

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 533 063**

51 Int. Cl.:

C07D 491/048 (2006.01)

C07D 495/04 (2006.01)

A61K 31/496 (2006.01)

A61P 25/18 (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: **04.07.2011 E 11728861 (3)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **28.01.2015 EP 2590984**

54 Título: **Nuevos compuestos de piridina anillados**

30 Prioridad:

06.07.2010 EP 10168490

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

07.04.2015

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

**GOBBI, LUCA;
RODRIGUEZ SARMIENTO, ROSA MARIA y
WICHMANN, JUERGEN**

74 Agente/Representante:

ISERN JARA, Jorge

ES 2 533 063 T3

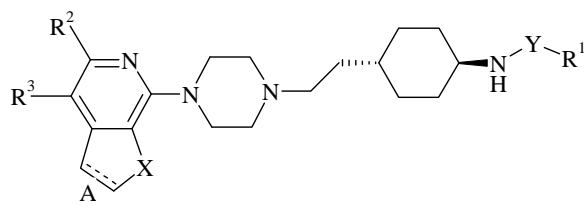
Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar 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

Nuevos compuestos de piridina anillados

- 5 La presente invención se refiere a moduladores duales de receptores de 5-HT_{2A} y de D₃, a su obtención, a composiciones farmacéuticas que los contienen y a su utilización como medicamentos.

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



- 10 en la que X, Y, A, R¹, R² y R³ tienen los significados aquí definidos, así como a sus sales y ésteres farmacéuticamente aceptables.

Los compuestos de la invención y sus sales farmacéuticamente aceptables una afinidad y selectividad elevadas no solo para los receptores de la dopamina D₃ sino también para los receptores de la serotonina 5-HT_{2A} 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.

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).

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 D₁-D₅, de los que los receptores del tipo D₂ (D₂, D₃ y D₄) se unen a la proteína G llamada G_{oi}. El receptor de la dopamina D₃ 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 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 D₃ 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 D₃ (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 la homeostasis alterada de la dopamina desempeña un papel importante en la etiología de los síntomas esquizofrénicos.

La serotonina (5-hidroxitriptamina; 5-HT) es un neurotransmisor que interviene en diversos estados patológicos psiquiátricos, incluida la esquizofrenia (Kandel, E.R. y col. (coord.) Principles of Neural Science, 3^a 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 ha 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_{2A} 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_{αq}. Los estudios de nexos genéticos de un polimorfismo de la 5-HT_{2A} 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_{2A} 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_{2A} (Porrás, G. y col., *Neuropsychopharmacology* **26**, 311-324, 2002). En su conjunto, se han propuesto los antagonistas del receptor de la 5-HT_{2A} 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_{2A} 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 D₃ y de la 5-HT_{2A} 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 D₂/D₃) sino también recientemente los atípicos, que despliegan una polifarmacología que interacciona con múltiples receptores (p.ej. D₁, D₂, D₃, D₄, 5-HT_{1A}, 5-HT_{2A}, 5-HT_{2C}, H₁, M₁, M₂, M₄, 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 D₃ y de la 5-HT_{2A} 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_{2A} y de la D₃ son selectivos para el receptor de la D₂.

El tratamiento con fármacos antipsicóticos se ha visto complicado a menudo por efectos secundarios serios de amplio antagonismo con la D₂, 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 D₂ induce la catalepsia y se ha asociado con efectos negativos para el conocimiento. Además, el bloqueo preferencial de los receptores de la D₃ con respecto a los de la D₂ 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).

Los agentes antipsicóticos típicos actualmente en el mercado despliegan antagonismo para con la D₂ 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 D₂ 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 D₃ están más concentrados en las regiones límbicas que en las estriadas. Se cree por tanto que los ligandos selectivos de la D₃ pueden aliviar los síntomas de la esquizofrenia sin causar los EPS asociados con el bloqueo de los receptores de la D₂ (Gackenhaimer, S.L. y col., *J. Pharmacol. Exp. Ther.* **274**, 1558, 1995; Belliotti, T.R., *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **7**, 2403, 1997).

La WO 2007/148208 A2 describe (aza)ciclohexanos carbonilados como ligandos receptores de dopamina D₃
La WO 2010/031735 describe compuestos de piperacínilo como moduladores receptores de D₃ y 5-HT_{2A}

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 C₁₋₇)-heterocicloalquilo", "(alcoxi C₁₋₇)-alquilo C₁₋₇" y similares.

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.

5 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.

15 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.

20 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.

25 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.

30 Cualquier valencia abierta que aparezca en un átomo de carbono, oxígeno, azufre o nitrógeno de las estructuras aquí descritas indica la presencia de un hidrógeno.

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

35 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.

40 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 malónico, 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 las sales clorhidrato.

55 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.

60 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 obtener por ejemplo por resolución de los racematos, por síntesis asimétrica o por cromatografía asimétrica (cromatografía a través de un adsorbente quiral o empleando un eluyente quiral). La invención abarca todas estas formas.

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.

5 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.

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.

10 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, en especial de 1 a 4. Los ejemplos especiales de alquilo C_{1-7} son el metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, sec-butilo, tert-butilo, isopentilo o tert-pentilo, más en especial el metilo, etilo, isopropilo e isopentilo.

15 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 átomos de halógeno iguales o diferentes, en especial por flúor. Los ejemplos de haloalquilo C_{1-7} incluyen, pero no se limitan a: monofluor-, difluor- o trifluor-metilo, -etilo o -propilo. Los ejemplos especiales de haloalquilo C_{1-7} son el trifluormetilo, 2,2,2-trifluoretilo o 3,3,3-trifluorpropilo, es especialmente preferido el trifluormetilo.

20 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 el n-butenilo y el i-butenilo.

25 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, 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.

30 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 y el tert-butoxi, el más especial es el metoxi.

35 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.

40 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, ciclobutano, ciclopentilo, ciclohexilo o cicloheptilo. Los ejemplos cicloalquilo bicíclico son: biciclo[2.2.1]heptano, biciclo[2.2.2]octano y adamantano. Los ejemplos preferidos de cicloalquilo son el ciclopropilo, ciclobutano, ciclopentilo y ciclohexilo; en especial el ciclopropilo, el ciclopentilo y el ciclohexilo.

45 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, tetrahydrofuranilo, tetrahydro-tienilo, pirazolidino, imidazolidino, oxazolidino, isoxazolidino, tiazolidino, piperidino, tetrahydropiranilo, tetrahydrotiopiranilo, piperazino, morfolino, tiomorfolino, 1,1-dioxo-tio-morfolin-4-ilo, azepano, diazepano, homopiperazino u oxazepano. Los ejemplos de heterocicloalquilo saturado bicíclico son el 8-aza-biciclo[3.2.1]octano, quinuclidino, 8-oxa-3-aza-biciclo[3.2.1]octano, 9-aza-biciclo[3.3.1]nonano, 3-oxa-9-aza-biciclo[3.3.1]nonano o 3-tia-9-aza-biciclo-[3.3.1]nonano. Los ejemplos heterocicloalquilo parcialmente insaturado son el dihydrofurilo, imidazolinilo, dihydro-oxazolilo, tetrahydro-piridinilo o dihydropiranilo. Los ejemplos especiales de heterocicloalquilo son el oxetano, tetrahydrofuranilo, tetrahydropiranilo, dioxano, piperidino, piperazino, morfolino y tiomorfolino y más especiales el piperazino y el morfolino.

65 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 C₁₋₇, halógeno, alcoxi C₁₋₇, 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.

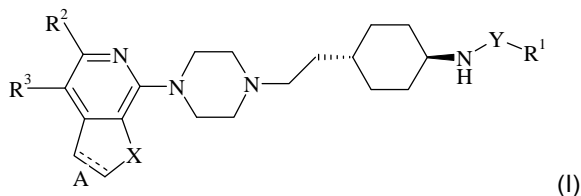
5 El término "arilo fusionado con un heterocicloalquilo" indica un arilo ya definido antes y un heterocicloalquilo ya definido antes, que se han fusionado entre sí, compartiendo dos átomos adyacentes de anillo. Los ejemplos de arilo fusionado con un heterocicloalquilo incluyen al benzodioxolilo opcionalmente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

10 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 tienilo, pirazinilo, isoxazolilo, piridinilo, quinolinilo, benzoisoxazolilo, pirrolilo y oxadiazolilo y muy especiales el tienilo, piridinilo, quinolinilo e isoxazolilo.

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

25 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 (carbobenciloxi, CBZ), Fmoc (9-fluorenilmetiloxicarbonil), p-metoxibenciloxicarbonilo, p-nitrobenciloxicarbonilo, tert-butoxicarbonilo (Boc), trifluoracetilo y similares. Otros ejemplos de estos grupos se encontrarán en los manuales de 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)



35 en la que

X es O o S;

Y es -C(O)- o -S(O)₂-;

A es un enlace sencillo o doble enlace,

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

40 R¹ es hidrógeno, alquilo C₁₋₇, haloalquilo C₁₋₇, alqueno C₂₋₇, alquinilo C₂₋₇, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo, arilo fusionado con heterocicloalquilo, heteroarilo o -N(R⁶)₂;

dichos alquilo C₁₋₇, haloalquilo C₁₋₇, alqueno C₂₋₇ y alquinilo C₂₋₇ están opcionalmente sustituidos de una a tres veces por R⁴ independientes; y

45 dichos cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo, arilo fusionado con heterocicloalquilo y heteroarilo están opcionalmente sustituidos de una a tres veces por R⁵ independientes;

R², R³ son con independencia hidrógeno, halógeno, alquilo C₁₋₇, haloalquilo C₁₋₇, hidroxilo, alcoxi C₁₋₇ o haloalcoxi C₁₋₇;

R⁴ es ciano, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo, arilo fusionado con heterocicloalquilo, heteroarilo, -C(O)N(R⁶)₂, -N(R⁶)₂, -NH(CO)-alquilo C₁₋₇, hidroxilo, alcoxi C₁₋₇, haloalcoxi C₁₋₇, oxo o -S(O)₂R⁷, dichos cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo, arilo fusionado con heterocicloalquilo y heteroarilo están opcionalmente

50 sustituidos de una a tres veces por R⁵ independientes;

R⁵ es halógeno, ciano, alquilo C₁₋₇, haloalquilo C₁₋₇, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo, heteroarilo, -C(O)N(R⁶)₂, -N(R⁶)₂, -NH(CO)-alquilo C₁₋₇, hidroxilo, alcoxi C₁₋₇, haloalcoxi C₁₋₇, oxo o -S(O)₂R⁷, dichos cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo y heteroarilo están opcionalmente sustituidos de una a tres veces por

55 sustituyentes elegidos con independencia entre el grupo formado por halógeno, ciano, alquilo C₁₋₇, haloalquilo C₁₋₇, hidroxilo, alcoxi y oxo;

R⁶ es hidrógeno o alquilo C₁₋₇;

R⁷ es hidrógeno, alquilo C₁₋₇ o arilo, dicho arilo está opcionalmente sustituido de una a tres veces por sustituyentes elegidos con independencia entre el grupo formado por halógeno, ciano, alquilo C₁₋₇, haloalquilo C₁₋₇, hidroxilo, alcoxi C₁₋₇, haloalcoxi C₁₋₇;

y sus sales y ésteres farmacéuticamente aceptables.

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

X es O o S;

5 Y es -C(O)- o -S(O)₂-;

A es un enlace sencillo o un doble enlace,

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

R¹ es hidrógeno, alquilo C₁₋₇, haloalquilo C₁₋₇, alquenilo C₂₋₇, alquinilo C₂₋₇, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo, heteroarilo o -N(R⁶)₂;

10 dichos alquilo C₁₋₇, haloalquilo C₁₋₇, alquenilo C₂₋₇ y alquinilo C₂₋₇ están opcionalmente sustituidos de una a tres veces por R⁴ independientes; y

dichos cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo y heteroarilo están opcionalmente sustituidos de una a tres veces por R⁵ independientes;

R², R³ son con independencia hidrógeno, halógeno, alquilo C₁₋₇, haloalquilo C₁₋₇, hidroxilo, alcoxi C₁₋₇ o haloalcoxi C₁₋₇;

15 R⁴ es ciano, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo, heteroarilo, -C(O)N(R⁶)₂, -N(R⁶)₂, -NH(CO)-alquilo C₁₋₇, hidroxilo, alcoxi C₁₋₇, haloalcoxi C₁₋₇, oxo o -S(O)₂R⁷, dichos cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo y heteroarilo están opcionalmente sustituidos de una a tres veces por R⁵ independientes;

R⁵ es halógeno, ciano, alquilo C₁₋₇, haloalquilo C₁₋₇, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo, heteroarilo, -C(O)N(R⁶)₂, -N(R⁶)₂, -NH(CO)-alquilo C₁₋₇, hidroxilo, alcoxi C₁₋₇, haloalcoxi C₁₋₇, oxo o -S(O)₂R⁷;

20 R⁶ es hidrógeno o alquilo C₁₋₇;

R⁷ es hidrógeno, alquilo C₁₋₇ o arilo, dicho arilo está opcionalmente sustituido de una a tres veces por sustituyentes elegidos con independencia entre el grupo formado por halógeno, ciano, alquilo C₁₋₇, haloalquilo C₁₋₇, hidroxilo, alcoxi C₁₋₇, haloalcoxi C₁₋₇;

y sus sales y ésteres farmacéuticamente aceptables.

25 Las formas de ejecución especiales de la presente invención son los compuestos de la fórmula (I) y sus sales farmacéuticamente aceptables y sus ésteres farmacéuticamente aceptables.

30 Se da por supuesto, además, que cada forma de ejecución relativa a un resto específico X, Y, A, R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶ o R⁷ aquí descrito puede combinarse con cualquier otra forma de ejecución relativa a otro resto X, Y, A, R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶ o R⁷ aquí descrito.

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

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

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

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

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

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

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

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

En una forma de ejecución particular del compuesto de la fórmula (I), Y es -S(O)₂-.

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

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

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

En una forma de ejecución particular del compuesto de la fórmula (I), X es O, A es un enlace sencillo e Y es -S(O)₂-.

En una forma de ejecución particular del compuesto de la fórmula (I), X es O, A es un doble enlace e Y es -S(O)₂-.

