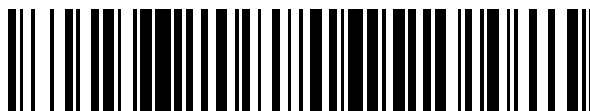


19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 508 170**

51 Int. Cl.:

**C07D 491/048** (2006.01)

**C07D 495/04** (2006.01)

**A61K 31/496** (2006.01)

**A61P 25/00** (2006.01)

**A61P 25/22** (2006.01)

**A61P 25/24** (2006.01)

**A61P 25/28** (2006.01)

**A61P 25/30** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **17.06.2011 E 11727156 (9)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **06.08.2014 EP 2582705**

64 Título: **Compuestos anillados de piridina como moduladores duales de los receptores 5-HT<sub>2A</sub> y D<sub>3</sub>**

30 Prioridad:

**21.06.2010 EP 10166652**

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

**16.10.2014**

73 Titular/es:

**F. HOFFMANN-LA ROCHE AG (100.0%)  
Grenzacherstrasse, 124  
4070 Basel, CH**

72 Inventor/es:

**GOBBI, LUCA;  
RODRÍGUEZ SARMIENTO, ROSA MARÍA y  
WICHMANN, JUERGEN**

74 Agente/Representante:

**ISERN JARA, Jorge**

**ES 2 508 170 T3**

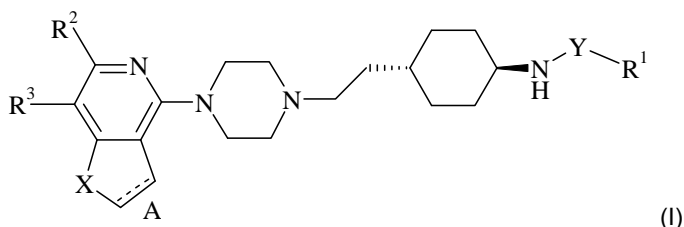
Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar 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 anillados de piridina como moduladores duales de los receptores 5-HT<sub>2A</sub> y D<sub>3</sub>

- 5 La presente invención se refiere a moduladores duales de receptores de 5-HT<sub>2A</sub> y de D<sub>3</sub>, a su obtención, a composiciones farmacéuticas que los contienen útiles como medicamentos.

En particular, la presente invención se refiere a compuestos de la fórmula (I)



10 en la que

X es O o S;

Y es -C(O)- o -S(O)<sub>2</sub>-;

A es un enlace sencillo o un doble enlace, con la condición de que si X es S, entonces A sea un doble enlace;

15 R<sup>1</sup> es hidrógeno, alquilo C<sub>1-7</sub>, haloalquilo C<sub>1-7</sub>, alquenilo C<sub>2-7</sub>, alquinilo C<sub>2-7</sub>, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo, arilo fusionado con un heterocicloalquilo, heteroarilo, -N(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>, dichos alquilo C<sub>1-7</sub>, haloalquilo C<sub>1-7</sub>, alquenilo C<sub>2-7</sub>, alquinilo C<sub>2-7</sub> están opcionalmente sustituidos de una a tres veces por sustituyentes elegidos con independencia entre el grupo formado por ciano, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo, arilo fusionado con un heterocicloalquilo, heteroarilo, -C(O)N(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>, -N(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>, -NH(CO)-alquilo C<sub>1-7</sub>, hidroxilo, alcoxi C<sub>1-7</sub>, haloalcoxi C<sub>1-7</sub>, oxo y -S(O)<sub>2</sub>R<sup>7</sup> y dichos cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo, arilo fusionado con un heterocicloalquilo y heteroarilo están opcionalmente sustituidos de una a tres veces por R<sup>4</sup> independientes;

20 R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup> son con independencia hidrógeno, halógeno, alquilo C<sub>1-7</sub>, haloalquilo C<sub>1-7</sub>, hidroxilo, alcoxi C<sub>1-7</sub> o haloalcoxi C<sub>1-7</sub>;  
R<sup>4</sup> es halógeno, ciano, alquilo C<sub>1-7</sub>, haloalquilo C<sub>1-7</sub>, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo, arilo fusionado con un heterocicloalquilo, heteroarilo, -C(O)N(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>, -N(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>, -NH(CO)-alquilo C<sub>1-7</sub>, hidroxilo, alcoxi C<sub>1-7</sub>, haloalcoxi C<sub>1-7</sub>, oxo, -S(O)<sub>2</sub>R<sup>7</sup> o alquilo C<sub>1-7</sub> sustituido de una a tres veces por sustituyentes elegidos con independencia entre el grupo formado por ciano, hidroxilo, alcoxi C<sub>1-7</sub> y haloalcoxi C<sub>1-7</sub>, dichos cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo y heteroarilo están opcionalmente sustituidos de una a tres veces por R<sup>5</sup> independientes;

25 R<sup>5</sup> es halógeno, ciano, alquilo C<sub>1-7</sub>, haloalquilo C<sub>1-7</sub>, hidroxilo, alcoxi C<sub>1-7</sub>, haloalcoxi C<sub>1-7</sub> u oxo;

R<sup>6</sup> es hidrógeno o alquilo C<sub>1-7</sub>;

30 R<sup>7</sup> es hidrógeno, alquilo C<sub>1-7</sub> o arilo, dicho arilo está opcionalmente sustituido de una a tres veces por R<sup>5</sup> independientes;

y las sales y ésteres farmacéuticamente aceptables de los mismos.

35 Los compuestos de la invención y sus sales farmacéuticamente aceptables tienen una afinidad y selectividad elevadas no solo para los receptores de la dopamina D<sub>3</sub> sino también para los receptores de la serotonina 5-HT<sub>2A</sub> y son eficaces, solos o en combinación con otros fármacos, para el tratamiento o la prevención de trastornos psicóticos así como de otras enfermedades, por ejemplo la depresión, la ansiedad, la dependencia de los fármacos, los trastornos de hiperactividad con déficit de atención, las demencias y el desequilibrio de la memoria, presentando pocos efectos secundarios asociados. Los trastornos psicóticos abarcan una gran variedad de enfermedades, que incluyen la esquizofrenia, los síntomas positivos, negativos y/o cognitivos asociados con la esquizofrenia, los trastornos esquizoafectivos, la enfermedad bipolar, las manías, la depresión psicótica y otras psicosis que incluyen la paranoia y los delirios.

45 En concreto, la esquizofrenia se caracteriza por una sintomatología compleja que incluye síntomas positivos (es decir, delirios y alucinaciones) y síntomas negativos (es decir, anhedonia, fluencia y productividad restringidas del pensamiento y del lenguaje). Además, ahora se ha reconocido bien que el trastorno cognitivo es la tercera categoría más importante del diagnóstico de la esquizofrenia, caracterizada por la pérdida de la memoria de trabajo así como por otras deficiencias. Otros síntomas incluyen la agresividad, la depresión y la ansiedad (Stahl, S.M., Essential Psychopharmacology. Neuroscientific Basis and Practical Applications. Cambridge University Press, segunda edición, Cambridge, GB, 2000).

50 La dopamina, un importante neurotransmisor de la catecolamina, interviene en la regulación de un gran número de funciones, que incluyen la emoción, el conocimiento, las funciones motoras y el refuerzo positivo. Las actividades biológicas de la dopamina están mediadas por receptores asociados con la proteína G (GPCR) y en el ser humano se han identificado cinco receptores distintos de la dopamina D<sub>1</sub>-D<sub>5</sub>, de los que los receptores del tipo D<sub>2</sub> (D<sub>2</sub>, D<sub>3</sub> y D<sub>4</sub>) se unen a la proteína G llamada G<sub>ol</sub>. El receptor de la dopamina D<sub>3</sub> se expresa en alto grado en el núcleo acumbente y se cree que modula el mecanismo mesolímbico que consiste en las proyecciones neuronales del área tegmental ventral, del hipocampo y de la amígdala hacia el núcleo acumbente, que se proyecta hacia las cortezas

55

prefrontal y cingulada así como hacia diversos núcleos del tálamo. Se cree que el circuito límbico es importante para el comportamiento emocional y, por ello, se han propuesto los antagonistas del receptor de D<sub>3</sub> para modular los síntomas psicóticos, como son las alucinaciones, los delirios y los trastornos del pensamiento (Joyce, J.N. y Millan M.J., *Drug Discovery Today* 10, 917-25, 2005). Se ha publicado además que los pacientes esquizofrénicos que no han tomado fármacos presentan niveles alterados de expresión del receptor de la D<sub>3</sub> (Gurevich, E.V. y col., *Arch. Gen. Psychiatry* 54, 225-232, 1997) y liberación de dopamina (Laruelle, M., Presentación en el Instituto de Investigaciones Internacionales, convención de trabajo Servier sobre esquizofrenia: *Pathological Bases and Mechanisms of Antipsychotic Action*, Chicago, IL, 2000), lo cual indica que una homeostasis alterada de la dopamina desempeña un papel importante en la etiología de los síntomas esquizofrénicos.

El neurotransmisor serotonina (S-hidroxitriptamina;5-HT) interviene en diversos estados patológicos psiquiátricos, incluida la esquizofrenia (Kandel, E.R. y col. (coord.) *Principles of Neural Science*, 3ª edición, Appleton & Lange, Norwalk, CT, 2000). La intervención de la serotonina en trastornos psicóticos se ha sugerido a raíz de múltiples estudios, que incluyen el tratamiento de humanos con un fármaco psicotrópico, el ácido lisérgico (LSD; un agonista de la serotonina), que puede inducir síntomas de tipo esquizofrenia, por ejemplo alucinaciones (Leikin, J.B. y col., *Med. Toxicol. Adverse Drug Exp.* 4, 324-350, 1989). Además se han detectado en pacientes esquizofrénicos una distribución cerebral alterada de los receptores de la serotonina así como un tono serotoninérgico alterado (Harrison, P.J. y col., *Br. J. Psychiatry*, supl. 38, 12-22, 1999).

En los mamíferos, la serotonina despliega su actividad biológica a través de un grupo de 14 receptores GPCR de la 5-HT. El receptor de la 5-HT<sub>2A</sub> se expresa de forma muy predominante en el la corteza prefrontal y en niveles más bajos en los ganglios basales y el hipocampo del cerebro humano y está asociada de modo predominante con la proteína G llamada G<sub>αq</sub>. Los estudios de nexo genético de un polimorfismo de la 5-HT<sub>2A</sub> con la esquizofrenia (Spurlock, G. y col., *Mol. Psychiatry* 3, 42-49, 1998), así como la capacidad de respuesta a los fármacos antipsicóticos (Arranz, M.J. y col., *Lancet* 355, 1615-1616, 2000) sugieren además un rol del receptor de la 5-HT<sub>2A</sub> tanto en el tratamiento como en la patología de la psicosis. Además, parece que la neurotransmisión dopaminérgica está regulada en modo aferente por el receptor de la 5-HT<sub>2A</sub> (Porras, G. y col., *Neuropsychopharmacology* 26, 311-324, 2002). En su conjunto, se han propuesto los antagonistas del receptor de la 5-HT<sub>2A</sub> como agentes idóneos para el tratamiento de trastornos asociados con sistemas dopaminérgicos disfuncionales. Se ha reconocido además que el antagonismo con el receptor de la 5-HT<sub>2A</sub> es beneficioso para el tratamiento de la psicosis (de Angelis, L., *Curr. Opin. Investig. Drugs* 3, 106-112, 2002).

Aparte de los trastornos psicóticos que se han mencionado anteriormente, se ha publicado también que los receptores de la D<sub>3</sub> y de la 5-HT<sub>2A</sub> guardan relación con otros trastornos psicóticos, que incluyen la paranoia y los delirios (Reavill, C. y col., *JPET* 294, 1154-1165, 2000; Harrison, P.J., *Br. J. Psychiatry* supl. 38, 12-22, 1999); la dependencia de las drogas y el abuso y la abstinencia (Vorel, S.R. y col., *J. Neurosci.* 22, 9595-9603, 2002; Campos, A.C. y col., *Soc. Neurosci. Abstr.* 322, 8, 2003; Ashby, C.R. y col., *Synapse* 48, 154-156, 2003); los trastornos de hiperactividad con déficit de atención (ADHD) (Retz, W. y col., *J. Neural. Transm.* 110, 531-572, 2003; Levitan, R.D. y col., *J. Affective Disorder* 71, 229-233, 2002), así como la ansiedad y la depresión (Reavill, C. y col., *JPET* 294, 1154-1165, 2000; Drescher, K. y col., *Am. Soc. Neurosci.* 894, 6, 2002).

Las medicaciones aplicadas actualmente para tratar la esquizofrenia, el trastorno bipolar y otras psicosis, incluyen no solo los medicamentos típicos (con preferencia D<sub>2</sub>/D<sub>3</sub>) sino también recientemente los atípicos, que despliegan una polifarmacología que interacciona con múltiples receptores (p.ej. D<sub>1</sub>, D<sub>2</sub>, D<sub>3</sub>, D<sub>4</sub>, 5-HT<sub>1A</sub>, 5-HT<sub>2A</sub>, 5-HT<sub>2C</sub>, H<sub>1</sub>, M<sub>1</sub>, M<sub>2</sub>, M<sub>4</sub>, etc.) (Roth, B.L. y col., *Nat. Rev. Drug Discov.* 3, 353-359, 2004). Estos antipsicóticos, aunque tienen un éxito relativamente bueno (algunos pacientes desarrollan resistencia al tratamiento) para tratar los síntomas positivos de la esquizofrenia, son menos eficaces para tratar los síntomas negativos, las deficiencias cognitivas, la depresión y la ansiedad asociadas, todas ellas conducen a una peor calidad de vida del paciente y a problemas socioeconómicos. Además, la tolerancia del paciente resulta comprometida debido al predominio de los efectos secundarios, como son el aumento de peso, los síntomas extrapiramidales (EPS) y los efectos cardiovasculares (Lieberman, J.A. y col., *N. Engl. J. Med.* 353, 1209-1223, 2005).

En la presente invención se describen compuestos que tienen una gran afinidad y una mejor selectividad para los receptores de la D<sub>3</sub> y de la 5-HT<sub>2A</sub> y se proponen para tratar psicosis y otras enfermedades, ya que llevan asociados menos efectos secundarios. Los compuestos de la invención son moduladores duales de los receptores de la 5-HT<sub>2A</sub> y de la D<sub>3</sub> son selectivos para el receptor de la D<sub>2</sub>.

El tratamiento con fármacos antipsicóticos se ha visto complicado a meno por efectos secundarios serios de amplio antagonismo con la D<sub>2</sub>, sobre todo por el síndrome extrapiramidal o parkinsoniano causado por el antagonismo de la proyección dopaminérgica desde la sustancia negra hacia el cuerpo estriado. El bloqueo del receptor de la D<sub>2</sub> induce la catalepsia y se ha asociado con efecto negativos para el conocimiento. Además, el bloqueo preferencia de los receptores de la D<sub>3</sub> con respecto a los de la D<sub>2</sub> preserva y/o intensifica la función cognitiva e incrementa la transmisión colinérgica frontocortical (Joyce, J.N., Millan, M.J., *Drug Discovery Today* 10, 917-925, 2005; Moore, N.A. y col., *European Journal of Pharmacology* 237, 1-7, 1993; Barth, V.N., *Typical and atypical antipsychotics : Relationships between rat in vivo dopamine D(2) receptor occupancy assessed using LC/MS and changes in neurochemistry and catalepsy; disertación en la universidad de Indiana (2006); Millan, M.J. y col., *Fr. Journal of**

Pharmacology and Experimental Therapeutics 324, 1212-1226, 2008; Wiecki, T.V. y col., Psychopharmacology 204, 265-277, 2009).

5 Los agentes antipsicóticos típicos actualmente en el mercado despliegan antagonismo para con la D<sub>2</sub> y la mayoría tienen efectos secundarios extrapiramidales (EPS), por ejemplo el pseudoparkinsonismo y la discinesia tardía (Howard, H.R., Seeger, T.F., Annual Reports in Medicinal Chemistry 28, 39, 1993). Mediante ensayos de fijación selectiva se ha puesto de manifiesto que los receptores de la D<sub>2</sub> están más concentrados en las regiones estriadas del cerebro, donde reside el control locomotor, más que las regiones límbicas, en las que reside el control de los procesos cognitivos. Los receptores de la D<sub>3</sub> están más concentrados en las regiones límbicas que en las estriadas. Se cree por tanto que los ligandos selectivos de la D<sub>3</sub> pueden aliviar los síntomas de la esquizofrenia sin causar los EPS asociados con el bloqueo de los receptores de la D<sub>2</sub> (Gackenheimer, S.L. y col., J. Pharmacol. Exp. Ther. 274, 1558, 1995; Belliotti, T.R., Bioorg. Med. Chem. Lett. 7, 2403, 1997).

15 Las definiciones descritas a continuación se aplican con independencia de si los términos en cuestión aparecen solos o en combinación. Se contempla que las definiciones aquí descritas pueden tener sufijos para formar combinaciones químicamente relevantes, por ejemplo "heterocicloalquil-arilo", "aril-(alquil C<sub>1-7</sub>)-heterocicloalquilo", "(alcoxi C<sub>1-7</sub>)-alquilo C<sub>1-7</sub>" y similares.

20 Las formas singulares "un", "una", "el" y "la" incluyen también a los referentes plurales, a menos que el contexto dicte claramente otra cosa, p.ej. un compuesto indica uno o más compuestos o por lo menos un compuesto.

25 El término "sustituido", a menos que se defina explícitamente de otro modo, significa que el grupo o resto mencionado puede llevar 1, 2, 3, 4, 5 ó 6 sustituyentes. Cuando un grupo cualquiera puede llevar múltiples sustituyentes y se proporciona un gran número de sustituyentes posibles, entonces los sustituyentes se eligen con independencia y no necesariamente tienen que ser idénticos. Cuando se indica el número de sustituyentes, la expresión "uno o más" indica un intervalo que abarca desde un sustituyente hasta el número máximo posible de sustituyentes, es decir, desde la sustitución de un hidrógeno hasta la sustitución de todos los hidrógenos por sustituyentes. El término "sin sustituir" significa que el resto mencionado no lleva sustituyentes. El término "opcionalmente sustituido" indica que el resto mencionado está sin sustituir o sustituido por uno o más sustituyentes, elegidos con independencia entre un grupo de sustituyentes posibles.

35 El término "opcional" u "opcionalmente" indica que el acontecimiento o circunstancia mencionado a continuación puede ocurrir pero no de forma forzosa y que la descripción incluye los casos en los que el acontecimiento o circunstancia ocurre y los casos en los que no ocurre. Por ejemplo, "enlace opcional" indica que el enlace puede estar presente o no y que la descripción incluye los enlaces simple, doble y triple.

40 La expresión "tiene el significado definido antes" o "tiene el significado aquí definido" referida a una variable incorpora por referencia la definición amplia de la variable así como las definiciones concretas, preferidas, más preferidas y especialmente preferidas, si las hubiera.

Los grupos especiales de los grupos químicos aquí definidos son aquellos que se ilustran específicamente aquí.

45 La nomenclatura empleada en esta solicitud se basa en el programa AutoNom™ 2000, un sistema computerizado de la empresa Symyx Solutions Inc. para generar la nomenclatura sistemática de la IUPAC.

Las estructuras químicas aquí representadas se preparan con el programa ISIS/Draw versión 2.5. Cualquier valencia abierta que aparezca en un átomo de carbono, oxígeno, azufre o nitrógeno en las estructuras aquí descritas indica la presencia de un hidrógeno.

50 La expresión "compuesto(s) de esta invención" y "compuesto(s) de la presente invención" indica compuestos de la fórmula (I) o estereoisómeros, tautómeros, solvatos, sales (p.ej. sales farmacéuticamente aceptables), y polimorfos de los mismos.

55 Se apreciará que los compuestos de la fórmula general (I) de esta pueden derivatizarse en sus grupos funcionales para proporcionar derivados, que son capaces de convertirse de nuevo "in vivo" en el compuesto original. Los derivados fisiológicamente aceptables y metabólicamente lábiles, que son capaces de regenerar "in vivo" el compuesto original de la fórmula general I están comprendidos también dentro del alcance de esta invención.

60 El término "sal farmacéuticamente aceptable" indica las sales que conservan la eficacia biológica y las propiedades de las bases libres y que no son indeseables en sentido biológico ni en ningún otro sentido y se forman por reacción con ácidos inorgánicos, por ejemplo el ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido carbónico, ácido fosfórico y similares o con ácidos orgánicos, que pueden elegirse entre los grupos de ácidos orgánicos formados por los ácidos alifáticos, cicloalifáticos, aromáticos, aralifáticos, heterocíclicos, carboxílicos y sulfónicos, por ejemplo el ácido fórmico, ácido acético, ácido propiónico, ácido glicólico, ácido glucónico, ácido láctico, ácido pirúvico, ácido oxálico, ácido málico, ácido maleico, ácido succínico, ácido fumárico, ácido tartárico, ácido cítrico, ácido aspártico, ácido ascórbico, ácido glutámico, ácido antranílico, ácido benzoico, ácido cinámico,

ácido mandélico, ácido embónico, ácido fenilacético, ácido metanosulfónico, ácido etanosulfónico, ácido bencenosulfónico, ácido p-tolueno-sulfónico, ácido salicílico y similares. Las formas preferidas de ejecución de esta invención son sales clorhidrato.

5 El término “ésteres farmacéuticamente aceptables” abarca a los derivados de los compuestos de esta invención, cuyos grupos hidroxilo se hayan convertido en los ésteres correspondientes por reacción con ácidos inorgánicos u orgánicos, como son el ácido nítrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico, ácido cítrico, ácido fórmico, ácido maleico, ácido acético, ácido succínico, ácido tartárico, ácido metanosulfónico, ácido p-toluenosulfónico y similares, que no son tóxicos para los organismos vivos.

10 Los compuestos de la presente invención pueden tener uno o más átomos de carbono asimétricos y pueden existir en forma de enantiómeros ópticamente puros, mezclas de enantiómeros, por ejemplo racematos, diastereoisómeros ópticamente puros, mezclas de diastereoisómeros, racematos de diastereoisómeros o mezclas de racematos de diastereoisómeros. Las formas ópticamente activas pueden obtenerse por ejemplo por resolución de los racematos, por síntesis asimétrica o por cromatografía asimétrica (cromatografía a través de un adsorbente quirál o empleando un eluyente quirál). La invención abarca todas estas formas.

15 Las definiciones y convenciones estereoquímicas aquí empleadas se rigen en general por los manuales de S.P. Parker, coord., McGraw-Hill Dictionary of Chemical Terms (1984), McGraw-Hill Book Company, Nueva York; y Eliel, E. y Wilen, S., Stereochemistry of Organic Compounds, John Wiley & Sons, Inc., Nueva York, 1994.

Los términos “halógeno”, “halo” y “haluro” se emplean indistintamente para indicar flúor, cloro, bromo o yodo. Los ejemplos particulares de halógeno son el flúor y el cloro, en especial el flúor.

25 El término “alquilo” indica un grupo hidrocarburo monovalente, lineal o ramificado, de 1 a 20 átomos de carbono, en particular de 1 a 12 átomos de carbono. Además, los restos alquilo  $C_{1-7}$  aquí descritos son restos alquilo particulares.

30 El término “alquilo  $C_{1-7}$ ” se emplea aquí para indicar un resto hidrocarburo saturado monovalente, lineal o ramificado, que tiene de 1 a 7 átomos de carbono, por ejemplo metilo, etilo, propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, sec-butilo, tert-butilo y similares. Son restos alquilo  $C_{1-7}$  especialmente preferidos el metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, tert-butilo, isopentilo y tert-pentilo, en especial el metilo, etilo e isopropilo.

35 El término “haloalquilo  $C_{1-7}$ ” indica un resto alquilo  $C_{1-7}$  ya definido antes, en el que por lo menos uno de los átomos de hidrógeno del resto alquilo  $C_{1-7}$  se ha sustituido por un átomo de halógeno, con preferencia flúor o cloro, con preferencia especial por flúor. Los ejemplos de haloalquilo  $C_{1-7}$  incluyen, pero no se limitan a: monofluor-, difluor- o trifluor-metilo, -etilo o -propilo, por ejemplo el 3,3,3-trifluorpropilo, 2-fluoretilo, 2,2,2-trifluoretilo, fluormetilo, trifluormetilo, así como los grupos ilustrados específicamente en los ejemplos que siguen. Los ejemplos especiales de haloalquilo  $C_{1-7}$  son el trifluormetilo, trifluoretilo y trifluor-n-propilo, siendo especialmente preferido el trifluor-etilo.

40 El término “alqueno  $C_{2-7}$ ” indica una cadena lineal o ramificada de 2 a 7 átomos de carbono, en especial de 2 a 4, que tiene por lo menos un doble enlace. Los ejemplos de alqueno  $C_{2-7}$  incluyen, pero no se limitan a: etenilo, propenilo, prop-2-enilo, isopropenilo, n-butenilo, i-butenilo, t-butenilo y similares. Los ejemplos especiales de alqueno  $C_{2-7}$  son (E)-butenilo e isobutenilo, de modo muy especial el (E)-butenilo.

45 El término “alquino  $C_{2-7}$ ” indica una cadena lineal o ramificada de 2 a 7 átomos de carbono, en especial de 2 a 4, que tiene uno, dos o tres triples enlaces. Los ejemplos de alquino  $C_{2-7}$  incluyen, pero no se limitan a: etinilo, propinilo, prop-1-inilo, prop-2-inilo, isopropinilo, n-butinilo, i-butinilo, t-butinilo y similares. Un ejemplo especial de alquino  $C_{2-7}$  es el propinilo, el más especial es el prop-1-inilo,

50 El término “alcoxi  $C_{1-7}$ ” indica un resto de la fórmula -O-R, en la que R es un resto alquilo  $C_{1-7}$  ya definido antes. Los ejemplos de restos alcoxi  $C_{1-7}$  incluyen, pero no se limitan a: metoxi, etoxi, isopropoxi, tert-butoxi y similares. Los ejemplos especiales de alcoxi  $C_{1-7}$  son el metoxi, etoxi y tert-butoxi, el más especial es el metoxi.

55 El término “haloalcoxi  $C_{1-7}$ ” indica un resto alcoxi  $C_{1-7}$  ya definido antes, en el que por lo menos uno de los átomos de hidrógeno del resto alcoxi  $C_{1-7}$  se ha reemplazado por átomos de halógeno, iguales o diferentes, en especial por flúor. Los ejemplos de haloalcoxi  $C_{1-7}$  incluyen, pero no se limitan a: monofluor-, difluor- o trifluor-metoxi, -etoxi o -propoxi, por ejemplo 3,3,3-trifluorpropoxi, 2-fluoretoxi, 2,2,2-tri-fluoretoxi, fluormetoxi o trifluormetoxi, así como los grupos ilustrados específicamente en los ejemplos que siguen.

60 El término “cicloalquilo” indica un resto hidrocarburo saturado, monovalente, monocíclico o bicíclico, que tiene de 3 a 8 átomos de carbono en el anillo. Bicíclico significa que consta de dos carbociclos saturados que tienen en común dos átomos de carbono, es decir, el puente que separa a los anillos es un enlace sencillo o bien una cadena con preferencia de uno o de dos átomos de carbono. Los ejemplos de cicloalquilo monocíclico son: el ciclopropilo, ciclobutanilo, ciclohexilo o cicloheptilo. Los ejemplos cicloalquilo bicíclico son: biciclo[2.2.1]heptanilo, biciclo[2.2.2]octanilo y adamantilo. Los ejemplos preferidos de cicloalquilo son el ciclopropilo, ciclobutilo, ciclohexilo y cicloheptilo; en especial el ciclopropilo y el ciclobutilo.

El término "heterocicloalquilo" indica un sistema monocíclico o bicíclico, saturado o parcialmente insaturado, monovalente, de 4 a 9 eslabones, que tiene 1, 2 ó 3 heteroátomos en el anillo, elegidos entre N o y S, los demás átomos del anillo son átomos de carbono. Bicíclico significa que tiene dos ciclos saturados que tienen en común dos átomos del anillo, es decir, el puente que separa los dos anillos es un enlace simple o una cadena de uno o dos átomos de anillo. El heterocicloalquilo puede estar sustituido o sin sustituir, tal como aquí se describe. Los ejemplos de heterocicloalquilo saturado monocíclico son el azetidino, pirrolidino, tetrahidrofuranilo, tetrahydro-tienilo, pirazolidinilo, imidazolidinilo, oxazolidinilo, isoxazolidinilo, tiazolidinilo, piperidinilo, tetrahidropirano, tetrahidropirano, piperazino, morfolino, tiomorfolino, 1,1-dioxo-tio-morfolin-4-ilo, azepano, diazepano, homopiperazino o oxazepano. Los ejemplos de heterocicloalquilo saturado bicíclico son el 8-aza-biciclo[3.2.1]octilo, quinuclidinilo, 8-oxa-3-aza-biciclo[3.2.1]octilo, 9-aza-biciclo[3.3.1]nonilo, 3-oxa-9-aza-biciclo[3.3.1]nonilo o 3-tia-9-aza-biciclo-[3.3.1]nonilo. Los ejemplos heterocicloalquilo parcialmente insaturado son el dihidrofuranilo, imidazolinilo, dihidro-oxazolilo, tetrahydro-piridinilo o dihidropirano. Los ejemplos especiales de heterocicloalquilo son el oxetanilo, piperidinilo, piperazino, tetrahydrofuranilo, tetrahidropirano, morfolino, tiomorfolino y dioxanilo, más especiales el dioxanilo y el tetrahydrofuranilo.

El término "arilo" significa un sistema de anillo carbocíclico aromático, mono- o bicíclico, monovalente, que contiene de 6 a 10 átomos de carbono en el anillo. El grupo arilo puede estar opcionalmente sustituido por uno, dos o tres sustituyentes, cada sustituyente es con independencia p.ej. alquilo C<sub>1-7</sub>, halógeno, alcoxi C<sub>1-7</sub>, sulfonilo, ciano, cicloalquilo, heterociclo, fenilo, a menos que se indique específicamente otra cosa. Los ejemplos de restos arilo incluyen al fenilo opcionalmente sustituido y al naftilo opcionalmente sustituido. Un ejemplo especial de arilo es el fenilo.

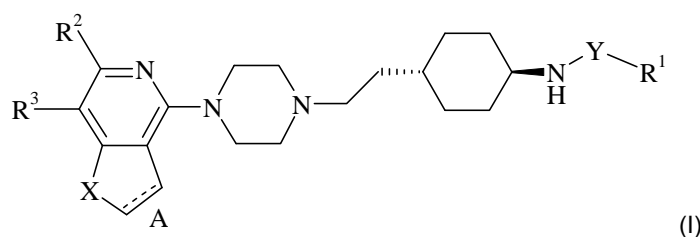
El término "arilo fusionado con un heterocicloalquilo" indica un arilo ya definido antes y un heterocicloalquilo ya definido antes, que se han fusionado entre sí, compartiendo dos átomos adyacentes de anillo. Los ejemplos de arilo fusionado con un heterocicloalquilo incluyen al benzodioxolilo opcionalmente sustituido.

El término "heteroarilo" indica un sistema de anillo heterocíclico aromático monovalente, mono- o bicíclico, de 5 a 12 átomos en el anillo, que tiene 1, 2, 3 ó 4 heteroátomos elegidos entre N o y S y los demás átomos del anillo son carbonos. El grupo heteroarilo puede estar opcionalmente sustituido del modo aquí descrito. Los ejemplos de restos heteroarilo incluyen al pirrolilo, furanilo, tienilo, imidazolilo, oxazolilo, tiazolilo, triazolilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo, tetrazolilo, piridinilo, pirazinilo, pirazolilo, piridazinilo, pirimidinilo, triazinilo, azepinilo, diazepinilo, isoxazolilo, benzofuranilo, isotiazolilo, benzotienilo, indolilo, isoindolilo, isobenzofuranilo, bencimidazolilo, benzoxazolilo, benzoisoxazolilo, benzotiazolilo, benzoisotiazolilo, benzooxadiazolilo, benzotiadiazolilo, benzotriazolilo, purinilo, quinolinilo, isoquinolinilo, quinazolinilo, quinoxalinilo, carbazolilo y acridinilo opcionalmente sustituidos. Son ejemplos especiales de heteroarilo el isoxazolilo, benzoisoxazolilo, pirrolilo, pirazolilo, oxadiazolilo, piridinilo, tienilo, pirazinilo y quinolinilo, muy especiales el isoxazolilo, benzoisoxazolilo, tienilo y quinolinilo.

El término "oxo" indica un radical oxígeno divalente, p.ej. =O.

El término "grupo protector de amino" indica grupos que sirven para proteger un grupo amino contra reacciones indeseables durante los procedimientos de síntesis e incluye, pero no se limita a los grupos bencilo, benciloxicarbonilo (carbocenciloxi, CBZ), Fmoc (9-fluorenilmetiloxicarbonil), p-metoxibenciloxicarbonilo, p-nitrobenciloxicarbonilo, tert-butoxicarbonilo (Boc), trifluoroacetilo y similares. Otros ejemplos de estos grupos se encontrarán en T.W. Greene y P.G.M. Wuts, "Protective Groups in Organic Synthesis", 2ª ed., John Wiley & Sons, Inc., Nueva York, NY, 1991, capítulo 7; E. Haslam, "Protective Groups in Organic Chemistry", J.G.W. McOmie, coord., Plenum Press, Nueva York, NY, 1973, capítulo 5 y T.W. Greene, "Protective Groups in Organic Synthesis", John Wiley and Sons, Nueva York, NY, 1981. El término "grupo amino protegido" indica un grupo amino sustituido por uno de los grupos protectores de amino recién mencionados.

En detalle, la presente invención se refiere a compuestos de la fórmula (I)



en la que

X es O o S;

Y es -C(O)- o -S(O)<sub>2</sub>;

A es un enlace sencillo o un doble enlace, con la condición de que si X es S, entonces A sea un doble enlace;

R<sup>1</sup> es hidrógeno, alquilo C<sub>1-7</sub>, haloalquilo C<sub>1-7</sub>, alqueno C<sub>2-7</sub>, alquino C<sub>2-7</sub>, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo, arilo fusionado con un heterocicloalquilo, heteroarilo, -N(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>, dichos alquilo C<sub>1-7</sub>, haloalquilo C<sub>1-7</sub>, alqueno C<sub>2-7</sub>,

alquinilo C<sub>2-7</sub> están opcionalmente sustituidos de una a tres veces por sustituyentes elegidos con independencia entre el grupo formado por ciano, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo, arilo fusionado con un heterocicloalquilo, heteroarilo, -C(O)N(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>, -N(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>, -NH(CO)-alquilo C<sub>1-7</sub>, hidroxilo, alcoxi C<sub>1-7</sub>, haloalcoxi C<sub>1-7</sub>, oxo y -S(O)<sub>2</sub>R<sup>7</sup> y dichos cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo, arilo fusionado con un heterocicloalquilo y heteroarilo están opcionalmente sustituidos de una a tres veces por R<sup>4</sup> independientes;

R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup> son con independencia hidrógeno, halógeno, alquilo C<sub>1-7</sub>, haloalquilo C<sub>1-7</sub>, hidroxilo, alcoxi C<sub>1-7</sub> o haloalcoxi C<sub>1-7</sub>;

R<sup>4</sup> es halógeno, ciano, alquilo C<sub>1-7</sub>, haloalquilo C<sub>1-7</sub>, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo, heteroarilo, -C(O)N(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>, -N(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>, -NH(CO)-alquilo C<sub>1-7</sub>, hidroxilo, alcoxi C<sub>1-7</sub>, haloalcoxi C<sub>1-7</sub>, oxo, -S(O)<sub>2</sub>R<sup>7</sup> o alquilo C<sub>1-7</sub> sustituido de una a tres veces por sustituyentes elegidos con independencia entre el grupo formado por ciano, hidroxilo, alcoxi C<sub>1-7</sub> y haloalcoxi C<sub>1-7</sub>, dichos cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo y heteroarilo están opcionalmente sustituidos de una a tres veces por R<sup>5</sup> independientes;

R<sup>5</sup> es halógeno, ciano, alquilo C<sub>1-7</sub>, haloalquilo C<sub>1-7</sub>, hidroxilo, alcoxi C<sub>1-7</sub>, haloalcoxi C<sub>1-7</sub> u oxo;

R<sup>6</sup> es hidrógeno o alquilo C<sub>1-7</sub>;

R<sup>7</sup> es hidrógeno, alquilo C<sub>1-7</sub> o arilo, dicho arilo está opcionalmente sustituido de una a tres veces por R<sup>5</sup> independientes;

y las sales y ésteres farmacéuticamente aceptables de los mismos.

Son formas de ejecución especiales de la presente invención los compuestos de la fórmula (I), las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos y los ésteres farmacéuticamente aceptables de los mismos.

Se da por supuesto además que cualquier forma de ejecución relativa a cualquier resto específico X, Y, A R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup> o R<sup>7</sup> aquí descrito puede combinarse con cualquier otra forma de ejecución de otro resto X, Y, A R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup> o R<sup>7</sup> aquí descrito.

En particular, la presente invención se refiere a compuestos de la fórmula (I) en la que:

X es O o S;

Y es -C(O)- o -S(O)<sub>2</sub>-;

A es un enlace sencillo o un enlace doble, con la condición de que si X es S, entonces A sea un doble enlace;

R<sup>1</sup> es hidrógeno, alquilo C<sub>1-7</sub>, haloalquilo C<sub>1-7</sub>, alqueno C<sub>2-7</sub>, alquino C<sub>2-7</sub>, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo, heteroarilo, -N(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>, dichos alquilo C<sub>1-7</sub>, haloalquilo C<sub>1-7</sub>, alqueno C<sub>2-7</sub>, alquino C<sub>2-7</sub> están opcionalmente sustituidos de una a tres veces por sustituyentes elegidos con independencia entre el grupo formado por ciano, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo, heteroarilo, -C(O)N(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>, -N(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>, -NH(CO)-alquilo C<sub>1-7</sub>, hidroxilo, alcoxi C<sub>1-7</sub>, haloalcoxi C<sub>1-7</sub>, oxo y -S(O)<sub>2</sub>R<sup>7</sup> y dichos cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo y heteroarilo están opcionalmente sustituidos de una a tres veces por R<sup>4</sup> independientes;

R<sup>2</sup> y R<sup>3</sup> son con independencia hidrógeno, halógeno, alquilo C<sub>1-7</sub>, haloalquilo C<sub>1-7</sub>, hidroxilo, alcoxi C<sub>1-7</sub> o haloalcoxi C<sub>1-7</sub>;

R<sup>4</sup> es halógeno, ciano, alquilo C<sub>1-7</sub>, haloalquilo C<sub>1-7</sub>, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo, heteroarilo, -C(O)N(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>, -N(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>, -NH(CO)-alquilo C<sub>1-7</sub>, hidroxilo, alcoxi C<sub>1-7</sub>, haloalcoxi C<sub>1-7</sub>, oxo, -S(O)<sub>2</sub>R<sup>7</sup> o alquilo C<sub>1-7</sub> sustituido de una a tres veces por sustituyentes elegidos con independencia entre el grupo formado por ciano, hidroxilo, alcoxi C<sub>1-7</sub> y haloalcoxi C<sub>1-7</sub>, dichos cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo y heteroarilo están opcionalmente sustituidos de una a tres veces por R<sup>5</sup> independientes;

R<sup>5</sup> es halógeno, ciano, alquilo C<sub>1-7</sub>, haloalquilo C<sub>1-7</sub>, hidroxilo, alcoxi C<sub>1-7</sub>, haloalcoxi C<sub>1-7</sub> u oxo;

R<sup>6</sup> es hidrógeno o alquilo C<sub>1-7</sub>;

R<sup>7</sup> es hidrógeno, alquilo C<sub>1-7</sub> o arilo, dicho arilo está opcionalmente sustituido de una a tres veces por R<sup>5</sup> independientes;

y las sales y ésteres farmacéuticamente aceptables de los mismos.

En una forma particular de ejecución del compuesto de la fórmula (I), X es O.

En una forma particular de ejecución del compuesto de la fórmula (I), A es un enlace sencillo.

En una forma particular de ejecución del compuesto de la fórmula (I), A es un doble enlace.

En una forma particular de ejecución del compuesto de la fórmula (I), X es O y A es un enlace sencillo.

En una forma particular de ejecución del compuesto de la fórmula (I), X es O y A es un doble enlace.

En una forma particular de ejecución del compuesto de la fórmula (I), X es S y A es un doble enlace.

En una forma particular de ejecución del compuesto de la fórmula (I) y es -C(O)-.

En una forma particular de ejecución del compuesto de la fórmula (I), X es O, A es un enlace sencillo e Y es -C(O)-.

En una forma particular de ejecución del compuesto de la fórmula (I), X es O, A es un doble enlace e Y es -C(O)-.

65

- 5 En una forma particular de ejecución del compuesto de la fórmula (I),  $R^1$  es hidrógeno, alquilo  $C_{1-7}$ , haloalquilo  $C_{1-7}$ , alqueno  $C_{2-7}$ , alquino  $C_{2-7}$ , cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo, arilo fusionado con un heterocicloalquilo, heteroarilo,  $-N(R^6)_2$ , dichos alquilo  $C_{1-7}$  y haloalquilo  $C_{1-7}$ , están opcionalmente sustituidos de una a tres veces por sustituyentes elegidos con independencia entre el grupo formado por ciano, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo fusionado con un heterocicloalquilo, heteroarilo,  $-C(O)N(R^6)_2$ , hidroxilo, alcoxi  $C_{1-7}$ , haloalcoxi  $C_{1-7}$  y  $-S(O)_2R^7$  y dichos cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo y heteroarilo están opcionalmente sustituidos de una a tres veces por  $R^4$  independientes;
- 10 En una forma particular de ejecución del compuesto de la fórmula (I),  $R^1$  es alquilo  $C_{1-7}$ , haloalquilo  $C_{1-7}$ , cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo, heteroarilo,  $-N(R^6)_2$  o alquilo  $C_{1-7}$  sustituido de una a tres veces por sustituyentes elegidos con independencia entre el grupo formado por ciano, cicloalquilo, heterocicloalquilo, hidroxilo, alcoxi  $C_{1-7}$  y  $-S(O)_2R^7$ , dichos cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo y heteroarilo están opcionalmente sustituidos de una a tres veces por  $R^4$  independientes.
- 15 En una forma particular de ejecución del compuesto de la fórmula (I),  $R^1$  es  $-N(\text{metilo})_2$ .
- 20 En una forma particular de ejecución del compuesto de la fórmula (I),  $R^1$  es metilo; metilo sustituido por un sustituyente elegido entre el grupo formado por ciano, ciclopropilo, ciclobutilo, hidroxilo-ciclobutilo, metoxi-ciclopropilo, hidroxilo-ciclohexilo, metoxi-ciclohexilo, oxetanilo, tetrahidrofuranilo, hidroxilo-tetrahidrofuranilo, tetrahidropirano, dioxano, benzodioxolilo, metil-isoxazolilo, benzoisoxazolilo, hidroxilo, metoxi, etoxi y  $-S(O)_2\text{metilo}$ ; etilo; etilo sustituido por un sustituyente elegido entre el grupo formado por hidroxilo, metoxi y  $C(O)-N(\text{metil})_2$ ; n-propilo; n-propilo sustituido por metoxi; isopropilo; isopropilo sustituido por hidroxilo; n-butilo; n-butilo sustituido por hidroxilo; isobutilo; isobutilo sustituido por hidroxilo; tert-butilo; isopentilo; tert-pentilo; trifluor-metilo; trifluor-etilo; trifluor-etilo sustituido por hidroxilo; trifluor-n-propilo; trifluor-n-propilo sustituido por hidroxilo; (E)-butenilo; isobutenilo; propinilo; ciclopropilo; ciclopropilo sustituido por flúor; ciclopropilo sustituido por hidroxilo; ciclobutilo; ciclobutilo sustituido por hidroxilo; ciclohexilo; ciclohexilo sustituido por metilo y hidroxilo; tetrahidrofuranilo; tetrahidropirano; fenilo; fenilo sustituido por un sustituyente elegido entre el grupo formado por flúor, cloro, ciano, metilo, tert-butilo, tert-butoxi, piperidinilo, metil-piperazinilo, morfolinilo, dioxo-tiomorfolinilo, fenilo, pirrolilo, pirazolilo, metil-oxadiazolilo y piridinilo; benzodioxolilo; tienilo; tienilo sustituido por  $-S(O)_2\text{metilo}$ ; isoxazolilo; metil-isoxazolilo; piridinilo; metil-piridinilo; morfolinil-piridinilo; pirazinilo; morfolinil-pirazinilo; o quinolinilo.
- 25 ciclopropilo sustituido por flúor; ciclopropilo sustituido por hidroxilo; ciclobutilo; ciclobutilo sustituido por hidroxilo; ciclohexilo; ciclohexilo sustituido por metilo y hidroxilo; tetrahidrofuranilo; tetrahidropirano; fenilo; fenilo sustituido por un sustituyente elegido entre el grupo formado por flúor, cloro, ciano, metilo, tert-butilo, tert-butoxi, piperidinilo, metil-piperazinilo, morfolinilo, dioxo-tiomorfolinilo, fenilo, pirrolilo, pirazolilo, metil-oxadiazolilo y piridinilo; benzodioxolilo; tienilo; tienilo sustituido por  $-S(O)_2\text{metilo}$ ; isoxazolilo; metil-isoxazolilo; piridinilo; metil-piridinilo; morfolinil-piridinilo; pirazinilo; morfolinil-pirazinilo; o quinolinilo.
- 30 En una forma particular de ejecución del compuesto de la fórmula (I),  $R^1$  es metilo; metilo sustituido por un sustituyente elegido entre el grupo formado por ciano, ciclopropilo, ciclobutilo, metoxi-ciclopropilo, hidroxilo-ciclohexilo, metoxi-ciclohexilo, hidroxilo, metoxi, etoxi, oxetanilo, tetrahidrofuranilo, hidroxilo-tetrahidrofuranilo, tetrahidropirano, dioxano, metil-isoxazolilo, benzoisoxazolilo y  $-S(O)_2\text{metilo}$ ; etilo; etilo sustituido por un sustituyente elegido entre el grupo formado por flúor, hidroxilo y metoxi; isopropilo; isobutilo; tert-butilo; isopentilo, tert-pentilo; (E)-butenilo, propinilo, ciclopropilo; ciclopropilo sustituido por flúor; ciclopropilo sustituido por hidroxilo; ciclobutilo; ciclohexilo sustituido por metilo y hidroxilo; tetrahidrofuranilo; tetrahidropirano; fenilo; fenilo sustituido por un sustituyente elegido entre el grupo formado por flúor, cloro, trifluor-metilo, morfolinilo, piperidinilo y fenilo; tienilo, tienilo sustituido por metil-sulfonilo o quinolinilo.
- 35 En una forma particular de ejecución del compuesto de la fórmula (I),  $R^1$  es metilo; metilo sustituido por un sustituyente elegido entre el grupo formado por ciano, ciclopropilo, ciclobutilo, metoxi-ciclopropilo, hidroxilo-ciclohexilo, metoxi-ciclohexilo, hidroxilo, metoxi, oxetanilo, tetrahidrofuranilo, tetrahidropirano, dioxano y  $-S(O)_2\text{metilo}$ ; etilo; etilo sustituido por un sustituyente elegido entre el grupo formado por flúor, hidroxilo y metoxi; isopropilo; isobutilo; tert-pentilo; ciclopropilo; ciclobutilo; tetrahidrofuranilo; tetrahidropirano; fenilo; fenilo sustituido por un sustituyente elegido entre el grupo formado por flúor, morfolinilo y piperidinilo; o quinolinilo.
- 40 En una forma particular de ejecución del compuesto de la fórmula (I),  $R^1$  es metilo; metilo sustituido por un sustituyente elegido entre el grupo formado por ciano, ciclopropilo, ciclobutilo, metoxi-ciclopropilo, hidroxilo-ciclohexilo, metoxi-ciclohexilo, hidroxilo, metoxi, oxetanilo, tetrahidrofuranilo, tetrahidropirano, dioxano y  $-S(O)_2\text{metilo}$ ; etilo; etilo sustituido por un sustituyente elegido entre el grupo formado por flúor, hidroxilo y metoxi; isopropilo; isobutilo; tert-pentilo; ciclopropilo; ciclobutilo; tetrahidrofuranilo; tetrahidropirano; fenilo; fenilo sustituido por un sustituyente elegido entre el grupo formado por flúor, morfolinilo y piperidinilo; o quinolinilo.
- 45 En una forma particular de ejecución del compuesto de la fórmula (I),  $R^1$  es metilo; metilo sustituido por un sustituyente elegido entre el grupo formado por ciano, ciclopropilo, hidroxilo, dioxano y  $-S(O)_2\text{metilo}$ ; etilo; etilo sustituido por flúor; isopropilo, ciclopropilo; ciclobutilo; o tetrahidrofuranilo.
- 50 En una forma particular de ejecución del compuesto de la fórmula (I),  $R^2$  es hidrógeno.
- 55 En una forma particular de ejecución del compuesto de la fórmula (I),  $R^3$  es hidrógeno o metilo.
- En una forma particular de ejecución del compuesto de la fórmula (I),  $R^3$  es hidrógeno.
- 60 En una forma particular de ejecución del compuesto de la fórmula (I),  $R^4$  es halógeno, ciano, alquilo  $C_{1-7}$ , haloalquilo  $C_{1-7}$ , cicloalquilo, heterocicloalquilo, hidroxilo, alcoxi  $C_{1-7}$ , arilo, arilo fusionado con un heterocicloalquilo, heteroarilo o  $-S(O)_2R^7$ , dichos cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo, arilo fusionado con un heterocicloalquilo y heteroarilo están opcionalmente sustituidos de una a tres veces por  $R^5$  independientes.
- 65 En una forma particular de ejecución del compuesto de la fórmula (I),  $R^4$  es flúor, cloro, ciano, metilo, trifluor-metilo, tert-butilo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopropilo sustituido por metoxi, ciclohexilo sustituido por hidroxilo o metoxi, oxetanilo, tetrahidrofuranilo, tetrahidropirano, piperidinilo, piperazinilo, morfolinilo, tiomorfolinilo, tiomorfolinilo



sustituido por oxo, dioxanilo, fenilo, benzodioxolilo, pirrolilo, pirazolilo, oxadiazolilo, metil-oxadiazolilo, piridinilo, hidroxilo, metoxi, etoxi, tert-butoxi o -S(O)<sub>2</sub>-metilo.

