 6H), 1,54 (m, 2H) ppm; MS (ES) 536,2 (M+H).

Compuesto 20: *N*-(1-bencilpiperidin-4-il)-3-fluoro-4-(1-(4-*terc*-butilbencil)piperidin-4-iloxi)benzamida. ¹H RMN (CDCl₃, 300 MHz) δ 7,46 (m, 2H), 7,31 (m, 9H), 6,97 (m, 1H), 5,84 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 4,39 (m, 1H), 3,98 (m, 1H), 3,51 (m, 4H), 2,85 (m, 2H), 2,74 (m, 2H), 2,31 (m, 2H), 2,17 (m, 2H), 2,07-1,69 (m, 6H), 1,54 (m, 2H), 1,31 (s, 9H) ppm; MS (ES) 558,6 (M+H).

Compuesto 21: *N*-(1-bencilpiperidin-4-il)-3-fluoro-4-(1-(1-feniletil)piperidin-4-iloxi)benzamida. ¹H RMN (CDCl₃, 300 MHz) δ 7,44 (m, 2H), 7,31 (m, 10H), 6,94 (m, 3H), 5,82 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H), 4,32 (m, 1H), 3,97 (m, 1H), 3,51 (s, 2H), 3,46 (m, 1H), 2,85 (m, 2H), 2,72 (m, 2H), 2,21 (m, 4H), 2,04-1,63 (m, 6H), 1,54 (m, 2H), 1,38 (d, *J* = 6,6 Hz, 3H) ppm; MS (ES) 516,5 (M+H).

Compuesto 22: *N*-(1-bencilpiperidin-4-il)-3-cloro-4-(1-(4-fluorobenzoil)piperidin-4-iloxi)benzamida. ¹H RMN (CDCl₃, 300 MHz) δ 7,77 (m, 1H), 7,63 (m, 1H), 7,38 (m, 2H), 7,31 (m, 5H), 7,10 (m, 2H), 6,95 (m, 1H), 5,93 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H), 4,74 (m, 1H), 3,97 (m, 1H), 3,72 (m, 2H), 3,52 (m, 4H), 2,86 (m, 2H), 2,17 (m, 2H), 1,97 (m, 8H), 1,55 (m, 2H) ppm; MS (ES) 550,8 (M+H).

Compuesto 23: *N*-(1-bencilpiperidin-4-il)-3-fluoro-4-(1-(4-(trifluorometil)fenil)piperidin-4-iloxi)benzamida. ¹H RMN (CDCl₃, 300 MHz) δ 7,49 (m, 4H), 7,31 (m, 5H), 7,02 (m, 1H), 6,94 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 5,84 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 4,60 (m, 1H), 3,97 (m, 1H), 3,60 (m, 2H), 3,52 (s, 2H), 3,26 (m, 2H), 2,85 (m, 2H), 2,18 (m, 2H), 2,06 (m, 6H), 1,54 (m, 2H) ppm; MS (ES) 556,6 (M+H).

Compuesto 24: *N*-(1-bencilpiperidin-4-il)-3-cloro-4-(1-(2-(trifluorometil)bencil)piperidin-4-iloxi)benzamida. ¹H RMN (CDCl₃, 300 MHz) δ 7,99 (m, 1H), 7,75 (m, 1H), 7,61 (m, 2H), 7,52 (m, 1H), 7,30 (m, 4H), 7,27 (m, 2H), 6,95 (d, *J* = 9,0 Hz, 1H), 5,83 (d, *J* = 7,5 Hz, 1H), 4,48 (m, 1H), 3,97 (m, 1H), 3,69 (s, 2H), 3,53 (s, 2H), 2,86 (m, 2H), 2,76 (m, 2H), 2,39 (m, 2H), 2,19 (m, 2H), 1,90 (m, 6H), 1,59 (m, 2H) ppm; MS (ES) 586,1 (M+H).

Compuesto 25: 3-fluoro-*N*-(1-fenilpiperidin-4-il)-4-(1-(4-(trifluorometil)fenil)piperidin-4-iloxi)benzamida. ¹H RMN (CDCl₃, 300 MHz) δ 7,52 (m, 4H), 7,25 (m, 2H), 6,97 (m, 6H), 5,88 (d, *J* = 6,3 Hz, 1H), 4,60 (m, 1H), 4,13 (m, 1H), 3,65 (m, 4H), 3,26 (m, 2H), 2,93 (m, 2H), 2,02 (m, 6H), 1,64 (m, 2H) ppm; MS (ES) 542,1 (M+H).

Compuesto 26 (referencia): *terc*-butil 4-(3-fluoro-4-(1-(4-(trifluorometil)fenil)piperidin-4-iloxi)benzamido)piperidina-1-carboxilato. ¹H RMN (CDCl₃, 300 MHz) δ 7,54 (m, 4H), 7,03 (m, 1H), 6,93 (m, 2H), 6,11 (d, *J* = 7,5 Hz, 1H), 4,60 (m,

1H), 4,42 (m, 2H), 4,20 (m, 1H), 3,60 (m, 2H), 3,26 (m, 2H), 2,96 (m, 2H), 2,08 (m, 2H), 1,98 (m, 4H), 1,40 (m, 2H), 1,46 (s, 9H) ppm; MS (ES) 566,1 (M+H).

Compuesto 27: 3-fluoro-*N*-(1-(4-fluorobencil)piperidin-4-il)-4-(1-(4-(trifluorometil)fenil)piperidin-4-iloxi)benzamida. ¹H RMN (CDCl₃, 300 MHz) δ 7,49 (m, 4H), 7,28 (m, 2H), 6,99 (m, 5H), 5,86 (d, *J* = 6,9 Hz, 1H), 4,59 (m, 1H), 3,98 (m, 1H), 3,60 (m, 2H), 3,48 (s, 2H), 3,27 (m, 2H), 2,84 (m, 2H), 2,17 (m, 2H), 2,04 (m, 6H), 1,54 (m, 2H) ppm; MS (ES) 574,6 (M+H).

Compuesto 28: 3-fluoro-*N*-(1-(piridin-4-ilmetil)piperidin-4-il)-4-(1-(4-(trifluorometil)fenil)piperidin-4-iloxi)benzamida. ¹H RMN (CDCl₃, 300 MHz) δ 8,55 (m, 2H), 7,50 (m, 4H), 7,28 (m, 2H), 7,03 (m, 1H), 6,95 (d, *J* = 8,7 Hz, 1H), 5,86 (d, *J* = 7,5 Hz, 1H), 4,60 (m, 1H), 3,99 (m, 1H), 3,60 (m, 2H), 3,52 (s, 2H), 3,26 (m, 2H), 2,83 (m, 2H), 2,21 (m, 2H), 2,03 (m, 6H), 1,54 (m, 2H) ppm; MS (ES) 557,5 (M+H).

Compuesto 29: 3-fluoro-*N*-(1-(piridin-3-ilmetil)piperidin-4-il)-4-(1-(4-(trifluorometil)fenil)piperidin-4-iloxi)benzamida. ¹H RMN (CDCl₃, 300 MHz) δ 8,54 (m, 2H), 7,65 (m, 1H), 7,49 (m, 4H), 7,24 (m, 1H), 7,04 (m, 1H), 6,94 (m, 1H), 5,85 (d, *J* = 7,5 Hz, 1H), 4,60 (m, 1H), 3,98 (m, 1H), 3,60 (m, 2H), 3,53 (s, 2H), 3,26 (m, 2H), 2,84 (m, 2H), 2,20 (m, 2H), 2,02 (m, 6H), 1,57 (m, 2H) ppm; MS (ES) 557,5 (M+H).

Compuesto 30 (referencia): 3-fluoro-*N*-(1-pivaloilpiperidin-4-il)-4-(1-(4-(trifluorometil)fenil)piperidin-4-iloxi)benzamida. ¹H RMN (CDCl₃, 300 MHz) δ 7,51 (m, 4H), 7,02 (m, 1H), 6,94 (d, *J* = 8,7 Hz, 2H), 6,16 (d, *J* = 7,5 Hz, 1H), 4,60 (m, 1H), 4,42 (m, 2H), 4,20 (m, 1H), 3,60 (m, 2H), 3,26 (m, 2H), 2,96 (m, 2H), 2,08 (m, 2H), 1,98 (m, 4H), 1,40 (m, 2H), 1,28 (s, 9H) ppm; MS (ES) 550,5 (M+H).

Compuesto 31: 3-fluoro-*N*-(1-(4-fluorobencil)piperidin-4-il)-4-(1-(4-(trifluorometil)fenil)piperidin-4-iloxi)benzamida. ¹H RMN (CDCl₃, 300 MHz) δ 7,56-7,38 (m, 6H), 7,06 (m, 3H), 6,95 (d, *J* = 8,9 Hz, 1H), 5,98 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 4,61 (m, 1H), 4,23 (m, 1H), 3,60 (m, 2H), 3,28 (m, 2H), 3,10 (m, 2H), 2,18-1,82 (m, 6H), 1,48 (m, 4H) ppm; MS (ES) 588,5 (M+H).

Compuesto 32: 3-fluoro-*N*-(1-(piridin-2-ilmetil)piperidin-4-il)-4-(1-(4-(trifluorometil)fenil)piperidin-4-iloxi)benzamida. ¹H RMN (CDCl₃, 300 MHz) δ 8,57 (m, 1H), 7,65 (m, 1H), 7,49 (m, 4H), 7,38 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H), 7,17 (m, 1H), 7,05 (m, 1H), 6,95 (d, *J* = 8,7 Hz, 1H), 5,83 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H), 4,60 (m, 1H), 3,99 (m, 1H), 3,67 (s, 2H), 3,59 (m, 2H), 3,26 (m, 2H), 2,88 (m, 2H), 2,28 (m, 2H), 2,04 (m, 6H), 1,62 (m, 2H) ppm; MS (ES) 557,7 (M+H).

Compuesto 33: -((4-(3-fluoro-4-(1-(4-(trifluorometil)fenil)piperidin-4-iloxi)benzamido)piperidin-1-il)metil)benzoato de metilo. ¹H RMN (CDCl₃, 300 MHz) δ 7,99 (m, 2H), 7,44 (m, 6H), 7,03 (m, 1H), 6,94 (d, *J* = 8,7 Hz, 1H), 5,84 (d, *J* = 7,2 Hz, 1H), 4,60 (m, 1H), 3,98 (m, 1H), 3,90 (s, 2H), 3,61 (m, 2H), 3,56 (s, 3H), 3,26 (m, 2H), 2,84 (m, 2H), 2,20 (m, 2H), 2,03 (m, 6H), 1,58 (m, 2H) ppm; MS (ES) 614,6 (M+H).

Compuesto 34 (referencia): 3-fluoro-*N*-(1-(isopropilsulfonil)piperidin-4-il)-4-(1-(4-(trifluorometil)fenil)piperidin-4-iloxi)benzamida. ¹H RMN (CDCl₃, 300 MHz) δ 7,50 (m, 4H), 7,02 (m, 1H), 6,94 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 6,14 (m, 1H), 4,61 (m, 1H), 4,13 (m, 1H), 3,90 (m, 2H), 3,60 (m, 2H), 3,24 (m, 3H), 3,03 (m, 2H), 2,13-1,91 (m, 6H), 1,62 (m, 2H), 1,35 (m, 6H) ppm; MS (ES) 572,5 (M+H).

Compuesto 35: ácido 4-((4-(3-fluoro-4-(1-(4-(trifluorometil)fenil)piperidin-4-iloxi)benzamido)piperidin-1-il)metil)benzoico. ¹H RMN (CD₃OD, 300 MHz) δ 8,02 (m, 2H), 7,62 (m, 2H), 7,48 (m, 4H), 7,24 (m, 1H), 7,06 (m, 2H), 4,72 (m, 1H), 4,01 (m, 3H), 3,65 (m, 2H), 3,28 (m, 2H), 2,74 (m, 2H), 2,12-1,73 (m, 10H) ppm; MS (ES) 600,6 (M+H).

Compuesto 36: 4-(1-(4-*tert*-butilbencil)piperidin-4-iloxi)-3-fluoro-*N*-(1-fenilpiperidin-4-il)benzamida. ¹H RMN (CD₃OD, 300 MHz) δ 7,63 (m, 2H), 7,45 (m, 2H), 7,35 (m, 2H), 7,22 (m, 3H), 6,99 (m, 2H), 6,83 (m, 1H), 4,66 (m, 1H), 3,98 (m, 3H), 3,70 (m, 2H), 3,10 (m, 2H), 2,82 (m, 4H), 2,03 (m, 6H), 1,79 (m, 2H), 1,31 (s, 9H) ppm; MS (ES) 544,6 (M+H).