60 En una forma de ejecución particular del compuesto de la fórmula (I), X es S, A es un doble enlace e Y es -S(O)₂-.

65 En una forma de ejecución particular del compuesto de la fórmula (I), R¹ es hidrógeno, alquilo C₁₋₇, haloalquilo C₁₋₇, alquenilo C₂₋₇, alquinilo C₂₋₇, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo, arilo fusionado con heterocicloalquilo, heteroarilo o -N(R⁶)₂; dichos alquilo C₁₋₇ y haloalquilo C₁₋₇ están opcionalmente sustituidos de una a tres veces por R⁴

independientes; y dichos cicloalquilo, arilo y heteroarilo están opcionalmente sustituidos de una a tres veces por R⁵ independientes.

5 En una forma de ejecución particular del compuesto de la fórmula (I), R¹ es alquilo C₁₋₇, haloalquilo C₁₋₇, cicloalquilo, heterocicloalquilo o arilo; dichos alquilo C₁₋₇ y haloalquilo C₁₋₇ están opcionalmente sustituidos de una a tres veces por R⁴ independientes; y dichos cicloalquilo, heterocicloalquilo y arilo están opcionalmente sustituidos de una a tres veces por R⁵ independientes.

10 En una forma de ejecución particular del compuesto de la fórmula (I), R¹ es metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, sec-butilo, tert-butilo, isopentilo, tert-butilo, trifluorometilo, trifluoretilo, trifluorpropilo, n-butenilo, isobutenilo o propinilo, que están opcionalmente sustituidos de una a tres veces por sustituyentes elegidos entre la lista formada por ciano, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclobutilo sustituido por hidroxilo, ciclopentilo, ciclopentilo sustituido por metoxi, ciclohexilo, ciclohexilo sustituido por metoxi, oxetanilo, tetrahidrofuranilo, tetrahidropirranilo, dioxanilo, benzodioxolilo, isoxazolilo, isoxazolilo sustituido por metilo, benzoisoxazolilo, hidroxilo, metoxi, -C(O)N(metilo)₂ y metilsulfonilo; o R¹ es ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, tetrahidrofuranilo, tetrahidropirranilo, fenilo, benzodioxolilo, tienilo, pirazinilo, isoxazolilo, piridinilo o quinolinilo, que están opcionalmente sustituidos de una a tres veces por sustituyentes elegidos entre la lista formada por flúor, cloro, ciano, metilo, tert-butilo, trifluorometilo, piperidinilo, piperazinilo, piperazinilo sustituido por metilo, morfolinilo, tiomorfolinilo, dioxotiomorfolinilo, fenilo, pirrolilo, pirazolilo, oxadiazolilo, oxadiazolilo sustituido por metilo, piridinilo, hidroxilo, metoxi, tert-butoxi y metilsulfonilo; o R¹ es -N(metilo)₂.

25 En una forma de ejecución particular del compuesto de la fórmula (I), R¹ es metilo, etilo, isopropilo o isopentilo, que están opcionalmente sustituidos de una a tres veces por sustituyentes elegidos entre la lista formada por ciclopentilo, ciclohexilo, tetrahidropirranilo, dioxanilo, isoxazolilo, hidroxilo, metoxi y metilsulfonilo; o R¹ es ciclopropilo, fenilo, benzodioxolilo, tienilo, piridinilo o quinolinilo, que están opcionalmente sustituidos de una a tres veces por sustituyentes elegidos entre la lista formada por flúor, ciano, metilo, piperazinilo, piperazinilo sustituido por metilo, morfolinilo, hidroxilo, metoxi y metilsulfonilo.

30 En una forma de ejecución particular del compuesto de la fórmula (I), R² es hidrógeno.

En una forma de ejecución particular del compuesto de la fórmula (I), R³ es hidrógeno.

35 En una forma de ejecución particular del compuesto de la fórmula (I), R⁴ es ciano, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo fusionado con heterocicloalquilo, heteroarilo, hidroxilo, alcoxi C₁₋₇, -C(O)N(metilo)₂ o -S(O)₂R⁷, dichos cicloalquilo y heteroarilo están opcionalmente sustituidos de una a tres veces por R⁵ independientes.

40 En una forma de ejecución particular del compuesto de la fórmula (I), R⁴ es ciano, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclobutilo sustituido por hidroxilo, ciclopentilo, ciclopentilo sustituido por metoxi, ciclohexilo, ciclohexilo sustituido por metoxi, oxetanilo, tetrahidrofuranilo, tetrahidropirranilo, dioxanilo, benzodioxolilo, isoxazolilo, isoxazolilo sustituido por metilo, benzoisoxazolilo, hidroxilo, metoxi, -C(O)N(metilo)₂ o metilsulfonilo.

45 En una forma de ejecución particular del compuesto de la fórmula (I), R⁴ es ciclopentilo, ciclopentilo sustituido por metoxi, ciclohexilo, ciclohexilo sustituido por metoxi, tetrahidropirranilo, dioxanilo, isoxazolilo, isoxazolilo sustituido por metilo, hidroxilo, metoxi o metilsulfonilo.

50 En una forma de ejecución particular del compuesto de la fórmula (I), R⁵ es halógeno, ciano, alquilo C₁₋₇, haloalquilo C₁₋₇, heterocicloalquilo, arilo, heteroarilo, hidroxilo, alcoxi C₁₋₇ o -S(O)₂R⁷, dichos heterocicloalquilo y heteroarilo están opcionalmente sustituidos de una a tres veces por sustituyentes elegidos con independencia entre el grupo formado por alquilo C₁₋₇ y oxo.

55 En una forma de ejecución particular del compuesto de la fórmula (I), R⁵ es flúor, ciano, metilo, tert-butilo, piperidinilo, piperazinilo, piperazinilo sustituido por metilo, morfolinilo, tiomorfolinilo, dioxotiomorfolinilo, fenilo, pirrolilo, pirazolilo, oxadiazolilo, oxadiazolilo sustituido por metilo, piridinilo, hidroxilo, metoxi, tert-butoxi o metilsulfonilo.

En una forma de ejecución particular del compuesto de la fórmula (I), R⁵ es flúor, ciano, metilo, piperazinilo, piperazinilo sustituido por metilo, morfolinilo, hidroxilo, metoxi o metilsulfonilo.

60 En una forma de ejecución particular del compuesto de la fórmula (I), R⁶ es alquilo C₁₋₇.

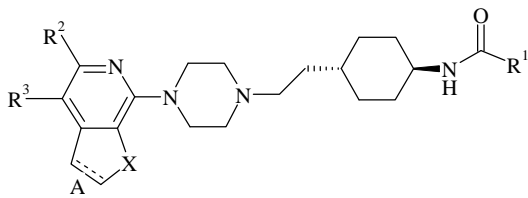
En una forma de ejecución particular del compuesto de la fórmula (I), R⁶ es metilo.

En una forma de ejecución particular del compuesto de la fórmula (I), R⁷ es alquilo C₁₋₇.

65 En una forma de ejecución particular del compuesto de la fórmula (I), R⁷ es metilo.

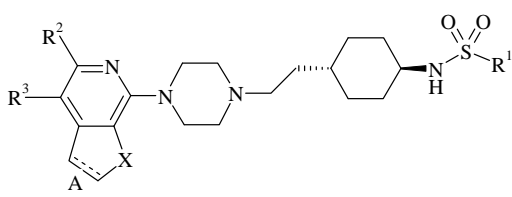
Una forma especial de ejecución de la presente invención se refiere a compuestos de la fórmula (I), en la que los dos sustituyentes opuestos del resto ciclohexilo central de la estructura molecular, el resto amidilo y el resto piperazinil-etilo, están orientados en una configuración trans.

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



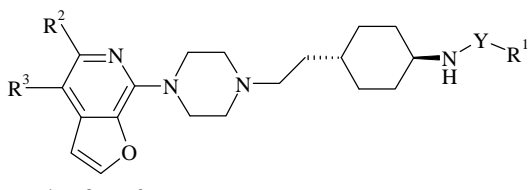
en la que X, A, R¹, R² y R³ tienen los significados definidos anteriormente.

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



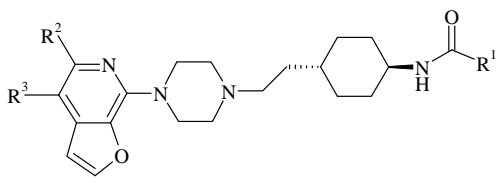
10 en la que X, A, R¹, R² y R³ tienen los significados definidos anteriormente.

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



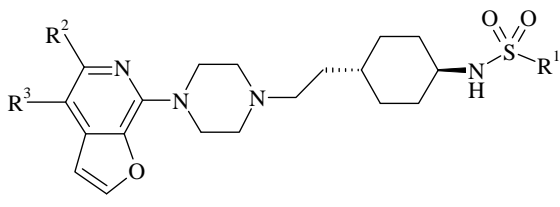
15 en la que Y, R¹, R² y R³ tienen los significados definidos anteriormente.

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



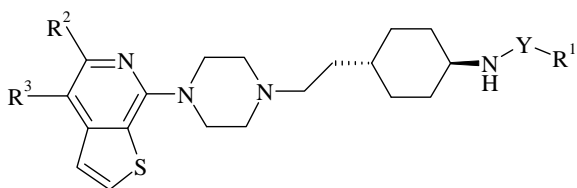
20 en la que R¹, R² y R³ tienen los significados definidos anteriormente.

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



en la que R¹, R² y R³ tienen los significados definidos anteriormente.

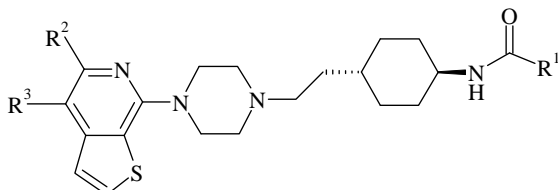
25 Una forma especial de ejecución de la presente invención se refiere a compuestos de la fórmula (Ib)



(Ib)

en la que Y, R¹, R² y R³ tienen los significados definidos anteriormente.

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

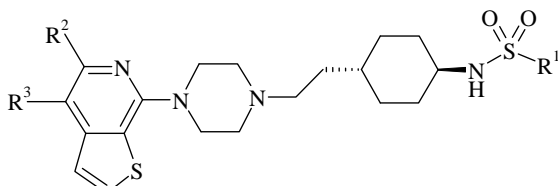


(Ib')

5

en la que R¹, R² y R³ tienen los significados definidos anteriormente.

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

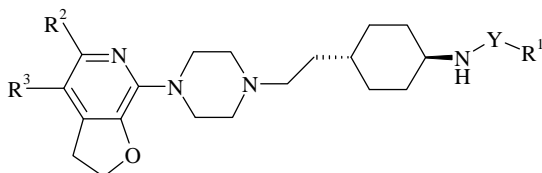


(Ib'')

10

en la que R¹, R² y R³ tienen los significados definidos anteriormente.

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

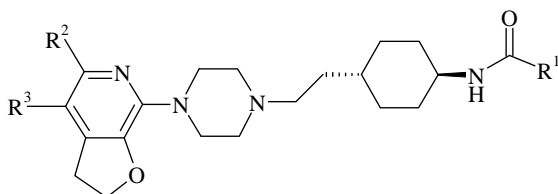


(Ic)

15

en la que Y, R¹, R² y R³ tienen los significados definidos anteriormente.

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

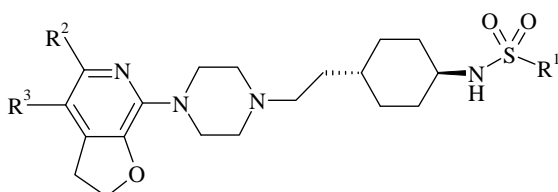


(Ic')

en la que R¹, R² y R³ tienen los significados definidos anteriormente.

20

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



(Ic'')

en la que R¹, R² y R³ tienen los significados definidos anteriormente.

Una forma especial de ejecución de la presente invención se refiere a compuestos de la fórmula (I) descritos en los ejemplos en calidad de compuestos individuales así como sus sales farmacéuticamente aceptables y sus ésteres farmacéuticamente aceptables. Además, los sustituyentes descritos en los ejemplos específicos que siguen constituyen a título individual formas de ejecución especiales separadas de la presente invención.