5 En una forma particular de ejecución del compuesto de la fórmula (I), R<sup>4</sup> es flúor, ciano, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo sustituido por metoxi, ciclohexilo sustituido por hidroxilo o metoxi, oxetanilo, tetrahidrofuranilo, tetrahidropirranilo, morfolinilo, dioxanilo, hidroxilo, metoxi o -S(O)<sub>2</sub>-metilo.

En una forma particular de ejecución del compuesto de la fórmula (I), R<sup>4</sup> es flúor, morfolinilo, fenilo o -S(O)<sub>2</sub>-metilo.

10 En una forma particular de ejecución del compuesto de la fórmula (I), R<sup>4</sup> es flúor, ciano, ciclopropilo, dioxanilo, hidroxilo o -S(O)<sub>2</sub>-metilo.

15 En una forma particular de ejecución del compuesto de la fórmula (I), R<sup>5</sup> es halógeno, hidroxilo, alquilo C<sub>1-7</sub>, alcoxi C<sub>1-7</sub> u oxo.

En una forma particular de ejecución del compuesto de la fórmula (I), R<sup>5</sup> es flúor, hidroxilo, metilo, metoxi u oxo.

En una forma particular de ejecución del compuesto de la fórmula (I), R<sup>6</sup> es alquilo C<sub>1-7</sub>.

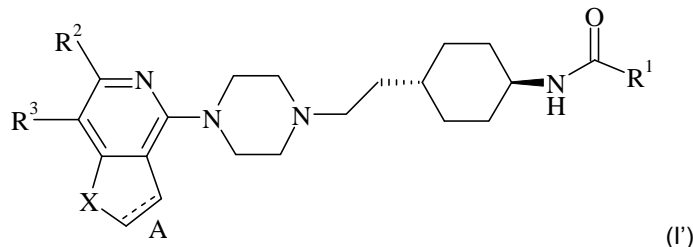
20 En una forma particular de ejecución del compuesto de la fórmula (I), R<sup>6</sup> es metilo.

En una forma particular de ejecución del compuesto de la fórmula (I), R<sup>7</sup> es alquilo C<sub>1-7</sub>.

25 En una forma particular de ejecución del compuesto de la fórmula (I), R<sup>7</sup> es metilo.

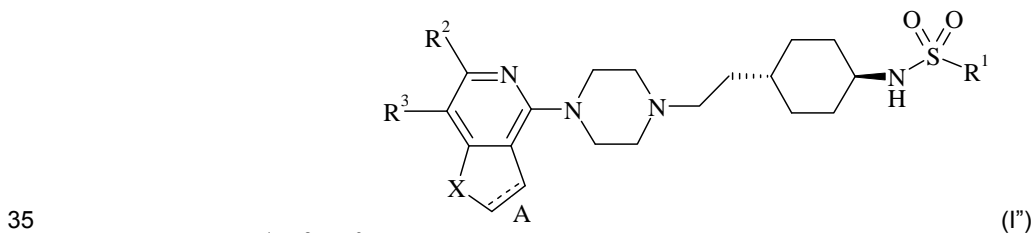
Una forma de ejecución particular de la presente invención se refiere a compuestos de la fórmula (I), en la que los dos sustituyentes opuestos al resto ciclohexilo central de la estructura molecular, el resto amidilo y el resto piperazinil-etilo, están orientados en una configuración trans.

30 Una forma especial de ejecución de la presente invención se refiere a compuestos de la fórmula (I')



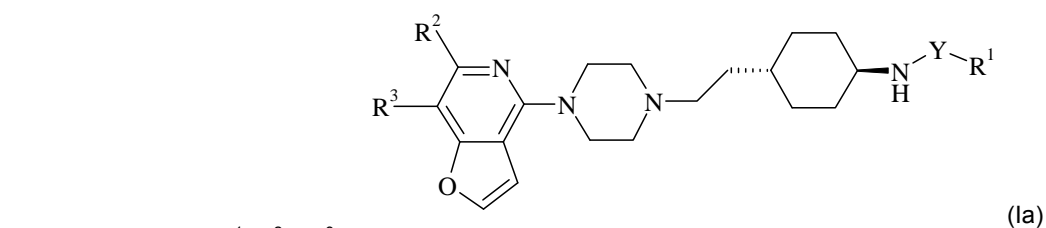
en la que X, A, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> y R<sup>3</sup> tienen los significados definidos previamente.

Una forma de ejecución especial de la presente invención se refiere a compuestos de la fórmula (I'')



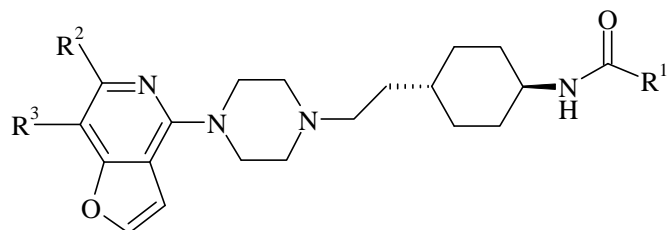
35 en la que X, A, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> y R<sup>3</sup> tienen los significados definidos previamente.

Una forma de ejecución especial de la presente invención se refiere a compuestos de la fórmula (Ia)



40 en la que Y, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> y R<sup>3</sup> tienen los significados definidos previamente.

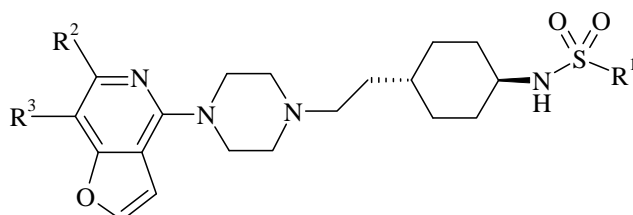
Una forma de ejecución especial de la presente invención se refiere a compuestos de la fórmula (Ia')



(Ia')

en la que R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> y R<sup>3</sup> tienen los significados definidos previamente.

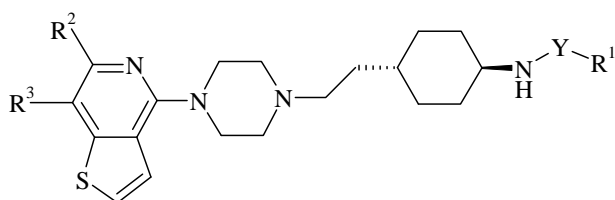
5 Una forma de ejecución especial de la presente invención se refiere a compuestos de la fórmula (Ia'')



(Ia'')

en la que R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> y R<sup>3</sup> tienen los significados definidos previamente.

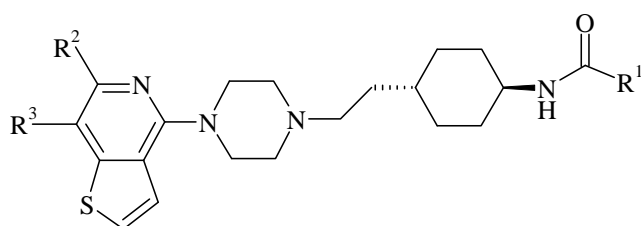
Una forma de ejecución especial de la presente invención se refiere a compuestos de la fórmula (Ib)



(Ib)

10 en la que Y, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> y R<sup>3</sup> tienen los significados definidos previamente.

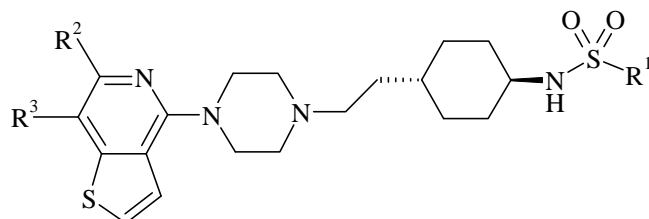
Una forma de ejecución especial de la presente invención se refiere a compuestos de la fórmula (Ib')



(Ib')

15 en la que R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> y R<sup>3</sup> tienen los significados definidos previamente.

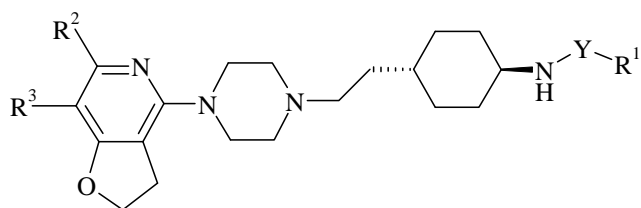
Una forma de ejecución especial de la presente invención se refiere a compuestos de la fórmula (Ib'')



(Ib'')

en la que R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> y R<sup>3</sup> tienen los significados definidos previamente.

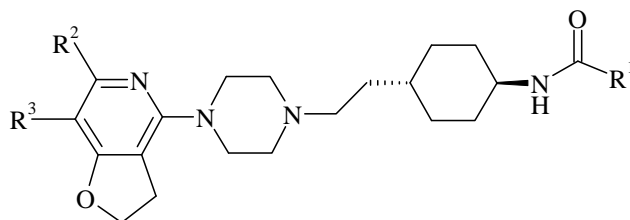
20 Una forma de ejecución especial de la presente invención se refiere a compuestos de la fórmula (Ic)



(Ic)

en la que Y, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> y R<sup>3</sup> tienen los significados definidos previamente.

Una forma de ejecución especial de la presente invención se refiere a compuestos de la fórmula (Ic')

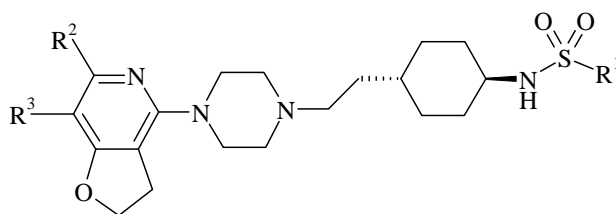


(Ic')

5

en la que R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> y R<sup>3</sup> tienen los significados definidos previamente.

Una forma de ejecución especial de la presente invención se refiere a compuestos de la fórmula (Ic'')



(Ic'')

10

en la que R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> y R<sup>3</sup> tienen los significados definidos previamente.

Una forma de ejecución especial de la presente invención se refiere a compuestos de la fórmula (I) que se describen en los ejemplos en su condición de compuestos individuales así como las sales farmacéuticamente aceptables y los ésteres farmacéuticamente aceptables de los mismos. Además, los sustituyentes que aparecen en los ejemplos específicos que se describen a continuación, constituyen a título individual formas de ejecución especiales separadas de la presente invención.

15

Los compuestos especiales de la fórmula (I) de la presente invención son los elegidos entre el grupo formado por:

20

- N-{trans-4-[2-(4-furo[3,2-c]piridin-4-il-piperazin-1-il)-etil]-ciclohexil}-acetamida;
- N-{trans-4-[2-(4-furo[3,2-c]piridin-4-il-piperazin-1-il)-etil]-ciclohexil}-2-(trans-3-metoxi-ciclopentil)-acetamida;
- N-{trans-4-[2-(4-furo[3,2-c]piridin-4-il-piperazin-1-il)-etil]-ciclohexil}-2-(trans-4-hidroxi-ciclohexil)-acetamida;
- N-{trans-4-[2-(4-furo[3,2-c]piridin-4-il-piperazin-1-il)-etil]-ciclohexil}-propionamida;
- N-{trans-4-[2-(4-furo[3,2-c]piridin-4-il-piperazin-1-il)-etil]-ciclohexil}-3-metoxi-propionamida;
- N-{trans-4-[2-(4-furo[3,2-c]piridin-4-il-piperazin-1-il)-etil]-ciclohexil}-3-hidroxi-propionamida;
- 25 N-{trans-4-[2-(4-furo[3,2-c]piridin-4-il-piperazin-1-il)-etil]-ciclohexil}-2-hidroxi-acetamida;
- N-{trans-4-[2-(4-furo[3,2-c]piridin-4-il-piperazin-1-il)-etil]-ciclohexil}-2-metoxi-acetamida;
- N-{trans-4-[2-(4-furo[3,2-c]piridin-4-il-piperazin-1-il)-etil]-ciclohexil}-2-(trans-4-metoxi-ciclohexil)-acetamida;
- N-{trans-4-[2-(4-furo[3,2-c]piridin-4-il-piperazin-1-il)-etil]-ciclohexil}-2-(tetrahydro-piran-4-il)-acetamida;
- {trans-4-[2-(4-furo[3,2-c]piridin-4-il-piperazin-1-il)-etil]-ciclohexil}-amida del ácido tetrahydro-pirano-4-carboxílico;
- 30 2-etoxi-N-{trans-4-[2-(4-furo[3,2-c]piridin-4-il-piperazin-1-il)-etil]-ciclohexil}-acetamida;
- {trans-4-[2-(4-furo[3,2-c]piridin-4-il-piperazin-1-il)-etil]-ciclohexil}-amida del ácido ciclopropanocarboxílico;
- N-{trans-4-[2-(4-furo[3,2-c]piridin-4-il-piperazin-1-il)-etil]-ciclohexil}-metanosulfonamida;
- N-{trans-4-[2-(4-tieno[3,2-c]piridin-4-il-piperazin-1-il)-etil]-ciclohexil}-acetamida;
- {trans-4-[2-(4-furo[3,2-c]piridin-4-il-piperazin-1-il)-etil]-ciclohexil}-amida del ácido etanosulfónico;
- 35 N'-(trans-4-[4-(furo[3,2-c]piridin-4-il)-piperazin-1-il]-etil)ciclohexil)-N,N-dimetilsulfamida;
- N-{trans-4-[2-(4-tieno[3,2-c]piridin-4-il-piperazin-1-il)-etil]-ciclohexil}-propionamida;
- 3-metoxi-N-{trans-4-[2-(4-tieno[3,2-c]piridin-4-il-piperazin-1-il)-etil]-ciclohexil}-propionamida;
- 2-(trans-4-metoxi-ciclohexil)-N-{trans-4-[2-(4-tieno[3,2-c]piridin-4-il-piperazin-1-il)-etil]-ciclohexil}-acetamida;
- 2-(trans-3-metoxi-ciclopentil)-N-{trans-4-[2-(4-tieno[3,2-c]piridin-4-il-piperazin-1-il)-etil]-ciclohexil}-acetamida;
- 40 2-metoxi-N-{trans-4-[2-(4-tieno[3,2-c]piridin-4-il-piperazin-1-il)-etil]-ciclohexil}-acetamida;
- 2-(tetrahydro-piran-4-il)-N-{trans-4-[2-(4-tieno[3,2-c]piridin-4-il-piperazin-1-il)-etil]-ciclohexil}-acetamida;
- {trans-4-[2-(4-tieno[3,2-c]piridin-4-il-piperazin-1-il)-etil]-ciclohexil}-amida del ácido tetrahydro-pirano-4-carboxílico;

- 2-((1R,3R)-3-metoxi-ciclopentil)-N-{trans-4-[2-(4-tieno[3,2-c]piridin-4-il)-piperazin-1-il]-etil}-ciclohexil}-acetamida;  
 2-((1S,3S)-3-metoxi-ciclopentil)-N-{trans-4-[2-(4-tieno[3,2-c]piridin-4-il)-piperazin-1-il]-etil}-ciclohexil}-acetamida;  
 2-hidroxi-N-{trans-4-[2-(4-tieno[3,2-c]piridin-4-il)-piperazin-1-il]-etil}-ciclohexil}-acetamida;  
 2-(trans-4-hidroxi-ciclohexil)-N-{trans-4-[2-(4-tieno[3,2-c]piridin-4-il)-piperazin-1-il]-etil}-ciclohexil}-acetamida;  
 5 {trans-4-[2-(4-furo[3,2-c]piridin-4-il)-piperazin-1-il]-etil}-ciclohexil}-amida del ácido quinolina-4-carboxílico;  
 N-{trans-4-[2-(4-tieno[3,2-c]piridin-4-il)-piperazin-1-il]-etil}-ciclohexil}-metanosulfonamida;  
 {trans-4-[2-(4-tieno[3,2-c]piridin-4-il)-piperazin-1-il]-etil}-ciclohexil}-amida del ácido etanosulfónico;  
 trans-N-(4-{2-[4-(2,3-dihidro-furo[3,2-c]piridin-4-il)-piperazin-1-il]-etil}-ciclohexil)-acetamida;  
 trans-N-(4-{2-[4-(2,3-dihidrofuro[3,2-c]piridin-4-il)-piperazin-1-il]-etil}-ciclohexil)-tetrahidro-2H-pirano-4-carboxamida;  
 10 trans-N-(4-{2-[4-(2,3-dihidrofuro[3,2-c]piridin-4-il)-piperazin-1-il]-etil}-ciclohexil)-2-(tetrahidro-2H-pirano-4-il)-acetamida;  
 trans-N-(4-{2-[4-(2,3-dihidrofuro[3,2-c]piridin-4-il)-piperazin-1-il]-etil}-ciclohexil)-3-metoxipropanamida;  
 trans-N-(4-{2-[4-(2,3-dihidrofuro[3,2-c]piridin-4-il)-piperazin-1-il]-etil}-ciclohexil)-propionamida;  
 trans-N-(4-{2-[4-(2,3-dihidrofuro[3,2-c]piridin-4-il)-piperazin-1-il]-etil}-ciclohexil)-2-(rac-1,4-dioxan-2-il)-acetamida;  
 trans-N-(4-{2-[4-(2,3-dihidrofuro[3,2-c]piridin-4-il)-piperazin-1-il]-etil}-ciclohexil)-2-metoxiacetamida;  
 15 trans-N-(4-{2-[4-(2,3-dihidrofuro[3,2-c]piridin-4-il)-piperazin-1-il]-etil}-ciclohexil)-metilsulfonil-acetamida;  
 trans-N-(4-{2-[4-(2,3-dihidrofuro[3,2-c]piridin-4-il)-piperazin-1-il]-etil}-ciclohexil)-hidroxiacetamida;  
 trans-N-(4-{2-[4-(2,3-dihidrofuro[3,2-c]piridin-4-il)-piperazin-1-il]-etil}-ciclohexil)-3-hidroxipropanamida;  
 trans-N-(4-{2-[4-(2,3-dihidrofuro[3,2-c]piridin-4-il)-piperazin-1-il]-etil}-ciclohexil)-rac-tetrahidrofurano-3-carboxamida;  
 trans-N-(4-{2-[4-(2,3-dihidrofuro[3,2-c]piridin-4-il)-piperazin-1-il]-etil}-ciclohexil)-rac-tetrahidrofurano-2-carboxamida;  
 20 trans-N-(4-{2-[4-(2,3-dihidro-furo[3,2-c]piridin-4-il)-piperazin-1-il]-etil}-ciclohexil)-benzamida;  
 trans-N-(4-{2-[4-(2,3-dihidro-furo[3,2-c]piridin-4-il)-piperazin-1-il]-etil}-ciclohexil)-4-fluor-benzamida;  
 trans-4-cloro-N-(4-{2-[4-(2,3-dihidro-furo[3,2-c]piridin-4-il)-piperazin-1-il]-etil}-ciclohexil)-benzamida;  
 trans-N-(4-{2-[4-(2,3-dihidro-furo[3,2-c]piridin-4-il)-piperazin-1-il]-etil}-ciclohexil)-4-trifluormetil-benzamida;  
 trans-N-(4-{2-[4-(2,3-dihidro-furo[3,2-c]piridin-4-il)-piperazin-1-il]-etil}-ciclohexil)-metanosulfonamida;  
 25 trans-(4-{2-[4-(2,3-dihidro-furo[3,2-c]piridin-4-il)-piperazin-1-il]-etil}-ciclohexil)-amida del ácido etanosulfónico;  
 trans-N-(4-{2-[4-(2,3-dihidro-furo[3,2-c]piridin-4-il)-piperazin-1-il]-etil}-ciclohexil)-4-fluor-bencenosulfonamida;  
 trans-2-ciclopropil-N-(4-{2-[4-(2,3-dihidro-furo[3,2-c]piridin-4-il)-piperazin-1-il]-etil}-ciclohexil)-acetamida;  
 trans-(4-{2-[4-(2,3-dihidro-furo[3,2-c]piridin-4-il)-piperazin-1-il]-etil}-ciclohexil)-amida del ácido ciclo-butanocarboxílico;  
 trans-(4-{2-[4-(2,3-dihidro-furo[3,2-c]piridin-4-il)-piperazin-1-il]-etil}-ciclohexil)-amida del ácido rac-tetrahidro-pirano-3-  
 30 carboxílico;  
 trans-(4-{2-[4-(2,3-dihidro-furo[3,2-c]piridin-4-il)-piperazin-1-il]-etil}-ciclohexil)-amida del ácido trans-4-hidroxi-4-metil-  
 ciclohexanocarboxílico;  
 trans-(4-{2-[4-(2,3-dihidro-furo[3,2-c]piridin-4-il)-piperazin-1-il]-etil}-ciclohexil)-amida del ácido cis-4-hidroxi-4-metil-  
 ciclohexanocarboxílico;  
 35 trans-N-(4-{2-[4-(2,3-dihidro-furo[3,2-c]piridin-4-il)-piperazin-1-il]-etil}-ciclohexil)-4-piperidin-1-il-benzamida;  
 trans-N-(4-{2-[4-(2,3-dihidro-furo[3,2-c]piridin-4-il)-piperazin-1-il]-etil}-ciclohexil)-4-morfolin-4-il-benzamida;  
 trans-(4-{2-[4-(2,3-dihidro-furo[3,2-c]piridin-4-il)-piperazin-1-il]-etil}-ciclohexil)-amida del ácido 1-hidroxi-  
 ciclopropanocarboxílico;  
 trans-2-ciano-N-(4-{2-[4-(2,3-dihidro-furo[3,2-c]piridin-4-il)-piperazin-1-il]-etil}-ciclohexil)-acetamida;  
 40 trans-N-(4-{2-[4-(2,3-dihidro-furo[3,2-c]piridin-4-il)-piperazin-1-il]-etil}-ciclohexil)-3,3,3-trifluor-propionamida;  
 trans-N-(4-{2-[4-(2,3-dihidro-furo[3,2-c]piridin-4-il)-piperazin-1-il]-etil}-ciclohexil)-2-(R)-[1,4]dioxan-2-il-acetamida;  
 trans-(4-{2-[4-(2,3-dihidro-furo[3,2-c]piridin-4-il)-piperazin-1-il]-etil}-ciclohexil)-amida del ácido quinolina-4-carboxílico;  
 trans-(4-{2-[4-(2,3-dihidro-furo[3,2-c]piridin-4-il)-piperazin-1-il]-etil}-ciclohexil)-amida del ácido  
 ciclopropanocarboxílico;  
 45 trans-N-(4-{2-[4-(2,3-dihidro-furo[3,2-c]piridin-4-il)-piperazin-1-il]-etil}-ciclohexil)-2-rac-(tetrahidro-furan-2-il)-  
 acetamida;  
 trans-N-(4-{2-[4-(2,3-dihidro-furo[3,2-c]piridin-4-il)-piperazin-1-il]-etil}-ciclohexil)-2-trans-(4-metoxi-ciclo-hexil)-  
 acetamida;  
 N'-trans-(4-{2-[4-(2,3-dihidro-furo[3,2-c]piridin-4-il)-piperazin-1-il]-etil}-ciclohexil)-N,N-dimetil-sulfamida;  
 50 trans-N-(4-{2-[4-(2,3-dihidro-furo[3,2-c]piridin-4-il)-piperazin-1-il]-etil}-ciclohexil)-2-(S)-[1,4]dioxan-2-il-acetamida;  
 trans-N-(4-{2-[4-(2,3-dihidro-furo[3,2-c]piridin-4-il)-piperazin-1-il]-etil}-ciclohexil)-2-(R)-(tetrahidro-furan-2-il)-  
 acetamida;  
 trans-N-(4-{2-[4-(2,3-dihidro-furo[3,2-c]piridin-4-il)-piperazin-1-il]-etil}-ciclohexil)-2-(S)-(tetrahidro-furan-2-il)-  
 acetamida;  
 55 trans-N-(4-{2-[4-(2,3-dihidro-furo[3,2-c]piridin-4-il)-piperazin-1-il]-etil}-ciclohexil)-2,2-dimetil-propionamida;  
 trans-N-(4-{2-[4-(2,3-dihidro-furo[3,2-c]piridin-4-il)-piperazin-1-il]-etil}-ciclohexil)-3-metil-butiramida;  
 trans-N-(4-{2-[4-(2,3-dihidro-furo[3,2-c]piridin-4-il)-piperazin-1-il]-etil}-ciclohexil)-3,3-dimetil-butiramida;  
 trans-2-ciclobutil-N-(4-{2-[4-(2,3-dihidro-furo[3,2-c]piridin-4-il)-piperazin-1-il]-etil}-ciclohexil)-acetamida;  
 (4-{2-[4-(2,3-dihidro-furo[3,2-c]piridin-4-il)-piperazin-1-il]-etil}-ciclohexil)-amida del ácido trans-2,2-difluor-  
 60 ciclopropanocarboxílico;  
 trans-N-(4-{2-[4-(2,3-dihidro-furo[3,2-c]piridin-4-il)-piperazin-1-il]-etil}-ciclohexil)-isobutiramida;  
 trans-N-(4-{2-[4-(2,3-dihidro-furo[3,2-c]piridin-4-il)-piperazin-1-il]-etil}-ciclohexil)-rac-2-metil-butiramida;  
 trans-N-(4-{2-[4-(2,3-dihidro-furo[3,2-c]piridin-4-il)-piperazin-1-il]-etil}-ciclohexil)-2-oxetan-3-il-acetamida;  
 trans-3-(4-{2-[4-(2,3-dihidro-furo[3,2-c]piridin-4-il)-piperazin-1-il]-etil}-ciclohexil)-1,1-dimetil-urea;  
 65 trans-N-(4-{2-[4-(2,3-dihidro-furo[3,2-c]piridin-4-il)-piperazin-1-il]-etil}-ciclohexil)-2,2,2-trifluor-acetamida;  
 trans-(4-{2-[4-(2,3-dihidro-furo[3,2-c]piridin-4-il)-piperazin-1-il]-etil}-ciclohexil)-amida del ácido 3-metil-but-2-enoico;

- trans-(4-{2-[4-(2,3-dihidro-furo[3,2-c]piridin-4-il)-piperazin-1-il]-etil}-ciclohexil)-amida del ácido (E)-pent-3-enoico;  
trans-(4-{2-[4-(2,3-dihidro-furo[3,2-c]piridin-4-il)-piperazin-1-il]-etil}-ciclohexil)-amida del ácido but-2-inoico;  
trans-N-(4-{2-[4-(2,3-dihidro-furo[3,2-c]piridin-4-il)-piperazin-1-il]-etil}-ciclohexil)-formamida;  
5 trans-N-(4-{2-[4-(2,3-dihidro-furo[3,2-c]piridin-4-il)-piperazin-1-il]-etil}-ciclohexil)-2-(3-metil-isoxazol-5-il)-acetamida;  
trans-(4-{2-[4-(2,3-dihidro-furo[3,2-c]piridin-4-il)-piperazin-1-il]-etil}-ciclohexil)-amida del ácido 3-metil-isoxazol-5-carboxílico;  
trans-N-(4-{2-[4-(2,3-dihidro-furo[3,2-c]piridin-4-il)-piperazin-1-il]-etil}-ciclohexil)-N',N'-dimetil-succinamida;  
trans-N-(4-{2-[4-(2,3-dihidro-furo[3,2-c]piridin-4-il)-piperazin-1-il]-etil}-ciclohexil)-3-hidroxi-3-metil-butiramida;  
10 trans-(R)-N-(4-{2-[4-(2,3-dihidro-furo[3,2-c]piridin-4-il)-piperazin-1-il]-etil}-ciclohexil)-4,4,4-trifluor-3-hidroxi-butiramida;  
trans-(4-{2-[4-(2,3-dihidro-furo[3,2-c]piridin-4-il)-piperazin-1-il]-etil}-ciclohexil)-amida del ácido (S)-3-hidroxi-pentanoico;  
trans-N-(4-{2-[4-(2,3-dihidro-furo[3,2-c]piridin-4-il)-piperazin-1-il]-etil}-ciclohexil)-2-((1S,3S)-3-metoxi-ciclopentil)-acetamida;  
15 trans-N-(4-{2-[4-(2,3-dihidro-furo[3,2-c]piridin-4-il)-piperazin-1-il]-etil}-ciclohexil)-2-((S)-4-hidroxi-tetrahidro-furan-2-il)-acetamida;  
trans-N-(4-{2-[4-(2,3-dihidro-furo[3,2-c]piridin-4-il)-piperazin-1-il]-etil}-ciclohexil)-butiramida;  
trans-(4-{2-[4-(2,3-dihidro-furo[3,2-c]piridin-4-il)-piperazin-1-il]-etil}-ciclohexil)-amida del ácido 4-metil-pentanoico;  
trans-(4-{2-[4-(2,3-dihidro-furo[3,2-c]piridin-4-il)-piperazin-1-il]-etil}-ciclohexil)-amida del ácido pentanoico;  
20 trans-N-(4-{2-[4-(2,3-dihidro-furo[3,2-c]piridin-4-il)-piperazin-1-il]-etil}-ciclohexil)-4,4,4-trifluor-butiramida;  
trans-N-(4-{2-[4-(6-metil-furo[3,2-c]piridin-4-il)-piperazin-1-il]-etil}-ciclohexil)-acetamida;  
(4-{2-[4-(6-metil-furo[3,2-c]piridin-4-il)-piperazin-1-il]-etil}-ciclohexil)-amida del ácido trans-tetrahidro-pirano-4-carboxílico;  
trans-N-(4-{2-[4-(6-metil-furo[3,2-c]piridin-4-il)-piperazin-1-il]-etil}-ciclohexil)-2-(tetrahidro-piran-4-il)-acetamida;  
25 trans-3-metoxi-N-(4-{2-[4-(6-metil-furo[3,2-c]piridin-4-il)-piperazin-1-il]-etil}-ciclohexil)-propionamida;  
trans-N-(4-{2-[4-(6-metil-2,3-dihidro-furo[3,2-c]piridin-4-il)-piperazin-1-il]-etil}-ciclohexil)-acetamida  
trans-(4-{2-[4-(6-metil-2,3-dihidro-furo[3,2-c]piridin-4-il)-piperazin-1-il]-etil}-ciclohexil)-amida del ácido tetrahidro-pirano-4-carboxílico;  
trans-N-(4-{2-[4-(6-metil-2,3-dihidro-furo[3,2-c]piridin-4-il)-piperazin-1-il]-etil}-ciclohexil)-2-(tetrahidro-piran-4-il)-acetamida;  
30 trans-3-metoxi-N-(4-{2-[4-(6-metil-2,3-dihidro-furo[3,2-c]piridin-4-il)-piperazin-1-il]-etil}-ciclohexil)-propionamida;  
trans-N-(4-{2-[4-(7-metil-furo[3,2-c]piridin-4-il)-piperazin-1-il]-etil}-ciclohexil)-acetamida;  
(4-{2-[4-(7-metil-furo[3,2-c]piridin-4-il)-piperazin-1-il]-etil}-ciclohexil)-amida del ácido trans-tetrahidro-pirano-4-carboxílico;  
trans-N-(4-{2-[4-(7-metil-furo[3,2-c]piridin-4-il)-piperazin-1-il]-etil}-ciclohexil)-2-(tetrahidro-piran-4-il)-acetamida;  
35 trans-3-metoxi-N-(4-{2-[4-(7-metil-furo[3,2-c]piridin-4-il)-piperazin-1-il]-etil}-ciclohexil)-propionamida;  
trans-N-(4-{2-[4-(7-metil-2,3-dihidro-furo[3,2-c]piridin-4-il)-piperazin-1-il]-etil}-ciclohexil)-acetamida;  
trans-(4-{2-[4-(7-metil-2,3-dihidro-furo[3,2-c]piridin-4-il)-piperazin-1-il]-etil}-ciclohexil)-amida del ácido tetrahidro-pirano-4-carboxílico;  
trans-N-(4-{2-[4-(7-metil-2,3-dihidro-furo[3,2-c]piridin-4-il)-piperazin-1-il]-etil}-ciclohexil)-2-(tetrahidro-piran-4-il)-acetamida;  
40 trans-3-metoxi-N-(4-{2-[4-(7-metil-2,3-dihidro-furo[3,2-c]piridin-4-il)-piperazin-1-il]-etil}-ciclohexil)-propionamida;  
trans-(RS)-N-(4-{2-[4-(2,3-dihidro-furo[3,2-c]piridin-4-il)-piperazin-1-il]-etil}-ciclohexil)-3,3,3-trifluor-2-hidroxi-propionamida;  
trans-N-(4-{2-[4-(2,3-dihidro-furo[3,2-c]piridin-4-il)-piperazin-1-il]-etil}-ciclohexil)-3,3-dimetoxi-propionamida;  
45 trans-N-(4-{2-[4-(2,3-dihidro-furo[3,2-c]piridin-4-il)-piperazin-1-il]-etil}-ciclohexil)-4,4-dimetoxi-butiramida;  
trans-(4-{2-[4-(2,3-dihidro-furo[3,2-c]piridin-4-il)-piperazin-1-il]-etil}-ciclohexil)-amida del ácido 5-metanosulfonil-tiofeno-2-carboxílico;  
trans-N-(4-{2-[4-(2,3-dihidro-furo[3,2-c]piridin-4-il)-piperazin-1-il]-etil}-ciclohexil)-6-metil-nicotinamida;  
trans-4-ciano-N-(4-{2-[4-(2,3-dihidro-furo[3,2-c]piridin-4-il)-piperazin-1-il]-etil}-ciclohexil)-benzamida;  
50 trans-N-(4-{2-[4-(2,3-dihidro-furo[3,2-c]piridin-4-il)-piperazin-1-il]-etil}-ciclohexil)-4-(4-metil-piperazin-1-il)-benzamida;  
trans-N-(4-{2-[4-(2,3-dihidro-furo[3,2-c]piridin-4-il)-piperazin-1-il]-etil}-ciclohexil)-6-morfolin-4-il-nicotinamida;  
trans-N-(4-{2-[4-(2,3-dihidro-furo[3,2-c]piridin-4-il)-piperazin-1-il]-etil}-ciclohexil)-4-piridin-3-il-benzamida;  
trans-(4-{2-[4-(2,3-dihidro-furo[3,2-c]piridin-4-il)-piperazin-1-il]-etil}-ciclohexil)-amida del ácido benzo[1,3]dioxol-5-carboxílico;  
55 trans-2-benzo[1,3]dioxol-5-il-N-(4-{2-[4-(2,3-dihidro-furo[3,2-c]piridin-4-il)-piperazin-1-il]-etil}-ciclohexil)-acetamida;  
trans-(4-{2-[4-(2,3-dihidro-furo[3,2-c]piridin-4-il)-piperazin-1-il]-etil}-ciclohexil)-amida del ácido 1-hidroxi-ciclobutanocarboxílico;  
trans-N-(4-{2-[4-(2,3-dihidro-furo[3,2-c]piridin-4-il)-piperazin-1-il]-etil}-ciclohexil)-2-hidroxi-2-metil-propionamida;  
trans-N-(4-{2-[4-(2,3-dihidro-furo[3,2-c]piridin-4-il)-piperazin-1-il]-etil}-ciclohexil)-4-(1,1-dioxo-1λ6-tiomorfolin-4-il)-benzamida;  
60 trans-N-(4-{2-[4-(2,3-dihidro-furo[3,2-c]piridin-4-il)-piperazin-1-il]-etil}-ciclohexil)-4-pirazol-1-il-benzamida;  
trans-N-(4-{2-[4-(2,3-dihidro-furo[3,2-c]piridin-4-il)-piperazin-1-il]-etil}-ciclohexil)-3-(5-metil-[1,2,4]oxa-diazol-3-il)-benzamida;  
trans-(4-{2-[4-(2,3-dihidro-furo[3,2-c]piridin-4-il)-piperazin-1-il]-etil}-ciclohexil)-amida del ácido quinolina-6-carboxílico;  
65 trans-2-benzo[d]isoxazol-3-il-N-(4-{2-[4-(2,3-dihidro-furo[3,2-c]piridin-4-il)-piperazin-1-il]-etil}-ciclohexil)-acetamida;  
trans-(4-{2-[4-(2,3-dihidro-furo[3,2-c]piridin-4-il)-piperazin-1-il]-etil}-ciclohexil)-amida del ácido 5-morfolin-4-il-pirazina-

2-carboxílico;

trans-4-tert-butil-N-(4-{2-[4-(2,3-dihidro-furo[3,2-c]piridin-4-il)-piperazin-1-il]-etil}-ciclohexil)-benzamida;  
 trans-2,4-dicloro-N-(4-{2-[4-(2,3-dihidro-furo[3,2-c]piridin-4-il)-piperazin-1-il]-etil}-ciclohexil)-benzamida;  
 trans-N-(4-{2-[4-(2,3-dihidro-furo[3,2-c]piridin-4-il)-piperazin-1-il]-etil}-ciclohexil)-4-pirrol-1-il-benzamida;  
 5 trans-(4-{2-[4-(2,3-dihidro-furo[3,2-c]piridin-4-il)-piperazin-1-il]-etil}-ciclohexil)-amida del ácido bifeniil-4-carboxílico;  
 trans-(R)-N-(4-{2-[4-(2,3-dihidro-furo[3,2-c]piridin-4-il)-piperazin-1-il]-etil}-ciclohexil)-2-metoxi-propionamida;  
 trans-4-tert-butoxi-N-(4-{2-[4-(2,3-dihidro-furo[3,2-c]piridin-4-il)-piperazin-1-il]-etil}-ciclohexil)-benzamida;  
 trans-(S)-N-(4-{2-[4-(2,3-dihidro-furo[3,2-c]piridin-4-il)-piperazin-1-il]-etil}-ciclohexil)-2-metoxi-propionamida;  
 trans-N-(4-{2-[4-(2,3-dihidro-furo[3,2-c]piridin-4-il)-piperazin-1-il]-etil}-ciclohexil)-bencenosulfonamida;  
 10 trans-N-(4-{2-[4-(2,3-dihidro-furo[3,2-c]piridin-4-il)-piperazin-1-il]-etil}-ciclohexil)-3-metoxi-butiramida;  
 trans-(4-{2-[4-(2,3-dihidro-furo[3,2-c]piridin-4-il)-piperazin-1-il]-etil}-ciclohexil)-amida del ácido (R)-3-hidroxi-pentanoico;  
 trans-N-(4-{2-[4-(2,3-dihidro-furo[3,2-c]piridin-4-il)-piperazin-1-il]-etil}-ciclohexil)-2-(1-hidroxi-ciclobutil)-acetamida; y  
 las sales y ésteres farmacéuticamente aceptables de los mismos.