Compuesto 37: *N*-(1-bencilpiperidin-4-il)-3-fluoro-4-(1-(piridin-4-ilmetil)piperidin-4-iloxi)benzamida. ¹H RMN (CDCl₃, 300 MHz) δ 8,54 (m, 2H), 7,46 (m, 4H), 7,28 (m, 7H), 6,98 (m, 1H), 5,86 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 4,43 (m, 1H), 3,97 (m, 1H), 3,53 (s, 4H), 2,86 (m, 2H), 2,71 (m, 2H), 2,34 (m, 2H), 2,19 (m, 2H), 2,06-1,68 (m, 6H), 1,55 (m, 2H) ppm; MS (ES) 503,1 (M+H).

Compuesto 38: *N*-(1-bencilpiperidin-4-il)-3-fluoro-4-(1-(piridin-3-ilmetil)piperidin-4-iloxi)benzamida. ¹H RMN (CDCl₃, 300 MHz) δ 8,52 (m, 2H), 7,67 (m, 1H), 7,46 (m, 2H), 7,31 (m, 6H), 6,97 (m, 1H), 5,84 (d, *J* = 7,2 Hz, 1H), 4,42 (m, 1H), 3,97 (m, 1H), 3,53 (m, 4H), 2,86 (m, 2H), 2,71 (m, 2H), 2,34 (m, 2H), 2,18 (m, 2H), 2,08-1,68 (m, 6H), 1,55 (m, 2H) ppm; MS (ES) 503,5 (M+H).

Compuesto 39: *N*-(1-bencilpiperidin-4-il)-3-fluoro-4-(1-(piridin-2-ilmetil)piperidin-4-iloxi)benzamida. ¹H RMN (CDCl₃, 300 MHz) δ 8,57 (m, 2H), 7,58 (m, 2H), 7,31 (m, 6H), 7,19 (m, 1H), 6,98 (m, 1H), 5,83 (d, *J* = 7,2 Hz, 1H), 4,41 (m, 1H), 3,96 (m, 1H), 3,53 (m, 4H), 2,86 (m, 2H), 2,70 (m, 2H), 2,33 (m, 2H), 2,18 (m, 2H), 2,07-1,69 (m, 6H), 1,55 (m, 2H) ppm; MS (ES) 503,5 (M+H).

Compuesto 40: 3-fluoro-*N*-(1-isonicotinilpiperidin-4-il)-4-(1-(4-(trifluorometil)fenil)piperidin-4-iloxi)benzamida. ¹H RMN (CDCl₃, 300 MHz) δ 8,70 (m, 2H), 7,49 (m, 4H), 7,26 (m, 2H), 7,03 (m, 1H), 6,94 (d, *J* = 8,7 Hz, 1H), 5,99 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H), 4,72 (m, 1H), 4,61 (m, 1H), 4,22 (m, 1H), 3,60 (m, 3H), 3,26 (m, 3H), 2,99 (m, 1H), 2,21-1,91 (m, 6H), 1,56 (m, 2H) ppm; MS (ES) 571,4 (M+H).

Compuesto 41: *N*-(1-bencilpiperidin-4-il)-4-(1-(4-cianobencil)piperidin-4-iloxi)-3-fluorobenzamida. ¹H RMN (CDCl₃, 300 MHz) δ 7,63 (m, 3H), 7,47 (m, 5H), 7,31 (m, 3H), 6,98 (m, 1H), 5,82 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H), 4,43 (m, 1H), 3,99 (m, 1H), 3,54 (m, 4H), 2,85 (m, 2H), 2,70 (m, 2H), 2,34 (m, 2H), 2,18 (m, 2H), 2,08-1,72 (m, 6H), 1,56 (m, 2H) ppm; MS (ES) 527,5 (M+H).

Compuesto 42: *N*-(1-bencilpiperidin-4-il)-3-fluoro-4-(1-(4-metilbencil)piperidin-4-iloxi)benzamida. ¹H RMN (CDCl₃, 300 MHz) δ 7,46 (m, 2H), 7,29 (m, 7H), 7,13 (m, 2H), 6,97 (m, 1H), 5,846 (d, *J* = 7,5 Hz, 1H), 4,41 (m, 1H), 3,97 (m, 1H), 3,53 (s, 4H), 2,87 (m, 2H), 2,75 (m, 2H), 2,34 (m, 5H), 2,19 (m, 2H), 2,08-1,82 (m, 6H), 1,57 (m, 2H) ppm; MS (ES) 516,6 (M+H).

- Compuesto 43: *N*-(1-(4-cianobencil)piperidin-4-il)-3-fluoro-4-(1-(4-(trifluorometil)fenil)piperidin-4-iloxi)benzamida. ^1H RMN (CDCl_3 , 300 MHz) δ 7,61 (m, 2H), 7,49 (m, 6H), 6,98 (m, 3H), 5,84 (m, 1H), 4,61 (m, 1H), 3,99 (m, 1H), 3,570 (m, 4H), 3,26 (m, 2H), 2,82 (m, 2H), 2,22 (m, 2H), 2,02 (m, 6H), 1,58 (m, 2H) ppm; MS (ES) 581,5 (M+H).
- 5 Compuesto 44: 4-(1-(4-cianofenil)piperidin-4-iloxi)-3-fluoro-*N*-(1-(piridin-4-ilmetil)piperidin-4-il)benzamida. ^1H RMN (CDCl_3 , 300 MHz) δ 8,54 (m, 2H), 7,50 (m, 3H), 7,7 (m, 3H), 7,03 (m, 1H), 6,88 (m, 2H), 5,84 (d, $J = 7,5$ Hz, 1H), 4,63 (m, 1H), 3,98 (m, 1H), 3,63 (m, 2H), 3,52 (s, 2H), 3,357 (m, 2H), 2,83 (m, 2H), 2,21 (m, 2H), 2,01 (m, 6H), 1,58 (m, 2H) ppm; MS (ES) 514,6 (M+H).
- 10 Compuesto 45: *N*-(1-(4-cianobencil)piperidin-4-il)-4-(1-(4-cianofenil)piperidin-4-iloxi)-3-fluorobenzamida. ^1H RMN (CDCl_3 , 300 MHz) δ 7,64 (m, 4H), 7,47 (m, 4H), 7,01 (m, 1H), 6,87 (m, 2H), 5,95 (d, $J = 7,8$ Hz, 1H), 4,63 (m, 1H), 3,99 (m, 1H), 3,64 (m, 2H), 3,56 (s, 2H), 3,34 (m, 2H), 2,82 (m, 2H), 2,20 (m, 2H), 2,03 (m, 6H), 1,55 (m, 2H) ppm; MS (ES) 538,7 (M+H).
- 15 Compuesto 46: *N*-(1-bencilpiperidin-4-il)-3-(1-(4-(trifluorometil)fenil)piperidin-4-iloxi)benzamida. ^1H RMN (CDCl_3 , 300MHz): δ 7,47 (d, 1H), 7,37-7,23 (m, 4H), 7,05 (d, 2H), 6,94 (d, 2H), 6,04 (d, 1H), 4,95 (m, 1H), 4,00 (m, 1H), 3,60 (m, 2H), 3,56 (s, 2H), 3,24 (m, 2H), 2,91 (m, 2H), 2,21 (m, 2H), 1,90-2,12 (m, 6H), 1,65 (m, 2H); LCMS (m/z): 538 (MH^+).
- 20 Compuesto 47: *N*-(1-bencilpiperidin-4-il)-2-cloro-4-(1-(4-(trifluorometil)fenil)piperidin-4-iloxi)benzamida. ^1H RMN (CDCl_3 , 300MHz): δ 7,60 (d, 1H), 7,67 (d, 2H), 7,25-7,48 (m, 6H), 6,94 (d, 2H), 6,86 (d, 1H), 6,25 (d, 1H), 4,55 (m, 1H), 4,05 (m, 1H), 3,52-3,60 (m, 2H), 3,58 (s, 2H), 3,28 (m, 2H), 2,86 (m, 2H), 1,90-2,27 (m, 8H), 1,64 (m, 2H); LCMS (m/z): 573 (MH^+).
- 25 Compuesto 48: *N*-(1-bencilpiperidin-4-il)-3-(1-(4-cianofenil)piperidin-4-iloxi)benzamida. ^1H RMN (CDCl_3 , 300MHz): δ 7,48-7,25 (m, 10H), 7,02 (m, 1H), 6,86 (d, 2H), 6,32 (d, 1H), 4,61 (m, 1H), 4,05 (m, 1H), 3,73(s, 2H), 3,31 (m, 2H), 3,05 (m, 2H), 2,40 (m, 2H), 2,04 (m, 4H), 1,87 (m, 4H); LCMS (m/z): 495 (MH^+).
- 30 Compuesto 49: *N*-(1-bencilpiperidin-4-il)-2-cloro-4-(1-(4-cianofenil)piperidin-4-iloxi)benzamida. ^1H RMN (CDCl_3 , 300MHz): δ 7,63 (d, 2H), 7,47 (d, 2H), 6,80-7,56 (m, 7H), 6,94 (d, 1H), 6,50 (d, 1H), 4,59 (m, 1H), 4,18 (m, 1H), 4,11 (d, 2H), 3,51 (m, 2H), 3,40 (m, 2H), 3,12 (m, 2H), 2,80 (m, 2H), 2,42 (m, 2H), 2,20 (m, 4H), 2,01 (m, 2H); LCMS (m/z): 530 (MH^+).
- 35 Compuesto 50: *N*-(1-bencilpiperidin-4-il)-3-(1-(4-cianobencil)piperidin-4-iloxi)benzamida. ^1H RMN (CDCl_3 , 300MHz): δ 7,58 (m, 2H), 7,42 (m, 2H), 7,23-7,33 (m, 8H), 7,0 (m, 1H), 6,16 (d, 1H), 4,40 (m, 1H), 4,05 (m, 1H), 3,58 (s, 2H), 3,55 (s, 2H), 2,91 (m, 2H), 2,11-2,39 (m, 4H), 1,52-2,0 (m, 8H); LCMS (m/z): 509 (MH^+).
- 40 Compuesto 51: *N*-(1-bencilpiperidin-4-il)-2-cloro-4-(1-(4-cianobencil)piperidin-4-iloxi)benzamida. ^1H RMN (CDCl_3 , 300MHz): δ 7,63 (d, 1H), 7,58 (m, 2H), 7,32-7,25 (m, 5H), 6,87 (d, 1H), 6,80 (m, 1H), 6,31 (d, 1H), 4,35 (m, 1H), 4,01 (m, 1H), 3,57 (s, 2H), 3,55 (s, 2H), 2,89 (m, 2H), 2,58 (m, 2H), 2,30 (m, 4H), 2,00 (m, 4H), 1,81 (m, 2H), 1,67 (m, 2H); LCMS (m/z): 544 (MH^+).
- 45 Compuesto 52: *N*-(1-bencilpiperidin-4-il)-3-(1-(4-(trifluorometil)bencil)piperidin-4-iloxi)benzamida. ^1H RMN (CDCl_3 , 300MHz): δ 7,76 (d, 2H), δ 7,45 (d, 2H), δ 7,38-7,26 (m, 8H), δ 7,02 (d, 1H), δ 6,21 (d, 1H), δ 4,40 (m, 1H), δ 4,05 (m, 1H), δ 3,66 (s, 2H), δ 3,58 (s, 2H), δ 3,0 (m, 2H), δ 2,70 (m, 2H), δ 2,30 (m, 4H), δ 1,85 (m, 4H), δ 1,61 (m, 2H); LCMS (m/z): 552 (MH^+).
- 50 Compuesto 53: *N*-(1-bencilpiperidin-4-il)-3-(1-(piridin-4-il)piperidin-4-iloxi)benzamida. ^1H RMN (CDCl_3 , 300MHz): δ 8,21 (d, 2H), δ 7,24-7,39 (m, 8H), δ 7,02 (d, 1H), δ 6,67 (d, 2H), δ 6,28 (d, 1H), δ 4,63 (m, 1H), δ 4,05 (m, 1H), δ 3,66 (m, 2H), δ 3,54 (s, 2H), δ 3,35 (m, 2H), δ 2,91 (m, 2H), δ 2,22 (m, 2H), δ 1,95 (m, 4H), δ 1,61 (m, 2H), δ 1,22 (m, 2H); LCMS (m/z): 471 (MH^+).
- 55 Compuesto 54: *N*-(1-Bencilpiperidin-4-il)-3-cloro-4-[1-(4-trifluorometoxibencil)piperidin-4-iloxi]benzamida. ^1H RMN (DMSO-d_6 , 300 MHz): δ 8,16 (d, $J = 7,8$ Hz, 1H), 7,89 (d, $J = 2,1$ Hz, 1H), 7,74 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 7,41 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H), 7,28 (m, 6H), 4,62 (s a, 2H), 3,73 (s a, 2H), 3,51 (s, 2H), 3,45 (s, 2H), 2,79 (d, $J = 11,7$ Hz, 2H), 2,61 (s a, 2H), 2,31 (t, $J = 7,8$ Hz, 2H), 1,95 (m, 4H), 1,72 (m, 4H), 1,55 (m, 2H); LCMS (m/z): 602 (MH^+).
- 60 Compuesto 55: *N*-(1-Bencilpiperidin-4-il)-3-fluoro-4-[1-(4-trifluorometilbencil)piperidin-4-iloxi]benzamida. ^1H RMN (DMSO-d_6 , 300 MHz): δ 8,12 (d, $J = 7,8$ Hz, 1H), 7,65 (m, 3H), 7,52 (d, $J = 8,7$ Hz, 2H), 7,28 (m, 5H), 4,53 (s a, 2H), 3,73 (s a, 1H), 3,58 (s, 2H), 3,44 (s, 2H), 2,79 (d, $J = 10,5$ Hz, 2H), 2,65 (s a, 2H), 2,28 (t, $J = 8,4$ Hz, 2H), 1,99 (t, $J = 9,9$ Hz, 4H), 1,72 (m, 4H), 1,55 (m, 2H); LCMS (m/z): 570 (MH^+).
- 65 Compuesto 56: *N*-(1-Bencilpiperidin-4-il)-3-cloro-4-[1-(4-trifluorometilbencil)piperidin-4-iloxi]benzamida. ^1H RMN (DMSO-d_6 , 300 MHz): δ 8,17 (d, $J = 7,2$ Hz, 1H), 7,89 (d, $J = 1,2$ Hz, 1H), 7,75 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 7,66 (d, $J = 7,8$ Hz, 2H), 7,52 (d, $J = 8,1$ Hz, 2H), 7,28 (m, 5H), 4,63 (s a, 2H), 3,71 (s a, 2H), 3,58 (s, 2H), 3,44 (s, 2H), 2,79 (d, $J = 11,4$ Hz, 2H), 2,62 (s a, 2H), 2,32 (t, $J = 8,1$ Hz, 2H), 1,98 (m, 4H), 1,72 (m, 4H), 1,55 (m, 2H); LCMS (m/z): 586 (MH^+).
- Compuesto 57: *N*-(1-Bencilpiperidin-4-il)-3-fluoro-4-[1-(4-trifluorometoxibencil)piperidin-4-iloxi]benzamida. ^1H RMN (DMSO-d_6 , 300 MHz): δ 8,11 (d, $J = 7,5$ Hz, 1H), 7,64 (m, 2H), 7,42 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 7,28 (m, 7H), 4,52 (s a, 1H), 3,71 (s a, 1H), 3,51 (s, 2H), 3,45 (s, 2H), 2,79 (d, $J = 10,5$ Hz, 2H), 2,64 (s a, 2H), 2,26 (t, $J = 9,3$ Hz, 2H), 1,97 (m, 4H), 1,72 (m, 4H), 1,54 (m, 2H); LCMS (m/z): 586 (MH^+).
- Compuesto 58 (referencia): *N*-(1-Metilpiperidin-4-il)-3-cloro-4-[1-(4-trifluorometilbencil)piperidin-4-iloxi]benzamida. ^1H RMN (DMSO-d_6 , 300 MHz): δ 8,16 (d, $J = 7,8$ Hz, 1H), 7,91 (s, 1H), 7,75 (d, $J = 9,0$ Hz, 1H), 7,66 (d, $J = 7,8$ Hz, 2H), 7,53 (d, $J = 7,8$ Hz, 2H), 7,24 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 4,63 (s a, 1H), 3,68 (s a, 1H), 3,58 (s, 2H), 2,76 (d, $J = 11,7$ Hz, 2H), 2,62 (s a, 2H), 2,33 (t, $J = 8,7$ Hz, 2H), 1,92 (m, 4H), 1,73 (m, 4H), 1,55 (m, 2H); LCMS (m/z): 510 (MH^+).
- Compuesto 59: *N*-(1-Bencilpiperidin-4-il)-3-fluoro-4-[1-(3-trifluorometilbencil)piperidin-4-iloxi]benzamida. ^1H RMN (DMSO-d_6 , 300 MHz): δ 8,12 (d, $J = 7,5$ Hz, 1H), 7,59 (m, 7H), 7,28 (m, 4H), 4,53 (d, $J = 4,2$ Hz, 2H), 3,71 (s a, 1H), 3,58 (s, 2H), 3,44 (s, 2H), 2,79 (d, $J = 10,5$ Hz, 2H), 2,63 (s a, 2H), 2,28 (t, $J = 9,3$ Hz, 2H), 2,01 (m, 4H), 1,72 (m, 4H), 1,54 (m, 2H); LCMS (m/z): 570 (MH^+).