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

- 5 N-{trans-4-[2-(4-tieno[2,3-c]piridin-7-il)-piperazin-1-il]-etil}-ciclohexil}-acetamida;
 N-{trans-4-[2-(4-tieno[2,3-c]piridin-7-il)-piperazin-1-il]-etil}-ciclohexil}-propionamida;
 10 3-metoxi-N-{trans-4-[2-(4-tieno[2,3-c]piridin-7-il)-piperazin-1-il]-etil}-ciclohexil}-propionamida;
 2-(trans-4-metoxi-ciclohexil)-N-{trans-4-[2-(4-tieno[2,3-c]piridin-7-il)-piperazin-1-il]-etil}-ciclohexil}-acetamida;
 2-(trans-3-metoxi-ciclopentil)-N-{trans-4-[2-(4-tieno[2,3-c]piridin-7-il)-piperazin-1-il]-etil}-ciclohexil}-acetamida;
 trans-N-(4-{2-[4-(2,3-dihidro-furo[2,3-c]piridin-7-il)-piperazin-1-il]-etil}-ciclohexil)-acetamida;
 15 (4-{2-[4-(2,3-dihidro-furo[2,3-c]piridin-7-il)-piperazin-1-il]-etil}-ciclohexil)-amida del ácido trans-tetrahidro-pirano-4-carboxílico;
 trans-N-(4-{2-[4-(2,3-dihidro-furo[2,3-c]piridin-7-il)-piperazin-1-il]-etil}-ciclohexil)-2-(tetrahidro-pirano-4-il)-acetamida;
 trans-N-(4-{2-[4-(2,3-dihidro-furo[2,3-c]piridin-7-il)-piperazin-1-il]-etil}-ciclohexil)-3-metoxi-propionamida;
 trans-N-(4-{2-[4-(2,3-dihidro-furo[2,3-c]piridin-7-il)-piperazin-1-il]-etil}-ciclohexil)-acetamida;
 20 trans-{4-[2-(4-furo[2,3-c]piridin-7-il)-piperazin-1-il]-etil}-ciclohexil)-amida del ácido tetrahidro-pirano-4-carboxílico;
 trans-N-(4-{2-[4-(2,3-dihidro-furo[2,3-c]piridin-7-il)-piperazin-1-il]-etil}-ciclohexil)-2-(tetrahidro-pirano-4-il)-acetamida;
 trans-N-(4-{2-[4-(2,3-dihidro-furo[2,3-c]piridin-7-il)-piperazin-1-il]-etil}-ciclohexil)-3-metoxi-propionamida;
 trans-N-(4-{2-[4-(2,3-dihidro-furo[2,3-c]piridin-7-il)-piperazin-1-il]-etil}-ciclohexil)-propionamida;
 trans-2-rac-[1,4]dioxan-2-il-N-(4-{2-[4-(2,3-dihidro-furo[2,3-c]piridin-7-il)-piperazin-1-il]-etil}-ciclohexil)-acetamida;
 25 trans-N-(4-{2-[4-(2,3-dihidro-furo[2,3-c]piridin-7-il)-piperazin-1-il]-etil}-ciclohexil)-2-metoxi-acetamida;
 trans-N-(4-{2-[4-(2,3-dihidro-furo[2,3-c]piridin-7-il)-piperazin-1-il]-etil}-ciclohexil)-2-metanosulfonil-acetamida;
 trans-N-(4-{2-[4-(2,3-dihidro-furo[2,3-c]piridin-7-il)-piperazin-1-il]-etil}-ciclohexil)-propionamida;
 trans-N-(4-{2-[4-(2,3-dihidro-furo[2,3-c]piridin-7-il)-piperazin-1-il]-etil}-ciclohexil)-2-[1,4]dioxan-2-il-acetamida;
 trans-N-(4-{2-[4-(2,3-dihidro-furo[2,3-c]piridin-7-il)-piperazin-1-il]-etil}-ciclohexil)-2-metoxi-acetamida;
 30 trans-N-(4-{2-[4-(2,3-dihidro-furo[2,3-c]piridin-7-il)-piperazin-1-il]-etil}-ciclohexil)-2-metanosulfonil-acetamida;
 trans-N-(4-{2-[4-(2,3-dihidro-furo[2,3-c]piridin-7-il)-piperazin-1-il]-etil}-ciclohexil)-benzamida;
 trans-(4-{2-[4-(2,3-dihidro-furo[2,3-c]piridin-7-il)-piperazin-1-il]-etil}-ciclohexil)-amida del ácido ciclobutanocarboxílico;
 trans-N-(4-{2-[4-(2,3-dihidro-furo[2,3-c]piridin-7-il)-piperazin-1-il]-etil}-ciclohexil)-3-metil-butiramida;
 trans-2-ciclobutil-N-(4-{2-[4-(2,3-dihidro-furo[2,3-c]piridin-7-il)-piperazin-1-il]-etil}-ciclohexil)-acetamida;
 35 trans-N-(4-{2-[4-(2,3-dihidro-furo[2,3-c]piridin-7-il)-piperazin-1-il]-etil}-ciclohexil)-metanosulfonamida;
 trans-(4-{2-[4-(2,3-dihidro-furo[2,3-c]piridin-7-il)-piperazin-1-il]-etil}-ciclohexil)-amida del ácido etanosulfónico;
 trans-N-(4-{2-[4-(2,3-dihidro-furo[2,3-c]piridin-7-il)-piperazin-1-il]-etil}-ciclohexil)-2-hidroxi-acetamida;
 trans-N-(4-{2-[4-(2,3-dihidro-furo[2,3-c]piridin-7-il)-piperazin-1-il]-etil}-ciclohexil)-2-rac-(tetrahidro-furano-2-il)-acetamida;
 40 trans-2-ciclopropil-N-(4-{2-[4-(2,3-dihidro-furo[2,3-c]piridin-7-il)-piperazin-1-il]-etil}-ciclohexil)-acetamida;
 trans-2-ciano-N-(4-{2-[4-(2,3-dihidro-furo[2,3-c]piridin-7-il)-piperazin-1-il]-etil}-ciclohexil)-acetamida;
 trans-N-(4-{2-[4-(2,3-dihidro-furo[2,3-c]piridin-7-il)-piperazin-1-il]-etil}-ciclohexil)-2-(S)-[1,4]dioxan-2-il-acetamida;
 trans-N-(4-{2-[4-(2,3-dihidro-furo[2,3-c]piridin-7-il)-piperazin-1-il]-etil}-ciclohexil)-3,3,3-trifluor-propionamida;
 trans-(4-{2-[4-(2,3-dihidro-furo[2,3-c]piridin-7-il)-piperazin-1-il]-etil}-ciclohexil)-amida del ácido tetrahidro-furano-3-carboxílico;
 45 trans-N-(4-{2-[4-(2,3-dihidro-furo[2,3-c]piridin-7-il)-piperazin-1-il]-etil}-ciclohexil)-2-(R)-[1,4]dioxan-2-il-acetamida;
 (4-{2-[4-(2,3-dihidro-furo[2,3-c]piridin-7-il)-piperazin-1-il]-etil}-ciclohexil)-amida del ácido trans-ciclopropano-carboxílico;
 trans-N-(4-{2-[4-(2,3-dihidro-furo[2,3-c]piridin-7-il)-piperazin-1-il]-etil}-ciclohexil)-isobutiramida;
 trans-N-(4-{2-[4-(2,3-dihidro-furo[2,3-c]piridin-7-il)-piperazin-1-il]-etil}-ciclohexil)-4-morfolin-4-il-benzamida;
 50 trans-(4-{2-[4-(2,3-dihidro-furo[2,3-c]piridin-7-il)-piperazin-1-il]-etil}-ciclohexil)-amida del ácido quinolina-4-carboxílico;
 trans-N-(4-{2-[4-(2,3-dihidro-furo[2,3-c]piridin-7-il)-piperazin-1-il]-etil}-ciclohexil)-4-fluor-benzamida;
 trans-N-(4-{2-[4-(2,3-dihidro-furo[2,3-c]piridin-7-il)-piperazin-1-il]-etil}-ciclohexil)-N',N'-dimetil-succinamida;
 (4-{2-[4-(2,3-dihidro-furo[2,3-c]piridin-7-il)-piperazin-1-il]-etil}-ciclohexil)-amida del ácido trans-4-metil-pentanoico;
 trans-N-(4-{2-[4-(2,3-dihidro-furo[2,3-c]piridin-7-il)-piperazin-1-il]-etil}-ciclohexil)-2-(3-metil-isoxazol-5-il)-acetamida;
 55 trans-(4-{2-[4-(2,3-dihidro-furo[2,3-c]piridin-7-il)-piperazin-1-il]-etil}-ciclohexil)-amida del ácido 1-hidroxi-ciclopropanocarboxílico;
 trans-N-(4-{2-[4-(2,3-dihidro-furo[2,3-c]piridin-7-il)-piperazin-1-il]-etil}-ciclohexil)-butiramida;
 trans-N-(4-{2-[4-(2,3-dihidro-furo[2,3-c]piridin-7-il)-piperazin-1-il]-etil}-ciclohexil)-3-hidroxi-3-metil-butiramida;
 trans-(R)-N-(4-{2-[4-(2,3-dihidro-furo[2,3-c]piridin-7-il)-piperazin-1-il]-etil}-ciclohexil)-4,4,4-trifluor-3-hidroxi-butiramida;
 60 (4-{2-[4-(2,3-dihidro-furo[2,3-c]piridin-7-il)-piperazin-1-il]-etil}-ciclohexil)-amida del ácido trans-(S)-3-hidroxi-pentanoico;
 trans-N-(4-{2-[4-(2,3-dihidro-furo[2,3-c]piridin-7-il)-piperazin-1-il]-etil}-ciclohexil)-3-hidroxi-propionamida;
 trans-N-(4-{2-[4-(2,3-dihidro-furo[2,3-c]piridin-7-il)-piperazin-1-il]-etil}-ciclohexil)-2,2,2-trifluor-acetamida;
 trans-(4-{2-[4-(2,3-dihidro-furo[2,3-c]piridin-7-il)-piperazin-1-il]-etil}-ciclohexil)-amida del ácido pentanoico;
 65 trans-N-(4-{2-[4-(2,3-dihidro-furo[2,3-c]piridin-7-il)-piperazin-1-il]-etil}-ciclohexil)-2-((1S,3S)-3-metoxi-ciclo-pentil)-acetamida;

trans-N-(4-{2-[4-(2,3-dihidro-furo[2,3-c]piridin-7-il)-piperazin-1-il]-etil}-ciclohexil)-formamida;
 trans-4-cloro-N-(4-{2-[4-(2,3-dihidro-furo[2,3-c]piridin-7-il)-piperazin-1-il]-etil}-ciclohexil)-benzamida;
 trans-N-(4-{2-[4-(2,3-dihidro-furo[2,3-c]piridin-7-il)-piperazin-1-il]-etil}-ciclohexil)-4-trifluormetil-benzamida;
 5 trans-4-tert-butil-N-(4-{2-[4-(2,3-dihidro-furo[2,3-c]piridin-7-il)-piperazin-1-il]-etil}-ciclohexil)-benzamida;
 trans-N-(4-{2-[4-(2,3-dihidro-furo[2,3-c]piridin-7-il)-piperazin-1-il]-etil}-ciclohexil)-4-piperidin-1-il-benzamida;
 trans-N-(4-{2-[4-(2,3-dihidro-furo[2,3-c]piridin-7-il)-piperazin-1-il]-etil}-ciclohexil)-(RS)-3,3,3-trifluor-2-hidroxi-
 propionamida;
 trans-N-(4-{2-[4-(2,3-dihidro-furo[2,3-c]piridin-7-il)-piperazin-1-il]-etil}-ciclohexil)-2-hidroxi-2-metil-propionamida;
 10 trans-(4-{2-[4-(2,3-dihidro-furo[2,3-c]piridin-7-il)-piperazin-1-il]-etil}-ciclohexil)-amida del ácido benzo[1,3]dioxol-5-
 carboxílico;
 trans-(4-{2-[4-(2,3-dihidro-furo[2,3-c]piridin-7-il)-piperazin-1-il]-etil}-ciclohexil)-amida del ácido 3-metil-isoxazol-5-
 carboxílico;
 trans-N-(4-{2-[4-(2,3-dihidro-furo[2,3-c]piridin-7-il)-piperazin-1-il]-etil}-ciclohexil)-3,3-dimetoxi-propionamida;
 trans-N-(4-{2-[4-(2,3-dihidro-furo[2,3-c]piridin-7-il)-piperazin-1-il]-etil}-ciclohexil)-4,4-dimetoxi-butiramida;
 15 trans-N-(4-{2-[4-(2,3-dihidro-furo[2,3-c]piridin-7-il)-piperazin-1-il]-etil}-ciclohexil)-3-(5-metil-[1,2,4]oxadi-azol-3-il)-
 benzamida;
 trans-N-(4-{2-[4-(2,3-dihidro-furo[2,3-c]piridin-7-il)-piperazin-1-il]-etil}-ciclohexil)-4-pirazol-1-il-benzamida;
 trans-N-(4-{2-[4-(2,3-dihidro-furo[2,3-c]piridin-7-il)-piperazin-1-il]-etil}-ciclohexil)-4-pirrol-1-il-benzamida;
 20 trans-2,4-dicloro-N-(4-{2-[4-(2,3-dihidro-furo[2,3-c]piridin-7-il)-piperazin-1-il]-etil}-ciclohexil)-benzamida;
 trans-N-(4-{2-[4-(2,3-dihidro-furo[2,3-c]piridin-7-il)-piperazin-1-il]-etil}-ciclohexil)-4-(4-metil-piperazin-1-il)-benzamida;
 trans-N-(4-{2-[4-(2,3-dihidro-furo[2,3-c]piridin-7-il)-piperazin-1-il]-etil}-ciclohexil)-6-metil-nicotinamida;
 trans-(4-{2-[4-(2,3-dihidro-furo[2,3-c]piridin-7-il)-piperazin-1-il]-etil}-ciclohexil)-amida del ácido bifeníl-4-carboxílico;
 trans-N-(4-{2-[4-(2,3-dihidro-furo[2,3-c]piridin-7-il)-piperazin-1-il]-etil}-ciclohexil)-4-piridin-3-il-benzamida;
 25 trans-4-ciano-N-(4-{2-[4-(2,3-dihidro-furo[2,3-c]piridin-7-il)-piperazin-1-il]-etil}-ciclohexil)-benzamida;
 trans-N-(4-{2-[4-(2,3-dihidro-furo[2,3-c]piridin-7-il)-piperazin-1-il]-etil}-ciclohexil)-6-morfolin-4-il-nicotinamida;
 trans-N-(4-{2-[4-(2,3-dihidro-furo[2,3-c]piridin-7-il)-piperazin-1-il]-etil}-ciclohexil)-4-(1,1-dioxo-1λ6-tiomorfolin-4-il)-
 benzamida;
 trans-2-benzo[d]isoxazol-3-il-N-(4-{2-[4-(2,3-dihidro-furo[2,3-c]piridin-7-il)-piperazin-1-il]-etil}-ciclohexil)-acetamida;
 trans-4-tert-butoxi-N-(4-{2-[4-(2,3-dihidro-furo[2,3-c]piridin-7-il)-piperazin-1-il]-etil}-ciclohexil)-benzamida;
 30 trans-(4-{2-[4-(2,3-dihidro-furo[2,3-c]piridin-7-il)-piperazin-1-il]-etil}-ciclohexil)-amida del ácido quinolina-6-carboxílico;
 trans-(4-{2-[4-(2,3-dihidro-furo[2,3-c]piridin-7-il)-piperazin-1-il]-etil}-ciclohexil)-amida del ácido 5-morfolin-4-il-pirazina-
 2-carboxílico;
 trans-(4-{2-[4-(2,3-dihidro-furo[2,3-c]piridin-7-il)-piperazin-1-il]-etil}-ciclohexil)-amida del ácido 1-hidroxi-
 ciclobutanocarboxílico;
 35 trans-2-benzo[1,3]dioxol-5-il-N-(4-{2-[4-(2,3-dihidro-furo[2,3-c]piridin-7-il)-piperazin-1-il]-etil}-ciclohexil)-acetamida;
 trans-(4-{2-[4-(2,3-dihidro-furo[2,3-c]piridin-7-il)-piperazin-1-il]-etil}-ciclohexil)-amida del ácido 5-metano-sulfonil-
 tiofeno-2-carboxílico;
 trans-(4-{2-[4-(2,3-dihidro-furo[2,3-c]piridin-7-il)-piperazin-1-il]-etil}-ciclohexil)-amida del ácido (RS)-tetrahidro-furano-
 2-carboxílico;
 40 trans-N-(4-{2-[4-(2,3-dihidro-furo[2,3-c]piridin-7-il)-piperazin-1-il]-etil}-ciclohexil)-(RS)-2-metil-butiramida;
 trans-N-(4-{2-[4-(2,3-dihidro-furo[2,3-c]piridin-7-il)-piperazin-1-il]-etil}-ciclohexil)-4,4,4-trifluor-butiramida;
 trans-(4-{2-[4-(2,3-dihidro-furo[2,3-c]piridin-7-il)-piperazin-1-il]-etil}-ciclohexil)-amida del ácido 2,2-difluor-
 ciclopropanocarboxílico;
 trans-(4-{2-[4-(2,3-dihidro-furo[2,3-c]piridin-7-il)-piperazin-1-il]-etil}-ciclohexil)-amida del ácido but-2-inoico;
 45 trans-(4-{2-[4-(2,3-dihidro-furo[2,3-c]piridin-7-il)-piperazin-1-il]-etil}-ciclohexil)-amida del ácido (E)-pent-3-enoico;
 trans-(4-{2-[4-(2,3-dihidro-furo[2,3-c]piridin-7-il)-piperazin-1-il]-etil}-ciclohexil)-amida del ácido 3-metil-but-2-enoico;
 trans-N-(4-{2-[4-(2,3-dihidro-furo[2,3-c]piridin-7-il)-piperazin-1-il]-etil}-ciclohexil)-3,3-dimetil-butiramida;
 trans-N-(4-{2-[4-(2,3-dihidro-furo[2,3-c]piridin-7-il)-piperazin-1-il]-etil}-ciclohexil)-2,2-dimetil-propionamida;
 50 trans-(4-{2-[4-(2,3-dihidro-furo[2,3-c]piridin-7-il)-piperazin-1-il]-etil}-ciclohexil)-amida del ácido trans-4-hidroxi-4-metil-
 ciclohexanocarboxílico;
 trans-N-(4-{2-[4-(2,3-dihidro-furo[2,3-c]piridin-7-il)-piperazin-1-il]-etil}-ciclohexil)-trans-2-(4-metoxi-ciclo-hexil)-
 acetamida;
 trans-(4-{2-[4-(2,3-dihidro-furo[2,3-c]piridin-7-il)-piperazin-1-il]-etil}-ciclohexil)-amida del ácido cis-4-hidroxi-4-metil-
 ciclohexanocarboxílico;
 55 trans-3-(4-{2-[4-(2,3-dihidro-furo[2,3-c]piridin-7-il)-piperazin-1-il]-etil}-ciclohexil)-1,1-dimetil-urea;
 N'-(trans-4-{2-[4-(2,3-dihidro-furo[2,3-c]piridin-7-il)-piperazin-1-il]-etil}-ciclohexil)-N,N-dimetilsulfamida;
 trans-N-(4-{2-[4-(2,3-dihidro-furo[2,3-c]piridin-7-il)-piperazin-1-il]-etil}-ciclohexil)-4-fluor-bencenosulfonamida;
 trans-(4-{2-[4-(2,3-dihidro-furo[2,3-c]piridin-7-il)-piperazin-1-il]-etil}-ciclohexil)-amida del ácido (RS)-tetrahidro-pirano-
 3-carboxílico;
 60 trans-N-(4-{2-[4-(2,3-dihidro-furo[2,3-c]piridin-7-il)-piperazin-1-il]-etil}-ciclohexil)-2-oxetan-3-il-acetamida;
 trans-N-(4-{2-[4-(2,3-dihidro-furo[2,3-c]piridin-7-il)-piperazin-1-il]-etil}-ciclohexil)-bencenosulfonamida;
 trans-(R)-N-(4-{2-[4-(2,3-dihidro-furo[2,3-c]piridin-7-il)-piperazin-1-il]-etil}-ciclohexil)-2-metoxi-propionamida;
 trans-N-(4-{2-[4-(2,3-dihidro-furo[2,3-c]piridin-7-il)-piperazin-1-il]-etil}-ciclohexil)-(RS)-3-metoxi-butiramida;
 trans-N-(4-{2-[4-(2,3-dihidro-furo[2,3-c]piridin-7-il)-piperazin-1-il]-etil}-ciclohexil)-2-(1-hidroxi-ciclobutil)-acetamida;
 65 trans-(4-{2-[4-(2,3-dihidro-furo[2,3-c]piridin-7-il)-piperazin-1-il]-etil}-ciclohexil)-amida del ácido (R)-3-hidroxi-