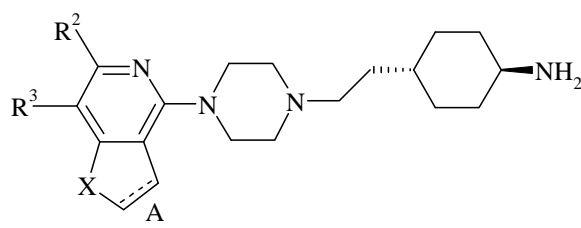
15 Los compuestos especiales de la fórmula (I) de la presente invención son los elegidos entre el grupo formado por:  
 N-{trans-4-[2-(4-furo[3,2-c]piridin-4-il)-piperazin-1-il]-etil}-ciclohexil}-acetamida;  
 N-{trans-4-[2-(4-furo[3,2-c]piridin-4-il)-piperazin-1-il]-etil}-ciclohexil}-propionamida;  
 N-{trans-4-[2-(4-furo[3,2-c]piridin-4-il)-piperazin-1-il]-etil}-ciclohexil}-3-hidroxi-propionamida;  
 20 N-{trans-4-[2-(4-tieno[3,2-c]piridin-4-il)-piperazin-1-il]-etil}-ciclohexil}-acetamida;  
 N-{trans-4-[2-(4-tieno[3,2-c]piridin-4-il)-piperazin-1-il]-etil}-ciclohexil}-propionamida;  
 3-metoxi-N-(trans-4-[2-(4-tieno[3,2-c]piridin-4-il)-piperazin-1-il]-etil)-ciclohexil}-propionamida;  
 2-(trans-4-metoxi-ciclohexil)-N-(trans-4-[2-(4-tieno[3,2-c]piridin-4-il)-piperazin-1-il]-etil)-ciclohexil}-acetamida;  
 2-metoxi-N-(trans-4-[2-(4-tieno[3,2-c]piridin-4-il)-piperazin-1-il]-etil)-ciclohexil}-acetamida;  
 25 2-(tetrahidro-piran-4-il)-N-(trans-4-[2-(4-tieno[3,2-c]piridin-4-il)-piperazin-1-il]-etil)-ciclohexil}-acetamida;  
 {trans-4-[2-(4-tieno[3,2-c]piridin-4-il)-piperazin-1-il]-etil}-ciclohexil}-amida del ácido tetrahidro-pirano-4-carboxílico;  
 2-((1R,3R)-3-metoxi-ciclopentil)-N-(trans-4-[2-(4-tieno[3,2-c]piridin-4-il)-piperazin-1-il]-etil)-ciclohexil}-acetamida;  
 2-((1S,3S)-3-metoxi-ciclopentil)-N-(trans-4-[2-(4-tieno[3,2-c]piridin-4-il)-piperazin-1-il]-etil)-ciclohexil}-acetamida;  
 2-hidroxi-N-(trans-4-[2-(4-tieno[3,2-c]piridin-4-il)-piperazin-1-il]-etil)-ciclohexil}-acetamida;  
 30 2-(trans-4-hidroxi-ciclohexil)-N-(trans-4-[2-(4-tieno[3,2-c]piridin-4-il)-piperazin-1-il]-etil)-ciclohexil}-acetamida;  
 N-(trans-4-[2-(4-tieno[3,2-c]piridin-4-il)-piperazin-1-il]-etil)-ciclohexil}-metanosulfonamida;  
 {trans-4-[2-(4-tieno[3,2-c]piridin-4-il)-piperazin-1-il]-etil}-ciclohexil}-amida del ácido etanosulfónico;  
 trans-N-(4-{2-[4-(2,3-dihidro-furo[3,2-c]piridin-4-il)-piperazin-1-il]-etil}-ciclohexil)-acetamida;  
 trans-N-(4-{2-[4-(2,3-dihidro-furo[3,2-c]piridin-4-il)-piperazin-1-il]-etil}-ciclohexil)-2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-acetamida;  
 35 trans-N-(4-{2-[4-(2,3-dihidro-furo[3,2-c]piridin-4-il)-piperazin-1-il]-etil}-ciclohexil)-3-metoxipropanamida;  
 trans-N-(4-{2-[4-(2,3-dihidro-furo[3,2-c]piridin-4-il)-piperazin-1-il]-etil}-ciclohexil)-propionamida;  
 trans-N-(4-{2-[4-(2,3-dihidro-furo[3,2-c]piridin-4-il)-piperazin-1-il]-etil}-ciclohexil)-2-(rac-1,4-dioxan-2-il)-acetamida;  
 trans-N-(4-{2-[4-(2,3-dihidro-furo[3,2-c]piridin-4-il)-piperazin-1-il]-etil}-ciclohexil)-metilsulfonil-acetamida;  
 trans-N-(4-{2-[4-(2,3-dihidro-furo[3,2-c]piridin-4-il)-piperazin-1-il]-etil}-ciclohexil)-hidroxiacetamida;  
 40 trans-N-(4-{2-[4-(2,3-dihidro-furo[3,2-c]piridin-4-il)-piperazin-1-il]-etil}-ciclohexil)-rac-tetrahidrofurano-3-carboxamida;  
 trans-N-(4-{2-[4-(2,3-dihidro-furo[3,2-c]piridin-4-il)-piperazin-1-il]-etil}-ciclohexil)-benzamida;  
 trans-N-(4-{2-[4-(2,3-dihidro-furo[3,2-c]piridin-4-il)-piperazin-1-il]-etil}-ciclohexil)-4-fluor-benzamida;  
 trans-2-ciclopropil-N-(4-{2-[4-(2,3-dihidro-furo[3,2-c]piridin-4-il)-piperazin-1-il]-etil}-ciclohexil)-acetamida;  
 45 trans-(4-{2-[4-(2,3-dihidro-furo[3,2-c]piridin-4-il)-piperazin-1-il]-etil}-ciclohexil)-amida del ácido ciclobutanocarboxílico;  
 trans-N-(4-{2-[4-(2,3-dihidro-furo[3,2-c]piridin-4-il)-piperazin-1-il]-etil}-ciclohexil)-4-morfolin-4-il-benzamida;  
 trans-2-ciano-N-(4-{2-[4-(2,3-dihidro-furo[3,2-c]piridin-4-il)-piperazin-1-il]-etil}-ciclohexil)-acetamida;  
 trans-N-(4-{2-[4-(2,3-dihidro-furo[3,2-c]piridin-4-il)-piperazin-1-il]-etil}-ciclohexil)-3,3,3-trifluor-propionamida;  
 trans-N-(4-{2-[4-(2,3-dihidro-furo[3,2-c]piridin-4-il)-piperazin-1-il]-etil}-ciclohexil)-2-(R)-[1,4]dioxan-2-il-acetamida;  
 50 trans-(4-{2-[4-(2,3-dihidro-furo[3,2-c]piridin-4-il)-piperazin-1-il]-etil}-ciclohexil)-amida del ácido quinolina-4-carboxílico;  
 trans-(4-{2-[4-(2,3-dihidro-furo[3,2-c]piridin-4-il)-piperazin-1-il]-etil}-ciclohexil)-amida del ácido  
 ciclopropanocarboxílico;  
 trans-N-(4-{2-[4-(2,3-dihidro-furo[3,2-c]piridin-4-il)-piperazin-1-il]-etil}-ciclohexil)-2-trans-(4-metoxi-ciclo-hexil)-  
 acetamida;  
 55 trans-N-(4-{2-[4-(2,3-dihidro-furo[3,2-c]piridin-4-il)-piperazin-1-il]-etil}-ciclohexil)-2-(S)-[1,4]dioxan-2-il-acetamida;  
 trans-N-(4-{2-[4-(2,3-dihidro-furo[3,2-c]piridin-4-il)-piperazin-1-il]-etil}-ciclohexil)-2-(S)-(tetrahidro-furan-2-il)-  
 acetamida;  
 trans-N-(4-{2-[4-(2,3-dihidro-furo[3,2-c]piridin-4-il)-piperazin-1-il]-etil}-ciclohexil)-3-metil-butiramida;  
 trans-N-(4-{2-[4-(2,3-dihidro-furo[3,2-c]piridin-4-il)-piperazin-1-il]-etil}-ciclohexil)-3,3-dimetil-butiramida;  
 60 trans-2-ciclobutil-N-(4-{2-[4-(2,3-dihidro-furo[3,2-c]piridin-4-il)-piperazin-1-il]-etil}-ciclohexil)-acetamida;  
 trans-N-(4-{2-[4-(2,3-dihidro-furo[3,2-c]piridin-4-il)-piperazin-1-il]-etil}-ciclohexil)-isobutiramida;  
 trans-N-(4-{2-[4-(2,3-dihidro-furo[3,2-c]piridin-4-il)-piperazin-1-il]-etil}-ciclohexil)-rac-2-metil-butiramida;  
 trans-N-(4-{2-[4-(2,3-dihidro-furo[3,2-c]piridin-4-il)-piperazin-1-il]-etil}-ciclohexil)-2-oxetan-3-il-acetamida;  
 trans-(4-{2-[4-(2,3-dihidro-furo[3,2-c]piridin-4-il)-piperazin-1-il]-etil}-ciclohexil)-amida del ácido (E)-pent-3-enoico;  
 65 trans-(4-{2-[4-(2,3-dihidro-furo[3,2-c]piridin-4-il)-piperazin-1-il]-etil}-ciclohexil)-amida del ácido but-2-inoico;  
 trans-N-(4-{2-[4-(2,3-dihidro-furo[3,2-c]piridin-4-il)-piperazin-1-il]-etil}-ciclohexil)-2-(3-metil-isoxazol-5-il)-acetamida;

trans-N-(4-{2-[4-(2,3-dihidro-furo[3,2-c]piridin-4-il)-piperazin-1-il]-etil}-ciclohexil)-3-hidroxi-3-metil-butiramida;  
 trans-N-(4-{2-[4-(2,3-dihidro-furo[3,2-c]piridin-4-il)-piperazin-1-il]-etil}-ciclohexil)-2-((1S,3S)-3-metoxi-ciclo-pentil)-  
 acetamida;  
 5 trans-N-(4-{2-[4-(2,3-dihidro-furo[3,2-c]piridin-4-il)-piperazin-1-il]-etil}-ciclohexil)-2-((S)-4-hidroxi-tetrahidro-furan-2-il)-  
 acetamida;  
 trans-N-(4-{2-[4-(2,3-dihidro-furo[3,2-c]piridin-4-il)-piperazin-1-il]-etil}-ciclohexil)-butiramida;  
 trans-(4-{2-[4-(2,3-dihidro-furo[3,2-c]piridin-4-il)-piperazin-1-il]-etil}-ciclohexil)-amida del ácido 4-metil-pentanoico;  
 trans-(4-{2-[4-(2,3-dihidro-furo[3,2-c]piridin-4-il)-piperazin-1-il]-etil}-ciclohexil)-amida del ácido pentanoico;  
 10 trans-N-(4-{2-[4-(7-metil-furo[3,2-c]piridin-4-il)-piperazin-1-il]-etil}-ciclohexil)-acetamida;  
 trans-N-(4-{2-[4-(2,3-dihidro-furo[3,2-c]piridin-4-il)-piperazin-1-il]-etil}-ciclohexil)-3,3-dimetoxi-propionamida;  
 trans-(4-{2-[4-(2,3-dihidro-furo[3,2-c]piridin-4-il)-piperazin-1-il]-etil}-ciclohexil)-amida del ácido 5-metano-sulfonil-  
 tiofeno-2-carboxílico;  
 trans-(4-{2-[4-(2,3-dihidro-furo[3,2-c]piridin-4-il)-piperazin-1-il]-etil}-ciclohexil)-amida del ácido benzo-[1,3]dioxol-5-  
 carboxílico;  
 15 trans-(4-{2-[4-(2,3-dihidro-furo[3,2-c]piridin-4-il)-piperazin-1-il]-etil}-ciclohexil)-amida del ácido quinolina-6-carboxílico;  
 trans-2-benzo[d]isoxazol-3-il-N-(4-{2-[4-(2,3-dihidro-furo[3,2-c]piridin-4-il)-piperazin-1-il]-etil}-ciclohexil)-acetamida;  
 trans-(4-{2-[4-(2,3-dihidro-furo[3,2-c]piridin-4-il)-piperazin-1-il]-etil}-ciclohexil)-amida del ácido bifenil-4-carboxílico; y  
 las sales y ésteres farmacéuticamente aceptables de los mismos.

20 Son compuestos especiales de la fórmula (I) de la presente invención los elegidos entre el grupo formado por:  
 trans-N-(4-{2-[4-(2,3-dihidro-furo[3,2-c]piridin-4-il)-piperazin-1-il]-etil}-ciclohexil)-acetamida;  
 trans-N-(4-{2-[4-(2,3-dihidrofuro[3,2-c]piridin-4-il)-piperazin-1-il]-etil}-ciclohexil)-propionamida;  
 trans-N-(4-{2-[4-(2,3-dihidrofuro[3,2-c]piridin-4-il)-piperazin-1-il]-etil}-ciclohexil)-2-(rac-1,4-dioxan-2-il)-acetamida;  
 trans-N-(4-{2-[4-(2,3-dihidrofuro[3,2-c]piridin-4-il)-piperazin-1-il]-etil}-ciclohexil)-metilsulfonil-acetamida;  
 25 trans-N-(4-{2-[4-(2,3-dihidrofuro[3,2-c]piridin-4-il)-piperazin-1-il]-etil}-ciclohexil)-hidroxiacetamida;  
 trans-N-(4-{2-[4-(2,3-dihidrofuro[3,2-c]piridin-4-il)-piperazin-1-il]-etil}-ciclohexil)-rac-tetrahidrofurano-3-carboxamida;  
 trans-2-ciclopropil-N-(4-{2-[4-(2,3-dihidro-furo[3,2-c]piridin-4-il)-piperazin-1-il]-etil}-ciclohexil)-acetamida;  
 trans-(4-{2-[4-(2,3-dihidro-furo[3,2-c]piridin-4-il)-piperazin-1-il]-etil}-ciclohexil)-amida del ácido ciclobutanocarboxílico;  
 trans-2-ciano-N-(4-{2-[4-(2,3-dihidro-furo[3,2-c]piridin-4-il)-piperazin-1-il]-etil}-ciclohexil)-acetamida;  
 30 trans-N-(4-{2-[4-(2,3-dihidro-furo[3,2-c]piridin-4-il)-piperazin-1-il]-etil}-ciclohexil)-3,3,3-trifluor-propionamida;  
 trans-N-(4-{2-[4-(2,3-dihidro-furo[3,2-c]piridin-4-il)-piperazin-1-il]-etil}-ciclohexil)-2-(R)-[1,4]dioxan-2-il-acetamida;  
 trans-(4-{2-[4-(2,3-dihidro-furo[3,2-c]piridin-4-il)-piperazin-1-il]-etil}-ciclohexil)-amida del ácido  
 ciclopropanocarboxílico;  
 35 trans-N-(4-{2-[4-(2,3-dihidro-furo[3,2-c]piridin-4-il)-piperazin-1-il]-etil}-ciclohexil)-isobutiramida; y  
 las sales y ésteres farmacéuticamente aceptables de los mismos.

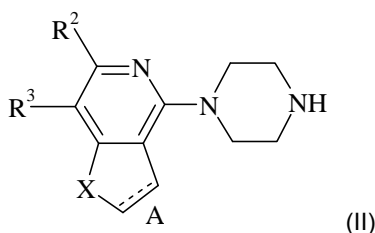
La invención se refiere además a un proceso para la obtención de compuestos de la fórmula (I) ya definida previamente. Los compuestos de la fórmula (I) pueden obtenerse con arreglo a los siguientes métodos estándar, que consisten en:

40 a) la reacción de un compuesto de la fórmula (V)

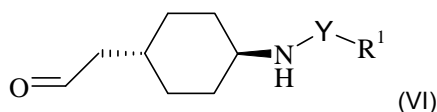


con un compuesto de las fórmulas  $R^1C(O)OH$ ,  $R^1C(O)OR$  o  $R^1S(O)_2Cl$ , en las que X, A,  $R^1$ ,  $R^2$  y  $R^3$  tienen los significados definidos previamente y R es alquilo  $C_{1-7}$ ; o

45 b) la reacción de un compuesto de la fórmula (II)



con un compuesto de la fórmula (VI)



en la que X, Y, A, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> y R<sup>3</sup> tienen los significados definidos previamente.

5 En especial, los compuestos de la fórmula (I) pueden obtenerse con arreglo a los siguientes métodos estándar, representados en los esquemas 1 ó 2.

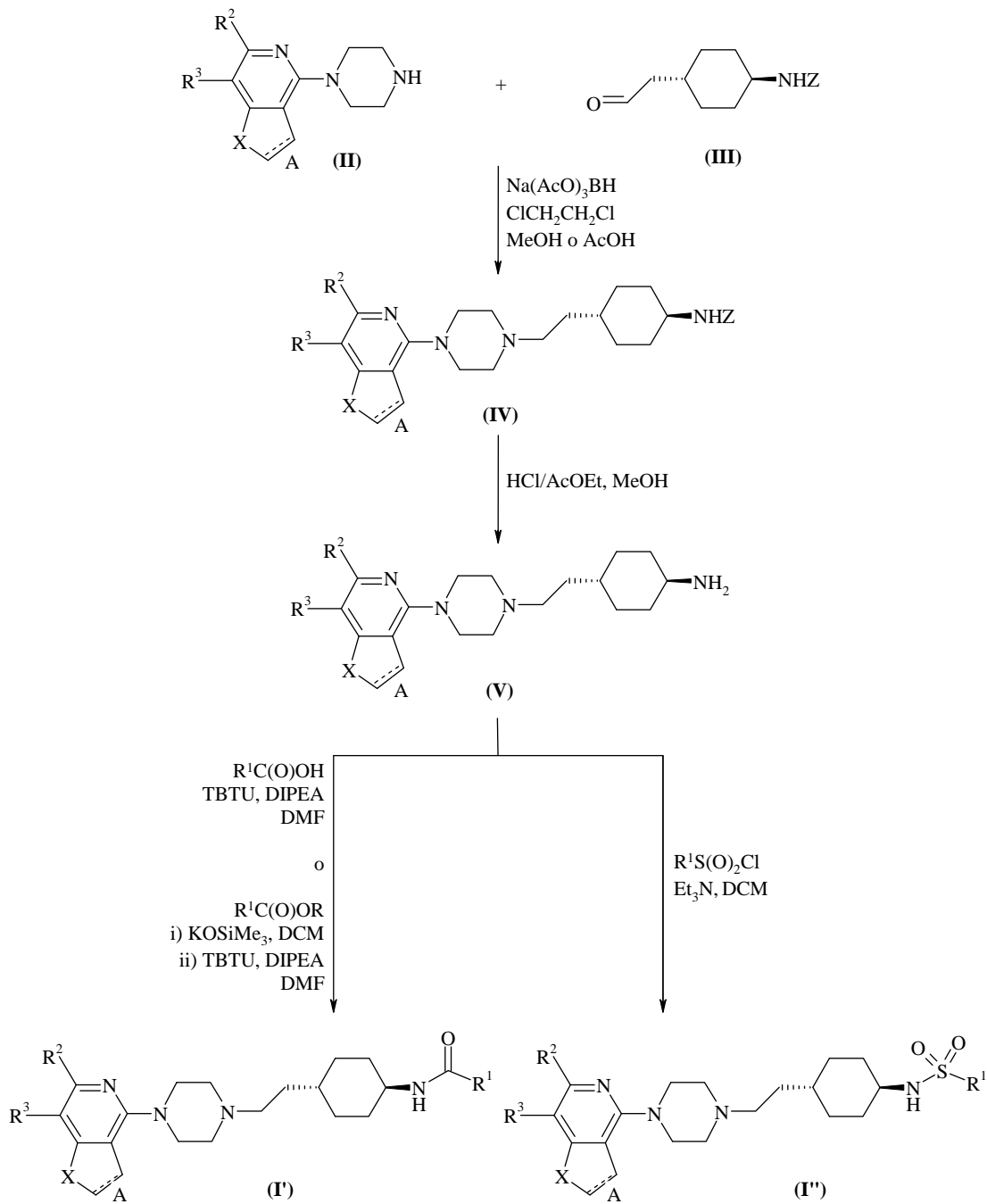
10 Con arreglo al esquema 1, en un primer paso, se hace reaccionar un compuesto de la fórmula (II) con un aldehído de la fórmula (III) en condiciones de aminación reductora, por ejemplo empleando el triacetoxiborhidruro sódico (Na(AcO)<sub>3</sub>BH) en un disolvente del tipo 1,2-dicloroetano, en presencia de metanol (MeOH) o un ácido del tipo ácido acético (AcOH) para obtener un compuesto de la fórmula (IV). El resto amino del aldehído (III) se protege con un grupo protector de amino, por ejemplo un grupo Boc.

15 En un segundo paso se desprotegen los compuestos de la fórmula (IV), formándose los compuestos de la fórmula (V). En tales casos, cuando el grupo protector de amino es un grupo funcional Boc, los compuestos de la fórmula (IV) pueden hacerse reaccionar con un ácido, por ejemplo con HCl, en una mezcla apropiada de disolventes, por ejemplo acetato de etilo (AcOEt) y MeOH, aislándose las aminas primarias en forma de sales HCl (V).

20 Los compuestos de la fórmula (V) pueden hacerse reaccionar en un tercer paso con un gran número de diferentes nucleófilos para obtener los compuestos de la fórmula (I). Por ejemplo se hacen reaccionar los compuestos de la fórmula (V) con un ácido carboxílico de la estructura general R<sup>1</sup>C(O)OH en presencia de un agente de condensación, por ejemplo el tetrafluorborato de O-(benzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio (TBTU) y una base, por ejemplo la base de Hunig (N,N-diisopropiletilamina, DIPEA), en un disolvente del tipo dimetilformamida (DMF) para obtener los compuestos de la fórmula (I'). En algunos casos, los ácidos carboxílicos de la estructura general R<sup>1</sup>C(O)OH o sus sales pueden obtenerse por saponificación de un éster de la fórmula R<sup>1</sup>C(O)OR, en la que R es alquilo C<sub>1-7</sub>, con un reactivo, por ejemplo una base del tipo LiOH o reactivos suaves, por ejemplo el trimetilsilanolato potásico (KOSiMe<sub>3</sub>), en un disolvente del tipo diclorometano (DCM) y posterior evaporación completa de todos los disolventes y utilización directa del material en bruto para el paso de condensación amídica antes descrito, obteniéndose los compuestos de la fórmula (I'). En otro caso adicional, los compuestos de la fórmula (V) pueden hacerse reaccionar con un reactivo apropiado de la estructura general R<sup>1</sup>S(O)<sub>2</sub>Cl en presencia de una base, por ejemplo la trietilamina (Et<sub>3</sub>N), en un disolvente del tipo DCM, obteniéndose los compuestos de la fórmula (I'').

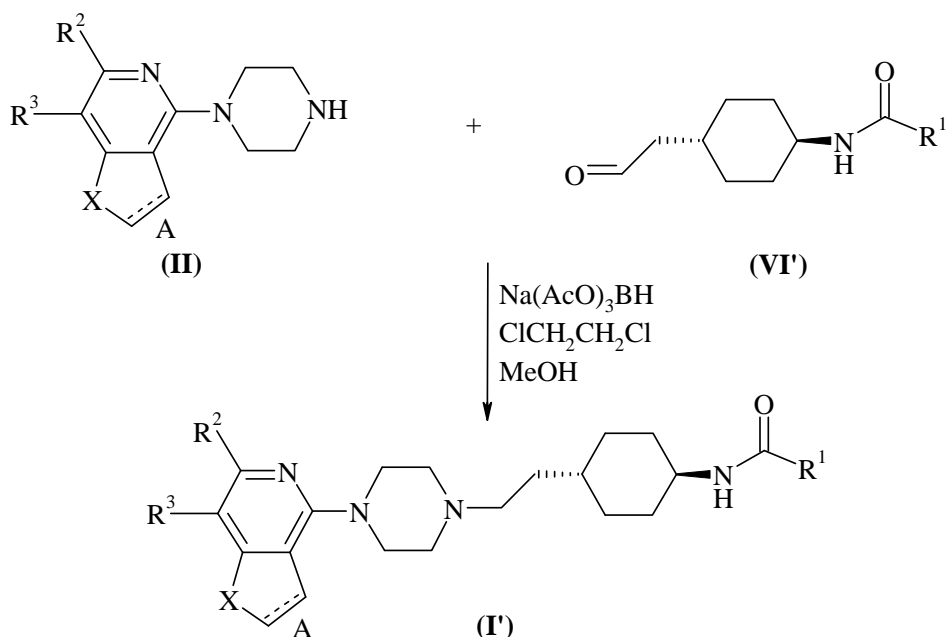
35 La derivatización de la amina primaria no necesariamente tiene que efectuarse en el último paso, sino que puede realizarse incluso antes del paso de la aminación reductora, evitándose de este modo el uso de un grupo protector de amino. Tal como se representa en el esquema 2, la aminación reductora de un compuesto de la fórmula (II) con un aldehído de la fórmula (VI') en condiciones que los expertos conocen perfectamente conducirá directamente a la amida de la fórmula (I'). Un ejemplo de condiciones apropiadas para este paso consiste en el uso del Na(AcO)<sub>3</sub>BH en un disolvente del tipo 1,2-dicloroetano, en presencia o ausencia de MeOH o un ácido, por ejemplo el AcOH. Ya se han descrito métodos para generar los compuestos de la fórmula (VI') (p.ej. WO 2007/093540).





**Esquema 1**

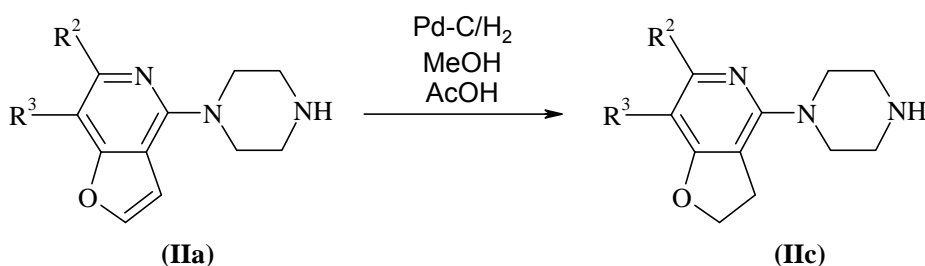
en el que  $X$ ,  $A$ ,  $R^1$ ,  $R^2$  y  $R^3$  tienen los significados definidos previamente,  $Z$  es un grupo protector de amino y  $R$  es alquilo  $C_{1-7}$ .



Esquema 2

en el que X, A, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> y R<sup>3</sup> tienen los significados definidos previamente.

- 5 En algunas ocasiones, los materiales de partida (II) pueden requerir una síntesis previa, en el supuesto de que no sean productos comerciales. Por ejemplo, los compuestos de la fórmula (IIc) (esquema 3) pueden obtenerse a partir de compuestos de la fórmula (IIa) por hidrogenación en condiciones que los expertos conocen bien. Puede utilizarse, por ejemplo, un catalizador del tipo Pd/C, en presencia de un ácido, por ejemplo de AcOH, en un disolvente del tipo MeOH. En otras ocasiones pueden utilizarse un agente reductor alternativo (por ejemplo el NaBH<sub>4</sub>), en especial en los casos, en los que R<sup>2</sup> y/o R<sup>3</sup> = halógeno.



Esquema 3

en el que X, A, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> y R<sup>3</sup> tienen los significados definidos previamente.

- 15 Las sales correspondientes de los compuestos de la fórmula (I) con ácidos pueden obtenerse por métodos estándar, ya conocidos de los expertos, p.ej. disolviendo el compuesto de la fórmula (I) en un disolvente adecuado, p.ej. dioxano o tetrahidrofurano (THF) y añadiendo una cantidad adecuada del ácido correspondiente. Los productos pueden aislarse, normalmente por filtración o por cromatografía.
- 20 La conversión de los compuestos de la fórmula (I) en sus ésteres farmacéuticamente aceptables puede llevarse a cabo p.ej. por tratamiento de un grupo hidroxilo apropiado presente en la molécula con un ácido carboxílico adecuado, empleando p.ej. un agente de condensación, por ejemplo el hexafluorofosfato de benzotriazol-1-iloxitris(dimetilamino)-fosfonio (BOP), N,N-dicilohexilcarbodiimida (DCC), clorhidrato de la N-(3-dimetilaminopropil)-N'-etilcarbodiimida (EDCI) o tetrafluorborato de O-(1,2-dihidro-2-oxo-1-piridil)-N,N,N,N-tetra-metiluronio (TPTU).

25 En el supuesto de que su obtención no se describa en los ejemplos, los compuestos de la fórmula (I) así como los compuestos intermedios pueden obtenerse por métodos similares o por los métodos recién descritos. Los materiales de partida son productos comerciales, compuestos ya conocidos en la técnica o que pueden obtenerse por métodos ya conocidos de la técnica o por métodos similares a los mismos.

30 La presente invención se refiere igualmente a compuestos de la fórmula (I) definida previamente cuando se obtienen por el proceso antes descrito.

En otra forma de ejecución se proporcionan composiciones farmacéuticas o medicamentos que contienen compuestos de la invención y un vehículo, diluyente terapéuticamente inerte o excipiente farmacéuticamente aceptable, así como métodos de empleo de los compuestos de la invención para fabricar tales composiciones o medicamentos.

5 Las composiciones pueden formularse, dosificarse y administrarse de manera consistente con la buena práctica médica. Los factores a tomar en consideración en este contexto incluyen el trastorno concreto a tratar, el mamífero concreto a tratar, el estado clínico del paciente individual, la causa del trastorno, el sitio en el que aplicará el agente, el método de administración, el régimen de administración y otros factores que los facultativos médicos ya conocen.

10 Los compuestos de la invención pueden administrarse por cualquier vía adecuada, incluidas la administración oral, tópica (incluida la bucal y sublingual), rectal, vaginal, transdérmica, parenteral, subcutánea, intraperitoneal, intrapulmonar, intradérmica, intratecal, inhalada, epidural e intranasal, y, si se desea para el tratamiento local, la administración intralesional. Las infusiones parenterales incluyen la administración intramuscular, intravenosa, intraarterial, intraperitoneal y subcutánea.

15 Los compuestos de la presente invención pueden administrarse en cualquier forma de presentación conveniente, p.ej. tabletas, polvos, cápsulas, soluciones, dispersiones, suspensiones, jarabes, esprays, supositorios, geles, emulsiones, emplastos, etc. Dichas composiciones pueden contener los componentes convencionales de las preparaciones farmacéuticas, p.ej., diluyentes, vehículos, modificadores de pH, conservantes, solubilizantes, estabilizantes, humectantes, emulsionantes, edulcorantes, colorantes, saborizantes, sales para variar para variar la presión osmótica, tampones, agentes enmascarantes, antioxidantes y otros agentes activos. Pueden contener también otras sustancias terapéuticamente valiosas adicionales.

20 Se fabrica una formulación típica mezclando un compuesto de la presente invención y un vehículo o excipiente. Los vehículos y excipientes idóneos son bien conocidos de los expertos y se han descrito con detalle, por ej. en Ansel, H.C. y col., Ansel's Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems; Lippincott, Williams & Wilkins, Philadelphia, 2004; Gennaro, A.R. y col. Remington: The Science and Practice of Pharmacy; Lippincott, Williams & Wilkins, Philadelphia, 2000; y Rowe, R.C., Handbook of Pharmaceutical Excipients; Pharmaceutical Press, Chicago, 2005. Las formulaciones pueden contener además uno o más tampones, agentes estabilizantes, tensioactivos, agentes humectantes, agentes lubricantes, emulsionantes, agentes de suspensión, conservantes, antioxidantes, agentes que dan opacidad, agentes que mejoran la fluidez, auxiliares de proceso, colorantes, edulcorantes, aromas, saborizantes, diluyentes y otros aditivos conocidos que contribuyen a facilitar una presentación elegante del fármaco (es decir, un compuesto de la presente invención o una composición farmacéutica del mismo) o facilitan la fabricación del producto farmacéutico (es decir, del medicamento).

35 La dosificación, con la que se administran los compuestos de la invención, puede variar dentro de amplios límites y se ajustará, obviamente, a los requisitos individuales de cada caso particular. En general, en el caso de administración oral puede ser apropiada una dosis diaria de 0,1 a 1000 mg por persona de un compuesto de la fórmula general (I), aunque el límite superior mencionado podrá rebasarse si se considera indicado.

40 Un ejemplo de una forma idónea de dosificación oral es una tableta que contiene de 100 mg a 500 mg del compuesto de la invención mezclado con 30 - 90 mg de lactosa anhidra, de 5 a 40 mg de croscarmelosa sódica, de 5 a 30 mg de polivinilpirrolidona (PVP) K30 y de 1 a 10 mg de estearato magnésico. En primer lugar se mezclan entre sí los ingredientes pulverulentos y después se mezclan con una solución de la PVP. La composición resultante puede secarse, granularse, mezclarse con el estearato magnésico y comprimirse en forma de tableta empleando máquinas convencionales.

45 Un ejemplo de formulación de aerosol puede fabricarse disolviendo el compuesto de la invención, por ejemplo de 10 a 100 mg, en una solución tampón apropiada, p.ej. un tampón fosfato, y se le añade un agente tonificante, p.ej. una sal del tipo cloruro sódico, si se desea. La solución puede filtrarse, p.ej. empleando un filtro de 0,2 µm para eliminar las impurezas y materiales contaminantes.

50 Tal como se ha descrito antes, los nuevos compuestos de la presente invención y sus sales y ésteres farmacéuticamente utilizables poseen propiedades farmacológicas valiosas y se ha descubierto que son moduladores duales selectivos de los receptores de la 5-HT<sub>2a</sub> y de la D<sub>3</sub>. Por consiguiente, los compuestos de la presente invención pueden utilizarse, solos o en combinación con otros fármacos, para el tratamiento o la prevención de enfermedades que se modulan con ligandos de los receptores de 5-HT<sub>2a</sub> y D<sub>3</sub>. Estas enfermedades incluyen, pero no se limitan a: trastornos psicóticos, depresión, ansiedad, adicción a las drogas, trastornos de hiperactividad con déficit de atención, demencia y desequilibrio de la memoria, dichos trastornos psicóticos incluyen la esquizofrenia, los síntomas positivos, negativos y/o cognitivos asociados con la esquizofrenia, trastornos esquizoafectivos, trastorno bipolar, manías, depresión psicótica y otras psicosis, incluida la paranoia y los delirios.

55 La invención se refiere además a composiciones farmacéuticas que contienen un compuesto definido anteriormente y un excipiente farmacéuticamente aceptable.

La invención abarca igualmente compuestos ya descritos en páginas anteriores para el uso como sustancias terapéuticamente activas, en especial como sustancias terapéuticamente activas para el tratamiento o la prevención de enfermedades relacionadas con los receptores de la 5-HT<sub>2a</sub> y de la D<sub>3</sub>, en especial para el tratamiento y/o la prevención de trastornos cognitivos, depresión, ansiedad, adicción a las drogas, trastornos de hiperactividad con déficit de atención, demencia y desequilibrio de la memoria, dichos trastornos psicóticos incluyen la esquizofrenia, los síntomas positivos, negativos y/o cognitivos asociados con la esquizofrenia, trastornos esquizoafectivos, trastorno bipolar, manías, depresión psicótica y otras psicosis, incluida la paranoia y los delirios.

La invención se refiere también al uso de los compuestos antes descritos para la fabricación de medicamentos destinados al tratamiento o prevención de enfermedades relacionadas con los receptores de la 5-HT<sub>2a</sub> y de la D<sub>3</sub>, en especial al tratamiento y/o la prevención de trastornos cognitivos, depresión, ansiedad, adicción a las drogas, trastornos de hiperactividad con déficit de atención, demencia y desequilibrio de la memoria, dichos trastornos psicóticos incluyen la esquizofrenia, los síntomas positivos, negativos y/o cognitivos asociados con la esquizofrenia, trastornos esquizoafectivos, trastorno bipolar, manías, depresión psicótica y otras psicosis, incluida la paranoia y los delirios. Dichos medicamentos contienen un compuesto descrito previamente.

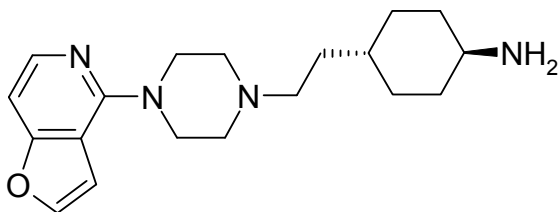
Los compuestos de la presente invención pueden utilizarse en especial para el tratamiento o la prevención de trastornos psicóticos, incluida la esquizofrenia y también los síntomas positivos, negativos y/o cognitivos asociados con la esquizofrenia.

La invención se comprenderá mejor con referencia a los ejemplos siguientes. Sin embargo, dichos ejemplos no debería tomarse como limitadores del alcance de la invención.

#### Compuestos intermedios

##### Compuesto intermedio A

triclóhidrato de la trans-4-[2-(4-furo[3,2-c]piridin-4-il-piperazin-1-il)-etil]-ciclohexilamina



##### Paso A

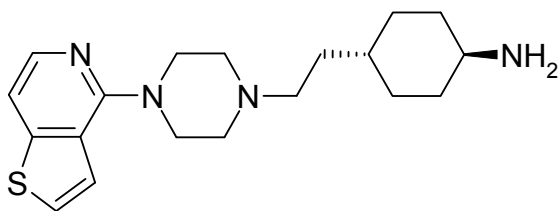
En atmósfera de N<sub>2</sub> se añade el trans-[4-(2-oxo-etil)-ciclohexil]-carbamato de tert-butilo [n° de reg. CAS: 215790-29-7] (4,1 g, 17 mmoles) a una solución del producto comercial 4-piperazina-1-il-furo[3,2-c]piridina [n° de reg. CAS: 81078-84-4] (3,1 g, 15 mmoles) en 1,2-dicloroetano (40 ml) y MeOH (0,5 ml). Se agita la solución amarilla resultante a temperatura ambiente durante 8 h y después se le añade el Na(AcO)<sub>3</sub>BH (4,9 g, 23 mmoles). Se continúa la agitación a temperatura ambiente durante 18 h. Se vierte la mezcla reaccionante sobre una solución acuosa sat. de NaHCO<sub>3</sub> (130 ml) y se extrae el producto con EtOAc (3 x 100 ml). Se reúnen las fases orgánicas, se lavan con H<sub>2</sub>O (130 ml) y salmuera (100 ml). Después de secar (MgSO<sub>4</sub>) se evapora el disolvente y se purifica el producto por cromatografía flash a través de gel de sílice (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH, de 100:0 a 95:5), obteniéndose el trans-{4-[2-(4-furo[3,2-c]piridin-4-il-piperazin-1-il)-etil]-ciclohexil}-carbamato de tert-butilo en forma de cristales blancos (3,4 g, 52%), EM (ISP) m/z = 429,4 [(M+H)<sup>+</sup>].

##### Paso B

Se trata el trans-{4-[2-(4-furo[3,2-c]piridin-4-il-piperazin-1-il)-etil]-ciclohexil}-carbamato de tert-butilo (2,9 g, 7 mmoles) con HCl 1 N en EtOAc (100 ml, 100 mmoles) y MeOH (1,9 ml) y se agita la mezcla resultante a temperatura ambiente durante una noche. Se forma un precipitado blanco que se recoge por filtración y se lava con EtOAc. Se seca el sólido con alto vacío durante una noche, obteniéndose el triclóhidrato de la trans-4-[2-(4-furo[3,2-c]piridin-4-il-piperazin-1-il)-etil]-ciclohexilamina en forma de polvo blanco (2,9 g, 96%), EM (ISP) m/z = 329,1 [(M+H)<sup>+</sup>].

#### Compuesto intermedio B

triclóhidrato de la trans-4-[2-(4-tieno[3,2-c]piridin-4-il-piperazin-1-il)-etil]-ciclohexilamina



## Paso A

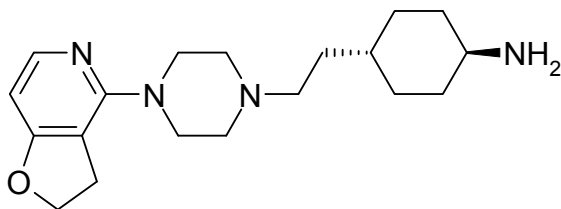
En atmósfera de N<sub>2</sub> se añade el trans-[4-(2-oxo-etil)-ciclohexil]-carbamato de tert-butilo [n° de reg. CAS: 215790-29-7] (1,0 g, 4 mmoles) a una solución del producto comercial 4-piperazina-1-il-tieno[3,2-c]piridina [n° de reg. CAS: 106261-27-2] (0,85 g, 4 mmoles) en 1,2-dicloroetano (45 ml) y AcOH (0,22 ml, 4 mmoles). Se agita la mezcla reaccionante resultante a temperatura ambiente durante 8 h y después se le añade el Na(AcO)<sub>3</sub>BH (1,2 g, 6 mmoles). Se continúa la agitación a temperatura ambiente durante una noche. Se le añade una solución acuosa sat. de NaHCO<sub>3</sub> y se extrae el producto con EtOAc (2 x). Se reúnen las fases orgánicas, se lavan con H<sub>2</sub>O y salmuera. Después se secar (MgSO<sub>4</sub>) se evapora el disolvente y se purifica el producto por cromatografía flash a través de gel de sílice (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH, de 100:0 a 90:10), obteniéndose el trans-[4-[2-(4-tieno[3,2-c]piridin-4-il)-piperazin-1-il]-etil]-ciclohexil}-carbamato de tert-butilo en forma de sólido ligeramente amarillo (1,2 g, 72%), EM (ISP) m/z = 445,3 [(M+H)<sup>+</sup>].

## Paso B

Se trata el {trans-4-[2-(4-tieno[3,2-c]piridin-4-il)-piperazin-1-il]-etil}-ciclohexil}-carbamato de tert-butilo (1,2 g, 3 mmoles) con HCl 1 N en EtOAc (40 ml, 40 mmoles) y MeOH (0,74 ml) y se agita la mezcla resultante a temperatura ambiente durante 4 h. Se forma un precipitado blanco que se recoge por filtración y se lava con EtOAc. Se seca el sólido durante una noche con alto vacío, obteniéndose el triclorhidrato de la trans-4-[2-(4-tieno[3,2-c]piridin-4-il)-piperazin-1-il]-etil}-ciclohexilamina en forma de polvo blanco (1,2 g, 94%), EM (ISP) m/z = 345,1 [(M+H)<sup>+</sup>].

20 Compuesto intermedio C

triclorhidrato de la trans-4-[2-[4-(2,3-dihidrofuro[3,2-c]piridin-4-il)-piperazin-1-il]-etil]-ciclohexanamina



## Paso A

En atmósfera de hidrógeno se agita a temperatura ambiente durante 48 h una mezcla del producto comercial 4-(piperazin-1-il)-furo[3,2-c]piridina [n° reg. CAS: 81078-84-4] (1 g, 4,92 mmoles), Pd al 5 % sobre C (0,46 g, 4,32 mmoles), ácido acético (2,3 ml) y MeOH (6,9 ml). Después de separar el catalizador por filtración se concentra la mezcla, se disuelve el residuo en diclorometano/MeOH/NH<sub>4</sub>OH = 80:10:1, se lava con una solución 2N de carbonato sódico, se seca (MgSO<sub>4</sub>) y se concentra. Se purifica el material en bruto (0,68 g) por cromatografía a través de gel de sílice (diclorometano/MeOH/NH<sub>4</sub>OH = 80:10:1), obteniéndose la 4-(piperazin-1-il)-2,3-dihidrofuro[3,2-c]piridina en forma de sólido blanco (0,39 g, 39%), EM (ISP) m/z = 206,2 [(M+H)<sup>+</sup>], p.f. = 89,5°C.

## Paso B

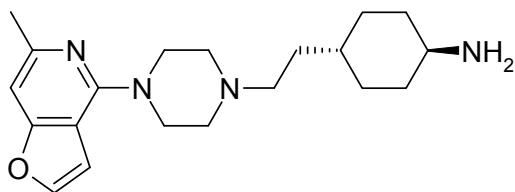
A una solución de la 4-(piperazin-1-il)-2,3-dihidro-furo[3,2-c]piridina (0,38 g, 1,85 mmoles) en diclorometano (11 ml) y MeOH (0,3 ml) se le añade a temperatura ambiente el producto comercial ciclohexilcarbamato de trans-tert-butil-4-(2-oxo-etilo) (596 mg, 2,22 mmoles) y la trietilamina (375 mg, 516 µl, 3,7 mmoles) y se mantiene la solución en agitación durante 30 min. Se le añade gradualmente el triacetoxiborhidruro sódico (706 mg, 3,33 mmoles) y se mantiene la mezcla en agitación a temperatura ambiente durante 16 h. Se vierte la solución sobre hielo/una solución 2N de carbonato sódico (50 ml) y se extrae con diclorometano (2 x 30 ml). Se reúnen las fases orgánicas, se secan (MgSO<sub>4</sub>) y se concentran. Se purifica el material en bruto (0,95 g) por cromatografía flash a través de gel de sílice (diclorometano del 20% al 100% en una mezcla 9:1 de diclorometano:MeOH), obteniéndose el ciclohexilcarbamato de trans-tert-butil-(4-[2-[4-(2,3-dihidrofuro[3,2-c]piridin-4-il)-piperazin-1-il]-etil]}-etil) en forma de sólido blanco (0,49 g, 61,5%), EM (ISP) m/z = 431,5 [(M+H)<sup>+</sup>], p.f. = 89,5°C.

## 45 Paso C

A una mezcla del ciclohexilcarbamato de trans-tert-butil-(4-[2-[4-(2,3-dihidrofuro[3,2-c]piridin-4-il)-piperazin-1-il]-etil]}-etil) (0,49 g, 1,14 mmoles) y diclorometano (8 ml) se le añade a temperatura ambiente una solución de ácido clorhídrico (4M en dioxano, 4,27 ml, 17,1 mmoles) y se mantiene la mezcla en agitación durante 3 h, se evapora el disolvente, se le añade éter de dietilo (20 ml) y se mantiene la mezcla en agitación a temperatura ambiente durante 30 min. Se recoge el precipitado por filtración, se lava con éter de dietilo y se seca, obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de sólido blanco (0,5 g, 100%), EM (ISP) m/z = 331,3 [(M+H)<sup>+</sup>], p.f. = 287,5°C.

Compuesto intermedio D

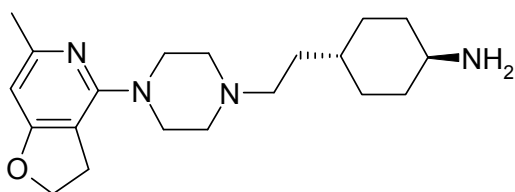
triclorhidrato de la trans-4-[2-[4-(6-metil-furo[3,2-c]piridin-4-il)-piperazin-1-il]-etil]-ciclohexilamina



5 Se obtiene el compuesto epigrafiado, sólido ligeramente amarillo (1,39 g, 89%), EM (ISP)  $m/z = 343,4 [(M+H)^+]$ , p.f. = 323,5°C, con arreglo al método general descrito para el compuesto intermedio C, pasos B y C, a partir de la 6-metil-4-(piperazin-1-il)-furo[3,2-c]piridina [n° reg. CAS: 81078-82-2] (0,75 g, 3,45 mmoles) y el producto comercial ciclohexil-carbamato de trans-tert-butil-4-(2-oxoetilo) (1,0 g, 4,14 mmoles).

#### Compuesto intermedio E

triclóridrato de la trans-4-{2-[4-(6-metil-2,3-dihidro-furo[3,2-c]piridin-4-il)-piperazin-1-il]-etil}-ciclohexilamina



10

#### Paso A

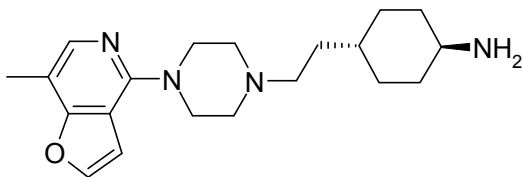
15 Por hidrogenación de la 6-metil-4-(piperazin-1-il)-furo[3,2-c]piridina [n° reg. CAS: 81078-82-2] (0,86 g, 3,96 mmoles) con paladio al 10% sobre carbón (170 mg, 1,6 mmoles) con arreglo al método general descrito para el compuesto intermedio C, paso A, se obtiene la 6-metil-4-(piperazin-1-il)-2,3-dihidro-furo[3,2-c]piridina en forma de sólido blanco (0,86 g, 99%), EM (ISP)  $m/z = 220,3 [(M+H)^+]$ , p.f. = 98°C.

#### Paso B

20 Se obtiene el compuesto epigrafiado, sólido blanco (1,35 g, 76%), EM (ISP)  $m/z = 345,2 [(M+H)^+]$ , p.f. = 293°C, con arreglo al método general descrito para el compuesto intermedio C, pasos B y C, a partir de la 6-metil-4-(piperazin-1-il)-2,3-dihidro-furo[3,2-c]piridina (paso A) (0,86 g, 3,92 mmoles) y del producto comercial ciclohexil-carbamato de trans-tert-butil-4-(2-oxoetilo) (1,14 g, 4,71 mmoles).

#### Compuesto intermedio F

25 triclóridrato de la trans-4-{2-[4-(7-metil-furo[3,2-c]piridin-4-il)-piperazin-1-il]-etil}-ciclohexilamina



#### Paso A

30 Se calienta a 100°C durante 16 h una mezcla agitada del producto comercial 4-cloro-7-metil-furo[3,2-c]piridina (2,5 g, 14,9 mmoles), el piperazina-1-carboxilato de tert-butilo (3,33 g, 17,9 mmoles), tert-butóxido sódico (2,01 g, 20,9 mmoles), acetato de paladio (II) (335 mg, 1,49 mmoles) y 2-(di-tert-butilfosfino)bifenilo (445 mg, 1,49 mmoles) y tolueno (33,0 ml). Se enfría la mezcla y se le añade agua (10 ml). Se extrae la mezcla con acetato de etilo (2 x 20 ml). Se reúnen las fases orgánicas, se lavan con salmuera (20 ml), se secan (MgSO<sub>4</sub>) y se concentran. Se sigue purificando el producto en bruto (5,9 g) por cromatografía flash a través de gel de sílice (acetato de etilo del 10% al 100% en heptano), obteniéndose el 4-(7-metil-furo[3,2-c]piridin-4-il)-piperazina-1-carboxilato de tert-butilo en forma de sólido amarillo (2,35 g, 50%), EM (ISP)  $m/z = 318,3 [(M+H)^+]$ , p.f. = 108,5°C

#### Paso B

40 Se enfría a 0°C una solución agitada del 4-(7-metil-furo[3,2-c]piridin-4-il)-piperazina-1-carboxilato de tert-butilo (paso A) (2,34 g, 7,37 mmoles) en diclorometano (4,1 ml), se le añade por goteo el ácido trifluoroacético (8,41 g, 5,68 ml, 73,7 mmoles) y se mantiene la mezcla reaccionante en agitación a 0°C durante 10 min y a temperatura ambiente durante 30 min. Se vierte la solución sobre hielo y una solución 2N de carbonato sódico (50 ml) y se extrae con diclorometano (2 x 25 ml). Se reúnen las fases orgánicas, se lavan con salmuera (30 ml), se secan (MgSO<sub>4</sub>) y se concentran. Se sigue purificando el producto en bruto (1,59 g) por cromatografía flash a través de gel de sílice

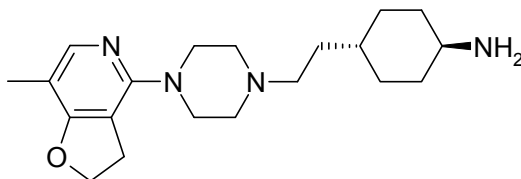
(100% diclorometano/MeOH/NH<sub>4</sub>OH = 80:10:1), obteniéndose la 7-metil-4-(piperazin-1-il)-furo[3,2-c]piridina en forma de sólido amarillo (1,27 g, 79%), EM (ISP) m/z = 218,4 [(M+H)<sup>+</sup>], p.f. = 111,5°C

**Paso C**

- 5 Se obtiene el compuesto epigrafiado, sólido ligeramente amarillo (1,12 g, 91%), EM (ISP) m/z = 343,4 [(M+H)<sup>+</sup>], p.f. = 314,5°C, con arreglo al método general descrito para el compuesto intermedio C, pasos B y C, a partir de la 7-metil-4-(piperazin-1-il)-furo[3,2-c]piridina (paso B) (0,59 g, 2,72 mmoles) y el producto comercial ciclohexil-carbamato de trans-tert-butil-4-(2-oxoetil) (925 mg, 3,26 mmoles).