- Compuesto 60: *N*-(1-Bencilpiperidin-4-il)-3-cloro-4-[1-(3-trifluorometilbencil)piperidin-4-iloxi]benzamida. ^1H RMN (DMSO- d_6 , 300 MHz): δ 8,17 (d, $J = 7,8$ Hz, 1H), 7,90 (d, $J = 1,8$ Hz, 1H), 7,75 (dd, $J = 1,8$ y 8,5 Hz, 1H), 7,58 (m, 5H), 7,28 (m, 5H), 4,62 (s a, 1H), 3,71 (s a, 1H), 3,58 (s, 2H), 3,44 (s, 2H), 2,79 (d, $J = 11,4$ Hz, 2H), 2,62 (s a, 2H), 2,33 (t, $J = 8,7$ Hz, 2H), 1,98 (m, 4H), 1,71 (m, 4H), 1,56 (m, 2H); LCMS (m/z): 586 (MH^+).
- 5 Compuesto 61: *N*-(1-Bencilpiperidin-4-il)-3-fluoro-4-[1-(4-fluorobencil)piperidin-4-iloxi]benzamida. ^1H RMN (DMSO- d_6 , 300 MHz): δ 8,11 (d, $J = 7,8$ Hz, 1H), 7,64 (m, 3H), 7,21 (m, 7H), 7,11 (t, $J = 8,7$ Hz, 2H), 4,51 (s a, 1H), 3,72 (s a, 1H), 3,46 (s, 2H), 3,45 (s, 2H), 2,80 (d, $J = 11,4$ Hz, 2H), 2,62 (s a, 2H), 2,24 (t, $J = 9,3$ Hz, 2H), 1,97 (m, 4H), 1,71 (m, 4H), 1,56 (m, 2H); LCMS (m/z): 520 (MH^+).
- 10 Compuesto 62: *N*-(1-Bencilpiperidin-4-il)-3,5-dicloro-4-[1-(3-trifluorometilbencil)piperidin-4-iloxi]benzamida. ^1H RMN (DMSO- d_6 , 300 MHz): δ 8,36 (d, $J = 7,5$ Hz, 1H), 7,91 (s, 2H), 7,58 (m, 4H), 7,28 (m, 4H), 4,31 (s a, 1H), 3,70 (s a, 1H), 3,57 (s, 2H), 3,45 (s, 2H), 2,77 (t, $J = 12,6$ Hz, 4H), 2,15 (t, $J = 9,9$ Hz, 2H), 1,89 (m, 8H), 1,55 (m, 3H); LCMS (m/z): 620 (MH^+).
- 15 Compuesto 63: *N*-(1-Bencilpiperidin-4-il)-4-[1-(4-trifluorometoxibencil)piperidin-4-iloxi]benzamida. ^1H RMN (DMSO- d_6 , 300 MHz): δ 8,02 (d, $J = 7,5$ Hz, 1H), 7,75 (d, $J = 8,1$ Hz, 2H), 7,41 (d, $J = 8,1$ Hz, 2H), 7,28 (m, 6H), 6,95 (d, $J = 8,7$ Hz, 2H), 4,46 (s a, 1H), 3,71 (s a, 1H), 3,50 (s, 2H), 3,44 (s, 2H), 2,79 (d, $J = 11,4$ Hz, 2H), 2,64 (m, 2H), 2,25 (t, $J = 9,3$ Hz, 2H), 1,61 (m, 6H); LCMS (m/z): 568 (MH^+).
- 20 Compuesto 64: *N*-(1-Bencilpiperidin-4-il)-3-fluoro-4-[1-(4-clorobencil)piperidin-4-iloxi]benzamida. ^1H RMN (DMSO- d_6 , 300 MHz): δ 8,12 (d, $J = 7,5$ Hz, 1H), 7,64 (m, 2H), 7,37-7,21 (m, 9H), 4,51 (s a, 1H), 3,71 (s a, 1H), 3,47 (s, 2H), 3,44 (s, 2H), 2,79 (d, $J = 10,8$ Hz, 2H), 2,62 (m, 2H), 2,25 (t, $J = 10,5$ Hz, 2H), 1,95 (m, 4 H), 1,71 (m, 4H), 1,55 (t, $J = 11,5$ Hz, 2H); LCMS (m/z): 536 (MH^+).
- 25 Compuesto 65: *N*-(1-Bencilpiperidin-4-il)-3-cloro-4-[1-(4-clorobencil)piperidin-4-iloxi]benzamida. ^1H RMN (DMSO- d_6 , 300 MHz): δ 8,17 (d, $J = 7,5$ Hz, 1H), 7,90 (d, $J = 2,4$ Hz, 1H), 7,74 (dd, $J = 2,1$ y 8,5 Hz, 1H), 7,28 (m, 9H), 4,61 (s a, 1H), 3,71 (s a, 2H), 3,47 (s, 2H), 3,45 (s, 2H), 2,80 (d, $J = 11,1$ Hz, 2H), 2,60 (m, 2H), 2,29 (t, $J = 9,0$ Hz, 2H), 1,95 (m, 4 H), 1,72 (m, 4H), 1,55 (m, 2H); LCMS (m/z): 552 (MH^+).
- 30 Compuesto 66: *N*-[1-(4-Fluorobencil)piperidin-4-il]-3-cloro-4-[1-(4-clorobencil)piperidin-4-iloxi]benzamida. ^1H RMN (DMSO- d_6 , 300 MHz): δ 8,17 (d, $J = 7,5$ Hz, 1H), 8,11 (s, 1H), 7,89 (d, $J = 2,1$ Hz, 1H), 7,74 (dd, $J = 2,1$ y 8,5 Hz, 1H), 7,32 (m, 5H), 7,23 (d, $J = 8,7$ Hz, 1H), 7,12 (t, $J = 8,7$ Hz, 2H), 4,61 (s a, 1H), 3,70 (s a, 1H), 3,47 (s, 2H), 3,44 (s, 2H), 2,79 (d, $J = 11,7$ Hz, 2H), 2,60 (m, 2H), 2,29 (t, $J = 8,1$ Hz, 2H), 1,97 (m, 4 H), 1,72 (m, 4H), 1,55 (m, 2H); LCMS (m/z): 570 (MH^+).
- 35 Compuesto 67: *N*-(1-Bencilpiperidin-4-il)-3-cloro-4-[1-(4-cianobencil)piperidin-4-iloxi]benzamida. ^1H RMN (DMSO- d_6 , 300 MHz): δ 8,18 (d, $J = 7,8$ Hz, 1H), 7,90 (d, $J = 2,4$ Hz, 1H), 7,76 (m, 3H), 7,51 (d, $J = 8,1$ Hz, 2H), 7,28 (m, 5H), 4,63 (s a, 1H), 3,70 (s a, 1H), 3,58 (s, 2H), 3,45 (s, 2H), 2,80 (d, $J = 11,4$ Hz, 2H), 2,61 (m, 2H), 2,32 (t, $J = 8,1$ Hz, 2H), 1,95 (m, 4 H), 1,72 (m, 4H), 1,55 (m, 2H); LCMS (m/z): 543 (MH^+).
- Compuesto 68: *N*-[1-(4-Fluorobencil)piperidin-4-il]-3-cloro-4-[1-(4-metilbencil)piperidin-4-iloxi]benzamida (como la sal de formiato). ^1H RMN (DMSO- d_6 , 300 MHz): δ 8,41 (d, $J = 7,5$ Hz, 1H), 7,92 (d, $J = 1,8$ Hz, 1H), 7,77 (d, $J = 9,0$ Hz, 1H), 7,53 (m, 2H), 7,41-7,28 (m, 7H), 4,29 (m, 4H), 3,34 (m, 5H), 3,06 (m, 4H), 2,33 (s, 3H), 2,06 (s, 4H), 1,99 (m, 1H), 1,74 (m, 3H); LCMS (m/z): 550 (MH^+).
- 40 Compuesto 69: *N*-(1-Bencilpiperidin-4-il)-3-fluoro-4-[1-(3,4-difluorobencil)piperidin-4-iloxi]benzamida. ^1H RMN (DMSO- d_6 , 300 MHz): δ 8,12 (d, $J = 7,5$ Hz, 1H), 7,64 (m, 2H), 7,28 (m, 7H), 7,13 (m, 1H), 4,52 (s a, 1H), 3,71 (s a, 1H), 3,47 (s, 2H), 3,44 (s, 2H), 2,80 (d, $J = 11,4$ Hz, 2H), 2,62 (m, 2H), 2,26 (t, $J = 8,7$ Hz, 2H), 1,95 (m, 4 H), 1,68 (m, 6H); LCMS (m/z): 538 (MH^+).
- 45 Compuesto 70: *N*-[1-(4-Clorobencil)piperidin-4-il]-3-fluoro-4-[1-(4-cianobencil)piperidin-4-iloxi]benzamida. ^1H RMN (DMSO- d_6 , 300 MHz): δ 8,11 (d, $J = 7,8$ Hz, 1H), 7,77 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H), 7,64 (m, 2H), 7,50 (d, $J = 8,1$ Hz, 2H), 7,31 (m, 5H), 4,53 (s a, 1H), 3,70 (s a, 1H), 3,57 (s, 2H), 3,44 (s, 2H), 2,78 (d, $J = 11,7$ Hz, 2H), 2,63 (m, 2H), 2,28 (t, $J = 8,7$ Hz, 2H), 1,96 (m, 4 H), 1,72 (m, 4H), 1,56 (m, 2H); LCMS (m/z): 561 (MH^+).
- 50 Compuesto 71: *N*-[1-(4-Clorobencil)piperidin-4-il]-3-fluoro-4-[1-(3,4-difluorobencil)piperidin-4-iloxi]benzamida. ^1H RMN (DMSO- d_6 , 300 MHz): δ 8,11 (d, $J = 7,8$ Hz, 1H), 7,64 (m, 2H), 7,34 (m, 7H), 7,14 (m, 1H), 4,52 (s a, 1H), 3,70 (s a, 1H), 3,47 (s, 2H), 3,44 (s, 2H), 2,78 (d, $J = 12,0$ Hz, 2H), 2,63 (m, 2H), 2,26 (t, $J = 10,2$ Hz, 2H), 1,97 (m, 4 H), 1,72 (m, 4H), 1,55 (m, 2H); LCMS (m/z): 572 (MH^+).
- 55 Compuesto 72: *N*-[1-(4-Clorobencil)piperidin-4-il]-3-fluoro-4-[1-(4-clorobencil)piperidin-4-iloxi]benzamida. ^1H RMN (DMSO- d_6 , 300 MHz): δ 8,13 (d, $J = 7,5$ Hz, 1H), 7,64 (m, 2H), 7,34 (m, 9H), 4,52 (s a, 1H), 3,71 (s a, 1H), 3,47 (s, 2H), 3,44 (s, 2H), 2,77 (d, $J = 11,4$ Hz, 2H), 2,63 (m, 2H), 2,24 (t, $J = 9,0$ Hz, 2H), 1,96 (m, 4 H), 1,72 (m, 4H), 1,55 (m, 2H); LCMS (m/z): 570 (MH^+).
- 60 Compuesto 73: *N*-[1-(4-Clorobencil)piperidin-4-il]-3-fluoro-4-[1-(4-metilbencil)piperidin-4-iloxi]benzamida. ^1H RMN (DMSO- d_6 , 300 MHz): δ 8,12 (d, $J = 7,5$ Hz, 1H), 7,63 (t, $J = 11,9$ Hz, 2H), 7,32 (m, 5H), 7,12 (m, 4H), 4,50 (s a, 1H), 3,73 (s a, 1H), 3,44 (s, 2H), 3,42 (s, 2H), 2,77 (d, $J = 11,4$ Hz, 2H), 2,61 (m, 2H), 2,26 (s, 3H), 2,22 (t, $J = 12,6$ Hz, 2H), 1,96 (m, 4 H), 1,65 (m, 6H); LCMS (m/z): 550 (MH^+).
- 65 Compuesto 74: *N*-(1-Bencilpiperidin-4-il)-3-cloro-4-[1-(3,4-difluorobencil)piperidin-4-iloxi]benzamida. ^1H RMN (DMSO- d_6 , 300 MHz): δ 8,17 (d, $J = 7,5$ Hz, 1H), 7,90 (d, $J = 2,1$ Hz, 1H), 7,75 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 7,28 (m, 8H), 7,14 (m, 1H), 4,62 (s a, 1H), 3,70 (s a, 1H), 3,48 (s, 2H), 3,45 (s, 2H), 2,80 (d, $J = 11,4$ Hz, 2H), 2,60 (m, 2H), 2,30 (t, $J = 8,7$ Hz, 2H), 1,95 (m, 4H), 1,71 (m, 4H), 1,56 (m, 2H); LCMS (m/z): 554 (MH^+).
- Compuesto 75: *N*-(1-Bencilpiperidin-4-il)-3,5-dicloro-4-[1-(4-clorobencil)piperidin-4-iloxi]benzamida. ^1H RMN (DMSO- d_6 , 300 MHz): δ 8,36 (d, $J = 7,8$ Hz, 1H), 7,91 (s, 2H), 7,28 (m, 8H), 7,14 (m, 1H), 4,30 (s a, 1H), 3,70 (s a, 1H), 3,45 (s, 4H), 2,77 (m, 4H), 2,10 (t, $J = 10,5$ Hz, 2H), 2,00 (t, $J = 10,5$ Hz, 2H), 1,88 (m, 2H), 1,77 (m, 4H); LCMS (m/z): 586 (MH^+).