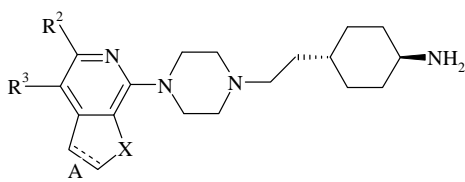
pentanoico; y
sus sales y ésteres farmacéuticamente aceptables.

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

- 5 N-{trans-4-[2-(4-tieno[2,3-c]piridin-7-il)-piperazin-1-il]-etil}-ciclohexil}-acetamida;
N-{trans-4-[2-(4-tieno[2,3-c]piridin-7-il)-piperazin-1-il]-etil}-ciclohexil}-propionamida;
3-metoxi-N-{trans-4-[2-(4-tieno[2,3-c]piridin-7-il)-piperazin-1-il]-etil}-ciclohexil}-propionamida;
2-(trans-4-metoxi-ciclohexil)-N-{trans-4-[2-(4-tieno[2,3-c]piridin-7-il)-piperazin-1-il]-etil}-ciclohexil}-acetamida;
10 2-(trans-3-metoxi-ciclohexil)-N-{trans-4-[2-(4-tieno[2,3-c]piridin-7-il)-piperazin-1-il]-etil}-ciclohexil}-acetamida;
trans-N-{4-[2-(4-furo[2,3-c]piridin-7-il)-piperazin-1-il]-etil}-ciclohexil}-acetamida;
trans-N-{4-[2-(4-furo[2,3-c]piridin-7-il)-piperazin-1-il]-etil}-ciclohexil}-2-(tetrahidro-piran-4-il)-acetamida;
trans-N-{4-[2-(4-furo[2,3-c]piridin-7-il)-piperazin-1-il]-etil}-ciclohexil}-3-metoxi-propionamida;
trans-N-{4-[2-(4-furo[2,3-c]piridin-7-il)-piperazin-1-il]-etil}-ciclohexil}-propionamida;
15 trans-2-rac-[1,4]dioxan-2-il-N-{4-[2-(4-furo[2,3-c]piridin-7-il)-piperazin-1-il]-etil}-ciclohexil}-acetamida;
trans-N-{4-[2-(4-furo[2,3-c]piridin-7-il)-piperazin-1-il]-etil}-ciclohexil}-2-metoxi-acetamida;
trans-N-{4-[2-(4-furo[2,3-c]piridin-7-il)-piperazin-1-il]-etil}-ciclohexil}-2-metanosulfonyl-acetamida;
trans-N-(4-{2-[4-(2,3-dihidro-furo[2,3-c]piridin-7-il)-piperazin-1-il]-etil}-ciclohexil)-2-[1,4]dioxan-2-il)-acetamida;
trans-N-(4-{2-[4-(2,3-dihidro-furo[2,3-c]piridin-7-il)-piperazin-1-il]-etil}-ciclohexil)-2-(S)-[1,4]dioxan-2-il)-acetamida;
20 trans-N-(4-{2-[4-(2,3-dihidro-furo[2,3-c]piridin-7-il)-piperazin-1-il]-etil}-ciclohexil)-4-morfolin-4-il)-benzamida;
trans-(4-{2-[4-(2,3-dihidro-furo[2,3-c]piridin-7-il)-piperazin-1-il]-etil}-ciclohexil)-amida del ácido quinolina-4-carboxílico;
trans-N-(4-{2-[4-(2,3-dihidro-furo[2,3-c]piridin-7-il)-piperazin-1-il]-etil}-ciclohexil)-4-fluor-benzamida;
(4-{2-[4-(2,3-dihidro-furo[2,3-c]piridin-7-il)-piperazin-1-il]-etil}-ciclohexil)-amida del ácido trans-4-metil-pentanoico;
trans-N-(4-{2-[4-(2,3-dihidro-furo[2,3-c]piridin-7-il)-piperazin-1-il]-etil}-ciclohexil)-2-(3-metil-isoxazol-5-il)-acetamida;
trans-(4-{2-[4-(2,3-dihidro-furo[2,3-c]piridin-7-il)-piperazin-1-il]-etil}-ciclohexil)-amida del ácido 1-hidroxi-
25 ciclopropanocarboxílico;
trans-N-(4-{2-[4-(2,3-dihidro-furo[2,3-c]piridin-7-il)-piperazin-1-il]-etil}-ciclohexil)-2-((1S,3S)-3-metoxi-ciclo-pentil)-
acetamida;
trans-N-(4-{2-[4-(2,3-dihidro-furo[2,3-c]piridin-7-il)-piperazin-1-il]-etil}-ciclohexil)-2-hidroxi-2-metil-propionamida;
trans-(4-{2-[4-(2,3-dihidro-furo[2,3-c]piridin-7-il)-piperazin-1-il]-etil}-ciclohexil)-amida del ácido benzo-[1,3]dioxol-5-
30 carboxílico;
trans-N-(4-{2-[4-(2,3-dihidro-furo[2,3-c]piridin-7-il)-piperazin-1-il]-etil}-ciclohexil)-3,3-dimetoxi-propionamida;
trans-N-(4-{2-[4-(2,3-dihidro-furo[2,3-c]piridin-7-il)-piperazin-1-il]-etil}-ciclohexil)-4-(4-metil-piperazin-1-il)-benzamida;
trans-N-(4-{2-[4-(2,3-dihidro-furo[2,3-c]piridin-7-il)-piperazin-1-il]-etil}-ciclohexil)-6-metil-nicotinamida;
trans-4-ciano-N-(4-{2-[4-(2,3-dihidro-furo[2,3-c]piridin-7-il)-piperazin-1-il]-etil}-ciclohexil)-benzamida;
35 trans-N-(4-{2-[4-(2,3-dihidro-furo[2,3-c]piridin-7-il)-piperazin-1-il]-etil}-ciclohexil)-6-morfolin-4-il-nicotinamida;
trans-(4-{2-[4-(2,3-dihidro-furo[2,3-c]piridin-7-il)-piperazin-1-il]-etil}-ciclohexil)-amida del ácido 5-metano-sulfonyl-
tiofeno-2-carboxílico; y
sus sales y ésteres farmacéuticamente aceptables.

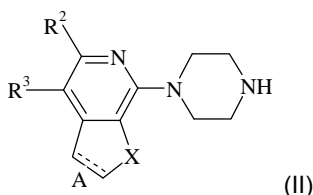
La invención se refiere además a un proceso para la obtención de los compuestos de la fórmula (I) definida
40 previamente. Los compuestos de la fórmula (I) pueden obtenerse con arreglo a procedimientos estándar, que
consiste en:

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

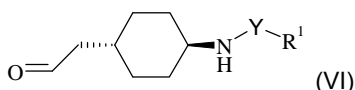


- 45 con un compuesto de la fórmula $R^1C(O)OH$, $R^1C(O)OR$ o $R^1S(O)_2Cl$, en las que X, Y, A, R^1 , R^2 y R^3 tienen los
significados definidos anteriormente y R es alquilo C_{1-7} ; o

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



- 50 con un compuesto de la fórmula (VI)

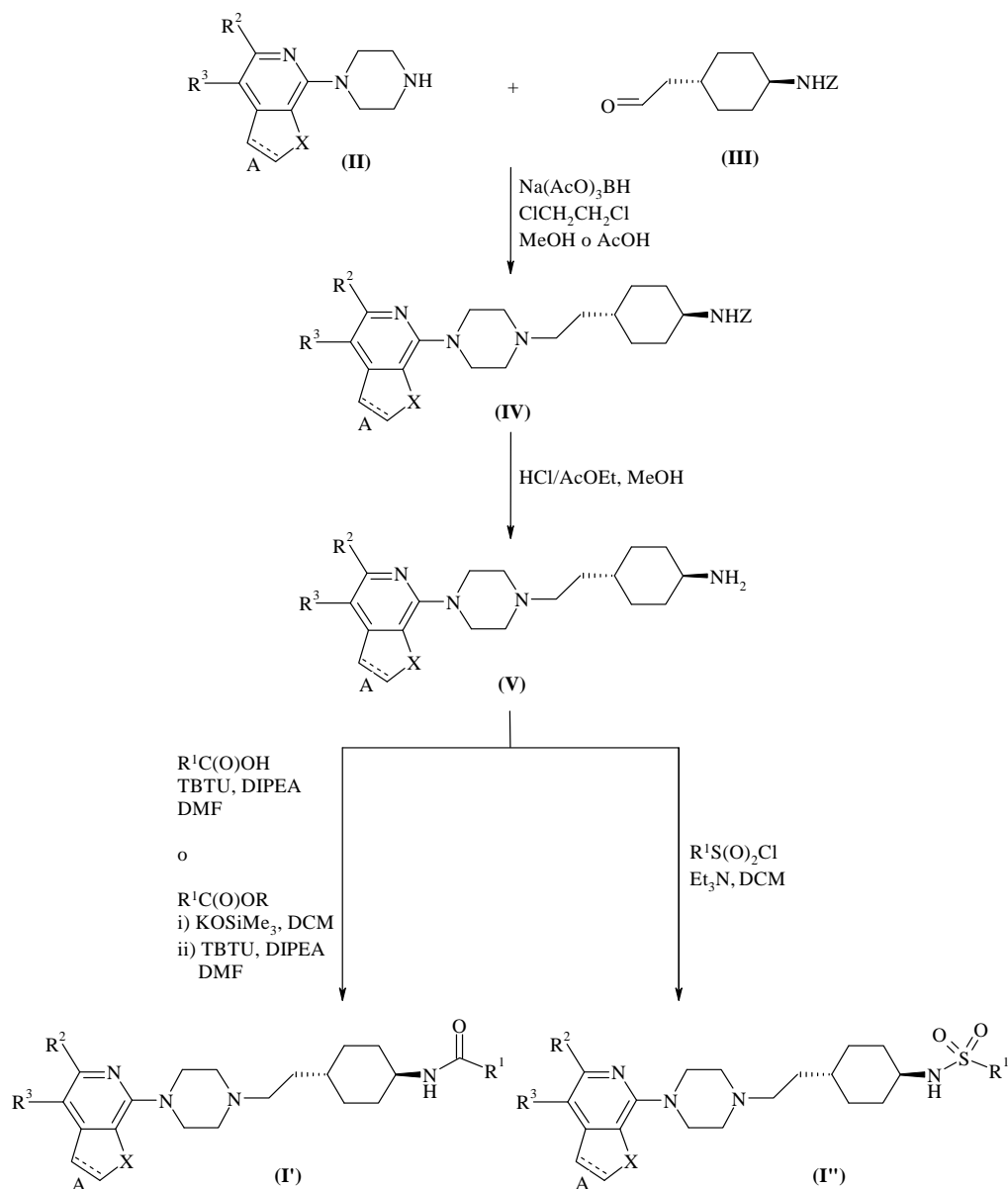


en la que X, Y, A, R¹, R² y R³ tienen los significados definidos anteriormente.