10 **Compuesto intermedio G**

triclóhidrato de la trans-4-{2-[4-(7-metil-2,3-di-hidro-furo[3,2-c]piridin-4-il)-piperazin-1-il]-etil}-ciclo-hexilamina



**Paso A**

- 15 Por hidrogenación de la 7-metil-4-(piperazin-1-il)-furo[3,2-c]piridina (compuesto intermedio F, paso B) (0,68 g, 3,13 mmoles) con paladio al 10 % sobre carbón (136 mg, 1,28 mmoles) con arreglo al método general descrito para el compuesto intermedio C, paso A, se obtiene la 7-metil-4-(piperazin-1-il)-2,3-dihidro-furo[3,2-c]piridina en forma de sólido blanco (0,64 g, 93%), EM (ISP) m/z = 220,3 [(M+H)<sup>+</sup>], p.f. = 114°C.

20 **Paso B**

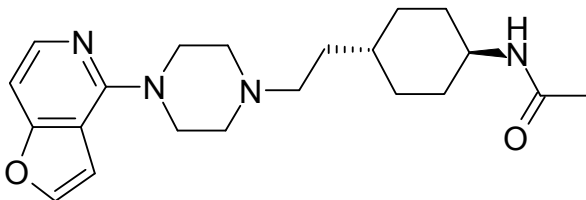
Se obtiene el compuesto epigrafiado, sólido blanco (0,55 g, 42%), EM (ISP) m/z = 345,3 [(M+H)<sup>+</sup>], p.f. = 293°C, con arreglo al método general descrito para el compuesto intermedio C, pasos B y C, a partir de la 7-metil-4-(piperazin-1-il)-2,3-dihidro-furo[3,2-c]piridina (paso A) (0,64 g, 2,92 mmoles) y el producto comercial ciclohexil-carbamato de trans-tert-butil-4-(2-oxoetil) (0,85 g, 3,52 mmoles).

25

**Ejemplos**

**Ejemplo 1**

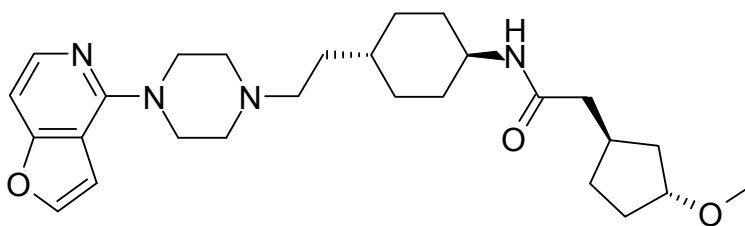
N-{trans-4-[2-(4-furo[3,2-c]piridin-4-il)-piperazin-1-il]-etil}-ciclohexil]-acetamida



- 30 En atmósfera de N<sub>2</sub> a una solución del producto comercial 4-piperazina-1-il-furo[3,2-c]piridina [nº de reg. CAS: 81078-84-4] (125 mg, 0,62 mmoles) en 1,2-dicloroetano (1,25 ml) se le añaden la trans-N-[4-(2-oxo-etil)-ciclohexil]-acetamida [nº de reg. CAS: 946599-01-5, WO 2007/093540] (124 mg, 0,68 mmoles) y 3 gotas de MeOH. Se agita la solución amarilla resultante a temperatura ambiente durante 18 h y después se le añade el Na(AcO)<sub>3</sub>BH (196 mg, 0,92 mmoles). Se agita la mezcla reaccionante a temperatura ambiente durante 18 h, se reparte entre una solución acuosa sat. de NaHCO<sub>3</sub> (50 ml) y EtOAc (50 ml). Se extrae la fase acuosa con más EtOAc (2 x 25 ml). Se reúnen las fases orgánicas, se lavan con H<sub>2</sub>O (40 ml) y salmuera (40 ml) y se secan con MgSO<sub>4</sub>. Se evapora el disolvente, se purifica el producto en bruto (cristales amarillos) por cromatografía flash a través de gel de sílice (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH de 100:0 a 95:5), obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de cristales ligeramente amarillos (95 mg, 42%), EM (ISP) m/z = 371,2 [(M+H)<sup>+</sup>].
- 35
- 40

**Ejemplo 2**

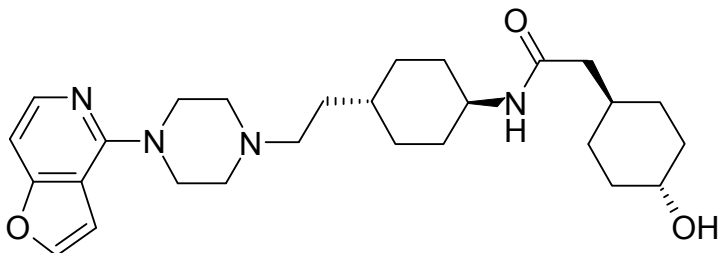
N-{trans-4-[2-(4-furo[3,2-c]piridin-4-il)-piperazin-1-il]-etil}-ciclohexil}-2-(trans-3-metoxi-ciclopentil)-acetamida



5 Se agita a temperatura ambiente durante una noche una mezcla de trans-(3-metoxi-ciclopentil)-acetato de metilo racémico [WO 2009/019174] (70 mg, 0,41 mmoles) y KOSiMe<sub>3</sub> (88 mg, 0,69 mmoles) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (1,5 ml). Se evapora el disolvente, se añaden la DMF (1,5 ml) y después el triclohidrato de la trans-4-[2-(4-furo[3,2-c]piridin-4-il)-piperazin-1-il]-etil]-ciclohexilamina (compuesto intermedio A) (150 mg, 0,34 mmoles), la DIPEA (177 mg, 1,37 mmoles) y el TBTU (143 mg, 0,44 mmoles). Se agita a temperatura ambiente durante 4 h, se añade una solución acuosa sat. de NaHCO<sub>3</sub> y se extrae el producto con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. Se seca la fase orgánica (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), se evapora el disolvente y se purifica el producto en bruto por cromatografía flash a través de gel de sílice (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH/NH<sub>3</sub> acuosos al 25% = 140:10:1), obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de sólido blanco (125 mg, 78%), EM (ISP) m/z = 469,3 [(M+H)<sup>+</sup>].

### Ejemplo 3

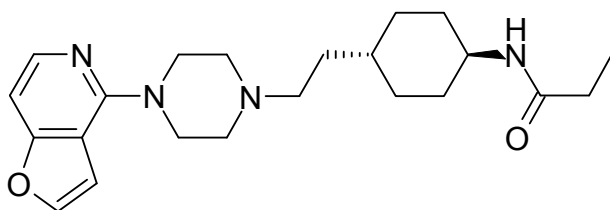
N-{trans-4-[2-(4-furo[3,2-c]piridin-4-il)-piperazin-1-il]-etil}-ciclohexil}-2-(trans-4-hidroxi-ciclohexil)-acetamida



15 Se obtiene el compuesto epigrafiado, sólido blanco (159 mg, rendimiento cuantitativo), EM (ISP) m/z = 469,3 [(M+H)<sup>+</sup>], de modo similar al ejemplo 2 a partir del triclohidrato de la trans-4-[2-(4-furo[3,2-c]piridin-4-il)-piperazin-1-il]-etil]-ciclohexilamina (compuesto intermedio A) (150 mg, 0,34 mmoles) y el trans-(4-hidroxi-ciclohexil)-acetato de metilo [nº de reg. CAS: 1124174-16-8, WO 2010/031735] (71 mg, 0,41 mmoles). La purificación se realiza por precipitación en Et<sub>2</sub>O.

### Ejemplo 4

N-{trans-4-[2-(4-furo[3,2-c]piridin-4-il)-piperazin-1-il]-etil}-ciclohexil}-propionamida

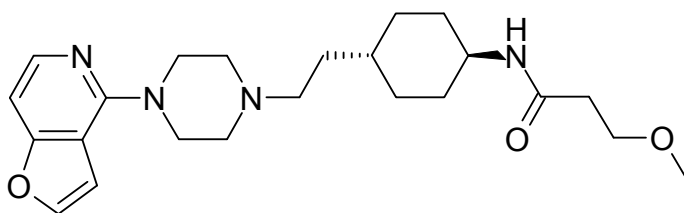


25 A una solución del triclohidrato de la trans-4-[2-(4-furo[3,2-c]piridin-4-il)-piperazin-1-il]-etil]-ciclohexilamina (compuesto intermedio A) (150 mg, 0,34 mmoles) en DMF (1,5 ml) se le añaden el ácido propiónico (27 mg, 0,36 mmoles), la DIPEA (177 mg, 1,37 mmoles) y el TBTU (115 mg, 0,36 mmoles). Se agita la mezcla reaccionante a temperatura ambiente durante una noche, se le añade una solución acuosa sat. de NaHCO<sub>3</sub> y se extrae el producto con EtOAc. Después del secado (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) se evapora el disolvente y se purifica el producto por cromatografía flash a través de gel de sílice (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH/NH<sub>3</sub> acuosos al 25% = 140:10:1), obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de sólido blanco (123 mg, 93%), EM (ISP) m/z = 385,3 [(M+H)<sup>+</sup>].

### Ejemplo 5

N-{trans-4-[2-(4-furo[3,2-c]piridin-4-il)-piperazin-1-il]-etil}-ciclohexil}-3-metoxi-propionamida



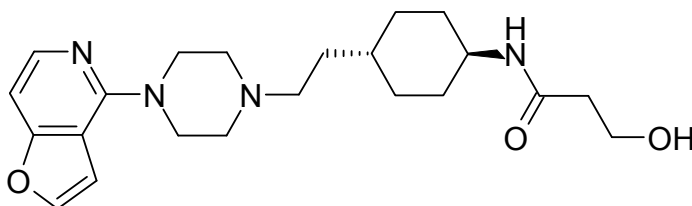


Se obtiene el compuesto epigrafiado, sólido blanco (122 mg, 86%), EM (ISP)  $m/z = 415,3 [(M+H)^+]$ , con arreglo al método del ejemplo 4 a partir del triclohidrato de la trans-4-[2-(4-furo[3,2-c]piridin-4-il)-piperazin-1-il]-etil]-ciclohexilamina (compuesto intermedio A) (150 mg, 0,34 mmoles) y del ácido 3-metoxi-propiónico (37 mg, 0,36 mmoles).

5

Ejemplo 6

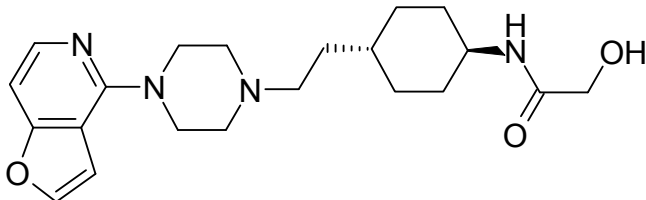
N-{trans-4-[2-(4-furo[3,2-c]piridin-4-il)-piperazin-1-il]-etil]-ciclohexil}-3-hidroxi-propionamida



10 Se obtiene el compuesto epigrafiado, sólido blanco (10 mg, 7%), EM (ISP)  $m/z = 401,4 [(M+H)^+]$ , con arreglo al método del ejemplo 4 a partir del triclohidrato de la trans-4-[2-(4-furo[3,2-c]piridin-4-il)-piperazin-1-il]-etil]-ciclohexilamina (compuesto intermedio A) (150 mg, 0,34 mmoles) y del ácido 3-hidroxi-propiónico (32 mg, 0,36 mmoles).

Ejemplo 7

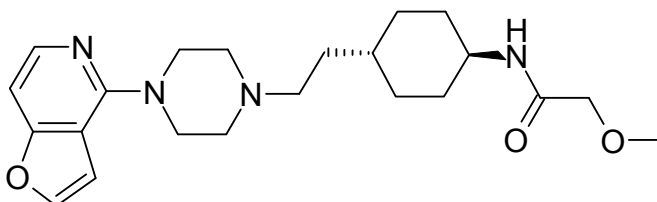
15 N-{trans-4-[2-(4-furo[3,2-c]piridin-4-il)-piperazin-1-il]-etil]-ciclohexil}-2-hidroxi-acetamida



20 Se obtiene el compuesto epigrafiado, sólido blanco (98 mg, 75%), EM (ISP)  $m/z = 387,2 [(M+H)^+]$ , con arreglo al método del ejemplo 4 a partir del triclohidrato de la trans-4-[2-(4-furo[3,2-c]piridin-4-il)-piperazin-1-il]-etil]-ciclohexilamina (compuesto intermedio A) (150 mg, 0,34 mmoles) y ácido hidroxi-acético (27 mg, 0,36 mmoles).

Ejemplo 8

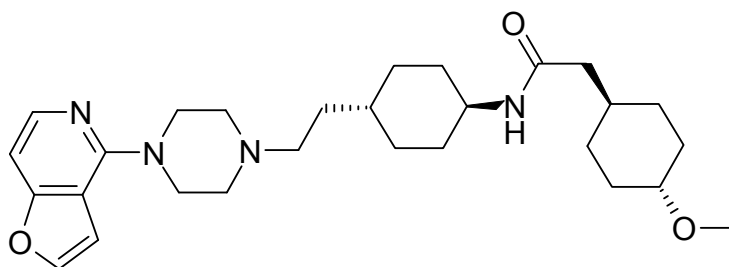
N-{trans-4-[2-(4-furo[3,2-c]piridin-4-il)-piperazin-1-il]-etil]-ciclohexil}-2-metoxi-acetamida



25 Se obtiene el compuesto epigrafiado, sólido blanco (120 mg, 87%), EM (ISP)  $m/z = 401,3 [(M+H)^+]$ , con arreglo al método del ejemplo 4 a partir del triclohidrato de la trans-4-[2-(4-furo[3,2-c]piridin-4-il)-piperazin-1-il]-etil]-ciclohexilamina (compuesto intermedio A) (150 mg, 0,34 mmoles) y ácido metoxi-acético (32 mg, 0,36 mmoles).

Ejemplo 9

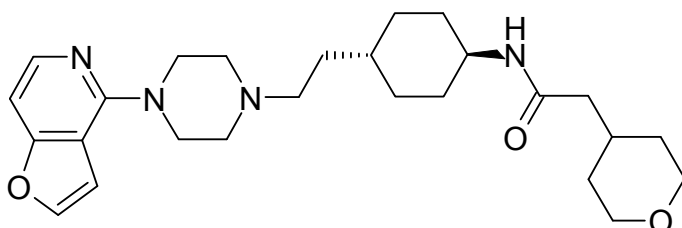
30 N-{trans-4-[2-(4-furo[3,2-c]piridin-4-il)-piperazin-1-il]-etil]-ciclohexil}-2-(trans-4-metoxi-ciclohexil)-acetamida



- 5 Se obtiene el compuesto epigrafiado, sólido blanco (138 mg, 83%), EM (ISP)  $m/z = 483,3 [(M+H)^+]$ , con arreglo al método del ejemplo 4 a partir del triclorhidrato de la trans-4-[2-(4-furo[3,2-c]piridin-4-il-piperazin-1-il)-etil]-ciclohexilamina (compuesto intermedio A) (150 mg, 0,34 mmoles) y ácido (trans-4-metoxi-ciclohexil)-acético [n° de reg. CAS: 879877-61-9, US 2010/075985] (62 mg, 0,36 mmoles).

#### Ejemplo 10

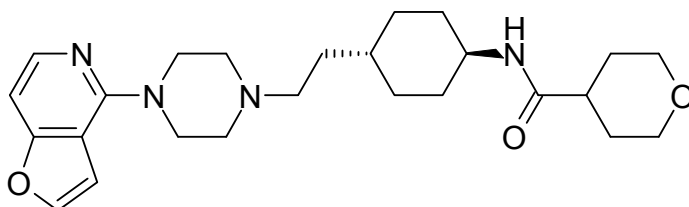
N-{trans-4-[2-(4-furo[3,2-c]piridin-4-il-piperazin-1-il)-etil]-ciclohexil}-2-(tetrahidro-piran-4-il)-acetamida



- 10 Se obtiene el compuesto epigrafiado, sólido blanco (116 mg, 75%), EM (ISP)  $m/z = 455,3 [(M+H)^+]$ , con arreglo al método del ejemplo 4 a partir del triclorhidrato de la trans-4-[2-(4-furo[3,2-c]piridin-4-il-piperazin-1-il)-etil]-ciclohexilamina (compuesto intermedio A) (150 mg, 0,34 mmoles) y ácido (tetrahidro-piran-4-il)-acético (52 mg, 0,36 mmoles).

#### 15 Ejemplo 11

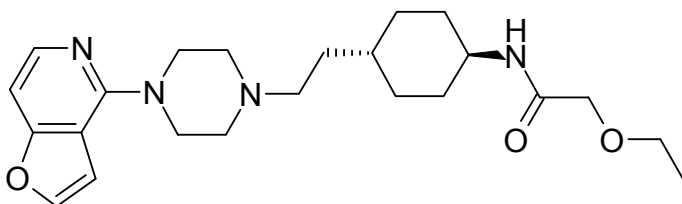
{trans-4-[2-(4-furo[3,2-c]piridin-4-il-piperazin-1-il)-etil]-ciclohexil}-amida del tetrahidro-pirano-4-carboxílico



- 20 Se obtiene el compuesto epigrafiado, sólido blanco (123 mg, 82%), EM (ISP)  $m/z = 441,4 [(M+H)^+]$ , con arreglo al método del ejemplo 4 a partir del triclorhidrato de la trans-4-[2-(4-furo[3,2-c]piridin-4-il-piperazin-1-il)-etil]-ciclohexilamina (compuesto intermedio A) (150 mg, 0,34 mmoles) y el ácido tetrahidro-pirano-4-carboxílico (47 mg, 0,36 mmoles).

#### Ejemplo 12

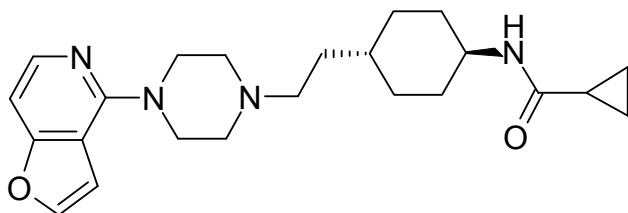
- 25 2-etoxi-N-{trans-4-[2-(4-furo[3,2-c]piridin-4-il-piperazin-1-il)-etil]-ciclohexil}-acetamida



- 30 Se obtiene el compuesto epigrafiado, cristales blancos (86 mg, 60%), EM (ISP)  $m/z = 415,3 [(M+H)^+]$ , de modo similar al ejemplo 4, a partir del triclorhidrato de la trans-4-[2-(4-furo[3,2-c]piridin-4-il-piperazin-1-il)-etil]-ciclohexil-amina (compuesto intermedio A) (150 mg, 0,34 mmoles) y el ácido etoxiacético (43 mg, 0,41 mmoles).

Ejemplo 13

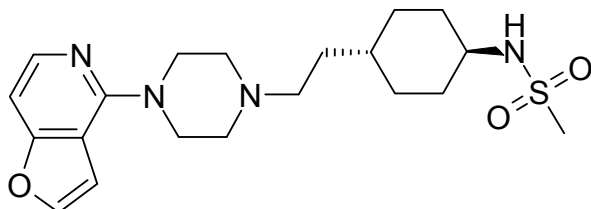
{trans-4-[2-(4-furo[3,2-c]piridin-4-il-piperazin-1-il)-etil]-ciclohexil}-amida del ácido ciclopropanocarboxílico



- 5 Se obtiene el compuesto epigrafiado, cristales blancos (118 mg, 87%), EM (ISP)  $m/z = 397,2 [(M+H)^+]$ , de modo similar al ejemplo 4 a partir del triclorhidrato de la trans-4-[2-(4-furo[3,2-c]piridin-4-il-piperazin-1-il)-etil]-ciclohexilamina (compuesto intermedio A) (150 mg, 0,34 mmoles) y el ácido ciclopropanocarboxílico (41 mg, 0,47 mmoles).

Ejemplo 14

- 10 N-{trans-4-[2-(4-furo[3,2-c]piridin-4-il-piperazin-1-il)-etil]-ciclohexil}-metanosulfonamida

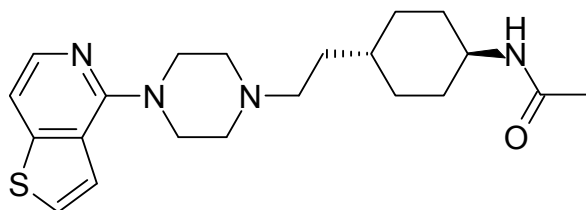


- 15 Se disuelve el triclorhidrato de la trans-4-[2-(4-furo[3,2-c]piridin-4-il-piperazin-1-il)-etil]-ciclohexilamina (compuesto intermedio A) (150 mg, 0,34 mmoles) en  $CH_2Cl_2$  (1,5 ml) y se enfría la solución a  $0^\circ C$ . Se le añaden la  $Et_3N$  (139 mg, 1,37 mmoles) y el cloruro de metanosulfonylo (78 mg, 0,68 mmoles) y se agita la mezcla reaccionante a temperatura ambiente durante una noche. Se le añade  $H_2O$  y se extrae el producto con  $CH_2Cl_2$ . Se seca la fase orgánica ( $Na_2SO_4$ ) y se evapora el disolvente. Por purificación mediante cromatografía flash a través de gel de sílice ( $CH_2Cl_2/MeOH/NH_3$  acuoso del 25% = 140:10:1) se obtiene el compuesto epigrafiado en forma de sólido blanco (78 mg, 56%), EM (ISP)  $m/z = 407,2 [(M+H)^+]$ .

20

Ejemplo 15

N-{trans-4-[2-(4-tieno[3,2-c]piridin-4-il-piperazin-1-il)-etil]-ciclohexil}-acetamida

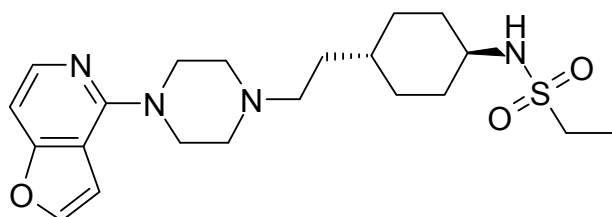


- 25 Se obtiene el compuesto epigrafiado, sólido ligeramente marrón (114 mg, 43%), EM (ISP)  $m/z = 387,1 [(M+H)^+]$ , de modo similar al ejemplo 1 a partir del producto comercial 4-piperazina-1-il-tieno[3,2-c]piridina [nº de reg. CAS: 106261-27-2] (150 mg, 0,68 mmoles) y la trans-N-[4-(2-oxo-etil)-ciclohexil]-acetamida [nº de reg. CAS: 946599-01-5, WO 2007/093540] (125 mg, 0,68 mmoles). Se realiza la purificación por cromatografía flash a través de gel de sílice ( $CH_2Cl_2/MeOH/NH_3$  acuoso al 25% = 140:10:1).

30

Ejemplo 16

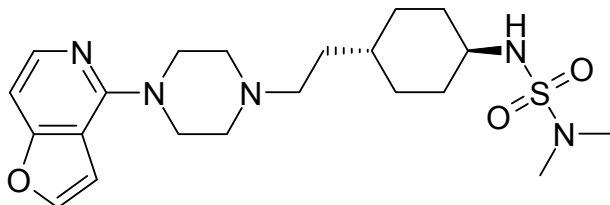
{trans-4-[2-(4-furo[3,2-c]piridin-4-il-piperazin-1-il)-etil]-ciclohexil}-amida del ácido etanosulfónico



Se obtiene el compuesto epigrafiado, espuma ligeramente marrón (77 mg, 54%), EM (ISP)  $m/z = 421,2 [(M+H)^+]$ , de modo similar al ejemplo 14 a partir del triclorhidrato de la trans-4-[2-(4-furo[3,2-c]piridin-4-il)-piperazin-1-il]-etil]-ciclohexilamina (compuesto intermedio A) (150 mg, 0,34 mmoles) y el cloruro de etanosulfonilo (88 mg, 0,68 mmoles).

#### Ejemplo 17

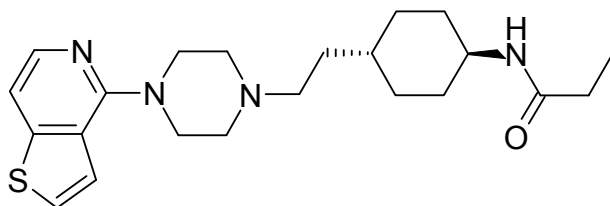
N'-(trans-4-[4-(furo[3,2-c]piridin-4-il)-piperazin-1-il]-etil)ciclohexil)-N,N-dimetilsulfamida



Se disuelve el triclorhidrato de la trans-4-[2-(4-furo[3,2-c]piridin-4-il)-piperazin-1-il]-etil]-ciclohexilamina (compuesto intermedio A) (150 mg, 0,34 mmoles) en  $CH_2Cl_2$  (1,5 ml) y se enfría la solución a  $0^\circ C$ . Se le añaden la  $Et_3N$  (139 mg, 1,37 mmoles) y el cloruro de dimetilsulfamido (98 mg, 0,68 mmoles) y se agita la mezcla reaccionante a temperatura ambiente durante una noche. Se le añade  $H_2O$  y se extrae el producto con  $CH_2Cl_2$ . Se seca la fase orgánica ( $Na_2SO_4$ ) y se evapora el disolvente. Por purificación mediante cromatografía flash a través de gel de sílice ( $CH_2Cl_2/MeOH/NH_3$  acuoso al 25% = 140:10:1) se obtiene el compuesto epigrafiado en forma de sólido blanco (89 mg, 60%), EM (ISP)  $m/z = 436,3 [(M+H)^+]$ .

#### Ejemplo 18

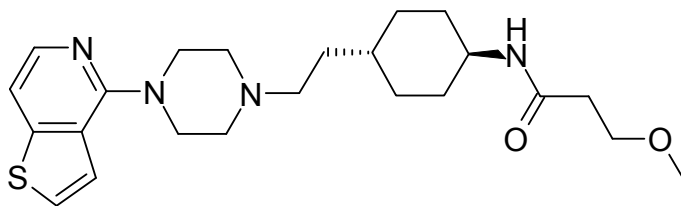
N-(trans-4-[2-(4-tieno[3,2-c]piridin-4-il)-piperazin-1-il]-etil)-ciclohexil)-propionamida



Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 4 a partir del triclorhidrato de la trans-4-[2-(4-tieno[3,2-c]piridin-4-il)-piperazin-1-il]-etil]-ciclohexil-amina (compuesto intermedio B) (100 mg, 0,22 mmoles) y el ácido propiónico (17 mg, 0,23 mmoles). Por purificación mediante cromatografía flash a través de gel de sílice ( $CH_2Cl_2/MeOH = 95:5$ ) se obtienen cristales blancos (31 mg, 35%), EM (ISP)  $m/z = 401,3 [(M+H)^+]$ .

#### Ejemplo 19

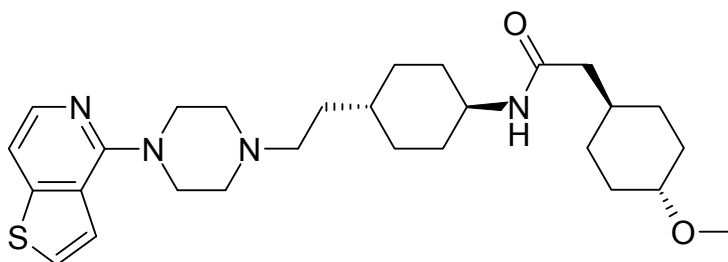
3-metoxi-N-(trans-4-[2-(4-tieno[3,2-c]piridin-4-il)-piperazin-1-il]-etil)-ciclohexil)-propionamida



Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 4 a partir del triclorhidrato de la trans-4-[2-(4-tieno[3,2-c]piridin-4-il)-piperazin-1-il]-etil]-ciclohexil-amina (compuesto intermedio B) (100 mg, 0,22 mmoles) y ácido 3-metoxipropiónico (24 mg, 0,23 mmoles). Purificación mediante cromatografía flash a través de gel de sílice ( $CH_2Cl_2/MeOH = 95:5$ ). Cristales blancos (61 mg, 64%), EM (ISP)  $m/z = 431,3 [(M+H)^+]$ .

#### Ejemplo 20

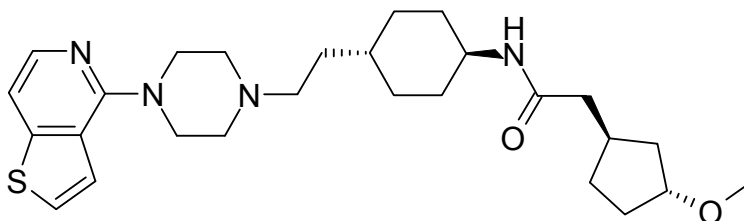
2-(trans-4-metoxi-ciclohexil)-N-(trans-4-[2-(4-tieno[3,2-c]piridin-4-il)-piperazin-1-il]-etil)-ciclohexil)-acetamida



- 5 Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 4 a partir del triclorhidrato de la trans-4-[2-(4-tieno[3,2-c]piridin-4-il-piperazin-1-il)-etil]-ciclohexil-amina (compuesto intermedio B) (100 mg, 0,22 mmoles) y el ácido (trans-4-metoxi-ciclohexil)-acético [n° de reg. CAS: 879877-61-9, US 2010/075985] (40 mg, 0,23 mmoles). Purificación mediante cromatografía flash a través de gel de sílice (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH = 95:5). Cristales blancos (68 mg, 62%), EM (ISP) m/z = 499,3 [(M+H)<sup>+</sup>].

#### Ejemplo 21

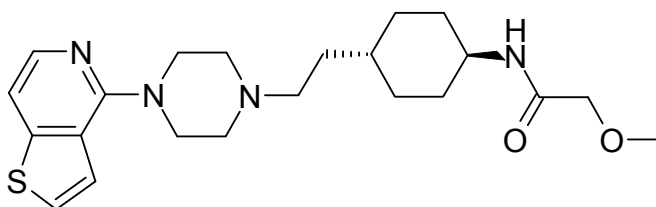
2-(trans-3-metoxi-ciclopentil)-N-{trans-4-[2-(4-tieno[3,2-c]piridin-4-il-piperazin-1-il)-etil]-ciclohexil}-acetamida



- 10 Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 2 a partir del triclorhidrato de la trans-4-[2-(4-tieno[3,2-c]piridin-4-il-piperazin-1-il)-etil]-ciclohexil-amina (compuesto intermedio B) (100 mg, 0,22 mmoles) y el trans-(3-metoxi-ciclopentil)-acetato de metilo racémico [WO 2009/019174] (46 mg, 0,27 mmoles). Purificación mediante cromatografía flash a través de gel de sílice (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH = 95:5). Cristales blancos (61 mg, 57%), EM (ISP) m/z = 485,4 [(M+H)<sup>+</sup>].

#### Ejemplo 22

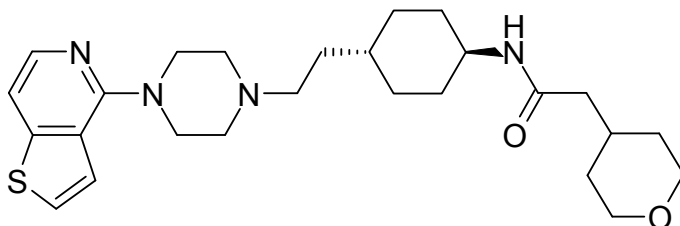
2-metoxi-N-{trans-4-[2-(4-tieno[3,2-c]piridin-4-il-piperazin-1-il)-etil]-ciclohexil}-acetamida



- 20 Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 4 a partir del triclorhidrato de la trans-4-[2-(4-tieno[3,2-c]piridin-4-il-piperazin-1-il)-etil]-ciclohexil-amina (compuesto intermedio B) (150 mg, 0,33 mmoles) y ácido metoxiacético (31 mg, 0,34 mmoles). Purificación mediante cromatografía flash a través de gel de sílice (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH = 95:5). Sólido blanco (66 mg, 48%), EM (ISP) m/z = 417,1 [(M+H)<sup>+</sup>].

#### Ejemplo 23

2-(tetrahidro-piran-4-il)-N-{trans-4-[2-(4-tieno[3,2-c]piridin-4-il-piperazin-1-il)-etil]-ciclohexil}-acetamida

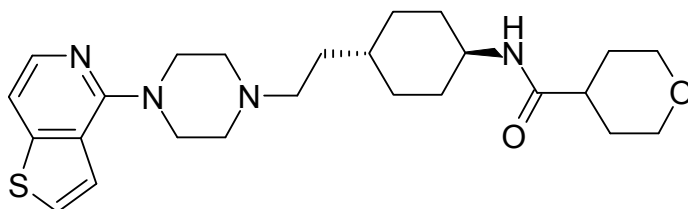


- 30 Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 4 a partir del triclorhidrato de la trans-4-[2-(4-tieno[3,2-c]piridin-4-il-piperazin-1-il)-etil]-ciclohexil-amina (compuesto intermedio B) (150 mg, 0,33 mmoles) y el ácido

tetrahidropiran-4-il-acético (50 mg, 0,35 mmoles). Purificación mediante cromatografía flash a través de gel de sílice ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH} = 95:5$ ). Cristales blancos mate (108 mg, 69%), EM (ISP)  $m/z = 471,2$   $[(M+H)^+]$ .

Ejemplo 24

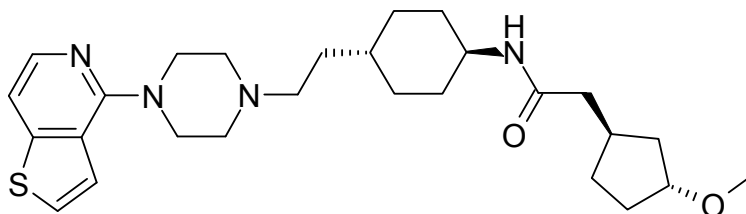
5 {trans-4-[2-(4-tieno[3,2-c]piridin-4-il-piperazin-1-il)-etil]-ciclohexil}-amida del ácido tetrahidro-pirano-4-carboxílico



10 Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 4 a partir del triclohidrato de la trans-4-[2-(4-tieno[3,2-c]piridin-4-il-piperazin-1-il)-etil]-ciclohexil-amina (compuesto intermedio B) (150 mg, 0,33 mmoles) y el ácido tetrahidropiran-4-ilcarboxílico (45 mg, 0,34 mmoles). Purificación mediante cromatografía flash a través de gel de sílice ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH} = 95:5$ ). Cristales blancos (51 mg, 34%), EM (ISP)  $m/z = 457,3$   $[(M+H)^+]$ .

Ejemplo 25

2-((1R,3R)-3-metoxi-ciclopentil)-N-{trans-4-[2-(4-tieno[3,2-c]piridin-4-il-piperazin-1-il)-etil]-ciclohexil}-acetamida

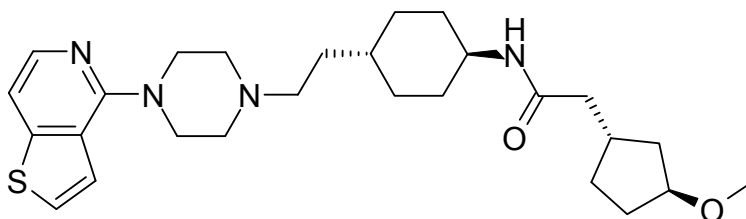


15

y

Ejemplo 26

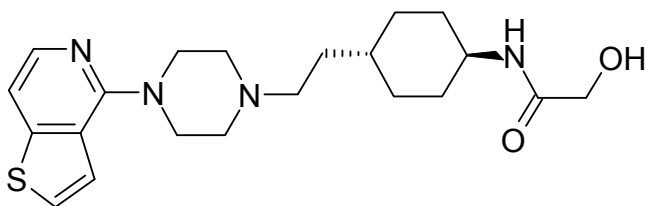
2-((1S,3S)-3-metoxi-ciclopentil)-N-{trans-4-[2-(4-tieno[3,2-c]piridin-4-il-piperazin-1-il)-etil]-ciclohexil}-acetamida



20 Se separa la 2-(trans-3-metoxi-ciclopentil)-N-{trans-4-[2-(4-tieno[3,2-c]piridin-4-il-piperazin-1-il)-etil]-ciclohexil}-acetamida racémica (ejemplo 21) (50 mg, 0,10 mmoles) en sus enantiómeros por HPLC en columna Chiralpak AD (5x50 cm), iPrOH al 20% en heptano. Enantiómero (+) (18 mg, 36%),  $R_t = 94$  min, EM (ISP)  $m/z = 485,4$   $[(M+H)^+]$ . Enantiómero (-) (17 mg, 34%)  $R_t = 115$  min, EM (ISP)  $m/z = 485,4$   $[(M+H)^+]$ .

25 Ejemplo 27

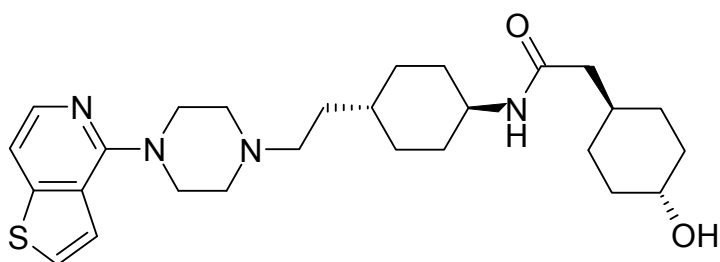
2-hidroxi-N-{trans-4-[2-(4-tieno[3,2-c]piridin-4-il-piperazin-1-il)-etil]-ciclohexil}-acetamida



30 Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 4 a partir del triclohidrato de la trans-4-[2-(4-tieno[3,2-c]piridin-4-il-piperazin-1-il)-etil]-ciclohexil-amina (compuesto intermedio B) (150 mg, 0,33 mmoles) y el ácido glicólico (26 mg, 0,34 mmoles). Purificación mediante cromatografía flash a través de gel de sílice ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH} = 95:5$ ). Sólido blanco (67 mg, 50%), EM (ISP)  $m/z = 403,3$   $[(M+H)^+]$ .

Ejemplo 28

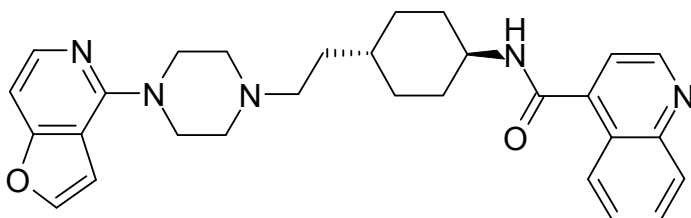
2-(trans-4-hidroxi-ciclohexil)-N-{trans-4-[2-(4-tieno[3,2-c]piridin-4-il-piperazin-1-il)-etil]-ciclohexil}-acetamida



5 Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 2 a partir del triclóhidrato de la trans-4-[2-(4-tieno[3,2-c]piridin-4-il-piperazin-1-il)-etil]-ciclohexil-amina (compuesto intermedio B) (1150 mg, 0,33 mmoles) y trans-(4-hidroxi-ciclohexil)-acetato de metilo [n° de reg. CAS: 1124174-16-8, WO 2010/031735] (68 mg, 0,39 mmoles). Purificación mediante cromatografía flash a través de gel de sílice (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH = 95:5). Cristales blancos (83 mg, 52%), EM (ISP) m/z = 485,4 [(M+H)<sup>+</sup>].

#### Ejemplo 29

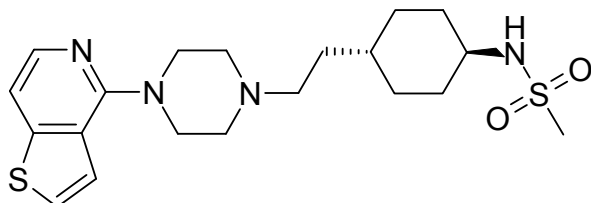
10 {trans-4-[2-(4-furo[3,2-c]piridin-4-il-piperazin-1-il)-etil]-ciclohexil}-amida del ácido quinolina-4-carboxílico



15 Se obtiene el compuesto epigrafiado, cristales blancos (70 mg, 42%), EM (ISP) m/z = 484,4 [(M+H)<sup>+</sup>], con arreglo al método del ejemplo 4 a partir del triclóhidrato de la trans-4-[2-(4-furo[3,2-c]piridin-4-il-piperazin-1-il)-etil]-ciclohexil-amina (compuesto intermedio A) (150 mg, 0,34 mmoles) y el ácido quinolina-4-carboxílico (71 mg, 0,41 mmoles). Purificación mediante cromatografía flash a través de gel de sílice (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH = 95:5).

#### Ejemplo 30

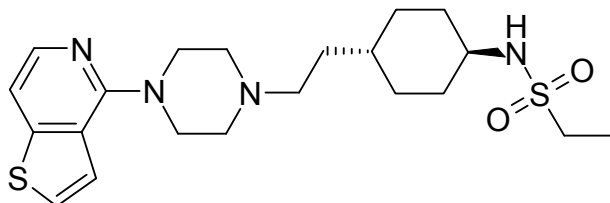
N-{trans-4-[2-(4-tieno[3,2-c]piridin-4-il-piperazin-1-il)-etil]-ciclohexil}-metanosulfonamida



20 Se obtiene el compuesto epigrafiado, sólido blanco mate (26 mg, 18%), EM (ISP) m/z = 423,1 [(M+H)<sup>+</sup>], con arreglo al procedimiento del ejemplo 14 a partir del triclóhidrato de la trans-4-[2-(4-tieno[3,2-c]piridin-4-il-piperazin-1-il)-etil]-ciclohexil-amina (compuesto intermedio B) (150 mg, 0,34 mmoles) y el cloruro de metanosulfonilo (77 mg, 0,68 mmoles).

#### Ejemplo 31

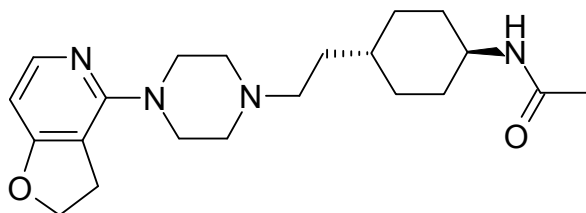
25 {trans-4-[2-(4-tieno[3,2-c]piridin-4-il-piperazin-1-il)-etil]-ciclohexil}-amida del ácido etanosulfónico



30 Se obtiene el compuesto epigrafiado, sólido blanco mate (41 mg, 28%), EM (ISP) m/z = 437,2 [(M+H)<sup>+</sup>], con arreglo al procedimiento del ejemplo 14 a partir del triclóhidrato de la trans-4-[2-(4-tieno[3,2-c]piridin-4-il-piperazin-1-il)-etil]-ciclohexil-amina (compuesto intermedio B) (150 mg, 0,34 mmoles) y el cloruro de etanosulfonilo (87 mg, 0,68 mmoles).

**Ejemplo 32**

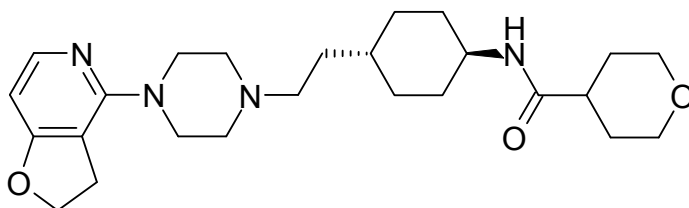
trans-N-(4-{2-[4-(2,3-dihidro-furo[3,2-c]piridin-4-il)-piperazin-1-il]-etil}-ciclohexil)-acetamida



- 5 A una mezcla agitada del triclorhidrato de la trans-4-{2-[4-(2,3-dihidrofuro[3,2-c]piridin-4-il)-piperazin-1-il]-etil}-ciclohexanamina (compuesto intermedio C) (110 mg, 0,25 mmoles) y DMF (1,8 ml) se le añaden la N,N-diisopropilet-il-amina (210 mg, 278  $\mu$ l, 1,63 mmoles), el ácido acético (18,0 mg, 17,2  $\mu$ l, 300  $\mu$ moles) y el TBTU (128 mg, 400  $\mu$ moles). Se mantiene la mezcla en agitación a temperatura ambiente durante 4 h. Se vierte la mezcla sobre agua-hielo (5 ml) y NaOH 1N (5 ml) y se extrae con diclorometano/MeOH (9:1, 20 ml). Se lava la fase orgánica con salmuera (20 ml), se seca ( $MgSO_4$ ) y se concentra. Se tritura el material en bruto (0,15 g) con diclorometano (2 ml) y éter de dietilo (5 ml) durante 1/2 h, se recoge el precipitado por filtración, se lava con éter de dietilo y se seca, obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de sólido blanco mate (92 mg, 99%), EM (ISP) m/z = 373,2 [(M+H)<sup>+</sup>], p.f. = 260°C.