Compuesto 76: *N*-(1-Bencilpiperidin-4-il)-3,5-dicloro-4-[1-(3,4-difluorobencil)piperidin-4-iloxi]benzamida. ¹H RMN (DMSO-d₆, 300 MHz): δ 8,36 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H), 7,91 (s, 2H), 7,28 (m, 6H), 7,13 (m, 1H), 4,30 (m, 1H), 3,70 (m, 1H), 3,45 (s, 4H), 2,77 (m, 4H), 2,12 (t, *J* = 9,6 Hz, 2H), 2,00 (t, *J* = 11,1 Hz, 2H), 1,81 (m, 8H), 1,55 (m, 3H); LCMS (*m/z*): 588 (MH⁺).

5 Compuesto 77: *N*-(1-Bencilpiperidin-4-il)-3,5-dicloro-4-[1-(4-cianobencil)piperidin-4-iloxi]benzamida (como la sal de formiato). ¹H RMN (DMSO-d₆, 300 MHz): δ 8,36 (d, *J* = 7,2 Hz, 1H), 7,76 (d, *J* = 8,1 Hz, 2H), 7,49 (d, *J* = 8,1 Hz, 2H), 7,28 (m, 5H), 4,31 (m, 1H), 3,70 (m, 1H), 3,56 (s, 2H), 3,45 (s, 2H), 2,77 (t, *J* = 11,1 Hz, 4H), 2,15 (t, *J* = 11,4 Hz, 2H), 1,99 (t, *J* = 9,9 Hz, 2H), 1,81 (m, 5H), 1,55 (m, 3H); LCMS (*m/z*): 577 (MH⁺).

10 Compuesto 78 (referencia): *N*-(1-*t*-Butoxicarbonilpiperidin-4-il)-4-[1-(4-cianobencil)piperidin-4-iloxi]benzamida. ¹H RMN (CDCl₃, 300 MHz): δ 7,67 (d, *J* = 8,7 Hz, 2H), 7,59 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 7,45 (d, *J* = 7,8 Hz, 2H), 7,25 (m, 1H), 6,89 (d, *J* = 8,7 Hz, 2H), 5,53 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H), 4,40 (s a, 1H), 4,09 (m, 3H), 3,56 (s, 2H), 2,90 (t, *J* = 10,5 Hz, 2H), 2,69 (m, 2H), 2,34 (m, 2H), 2,01 (m, 4H), 1,85 (m, 3 H), 1,46 (s, 9 H); LCMS (*m/z*): 519 (MH⁺).

15 Compuesto 79 (referencia): Clorhidrato de *N*-(piperidin-4-il)-4-[1-(4-cianobencil)piperidin-4-iloxi]benzamida. ¹H RMN (DMSO-d₆, 300 MHz): δ 8,83 (s, 3H), 8,33 (d, *J* = 6,9 Hz, 1H), 7,88 (m, 5H), 7,03 (m, 2H), 4,84 (s, 1H), 4,43 (m, 2H), 3,38 (m, 1H), 3,28 (d, *J* = 11,7 Hz, 3H), 3,18 (s, 2H), 2,99 (m, 2H), 2,21 (d, *J* = 11,1 Hz, 2H), 2,00 (m, 4H), 1,77 (m, 2H); LCMS (*m/z*): 419 (MH⁺).

20 Compuesto 80: *N*-[1-(4-Clorobencil)piperidin-4-il]-3-fluoro-4-[1-(3,4-diclorobencil)piperidin-4-iloxi]benzamida. ¹H RMN (DMSO-d₆, 300 MHz): δ 8,11 (d, *J* = 7,5 Hz, 1H), 7,64 (m, 2H), 7,54 (s, 1H), 7,31 (m, 5H), 4,51 (m, 1H), 3,72 (s a, 2H), 3,49 (s, 2H), 3,44 (s, 2H), 2,77 (d, *J* = 12 Hz, 4H), 2,63 (m, 3H), 2,27 (t, *J* = 8,7 Hz, 2H), 2,00 (m, 4H), 1,72 (m, 4H), 1,55 (m, 2H); LCMS (*m/z*): 604 (MH⁺).

25 Compuesto 81: *N*-[1-(4-Clorobencil)piperidin-4-il]-3-fluoro-4-[1-(4-cianofenil)piperidin-4-iloxi]benzamida (como la sal de formiato). ¹H RMN (DMSO-d₆, 300 MHz): δ 8,15 (d, *J* = 7,5 Hz, 1H), 7,66 (t, *J* = 9,3 Hz, 2H), 7,55 (d, *J* = 8,7 Hz, 2H), 7,34 (m, 5H), 7,03 (d, *J* = 9,0 Hz, 2H), 4,77 (m, 2H), 3,69 (m, 4H), 3,44 (s, 2H), 2,78 (d, *J* = 11,1 Hz, 2H), 2,00 (m, 4H), 2,00 (m, 4H), 1,72 (m, 4H), 1,55 (m, 2H); LCMS (*m/z*): 547 (MH⁺).

30 Compuesto 82: *N*-(1-Bencilpiperidin-4-il)-3-fluoro-4-[1-(3,4-diclorobencil)piperidin-4-iloxi]benzamida. ¹H RMN (DMSO-d₆, 300 MHz): δ 8,12 (d, *J* = 7,5 Hz, 1H), 7,64 (m, 2H), 7,53 (m, 5H), 7,27 (m, 6H), 4,53 (s, 1H), 3,72 (s, 1H), 3,44 (s, 2H), 2,79 (d, *J* = 11,4 Hz, 2H), 2,61 (m, 2H), 2,16 (t, *J* = 8,7 Hz, 1H), 2,02 (m, 4H), 1,69 (m, 3H), 1,38 (m, 3H); LCMS (*m/z*): 570 (MH⁺).