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

Según el 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)₃BH) en un disolvente del tipo 1,2-dicloroetano, en presencia de metanol (MeOH) o un ácido, por ejemplo ácido acético (AcOH), obteniéndose un compuesto de la fórmula (IV). El resto amino del aldehído (III) se proteger con un grupo protector de amino, por ejemplo un resto Boc.

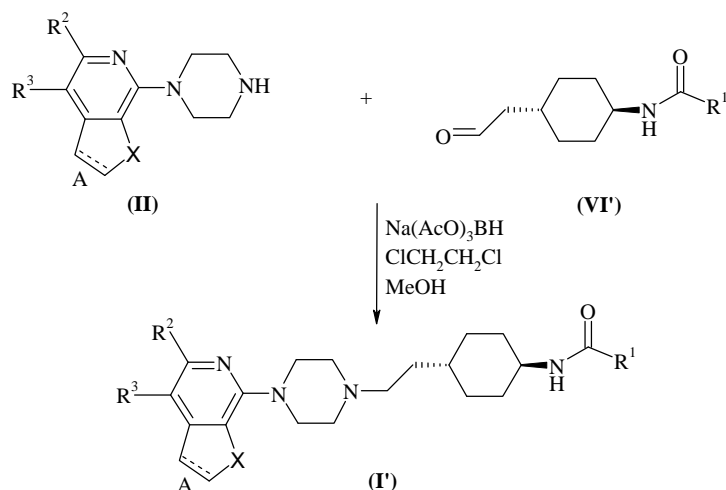
10 En un segundo paso se desprotegen los compuestos de la fórmula (IV) para formar los compuestos de la fórmula (V). En los casos, en los que el grupo protector de amino es un grupo funcional Boc, los compuestos de la fórmula (IV) pueden hacerse reaccionar con un ácido, por ejemplo HCl, en una mezcla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



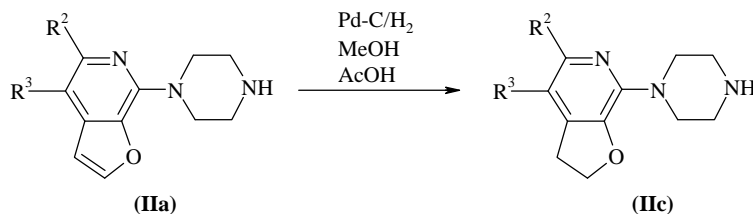
Esquema 1, en el que X, A, R¹, R² y R³ tienen los significados definidos anteriormente, Z es un grupo protector de amino y R es alquilo C₁₋₇.

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, por reacción de compuestos de la fórmula (V) con un ácido carboxílico de la estructura general R¹C(O)OH en presencia de un agente de condensación, por ejemplo el tetrafluorborato de O-(benzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametil-uronio (TBTU), y una base, por ejemplo la base de Hunig (N,N-diisopropiletilamina, DIPEA), en un disolvente del tipo dimetilformamida (DMF) se obtienen los compuestos de la fórmula (I'). En algunos casos, los ácidos carboxílicos de la fórmula general R¹C(O)OH o sus sales pueden obtenerse por saponificación de un éster de la fórmula R¹C(O)OR, en la que R es alquilo C₁₋₇, con un reactivo de tipo base, por ejemplo LiOH o reactivos suaves del tipo trimetilsilanolato potásico (KOSiMe₃)_m en un disolvente del tipo diclorometano (DCM) y posterior evaporación completa de todos disolventes y utilización directa del material el bruto en el paso de condensación amídica antes descrito para obtener 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 fórmula general R¹S(O)₂Cl en presencia de una base, por ejemplo trietilamina (Et₃N) en un disolvente del tipo DCM para obtener los compuestos de la fórmula (I'').



Esquema 2, en la que X, A, R¹, R² y R³ tienen los significados definidos anteriormente. La derivatización de la amina primaria no tiene que realizarse necesariamente en el último paso, sino que puede efectuarse ya antes del paso de la aminación reductora, con lo cual se evita el uso del grupo protector de amino. Por ejemplo, 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 una amida de la fórmula (I'). Un ejemplo de condiciones apropiadas para este paso es el uso de Na(AcO)₃BH en un disolvente del tipo 1,2-dicloroetano, en presencia o no de MeOH o un ácido, por ejemplo AcOH. Ya se han descrito métodos para generar compuestos de la fórmula (VI) (p.ej. WO 2007/093540).



Esquema 3, en la que X, A, R¹, R² y R³ tienen los significados definidos anteriormente. En algunos casos, los materiales de partida (II) no tienen que sintetizarse, porque son productos comerciales. Por ejemplo, los compuestos de la fórmula (IIc) (esquema 3) pueden obtenerse a partir de los compuestos de la fórmula (IIa) por hidrogenación en condiciones bien conocidas de los expertos. Puede utilizarse por ejemplo un catalizador del tipo Pd/C en presencia de un ácido, por ejemplo AcOH, en un disolvente del tipo MeOH. En otros casos puede ser conveniente recurrir a un reductor alternativo (por ejemplo NaBH₄), sobre todo en los casos en los que R₂ y/o R₃ = halógeno.

Las sales correspondientes de los compuestos de la fórmula (I) con ácidos pueden obtenerse por métodos estándar bien conocidos de los expertos en química orgánica, p.ej. disolviendo el compuesto de la fórmula (I) en un disolvente apropiado, p.ej. dioxano o tetrahidrofurano (THF) y añadiendo una cantidad apropiada del ácido correspondiente. Los productos pueden aislarse normalmente por filtración o por cromatografía.

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-diciclohexilcarbodiimida (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).

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.

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.

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.

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.

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 la presión osmótica, tampones, agentes enmascarantes, antioxidantes y otros agentes activos. Pueden contener también otras sustancias terapéuticamente valiosas adicionales.

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).

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.

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.

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 tónico, 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.

5 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_{2a} y de la D₃. Por consiguiente, los compuestos de la presente invención pueden utilizarse, solos o en combinación con otros fármacos, para el tratamiento o la
10 prevención de enfermedades que se modulan con ligandos de los receptores de 5-HT_{2a} y D₃. 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.

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

20 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_{2a} y de la D₃, 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,
25 trastorno bipolar, manías, depresión psicótica y otras psicosis, incluida la paranoia y los delirios.

La invención se refiere igualmente al uso de los compuestos descritos antes para el tratamiento o prevención de enfermedades relacionadas con los receptores de la 5-HT_{2a} y de la D₃, 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,
30 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_{2a} y de la D₃, 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.

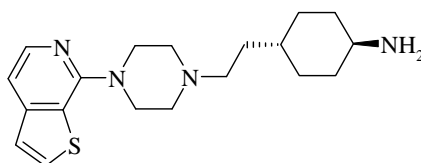
Los compuestos de la presente invención pueden utilizarse en especial para el tratamiento o la prevención de trastornos psicóticos, incluida la esquizofrenia y también los síntomas positivos, negativos y/o cognitivos asociados con la esquizofrenia.

45 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.

50 Compuestos intermedios

Compuesto intermedio A

triclóhidrato de la trans-4-[2-(4-tieno[2,3-c]piridin-7-il)-piperazin-1-il]-etil]-ciclohexilamina



55 Paso A

Se disuelven el trans-[4-(2-oxo-etil)-ciclohexil]-carbamato de tert-butilo [nº reg. CAS 215790-29-7] (352 mg, 1,46 mmoles), el producto comercial clorhidrato de la 7-piperazina-1-il-tieno[2,3-c]piridina [nº reg. CAS 850734-85-9] (339 mg, 1,33 mmoles) y el AcOH (0,15 ml, 2,65 mmoles) en una mezcla de 1,2-dicloroetano (7,5 ml) y MeOH (1,5 ml). Se agita la mezcla reaccionante a temperatura ambiente durante 6 h y después se le añade el Na(AcO)₃BH (421 mg,

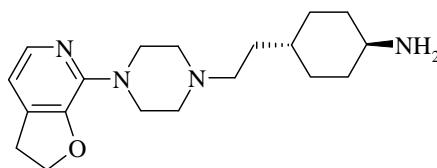
1,99 mmoles). Se agita la mezcla reaccionante a temperatura ambiente durante 16 h más, se diluye con EtOAc (100 ml) y se lava con una solución acuosa saturada de NaHCO₃ (100 ml), agua (100 ml) y salmuera (100 ml). Se extraen las fases acuosas con una porción más de EtOAc (100 ml), se reúnen las fases orgánicas y se secan (MgSO₄). Después de la evaporación del disolvente se obtiene el trans-4-[2-(4-tieno[2,3-c]piridin-7-il)-piperazin-1-il]-etil]-ciclohexil]-carbamato de tert-butilo en forma de sólido blanco mate (590 mg, 100%), EM (ISP) m/z = 445,3 [(M+H)⁺].

Paso B

Se disuelve el trans-4-[2-(4-tieno[2,3-c]piridin-7-il)-piperazin-1-il]-etil]-ciclohexil]-carbamato de tert-butilo (605 mg, 1,36 mmoles) en una mezcla de EtOAc (10 ml) y MeOH (1 ml) y se trata con HCl 2 N en Et₂O (10 ml, 20 mmoles). Se agita la mezcla resultante a temperatura ambiente durante 5 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[2,3-c]piridin-7-il)-piperazin-1-il]-etil]-ciclohexilamina en forma de sólido blanco (365 mg, 59%), EM (ISP) m/z = 345,2 [(M+H)⁺].

15 Compuesto intermedio B

triclorhidrato de la trans-4-[2-[4-(2,3-dihidro-furo[2,3-c]piridin-7-il)-piperazin-1-il]-etil]-ciclohexilamina



Paso A

Se agita con presión de hidrógeno a temperatura ambiente durante 24 h una mezcla de la 7-(piperazin-1-il)-furo[2,3-c]piridina [nº reg. CAS 209160-83-8] (1 g, 4,92 mmoles), óxido de platino (IV) (0,46 g, 4,32 mmoles), ácido acético (2,3 ml) y MeOH (6,9 ml). Se separa el catalizador por filtración, se concentra la mezcla, se disuelve el residuo en diclorometano (70 ml), se lava con una solución 2N de carbonato sódico (40 ml), se seca (MgSO₄) y se concentra, obteniéndose la 7-(piperazin-1-il)-2,3-dihidro-furo[2,3-c]piridina en forma de aceite ligeramente marrón (0,96 g, 95%), EM (ISP) m/z = 206,3 [(M+H)⁺].

Paso B

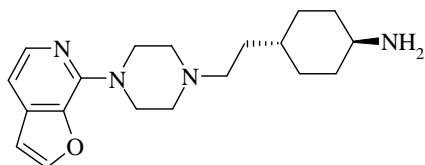
A una solución de la 7-(piperazin-1-il)-2,3-dihidro-furo[2,3-c]piridina (0,96 g, 4,68 mmoles) en diclorometano (30 ml) y MeOH (0,8 ml) se le añaden a temperatura ambiente el producto comercial trans-4-(2-oxoetil)-ciclohexilcarbamato de tert-butilo (1,71 mg, 6,02 mmoles) y la trietilamina (1,02 g, 1,4 ml, 10 mmoles) y se mantiene la solución en agitación durante 30 min. Se le añade gradualmente el triacetoxiborhidruro sódico (1,91 g, 9,03 mmoles) y se mantiene la mezcla en agitación a temperatura ambiente durante 4 h. Se añade a esta solución 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 (MgSO₄) y se concentran. Se purifica el material en bruto (2,53 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 trans-4-[2-[4-(2,3-dihidro-furo[2,3-c]piridin-7-il)-piperazin-1-il]-etil]-ciclohexil]-carbamato de tert-butilo en forma de sólido blanco mate (1,3 g, 65%), EM (ISP) m/z = 431,5 [(M+H)⁺], p.f. = 141°C.

Paso C

A una mezcla del trans-4-[2-[4-(2,3-dihidro-furo[2,3-c]piridin-7-il)-piperazin-1-il]-etil]-ciclohexil]-carbamato de tert-butilo (1,3 g, 3,02 mmoles) y diclorometano (21 ml) se le añade a temperatura ambiente una solución de ácido clorhídrico (4M en dioxano, 11,3 ml, 45,3 mmoles) y se mantiene la mezcla en agitación durante 3 h, se evapora el disolvente, se añade el éter de dietilo (50 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 mate (1,29 g, 97%), EM (ISP) m/z = 331,3 [(M+H)⁺], p.f. = 318,5°C.