**Ejemplo 33**

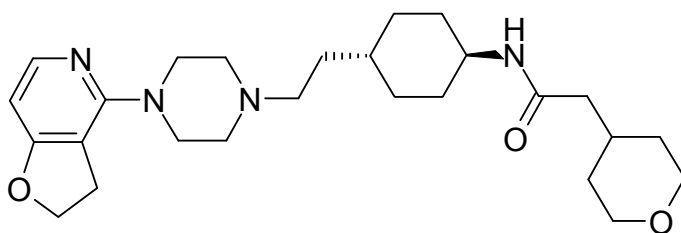
- 15 trans-N-(4-{2-[4-(2,3-dihidrofuro[3,2-c]piridin-4-il)-piperazin-1-il]-etil}-ciclohexil)-tetrahydro-2H-pirano-4-carboxamida



- 20 Se obtiene el compuesto epigrafiado, sólido blanco mate (101 mg, 91%), EM (ISP) m/z = 443,5 [(M+H)<sup>+</sup>], p.f. = 263°C, con arreglo al método general del ejemplo 32 a partir del triclorhidrato de la trans-4-{2-[4-(2,3-dihidrofuro[3,2-c]piridin-4-il)-piperazin-1-il]-etil}-ciclohexanamina (compuesto intermedio C) (110 mg, 0,25 mmoles) y el ácido tetrahidropiran-4-il-carboxílico.

**Ejemplo 34**

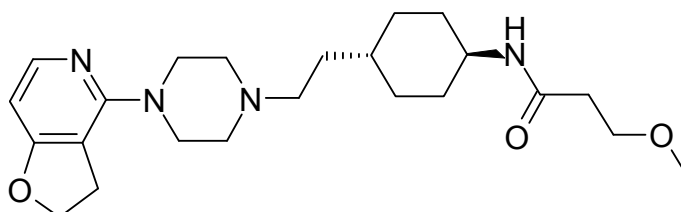
trans-N-(4-{2-[4-(2,3-dihidrofuro[3,2-c]piridin-4-il)-piperazin-1-il]-etil}-ciclohexil)-2-(tetrahydro-2H-piran-4-il)-acetamida



- 25 Se obtiene el compuesto epigrafiado, sólido blanco mate (105 mg, 92%), EM (ISP) m/z = 457,4 [(M+H)<sup>+</sup>], p.f. = 233°C, con arreglo al método general del ejemplo 32 a partir del triclorhidrato de la trans-4-{2-[4-(2,3-dihidrofuro[3,2-c]piridin-4-il)-piperazin-1-il]-etil}-ciclohexanamina (compuesto intermedio C) (110 mg, 0,25 mmoles) y el ácido tetrahidropiran-4-il-acético.

**Ejemplo 35**

trans-N-(4-{2-[4-(2,3-dihidrofuro[3,2-c]piridin-4-il)-piperazin-1-il]-etil}-ciclohexil)-3-metoxipropanamida



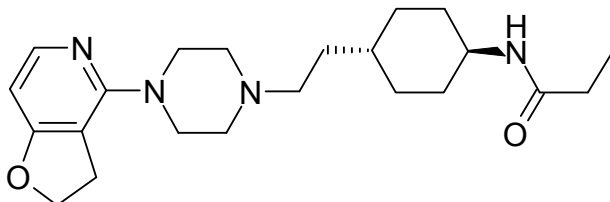


Se obtiene el compuesto epigrafiado, sólido blanco mate (65 mg, 62%), EM (ISP)  $m/z = 417,4 [(M+H)^+]$ , p.f. = 246,5°C, con arreglo al método general del ejemplo 32 a partir del triclóridrato de la trans-4-{2-[4-(2,3-dihidrofuro[3,2-c]piridin-4-il)-piperazin-1-il]-etil}-ciclohexanamina (compuesto intermedio C) (110 mg, 0,25 mmoles) y el ácido 3-metoxi-propiónico.

5

**Ejemplo 36**

trans-N-(4-{2-[4-(2,3-dihidrofuro[3,2-c]piridin-4-il)-piperazin-1-il]-etil}-ciclohexil)-propionamida

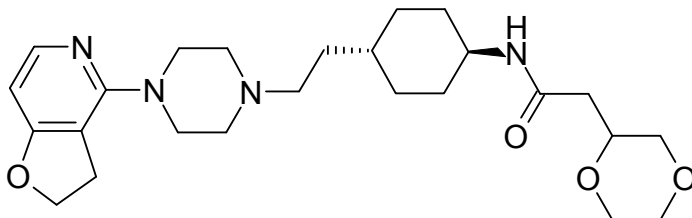


Se obtiene el compuesto epigrafiado, sólido blanco (95 mg, 82%), EM (ISP)  $m/z = 387,4 [(M+H)^+]$ , p.f. = 192,5°C, con arreglo al método general del ejemplo 32 a partir del triclóridrato de la trans-4-{2-[4-(2,3-dihidrofuro[3,2-c]piridin-4-il)-piperazin-1-il]-etil}-ciclohexanamina (compuesto intermedio C) (132 mg, 0,3 mmoles) y ácido propiónico.

10

**Ejemplo 37**

trans-N-(4-{2-[4-(2,3-dihidrofuro[3,2-c]piridin-4-il)-piperazin-1-il]-etil}-ciclohexil)-2-(rac-1,4-dioxan-2-il)-acetamida



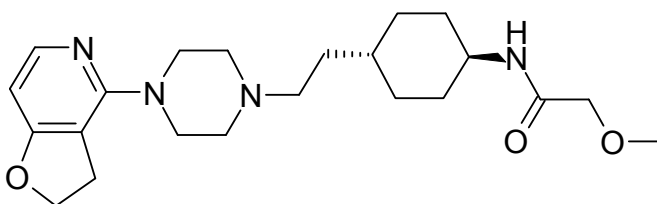
15

Se obtiene el compuesto epigrafiado, sólido blanco (107 mg, 78%), EM (ISP)  $m/z = 459,4 [(M+H)^+]$ , p.f. = 186°C, con arreglo al método general del ejemplo 32 de partir del triclóridrato de la trans-4-{2-[4-(2,3-dihidrofuro[3,2-c]piridin-4-il)-piperazin-1-il]-etil}-ciclohexanamina (compuesto intermedio C) (132 mg, 0,3 mmoles) y el ácido rac-(1,4-dioxan-2-il)-acético.

20

**Ejemplo 38**

trans-N-(4-{2-[4-(2,3-dihidrofuro[3,2-c]piridin-4-il)-piperazin-1-il]-etil}-ciclohexil)-2-metoxiacetamida



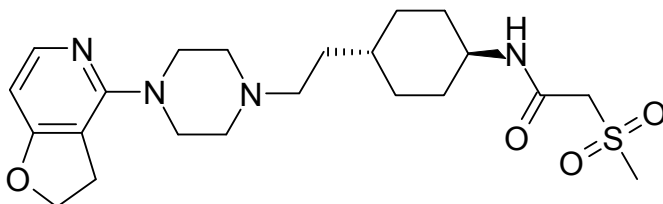
25

Se obtiene el compuesto epigrafiado, sólido blanco (86 mg, 71%), EM (ISP)  $m/z = 403,4 [(M+H)^+]$ , p.f. = 169,5°C, con arreglo al método general del ejemplo 32 a partir del triclóridrato de la trans-4-{2-[4-(2,3-dihidrofuro[3,2-c]piridin-4-il)-piperazin-1-il]-etil}-ciclohexanamina (compuesto intermedio C) (132 mg, 0,3 mmoles) y el ácido metoxiacético.

30

**Ejemplo 39**

trans-N-(4-{2-[4-(2,3-dihidrofuro[3,2-c]piridin-4-il)-piperazin-1-il]-etil}-ciclohexil)-metilsulfonil-acetamida

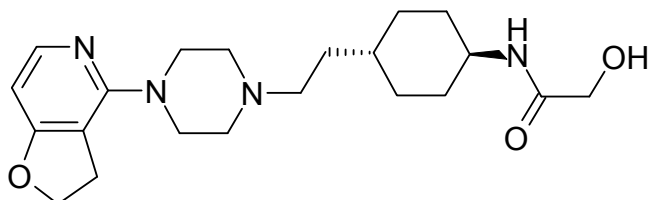


Se obtiene el compuesto epigrafiado, sólido blanco mate (106 mg, 78%), EM (ISP)  $m/z = 451,3 [(M+H)^+]$ , p.f. = 260,5°C, con arreglo al método general del ejemplo 32 a partir del triclóridrato de la trans-4-{2-[4-(2,3-

dihidrofuro[3,2-c]piridin-4-il)-piperazin-1-il]-etil)-ciclohexanamina (compuesto intermedio C) (132 mg, 0,3 mmoles) y el ácido 2-metil-sulfonil-acético.

Ejemplo 40

5 trans-N-(4-{2-[4-(2,3-dihidrofuro[3,2-c]piridin-4-il)-piperazin-1-il]-etil}-ciclohexil)-hidroxiacetamida

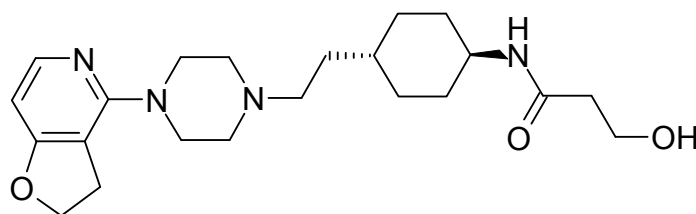


Se obtiene el compuesto epigrafiado, sólido blanco (110 mg, 94%), EM (ISP)  $m/z = 389,3 [(M+H)^+]$ , p.f. = 237°C, con arreglo al método general del ejemplo 32 a partir del triclóridrato de la trans-4-{2-[4-(2,3-dihidrofuro[3,2-c]piridin-4-il)-piperazin-1-il]-etil}-ciclohexanamina (compuesto intermedio C) (132 mg, 0,3 mmoles) y el ácido hidroxiaacético.

10

Ejemplo 41

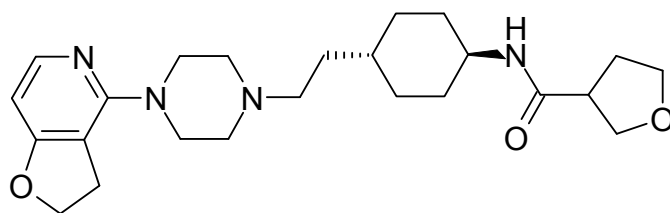
trans-N-(4-{2-[4-(2,3-dihidrofuro[3,2-c]piridin-4-il)-piperazin-1-il]-etil}-ciclohexil)-3-hidroxiopropanamida



15 Se obtiene el compuesto epigrafiado, sólido blanco (80 mg, 66%), EM (ISP)  $m/z = 403,4 [(M+H)^+]$ , p.f. = 173°C, con arreglo al método general del ejemplo 32 a partir del triclóridrato de la trans-4-{2-[4-(2,3-dihidrofuro[3,2-c]piridin-4-il)-piperazin-1-il]-etil}-ciclohexanamina (compuesto intermedio C) (132 mg, 0,3 mmoles) y el ácido 3-hidroxi-propiónico.

Ejemplo 42

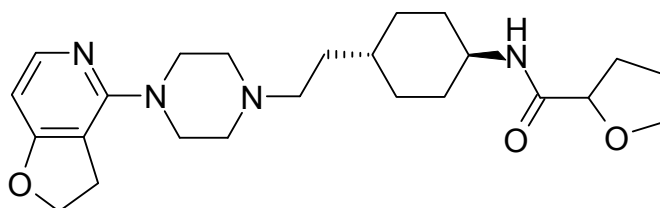
20 trans-N-(4-{2-[4-(2,3-dihidrofuro[3,2-c]piridin-4-il)-piperazin-1-il]-etil}-ciclohexil)-rac-tetrahidrofurano-3-carboxamida



25 Se obtiene el compuesto epigrafiado, sólido blanco (101 mg, 79%), EM (ISP)  $m/z = 429,3 [(M+H)^+]$ , p.f. = 208,5°C, con arreglo al método general del ejemplo 32 a partir del triclóridrato de la trans-4-{2-[4-(2,3-dihidrofuro[3,2-c]piridin-4-il)-piperazin-1-il]-etil}-ciclohexanamina (compuesto intermedio C) (132 mg, 0,3 mmoles) y el ácido rac-tetrahidrofurano-3-carboxílico.

Ejemplo 43

30 trans-N-(4-{2-[4-(2,3-dihidrofuro[3,2-c]piridin-4-il)-piperazin-1-il]-etil}-ciclohexil)-rac-tetrahidrofurano-2-carboxamida

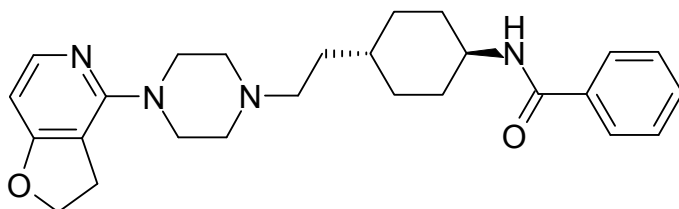


Se obtiene el compuesto epigrafiado, sólido blanco (100 mg, 78%), EM (ISP)  $m/z = 429,3 [(M+H)^+]$ , p.f. = 176,5°C, con arreglo al método general del ejemplo 32 a partir del triclóridrato de la trans-4-{2-[4-(2,3-dihidrofuro[3,2-c]piridin-4-il)-piperazin-1-il]-etil}-ciclohexanamina (compuesto intermedio C) (132 mg, 0,3 mmoles) y el ácido rac-tetrahidrofurano-2-carboxílico.

piridin-4-il)-piperazin-1-il]-etil)-ciclohexanamina (compuesto intermedio C) (132 mg, 0,3 mmoles) y el ácido rac-tetrahidrofurano-2-carboxílico.

Ejemplo 44

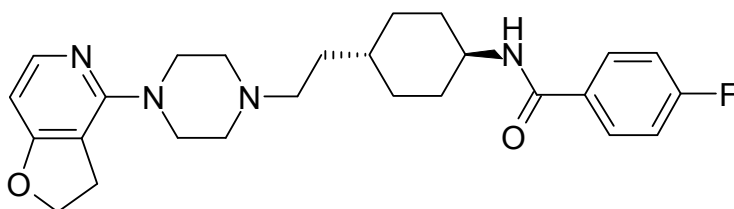
5 trans-N-(4-{2-[4-(2,3-dihidro-furo[3,2-c]piridin-4-il)-piperazin-1-il]-etil}-ciclohexil)-benzamida



10 Se obtiene el compuesto epigrafiado, sólido blanco (100 mg, 92%), EM (ISP)  $m/z = 435,3 [(M+H)^+]$ , p.f. = 207,5°C, con arreglo al método general del ejemplo 32 a partir del triclóridrato de la trans-4-{2-[4-(2,3-dihidrofuro[3,2-c]piridin-4-il)-piperazin-1-il]-etil}-ciclohexanamina (compuesto intermedio C) (110 mg, 0,25 mmoles) y el ácido benzoico.

Ejemplo 45

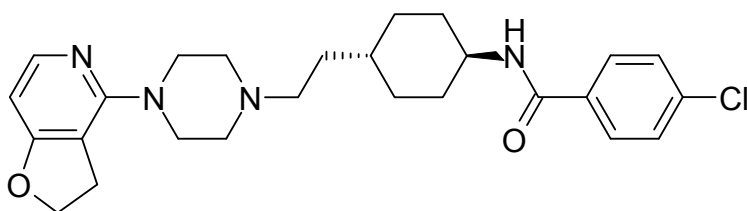
trans-N-(4-{2-[4-(2,3-dihidro-furo[3,2-c]piridin-4-il)-piperazin-1-il]-etil}-ciclohexil)-4-fluor-benzamida



15 Se obtiene el compuesto epigrafiado, sólido blanco (100 mg, 88%), EM (ISP)  $m/z = 453,3 [(M+H)^+]$ , p.f. = 209,5°C, con arreglo al método general del ejemplo 32 a partir del triclóridrato de la trans-4-{2-[4-(2,3-dihidrofuro[3,2-c]piridin-4-il)-piperazin-1-il]-etil}-ciclohexanamina (compuesto intermedio C) (110 mg, 0,25 mmoles) y el ácido 4-fluor-benzoico.

Ejemplo 46

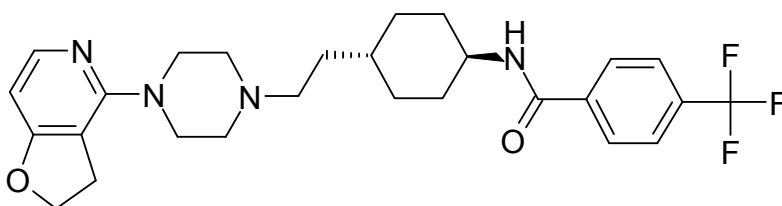
trans-4-cloro-N-(4-{2-[4-(2,3-dihidro-furo[3,2-c]piridin-4-il)-piperazin-1-il]-etil}-ciclohexil)-benzamida



25 Se obtiene el compuesto epigrafiado, sólido blanco mate (103 mg, 88%), EM (ISP)  $m/z = 469,3 [(M+H)^+]$ , p.f. = 226,5°C, con arreglo al método general del ejemplo 32 a partir del triclóridrato de la trans-4-{2-[4-(2,3-dihidrofuro[3,2-c]piridin-4-il)-piperazin-1-il]-etil}-ciclohexanamina (compuesto intermedio C) (110 mg, 0,25 mmoles) y el ácido 4-cloro-benzoico.

Ejemplo 47

trans-N-(4-{2-[4-(2,3-dihidro-furo[3,2-c]piridin-4-il)-piperazin-1-il]-etil}-ciclohexil)-4-trifluorometil-benzamida

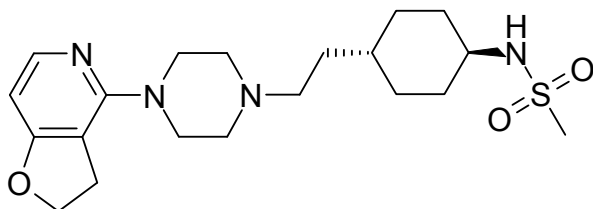


Se obtiene el compuesto epigrafiado, sólido blanco mate (111 mg, 88%), EM (ISP)  $m/z = 503,3 [(M+H)^+]$ , p.f. = 227°C, con arreglo al método general del ejemplo 32 a partir del triclorhidrato de la trans-4-{2-[4-(2,3-dihidrofuro[3,2-c]piridin-4-il)-piperazin-1-il]-etil}-ciclohexanamina (compuesto intermedio C) (110 mg, 0,25 mmoles) y el ácido 4-trifluor-metil-benzoico.

5

**Ejemplo 48**

trans-N-(4-{2-[4-(2,3-dihidro-furo[3,2-c]piridin-4-il)-piperazin-1-il]-etil}-ciclohexil)-metanosulfonamida

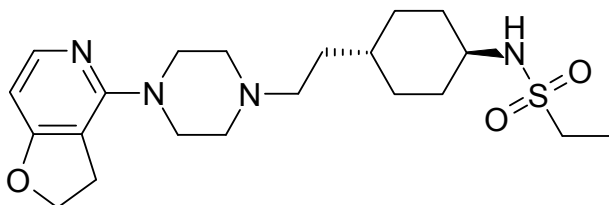


A una mezcla agitada del triclorhidrato de la trans-4-{2-[4-(2,3-dihidrofuro[3,2-c]piridin-4-il)-piperazin-1-il]-etil}-ciclohexanamina (compuesto intermedio C) (110 mg, 0,25 mmoles) y diclorometano (1,6 ml) se le añaden a temperatura ambiente la trietilamina (139 mg, 192  $\mu$ l, 1,38 mmoles) y el cloruro de metanosulfonilo (43,0 mg, 29,2  $\mu$ l, 375  $\mu$ moles). Se mantiene la mezcla en agitación a temperatura ambiente durante 4 h, se vierte sobre agua-hielo (5 ml) y una solución 1N de hidróxido sódico (5 ml) y se extrae con diclorometano (2 x 20 ml). Se reúnen las fases orgánicas, se lavan con salmuera (20 ml), se secan ( $MgSO_4$ ) y se concentran. Se tritura el material en bruto (0,1 g) con diclorometano (1 ml) y heptano (5 ml) durante 30 min. Se recoge el precipitado por filtración, se lava con heptano y se seca, obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de sólido blanco (90 mg, 88%), EM (ISP)  $m/z = 409,4 [(M+H)^+]$ , p.f. = 220°C.

15

**Ejemplo 49**

trans-(4-{2-[4-(2,3-dihidro-furo[3,2-c]piridin-4-il)-piperazin-1-il]-etil}-ciclohexil)-amida del ácido etanosulfónico

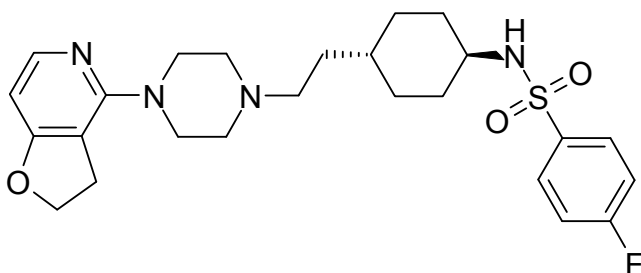


25

Se obtiene el compuesto epigrafiado, sólido blanco (92 mg, 87%), EM (ISP)  $m/z = 423,3 [(M+H)^+]$ , p.f. = 224°C, con arreglo al método general del ejemplo 48 a partir del triclorhidrato de la trans-4-{2-[4-(2,3-dihidrofuro[3,2-c]piridin-4-il)-piperazin-1-il]-etil}-ciclohexanamina (compuesto intermedio C) (110 mg, 0,25 mmoles) y el cloruro de etanosulfonilo.

**Ejemplo 50**

trans-N-(4-{2-[4-(2,3-dihidro-furo[3,2-c]piridin-4-il)-piperazin-1-il]-etil}-ciclohexil)-4-fluor-bencenosulfonamida



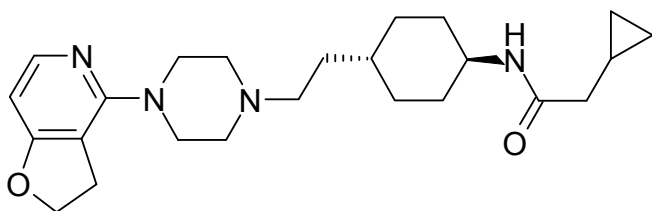
30

Se obtiene el compuesto epigrafiado, sólido ligeramente amarillo (109 mg, 89%), EM (ISP)  $m/z = 489,4 [(M+H)^+]$ , p.f. = 221°C, con arreglo al método general del ejemplo 48 a partir del triclorhidrato de la trans-4-{2-[4-(2,3-dihidrofuro[3,2-c]piridin-4-il)-piperazin-1-il]-etil}-ciclohexanamina (compuesto intermedio C) (110 mg, 0,25 mmoles) y el cloruro de 4-fluor-benceno-1-sulfonilo.

35

**Ejemplo 51**

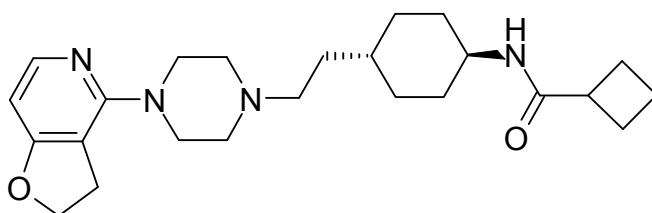
trans-2-ciclopropil-N-(4-{2-[4-(2,3-dihidro-furo[3,2-c]piridin-4-il)-piperazin-1-il]-etil}-ciclohexil)-acetamida



5 Se obtiene el compuesto epigrafiado, sólido blanco (86 mg, 83%), EM (ISP)  $m/z = 413,5 [(M+H)^+]$ , p.f. = 193°C, con arreglo al método general del ejemplo 32 a partir del triclóridrato de la trans-4-{2-[4-(2,3-dihidrofuro[3,2-c]piridin-4-il)-piperazin-1-il]-etil}-ciclohexanamina (compuesto intermedio C) (110 mg, 0,25 mmoles) y el ácido ciclopropilacético.

#### Ejemplo 52

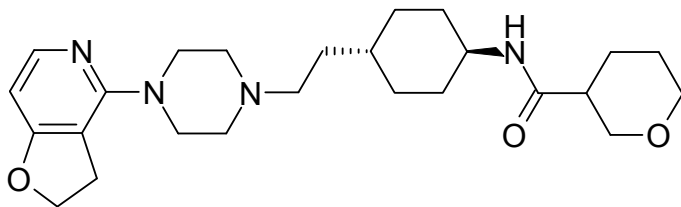
trans-4-{2-[4-(2,3-dihidro-furo[3,2-c]piridin-4-il)-piperazin-1-il]-etil}-ciclohexil)-amida del ácido ciclobutanocarboxílico



10 Se obtiene el compuesto epigrafiado, sólido blanco (77 mg, 75%), EM (ISP)  $m/z = 413,5 [(M+H)^+]$ , p.f. = 202°C, con arreglo al método general del ejemplo 32 a partir del triclóridrato de la trans-4-{2-[4-(2,3-dihidrofuro[3,2-c]piridin-4-il)-piperazin-1-il]-etil}-ciclohexanamina (compuesto intermedio C) (110 mg, 0,25 mmoles) y el ácido ciclobutanocarboxílico.

#### Ejemplo 53

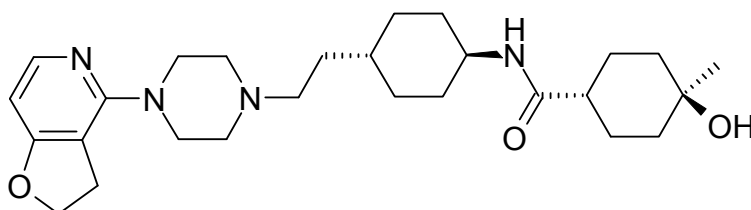
15 trans-4-{2-[4-(2,3-dihidro-furo[3,2-c]piridin-4-il)-piperazin-1-il]-etil}-ciclohexil)-amida del ácido rac-tetra-hidro-pirano-3-carboxílico



20 Se obtiene el compuesto epigrafiado, sólido blanco (91 mg, 82%), EM (ISP)  $m/z = 443,5 [(M+H)^+]$ , p.f. = 216°C, con arreglo al método general del ejemplo 32 a partir del triclóridrato de la trans-4-{2-[4-(2,3-dihidrofuro[3,2-c]piridin-4-il)-piperazin-1-il]-etil}-ciclohexanamina (compuesto intermedio C) (110 mg, 0,25 mmoles) y el ácido rac-tetra-hidro-pirano-3-carboxílico.

#### Ejemplo 54

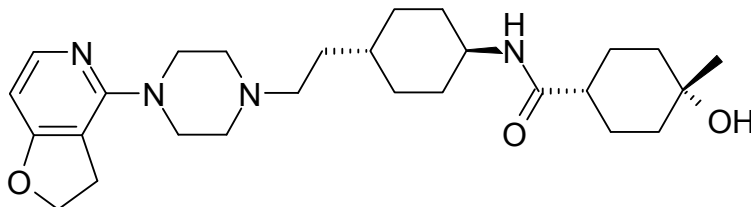
25 trans-4-{2-[4-(2,3-dihidro-furo[3,2-c]piridin-4-il)-piperazin-1-il]-etil}-ciclohexil)-amida del ácido trans-4-hidroxi-4-metil-ciclohexanocarboxílico



30 Se obtiene el compuesto epigrafiado, sólido ligeramente marrón (56 mg, 48%), EM (ISP)  $m/z = 471,5 [(M+H)^+]$ , p.f. = 171°C, con arreglo al método general del ejemplo 32 a partir del triclóridrato de la trans-4-{2-[4-(2,3-dihidrofuro[3,2-c]piridin-4-il)-piperazin-1-il]-etil}-ciclohexanamina (compuesto intermedio C) (110 mg, 0,25 mmoles) y el ácido trans-4-hidroxi-4-metil-ciclohexanocarboxílico.

Ejemplo 55

trans-4-{2-[4-(2,3-dihidro-furo[3,2-c]piridin-4-il)-piperazin-1-il]-etil}-ciclohexil)-amida del ácido cis-4-hidroxi-4-metil-ciclohexanocarboxílico

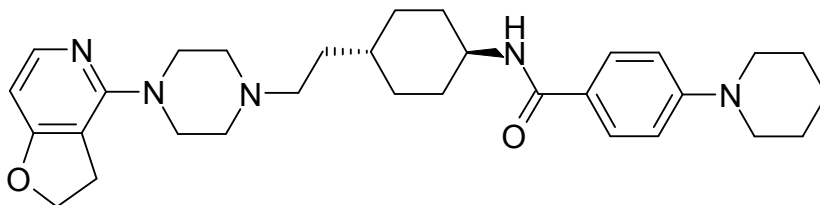


5 Se obtiene el compuesto epigrafiado, sólido blanco mate (79 mg, 67%), EM (ISP)  $m/z = 471,5 [(M+H)^+]$ , p.f. = 216,5°C, con arreglo al método general del ejemplo 32 a partir del triclóridrato de la trans-4-{2-[4-(2,3-dihidrofuro[3,2-c]-piridin-4-il)-piperazin-1-il]-etil}-ciclohexanamina (compuesto intermedio C) (110 mg, 0,25 mmoles) y el ácido cis-4-hidroxi-4-metil-ciclohexanocarboxílico.

10

Ejemplo 56

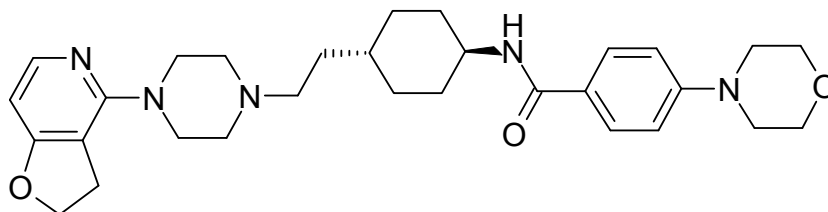
trans-N-(4-{2-[4-(2,3-dihidro-furo[3,2-c]piridin-4-il)-piperazin-1-il]-etil}-ciclohexil)-4-piperidin-1-il)-benzamida



15 Se obtiene el compuesto epigrafiado, sólido blanco mate (100 mg, 77%), EM (ISP)  $m/z = 518,5 [(M+H)^+]$ , p.f. = 214,5°C, con arreglo al método general del ejemplo 32 a partir del triclóridrato de la trans-4-{2-[4-(2,3-dihidrofuro[3,2-c]-piridin-4-il)-piperazin-1-il]-etil}-ciclohexanamina (compuesto intermedio C) (110 mg, 0,25 mmoles) y el ácido 4-piperidin-1-il-benzoico.

Ejemplo 57

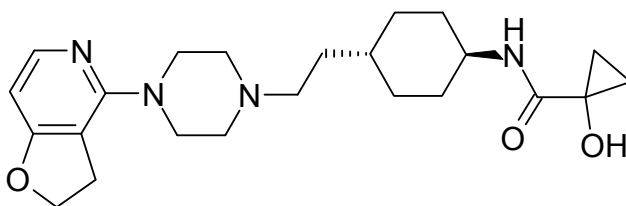
trans-N-(4-{2-[4-(2,3-dihidro-furo[3,2-c]piridin-4-il)-piperazin-1-il]-etil}-ciclohexil)-4-morfolin-4-il)-benzamida



25 Se obtiene el compuesto epigrafiado, sólido blanco mate (104 mg, 80%), EM (ISP)  $m/z = 520,5 [(M+H)^+]$ , p.f. = 228,5°C, con arreglo al método general del ejemplo 32 a partir del triclóridrato de la trans-4-{2-[4-(2,3-dihidrofuro[3,2-c]-piridin-4-il)-piperazin-1-il]-etil}-ciclohexanamina (compuesto intermedio C) (110 mg, 0,25 mmoles) y el ácido 4-morfolin-4-il-benzoico.

Ejemplo 58

30 trans-4-{2-[4-(2,3-dihidro-furo[3,2-c]piridin-4-il)-piperazin-1-il]-etil}-ciclohexil)-amida del ácido 1-hidroxi-ciclopropanocarboxílico

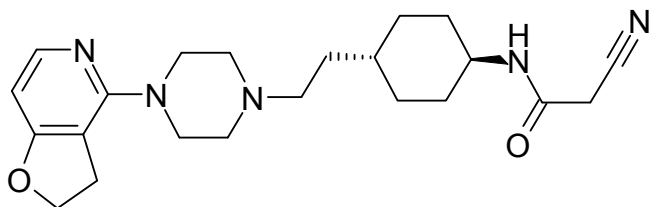


Se obtiene el compuesto epigrafiado, sólido blanco mate (41 mg, 40%), EM (ISP)  $m/z = 415,4 [(M+H)^+]$ , p.f. = 174,5°C, con arreglo al método general del ejemplo 32 a partir del triclóridrato de la trans-4-{2-[4-(2,3-dihidrofuro[3,2-c]piridin-4-il)-piperazin-1-il]-etil}-ciclohexanamina (compuesto intermedio C) (110 mg, 0,25 mmoles) y el ácido 1-hidroxi-ciclopropanocarboxílico.

5

Ejemplo 59

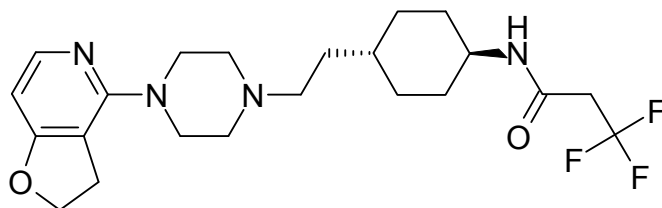
trans-2-ciano-N-(4-{2-[4-(2,3-dihidro-furo[3,2-c]piridin-4-il)-piperazin-1-il]-etil}-ciclohexil)-acetamida



10 Se obtiene el compuesto epigrafiado, sólido blanco mate (86 mg, 87%), EM (ISP)  $m/z = 398,3 [(M+H)^+]$ , p.f. = 188°C, con arreglo al método general del ejemplo 32 a partir del triclóridrato de la trans-4-{2-[4-(2,3-dihidrofuro[3,2-c]piridin-4-il)-piperazin-1-il]-etil}-ciclohexanamina (compuesto intermedio C) (110 mg, 0,25 mmoles) y el ácido cianoacético.

15 Ejemplo 60

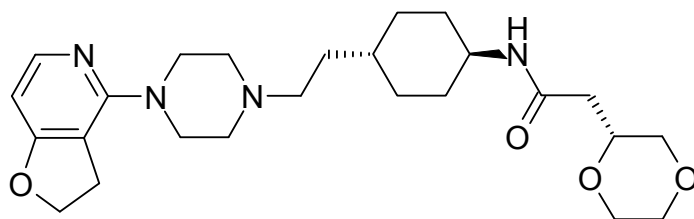
trans-N-(4-{2-[4-(2,3-dihidro-furo[3,2-c]piridin-4-il)-piperazin-1-il]-etil}-ciclohexil)-3,3,3-trifluor-propionamida



20 Se obtiene el compuesto epigrafiado, sólido blanco (89 mg, 81%), EM (ISP)  $m/z = 441,3 [(M+H)^+]$ , p.f. = 195,5°C, con arreglo al método general del ejemplo 32 a partir del triclóridrato de la trans-4-{2-[4-(2,3-dihidrofuro[3,2-c]piridin-4-il)-piperazin-1-il]-etil}-ciclohexanamina (compuesto intermedio C) (110 mg, 0,25 mmoles) y el ácido 3,3,3-trifluoropropiónico.

Ejemplo 61

trans-N-(4-{2-[4-(2,3-dihidro-furo[3,2-c]piridin-4-il)-piperazin-1-il]-etil}-ciclohexil)-2-(R)-[1,4]dioxan-2-il-acetamida

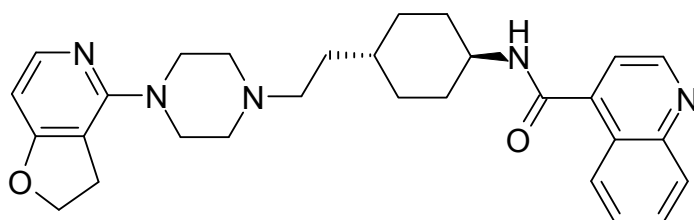


25

30 Se obtiene el compuesto epigrafiado, sólido blanco (92 mg, 80%), EM (ISP)  $m/z = 459,5 [(M+H)^+]$ , p.f. = 193,5°C, con arreglo al método general del ejemplo 32 a partir del triclóridrato de la trans-4-{2-[4-(2,3-dihidrofuro[3,2-c]piridin-4-il)-piperazin-1-il]-etil}-ciclohexanamina (compuesto intermedio C) (110 mg, 0,25 mmoles) y el ácido (R)-[1,4]dioxan-2-il-acético.

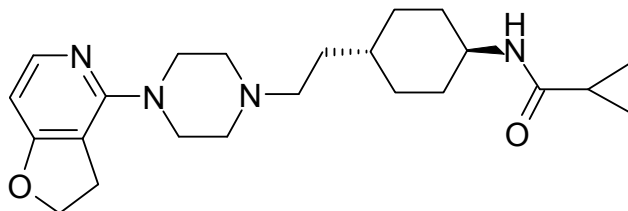
Ejemplo 62

trans-(4-{2-[4-(2,3-dihidro-furo[3,2-c]piridin-4-il)-piperazin-1-il]-etil}-ciclohexil)-amida del ácido quinolina-4-carboxílico



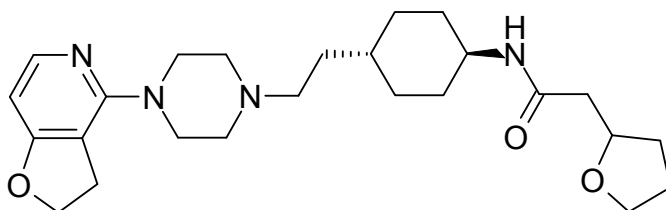
Se obtiene el compuesto epigrafiado, sólido blanco (104 mg, 86%), EM (ISP)  $m/z = 486,5 [(M+H)^+]$ , p.f. = 210°C, con arreglo al método general del ejemplo 32 a partir del triclohidrato de la trans-4-{2-[4-(2,3-dihidrofuro[3,2-c]-piridin-4-il)-piperazin-1-il]-etil}-ciclohexanamina (compuesto intermedio C) (110 mg, 0,25 mmoles) y el ácido quinolina-4-carboxílico.

5 Ejemplo 63  
trans-(4-{2-[4-(2,3-dihidro-furo[3,2-c]piridin-4-il)-piperazin-1-il]-etil}-ciclohexil)-amida del ácido ciclopropanocarboxílico



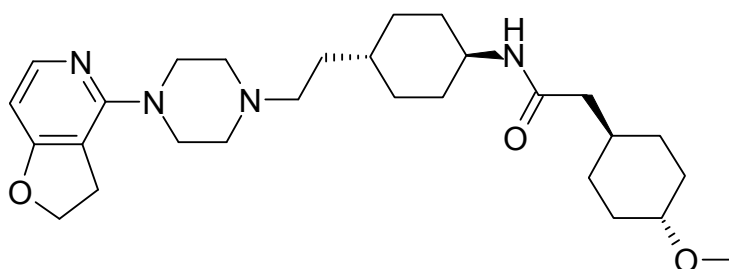
10 Se obtiene el compuesto epigrafiado, sólido blanco (86 mg, 86%), EM (ISP)  $m/z = 399,3 [(M+H)^+]$ , p.f. = 213°C, con arreglo al método general del ejemplo 32 a partir del triclohidrato de la trans-4-{2-[4-(2,3-dihidrofuro[3,2-c]-piridin-4-il)-piperazin-1-il]-etil}-ciclohexanamina (compuesto intermedio C) (110 mg, 0,25 mmoles) y el ácido ciclopropanocarboxílico.

15 Ejemplo 64  
trans-N-(4-{2-[4-(2,3-dihidro-furo[3,2-c]piridin-4-il)-piperazin-1-il]-etil}-ciclohexil)-2-rac-(tetrahidro-furan-2-il)-acetamida



20 Se obtiene el compuesto epigrafiado, sólido blanco (85 mg, 77%), EM (ISP)  $m/z = 443,5 [(M+H)^+]$ , p.f. = 181,5°C, con arreglo al método general del ejemplo 32 a partir del triclohidrato de la trans-4-{2-[4-(2,3-dihidrofuro[3,2-c]-piridin-4-il)-piperazin-1-il]-etil}-ciclohexanamina (compuesto intermedio C) (110 mg, 0,25 mmoles) y el ácido rac-(tetrahidro-furan-2-il)-acético.

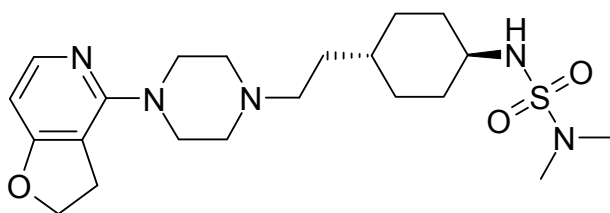
Ejemplo 65  
trans-N-(4-{2-[4-(2,3-dihidro-furo[3,2-c]piridin-4-il)-piperazin-1-il]-etil}-ciclohexil)-2-trans-(4-metoxi-ciclo-hexil)-acetamida



25 Se obtiene el compuesto epigrafiado, sólido blanco (106 mg, 88%), EM (ISP)  $m/z = 485,6 [(M+H)^+]$ , p.f. = 192,5°C, con arreglo al método general del ejemplo 32 a partir del triclohidrato de la trans-4-{2-[4-(2,3-dihidrofuro[3,2-c]-piridin-4-il)-piperazin-1-il]-etil}-ciclohexanamina (compuesto intermedio C) (110 mg, 0,25 mmoles) y el ácido trans-(4-metoxi-ciclohexil)-acético.

30 Ejemplo 66  
N'-trans-(4-{2-[4-(2,3-dihidro-furo[3,2-c]piridin-4-il)-piperazin-1-il]-etil}-ciclohexil)-N,N-dimetil-sulfamida

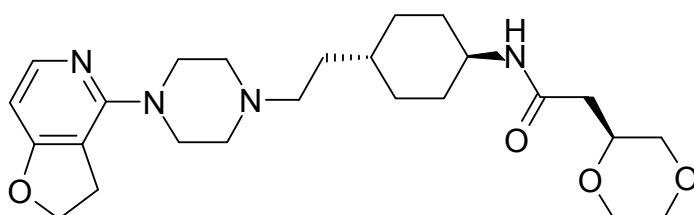




- 5 Se obtiene el compuesto epigrafiado, sólido ligeramente amarillo (32 mg, 29%), EM (ISP)  $m/z = 438,4 [(M+H)^+]$ , p.f. = 139,5°C, con arreglo al método general del ejemplo 48 a partir del triclorhidrato de la trans-4-{2-[4-(2,3-dihidrofuro[3,2-c]piridin-4-il)-piperazin-1-il]-etil}-ciclohexanamina (compuesto intermedio C) (110 mg, 0,25 mmoles) y el cloruro de N,N-dimetilsulfamoilo.

#### Ejemplo 67

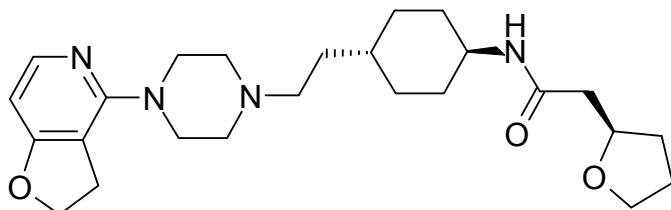
trans-N-(4-{2-[4-(2,3-dihidro-furo[3,2-c]piridin-4-il)-piperazin-1-il]-etil}-ciclohexil)-2-(S)-[1,4]dioxan-2-il-acetamida



- 10 Se obtiene el compuesto epigrafiado, sólido blanco (107 mg, 93%), EM (ISP)  $m/z = 459,5 [(M+H)^+]$ , p.f. = 192°C, con arreglo al método general del ejemplo 32 a partir del triclorhidrato de la trans-4-{2-[4-(2,3-dihidrofuro[3,2-c]piridin-4-il)-piperazin-1-il]-etil}-ciclohexanamina (compuesto intermedio C) (110 mg, 0,25 mmoles) y el ácido (S)-[1,4]-dioxan-2-il-acético.

#### Ejemplo 68

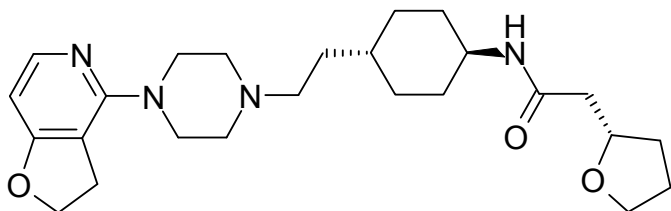
trans-N-(4-{2-[4-(2,3-dihidro-furo[3,2-c]piridin-4-il)-piperazin-1-il]-etil}-ciclohexil)-2-(R)-(tetrahidro-furan-2-il)-acetamida



- 20 Se obtiene el compuesto epigrafiado, sólido blanco (87 mg, 79%), EM (ISP)  $m/z = 443,5 [(M+H)^+]$ , p.f. = 183°C, con arreglo al método general del ejemplo 32 a partir del triclorhidrato de la trans-4-{2-[4-(2,3-dihidrofuro[3,2-c]piridin-4-il)-piperazin-1-il]-etil}-ciclohexanamina (compuesto intermedio C) (110 mg, 0,25 mmoles) y el ácido (R)-(tetrahidro-furan-2-il)-acético.

#### Ejemplo 69

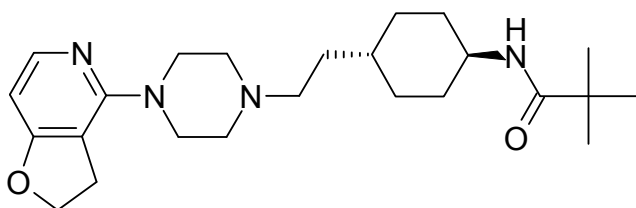
trans-N-(4-{2-[4-(2,3-dihidro-furo[3,2-c]piridin-4-il)-piperazin-1-il]-etil}-ciclohexil)-2-(S)-(tetrahidro-furan-2-il)-acetamida



- 25 Se obtiene el compuesto epigrafiado, sólido blanco (91 mg, 82%), EM (ISP)  $m/z = 443,6 [(M+H)^+]$ , p.f. = 183,5°C, con arreglo al método general del ejemplo 32 a partir del triclorhidrato de la trans-4-{2-[4-(2,3-dihidrofuro[3,2-c]piridin-4-il)-piperazin-1-il]-etil}-ciclohexanamina (compuesto intermedio C) (110 mg, 0,25 mmoles) y el ácido (S)-(tetrahidro-furan-2-il)-acético.
- 30

#### Ejemplo 70

trans-N-(4-{2-[4-(2,3-dihidro-furo[3,2-c]piridin-4-il)-piperazin-1-il]-etil}-ciclohexil)-2,2-dimetil-propionamida

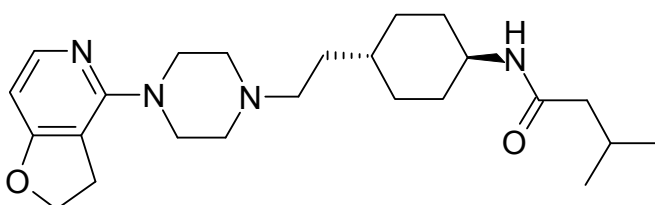


5

Se obtiene el compuesto epigrafiado, sólido blanco (70 mg, 68%), EM (ISP)  $m/z = 415,4 [(M+H)^+]$ , p.f. = 185°C, con arreglo al método general del ejemplo 32 a partir del triclóridrato de la trans-4-{2-[4-(2,3-dihidrofuro[3,2-c]-piridin-4-il)-piperazin-1-il]-etil}-ciclohexanamina (compuesto intermedio C) (110 mg, 0,25 mmoles) y el ácido 2,2-dimetilpropiónico.