35 Compuesto 83: *N*-[1-(4-Piridinilmetil)piperidin-4-il]-4-[1-(4-cianobencil)piperidin-4-iloxi]benzamida (como la sal de formiato). ¹H RMN (DMSO-d₆, 300 MHz): δ 8,50 (d, *J* = 4,8 Hz, 2H), 8,11 (s, 1H), 8,06 (d, *J* = 7,2 Hz, 1H), 7,77 (d, *J* = 8,4 Hz, 3H), 7,51 (d, *J* = 7,8 Hz, 2H), 6,96 (d, *J* = 8,7 Hz, 2H), 6,50 (s, 1H), 4,49 (s, 1H), 3,75 (s, 1H), 3,64 (s, 2H), 3,57 (s, 2H), 2,84 (d, *J* = 11,1 Hz, 2H), 2,67 (m, 2H), 2,34 (t, *J* = 8,7 Hz, 2H), 2,15 (m, 2H), 1,93 (s a, 2H), 1,62 (m, 4H); LCMS (*m/z*): 510 (MH⁺).

40 Compuesto 84: *N*-(1-Bencilpiperidin-4-il)-3-cloro-4-[1-(3,4-diclorobencil)piperidin-4-iloxi]benzamida. ¹H RMN (DMSO-d₆, 300 MHz): δ 8,16 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H), 7,90 (s, 1H), 7,75 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,54 (m, 3H), 7,28 (m, 5H), 4,62 (s, 1H), 3,71 (s, 1H), 3,49 (s, 2H), 3,44 (s, 2H), 2,81 (d, *J* = 10,8 Hz, 2H), 2,61 (m, 2H), 2,31 (t, *J* = 8,7 Hz, 2H), 1,99 (m, 4H), 1,71 (m, 4H), 1,38 (m, 3H); LCMS (*m/z*): 586 (MH⁺).

45 Compuesto 85: *N*-[1-(2-Piridinilmetil)piperidin-4-il]-4-[1-(4-cianobencil)piperidin-4-iloxi]benzamida (como la sal de trifluoroacetato). ¹H RMN (DMSO-d₆, 300 MHz): δ 8,67 (d, *J* = 5,7 Hz, 1H), 8,29 (d, *J* = 6,0 Hz, 1H), 7,95 (m, 2H), 7,82 (s, 2H), 7,71 (d, *J* = 6,3 Hz, 2H), 7,51 (m, 2H), 7,02 (s, 2H), 4,49 (s, 1H), 4,02 (m, 5H), 3,45 (d, *J* = 12,3 Hz, 2H), 3,20 (m, 4H), 2,25 (s, 2H), 2,00 (m, 4H), 1,88 (m, 2H); LCMS (*m/z*): 510 (MH⁺).

50 Compuesto 86: *N*-(1-bencilpiperidin-4-il)-3-(1-(piridin-2-il)piperidin-4-iloxi)benzamida. ¹H RMN (CDCl₃, 300MHz): δ 8,74 (s, 1H), 8,18 (d, 1H), 8,04 (s, 1H), 7,81 (d, 1H), 7,24-7,58 (m, 6H), 7,00 (m, 2H), 6,81 (m, 2H), 4,80 (m, 1H), 4,22 (m, 1H), 4,18 (s, 2H), 3,94 (m, 4H), 3,52 (m, 2H), 2,90 (m, 2H), 2,44 (m, 2H), 2,01-2,21 (m, 6H); LCMS (*m/z*): 471 (MH⁺).

55 Compuesto 87: *N*-(1-(piridin-4-ilmetil)piperidin-4-il)-3-(1-(4-(trifluorometil)fenil)piperidin-4-iloxi)benzamida. ¹H RMN (CDCl₃, 300MHz): δ 8,70 (d, 2H), δ 7,65 (d, 2H), δ 7,45 (d, 2H), δ 7,25-7,39 (m, 2H), δ 7,01 (d, 1H), δ 6,92 (d, 2H), δ 6,80 (d, 1H), δ 4,60 (m, 1H), δ 4,25 (m, 1H), δ 4,09 (s, 2H), δ 3,48 (m, 2H), δ 3,44 (m, 2H), δ 3,22(m, 2H), δ 2,86 (m, 2H), δ 2,40 (m, 2H), δ 2,20 (m, 2H), δ 2,10 (m, 2H), δ 1,95 (m, 2H); LCMS (*m/z*): 539 (MH⁺).

60 Compuesto 88: *N*-(1-(piridin-4-ilmetil)piperidin-4-il)-3-(1-(4-cianofenil)piperidin-4-iloxi)benzamida. ¹H RMN (CDCl₃, 300MHz): δ 8,64 (d, 2H), 7,25-7,52 (m, 7H), 7,03 (d, 1H), 6,85 (d, 2H), 6,87 (d, 1H), 4,60 (m, 1H), 4,15 (m, 1H), 3,89 (s, 2H), 3,61 (m, 2H), 3,30 (m, 4H), 2,62 (m, 2H), 2,02-2,13 (m, 8H); LCMS (*m/z*): 496 (MH⁺).

65 Compuesto 89: *N*-(1-bencilpiperidin-4-il)-3-(1-(3-cianobencil)piperidin-4-iloxi)benzamida. ¹H RMN (CDCl₃, 300MHz): δ 7,65 (s, 1H), 7,24-7,55 (m, 11H), 7,02 (d, 1H), 7,02 (d, 1H), 6,18 (d, 1H), 4,40 (m, 1H), 4,05 (m, 1H), 3,64 (s, 2H), 3,54 (s, 2H), 2,97 (m, 2H), 2,70 (m, 2H), 2,31 (m, 4H), 1,77-2,05 (m, 8H); LCMS (*m/z*): 510 (MH⁺).

Ejemplo 3. Detección de compuestos usando un ensayo de unión competitiva

60 Los compuestos candidatos se someten a ensayo para determinar la unión a un receptor de adiponectina unido a la membrana mediante la realización de un ensayo de unión competitiva con adiponectina. La membrana celular de HEK 293 se aplica como recubrimiento sobre una placa COSTAR 384, que después se bloqueó con caseína al 1 %. Se incuban adiponectina globular marcada con polihistidina y un compuesto candidato con la membrana en tampón HEPES. Los ligandos no unidos se lavaron y se determinó el grado de unión de la adiponectina usando anti-polihistidina conjugada a peroxidasa de rábano picante. Los compuestos que compiten con la adiponectina en la unión a la membrana (es decir, proporcionan una señal reducida en comparación con un control realizado sin un

compuesto candidato) se eligen como compuestos activos y se detectan adicionalmente usando los ensayos funcionales que se describen a continuación para identificar agonistas de los receptores de adiponectina.

Ejemplo 4. Aumento de la actividad de AMPK y la tasa de oxidación de ácidos grasos

5 Se realizó un ensayo Western celular para demostrar la activación de AMPK en las células hepáticas humanas por la adiponectina globular usando glutatión S-transferasa (GST). La actividad de AMPK se midió mediante la concentración relativa de acetil Co-A carboxilasa fosforilada, que es uno de los productos de AMPK. Como se ha descrito anteriormente, un aumento de pACC se correlaciona con un aumento en la tasa de oxidación de ácidos grasos. La FIGURA 1 es un gráfico de la actividad de AMPK frente a la concentración para glutatión S-transferasa (GST) y su proteína de fusión con adiponectina globular (gAd). La presencia de gAd aumenta claramente la AMPK. La FIGURA 2 es un gráfico de la actividad de AMPK frente a la concentración tanto para gAd como para su análogo marcado con polihistidina. La presencia del marcador de polihistidina provocó poca diferencia en la actividad de AMPK.

15 Los compuestos de las Tablas 1, 2 y 3 se sometieron a ensayo para determinar su capacidad para activar la AMPK usando un ensayo de inmunoabsorción ligado a enzimas. Los valores de CE₅₀ para la activación de AMPK para los compuestos 1-16 se presentan en la Tabla 4 a continuación, en la que "A" es menor a 1 µM; "B" es 1-10 µM; "C" es 10-20 µM; "D" es 20-50 µM; "E" es 50-100 µM y "F" es > 100 µM:

20

| Tabla 4 | |
|--------------------|-------------------------------|
| Comp. n.º | CE ₅₀ de AMPK (µM) |
| 1 | A |
| 2 | A |
| 3 | B |
| 4 | F |
| 5 | E |
| 6 | A |
| 7 | A |
| 8 | B |
| 9 | D |
| 10 | B |
| 11 | B |
| 12 | B |
| 13 | D |
| 14 | A |
| 15 | A |
| 16 | A |
| 17 | A |
| 18 | A |
| 19 | A |
| 20 | A |
| 21 | B |
| 22 | B |
| 23 | A |
| 24 | C |
| 25 | F |
| 26 (referencia) | A |
| 27 | A |
| 28 | A |
| 29 | A |
| 30 (referencia) | A |
| 31 | A |
| 32 | A |
| 33 | A |
| 34 (referencia) | A |
| 35 | B |
| 36 | A |
| 37 | A |
| 38 | B |
| 39 | B |
| 40 | A |

| Tabla 4 | |
|--------------------|-------------------------------|
| Comp. n.º | CE ₅₀ de AMPK (µM) |
| 41 | A |
| 42 | A |
| 43 | A |
| 44 | A |
| 45 | A |
| 46 | A |
| 47 | A |
| 48 | A |
| 49 | A |
| 50 | B |
| 51 | A |
| 52 | B |
| 53 | C |
| 54 | A |
| 55 | A |
| 56 | A |
| 57 | A |
| 58 (referencia) | B |
| 59 | A |
| 60 | A |
| 61 | A |
| 62 | A |
| 63 | A |
| 64 | A |
| 65 | A |
| 66 | A |
| 67 | A |
| 68 | A |
| 69 | A |
| 70 | A |
| 71 | A |
| 72 | A |
| 73 | A |
| 74 | A |
| 75 | A |
| 76 | A |
| 77 | A |
| 78 (referencia) | A |
| 79 (referencia) | F |
| 80 | A |

| Tabla 4 | |
|--------------------|-------------------------------|
| Comp. n.º | CE ₅₀ de AMPK (µM) |
| 81 | A |
| 82 | A |
| 83 | A |
| 84 | A |
| 85 | A |
| 86 | A |
| 87 | A |
| 88 | B |
| 89 | B |
| 90 (referencia) | B |
| 91 (referencia) | A |
| 92 (referencia) | B |
| 93 (referencia) | F |
| 94 (referencia) | A |
| 95 (referencia) | A |

| Tabla 4 | |
|---------------------|-------------------------------|
| Comp. n.º | CE ₅₀ de AMPK (µM) |
| 96 (referencia) | B |
| 97 (referencia) | B |
| 98 (referencia) | B |
| 99 (referencia) | B |
| 100 (referencia) | B |
| 101 (referencia) | C |
| 102 (referencia) | C |
| 103 (referencia) | D |
| 104 (referencia) | C |
| 105 (referencia) | C |

5 Se realizaron ensayos de transferencia Western para la actividad de AMPK sobre los compuestos 1 y 2 y los compuestos de referencia 94 y 95. La FIGURA 3 presenta datos de electroforesis en gel para los compuestos 1 y 2 y los compuestos de referencia 94 y 95 con respecto a GST-gAd. Cada uno de estos compuestos demostró una fuerte actividad en el ensayo de transferencia Western.

Ejemplo 5. Disminución de la concentración de glucógeno

10 La capacidad de los compuestos de la presente invención para reducir el contenido de glucógeno en células hepáticas se determinó usando un ensayo funcional. Se sembraron células hepáticas humanas (HepG2) en una placa de 96 pocillos y al siguiente día se trataron con los compuestos 1 y 2 y los compuestos de referencia 94 y 95 durante 16 horas. El contenido de glucógeno de las células se determinó usando Amplex Red. Los datos para los compuestos 1 y 2 y los compuestos de referencia 94 y 95 se presentan en la FIGURA 4. Cada uno de estos compuestos demostró un valor de CI₅₀ submicromolar.