Compuesto intermedio C

triclorhidrato de la trans-4-[2-(4-furo[2,3-c]piridin-7-il)-piperazin-1-il]-etil]-ciclohexilamina



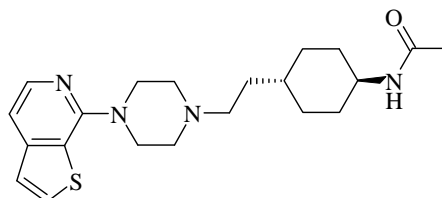
Se obtiene el compuesto epigrafiado, sólido blanco (0,76 g, 30%), EM (ISP) m/z = 329,4 [(M+H)⁺], p.f. = 325,5°C, con arreglo al método general del compuesto intermedio B, pasos B y C, a partir de la 7-(piperazin-1-il)-furo[2,3-c]piridina

[n° reg. CAS 209160-83-8] (1,18 g, 5,79 mmoles) y el producto comercial trans-4-(2-oxoetil)-ciclohexilcarbamato de tert-butilo (1,97 mg, 6,95 mmoles).

Ejemplos

5 Ejemplo 1

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

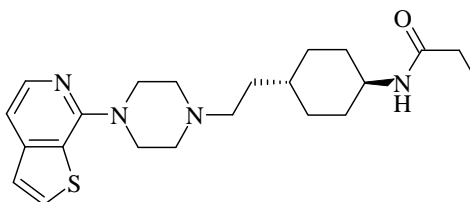


10 En atmósfera de Ar, a una solución del producto comercial clorhidrato de la 7-piperazina-1-il-tieno[2,3-c]piridina [n° reg. CAS 850734-85-9] (150 mg, 0,59 mmoles) en THF (14 ml) se le añaden sucesivamente la iPr_2NEt (0,1 ml, 0,59 mmoles), la trans-N-[4-(2-oxo-etil)-ciclohexil]-acetamida [n° reg. CAS 946599-01-5, WO 2007/093540] (118 mg, 0,64 mmoles) y el $Na(AcO)_3BH$ (373 mg, 1,76 mmoles). Después de agitar a temperatura ambiente durante 18 h se reparte la mezcla reaccionante entre una solución acuosa saturada de $NaHCO_3$ y EtOAc. Se extrae de nuevo la fase acuosa con EtOAc. Se reúnen las fases orgánicas, se lavan con H_2O y salmuera y se secan con $MgSO_4$. Después

15 de la evaporación del disolvente, se purifica el producto en bruto por cromatografía flash a través de gel de sílice (de heptano a EtOAc), obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de sólido blanco mate (82 mg, 36%), EM (ISP) $m/z = 387,2 [(M+H)^+]$.

20 Ejemplo 2

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

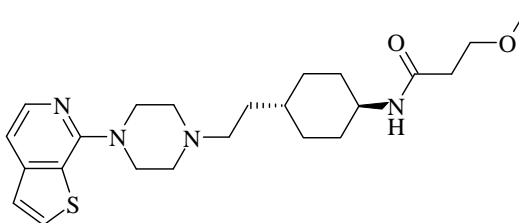


25 Se agita a temperatura ambiente durante 18 h una mezcla de DMF (1 ml), el clorhidrato de la trans-4-[2-(4-tieno[2,3-c]piridin-7-il)-piperazin-1-il]-etil]-ciclohexilamina (compuesto intermedio A; 90 mg, 0,20 mmoles), el ácido propiónico (15 mg, 0,20), la iPr_2NEt (103 mg, 0,80 mmoles) y el TBTU (67 mg, 0,21 mmoles). Se le añade una solución acuosa saturada de $NaHCO_3$ y se extrae el producto con EtOAc (3 x). Se lavan las fases orgánicas con agua y salmuera, se secan ($MgSO_4$) y se evapora el disolvente. Se purifica el producto en bruto por cromatografía flash a través de gel de sílice ($CH_2Cl_2/MeOH = 95:5$), obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de sólido cristalino blanco mate (66 mg, 83%), EM (ISP) $m/z = 401,3 [(M+H)^+]$.

30

Ejemplo 3

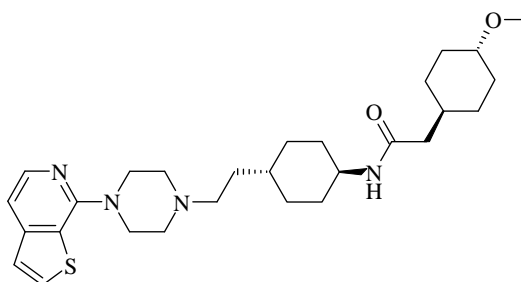
3-metoxi-N-{trans-4-[2-(4-tieno[2,3-c]piridin-7-il)-piperazin-1-il]-etil]-ciclohexil}-propionamida



35 Se obtiene el compuesto epigrafiado, sólido ceroso blanco mate (68 mg, 79%), EM (ISP) $m/z = 431,3 [(M+H)^+]$, con arreglo al procedimiento del ejemplo 2 a partir del triclorhidrato de la trans-4-[2-(4-tieno[2,3-c]piridin-7-il)-piperazin-1-il]-etil]-ciclohexilamina (compuesto intermedio A; 90 mg, 0,20 mmoles) y del ácido 3-metoxipropiónico (22 mg, 0,21 mmoles).

40 Ejemplo 4

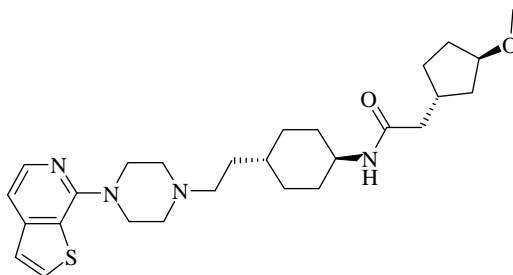
2-(trans-4-metoxi-ciclohexil)-N-{trans-4-[2-(4-tieno[2,3-c]piridin-7-il)-piperazin-1-il]-etil]-ciclohexil}-acetamida



5 Se obtiene el compuesto epigrafiado, sólido cristalino blanco mate (74 mg, 75%), EM (ISP) $m/z = 499,3 [(M+H)^+]$, con arreglo al procedimiento del ejemplo 2 a partir del triclohidrato de la trans-4-[2-(4-tieno[2,3-c]piridin-7-il)-piperazin-1-il]-etil]-ciclohexilamina (compuesto intermedio A; 90 mg, 0,20 mmoles) y del ácido (trans-4-metoxi-ciclohexil)-acético [n° reg. CAS 879877-61-9, US 2010/075985] (36 mg, 0,21 mmoles).

Ejemplo 5

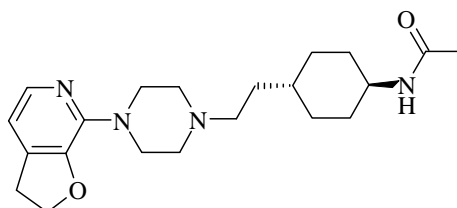
2-(trans-3-metoxi-ciclopentil)-N-{trans-4-[2-(4-tieno[2,3-c]piridin-7-il)-piperazin-1-il]-etil]-ciclohexil}-acetamida



10 Se agita a temperatura ambiente durante una noche una mezcla del trans-(3-metoxi-ciclopentil)-acetato de metilo racémico [WO 2009/019174] (41 mg, 0,24 mmoles), el KOSiMe_3 (51 mg, 0,40 mmoles) y CH_2Cl_2 (1 ml). Se evapora el disolvente y se añaden la DMF (1 ml) y después el triclohidrato de la trans-4-[2-(4-tieno[2,3-c]piridin-7-il)-piperazin-1-il]-etil]-ciclohexilamina (compuesto intermedio A; 90 mg, 0,20 mmoles), la DIPEA (103 mg, 0,80 mmoles) y el TBTU (83 mg, 0,26 mmoles). Después de agitar a temperatura ambiente durante 3 h se añade una solución acuosa saturada de NaHCO_3 y se extrae el producto con CH_2Cl_2 . Se seca la fase orgánica (MgSO_4), se evapora el disolvente y se purifica el producto en bruto por cromatografía flash a través de gel de sílice ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH} = 95:5$), obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de espuma ligeramente roja (65 mg, 68%), EM (ISP) $m/z = 485,4 [(M+H)^+]$.

Ejemplo 6

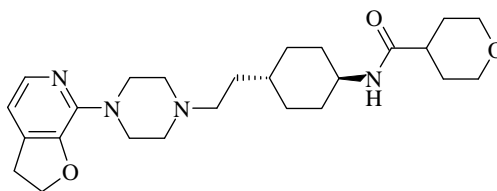
trans-N-(4-{2-[4-(2,3-dihidro-furo[2,3-c]piridin-7-il)-piperazin-1-il]-etil]-ciclohexil}-acetamida



25 A una mezcla agitada del triclohidrato de la trans-4-[2-[4-(2,3-dihidro-furo[2,3-c]piridin-7-il)-piperazin-1-il]-etil]-ciclohexilamina (compuesto intermedio B) (132 mg, 0,3 mmoles) en DMF (2,2 ml) se le añaden la N,N-diisopropiletilamina (252 mg, 334 μl , 1,95 mmoles), el ácido acético (21,6 mg, 20,6 μl , 360 μmoles) y el TBTU (154 mg, 480 μmoles). Se mantiene la mezcla en agitación a temperatura ambiente durante 4 h, se vierte 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 (0,13 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 (95 mg, 85%), EM (ISP) $m/z = 372,9 [(M+H)^+]$, p.f. = 195°C.

Ejemplo 7

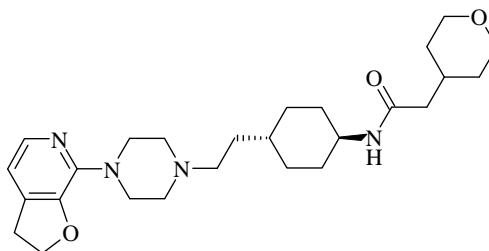
35 (4-{2-[4-(2,3-dihidro-furo[2,3-c]piridin-7-il)-piperazin-1-il]-etil]-ciclohexil}-amida del ácido trans-tetrahidro-pirano-4-carboxílico



5 Se obtiene el compuesto epigrafiado, sólido blanco (118 mg, 89%), EM (ISP) $m/z = 443,5 [(M+H)^+]$, p.f. = 236,5°C, con arreglo al método general del ejemplo 6 a partir del triclóridrato de la trans-4-{2-[4-(2,3-dihidro-furo[2,3-c]piridin-7-il)-piperazin-1-il]-etil}-ciclohexilamina (compuesto intermedio B) (132 mg, 0,3 mmoles) y del ácido tetrahidropiran-4-il-carboxílico.

Ejemplo 8

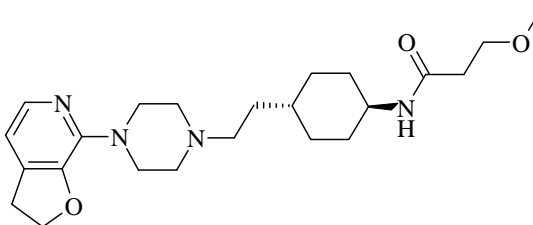
trans-N-(4-{2-[4-(2,3-dihidro-furo[2,3-c]piridin-7-il)-piperazin-1-il]-etil}-ciclohexil)-2-(tetrahidro-piran-4-il)-acetamida



10 Se obtiene el compuesto epigrafiado, sólido blanco (126 mg, 92%), EM (ISP) $m/z = 457,4 [(M+H)^+]$, p.f. = 222,5°C, con arreglo al método general del ejemplo 6 a partir del triclóridrato de la trans-4-{2-[4-(2,3-dihidro-furo[2,3-c]piridin-7-il)-piperazin-1-il]-etil}-ciclohexilamina (compuesto intermedio B) (132 mg, 0,3 mmoles) y del ácido tetrahidropiran-4-il-acético.

Ejemplo 9

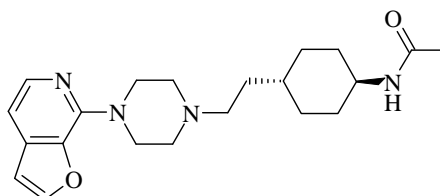
trans-N-(4-{2-[4-(2,3-dihidro-furo[2,3-c]piridin-7-il)-piperazin-1-il]-etil}-ciclohexil)-3-metoxi-propionamida



20 Se obtiene el compuesto epigrafiado, sólido blanco (78 mg, 62%), EM (ISP) $m/z = 417,5 [(M+H)^+]$, p.f. = 180°C, con arreglo al método general del ejemplo 6 a partir del triclóridrato de la trans-4-{2-[4-(2,3-dihidro-furo[2,3-c]piridin-7-il)-piperazin-1-il]-etil}-ciclohexilamina (compuesto intermedio B) (132 mg, 0,3 mmoles) y del ácido 3-metoxipropiónico.

Ejemplo 10

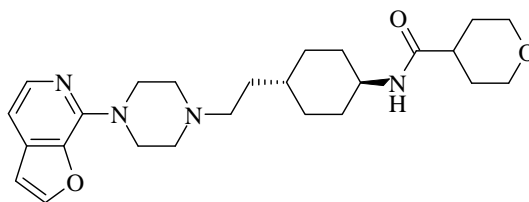
trans-N-{4-[2-(4-furo[2,3-c]piridin-7-il)-piperazin-1-il]-etil}-ciclohexil}-acetamida



30 Se obtiene el compuesto epigrafiado, sólido blanco (30 mg, 41%), EM (ISP) $m/z = 371,3 [(M+H)^+]$, p.f. = 157°C, con arreglo al método general del ejemplo 6, a partir del triclóridrato de la 4-[2-(4-furo[2,3-c]piridin-7-il)-piperazin-1-il]-etil}-ciclohexilamina (compuesto intermedio C) (88 mg, 0,2 mmoles) y ácido acético.