Ejemplo 71

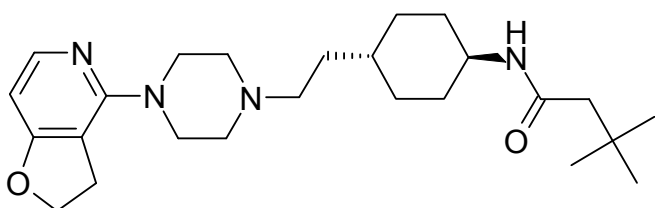
trans-N-(4-{2-[4-(2,3-dihidro-furo[3,2-c]piridin-4-il)-piperazin-1-il]-etil}-ciclohexil)-3-metil-butiramida



10 Se obtiene el compuesto epigrafiado, sólido blanco (84 mg, 81%), EM (ISP)  $m/z = 415,4 [(M+H)^+]$ , p.f. = 202,5°C, con arreglo al método general del ejemplo 32 a partir del triclóridrato de la trans-4-{2-[4-(2,3-dihidrofuro[3,2-c]-piridin-4-il)-piperazin-1-il]-etil}-ciclohexanamina (compuesto intermedio C) (110 mg, 0,25 mmoles) y el ácido 3-metil-butírico.

Ejemplo 72

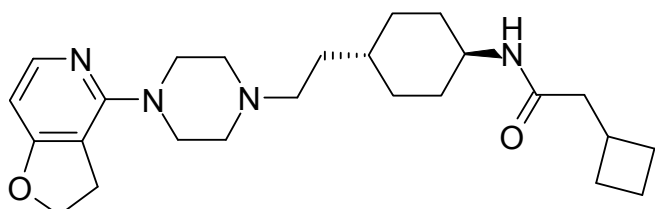
15 trans-N-(4-{2-[4-(2,3-dihidro-furo[3,2-c]piridin-4-il)-piperazin-1-il]-etil}-ciclohexil)-3,3-dimetil-butiramida



20 Se obtiene el compuesto epigrafiado, sólido blanco (87 mg, 81%), EM (ISP)  $m/z = 429,4 [(M+H)^+]$ , p.f. = 192,5°C, con arreglo al método general del ejemplo 32 a partir del triclóridrato de la trans-4-{2-[4-(2,3-dihidrofuro[3,2-c]-piridin-4-il)-piperazin-1-il]-etil}-ciclohexanamina (compuesto intermedio C) (110 mg, 0,25 mmoles) y el ácido 3,3-dimetilbutírico.

Ejemplo 73

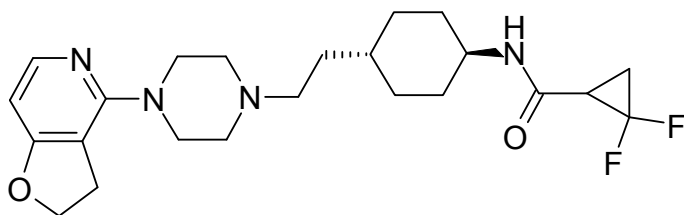
trans-2-ciclobutil-N-(4-{2-[4-(2,3-dihidro-furo[3,2-c]piridin-4-il)-piperazin-1-il]-etil}-ciclohexil)-acetamida



25 Se obtiene el compuesto epigrafiado, sólido blanco (81 mg, 76%), EM (ISP)  $m/z = 427,5 [(M+H)^+]$ , p.f. = 193°C, con arreglo al método general del ejemplo 32 a partir del triclóridrato de la trans-4-{2-[4-(2,3-dihidrofuro[3,2-c]-piridin-4-il)-piperazin-1-il]-etil}-ciclohexanamina (compuesto intermedio C) (110 mg, 0,25 mmoles) y el ácido ciclobutanoacético.

Ejemplo 74

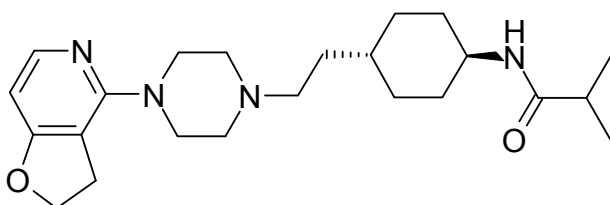
30 (4-{2-[4-(2,3-dihidro-furo[3,2-c]piridin-4-il)-piperazin-1-il]-etil}-ciclohexil)-amida del ácido trans-2,2-difluorociclopropanocarboxílico



- 5 Se obtiene el compuesto epigrafiado, sólido blanco (92 mg, 85%), EM (ISP)  $m/z = 435,4 [(M+H)^+]$ , p.f. = 184,5°C, con arreglo al método general del ejemplo 32 a partir del triclóridrato de la trans-4-{2-[4-(2,3-dihidrofuro[3,2-c]piridin-4-il)-piperazin-1-il]-etil}-ciclohexanamina (compuesto intermedio C) (110 mg, 0,25 mmoles) y el ácido 2,2-difluorciclopropano-carboxílico.

#### Ejemplo 75

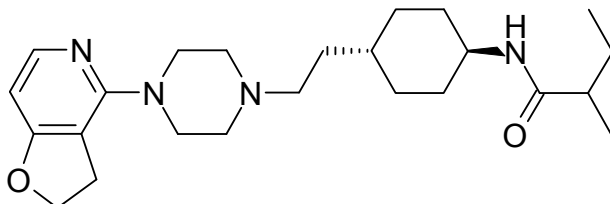
trans-N-(4-{2-[4-(2,3-dihidro-furo[3,2-c]piridin-4-il)-piperazin-1-il]-etil}-ciclohexil)-isobutiramida



- 10 Se obtiene el compuesto epigrafiado, sólido blanco (62 mg, 62%), EM (ISP)  $m/z = 401,5 [(M+H)^+]$ , p.f. = 219°C, con arreglo al método general del ejemplo 32 a partir del triclóridrato de la trans-4-{2-[4-(2,3-dihidrofuro[3,2-c]piridin-4-il)-piperazin-1-il]-etil}-ciclohexanamina (compuesto intermedio C) (110 mg, 0,25 mmoles) y el ácido isobutírico.

#### Ejemplo 76

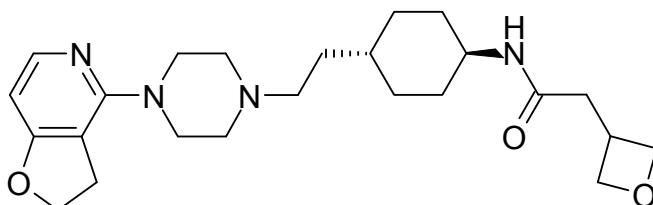
- 15 trans-N-(4-{2-[4-(2,3-dihidro-furo[3,2-c]piridin-4-il)-piperazin-1-il]-etil}-ciclohexil)-rac-2-metil-butiramida



- 20 Se obtiene el compuesto epigrafiado, sólido blanco (51 mg, 49%), EM (ISP)  $m/z = 415,5 [(M+H)^+]$ , p.f. = 205,5°C, con arreglo al método general del ejemplo 32 a partir del triclóridrato de la trans-4-{2-[4-(2,3-dihidrofuro[3,2-c]piridin-4-il)-piperazin-1-il]-etil}-ciclohexanamina (compuesto intermedio C) (110 mg, 0,25 mmoles) y el ácido rac-2-metilbutanoico.

#### Ejemplo 77

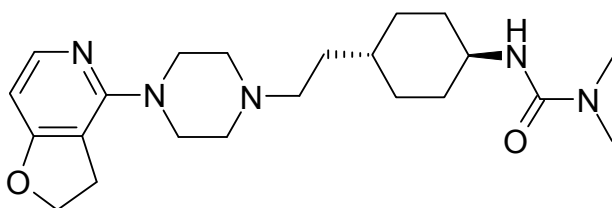
trans-N-(4-{2-[4-(2,3-dihidro-furo[3,2-c]piridin-4-il)-piperazin-1-il]-etil}-ciclohexil)-2-oxetan-3-il-acetamida



- 25 Se obtiene el compuesto epigrafiado, sólido blanco (99 mg, 92%), EM (ISP)  $m/z = 429,4 [(M+H)^+]$ , p.f. = 195°C, con arreglo al método general del ejemplo 2 a partir del triclóridrato de la trans-4-{2-[4-(2,3-dihidrofuro[3,2-c]piridin-4-il)-piperazin-1-il]-etil}-ciclohexanamina (compuesto intermedio C) (110 mg, 0,25 mmoles) y el 2-(oxetan-3-il)acetato de metilo.

#### Ejemplo 78

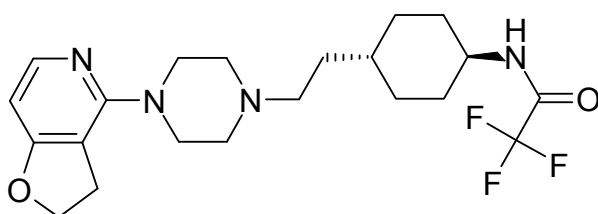
trans-3-(4-{2-[4-(2,3-dihidro-furo[3,2-c]piridin-4-il)-piperazin-1-il]-etil}-ciclohexil)-1,1-dimetil-urea



- 5 Se obtiene el compuesto epigrafiado, sólido blanco (90 mg, 90%), EM (ISP)  $m/z = 402,5 [(M+H)^+]$ , p.f. = 260°C, con arreglo al método general del ejemplo 48 a partir del triclóridrato de la trans-4-{2-[4-(2,3-dihidrofuro[3,2-c]piridin-4-il)-piperazin-1-il]-etil}-ciclohexanamina (compuesto intermedio C) (110 mg, 0,25 mmoles) y el cloruro del ácido dimetilcarbámico.

Ejemplo 79

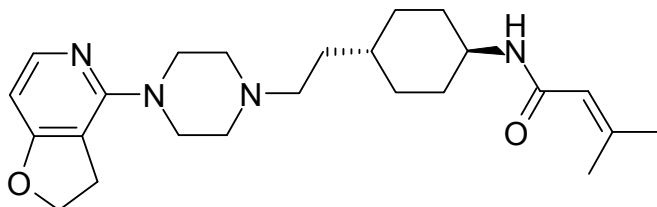
trans-N-(4-{2-[4-(2,3-dihidro-furo[3,2-c]piridin-4-il)-piperazin-1-il]-etil}-ciclohexil)-2,2,2-trifluor-acetamida



- 10 Se obtiene el compuesto epigrafiado, sólido blanco (6,5 mg, 6%), EM (ISP)  $m/z = 427,3 [(M+H)^+]$ , p.f. = 213°C, con arreglo al método general del ejemplo 48 a partir del triclóridrato de la trans-4-{2-[4-(2,3-dihidrofuro[3,2-c]piridin-4-il)-piperazin-1-il]-etil}-ciclohexanamina (compuesto intermedio C) (110 mg, 0,25 mmoles) y el anhídrido trifluoroacético.

Ejemplo 80

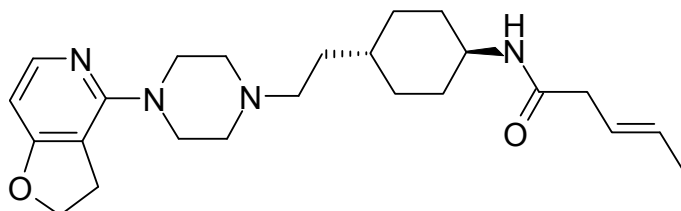
- 15 trans-(4-{2-[4-(2,3-dihidro-furo[3,2-c]piridin-4-il)-piperazin-1-il]-etil}-ciclohexil)-amida del ácido 3-metil-but-2-enoico



- 20 Se obtiene el compuesto epigrafiado, sólido blanco mate (78 mg, 76%), EM (ISP)  $m/z = 413,5 [(M+H)^+]$ , p.f. = 164,5°C, con arreglo al método general del ejemplo 32 a partir del triclóridrato de la trans-4-{2-[4-(2,3-dihidrofuro[3,2-c]piridin-4-il)-piperazin-1-il]-etil}-ciclohexanamina (compuesto intermedio C) (110 mg, 0,25 mmoles) y el ácido 3-metil-but-2-enoico.

Ejemplo 81

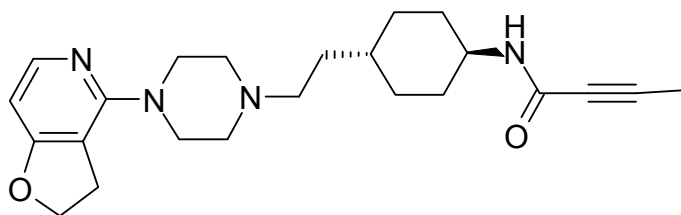
trans-(4-{2-[4-(2,3-dihidro-furo[3,2-c]piridin-4-il)-piperazin-1-il]-etil}-ciclohexil)-amida del ácido (E)-pent-3-enoico



- 25 Se obtiene el compuesto epigrafiado, sólido blanco (95 mg, 92%), EM (ISP)  $m/z = 413,5 [(M+H)^+]$ , p.f. = 175,5°C, con arreglo al método general del ejemplo 32 a partir del triclóridrato de la trans-4-{2-[4-(2,3-dihidrofuro[3,2-c]piridin-4-il)-piperazin-1-il]-etil}-ciclohexanamina (compuesto intermedio C) (110 mg, 0,25 mmoles) y el ácido (E)-pent-3-enoico.

30 Ejemplo 82

trans-(4-{2-[4-(2,3-dihidro-furo[3,2-c]piridin-4-il)-piperazin-1-il]-etil}-ciclohexil)-amida del ácido but-2-inoico

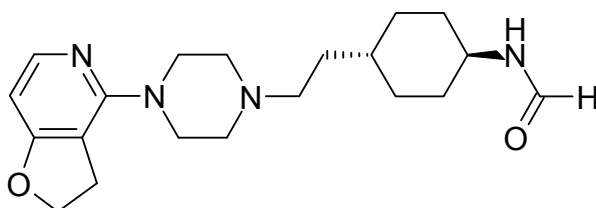


Se obtiene el compuesto epigrafiado, sólido blanco (93 mg, 94%), EM (ISP)  $m/z = 397,4 [(M+H)^+]$ , p.f. = 193°C, con arreglo al método general del ejemplo 32 a partir del triclóridrato de la trans-4-{2-[4-(2,3-dihidrofuro[3,2-c]piridin-4-il)-piperazin-1-il]-etil}-ciclohexanamina (compuesto intermedio C) (110 mg, 0,25 mmoles) y el ácido but-2-inoico.

5

Ejemplo 83

trans-N-(4-{2-[4-(2,3-dihidro-furo[3,2-c]piridin-4-il)-piperazin-1-il]-etil}-ciclohexil)-formamida

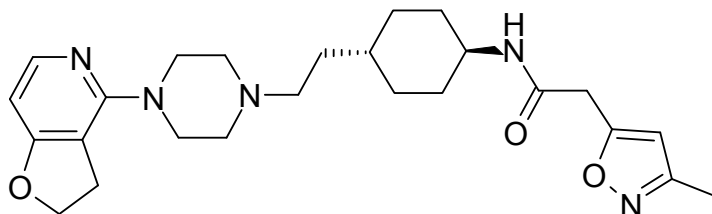


Se obtiene el compuesto epigrafiado, sólido blanco mate (17 mg, 30%), EM (ISP)  $m/z = 359,4 [(M+H)^+]$ , p.f. = 170,5°C, con arreglo al método general del ejemplo 32 a partir del triclóridrato de la trans-4-{2-[4-(2,3-dihidrofuro[3,2-c]piridin-4-il)-piperazin-1-il]-etil}-ciclohexanamina (compuesto intermedio C) (70,4 mg, 0,16 mmoles) y el ácido fórmico.

10

Ejemplo 84

trans-N-(4-{2-[4-(2,3-dihidro-furo[3,2-c]piridin-4-il)-piperazin-1-il]-etil}-ciclohexil)-2-(3-metil-isoxazol-5-il)-acetamida



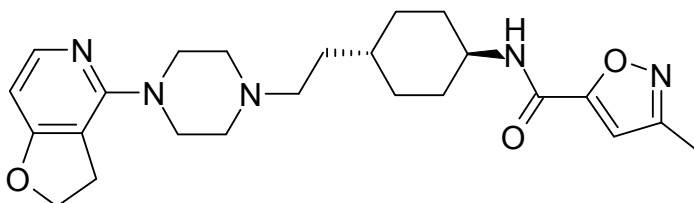
Se obtiene el compuesto epigrafiado, sólido blanco (68 mg, 75%), EM (ISP)  $m/z = 454,4 [(M+H)^+]$ , p.f. = 172,5°C, con arreglo al método general del ejemplo 32 a partir del triclóridrato de la trans-4-{2-[4-(2,3-dihidrofuro[3,2-c]piridin-4-il)-piperazin-1-il]-etil}-ciclohexanamina (compuesto intermedio C) (88 mg, 0,2 mmoles) y el ácido 2-(3-metilisoxazol-5-il)-acético.

20

Ejemplo 85

trans-(4-{2-[4-(2,3-dihidro-furo[3,2-c]piridin-4-il)-piperazin-1-il]-etil}-ciclohexil)-amida del ácido 3-metil-isoxazol-5-carboxílico

25

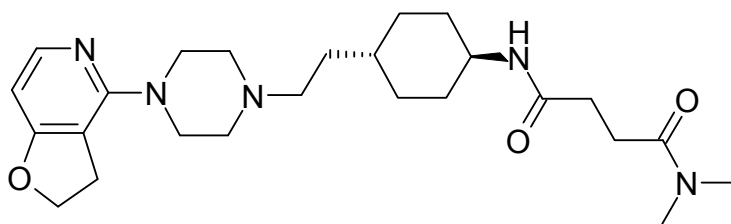


Se obtiene el compuesto epigrafiado, sólido blanco mate (62 mg, 71%), EM (ISP)  $m/z = 440,4 [(M+H)^+]$ , p.f. = 218°C, con arreglo al método general del ejemplo 32 a partir del triclóridrato de la trans-4-{2-[4-(2,3-dihidrofuro[3,2-c]piridin-4-il)-piperazin-1-il]-etil}-ciclohexanamina (compuesto intermedio C) (88 mg, 0,2 mmoles) y el ácido 3-metilisoxazol-5-carboxílico.

30

Ejemplo 86

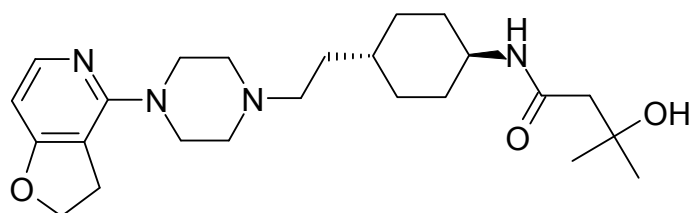
trans-N-(4-{2-[4-(2,3-dihidro-furo[3,2-c]piridin-4-il)-piperazin-1-il]-etil}-ciclohexil)-N',N'-dimetil-succinamida



- 5 Se obtiene el compuesto epigrafiado, sólido blanco (48 mg, 52%), EM (ISP)  $m/z = 458,6 [(M+H)^+]$ , p.f. = 188°C, con arreglo al método general del ejemplo 32 a partir del triclóridrato de la trans-4-{2-[4-(2,3-dihidrofuro[3,2-c]piridin-4-il)-piperazin-1-il]-etil}-ciclohexanamina (compuesto intermedio C) (88 mg, 0,2 mmoles) y el ácido 4-(dimetilamino)-4-oxobutanoico.

#### Ejemplo 87

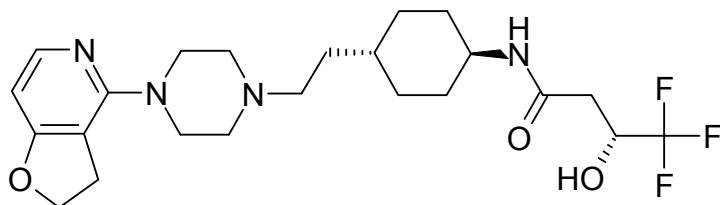
trans-N-(4-{2-[4-(2,3-dihidro-furo[3,2-c]piridin-4-il)-piperazin-1-il]-etil}-ciclohexil)-3-hidroxi-3-metil-butiramida



- 10 Se obtiene el compuesto epigrafiado, sólido blanco mate (68 mg, 79%), EM (ISP)  $m/z = 431,6 [(M+H)^+]$ , p.f. = 208°C, con arreglo al método general del ejemplo 32 a partir del triclóridrato de la trans-4-{2-[4-(2,3-dihidrofuro[3,2-c]piridin-4-il)-piperazin-1-il]-etil}-ciclohexanamina (compuesto intermedio C) (88 mg, 0,2 mmoles) y el ácido 3-hidroxi-3-metil-butanoico.

#### Ejemplo 88

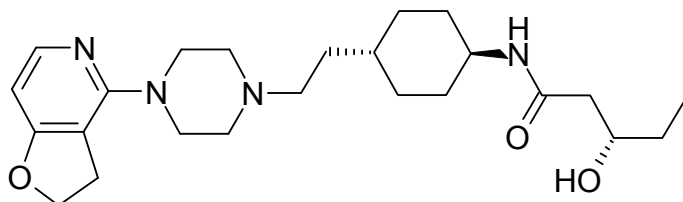
trans-(R)-N-(4-{2-[4-(2,3-dihidro-furo[3,2-c]piridin-4-il)-piperazin-1-il]-etil}-ciclohexil)-4,4,4-trifluor-3-hidroxi-butiramida



- 20 Se obtiene el compuesto epigrafiado, sólido blanco (72 mg, 77%), EM (ISP)  $m/z = 471,5 [(M+H)^+]$ , p.f. = 207°C, con arreglo al método general del ejemplo 32 a partir del triclóridrato de la trans-4-{2-[4-(2,3-dihidrofuro[3,2-c]piridin-4-il)-piperazin-1-il]-etil}-ciclohexanamina (compuesto intermedio C) (88 mg, 0,2 mmoles) y el ácido (R)-4,4,4-trifluor-3-hidroxibutanoico.

#### Ejemplo 89

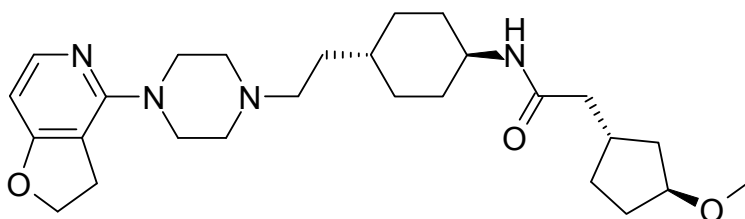
trans-N-(4-{2-[4-(2,3-dihidro-furo[3,2-c]piridin-4-il)-piperazin-1-il]-etil}-ciclohexil)-amida del ácido (S)-3-hidroxi-pentanoico



- 30 Se obtiene el compuesto epigrafiado, sólido blanco (66 mg, 77%), EM (ISP)  $m/z = 431,4 [(M+H)^+]$ , p.f. = 158°C, con arreglo al método general del ejemplo 2 a partir del triclóridrato de la trans-4-{2-[4-(2,3-dihidrofuro[3,2-c]piridin-4-il)-piperazin-1-il]-etil}-ciclohexanamina (compuesto intermedio C) (88 mg, 0,2 mmoles) y el (S)-3-hidroxi-pentanoato de metilo.

#### Ejemplo 90

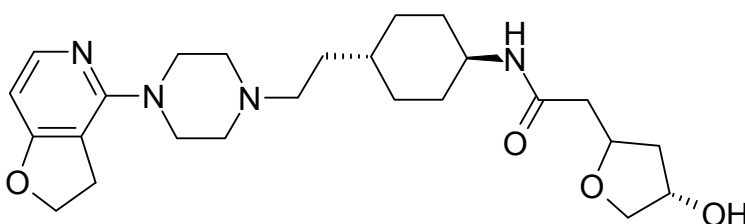
trans-N-(4-{2-[4-(2,3-dihidro-furo[3,2-c]piridin-4-il)-piperazin-1-il]-etil}-ciclohexil)-2-((1S,3S)-3-metoxi-ciclopentil)-acetamida



Se obtiene el compuesto epigrafiado, sólido blanco (80 mg, 85%), EM (ISP)  $m/z = 471,6 [(M+H)^+]$ , p.f. = 241°C, con arreglo al método general del ejemplo 2 a partir del triclóridrato de la trans-4-{2-[4-(2,3-dihidrofuro[3,2-c]piridin-4-il)-piperazin-1-il]-etil}-ciclohexanamina (compuesto intermedio C) (88 mg, 0,2 mmoles) y el 2-((1S,3S)-3-metoxi-ciclopentil)-acetato de metilo.

#### Ejemplo 91

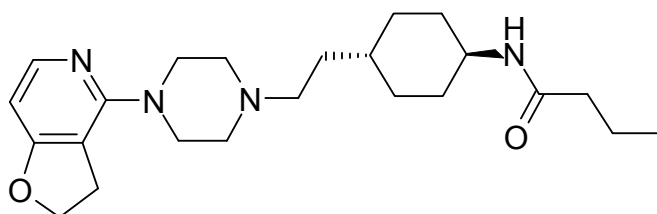
trans-N-(4-{2-[4-(2,3-dihidro-furo[3,2-c]piridin-4-il)-piperazin-1-il]-etil}-ciclohexil)-2-((S)-4-hidroxi-tetra-hidro-furan-2-il)-acetamida



Se obtiene el compuesto epigrafiado, sólido blanco mate (14 mg, 15%), EM (ISP)  $m/z = 459,5 [(M+H)^+]$ , p.f. = 155°C, con arreglo al método general del ejemplo 2 a partir del triclóridrato de la trans-4-{2-[4-(2,3-dihidrofuro[3,2-c]piridin-4-il)-piperazin-1-il]-etil}-ciclohexanamina (compuesto intermedio C) (88 mg, 0,2 mmoles) y el 2-((4S)-4-hidroxi-tetrahidrofuran-2-il)-acetato de etilo.

#### Ejemplo 92

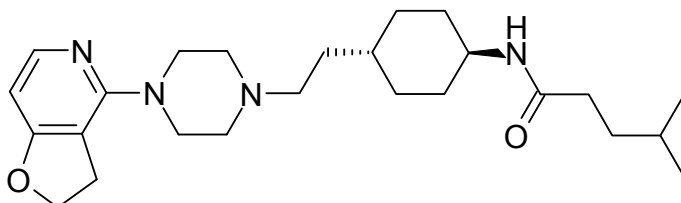
trans-N-(4-{2-[4-(2,3-dihidro-furo[3,2-c]piridin-4-il)-piperazin-1-il]-etil}-ciclohexil)-butiramida



Se obtiene el compuesto epigrafiado, sólido blanco (54 mg, 67%), EM (ISP)  $m/z = 401,5 [(M+H)^+]$ , p.f. = 191°C, con arreglo al método general del ejemplo 32 a partir del triclóridrato de la trans-4-{2-[4-(2,3-dihidrofuro[3,2-c]piridin-4-il)-piperazin-1-il]-etil}-ciclohexanamina (compuesto intermedio C) (88 mg, 0,2 mmoles) y el ácido butírico.

#### Ejemplo 93

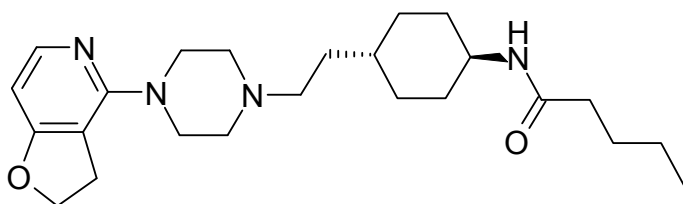
trans-(4-{2-[4-(2,3-dihidro-furo[3,2-c]piridin-4-il)-piperazin-1-il]-etil}-ciclohexil)-amida del ácido 4-metil-pentanoico



Se obtiene el compuesto epigrafiado, sólido blanco (72 mg, 84%), EM (ISP)  $m/z = 429,5 [(M+H)^+]$ , p.f. = 182,5°C, con arreglo al método general del ejemplo 32 a partir del triclóridrato de la trans-4-{2-[4-(2,3-dihidrofuro[3,2-c]piridin-4-il)-piperazin-1-il]-etil}-ciclohexanamina (compuesto intermedio C) (88 mg, 0,2 mmoles) y el ácido 4-metil-pentanoico.

#### Ejemplo 94

trans-(4-{2-[4-(2,3-dihidro-furo[3,2-c]piridin-4-il)-piperazin-1-il]-etil}-ciclohexil)-amida del ácido pentanoico

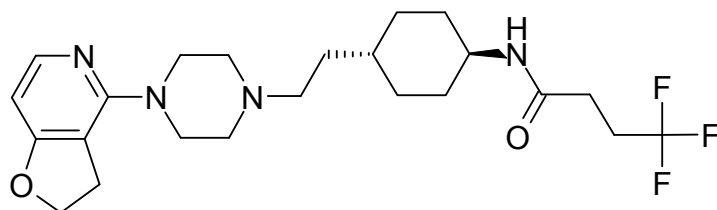


Se obtiene el compuesto epigrafiado, sólido blanco (54 mg, 65%), EM (ISP)  $m/z = 415,5 [(M+H)^+]$ , p.f. = 180,5°C, con arreglo al método general del ejemplo 32 a partir del triclóridrato de la trans-4-{2-[4-(2,3-dihidrofuro[3,2-c]piridin-4-il)-piperazin-1-il]-etil}-ciclohexanamina (compuesto intermedio C) (88 mg, 0,2 mmoles) y el ácido pentanoico.

5

Ejemplo 95

trans-N-(4-{2-[4-(2,3-dihidro-furo[3,2-c]piridin-4-il)-piperazin-1-il]-etil}-ciclohexil)-4,4,4-trifluor-butiramida

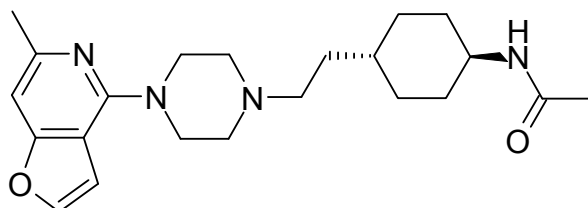


Se obtiene el compuesto epigrafiado, sólido blanco (53 mg, 58%), EM (ISP)  $m/z = 455,4 [(M+H)^+]$ , p.f. = 195,5°C, con arreglo al método general del ejemplo 32 a partir del triclóridrato de la trans-4-{2-[4-(2,3-dihidrofuro[3,2-c]piridin-4-il)-piperazin-1-il]-etil}-ciclohexanamina (compuesto intermedio C) (88 mg, 0,2 mmoles) y el ácido 4,4,4-trifluor-butanoico.

10

Ejemplo 96

trans-N-(4-{2-[4-(6-metil-furo[3,2-c]piridin-4-il)-piperazin-1-il]-etil}-ciclohexil)-acetamida

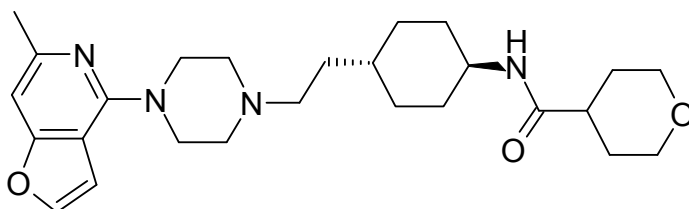


Se obtiene el compuesto epigrafiado, sólido blanco (101 mg, 88%), EM (ISP)  $m/z = 385,4 [(M+H)^+]$ , p.f. = 207,5°C, con arreglo al método general del ejemplo 32 a partir del triclóridrato de la trans-4-{2-[4-(6-metil-furo[3,2-c]piridin-4-il)-piperazin-1-il]-etil}-ciclohexilamina (compuesto intermedio D) (136 mg, 0,3 mmoles) y el ácido acético.

20

Ejemplo 97

(4-{2-[4-(6-metil-furo[3,2-c]piridin-4-il)-piperazin-1-il]-etil}-ciclohexil)-amida del ácido trans-tetrahidro-pirano-4-carboxílico



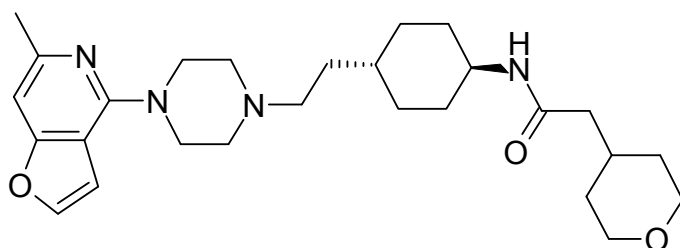
Se obtiene el compuesto epigrafiado, sólido blanco mate (128 mg, 94%), EM (ISP)  $m/z = 455,4 [(M+H)^+]$ , p.f. = 219°C, con arreglo al método general del ejemplo 32 a partir del triclóridrato de la trans-4-{2-[4-(6-metil-furo[3,2-c]piridin-4-il)-piperazin-1-il]-etil}-ciclohexilamina (compuesto intermedio D) (136 mg, 0,3 mmoles) y el ácido tetrahidropiran-4-il-carboxílico.

Ejemplo 98

trans-N-(4-{2-[4-(6-metil-furo[3,2-c]piridin-4-il)-piperazin-1-il]-etil}-ciclohexil)-2-(tetrahidro-piran-4-il)-acetamida

30

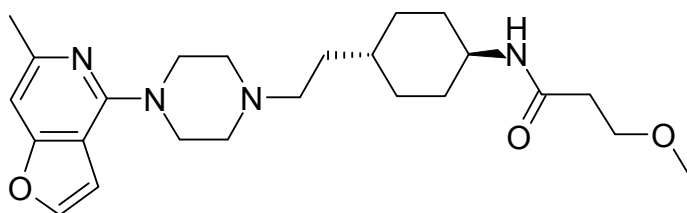




5 Se obtiene el compuesto epigrafiado, sólido blanco mate (131 mg, 93%), EM (ISP)  $m/z = 469,5 [(M+H)^+]$ , p.f. = 212,5°C, con arreglo al método general del ejemplo 32 a partir del triclóridrato de la trans-4-{2-[4-(6-metil-furo[3,2-c]piridin-4-il)-piperazin-1-il]-etil}-ciclohexilamina (compuesto intermedio D) (136 mg, 0,3 mmoles) y el ácido tetrahidropirano-4-il-acético.

#### Ejemplo 99

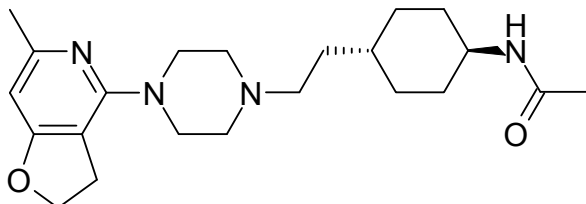
trans-3-metoxi-N-(4-{2-[4-(6-metil-furo[3,2-c]piridin-4-il)-piperazin-1-il]-etil}-ciclohexil)-propionamida



10 Se obtiene el compuesto epigrafiado, sólido blanco (100 mg, 78%), EM (ISP)  $m/z = 429,4 [(M+H)^+]$ , p.f. = 158°C, con arreglo al método general del ejemplo 32 a partir del triclóridrato de la trans-4-{2-[4-(6-metil-furo[3,2-c]piridin-4-il)-piperazin-1-il]-etil}-ciclohexilamina (compuesto intermedio D) (136 mg, 0,3 mmoles) y el ácido 3-metoxipropiónico.

#### Ejemplo 100

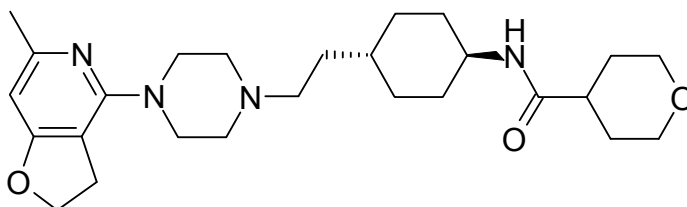
15 trans-N-(4-{2-[4-(6-metil-2,3-dihidro-furo[3,2-c]piridin-4-il)-piperazin-1-il]-etil}-ciclohexil)-acetamida



20 Se obtiene el compuesto epigrafiado, sólido blanco (96 mg, 83%), EM (ISP)  $m/z = 387,4 [(M+H)^+]$ , p.f. = 217,5°C, con arreglo al método general del ejemplo 32 a partir del triclóridrato de la trans-4-{2-[4-(6-metil-2,3-dihidro-furo[3,2-c]piridin-4-il)-piperazin-1-il]-etil}-ciclohexilamina (compuesto intermedio E) (136 mg, 0,3 mmoles) y el ácido acético.

#### Ejemplo 101

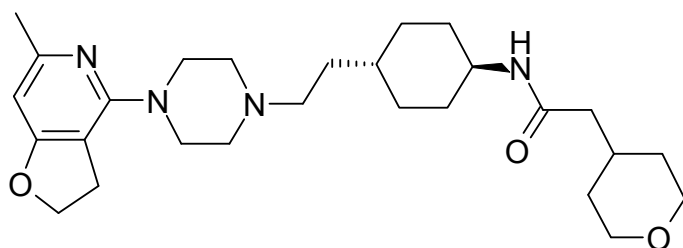
trans-(4-{2-[4-(6-metil-2,3-dihidro-furo[3,2-c]piridin-4-il)-piperazin-1-il]-etil}-ciclohexil)-amida del ácido tetrahidropirano-4-carboxílico



25 Se obtiene el compuesto epigrafiado, sólido blanco (124 mg, 91%), EM (ISP)  $m/z = 457,5 [(M+H)^+]$ , p.f. = 234,5°C, con arreglo al método general del ejemplo 32 a partir del triclóridrato de la trans-4-{2-[4-(6-metil-2,3-dihidro-furo[3,2-c]piridin-4-il)-piperazin-1-il]-etil}-ciclohexilamina (compuesto intermedio E) (136 mg, 0,3 mmoles) y el ácido tetrahidropirano-4-il-carboxílico.

#### Ejemplo 102

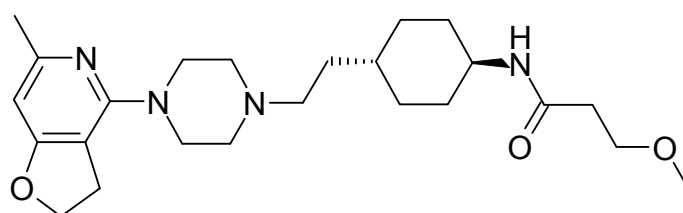
30 trans-N-(4-{2-[4-(6-metil-2,3-dihidro-furo[3,2-c]piridin-4-il)-piperazin-1-il]-etil}-ciclohexil)-2-(tetra-hidro-pirano-4-il)-acetamida



- 5 Se obtiene el compuesto epigrafiado, sólido blanco (126 mg, 89%), EM (ISP)  $m/z = 471,6 [(M+H)^+]$ , p.f. = 218,5°C, con arreglo al método general del ejemplo 32 a partir del triclohidrato de la trans-4-{2-[4-(6-metil-2,3-dihidro-furo-[3,2-c]piridin-4-il)-piperazin-1-il]-etil}-ciclohexilamina (compuesto intermedio E) (136 mg, 0,3 mmoles) y el ácido tetrahidropiran-4-il-acético.

Ejemplo 103

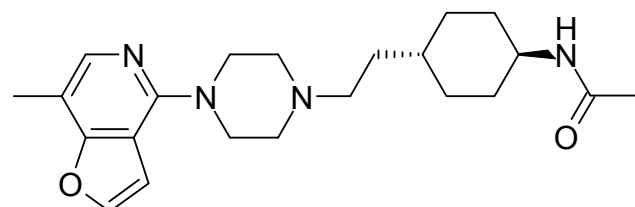
trans-3-metoxi-N-(4-{2-[4-(6-metil-2,3-dihidro-furo-[3,2-c]piridin-4-il)-piperazin-1-il]-etil}-ciclohexil)-propionamida



- 10 Se obtiene el compuesto epigrafiado, sólido blanco (97 mg, 75%), EM (ISP)  $m/z = 431,5 [(M+H)^+]$ , p.f. = 178,5°C, con arreglo al método general del ejemplo 32 a partir del triclohidrato de la trans-4-{2-[4-(6-metil-2,3-dihidro-furo-[3,2-c]piridin-4-il)-piperazin-1-il]-etil}-ciclohexilamina (compuesto intermedio E) (136 mg, 0,3 mmoles) y el ácido 3-metoxipropiónico.

15 Ejemplo 104

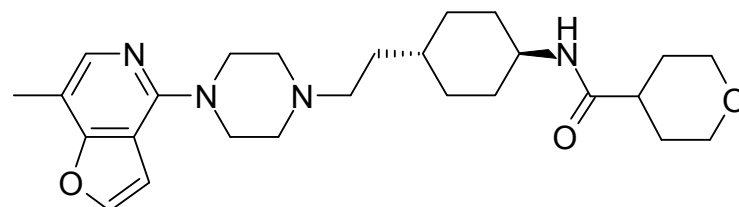
trans-N-(4-{2-[4-(7-metil-furo[3,2-c]piridin-4-il)-piperazin-1-il]-etil}-ciclohexil)-acetamida



- 20 Se obtiene el compuesto epigrafiado, sólido blanco (106 mg, 92%), EM (ISP)  $m/z = 385,4 [(M+H)^+]$ , p.f. = 208°C, con arreglo al método general del ejemplo 32 a partir del triclohidrato de la trans-4-{2-[4-(7-metil-furo[3,2-c]piridin-4-il)-piperazin-1-il]-etil}-ciclohexilamina (compuesto intermedio F) (136 mg, 0,3 mmoles) y el ácido acético.

Ejemplo 105

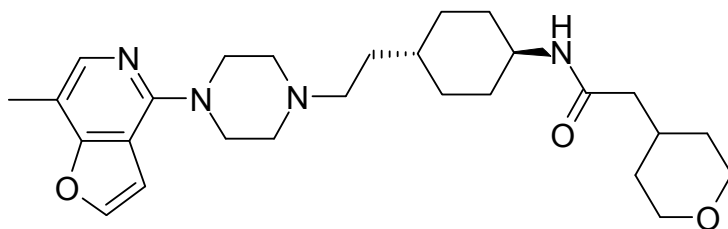
(4-{2-[4-(7-metil-furo[3,2-c]piridin-4-il)-piperazin-1-il]-etil}-ciclohexil)-amida del ácido trans-tetrahidro-pirano-4-carboxílico



- 25 Se obtiene el compuesto epigrafiado, sólido blanco (121 mg, 89%), EM (ISP)  $m/z = 455,4 [(M+H)^+]$ , p.f. = 228°C, con arreglo al método general del ejemplo 32 a partir del triclohidrato de la trans-4-{2-[4-(7-metil-furo[3,2-c]piridin-4-il)-piperazin-1-il]-etil}-ciclohexilamina (compuesto intermedio F) (136 mg, 0,3 mmoles) y el ácido tetrahidropiran-4-il-carboxílico.

30 Ejemplo 106

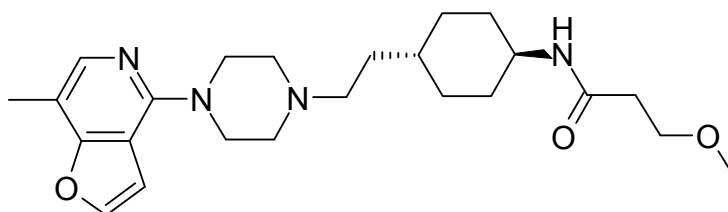
trans-N-(4-{2-[4-(7-metil-furo[3,2-c]piridin-4-il)-piperazin-1-il]-etil}-ciclohexil)-2-(tetrahidro-pirano-4-il)-acetamida



5 Se obtiene el compuesto epigrafiado, sólido blanco (115 mg, 82%), EM (ISP)  $m/z = 469,5 [(M+H)^+]$ , p.f. = 205,5°C, con arreglo al método general del ejemplo 32 a partir del triclohidrato de la trans-4-{2-[4-(7-metil-furo[3,2-c]piridin-4-il)-piperazin-1-il]-etil}-ciclohexilamina (compuesto intermedio F) (136 mg, 0,3 mmoles) y el ácido tetrahidropirano-4-il-acético.

#### Ejemplo 107

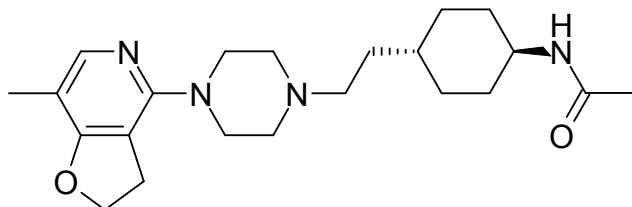
trans-3-metoxi-N-(4-{2-[4-(7-metil-furo[3,2-c]piridin-4-il)-piperazin-1-il]-etil}-ciclohexil)-propionamida



10 Se obtiene el compuesto epigrafiado, sólido blanco (79 mg, 61%), EM (ISP)  $m/z = 429,4 [(M+H)^+]$ , p.f. = 177°C, con arreglo al método general del ejemplo 32 a partir del triclohidrato de la trans-4-{2-[4-(7-metil-furo[3,2-c]piridin-4-il)-piperazin-1-il]-etil}-ciclohexilamina (compuesto intermedio F) (136 mg, 0,3 mmoles) y el ácido 3-metoxipropiónico.