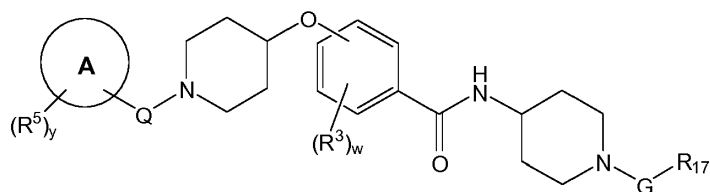
Ejemplo 6. Aumento de la captación de glucosa

20 La capacidad de los compuestos de la presente invención para aumentar la captación de glucosa en las células del músculo esquelético se determinó mediante un ensayo funcional. Se incubaron células de miotubo L6 diferenciadas de rata durante dos horas con GST-gAd y los compuestos 1 y 2, y los compuestos de referencia 94 y 95, y después con 2-desoxi-D-[6-³H]glucosa durante 10 minutos. La captación de 2-desoxi-D-[6-³H]glucosa se determinó por recuento de centelleo líquido. La FIGURA 5 presenta los datos para los compuestos 1 y 2 y los compuestos de referencia 94 y 95, que se muestran con respecto a la adiponectina.

25

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto que tiene la fórmula estructural (A):



(A)

o una sal farmacéuticamente aceptable, solvato, hidrato o *N*-óxido del mismo, en la que

cada R^3 se selecciona independientemente entre halo, ciano, -(fluoroalquilo C_{1-4}), -O-(fluoroalquilo C_{1-4}), acilo, carboxilato, carboxamida y nitro;

w es 0, 1 o 2;

Q es $-CH_2-$, un enlace sencillo, $-C(O)-$ o $-CH(CH_3)-$;

el sistema de anillo indicado por "A" es fenilo o heteroarilo monocíclico;

cada R^5 se selecciona independientemente entre -(alquilo C_{1-6}), -(fluoroalquilo C_{1-6}), -(alquil C_{0-6})-L- R^7 , -(alquil C_{0-6})- NR^8R^9 , -(alquil C_{0-6})- OR^{10} , -(alquil C_{0-6})- $S(O)_{0-2}R^{10}$, -halógeno, $-NO_2$ y $-CN$;

y es 0, 1, 2, 3 o 4;

G es un enlace sencillo, $-CH_2-$ o $-C(O)-$; y

R^{17} es arilo o heteroarilo, cada uno opcionalmente sustituido, en la que

cada L se selecciona independientemente entre $-NR^9C(O)O-$, $-NR^9C(O)NR^9-$, $-NR^9C(O)S-$, $-NR^9C(O)-$, $-NR^9C(S)O-$, $-NR^9C(S)NR^9-$, $-NR^9C(S)S-$, $-NR^9C(S)-$, $-OC(O)NR^9-$, $-SC(O)NR^9-$, $-C(S)NR^9-$, $-OC(S)NR^9-$, $-SC(S)NR^9-$, $-C(S)NR^9-$, $-S(O)_{0-2}$, $-C(O)O$, $-OC(O)-$, $-C(S)O-$, $-OC(S)-$, $-C(O)S-$, $-SC(O)-$, $-C(S)S-$, $-SC(S)-$, $-OC(O)O-$, $-SC(O)O-$, $-OC(O)S-$, $-SC(S)O-$, $-OC(S)S-$, $-NR^9C(NR^2)NR^9-$, $-NR^9SO_2-$, $-SO_2NR^9-$ y $-NR^9SO_2NR^9-$, cada R^7 , R^8 y R^{10} se selecciona independientemente entre H, -(alquilo C_{1-6}), -(fluoroalquilo C_{1-6}), -(alquil C_{0-6})-L-(alquilo C_{0-6}), -(alquil C_{0-6})- NR^9 (alquilo C_{0-6}), -(alquil C_{0-6})-O-(alquilo C_{0-6}) y -(alquil C_{0-6})- $S(O)_{0-2}$ (alquilo C_{0-6}),

cada R^9 se selecciona independientemente entre -H, -(alquilo C_{1-4}) y $-C(O)$ -(alquilo C_{1-4}),

se seleccionan sustituyentes opcionales en átomos de carbono de R^{17} entre $-R^{60}$, halo, $-O-M^+$, $-OR^{70}$, $-SR^{70}$, $-S^+M^+$, $-NR^{80}R^{80}$, trihalometilo, $-CF_3$, $-CN$, $-OCN$, $-SCN$, $-NO$, $-NO_2$, $-N_3$, $-SO_2R^{70}$, $-SO_3M^+$, $-SO_3R^{70}$, $-OSO_2R^{70}$, $-OSO_3M^+$, $-OSO_3R^{70}$, $-PO_3^{2-}(M^+)_2$, $-P(O)(OR^{70})O^+M^+$, $-P(O)(OR^{70})(OR^{70})_2$, $-C(O)R^{70}$, $-C(S)R^{70}$, $-C(NR^{70})R^{70}$, $-CO_2M^+$, $-CO_2R^{70}$, $-C(S)OR^{70}$, $-C(O)NR^{80}R^{80}$, $-C(NR^{70})NR^{80}R^{80}$, $-OC(O)R^{70}$, $-OC(S)R^{70}$, $-OCO_2M^+$, $-OCO_2R^{70}$, $-OC(S)OR^{70}$, $-NR^{70}C(O)R^{70}$, $-NR^{70}C(S)R^{70}$, $-NR^{70}CO_2M^+$, $-NR^{70}CO_2R^{70}$, $-NR^{70}C(S)OR^{70}$, $-NR^{70}C(O)NR^{80}R^{80}$, $-NR^{70}C(NR^{70})R^{70}$ y $-NR^{70}C(NR^{70})NR^{80}R^{80}$, y

se seleccionan sustituyentes opcionales en átomos de nitrógeno de R^{17} entre $-R^{60}$, $-O^+M^+$, $-OR^{70}$, $-SR^{70}$, $-S^+M^+$, $-NR^{80}R^{80}$, trihalometilo, $-CF_3$, $-CN$, $-NO$, $-NO_2$, $-S(O)_2R^{70}$, $-S(O)_2O^+M^+$, $-S(O)_2OR^{70}$, $-OS(O)_2R^{70}$, $-OS(O)_2O^+M^+$, $-OS(O)_2OR^{70}$, $-P(O)(O)_2(M^+)_2$, $-P(O)(OR^{70})O^+M^+$, $-P(O)(OR^{70})(OR^{70})_2$, $-C(O)R^{70}$, $-C(S)R^{70}$, $-C(NR^{70})R^{70}$, $-C(O)OR^{70}$, $-C(S)OR^{70}$, $-C(O)NR^{80}R^{80}$, $-C(NR^{70})NR^{80}R^{80}$, $-OC(O)R^{70}$, $-OC(S)R^{70}$, $-OC(O)OR^{70}$, $-OC(S)OR^{70}$, $-NR^{70}C(O)R^{70}$, $-NR^{70}C(S)R^{70}$, $-NR^{70}C(O)OR^{70}$, $-NR^{70}C(S)OR^{70}$, $-NR^{70}C(O)NR^{80}R^{80}$, $-NR^{70}C(NR^{70})R^{70}$ y $-NR^{70}C(NR^{70})NR^{80}R^{80}$,

en la que

cada R^{60} es alquilo o heteroalquilo,

cada R^{70} es H, alquilo o heteroalquilo,

cada R^{80} es H, alquilo o heteroalquilo o, como alternativa, dos R^{80} , tomados juntos con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un heterocicloalquilo de 5, 6 o 7 miembros que puede incluir opcionalmente de 1 a 4 de los mismos o diferentes heteroátomos adicionales seleccionados entre el grupo que consiste en O, N y S, de los que N puede tener una sustitución -H o alquilo C_{1-3} , y

cada M^+ es un contraión con una única carga positiva neta,

a condición de que el compuesto no sea

N-(1-bencilpiperidin-4-il)-3-cloro-4-(1-(4-metoxibencil)piperidin-4-iloxi)benzamida;

N-(1-bencilpiperidin-4-il)-4-(1-(furan-2-ilmetil)piperidin-4-iloxi)benzamida;

N-(1-bencilpiperidin-4-il)-4-(1-((1-metil-1*H*-imidazol-5-il)metil)piperidin-4-iloxi)benzamida;

N-(1-bencilpiperidin-4-il)-3-cloro-4-(1-((1-metil-1*H*-imidazol-5-il)metil)piperidin-4-iloxi)benzamida;

N-(1-bencilpiperidin-4-il)-3-cloro-4-(1-(piridin-4-ilmetil)piperidin-4-iloxi)benzamida;

N-(1-bencilpiperidin-4-il)-3-cloro-4-(1-(tiofen-2-il)piperidin-4-iloxi)benzamida; o
N-(1-bencilpiperidin-4-il)-3-cloro-4-(1-(furan-2-il)piperidin-4-iloxi)benzamida.

2. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en el que Q es un enlace sencillo.

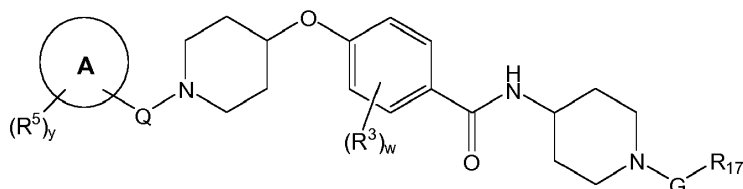
3. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en el que Q es -CH₂-.

4. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-3, en el que el sistema de anillo indicado por "A" es fenilo.

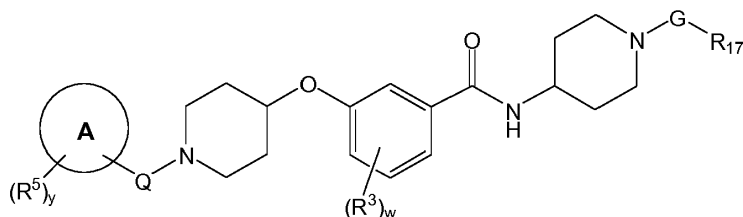
5. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-4, en el que el sistema de anillo indicado por "A" es fenilo, y es 1 y R⁵ se selecciona entre el grupo que consiste en halo, ciano, -(fluoroalquilo C₁-C₄), -O-(fluoroalquilo C₁-C₄), acilo, carboxilato, carboxamida y nitro.

6. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-5, en el que al menos un R⁵ es halo, ciano, trifluorometilo o trifluorometoxi.

7. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-6, en el que el compuesto tiene la fórmula estructural



8. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-6, en el que el compuesto tiene la fórmula estructural



9. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-8, en el que -G-R¹⁷ es bencilo opcionalmente sustituido, un piridinilmetilo opcionalmente sustituido, un furanilmetilo opcionalmente sustituido o un tienilmetilo opcionalmente sustituido.

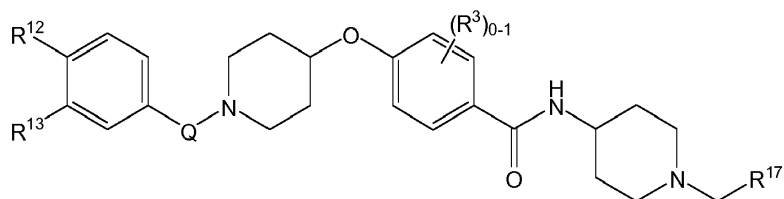
10. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-9, en el que R¹⁷ está sustituido con uno o más grupos seleccionados entre halo, ciano, -(fluoroalquilo C₁-C₄), -O-(fluoroalquilo C₁-C₄), acilo, ácido carboxílico, éster carboxílico, carboxamida, ciano, ácido sulfónico, éster sulfónico y nitro.

11. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-10, en el que w es al menos 1.

12. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-10, en el que w es 0.

13. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-10, en el que w es 1 y R³ es -Cl o -F.

14. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, que tiene la fórmula estructural

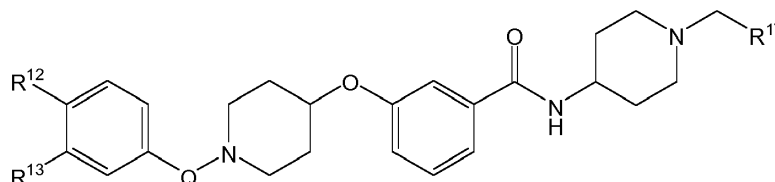


en la que

Q es -CH₂- o un enlace sencillo;
 R³ es H o halo;
 R¹⁷ es fenilo sustituido en posición para con halo, ciano o un carboxilato; o pirid-4-ilo; y
 R¹² y R¹³ son independientemente H, trifluorometilo, trifluorometoxi, halo o ciano.