Ejemplo 11

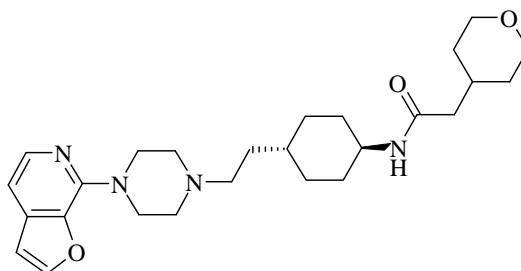
trans-{4-[2-(4-furo[2,3-c]piridin-7-il)-piperazin-1-il]-etil}-ciclohexil}-amida del ácido tetrahidro-pirano-4-carboxílico



5 Se obtiene el compuesto epigrafiado, sólido blanco (41 mg, 47%), EM (ISP) $m/z = 441,4 [(M+H)^+]$, p.f. = 211°C, con arreglo al método general del ejemplo 6, a partir del triclorhidrato de la 4-[2-(4-furo[2,3-c]piridin-7-il)-piperazin-1-il]-etil]-ciclohexilamina (compuesto intermedio C) (88 mg, 0,2 mmoles) y el ácido tetrahidropiran-4-il-carboxílico.

Ejemplo 12

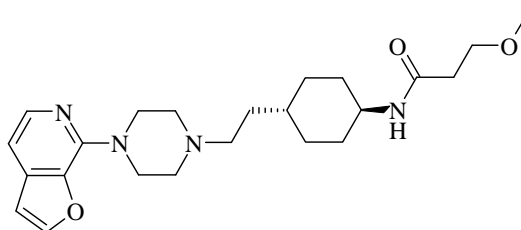
trans-N-{4-[2-(4-furo[2,3-c]piridin-7-il)-piperazin-1-il]-etil}-ciclohexil}-2-(tetrahidro-piran-4-il)-acetamida



10 Se obtiene el compuesto epigrafiado, sólido blanco (43 mg, 47%), EM (ISP) $m/z = 455,4 [(M+H)^+]$, p.f. = 213°C, con arreglo al método general del ejemplo 6, a partir del triclorhidrato de la 4-[2-(4-furo[2,3-c]piridin-7-il)-piperazin-1-il]-etil]-ciclohexilamina (compuesto intermedio C) (88 mg, 0,2 mmoles) y el ácido tetrahidropiran-4-il-acético.

Ejemplo 13

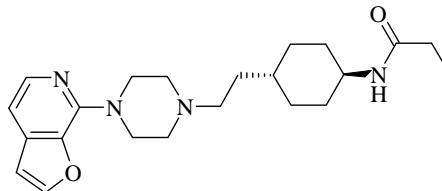
trans-N-{4-[2-(4-furo[2,3-c]piridin-7-il)-piperazin-1-il]-etil}-ciclohexil}-3-metoxi-propionamida



20 Se obtiene el compuesto epigrafiado, sólido blanco mate (25 mg, 30%), EM (ISP) $m/z = 415,4 [(M+H)^+]$, p.f. = 146°C, con arreglo al método general del ejemplo 6, a partir del triclorhidrato de la 4-[2-(4-furo[2,3-c]piridin-7-il)-piperazin-1-il]-etil]-ciclohexilamina (compuesto intermedio C) (88 mg, 0,2 mmoles) y el ácido 3-metoxipropiónico.

Ejemplo 14

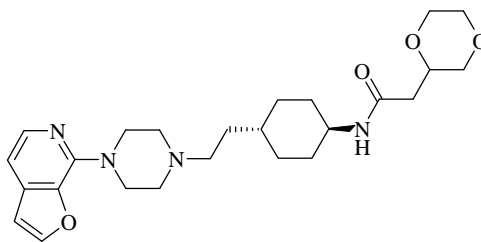
trans-N-{4-[2-(4-furo[2,3-c]piridin-7-il)-piperazin-1-il]-etil}-ciclohexil}-propionamida



25 Se obtiene el compuesto epigrafiado, sólido blanco (64 mg, 83%), EM (ISP) $m/z = 385,4 [(M+H)^+]$, p.f. = 187,5°C, con arreglo al método general del ejemplo 6, a partir del triclorhidrato de la 4-[2-(4-furo[2,3-c]piridin-7-il)-piperazin-1-il]-etil]-ciclohexilamina (compuesto intermedio C) (88 mg, 0,2 mmoles) y el ácido propiónico.

Ejemplo 15

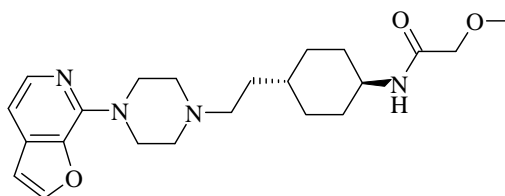
trans-2-rac-[1,4]dioxan-2-il-N-{4-[2-(4-furo[2,3-c]piridin-7-il)-piperazin-1-il]-etil}-ciclohexil}-acetamida



5 Se obtiene el compuesto epigrafiado, sólido blanco (74 mg, 81%), EM (ISP) $m/z = 457,5 [(M+H)^+]$, p.f. = 193°C, con arreglo al método general del ejemplo 6, a partir del triclorhidrato de la 4-[2-(4-furo[2,3-c]piridin-7-il)-piperazin-1-il]-etil]-ciclohexilamina (compuesto intermedio C) (88 mg, 0,2 mmoles) y el ácido rac-(1,4-dioxan-2-il)-acético.

Ejemplo 16

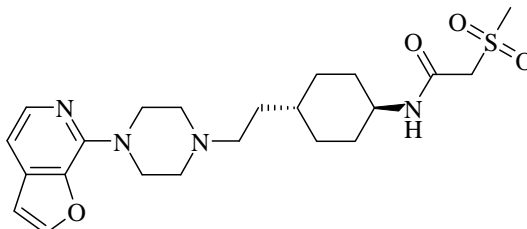
trans-N-(4-{2-[4-(2,3-dihydro-furo[2,3-c]piridin-7-il)-piperazin-1-il]-etil}-ciclohexil)-2-metoxi-acetamida



10 Se obtiene el compuesto epigrafiado, sólido blanco (54 mg, 67%), EM (ISP) $m/z = 401,4 [(M+H)^+]$, p.f. = 132°C, con arreglo al método general del ejemplo 6, a partir del triclorhidrato de la 4-[2-(4-furo[2,3-c]piridin-7-il)-piperazin-1-il]-etil]-ciclohexilamina (compuesto intermedio C) (88 mg, 0,2 mmoles) y el ácido metoxi-acético.

Ejemplo 17

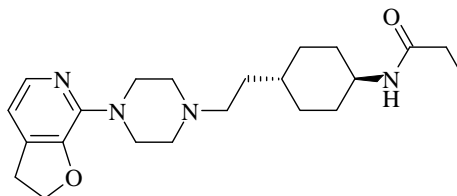
trans-N-(4-{2-[4-(2,3-dihydro-furo[2,3-c]piridin-7-il)-piperazin-1-il]-etil}-ciclohexil)-2-metanosulfonyl-acetamida



20 Se obtiene el compuesto epigrafiado, sólido blanco (72 mg, 80%), EM (ISP) $m/z = 449,3 [(M+H)^+]$, p.f. = 182°C, con arreglo al método general del ejemplo 6, a partir del triclorhidrato de la 4-[2-(4-furo[2,3-c]piridin-7-il)-piperazin-1-il]-etil]-ciclohexilamina (compuesto intermedio C) (88 mg, 0,2 mmoles) y el ácido 2-metanosulfonyl-acético.

Ejemplo 18

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

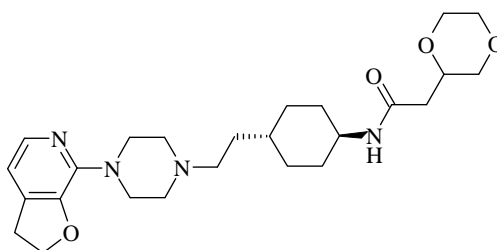


25 Se obtiene el compuesto epigrafiado, sólido blanco (88 mg, 76%), EM (ISP) $m/z = 387,4 [(M+H)^+]$, p.f. = 196°C, con arreglo al método general del ejemplo 6 a partir del triclorhidrato de la trans-4-{2-[4-(2,3-dihidro-furo[2,3-c]piridin-7-il)-piperazin-1-il]-etil}-ciclohexilamina (compuesto intermedio B) (132 mg, 0,3 mmoles) y el ácido propiónico.

30

Ejemplo 19

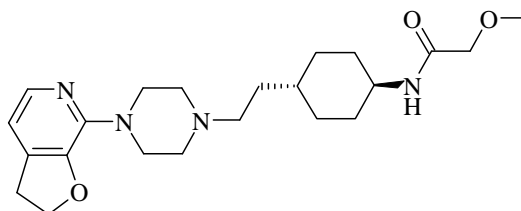
trans-N-(4-{2-[4-(2,3-dihidro-furo[2,3-c]piridin-7-il)-piperazin-1-il]-etil}-ciclohexil)-2-[1,4]dioxan-2-il-acetamida



5 Se obtiene el compuesto epigrafiado, sólido blanco (130 mg, 95%), EM (ISP) $m/z = 459,5 [(M+H)^+]$, p.f. = 194,5°C, con arreglo al método general del ejemplo 6 a partir del triclohidrato de la trans-4-{2-[4-(2,3-dihidro-furo[2,3-c]piridin-7-il)-piperazin-1-il]-etil}-ciclohexilamina (compuesto intermedio B) (132 mg, 0,3 mmoles) y el ácido rac-(1,4-dioxan-2-il)-acético.

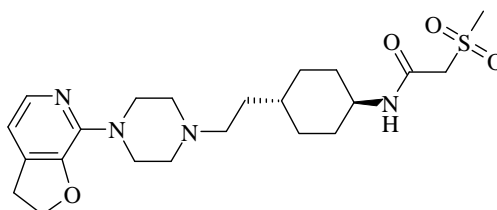
Ejemplo 20

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



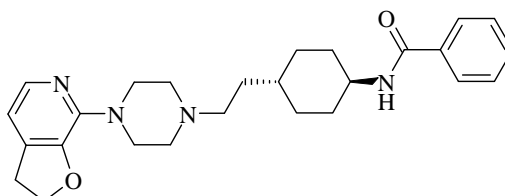
10 Se obtiene el compuesto epigrafiado, sólido blanco (92 mg, 76%), EM (ISP) $m/z = 403,5 [(M+H)^+]$, p.f. = 126,5°C, con arreglo al método general del ejemplo 6 a partir del triclohidrato de la trans-4-{2-[4-(2,3-dihidro-furo[2,3-c]piridin-7-il)-piperazin-1-il]-etil}-ciclohexilamina (compuesto intermedio B) (132 mg, 0,3 mmoles) y el ácido metoxi-acético.

15 Ejemplo 21
trans-N-(4-{2-[4-(2,3-dihidro-furo[2,3-c]piridin-7-il)-piperazin-1-il]-etil}-ciclohexil)-2-metanosulfonil-acetamida



20 Se obtiene el compuesto epigrafiado, sólido blanco (100 mg, 74%), EM (ISP) $m/z = 451,3 [(M+H)^+]$, p.f. = 187°C, con arreglo al método general del ejemplo 6 a partir del triclohidrato de la trans-4-{2-[4-(2,3-dihidro-furo[2,3-c]piridin-7-il)-piperazin-1-il]-etil}-ciclohexilamina (compuesto intermedio B) (132 mg, 0,3 mmoles) y el ácido 2-metanosulfonil-acético.

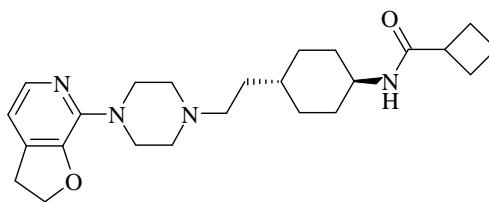
25 Ejemplo 22
trans-N-(4-{2-[4-(2,3-dihidro-furo[2,3-c]piridin-7-il)-piperazin-1-il]-etil}-ciclohexil)-benzamida



30 Se obtiene el compuesto epigrafiado, sólido blanco (55 mg, 79%), EM (ISP) $m/z = 435,4 [(M+H)^+]$, p.f. = 221°C, con arreglo al método general del ejemplo 6 a partir del triclohidrato de la trans-4-{2-[4-(2,3-dihidro-furo[2,3-c]piridin-7-il)-piperazin-1-il]-etil}-ciclohexilamina (compuesto intermedio B) (70,4 mg, 0,16 mmoles) y el ácido benzoico.

Ejemplo 23

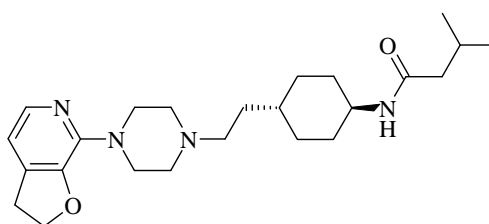
trans-(4-{2-[4-(2,3-dihidro-furo[2,3-c]piridin-7-il)-piperazin-1-il]-etil}-ciclohexil)-amida del ácido ciclobutanocarboxílico



5 Se obtiene el compuesto epigrafiado, sólido blanco (48 mg, 73%), EM (ISP) $m/z = 413,4 [(M+H)^+]$, p.f. = 186°C, con arreglo al método general del ejemplo 6 a partir del triclorhidrato de la trans-4-{2-[4-(2,3-dihidro-furo[2,3-c]piridin-7-il)-piperazin-1-il]-etil}-ciclohexilamina (compuesto intermedio B) (70,4 mg, 0,16 mmoles) y el ácido ciclobutanocarboxílico.

Ejemplo 24

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

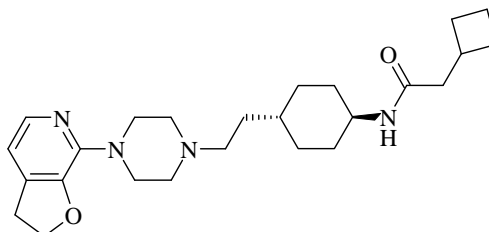


10 Se obtiene el compuesto epigrafiado, sólido blanco (48 mg, 72%), EM (ISP) $m/z = 415,5 [(M+H)^+]$, p.f. = 187°C, con arreglo al método general del ejemplo 6 a partir del triclorhidrato de la trans-4-{2-[4-(2,3-dihidro-furo[2,3-c]piridin-7-il)-piperazin-1-il]-etil}-ciclohexilamina (compuesto intermedio B) (70,4 mg, 0,16 mmoles) y el ácido 3-metil-butírico.