#### Ejemplo 108

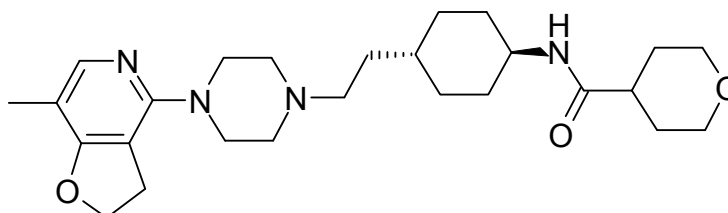
15 trans-N-(4-{2-[4-(7-metil-2,3-dihidro-furo[3,2-c]piridin-4-il)-piperazin-1-il]-etil}-ciclohexil)-acetamida



20 Se obtiene el compuesto epigrafiado, sólido blanco mate (47 mg, 81%), EM (ISP)  $m/z = 387,4 [(M+H)^+]$ , p.f. = 196,5°C, con arreglo al método general del ejemplo 32 a partir del triclohidrato de la trans-4-{2-[4-(7-metil-2,3-dihidro-furo[3,2-c]piridin-4-il)-piperazin-1-il]-etil}-ciclohexil-amina (compuesto intermedio G) (68,1 mg, 0,15 mmoles) y el ácido acético.

#### Ejemplo 109

trans-(4-{2-[4-(7-metil-2,3-dihidro-furo[3,2-c]piridin-4-il)-piperazin-1-il]-etil}-ciclohexil)-amida del ácido tetrahidropirano-4-carboxílico

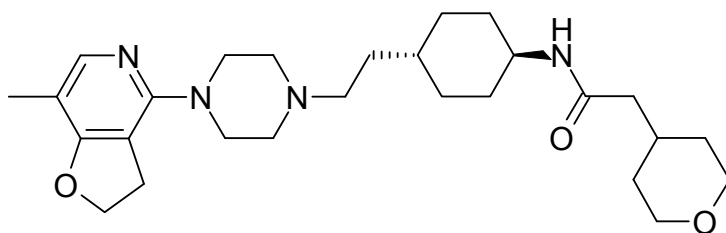


25 Se obtiene el compuesto epigrafiado, sólido blanco (60 mg, 88%), EM (ISP)  $m/z = 457,5 [(M+H)^+]$ , p.f. = 223,5°C, con arreglo al método general del ejemplo 32 a partir del triclohidrato de la trans-4-{2-[4-(7-metil-2,3-dihidro-furo[3,2-c]piridin-4-il)-piperazin-1-il]-etil}-ciclohexilamina (compuesto intermedio G) (68,1 mg, 0,15 mmoles) y el ácido tetrahidropirano-4-il-carboxílico.

30

#### Ejemplo 110

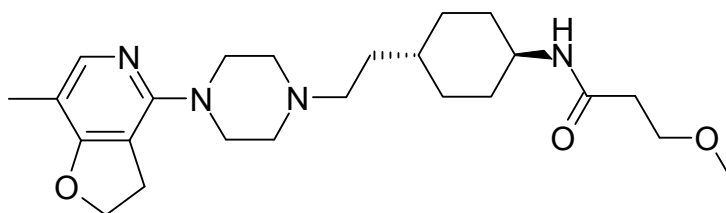
trans-N-(4-{2-[4-(7-metil-2,3-dihidro-furo[3,2-c]piridin-4-il)-piperazin-1-il]-etil}-ciclohexil)-2-(tetra-hidro-pirano-4-il)-acetamida



5 Se obtiene el compuesto epigrafiado, sólido blanco (52 mg, 74%), EM (ISP)  $m/z = 471,6 [(M+H)^+]$ , p.f. = 199°C, con arreglo al método general del ejemplo 32 a partir del triclóridrato de la trans-4-{2-[4-(7-metil-2,3-dihidro-furo-[3,2-c]piridin-4-il)-piperazin-1-il]-etil}-ciclohexilamina (compuesto intermedio G) (68,1 mg, 0,15 mmoles) y el ácido tetrahidropiran-4-il-acético.

#### Ejemplo 111

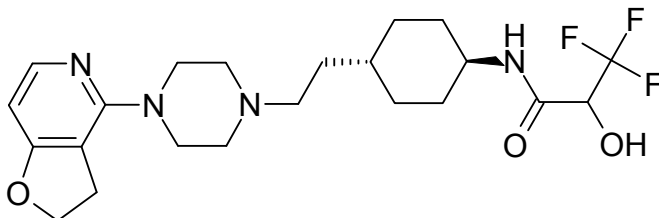
trans-3-metoxi-N-(4-{2-[4-(7-metil-2,3-dihidro-furo-[3,2-c]piridin-4-il)-piperazin-1-il]-etil}-ciclohexil)-propionamida



10 Se obtiene el compuesto epigrafiado, sólido blanco mate (53 mg, 82%), EM (ISP)  $m/z = 431,6 [(M+H)^+]$ , p.f. = 163,5°C, con arreglo al método general del ejemplo 32 a partir del triclóridrato de la trans-4-{2-[4-(7-metil-2,3-dihidro-furo-[3,2-c]piridin-4-il)-piperazin-1-il]-etil}-ciclohexilamina (compuesto intermedio G) (68,1 mg, 0,15 mmoles) y el ácido 3-metoxipropiónico.

#### Ejemplo 112

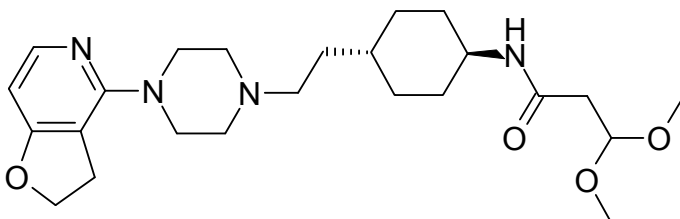
trans-(RS)-N-(4-{2-[4-(2,3-dihidro-furo[3,2-c]piridin-4-il)-piperazin-1-il]-etil}-ciclohexil)-3,3,3-trifluor-2-hidroxi-propionamida



20 Se obtiene el compuesto epigrafiado, sólido ligeramente amarillo (80 mg, 70%), EM (ISP)  $m/z = 457,4 [(M+H)^+]$ , p.f. = 204°C, con arreglo al método general del ejemplo 32 a partir del triclóridrato de la trans-4-{2-[4-(6-metil-2,3-dihidro-furo[3,2-c]piridin-4-il)-piperazin-1-il]-etil}-ciclohexil-amina (compuesto intermedio E) (110 mg, 0,25 mmoles) y el ácido (RS)-3,3,3-trifluor-2-hidroxi-propanoico.

#### Ejemplo 113

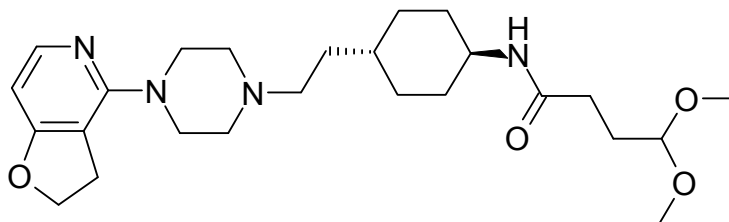
trans-N-(4-{2-[4-(2,3-dihidro-furo[3,2-c]piridin-4-il)-piperazin-1-il]-etil}-ciclohexil)-3,3-dimetoxi-propionamida



30 Se obtiene el compuesto epigrafiado, sólido blanco (101 mg, 91%), EM (ISP)  $m/z = 447,4 [(M+H)^+]$ , p.f. = 220°C, con arreglo al método general del ejemplo 2 a partir del triclóridrato de la trans-4-{2-[4-(2,3-dihidrofuro[3,2-c]piridin-4-il)-piperazin-1-il]-etil}-ciclohexanamina (compuesto intermedio C) (110 mg, 0,25 mmoles) y el 3,3-dimetoxi-propanoato de metilo.

**Ejemplo 114**

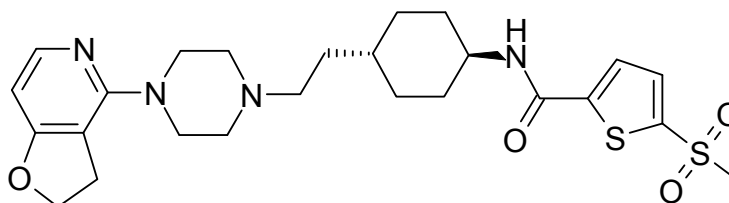
trans-N-(4-{2-[4-(2,3-dihidro-furo[3,2-c]piridin-4-il)-piperazin-1-il]-etil}-ciclohexil)-4,4-dimetoxi-butiramida



- 5 Se obtiene el compuesto epigrafiado, sólido blanco (114 mg, 99%), EM (ISP)  $m/z = 461,5 [(M+H)^+]$ , p.f. = 205,5°C, con arreglo al método general del ejemplo 2 a partir del triclorhidrato de la trans-4-{2-[4-(2,3-dihidrofuro[3,2-c]piridin-4-il)-piperazin-1-il]-etil}-ciclohexanamina (compuesto intermedio C) (110 mg, 0,25 mmoles) y el 4,4-dimetoxi-butanoato de metilo.

**Ejemplo 115**

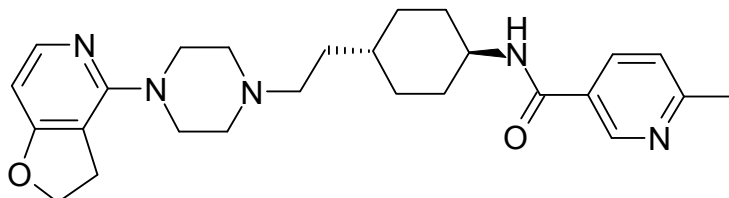
- 10 trans-(4-{2-[4-(2,3-dihidro-furo[3,2-c]piridin-4-il)-piperazin-1-il]-etil}-ciclohexil)-amida del ácido 5-metano-sulfonil-tiofeno-2-carboxílico



- 15 Se obtiene el compuesto epigrafiado, sólido blanco mate (98 mg, 76%), EM (ISP)  $m/z = 519,2 [(M+H)^+]$ , p.f. = 229°C, con arreglo al método general del ejemplo 32 a partir del triclorhidrato de la trans-4-{2-[4-(2,3-dihidrofuro[3,2-c]piridin-4-il)-piperazin-1-il]-etil}-ciclohexanamina (compuesto intermedio C) (110 mg, 0,25 mmoles) y el ácido 5-metano-sulfonil-tiofeno-2-carboxílico.

**Ejemplo 116**

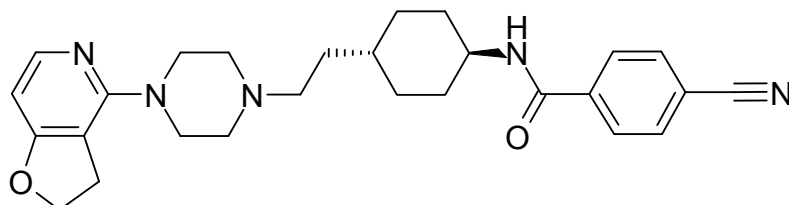
trans-N-(4-{2-[4-(2,3-dihidro-furo[3,2-c]piridin-4-il)-piperazin-1-il]-etil}-ciclohexil)-6-metil-nicotinamida



- 20 Se obtiene el compuesto epigrafiado, sólido blanco (100 mg, 89%), EM (ISP)  $m/z = 450,4 [(M+H)^+]$ , p.f. = 201°C, con arreglo al método general del ejemplo 32 a partir del triclorhidrato de la trans-4-{2-[4-(2,3-dihidrofuro[3,2-c]piridin-4-il)-piperazin-1-il]-etil}-ciclohexanamina (compuesto intermedio C) (110 mg, 0,25 mmoles) y el ácido 6-metil-nicotínico.

**Ejemplo 117**

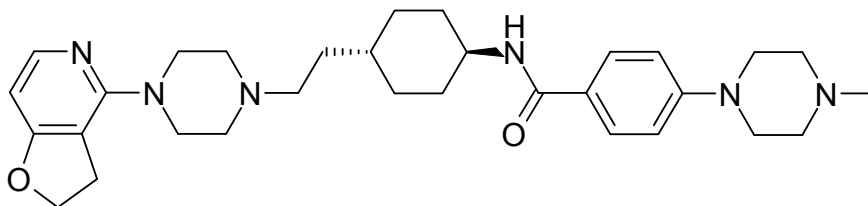
trans-4-ciano-N-(4-{2-[4-(2,3-dihidro-furo[3,2-c]piridin-4-il)-piperazin-1-il]-etil}-ciclohexil)-benzamida



- 30 Se obtiene el compuesto epigrafiado, sólido blanco mate (110 mg, 96%), EM (ISP)  $m/z = 460,5 [(M+H)^+]$ , p.f. = 243,5°C, con arreglo al método general del ejemplo 32 a partir del triclorhidrato de la trans-4-{2-[4-(2,3-dihidrofuro[3,2-c]piridin-4-il)-piperazin-1-il]-etil}-ciclohexanamina (compuesto intermedio C) (110 mg, 0,25 mmoles) y el ácido 4-ciano-benzoico.

Ejemplo 118

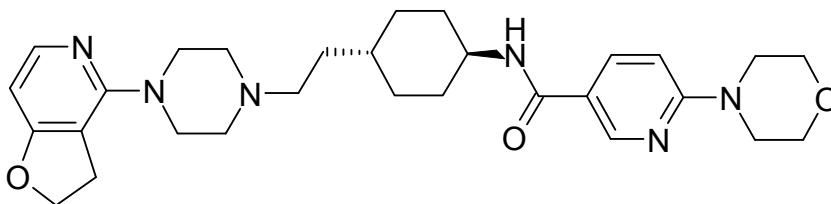
trans-N-(4-{2-[4-(2,3-dihidro-furo[3,2-c]piridin-4-il)-piperazin-1-il]-etil}-ciclohexil)-4-(4-metil-piperazin-1-il)-benzamida



- 5 Se obtiene el compuesto epigrafiado, sólido blanco (95 mg, 71%), EM (ISP)  $m/z = 533,3 [(M+H)^+]$ , p.f. = 236°C, con arreglo al método general del ejemplo 32 a partir del triclohidrato de la trans-4-{2-[4-(2,3-dihidrofuro[3,2-c]piridin-4-il)-piperazin-1-il]-etil}-ciclohexanamina (compuesto intermedio C) (110 mg, 0,25 mmoles) y el ácido 4-(4-metil-piperazin-1-il)-benzoico.

Ejemplo 119

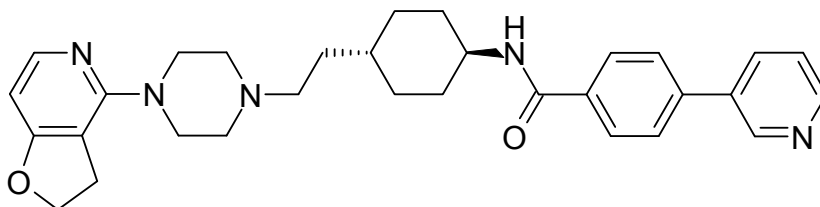
10 trans-N-(4-{2-[4-(2,3-dihidro-furo[3,2-c]piridin-4-il)-piperazin-1-il]-etil}-ciclohexil)-6-morfolin-4-il-nicotinamida



- 15 Se obtiene el compuesto epigrafiado, sólido blanco (108 mg, 83%), EM (ISP)  $m/z = 521,5 [(M+H)^+]$ , p.f. = 222°C, con arreglo al método general del ejemplo 32 a partir del triclorhidrato de la trans-4-{2-[4-(2,3-dihidrofuro[3,2-c]piridin-4-il)-piperazin-1-il]-etil}-ciclohexanamina (compuesto intermedio C) (110 mg, 0,25 mmoles) y el ácido 6-morfolin-4-il-nicotínico.

Ejemplo 120

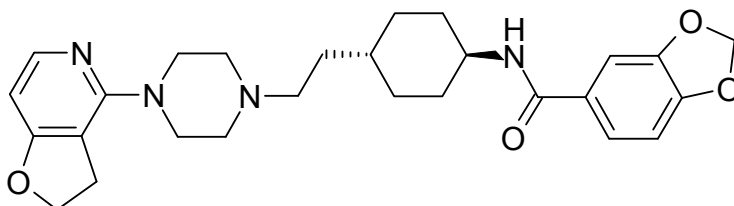
trans-N-(4-{2-[4-(2,3-dihidro-furo[3,2-c]piridin-4-il)-piperazin-1-il]-etil}-ciclohexil)-4-piridin-3-il-benzamida



- 20 Se obtiene el compuesto epigrafiado, sólido blanco (110 mg, 86%), EM (ISP)  $m/z = 512,5 [(M+H)^+]$ , p.f. = 218°C, con arreglo al método general del ejemplo 32 a partir del triclorhidrato de la trans-4-{2-[4-(2,3-dihidrofuro[3,2-c]piridin-4-il)-piperazin-1-il]-etil}-ciclohexanamina (compuesto intermedio C) (110 mg, 0,25 mmoles) y el ácido 4-piridin-3-il-benzoico.

Ejemplo 121

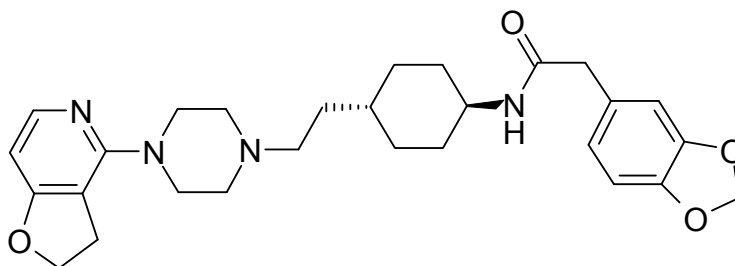
25 trans-(4-{2-[4-(2,3-dihidro-furo[3,2-c]piridin-4-il)-piperazin-1-il]-etil}-ciclohexil)-amida del ácido benzo-[1,3]dioxol-5-carboxílico



- 30 Se obtiene el compuesto epigrafiado, sólido blanco (107 mg, 89%), EM (ISP)  $m/z = 479,3 [(M+H)^+]$ , p.f. = 243,5°C, con arreglo al método general del ejemplo 32 a partir del triclorhidrato de la trans-4-{2-[4-(2,3-dihidrofuro[3,2-c]piridin-4-il)-piperazin-1-il]-etil}-ciclohexanamina (compuesto intermedio C) (110 mg, 0,25 mmoles) y el ácido benzo[1,3]dioxol-5-carboxílico.

Ejemplo 122

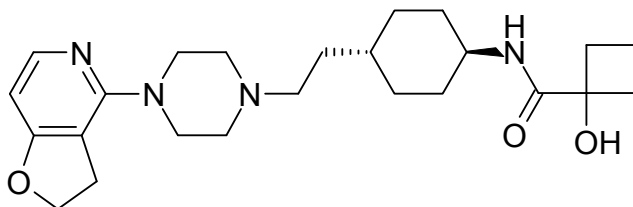
trans-2-benzo[1,3]dioxol-5-il-N-(4-{2-[4-(2,3-dihidro-furo[3,2-c]piridin-4-il)-piperazin-1-il]-etil}-ciclohexil)-acetamida



- 5 Se obtiene el compuesto epigrafiado, sólido blanco (110 mg, 89%), EM (ISP)  $m/z = 493,4 [(M+H)^+]$ , p.f. = 212°C, con arreglo al método general del ejemplo 32 a partir del triclóridrato de la trans-4-{2-[4-(2,3-dihidrofuro[3,2-c]piridin-4-il)-piperazin-1-il]-etil}-ciclohexanamina (compuesto intermedio C) (110 mg, 0,25 mmoles) y el ácido 2-(benzo[1,3]dioxol-5-il)-acético.

Ejemplo 123

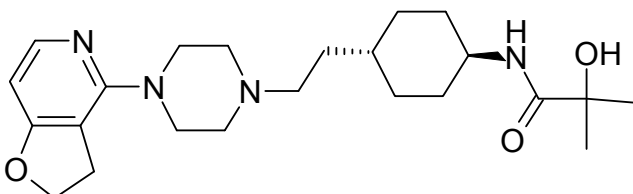
- 10 trans-4-{2-[4-(2,3-dihidro-furo[3,2-c]piridin-4-il)-piperazin-1-il]-etil}-ciclohexil)-amida del ácido 1-hidroxi-ciclobutanocarboxílico



- 15 Se obtiene el compuesto epigrafiado, sólido blanco (81 mg, 76%), EM (ISP)  $m/z = 429,4 [(M+H)^+]$ , p.f. = 177,5°C, con arreglo al método general del ejemplo 32 a partir del triclóridrato de la trans-4-{2-[4-(2,3-dihidrofuro[3,2-c]piridin-4-il)-piperazin-1-il]-etil}-ciclohexanamina (compuesto intermedio C) (110 mg, 0,25 mmoles) y el ácido 1-hidroxi-ciclobutano-carboxílico.

Ejemplo 124

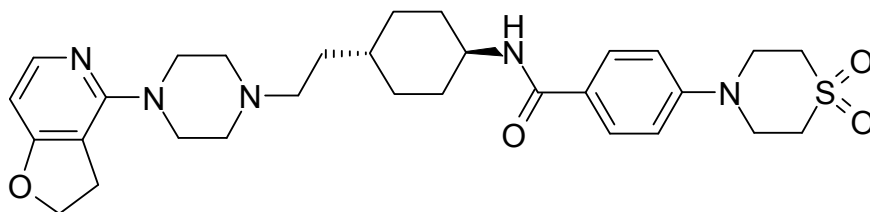
trans-N-(4-{2-[4-(2,3-dihidro-furo[3,2-c]piridin-4-il)-piperazin-1-il]-etil}-ciclohexil)-2-hidroxi-2-metil-propionamida



- 20 Se obtiene el compuesto epigrafiado, sólido blanco (101 mg, 97%), EM (ISP)  $m/z = 517,4 [(M+H)^+]$ , p.f. = 201°C, con arreglo al método general del ejemplo 32 a partir del triclóridrato de la trans-4-{2-[4-(2,3-dihidrofuro[3,2-c]piridin-4-il)-piperazin-1-il]-etil}-ciclohexanamina (compuesto intermedio C) (110 mg, 0,25 mmoles) y el ácido 2-hidroxi-2-metil-propiónico.

Ejemplo 125

trans-N-(4-{2-[4-(2,3-dihidro-furo[3,2-c]piridin-4-il)-piperazin-1-il]-etil}-ciclohexil)-4-(1,1-dioxo-1λ6-tio-morfolin-4-il)-benzamida

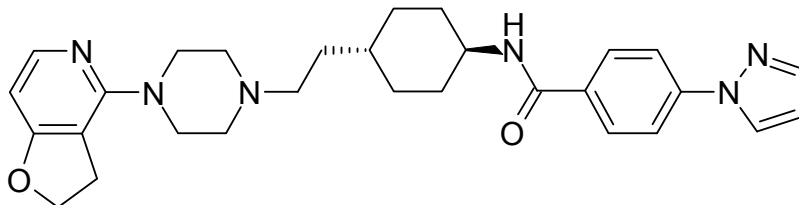


- 30 Se obtiene el compuesto epigrafiado, sólido blanco (129 mg, 91%), EM (ISP)  $m/z = 568,4 [(M+H)^+]$ , p.f. = 261,5°C, con arreglo al método general del ejemplo 32 a partir del triclóridrato de la trans-4-{2-[4-(2,3-dihidrofuro[3,2-c]

piridin-4-il)-piperazin-1-il]-etil]-ciclohexanamina (compuesto intermedio C) (110 mg, 0,25 mmoles) y el ácido 4-(1,1-dioxo-1λ6-tiomorfolin-4-il)-benzoico.

Ejemplo 126

trans-N-(4-{2-[4-(2,3-dihidro-furo[3,2-c]piridin-4-il)-piperazin-1-il]-etil]-ciclohexil}-4-pirazol-1-il)-benzamida

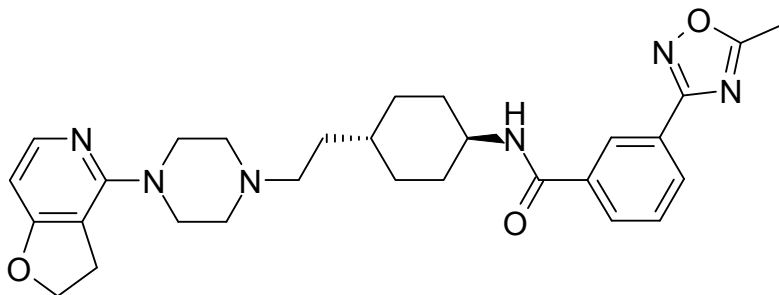


5 Se obtiene el compuesto epigrafiado, sólido blanco (109 mg, 87%), EM (ISP)  $m/z = 501,3 [(M+H)^+]$ , p.f. = 229°C, con arreglo al método general del ejemplo 32 a partir del triclóridrato de la trans-4-{2-[4-(2,3-dihidro-furo[3,2-c]piridin-4-il)-piperazin-1-il]-etil]-ciclohexanamina (compuesto intermedio C) (110 mg, 0,25 mmoles) y el ácido 4-pirazol-1-il-benzoico.

10

Ejemplo 127

trans-N-(4-{2-[4-(2,3-dihidro-furo[3,2-c]piridin-4-il)-piperazin-1-il]-etil]-ciclohexil}-3-(5-metil-[1,2,4]oxa-diazol-3-il)-benzamida

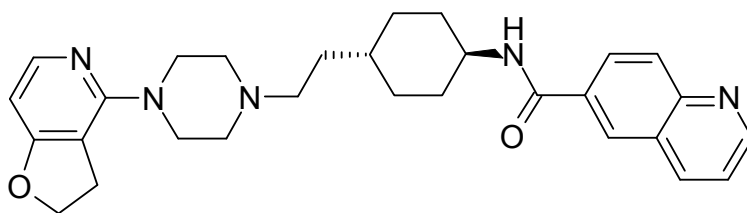


15 Se obtiene el compuesto epigrafiado, sólido blanco (125 mg, 97%), EM (ISP)  $m/z = 517,4 [(M+H)^+]$ , p.f. = 218°C, con arreglo al método general del ejemplo 32 a partir del triclóridrato de la trans-4-{2-[4-(2,3-dihidro-furo[3,2-c]piridin-4-il)-piperazin-1-il]-etil]-ciclohexanamina (compuesto intermedio C) (110 mg, 0,25 mmoles) y el ácido 3-(5-metil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-benzoico.

20

Ejemplo 128

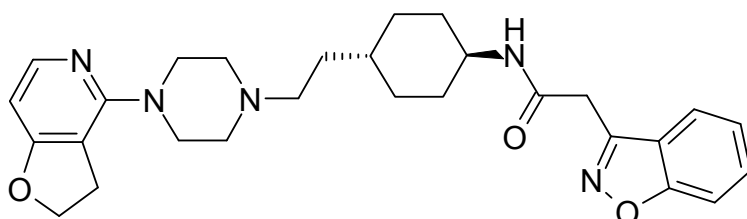
trans-(4-{2-[4-(2,3-dihidro-furo[3,2-c]piridin-4-il)-piperazin-1-il]-etil]-ciclohexil)-amida del ácido quinolina-6-carboxílico



25 Se obtiene el compuesto epigrafiado, sólido blanco mate (120 mg, 99%), EM (ISP)  $m/z = 486,4 [(M+H)^+]$ , p.f. = 227°C, con arreglo al método general del ejemplo 32 a partir del triclóridrato de la trans-4-{2-[4-(2,3-dihidro-furo[3,2-c]piridin-4-il)-piperazin-1-il]-etil]-ciclohexanamina (compuesto intermedio C) (110 mg, 0,25 mmoles) y el ácido quinolina-6-carboxílico.

Ejemplo 129

30 trans-2-benzo[d]isoxazol-3-il-N-(4-{2-[4-(2,3-dihidro-furo[3,2-c]piridin-4-il)-piperazin-1-il]-etil]-ciclohexil)-acetamida

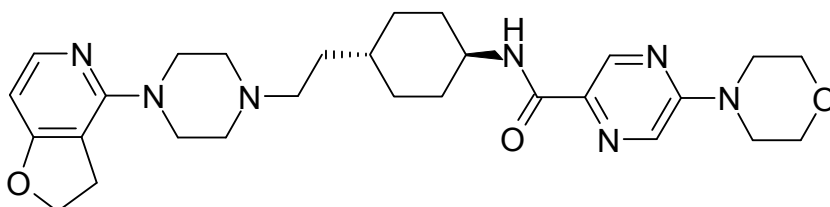




Se obtiene el compuesto epigrafiado, sólido blanco (114 mg, 93%), EM (ISP)  $m/z = 490,4 [(M+H)^+]$ , p.f. = 217,5°C, con arreglo al método general del ejemplo 32 a partir del triclohidrato de la trans-4-{2-[4-(2,3-dihidrofuro[3,2-c]piridin-4-il)-piperazin-1-il]-etil}-ciclohexanamina (compuesto intermedio C) (110 mg, 0,25 mmoles) y el ácido 2-benzo[d]isoxazol-3-il-acético.

**Ejemplo 130**

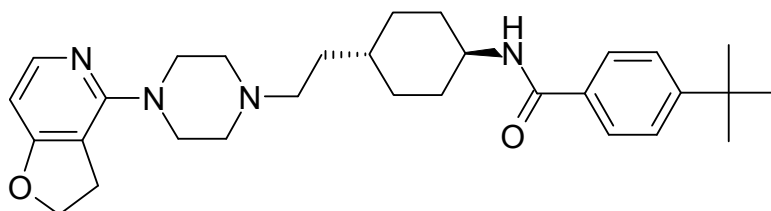
trans-(4-{2-[4-(2,3-dihidro-furo[3,2-c]piridin-4-il)-piperazin-1-il]-etil}-ciclohexil)-amida del ácido 5-morfolin-4-il-pirazina-2-carboxílico



Se obtiene el compuesto epigrafiado, sólido blanco (107 mg, 82%), EM (ISP)  $m/z = 522,5 [(M+H)^+]$ , p.f. = 192,5°C, con arreglo al método general del ejemplo 32 a partir del triclohidrato de la trans-4-{2-[4-(2,3-dihidrofuro[3,2-c]piridin-4-il)-piperazin-1-il]-etil}-ciclohexanamina (compuesto intermedio C) (110 mg, 0,25 mmoles) y el ácido 5-morfolin-4-il-pirazina-2-carboxílico.

**Ejemplo 131**

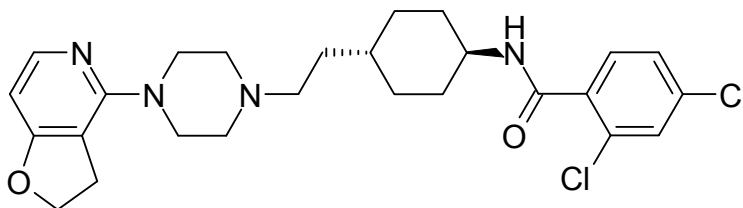
trans-4-tert-butil-N-(4-{2-[4-(2,3-dihidro-furo[3,2-c]piridin-4-il)-piperazin-1-il]-etil}-ciclohexil)-benzamida



Se obtiene el compuesto epigrafiado, sólido blanco (80 mg, 65%), EM (ISP)  $m/z = 491,5 [(M+H)^+]$ , p.f. = 186,5°C, con arreglo al método general del ejemplo 32 a partir del triclohidrato de la trans-4-{2-[4-(2,3-dihidrofuro[3,2-c]piridin-4-il)-piperazin-1-il]-etil}-ciclohexanamina (compuesto intermedio C) (110 mg, 0,25 mmoles) y el ácido 4-tert-butil-benzoico.

**Ejemplo 132**

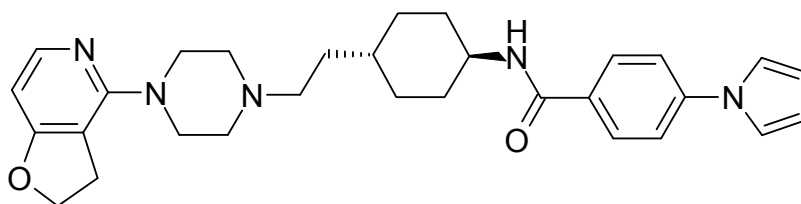
trans-2,4-dicloro-N-(4-{2-[4-(2,3-dihidro-furo[3,2-c]piridin-4-il)-piperazin-1-il]-etil}-ciclohexil)-benzamida



Se obtiene el compuesto epigrafiado, sólido blanco (92 mg, 73%), EM (ISP)  $m/z = 503,2 [(M+H)^+]$ , p.f. = 203,5°C, con arreglo al método general del ejemplo 32 a partir del triclohidrato de la trans-4-{2-[4-(2,3-dihidrofuro[3,2-c]piridin-4-il)-piperazin-1-il]-etil}-ciclohexanamina (compuesto intermedio C) (110 mg, 0,25 mmoles) y el ácido 2,4-dicloro-benzoico.

**Ejemplo 133**

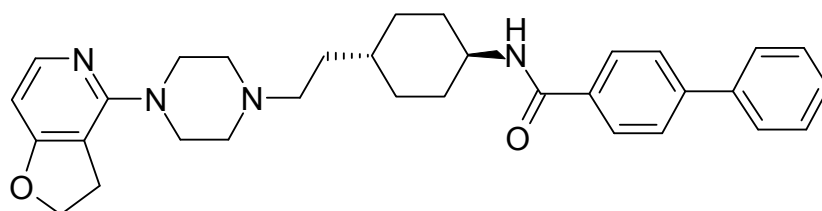
trans-N-(4-{2-[4-(2,3-dihidro-furo[3,2-c]piridin-4-il)-piperazin-1-il]-etil}-ciclohexil)-4-pirrol-1-il-benzamida



5 Se obtiene el compuesto epigrafiado, sólido blanco (72 mg, 58%), EM (ISP)  $m/z = 500,4 [(M+H)^+]$ , p.f. = 234°C, con arreglo al método general del ejemplo 32 a partir del triclóhidrato de la trans-4-{2-[4-(2,3-dihidrofuro[3,2-c]-piridin-4-il)-piperazin-1-il]-etil}-ciclohexanamina (compuesto intermedio C) (110 mg, 0,25 mmoles) y el ácido 4-pirrol-1-il-benzoico.

#### Ejemplo 134

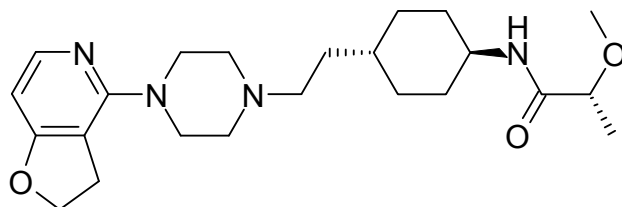
trans-4-{2-[4-(2,3-dihidro-furo[3,2-c]piridin-4-il)-piperazin-1-il]-etil}-ciclohexil)-amida del ácido bifeníl-4-carboxílico



10 Se obtiene el compuesto epigrafiado, sólido blanco (93 mg, 73%), EM (ISP)  $m/z = 511,6 [(M+H)^+]$ , p.f. = 232°C, con arreglo al método general del ejemplo 32 a partir del triclóhidrato de la trans-4-{2-[4-(2,3-dihidrofuro[3,2-c]-piridin-4-il)-piperazin-1-il]-etil}-ciclohexanamina (compuesto intermedio C) (110 mg, 0,25 mmoles) y el ácido bifeníl-4-carboxílico.

#### 15 Ejemplo 135

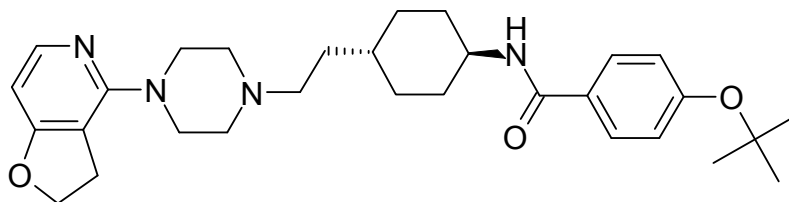
trans-(R)-N-(4-{2-[4-(2,3-dihidro-furo[3,2-c]piridin-4-il)-piperazin-1-il]-etil}-ciclohexil)-2-metoxi-propionamida



20 Se obtiene el compuesto epigrafiado, sólido blanco mate (65 mg, 62%), EM (ISP)  $m/z = 417,4 [(M+H)^+]$ , p.f. = 159°C, con arreglo al método general del ejemplo 32 a partir del triclóhidrato de la trans-4-{2-[4-(2,3-dihidrofuro[3,2-c]-piridin-4-il)-piperazin-1-il]-etil}-ciclohexanamina (compuesto intermedio C) (110 mg, 0,25 mmoles) y el ácido (R)-2-metoxi-propanoico.

#### 25 Ejemplo 136

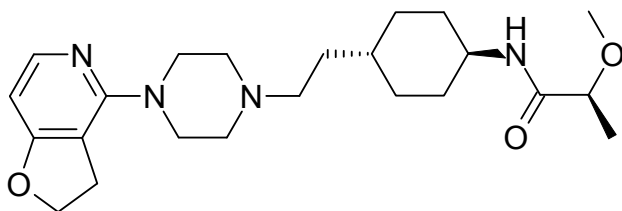
trans-4-tert-butoxi-N-(4-{2-[4-(2,3-dihidro-furo[3,2-c]piridin-4-il)-piperazin-1-il]-etil}-ciclohexil)-benzamida



30 Se obtiene el compuesto epigrafiado, sólido blanco (82 mg, 65%), EM (ISP)  $m/z = 507,3 [(M+H)^+]$ , p.f. = 200°C, con arreglo al método general del ejemplo 32 a partir del triclóhidrato de la trans-4-{2-[4-(2,3-dihidrofuro[3,2-c]-piridin-4-il)-piperazin-1-il]-etil}-ciclohexanamina (compuesto intermedio C) (110 mg, 0,25 mmoles) y el ácido 4-tert-butoxi-benzoico.

#### Ejemplo 137

trans-(S)-N-(4-{2-[4-(2,3-dihidro-furo[3,2-c]piridin-4-il)-piperazin-1-il]-etil}-ciclohexil)-2-metoxi-propionamida

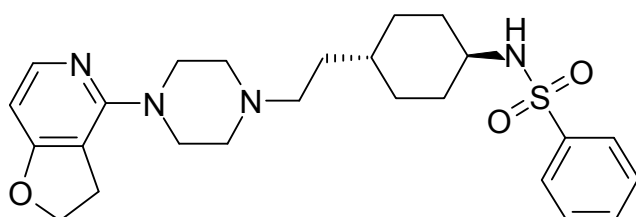


5

Se obtiene el compuesto epigrafiado, sólido blanco (63 mg, 61%), EM (ISP)  $m/z = 417,4 [(M+H)^+]$ , p.f. = 158,5°C, con arreglo al método general del ejemplo 32 a partir del triclóridrato de la trans-4-{2-[4-(2,3-dihidrofuro[3,2-c]piridin-4-il)-piperazin-1-il]-etil}-ciclohexanamina (compuesto intermedio C) (110 mg, 0,25 mmoles) y el ácido (S)-2-metoxipropanoico.

#### Ejemplo 138

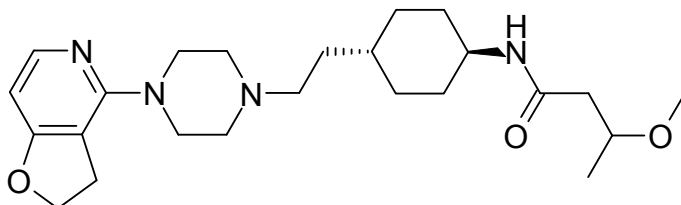
trans-N-(4-{2-[4-(2,3-dihidro-furo[3,2-c]piridin-4-il)-piperazin-1-il]-etil}-ciclohexil)-bencenosulfonamida



10 Se obtiene el compuesto epigrafiado, sólido ligeramente amarillo (75 mg, 64%), EM (ISP)  $m/z = 471,4 [(M+H)^+]$ , p.f. = 168,5°C, con arreglo al método general del ejemplo 48 a partir del triclóridrato de la trans-4-{2-[4-(2,3-dihidrofuro[3,2-c]piridin-4-il)-piperazin-1-il]-etil}-ciclohexanamina (compuesto intermedio C) (110 mg, 0,25 mmoles) y el cloruro de benceno-sulfonilo.

#### 15 Ejemplo 139

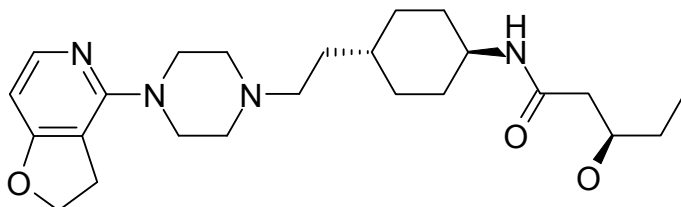
trans-N-(4-{2-[4-(2,3-dihidro-furo[3,2-c]piridin-4-il)-piperazin-1-il]-etil}-ciclohexil)-3-metoxi-butiramida



20 Se obtiene el compuesto epigrafiado, sólido blanco (54 mg, 50%), EM (ISP)  $m/z = 431,5 [(M+H)^+]$ , p.f. = 167°C, con arreglo al método general del ejemplo 32 a partir del triclóridrato de la trans-4-{2-[4-(2,3-dihidrofuro[3,2-c]piridin-4-il)-piperazin-1-il]-etil}-ciclohexanamina (compuesto intermedio C) (110 mg, 0,25 mmoles) y el ácido (RS)-3-metoxibutanoico.

#### Ejemplo 140

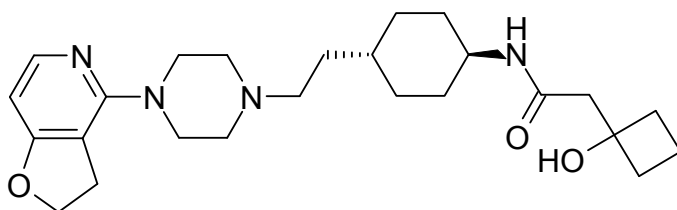
25 trans-(4-{2-[4-(2,3-dihidro-furo[3,2-c]piridin-4-il)-piperazin-1-il]-etil}-ciclohexil)-amida del ácido (R)-3-hidroxipentanoico



30 Se obtiene el compuesto epigrafiado, sólido blanco (58 mg, 54%), EM (ISP)  $m/z = 431,5 [(M+H)^+]$ , p.f. = 161°C, con arreglo al método general del ejemplo 2 a partir del triclóridrato de la trans-4-{2-[4-(2,3-dihidrofuro[3,2-c]piridin-4-il)-piperazin-1-il]-etil}-ciclohexanamina (compuesto intermedio C) (110 mg, 0,25 mmoles) y el (R)-3-hidroxi-pentanoato de metilo.

#### Ejemplo 141

trans-N-(4-{2-[4-(2,3-dihidro-furo[3,2-c]piridin-4-il)-piperazin-1-il]-etil}-ciclohexil)-2-(1-hidroxi-ciclobutil)-acetamida



Se obtiene el compuesto epigrafiado, sólido blanco (58 mg, 52%), EM (ISP)  $m/z = 443,5 [(M+H)^+]$ , p.f. = 155°C, con arreglo al método general del ejemplo 2 a partir del triclohidrato de la trans-4-[2-[4-(2,3-dihidrofuro[3,2-c]piridin-4-il)-piperazin-1-il]-etil]-ciclohexanamina (compuesto intermedio C) (110 mg, 0,25 mmoles) y el 2-(1-hidroxi-ciclobutil)-acetato de etilo.

#### Ensayo bioquímico

La capacidad de los compuestos para fijarse sobre los receptores de la 5-HT<sub>2A</sub>, D<sub>3</sub> y D<sub>2</sub> se determina realizando un ensayo de fijación de radioligando sobre receptores clonados que se expresan selectivamente en células HEK-293 EBNA.

#### Preparación de membrana

Se transfectan de modo transitorio las células HEK-293 EBNA con plásmidos de expresión que codifican a los receptores de la D<sub>2</sub> o D<sub>3</sub> humana o de la 5-HT<sub>2A</sub> humana, respectivamente. Se recolectan las células al cabo de 48 h de la transfección, se lavan tres veces con PBS frío y se almacena a -80°C antes del uso. Se suspende el culote en tampón Tris-HCl 50 mM frío que contiene EDTA 10 mM (pH 7,4) y se homogeneiza en un Polytron (Kinematica AG, Basilea, Suiza) a 12.000 rpm durante 20-30 s. Después de la centrifugación a 48.000 X g a 4°C durante 30 min se suspende de nuevo el culote en tampón Tris-HCl 10 mM enfriado que contiene EDTA 0,1 mM (pH 7,4), se homogeneiza y se centrifuga del modo indicado antes. Se suspende de nuevo este culote en un volumen menor de tampón Tris-HCl 10 mM enfriado con hielo que contiene EDTA 0,1 mM (pH 7,4) y se homogeneiza en un Polytron a 12.000 rpm durante 20-30 s. Se determina el contenido de proteína de este material homogeneizado con el ensayo de proteínas Bio-Rad (Bradford) (Biorad Laboratories GmbH, Munich, Alemania) siguiendo las instrucciones del fabricante, empleando como patrón la gamma-globulina. Se almacena este material homogeneizado a -80°C en partes alícuotas y se descongela inmediatamente antes del uso.

#### Ensayo de fijación de radioligando

Se descongelan a t.amb. partes alícuotas de las preparaciones de membrana, se suspenden de nuevo en el tampón de ensayo (D<sub>2</sub>, D<sub>3</sub>: 50 mM Tris-HCl, 120 mM NaCl, 5 mM MgCl<sub>2</sub>, 1 mM EDTA, 5 mM KCl, 1,5 mM CaCl<sub>2</sub>, pH = 7,4; 5-HT<sub>2A</sub>: 50 mM Tris-HCl, 10 mM MgCl<sub>2</sub>, 1 mM EGTA, pH = 7,4), se homogeneizan en un Polytron a 12.000 rpm durante 20-30 s y se ajustan a una concentración final de aproximadamente 7,5 µg de proteína/hoyo (D<sub>2</sub>, D<sub>3</sub>) y 15 µg de proteína/hoyo (5-HT<sub>2A</sub>), respectivamente.

Se determina la afinidad de fijación (K<sub>i</sub>) de los compuestos empleando la fijación de radioligandos. Se incuban las membranas en un volumen total de 200 µl con una concentración fija de radioligando (concentración final aproximadamente = 0,7 nM de espiperona-[H<sup>3</sup>] para la D<sub>2</sub>, 0,5 nM espiperona-[H<sup>3</sup>] para la D<sub>3</sub> y 1,1 nM de quetanserina-[H<sup>3</sup>] para la 5-HT<sub>2A</sub>) y diez concentraciones del compuesto a ensayar que se sitúan entre 10 µM y 0,1 nM a t.amb. durante 1 h. A final de la incubación, se filtran las mezclas reaccionantes a través de microplacas blancas Unifilter de 96 hoyos con filtros GF/C fijados (Packard BioScience, Zürich, Suiza; preincubadas durante 1 h en 0,1% polietilenoimina (PEI) en tampón de ensayo) con un recolector Filtermate 196 (Packard BioScience) y se lava 3 veces con tampón de ensayo frío. Se determina la fijación no específica con mezclas de reacción de composición igual en presencia de 10 µM de espiperona sin marcar. Se añaden 45 µl de Microscint 40 (Perkin Elmer, Schwerzenbach, Suiza) por hoyo, se sellan las placas, se agitan durante 20 min y se realiza un recuento durante 3 min en un contador de centelleo del tipo Topcount Microplate Scintillation Counter (Canberra Packard SA, Zürich, Suiza) con corrección de atenuación.