5

15. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, que tiene la fórmula estructural



10 en la que

Q es -CH₂- o un enlace sencillo;
 R¹⁷ es fenilo sustituido en posición para con halo, ciano o un carboxilato; o pirid-4-ilo; y
 R¹² y R¹³ son independientemente H, trifluorometilo, trifluorometoxi, halo o ciano.

15

16. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en el que el compuesto se selecciona entre el grupo que consiste en:

- 20 *N*-(1-bencilpiperidin-4-il)-4-(1-bencilpiperidin-4-iloxi)-3-clorobenzamida;
N-(1-bencilpiperidin-4-il)-3-cloro-4-(1-((2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-il)metil)piperidin-4-iloxi)benzamida;
N-(1-bencilpiperidin-4-il)-3-cloro-4-(1-(4-(trifluorometil)fenil)piperidin-4-iloxi)benzamida;
N-(1-bencilpiperidin-4-il)-3-cloro-4-(1-(4-(trifluorometil)benzoil)piperidin-4-iloxi)benzamida;
N-(1-bencilpiperidin-4-il)-3-cloro-4-(1-(4-fluorobencil)piperidin-4-iloxi)benzamida;
N-(1-bencilpiperidin-4-il)-3-cloro-4-(1-(4-fluorobenzoil)piperidin-4-iloxi)benzamida;
 25 *N*-(1-bencilpiperidin-4-il)-3-fluoro-4-(1-(4-(trifluorometil)fenil)piperidin-4-iloxi)benzamida;
N-(1-bencilpiperidin-4-il)-3-cloro-4-(1-(2-(trifluorometil)bencil)piperidin-4-iloxi)benzamida;
 3-fluoro-*N*-(1-(4-fluorobencil)piperidin-4-il)-4-(1-(4-(trifluorometil)fenil)piperidin-4-iloxi)benzamida;
 3-fluoro-*N*-(1-(piridin-4-ilmetil)piperidin-4-il)-4-(1-(4-(trifluorometil)fenil)piperidin-4-iloxi)benzamida;
 3-fluoro-*N*-(1-(piridin-3-ilmetil)piperidin-4-il)-4-(1-(4-(trifluorometil)fenil)piperidin-4-iloxi)benzamida;
 30 3-fluoro-*N*-(1-(4-fluorobenzoil)piperidin-4-il)-4-(1-(4-(trifluorometil)fenil)piperidin-4-iloxi)benzamida;
 3-fluoro-*N*-(1-(piridin-2-ilmetil)piperidin-4-il)-4-(1-(4-(trifluorometil)fenil)piperidin-4-iloxi)benzamida;
 4-((4-(3-fluoro-4-(1-(4-(trifluorometil)fenil)piperidin-4-iloxi)benzamido)piperidin-1-il)metil)benzoato de metilo;
 ácido 4-((4-(3-fluoro-4-(1-(4-(trifluorometil)fenil)piperidin-4-iloxi)benzamido)piperidin-1-il)metil)benzoico;
 35 *N*-(1-bencilpiperidin-4-il)-3-fluoro-4-(1-(piridin-4-ilmetil)piperidin-4-iloxi)benzamida;
N-(1-bencilpiperidin-4-il)-3-fluoro-4-(1-(piridin-3-ilmetil)piperidin-4-iloxi)benzamida;
N-(1-bencilpiperidin-4-il)-3-fluoro-4-(1-(piridin-2-ilmetil)piperidin-4-iloxi)benzamida;
 3-fluoro-*N*-(1-isonicotinoilpiperidin-4-il)-4-(1-(4-(trifluorometil)fenil)piperidin-4-iloxi)benzamida;
N-(1-bencilpiperidin-4-il)-4-(1-(4-cianobencil)piperidin-4-iloxi)-3-fluorobenzamida;
N-(1-bencilpiperidin-4-il)-3-fluoro-4-(1-(4-metilbencil)piperidin-4-iloxi)benzamida;
 40 *N*-(1-(4-cianobencil)piperidin-4-il)-3-fluoro-4-(1-(4-(trifluorometil)fenil)piperidin-4-iloxi)benzamida;
 4-(1-(4-cianofenil)piperidin-4-iloxi)-3-fluoro-*N*-(1-(piridin-4-ilmetil)piperidin-4-il)benzamida;
N-(1-(4-cianobencil)piperidin-4-il)-4-(1-(4-cianofenil)piperidin-4-iloxi)-3-fluorobenzamida;
N-(1-bencilpiperidin-4-il)-3-(1-(4-(trifluorometil)fenil)piperidin-4-iloxi)benzamida;
N-(1-bencilpiperidin-4-il)-2-cloro-4-(1-(4-(trifluorometil)fenil)piperidin-4-iloxi)benzamida;
 45 *N*-(1-bencilpiperidin-4-il)-3-(1-(4-cianofenil)piperidin-4-iloxi)benzamida;
N-(1-bencilpiperidin-4-il)-2-cloro-4-(1-(4-cianofenil)piperidin-4-iloxi)benzamida;
N-(1-bencilpiperidin-4-il)-3-(1-(4-cianobencil)piperidin-4-iloxi)benzamida;
N-(1-bencilpiperidin-4-il)-2-cloro-4-(1-(4-cianobencil)piperidin-4-iloxi)benzamida;
N-(1-bencilpiperidin-4-il)-3-(1-(4-(trifluorometil)bencil)piperidin-4-iloxi)benzamida;
 50 *N*-(1-bencilpiperidin-4-il)-3-(1-(piridin-4-il)piperidin-4-iloxi)benzamida;
N-(1-bencilpiperidin-4-il)-3-cloro-4-(1-(4-(trifluorometoxi)bencil)piperidin-4-iloxi)benzamida;
N-(1-bencilpiperidin-4-il)-3-fluoro-4-(1-(4-(trifluorometil)bencil)piperidin-4-iloxi)benzamida;
N-(1-bencilpiperidin-4-il)-3-cloro-4-(1-(4-(trifluorometil)bencil)piperidin-4-iloxi)benzamida;
N-(1-bencilpiperidin-4-il)-3-fluoro-4-(1-(4-(trifluorometoxi)bencil)piperidin-4-iloxi)benzamida;
 55 3-cloro-*N*-(1-metilpiperidin-4-il)-4-(1-(4-(trifluorometil)bencil)piperidin-4-iloxi)benzamida;
N-(1-bencilpiperidin-4-il)-3-fluoro-4-(1-(3-(trifluorometil)bencil)piperidin-4-iloxi)benzamida;
N-(1-bencilpiperidin-4-il)-3-cloro-4-(1-(3-(trifluorometil)bencil)piperidin-4-iloxi)benzamida;
N-(1-bencilpiperidin-4-il)-3-fluoro-4-(1-(4-fluorobencil)piperidin-4-iloxi)benzamida;
N-(1-bencilpiperidin-4-il)-3,5-dicloro-4-(1-(3-(trifluorometil)bencil)piperidin-4-iloxi)benzamida;
 60 *N*-(1-bencilpiperidin-4-il)-4-(1-(4-(trifluorometoxi)bencil)piperidin-4-iloxi)benzamida;

- N*-(1-bencilpiperidin-4-il)-4-(1-(4-clorobencil)piperidin-4-iloxi)-3-fluorobenzamida;
N-(1-bencilpiperidin-4-il)-3-cloro-4-(1-(4-clorobencil)piperidin-4-iloxi)benzamida;
 3-cloro-4-(1-(4-clorobencil)piperidin-4-iloxi)-*N*-(1-(4-fluorobencil)piperidin-4-il)benzamida;
 5 *N*-(1-bencilpiperidin-4-il)-3-cloro-4-(1-(4-cianobencil)piperidin-4-iloxi)benzamida;
 3-cloro-*N*-(1-(4-fluorobencil)piperidin-4-il)-4-(1-(4-metilbencil)piperidin-4-iloxi)benzamida;
N-(1-bencilpiperidin-4-il)-4-(1-(3,4-difluorobencil)piperidin-4-iloxi)-3-fluorobenzamida;
N-(1-(4-clorobencil)piperidin-4-il)-4-(1-(4-cianobencil)piperidin-4-iloxi)-3-fluorobenzamida;
N-(1-(4-clorobencil)piperidin-4-il)-4-(1-(3,4-difluorobencil)piperidin-4-iloxi)-3-fluorobenzamida;
 10 *N*-(1-(4-clorobencil)piperidin-4-il)-4-(1-(4-clorobencil)piperidin-4-iloxi)-3-fluorobenzamida;
N-(1-(4-clorobencil)piperidin-4-il)-3-fluoro-4-(1-(4-metilbencil)piperidin-4-iloxi)benzamida;
N-(1-bencilpiperidin-4-il)-3-cloro-4-(1-(3,4-difluorobencil)piperidin-4-iloxi)benzamida;
N-(1-bencilpiperidin-4-il)-3,5-dicloro-4-(1-(4-clorobencil)piperidin-4-iloxi)benzamida;
N-(1-bencilpiperidin-4-il)-3,5-dicloro-4-(1-(3,4-difluorobencil)piperidin-4-iloxi)benzamida;
 15 *N*-(1-bencilpiperidin-4-il)-3,5-dicloro-4-(1-(4-cianobencil)piperidin-4-iloxi)benzamida;
N-(1-(4-clorobencil)piperidin-4-il)-4-(1-(3,4-diclorobencil)piperidin-4-iloxi)-3-fluorobenzamida;
N-(1-(4-clorobencil)piperidin-4-il)-4-(1-(4-cianofenil)piperidin-4-iloxi)-3-fluorobenzamida;
N-(1-bencilpiperidin-4-il)-4-(1-(3,4-diclorobencil)piperidin-4-iloxi)-3-fluorobenzamida;
 4-(1-(4-cianobencil)piperidin-4-iloxi)-*N*-(1-(piridin-4-ilmetil)piperidin-4-il)benzamida;
N-(1-bencilpiperidin-4-il)-3-cloro-4-(1-(3,4-diclorobencil)piperidin-4-iloxi)benzamida;
 20 4-(1-(4-cianobencil)piperidin-4-iloxi)-*N*-(1-(piridin-2-ilmetil)piperidin-4-il)benzamida;
N-(1-bencilpiperidin-4-il)-3-(1-(piridin-2-il)piperidin-4-iloxi)benzamida;
N-(1-(piridin-4-ilmetil)piperidin-4-il)-3-(1-(4-(trifluorometil)fenil)piperidin-4-iloxi)benzamida;
N-(1-(piridin-4-ilmetil)piperidin-4-il)-3-(1-(4-cianofenil)piperidin-4-iloxi)benzamida;
N-(1-bencilpiperidin-4-il)-3-(1-(3-cianobencil)piperidin-4-iloxi)benzamida; y
 25 *N*-(1-bencilpiperidin-4-il)-3-cloro-4-(1-pivaloilpiperidin-4-iloxi)benzamida.

17. Una composición farmacéutica que comprende:

- 30 al menos un vehículo, diluyente o excipiente farmacéuticamente aceptable; y
 un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-16 o seleccionado entre el grupo que consiste en

- N*-(1-bencilpiperidin-4-il)-3-cloro-4-(1-(4-metoxibencil)piperidin-4-iloxi)benzamida;
N-(1-bencilpiperidin-4-il)-4-(1-bencilpiperidin-4-iloxi)-3-metoxibenzamida;
 35 *N*-(1-bencilpiperidin-4-il)-4-(1-(furan-2-ilmetil)piperidin-4-iloxi)benzamida;
N-(1-bencilpiperidin-4-il)-4-(1-(1-metil-1*H*-imidazol-5-il)metil)piperidin-4-iloxi)benzamida;
N-(1-bencilpiperidin-4-il)-3-cloro-4-(1-(1-metil-1*H*-imidazol-5-il)metil)piperidin-4-iloxi)benzamida;
N-(1-bencilpiperidin-4-il)-3-cloro-4-(1-(piridin-4-ilmetil)piperidin-4-iloxi)benzamida;
 40 *N*-(1-bencilpiperidin-4-il)-3-metoxi-4-(1-(3-fenilpropil)piperidin-4-iloxi)benzamida;
N-(1-bencilpiperidin-4-il)-3-metoxi-4-(1-(tiofen-2-il)piperidin-4-iloxi)benzamida;
N-(1-bencilpiperidin-4-il)-3-metoxi-4-(1-(metilsulfonil)piperidin-4-iloxi)benzamida;
N-(1-bencilpiperidin-4-il)-3-cloro-4-(1-(tiofen-2-il)piperidin-4-iloxi)benzamida;
N-(1-bencilpiperidin-4-il)-3-cloro-4-(1-(furan-2-il)piperidin-4-iloxi)benzamida;
N-(1-bencilpiperidin-4-il)-3-metoxi-4-(1-(furan-2-il)piperidin-4-iloxi)benzamida; y
 45 *N*-(1-bencilpiperidin-4-il)-3-(1-bencilpiperidin-4-iloxi)benzamida

o una sal farmacéuticamente aceptable, solvato, hidrato o *N*-óxido del mismo.

- 50 18. Un método para la activación de la vía de la AMPK en una célula, comprendiendo el método poner en contacto la célula con una cantidad eficaz de un compuesto descrito en la reivindicación 17, o una sal farmacéuticamente aceptable, solvato, hidrato o *N*-óxido del mismo, a condición de que el método no sea un método de tratamiento del cuerpo humano o animal mediante terapia.

- 55 19. Un compuesto definido en la reivindicación 17, o una sal farmacéuticamente aceptable, solvato, hidrato o *N*-óxido del mismo, para su uso en la reducción de los niveles de triglicéridos, el tratamiento de la diabetes de tipo II o el tratamiento o la prevención de la aterosclerosis o la enfermedad cardiovascular en un sujeto.

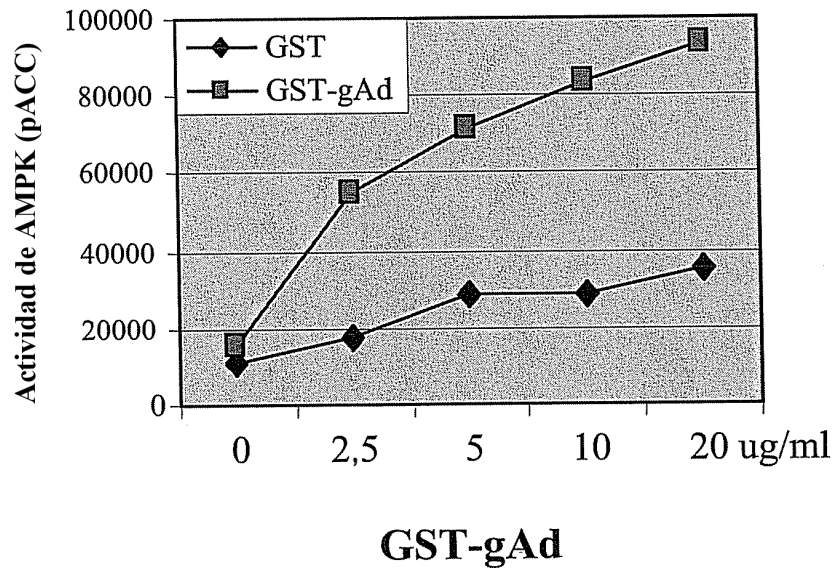


FIG. 1

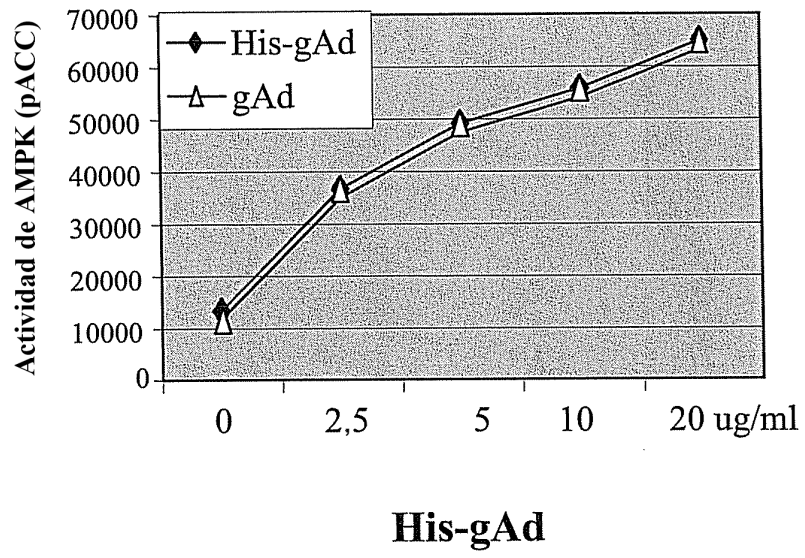


FIG. 2

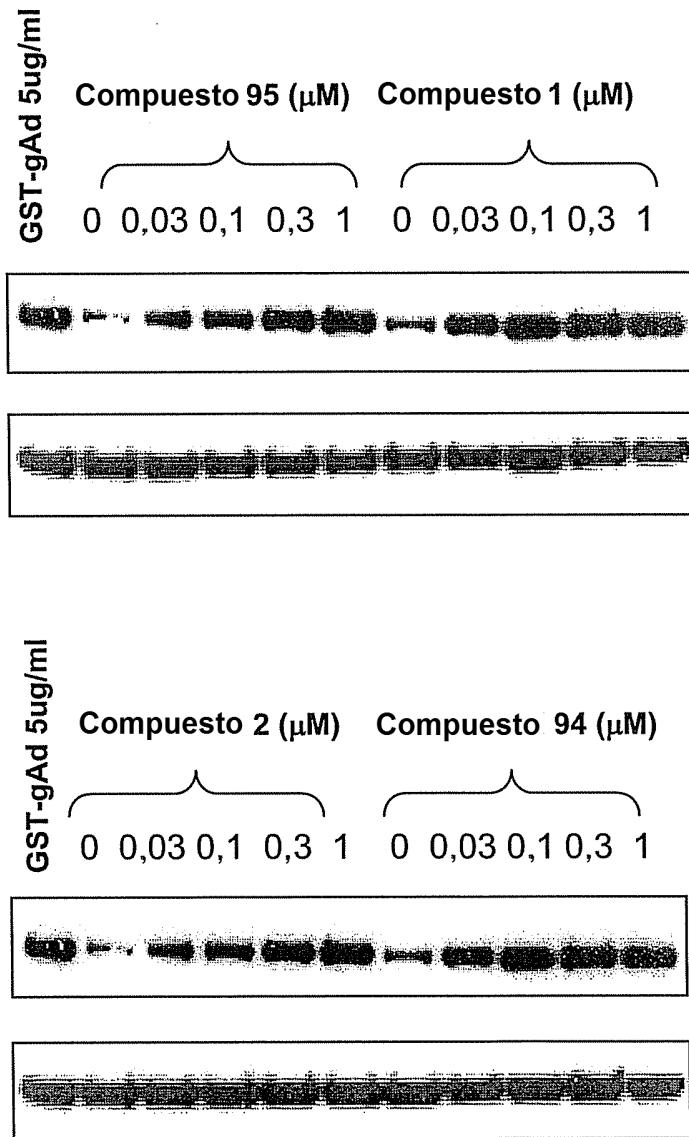


FIG. 3

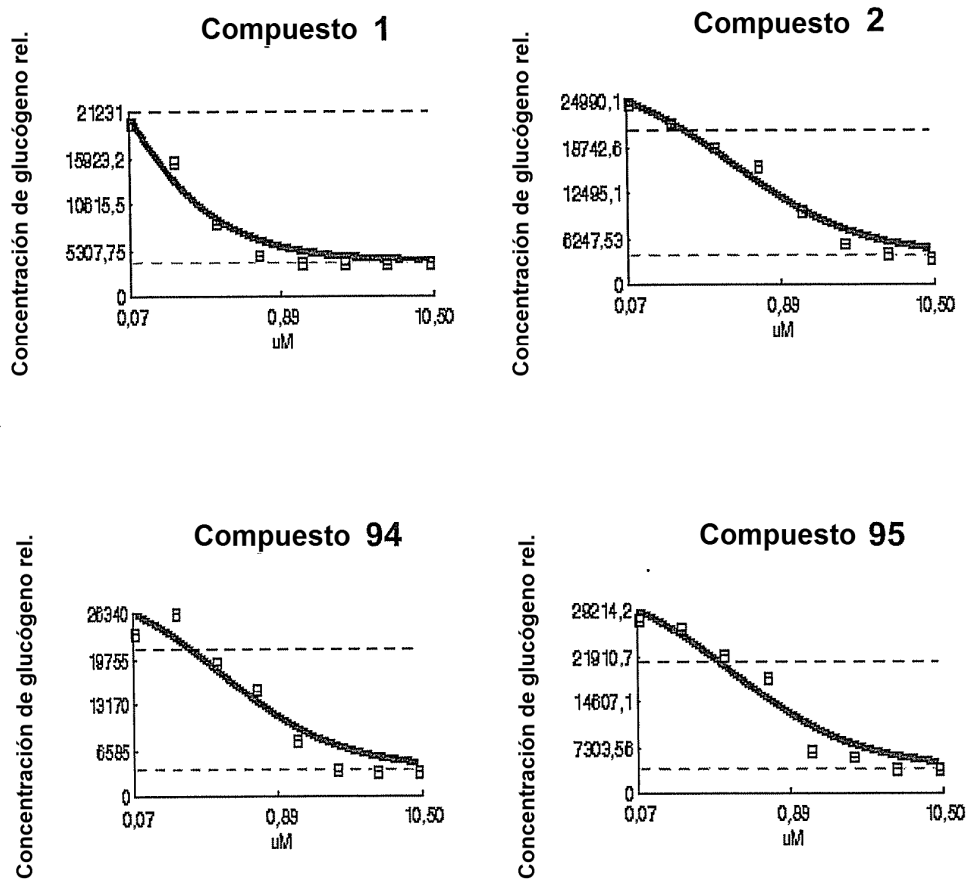


FIG. 4

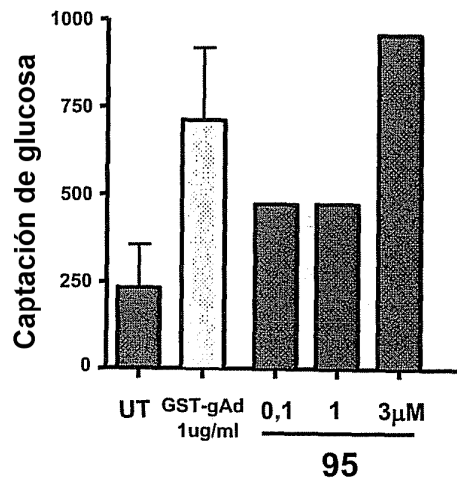
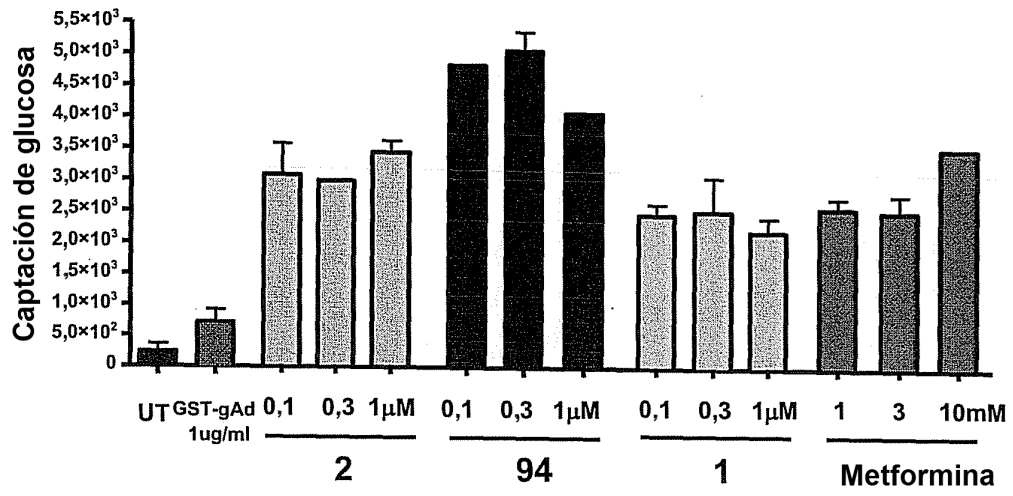


FIG. 5