#### Cálculo de los datos

Se calcula el valor promedio del CPM de cada duplicado de una concentración de compuesto competidor (y<sub>1</sub>), después se calcula el % de fijación específica con arreglo a la ecuación  $((y_1 - \text{no específica}) / (\text{fijación total} - \text{no específica})) \times 100$ . Se registran las gráficas del % de fijación específica empleando el programa XLfit, un programa de ajuste de curvas que traza iterativamente los datos empleando el algoritmo de Levenberg-Marquardt. La ecuación de análisis de competición de sitios individuales que se emplea es  $y = A + ((B-A) / (1 + (x/C)^D))$ , en la que y es el % de fijación específica, A es el y mínimo, B es el y máximo, C es la IC<sub>50</sub>, x es el log<sub>10</sub> de la concentración del compuesto competidor y D es la pendiente de la curva (coeficiente de Hill). A partir de estas curvas se determinan la IC<sub>50</sub> (concentración en la que se registra una inhibición del 50% de la fijación específica del radioligando) y el coeficiente de Hill. Se calcula la constante de afinidad (K<sub>i</sub>) empleando la ecuación de Cheng-Prusoff  $K_i = (IC_{50} / (1 + ([L] / K_d)))$ , en la que [L] es la concentración de radioligando y K<sub>d</sub> es la constante de disociación del radioligando en el receptor, determinada por la isoterma de saturación.

5 Los compuestos de la presente invención son moduladores duales selectivos de los receptores de la 5-HT<sub>2a</sub> y de la D<sub>3</sub> como se pone de manifiesto por la siguiente tabla 1. Los compuestos de los ejemplos se prueban en el ensayo anterior y se observa que tienen valores K<sub>i</sub> para la 5-HT<sub>2A</sub> de 0,1 nM a 1 μM y valores K<sub>i</sub> para la D<sub>3</sub> de 0,1 nM a 1 μM. Se observa que los compuestos especiales de la fórmula (I) tienen valores K<sub>i</sub> para la 5-HT<sub>2A</sub> de 1 nM a 100 nM y valores K<sub>i</sub> para la D<sub>3</sub> de 1 nM a 200 nM. Se observa que los compuestos más especiales de la fórmula (I) tienen valores K<sub>i</sub> para la 5-HT<sub>2A</sub> de 1 nM a about 25 nM y valores K<sub>i</sub> para la D<sub>3</sub> de 1 nM a 20 nM.

10 Se ha encontrado que los compuestos especiales de la fórmula (I) se fijan más selectivamente sobre receptores de la 5-HT<sub>2A</sub> que sobre receptores de la D<sub>2</sub> en un factor de 5 o más, más en especial de 10 o más, de modo muy especial de 25 o más. Se ha encontrado que los compuestos especiales de la fórmula (I) se fijan más selectivamente sobre los receptores de la D<sub>3</sub> que sobre los receptores de la D<sub>2</sub> en un factor de 5 o más, más en especial de 10 o más, de modo muy especial de 25 o más.

15 Tabla 1. Afinidades de fijación de los compuestos de los ejemplos representativos sobre células HEK293 EBNA que se expresan en receptores humanos (h)

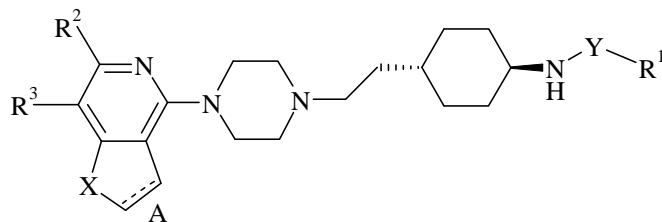
ej.	D <sub>2</sub> K <sub>i</sub> [nM]	D <sub>3</sub> K <sub>i</sub> [nM]	5-HT <sub>2a</sub> K <sub>i</sub> [nM]	ej.	D <sub>2</sub> K <sub>i</sub> [nM]	D <sub>3</sub> K <sub>i</sub> [nM]	5-HT <sub>2a</sub> K <sub>i</sub> [nM]
1	486	18,3	9,1	72	444,2	17	16,2
2	802	28,8	6,4	73	602,7	8,92	13,3
3	1538	54,6	8,8	74	438,3	23,8	17,3
4	780	11,8	6,5	75	705,1	16,6	10,2
5	1347	24	8,1	76	709,4	25,4	13,2
6	959	19,9	10,3	77	754,6	12,1	11
7	1360	43	5,6	78	322,5	92,8	28,7
8	1158	77,2	4,4	79	773,3	47,3	19,2
9	1463	32,7	5,6	80	198,4	15,4	16,2
10	683	30,3	6,1	81	945,4	12,9	22,8
11	515	55,7	2,9	82	425,6	17,2	12,2
12	996	150	7,4	83	837,2	28	23,5
13	261	21,8	4,4	84	1304,6	4,01	15,2
14	866	34,1	6,8	85	396,8	31,1	15,7
15	119	1,9	3,3	86	2562,7	37,6	23,9
16	780	30,6	8,5	87	999,7	21,6	25
17	539	33	5,3	88	731,8	19,7	33,1
18	163	1,6	2,6	89	887,4	20	30
19	305	1,9	3,5	90	1291,7	19,4	22,4
20	302	3	2,5	91	926,5	14,2	22,5
21	271	3,6	3,7	92	828,3	15,4	23,1
22	220	3,2	2,2	93	1277,1	22,7	24,6
23	144	2,7	3	94	1143,6	19,2	24,7
24	992	3,6	1,7	95	1253,7	20	29,6
25	234	2,7	4,9	96	248,8	4,64	75,2
26	246	3	4,3	97	274,6	14,2	25,5
27	218	1,4	1,4	98	640,6	9,45	75,9
28	392	6	4	99	429,7	4,8	86,9
29	461	23,2	5,3	100	915	7,58	215
30	265	4,3	2,9	101	1950	34,6	58,5
31	217	4,3	2,9	102	1935	18,7	193,4
32	770,1	12,7	22,9	103	1486	11,8	255
33	503,5	38,2	5,9	104	1461	21,5	13,7
34	869	24,9	20,1	105	1126	72,7	5,67
35	1488	17,4	24,1	106	2718	38	11,7
36	812,7	9,7	13,3	107	2471	30	12
37	1471,4	19,6	9,7	108	2308	48,2	67,5
38	1545,4	45,4	11	109	4510	98,7	19,7
39	1018,3	9,8	16,1	110	2951	69,4	44
40	1568	15,9	12,2	111	3564	46,8	37
41	733,5	11,5	35,7	112	842,6	37,9	11,4
42	609,5	18,2	9,9	113	1384,9	19,3	15,7
43	1044	120	6,3	114	2365,4	68	18,1
44	481,2	7,66	7,63	115	516	33,8	9,46
45	341,9	10,7	11,1	116	312,6	52,1	15,5

## ES 2 508 170 T3

ej.	D <sub>2</sub> K <sub>i</sub> [nM]	D <sub>3</sub> K <sub>i</sub> [nM]	5-HT <sub>2a</sub> K <sub>i</sub> [nM]	ej.	D <sub>2</sub> K <sub>i</sub> [nM]	D <sub>3</sub> K <sub>i</sub> [nM]	5-HT <sub>2a</sub> K <sub>i</sub> [nM]
46	289,2	13,25	14,8	117	381,2	28	13
47	871,2	57	18,8	118	179,5	14,7	4,51
48	1269,5	31,6	21,7	119	998,4	44,7	15,6
49	1093,5	22	17,6	120	222,9	16,1	12,3
50	240	6,72	39,4	121	3372	21,8	17,6
51	586,8	5,07	13,7	122	3042	18,6	33,7
52	555	15,7	10,1	123	958,6	131,2	9,8
53	766,8	28,8	6,37	124	1265	194,6	7,82
54	506,5	51,4	12,6	125	116,6	14,4	16,6
55	475	45,3	6,14	126	478	44,3	35,9
56	5340	44,3	19,2	127	2147	19,5	48,9
57	867,1	16,9	4,52	128	500,6	20,5	23,2
58	592,9	27,1	5,92	129	1308,9	14,9	27,8
59	702,5	7,74	15,7	130	506	119,4	18,4
60	687,5	6,55	11	131	1663	146,7	66,7
61	1124	18,7	11,8	132	518,3	26,7	21,7
62	547,5	10,7	3,62	133	163,3	24,4	24,2
63	485,6	18,5	11,1	134	1132	18,6	23,4
64	1262,8	24,2	16,7	135	680,5	109,3	7
65	2451,9	24,1	14,9	136	3161	69,5	41,4
66	781,5	24,9	11,5	137	788,5	252,5	20,1
67	1461	24,3	8,15	138	242,6	15,5	70,5
68	914,7	27,1	14,6	139	801,3	40,6	30,4
69	857,9	18,1	24,9	140	842,7	44,4	42
70	523,9	59,2	9,4	141	408,6	25,8	22,5
71	654,8	10,9	15,7				

## REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de la fórmula (I)



(I)

5 en la que

X es O o S;

Y es -C(O)- o -S(O)<sub>2</sub>-;

A es un enlace sencillo o un doble enlace, con la condición de que si X es S, entonces A sea un doble enlace;

10 R<sup>1</sup> es hidrógeno, alquilo C<sub>1-7</sub>, haloalquilo C<sub>1-7</sub>, alqueno C<sub>2-7</sub>, alquino C<sub>2-7</sub>, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo, arilo fusionado con un heterocicloalquilo, heteroarilo, -N(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>, dichos alquilo C<sub>1-7</sub>, haloalquilo C<sub>1-7</sub>, alqueno C<sub>2-7</sub>, alquino C<sub>2-7</sub> están opcionalmente sustituidos de una a tres veces por sustituyentes elegidos con independencia entre el grupo formado por ciano, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo, arilo fusionado con un heterocicloalquilo, heteroarilo, -C(O)N(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>, -N(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>, -NH(CO)-alquilo C<sub>1-7</sub>, hidroxilo, alcoxi C<sub>1-7</sub>, haloalcoxi C<sub>1-7</sub>, oxo y -S(O)<sub>2</sub>R<sup>7</sup> y dichos cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo, arilo fusionado con un heterocicloalquilo y heteroarilo están opcionalmente sustituidos de una a tres veces por R<sup>4</sup> independientes;

15 R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup> son con independencia hidrógeno, halógeno, alquilo C<sub>1-7</sub>, haloalquilo C<sub>1-7</sub>, hidroxilo, alcoxi C<sub>1-7</sub> o haloalcoxi C<sub>1-7</sub>; R<sup>4</sup> es halógeno, ciano, alquilo C<sub>1-7</sub>, haloalquilo C<sub>1-7</sub>, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo, arilo fusionado con un heterocicloalquilo, heteroarilo, -C(O)N(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>, -N(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>, -NH(CO)-alquilo C<sub>1-7</sub>, hidroxilo, alcoxi C<sub>1-7</sub>, haloalcoxi C<sub>1-7</sub>, oxo, -S(O)<sub>2</sub>R<sup>7</sup> o alquilo C<sub>1-7</sub> sustituido de una a tres veces por sustituyentes elegidos con independencia entre el grupo formado por ciano, hidroxilo, alcoxi C<sub>1-7</sub> y haloalcoxi C<sub>1-7</sub>, dichos cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo y heteroarilo están opcionalmente sustituidos de una a tres veces por R<sup>5</sup> independientes;

20 R<sup>5</sup> es halógeno, ciano, alquilo C<sub>1-7</sub>, haloalquilo C<sub>1-7</sub>, hidroxilo, alcoxi C<sub>1-7</sub>, haloalcoxi C<sub>1-7</sub> u oxo;

R<sup>6</sup> es hidrógeno o alquilo C<sub>1-7</sub>;

25 R<sup>7</sup> es hidrógeno, alquilo C<sub>1-7</sub> o arilo, dicho arilo está opcionalmente sustituido de una a tres veces por R<sup>5</sup> independientes;

y las sales y ésteres farmacéuticamente aceptables de los mismos.

2. Compuestos según la reivindicación 1, en los que X es O y A es un enlace sencillo.

30 3. Compuestos según la reivindicación 1, en los que X es O y A es un doble enlace.

4. Compuestos según la reivindicación 1, en los que X es S y A es un doble enlace.

35 5. Compuestos según una cualquiera de las reivindicaciones 1-2, en los que X es O, A es un enlace sencillo e Y es -C(O)-.

40 6. Compuestos según una cualquiera de las reivindicaciones 1 - 5, en los que R<sup>1</sup> es hidrógeno, alquilo C<sub>1-7</sub>, haloalquilo C<sub>1-7</sub>, alqueno C<sub>2-7</sub>, alquino C<sub>2-7</sub>, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo, arilo fusionado con un heterocicloalquilo, heteroarilo, -N(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>, dichos alquilo C<sub>1-7</sub> y haloalquilo C<sub>1-7</sub>, están opcionalmente sustituidos de una a tres veces por sustituyentes elegidos con independencia entre el grupo formado por ciano, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo fusionado con un heterocicloalquilo, heteroarilo, -C(O)N(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>, hidroxilo, alcoxi C<sub>1-7</sub>, haloalcoxi C<sub>1-7</sub> y -S(O)<sub>2</sub>R<sup>7</sup> y dichos cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo y heteroarilo están opcionalmente sustituidos de una a tres veces por R<sup>4</sup> independientes.

45 7. Compuestos según una cualquiera de las reivindicaciones 1 - 6, en los que R<sup>2</sup> es hidrógeno.

8. Compuestos según una cualquiera de las reivindicaciones 1 - 7, en los que R<sup>3</sup> es hidrógeno o metilo.

50 9. Compuestos según una cualquiera de las reivindicaciones 1 - 8, en los que R<sup>4</sup> es halógeno, ciano, alquilo C<sub>1-7</sub>, haloalquilo C<sub>1-7</sub>, cicloalquilo, heterocicloalquilo, hidroxilo, alcoxi C<sub>1-7</sub>, arilo, arilo fusionado con un heterocicloalquilo, heteroarilo o -S(O)<sub>2</sub>R<sup>7</sup>, dichos cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo, arilo fusionado con un heterocicloalquilo y heteroarilo están opcionalmente sustituidos de una a tres veces por R<sup>5</sup> independientes.

55 10. Compuestos según una cualquiera de las reivindicaciones 1 - 9, en los que R<sup>5</sup> es halógeno, hidroxilo, alquilo C<sub>1-7</sub>, alcoxi C<sub>1-7</sub> u oxo.

11. Compuestos según una cualquiera de las reivindicaciones 1 - 10, en los que R<sup>6</sup> es alquilo C<sub>1-7</sub>.

12. Compuestos según una cualquiera de las reivindicaciones 1 - 11, en los que R<sup>7</sup> es alquilo C<sub>1-7</sub>.

13. Compuestos según una cualquiera de las reivindicaciones 1 - 20, elegidos entre el grupo formado por:

- 5 N-{trans-4-[2-(4-furo[3,2-c]piridin-4-il-piperazin-1-il)-etil]-ciclohexil}-acetamida;  
 N-{trans-4-[2-(4-furo[3,2-c]piridin-4-il-piperazin-1-il)-etil]-ciclohexil}-2-(trans-3-metoxi-ciclohexil)-acetamida;  
 N-{trans-4-[2-(4-furo[3,2-c]piridin-4-il-piperazin-1-il)-etil]-ciclohexil}-2-(trans-4-hidroxi-ciclohexil)-acetamida;  
 N-{trans-4-[2-(4-furo[3,2-c]piridin-4-il-piperazin-1-il)-etil]-ciclohexil}-propionamida;  
 N-{trans-4-[2-(4-furo[3,2-c]piridin-4-il-piperazin-1-il)-etil]-ciclohexil}-3-metoxi-propionamida;  
 N-{trans-4-[2-(4-furo[3,2-c]piridin-4-il-piperazin-1-il)-etil]-ciclohexil}-3-hidroxi-propionamida;  
 10 N-{trans-4-[2-(4-furo[3,2-c]piridin-4-il-piperazin-1-il)-etil]-ciclohexil}-2-hidroxi-acetamida;  
 N-{trans-4-[2-(4-furo[3,2-c]piridin-4-il-piperazin-1-il)-etil]-ciclohexil}-2-metoxi-acetamida;  
 N-{trans-4-[2-(4-furo[3,2-c]piridin-4-il-piperazin-1-il)-etil]-ciclohexil}-2-(trans-4-metoxi-ciclohexil)-acetamida;  
 N-{trans-4-[2-(4-furo[3,2-c]piridin-4-il-piperazin-1-il)-etil]-ciclohexil}-2-(tetrahidro-pirano-4-il)-acetamida;  
 15 {trans-4-[2-(4-furo[3,2-c]piridin-4-il-piperazin-1-il)-etil]-ciclohexil}-amida del ácido tetrahidro-pirano-4-carboxílico;  
 2-etoxi-N-{trans-4-[2-(4-furo[3,2-c]piridin-4-il-piperazin-1-il)-etil]-ciclohexil}-acetamida;  
 {trans-4-[2-(4-furo[3,2-c]piridin-4-il-piperazin-1-il)-etil]-ciclohexil}-amida del ácido ciclopropanocarboxílico;  
 N-{trans-4-[2-(4-furo[3,2-c]piridin-4-il-piperazin-1-il)-etil]-ciclohexil}-metanosulfonamida;  
 N-{trans-4-[2-(4-tieno[3,2-c]piridin-4-il-piperazin-1-il)-etil]-ciclohexil}-acetamida;  
 {trans-4-[2-(4-furo[3,2-c]piridin-4-il-piperazin-1-il)-etil]-ciclohexil}-amida del ácido etanosulfónico;  
 20 N'-(trans-4-{[4-(furo[3,2-c]piridin-4-il)-piperazin-1-il]-etil}ciclohexil)-N,N-dimetilsulfamida;  
 N-{trans-4-[2-(4-tieno[3,2-c]piridin-4-il-piperazin-1-il)-etil]-ciclohexil}-propionamida;  
 3-metoxi-N-(trans-4-[2-(4-tieno[3,2-c]piridin-4-il-piperazin-1-il)-etil]-ciclohexil)-propionamida;  
 2-(trans-4-metoxi-ciclohexil)-N-(trans-4-[2-(4-tieno[3,2-c]piridin-4-il-piperazin-1-il)-etil]-ciclohexil)-acetamida;  
 2-(trans-3-metoxi-ciclohexil)-N-(trans-4-[2-(4-tieno[3,2-c]piridin-4-il-piperazin-1-il)-etil]-ciclohexil)-acetamida;  
 25 2-metoxi-N-(trans-4-[2-(4-tieno[3,2-c]piridin-4-il-piperazin-1-il)-etil]-ciclohexil)-acetamida;  
 2-(tetrahidro-pirano-4-il)-N-(trans-4-[2-(4-tieno[3,2-c]piridin-4-il-piperazin-1-il)-etil]-ciclohexil)-acetamida;  
 {trans-4-[2-(4-tieno[3,2-c]piridin-4-il-piperazin-1-il)-etil]-ciclohexil}-amida del ácido tetrahidro-pirano-4-carboxílico;  
 2-((1R,3R)-3-metoxi-ciclohexil)-N-(trans-4-[2-(4-tieno[3,2-c]piridin-4-il-piperazin-1-il)-etil]-ciclohexil)-acetamida;  
 2-((1S,3S)-3-metoxi-ciclohexil)-N-(trans-4-[2-(4-tieno[3,2-c]piridin-4-il-piperazin-1-il)-etil]-ciclohexil)-acetamida;  
 30 2-hidroxi-N-(trans-4-[2-(4-tieno[3,2-c]piridin-4-il-piperazin-1-il)-etil]-ciclohexil)-acetamida;  
 2-(trans-4-hidroxi-ciclohexil)-N-(trans-4-[2-(4-tieno[3,2-c]piridin-4-il-piperazin-1-il)-etil]-ciclohexil)-acetamida;  
 {trans-4-[2-(4-furo[3,2-c]piridin-4-il-piperazin-1-il)-etil]-ciclohexil}-amida del ácido quinolina-4-carboxílico;  
 N-{trans-4-[2-(4-tieno[3,2-c]piridin-4-il-piperazin-1-il)-etil]-ciclohexil}-metanosulfonamida;  
 {trans-4-[2-(4-tieno[3,2-c]piridin-4-il-piperazin-1-il)-etil]-ciclohexil}-amida del ácido etanosulfónico;  
 35 trans-N-(4-{2-[4-(2,3-dihidro-furo[3,2-c]piridin-4-il)-piperazin-1-il]-etil}-ciclohexil)-acetamida;  
 trans-N-(4-{2-[4-(2,3-dihidro-furo[3,2-c]piridin-4-il)-piperazin-1-il]-etil}-ciclohexil)-tetrahidro-2H-pirano-4-carboxamida;  
 trans-N-(4-{2-[4-(2,3-dihidro-furo[3,2-c]piridin-4-il)-piperazin-1-il]-etil}-ciclohexil)-2-(tetrahidro-2H-pirano-4-il)-acetamida;  
 trans-N-(4-{2-[4-(2,3-dihidro-furo[3,2-c]piridin-4-il)-piperazin-1-il]-etil}-ciclohexil)-3-metoxipropanamida;  
 trans-N-(4-{2-[4-(2,3-dihidro-furo[3,2-c]piridin-4-il)-piperazin-1-il]-etil}-ciclohexil)-propionamida;  
 40 trans-N-(4-{2-[4-(2,3-dihidro-furo[3,2-c]piridin-4-il)-piperazin-1-il]-etil}-ciclohexil)-2-(rac-1,4-dioxan-2-il)-acetamida;  
 trans-N-(4-{2-[4-(2,3-dihidro-furo[3,2-c]piridin-4-il)-piperazin-1-il]-etil}-ciclohexil)-2-metoxiacetamida;  
 trans-N-(4-{2-[4-(2,3-dihidro-furo[3,2-c]piridin-4-il)-piperazin-1-il]-etil}-ciclohexil)-metilsulfonil-acetamida;  
 trans-N-(4-{2-[4-(2,3-dihidro-furo[3,2-c]piridin-4-il)-piperazin-1-il]-etil}-ciclohexil)-hidroxiacetamida;  
 trans-N-(4-{2-[4-(2,3-dihidro-furo[3,2-c]piridin-4-il)-piperazin-1-il]-etil}-ciclohexil)-3-hidroxiopropanamida;  
 45 trans-N-(4-{2-[4-(2,3-dihidro-furo[3,2-c]piridin-4-il)-piperazin-1-il]-etil}-ciclohexil)-rac-tetrahidrofurano-3-carboxamida;  
 trans-N-(4-{2-[4-(2,3-dihidro-furo[3,2-c]piridin-4-il)-piperazin-1-il]-etil}-ciclohexil)-rac-tetrahidrofurano-2-carboxamida;  
 trans-N-(4-{2-[4-(2,3-dihidro-furo[3,2-c]piridin-4-il)-piperazin-1-il]-etil}-ciclohexil)-benzamida;  
 trans-N-(4-{2-[4-(2,3-dihidro-furo[3,2-c]piridin-4-il)-piperazin-1-il]-etil}-ciclohexil)-4-fluor-benzamida;  
 trans-4-cloro-N-(4-{2-[4-(2,3-dihidro-furo[3,2-c]piridin-4-il)-piperazin-1-il]-etil}-ciclohexil)-benzamida;  
 50 trans-N-(4-{2-[4-(2,3-dihidro-furo[3,2-c]piridin-4-il)-piperazin-1-il]-etil}-ciclohexil)-4-trifluorometil-benzamida;  
 trans-N-(4-{2-[4-(2,3-dihidro-furo[3,2-c]piridin-4-il)-piperazin-1-il]-etil}-ciclohexil)-metanosulfonamida;  
 trans-(4-{2-[4-(2,3-dihidro-furo[3,2-c]piridin-4-il)-piperazin-1-il]-etil}-ciclohexil)-amida del ácido etanosulfónico;  
 trans-N-(4-{2-[4-(2,3-dihidro-furo[3,2-c]piridin-4-il)-piperazin-1-il]-etil}-ciclohexil)-4-fluor-bencenosulfonamida;  
 trans-2-ciclopropil-N-(4-{2-[4-(2,3-dihidro-furo[3,2-c]piridin-4-il)-piperazin-1-il]-etil}-ciclohexil)-acetamida;  
 55 trans-(4-{2-[4-(2,3-dihidro-furo[3,2-c]piridin-4-il)-piperazin-1-il]-etil}-ciclohexil)-amida del ácido ciclo-butanocarboxílico;  
 trans-(4-{2-[4-(2,3-dihidro-furo[3,2-c]piridin-4-il)-piperazin-1-il]-etil}-ciclohexil)-amida del ácido rac-tetrahidro-pirano-3-carboxílico;  
 trans-(4-{2-[4-(2,3-dihidro-furo[3,2-c]piridin-4-il)-piperazin-1-il]-etil}-ciclohexil)-amida del ácido trans-4-hidroxi-4-metil-ciclohexanocarboxílico;  
 60 trans-(4-{2-[4-(2,3-dihidro-furo[3,2-c]piridin-4-il)-piperazin-1-il]-etil}-ciclohexil)-amida del ácido cis-4-hidroxi-4-metil-ciclohexanocarboxílico;  
 trans-N-(4-{2-[4-(2,3-dihidro-furo[3,2-c]piridin-4-il)-piperazin-1-il]-etil}-ciclohexil)-4-piperidin-1-il-benzamida;  
 trans-N-(4-{2-[4-(2,3-dihidro-furo[3,2-c]piridin-4-il)-piperazin-1-il]-etil}-ciclohexil)-4-morfolin-4-il-benzamida;  
 trans-(4-{2-[4-(2,3-dihidro-furo[3,2-c]piridin-4-il)-piperazin-1-il]-etil}-ciclohexil)-amida del ácido 1-hidroxi-ciclopropanocarboxílico;  
 65 trans-2-ciano-N-(4-{2-[4-(2,3-dihidro-furo[3,2-c]piridin-4-il)-piperazin-1-il]-etil}-ciclohexil)-acetamida;



- trans-N-(4-{2-[4-(2,3-dihidro-furo[3,2-c]piridin-4-il)-piperazin-1-il]-etil}-ciclohexil)-3,3,3-trifluor-propionamida;  
 trans-N-(4-{2-[4-(2,3-dihidro-furo[3,2-c]piridin-4-il)-piperazin-1-il]-etil}-ciclohexil)-2-(R)-[1,4]dioxan-2-il-acetamida;  
 trans-(4-{2-[4-(2,3-dihidro-furo[3,2-c]piridin-4-il)-piperazin-1-il]-etil}-ciclohexil)-amida del ácido quinolina-4-carboxílico;  
 trans-(4-{2-[4-(2,3-dihidro-furo[3,2-c]piridin-4-il)-piperazin-1-il]-etil}-ciclohexil)-amida del ácido ciclopropanocarboxílico;  
 5 trans-N-(4-{2-[4-(2,3-dihidro-furo[3,2-c]piridin-4-il)-piperazin-1-il]-etil}-ciclohexil)-2-rac-(tetrahidro-furan-2-il)-acetamida;  
 trans-N-(4-{2-[4-(2,3-dihidro-furo[3,2-c]piridin-4-il)-piperazin-1-il]-etil}-ciclohexil)-2-trans-(4-metoxi-ciclo-hexil)-acetamida;  
 N'-trans-(4-{2-[4-(2,3-dihidro-furo[3,2-c]piridin-4-il)-piperazin-1-il]-etil}-ciclohexil)-N,N-dimetil-sulfamida;  
 10 trans-N-(4-{2-[4-(2,3-dihidro-furo[3,2-c]piridin-4-il)-piperazin-1-il]-etil}-ciclohexil)-2-(S)-[1,4]dioxan-2-il-acetamida;  
 trans-N-(4-{2-[4-(2,3-dihidro-furo[3,2-c]piridin-4-il)-piperazin-1-il]-etil}-ciclohexil)-2-(R)-(tetrahidro-furan-2-il)-acetamida;  
 trans-N-(4-{2-[4-(2,3-dihidro-furo[3,2-c]piridin-4-il)-piperazin-1-il]-etil}-ciclohexil)-2-(S)-(tetrahidro-furan-2-il)-acetamida;  
 15 trans-N-(4-{2-[4-(2,3-dihidro-furo[3,2-c]piridin-4-il)-piperazin-1-il]-etil}-ciclohexil)-2,2-dimetil-propionamida;  
 trans-N-(4-{2-[4-(2,3-dihidro-furo[3,2-c]piridin-4-il)-piperazin-1-il]-etil}-ciclohexil)-3-metil-butiramida;  
 trans-N-(4-{2-[4-(2,3-dihidro-furo[3,2-c]piridin-4-il)-piperazin-1-il]-etil}-ciclohexil)-3,3-dimetil-butiramida;  
 trans-2-ciclobutil-N-(4-{2-[4-(2,3-dihidro-furo[3,2-c]piridin-4-il)-piperazin-1-il]-etil}-ciclohexil)-acetamida;  
 (4-{2-[4-(2,3-dihidro-furo[3,2-c]piridin-4-il)-piperazin-1-il]-etil}-ciclohexil)-amida del ácido trans-2,2-difluor-ciclopropanocarboxílico;  
 20 trans-N-(4-{2-[4-(2,3-dihidro-furo[3,2-c]piridin-4-il)-piperazin-1-il]-etil}-ciclohexil)-isobutiramida;  
 trans-N-(4-{2-[4-(2,3-dihidro-furo[3,2-c]piridin-4-il)-piperazin-1-il]-etil}-ciclohexil)-rac-2-metil-butiramida;  
 trans-N-(4-{2-[4-(2,3-dihidro-furo[3,2-c]piridin-4-il)-piperazin-1-il]-etil}-ciclohexil)-2-oxetan-3-il-acetamida;  
 trans-3-(4-{2-[4-(2,3-dihidro-furo[3,2-c]piridin-4-il)-piperazin-1-il]-etil}-ciclohexil)-1,1-dimetil-urea;  
 25 trans-N-(4-{2-[4-(2,3-dihidro-furo[3,2-c]piridin-4-il)-piperazin-1-il]-etil}-ciclohexil)-2,2,2-trifluor-acetamida;  
 trans-(4-{2-[4-(2,3-dihidro-furo[3,2-c]piridin-4-il)-piperazin-1-il]-etil}-ciclohexil)-amida del ácido 3-metil-but-2-enoico;  
 trans-(4-{2-[4-(2,3-dihidro-furo[3,2-c]piridin-4-il)-piperazin-1-il]-etil}-ciclohexil)-amida del ácido (E)-pent-3-enoico;  
 trans-(4-{2-[4-(2,3-dihidro-furo[3,2-c]piridin-4-il)-piperazin-1-il]-etil}-ciclohexil)-amida del ácido but-2-inoico;  
 trans-N-(4-{2-[4-(2,3-dihidro-furo[3,2-c]piridin-4-il)-piperazin-1-il]-etil}-ciclohexil)-formamida;  
 30 trans-N-(4-{2-[4-(2,3-dihidro-furo[3,2-c]piridin-4-il)-piperazin-1-il]-etil}-ciclohexil)-2-(3-metil-isoxazol-5-il)-acetamida;  
 trans-(4-{2-[4-(2,3-dihidro-furo[3,2-c]piridin-4-il)-piperazin-1-il]-etil}-ciclohexil)-amida del ácido 3-metil-isoxazol-5-carboxílico;  
 trans-N-(4-{2-[4-(2,3-dihidro-furo[3,2-c]piridin-4-il)-piperazin-1-il]-etil}-ciclohexil)-N',N'-dimetil-succinamida;  
 trans-N-(4-{2-[4-(2,3-dihidro-furo[3,2-c]piridin-4-il)-piperazin-1-il]-etil}-ciclohexil)-3-hidroxi-3-metil-butiramida;  
 35 trans-(R)-N-(4-{2-[4-(2,3-dihidro-furo[3,2-c]piridin-4-il)-piperazin-1-il]-etil}-ciclohexil)-4,4,4-trifluor-3-hidroxi-butiramida;  
 trans-(4-{2-[4-(2,3-dihidro-furo[3,2-c]piridin-4-il)-piperazin-1-il]-etil}-ciclohexil)-amida del ácido (S)-3-hidroxi-pentanoico;  
 trans-N-(4-{2-[4-(2,3-dihidro-furo[3,2-c]piridin-4-il)-piperazin-1-il]-etil}-ciclohexil)-2-((1S,3S)-3-metoxi-ciclopentil)-acetamida;  
 40 trans-N-(4-{2-[4-(2,3-dihidro-furo[3,2-c]piridin-4-il)-piperazin-1-il]-etil}-ciclohexil)-2-((S)-4-hidroxi-tetrahidro-furan-2-il)-acetamida;  
 trans-N-(4-{2-[4-(2,3-dihidro-furo[3,2-c]piridin-4-il)-piperazin-1-il]-etil}-ciclohexil)-butiramida;  
 trans-(4-{2-[4-(2,3-dihidro-furo[3,2-c]piridin-4-il)-piperazin-1-il]-etil}-ciclohexil)-amida del ácido 4-metil-pentanoico;  
 trans-(4-{2-[4-(2,3-dihidro-furo[3,2-c]piridin-4-il)-piperazin-1-il]-etil}-ciclohexil)-amida del ácido pentanoico;  
 45 trans-N-(4-{2-[4-(2,3-dihidro-furo[3,2-c]piridin-4-il)-piperazin-1-il]-etil}-ciclohexil)-4,4,4-trifluor-butiramida;  
 trans-N-(4-{2-[4-(6-metil-furo[3,2-c]piridin-4-il)-piperazin-1-il]-etil}-ciclohexil)-acetamida;  
 (4-{2-[4-(6-metil-furo[3,2-c]piridin-4-il)-piperazin-1-il]-etil}-ciclohexil)-amida del ácido trans-tetrahidro-pirano-4-carboxílico;  
 trans-N-(4-{2-[4-(6-metil-furo[3,2-c]piridin-4-il)-piperazin-1-il]-etil}-ciclohexil)-2-(tetrahidro-piran-4-il)-acetamida;  
 50 trans-3-metoxi-N-(4-{2-[4-(6-metil-furo[3,2-c]piridin-4-il)-piperazin-1-il]-etil}-ciclohexil)-propionamida;  
 trans-N-(4-{2-[4-(6-metil-2,3-dihidro-furo[3,2-c]piridin-4-il)-piperazin-1-il]-etil}-ciclohexil)-acetamida  
 trans-(4-{2-[4-(6-metil-2,3-dihidro-furo[3,2-c]piridin-4-il)-piperazin-1-il]-etil}-ciclohexil)-amida del ácido tetrahidro-pirano-4-carboxílico;  
 trans-N-(4-{2-[4-(6-metil-2,3-dihidro-furo[3,2-c]piridin-4-il)-piperazin-1-il]-etil}-ciclohexil)-2-(tetrahidro-piran-4-il)-acetamida;  
 55 trans-3-metoxi-N-(4-{2-[4-(6-metil-2,3-dihidro-furo[3,2-c]piridin-4-il)-piperazin-1-il]-etil}-ciclohexil)-propionamida;  
 trans-N-(4-{2-[4-(7-metil-furo[3,2-c]piridin-4-il)-piperazin-1-il]-etil}-ciclohexil)-acetamida;  
 (4-{2-[4-(7-metil-furo[3,2-c]piridin-4-il)-piperazin-1-il]-etil}-ciclohexil)-amida del ácido trans-tetrahidro-pirano-4-carboxílico;  
 60 trans-N-(4-{2-[4-(7-metil-furo[3,2-c]piridin-4-il)-piperazin-1-il]-etil}-ciclohexil)-2-(tetrahidro-piran-4-il)-acetamida;  
 trans-3-metoxi-N-(4-{2-[4-(7-metil-furo[3,2-c]piridin-4-il)-piperazin-1-il]-etil}-ciclohexil)-propionamida;  
 trans-N-(4-{2-[4-(7-metil-2,3-dihidro-furo[3,2-c]piridin-4-il)-piperazin-1-il]-etil}-ciclohexil)-acetamida;  
 trans-(4-{2-[4-(7-metil-2,3-dihidro-furo[3,2-c]piridin-4-il)-piperazin-1-il]-etil}-ciclohexil)-amida del ácido tetrahidro-pirano-4-carboxílico;  
 65 trans-N-(4-{2-[4-(7-metil-2,3-dihidro-furo[3,2-c]piridin-4-il)-piperazin-1-il]-etil}-ciclohexil)-2-(tetrahidro-piran-4-il)-acetamida;

- trans-3-metoxi-N-(4-{2-[4-(7-metil-2,3-dihidro-furo[3,2-c]piridin-4-il)-piperazin-1-il]-etil}-ciclohexil)-propionamida;  
 trans-(RS)-N-(4-{2-[4-(2,3-dihidro-furo[3,2-c]piridin-4-il)-piperazin-1-il]-etil}-ciclohexil)-3,3,3-trifluor-2-hidroxi-propionamida;  
 5 trans-N-(4-{2-[4-(2,3-dihidro-furo[3,2-c]piridin-4-il)-piperazin-1-il]-etil}-ciclohexil)-3,3-dimetoxi-propionamida;  
 trans-N-(4-{2-[4-(2,3-dihidro-furo[3,2-c]piridin-4-il)-piperazin-1-il]-etil}-ciclohexil)-4,4-dimetoxi-butiramida;  
 trans-(4-{2-[4-(2,3-dihidro-furo[3,2-c]piridin-4-il)-piperazin-1-il]-etil}-ciclohexil)-amida del ácido 5-metanosulfonil-tiofeno-2-carboxílico;  
 trans-N-(4-{2-[4-(2,3-dihidro-furo[3,2-c]piridin-4-il)-piperazin-1-il]-etil}-ciclohexil)-6-metil-nicotinamida;  
 trans-4-ciano-N-(4-{2-[4-(2,3-dihidro-furo[3,2-c]piridin-4-il)-piperazin-1-il]-etil}-ciclohexil)-benzamida;  
 10 trans-N-(4-{2-[4-(2,3-dihidro-furo[3,2-c]piridin-4-il)-piperazin-1-il]-etil}-ciclohexil)-4-(4-metil-piperazin-1-il)-benzamida;  
 trans-N-(4-{2-[4-(2,3-dihidro-furo[3,2-c]piridin-4-il)-piperazin-1-il]-etil}-ciclohexil)-6-morfolin-4-il-nicotinamida;  
 trans-N-(4-{2-[4-(2,3-dihidro-furo[3,2-c]piridin-4-il)-piperazin-1-il]-etil}-ciclohexil)-4-piridin-3-il-benzamida;  
 trans-(4-{2-[4-(2,3-dihidro-furo[3,2-c]piridin-4-il)-piperazin-1-il]-etil}-ciclohexil)-amida del ácido benzo[1,3]dioxol-5-carboxílico;  
 15 trans-2-benzo[1,3]dioxol-5-il-N-(4-{2-[4-(2,3-dihidro-furo[3,2-c]piridin-4-il)-piperazin-1-il]-etil}-ciclohexil)-acetamida;  
 trans-(4-{2-[4-(2,3-dihidro-furo[3,2-c]piridin-4-il)-piperazin-1-il]-etil}-ciclohexil)-amida del ácido 1-hidroxi-ciclobutanocarboxílico;  
 trans-N-(4-{2-[4-(2,3-dihidro-furo[3,2-c]piridin-4-il)-piperazin-1-il]-etil}-ciclohexil)-2-hidroxi-2-metil-propionamida;  
 trans-N-(4-{2-[4-(2,3-dihidro-furo[3,2-c]piridin-4-il)-piperazin-1-il]-etil}-ciclohexil)-4-(1,1-dioxo-1λ6-tiomorfolin-4-il)-benzamida;  
 20 trans-N-(4-{2-[4-(2,3-dihidro-furo[3,2-c]piridin-4-il)-piperazin-1-il]-etil}-ciclohexil)-4-pirazol-1-il-benzamida;  
 trans-N-(4-{2-[4-(2,3-dihidro-furo[3,2-c]piridin-4-il)-piperazin-1-il]-etil}-ciclohexil)-3-(5-metil-[1,2,4]oxa-diazol-3-il)-benzamida;  
 trans-(4-{2-[4-(2,3-dihidro-furo[3,2-c]piridin-4-il)-piperazin-1-il]-etil}-ciclohexil)-amida del ácido quinolina-6-carboxílico;  
 25 trans-2-benzo[d]isoxazol-3-il-N-(4-{2-[4-(2,3-dihidro-furo[3,2-c]piridin-4-il)-piperazin-1-il]-etil}-ciclohexil)-acetamida;  
 trans-(4-{2-[4-(2,3-dihidro-furo[3,2-c]piridin-4-il)-piperazin-1-il]-etil}-ciclohexil)-amida del ácido 5-morfolin-4-il-pirazina-2-carboxílico;  
 trans-4-tert-butil-N-(4-{2-[4-(2,3-dihidro-furo[3,2-c]piridin-4-il)-piperazin-1-il]-etil}-ciclohexil)-benzamida;  
 trans-2,4-dicloro-N-(4-{2-[4-(2,3-dihidro-furo[3,2-c]piridin-4-il)-piperazin-1-il]-etil}-ciclohexil)-benzamida;  
 30 trans-N-(4-{2-[4-(2,3-dihidro-furo[3,2-c]piridin-4-il)-piperazin-1-il]-etil}-ciclohexil)-4-pirrol-1-il-benzamida;  
 trans-(4-{2-[4-(2,3-dihidro-furo[3,2-c]piridin-4-il)-piperazin-1-il]-etil}-ciclohexil)-amida del ácido bifeníl-4-carboxílico;  
 trans-(R)-N-(4-{2-[4-(2,3-dihidro-furo[3,2-c]piridin-4-il)-piperazin-1-il]-etil}-ciclohexil)-2-metoxi-propionamida;  
 trans-4-tert-butoxi-N-(4-{2-[4-(2,3-dihidro-furo[3,2-c]piridin-4-il)-piperazin-1-il]-etil}-ciclohexil)-benzamida;  
 trans-(S)-N-(4-{2-[4-(2,3-dihidro-furo[3,2-c]piridin-4-il)-piperazin-1-il]-etil}-ciclohexil)-2-metoxi-propionamida;  
 35 trans-N-(4-{2-[4-(2,3-dihidro-furo[3,2-c]piridin-4-il)-piperazin-1-il]-etil}-ciclohexil)-bencenosulfonamida;  
 trans-N-(4-{2-[4-(2,3-dihidro-furo[3,2-c]piridin-4-il)-piperazin-1-il]-etil}-ciclohexil)-3-metoxi-butiramida;  
 trans-(4-{2-[4-(2,3-dihidro-furo[3,2-c]piridin-4-il)-piperazin-1-il]-etil}-ciclohexil)-amida del ácido (R)-3-hidroxi-pentanoico;  
 trans-N-(4-{2-[4-(2,3-dihidro-furo[3,2-c]piridin-4-il)-piperazin-1-il]-etil}-ciclohexil)-2-(1-hidroxi-ciclobutil)-acetamida; y  
 40 las sales y ésteres farmacéuticamente aceptables de los mismos.

14. Compuestos según una cualquiera de las reivindicaciones 1-13, elegidos entre el grupo formado por:  
 trans-N-(4-{2-[4-(2,3-dihidro-furo[3,2-c]piridin-4-il)-piperazin-1-il]-etil}-ciclohexil)-acetamida;  
 trans-N-(4-{2-[4-(2,3-dihidrofuro[3,2-c]piridin-4-il)-piperazin-1-il]-etil}-ciclohexil)-propionamida;  
 45 trans-N-(4-{2-[4-(2,3-dihidrofuro[3,2-c]piridin-4-il)-piperazin-1-il]-etil}-ciclohexil)-2-(rac-1,4-dioxan-2-il)-acetamida;  
 trans-N-(4-{2-[4-(2,3-dihidrofuro[3,2-c]piridin-4-il)-piperazin-1-il]-etil}-ciclohexil)-metilsulfonil-acetamida;  
 trans-N-(4-{2-[4-(2,3-dihidrofuro[3,2-c]piridin-4-il)-piperazin-1-il]-etil}-ciclohexil)-hidroxiacetamida;  
 trans-N-(4-{2-[4-(2,3-dihidrofuro[3,2-c]piridin-4-il)-piperazin-1-il]-etil}-ciclohexil)-rac-tetrahidrofurano-3-carboxamida;  
 trans-2-ciclopropil-N-(4-{2-[4-(2,3-dihidro-furo[3,2-c]piridin-4-il)-piperazin-1-il]-etil}-ciclohexil)-acetamida;  
 50 trans-(4-{2-[4-(2,3-dihidro-furo[3,2-c]piridin-4-il)-piperazin-1-il]-etil}-ciclohexil)-amida del ácido ciclobutanocarboxílico;  
 trans-2-ciano-N-(4-{2-[4-(2,3-dihidro-furo[3,2-c]piridin-4-il)-piperazin-1-il]-etil}-ciclohexil)-acetamida;  
 trans-N-(4-{2-[4-(2,3-dihidro-furo[3,2-c]piridin-4-il)-piperazin-1-il]-etil}-ciclohexil)-3,3,3-trifluor-propionamida;  
 trans-N-(4-{2-[4-(2,3-dihidro-furo[3,2-c]piridin-4-il)-piperazin-1-il]-etil}-ciclohexil)-2-(R)-[1,4]dioxan-2-il-acetamida;  
 trans-(4-{2-[4-(2,3-dihidro-furo[3,2-c]piridin-4-il)-piperazin-1-il]-etil}-ciclohexil)-amida del ácido  
 55 ciclopropanocarboxílico;  
 trans-N-(4-{2-[4-(2,3-dihidro-furo[3,2-c]piridin-4-il)-piperazin-1-il]-etil}-ciclohexil)-isobutiramida; y  
 las sales y ésteres farmacéuticamente aceptables de los mismos.

15. Composiciones farmacéuticas que contienen un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 - 14 y un excipiente farmacéuticamente aceptable.

16. Compuestos según una cualquiera de las reivindicaciones 1 - 14 para el tratamiento o prevención de trastornos psicóticos, depresión, ansiedad, adicción a las drogas, trastornos de hiperactividad con déficit de atención, demencia y desequilibrio de la memoria, dichos trastornos psicóticos incluyen la esquizofrenia, los síntomas positivos, negativos y/o cognitivos asociados con la esquizofrenia, trastornos esquizoafectivos, trastorno bipolar, manías, depresión psicótica y otras psicosis, incluida la paranoia y los delirios.