15

Ejemplo 25

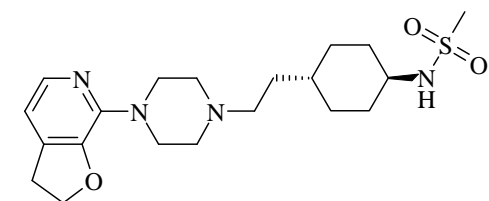
trans-2-ciclobutil-N-(4-{2-[4-(2,3-dihidro-furo[2,3-c]piridin-7-il)-piperazin-1-il]-etil}-ciclohexil)-acetamida



20 Se obtiene el compuesto epigrafiado, sólido blanco (50 mg, 73%), EM (ISP) $m/z = 427,3 [(M+H)^+]$, p.f. = 147,5°C, con arreglo al método general del ejemplo 6 a partir del triclorhidrato de la trans-4-{2-[4-(2,3-dihidro-furo[2,3-c]piridin-7-il)-piperazin-1-il]-etil}-ciclohexilamina (compuesto intermedio B) (70,4 mg, 0,16 mmoles) y el ácido 2-ciclobutil-acético.

Ejemplo 26

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

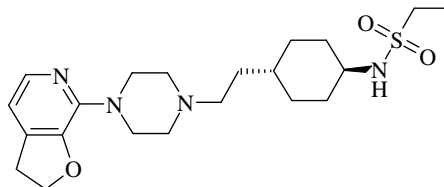


30 A una mezcla agitada del triclorhidrato de la trans-4-{2-[4-(2,3-dihidro-furo[2,3-c]piridin-7-il)-piperazin-1-il]-etil}-ciclohexilamina (compuesto intermedio B) (70,4 mg, 0,16 mmoles) y diclorometano (1 ml) se le añaden a temperatura ambiente la trietilamina (89 mg, 123 μ l, 880 μ moles) y el cloruro de metanosulfonilo (27,5 mg, 18,7 μ l, 240 μ moles). Se mantiene la mezcla en agitación a temperatura ambiente durante 18 h, se vierte sobre agua-hielo (5 ml) y una solución 1N de hidróxido sódico (5 ml) y extrae con diclorometano (2 x 15 ml). Se reúnen las fases orgánicas, se lavan con salmuera (15 ml), se secan ($MgSO_4$) y se concentran. Se sigue purificando el material en bruto por cromatografía flash a través de gel de sílice (diclorometano/MeOH = 9:1) y por trituración con

diclorometano (1 ml) y heptano (5 ml) durante 30 min, obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de sólido blanco mate (43 mg, 66%), EM (ISP) $m/z = 409,4 [(M+H)^+]$, p.f. = 220°C.

Ejemplo 27

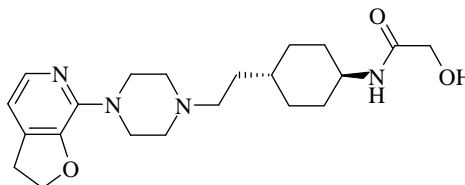
5 trans-(4-{2-[4-(2,3-dihidro-furo[2,3-c]piridin-7-il)-piperazin-1-il]-etil}-ciclohexil)-amida del ácido etanosulfónico



10 Se obtiene el compuesto epigrafiado, sólido blanco mate (18 mg, 27%), EM (ISP) $m/z = 423,3 [(M+H)^+]$, p.f. = 190°C, con arreglo al método general del ejemplo 26 a partir del triclorhidrato de la trans-4-{2-[4-(2,3-dihidro-furo[2,3-c]piridin-7-il)-piperazin-1-il]-etil}-ciclohexilamina (compuesto intermedio B) (70,4 mg, 0,16 mmoles) y el cloruro de etanosulfonilo.

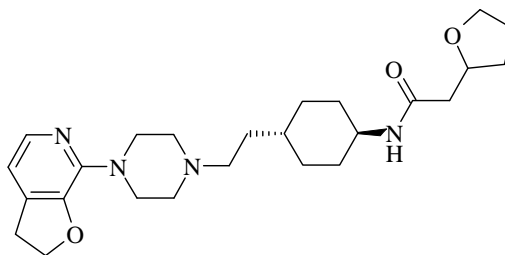
Ejemplo 28

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



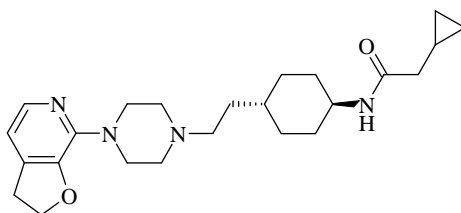
15 Se obtiene el compuesto epigrafiado, sólido blanco (52 mg, 84%), EM (ISP) $m/z = 389,4 [(M+H)^+]$, p.f. = 246°C, con arreglo al método general del ejemplo 6 a partir del triclorhidrato de la trans-4-{2-[4-(2,3-dihidro-furo[2,3-c]piridin-7-il)-piperazin-1-il]-etil}-ciclohexilamina (compuesto intermedio B) (70,4 mg, 0,16 mmoles) y el ácido 2-hidroxi-acético.

20 Ejemplo 29
trans-N-(4-{2-[4-(2,3-dihidro-furo[2,3-c]piridin-7-il)-piperazin-1-il]-etil}-ciclohexil)-2-rac-(tetrahydro-furan-2-il)-acetamida



25 Se obtiene el compuesto epigrafiado, sólido blanco (45 mg, 64%), EM (ISP) $m/z = 443,5 [(M+H)^+]$, p.f. = 173,5°C, con arreglo al método general del ejemplo 6 a partir del triclorhidrato de la trans-4-{2-[4-(2,3-dihidro-furo[2,3-c]piridin-7-il)-piperazin-1-il]-etil}-ciclohexilamina (compuesto intermedio B) (70,4 mg, 0,16 mmoles) y el ácido rac-(tetrahydro-furan-2-il)-acético.

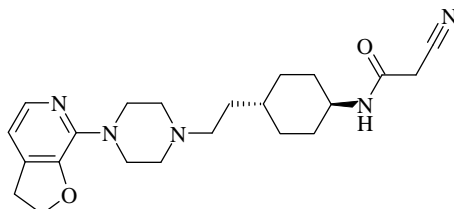
30 Ejemplo 30
trans-2-ciclopropil-N-(4-{2-[4-(2,3-dihidro-furo[2,3-c]piridin-7-il)-piperazin-1-il]-etil}-ciclohexil)-acetamida



Se obtiene el compuesto epigrafiado, sólido blanco (48 mg, 73%), EM (ISP) $m/z = 413,5 [(M+H)^+]$, p.f. = 197,5°C, con arreglo al método general del ejemplo 6 a partir del triclorhidrato de la trans-4-{2-[4-(2,3-dihidro-furo[2,3-c]piridin-7-il)-piperazin-1-il]-etil}-ciclohexilamina (compuesto intermedio B) (70,4 mg, 0,16 mmoles) y el ácido 2-ciclopropil-acético.

5 Ejemplo 31

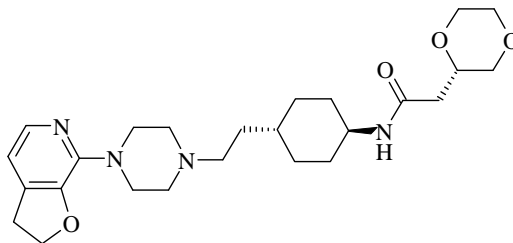
trans-2-ciano-N-(4-{2-[4-(2,3-dihidro-furo[2,3-c]piridin-7-il)-piperazin-1-il]-etil}-ciclohexil)-acetamida



10 Se obtiene el compuesto epigrafiado, sólido blanco (41 mg, 65%), EM (ISP) $m/z = 398,3 [(M+H)^+]$, p.f. = 215,5°C, con arreglo al método general del ejemplo 6 a partir del triclorhidrato de la trans-4-{2-[4-(2,3-dihidro-furo[2,3-c]piridin-7-il)-piperazin-1-il]-etil}-ciclohexilamina (compuesto intermedio B) (70,4 mg, 0,16 mmoles) y el ácido 2-ciano-acético.

Ejemplo 32

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

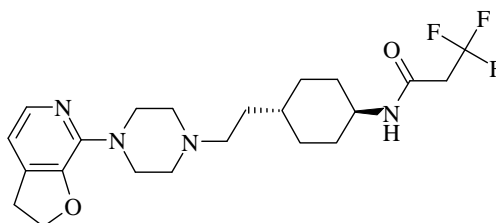


15 Se obtiene el compuesto epigrafiado, sólido blanco (54 mg, 74%), EM (ISP) $m/z = 459,5 [(M+H)^+]$, p.f. = 181°C, con arreglo al método general del ejemplo 6 a partir del triclorhidrato de la trans-4-{2-[4-(2,3-dihidro-furo[2,3-c]piridin-7-il)-piperazin-1-il]-etil}-ciclohexilamina (compuesto intermedio B) (70,4 mg, 0,16 mmoles) y el ácido (S)-2-(1,4-dioxan-2-il)acético.

20

Ejemplo 33

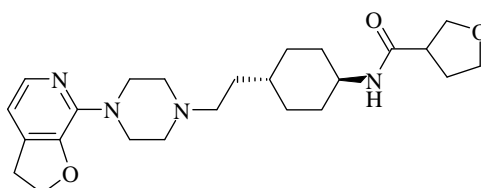
trans-N-(4-{2-[4-(2,3-dihidro-furo[2,3-c]piridin-7-il)-piperazin-1-il]-etil}-ciclohexil)-3,3,3-trifluor-propionamida



25 Se obtiene el compuesto epigrafiado, sólido blanco (49 mg, 70%), EM (ISP) $m/z = 441,4 [(M+H)^+]$, p.f. = 216,5°C, con arreglo al método general del ejemplo 6 a partir del triclorhidrato de la trans-4-{2-[4-(2,3-dihidro-furo[2,3-c]piridin-7-il)-piperazin-1-il]-etil}-ciclohexilamina (compuesto intermedio B) (70,4 mg, 0,16 mmoles) y el ácido 3,3,3-trifluor-propanoico.

30 Ejemplo 34

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

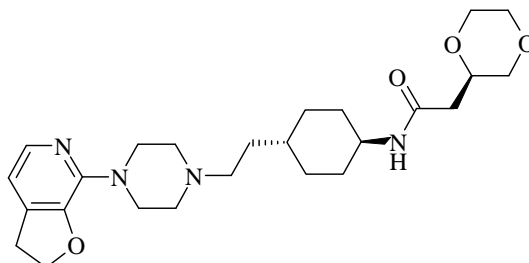


Se obtiene el compuesto epigrafiado, sólido blanco (46 mg, 67%), EM (ISP) $m/z = 429,4 [(M+H)^+]$, p.f. = 195°C, con arreglo al método general del ejemplo 6 a partir del triclorhidrato de la trans-4-{2-[4-(2,3-dihidro-furo[2,3-c]piridin-7-il)-piperazin-1-il]-etil}-ciclohexilamina (compuesto intermedio B) (70,4 mg, 0,16 mmoles) y el ácido (RS)-3,3,3-trifluoropropanoico.

5

Ejemplo 35

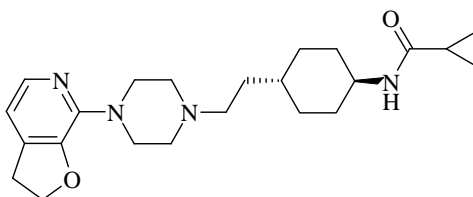
trans-N-(4-{2-[4-(2,3-dihidro-furo[2,3-c]piridin-7-il)-piperazin-1-il]-etil}-ciclohexil)-2-(R)-[1,4]dioxan-2-il-acetamida



10 Se obtiene el compuesto epigrafiado, sólido blanco (52 mg, 71%), EM (ISP) $m/z = 459,5 [(M+H)^+]$, p.f. = 181°C, con arreglo al método general del ejemplo 6 a partir del triclorhidrato de la trans-4-{2-[4-(2,3-dihidro-furo[2,3-c]piridin-7-il)-piperazin-1-il]-etil}-ciclohexilamina (compuesto intermedio B) (70,4 mg, 0,16 mmoles) y el ácido (R)-2-(1,4-dioxan-2-il)acético.

Ejemplo 36

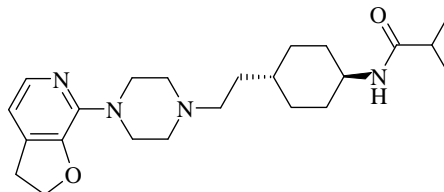
trans-(4-{2-[4-(2,3-dihidro-furo[2,3-c]piridin-7-il)-piperazin-1-il]-etil}-ciclohexil)-amida del ácido ciclopropanocarboxílico



20 Se obtiene el compuesto epigrafiado, sólido blanco (31 mg, 49%), EM (ISP) $m/z = 399,3 [(M+H)^+]$, p.f. = 193°C, con arreglo al método general del ejemplo 6 a partir del triclorhidrato de la trans-4-{2-[4-(2,3-dihidro-furo[2,3-c]piridin-7-il)-piperazin-1-il]-etil}-ciclohexilamina (compuesto intermedio B) (70,4 mg, 0,16 mmoles) y el ácido ciclopropanocarboxílico.

Ejemplo 37

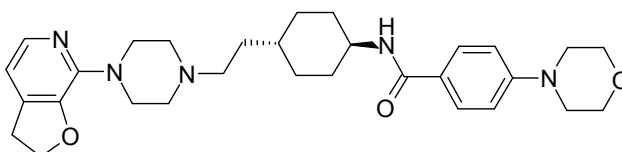
25 trans-N-(4-{2-[4-(2,3-dihidro-furo[2,3-c]piridin-7-il)-piperazin-1-il]-etil}-ciclohexil)-isobutiramida



30 Se obtiene el compuesto epigrafiado, sólido blanco (38 mg, 59%), EM (ISP) $m/z = 401,5 [(M+H)^+]$, p.f. = 203,5°C, con arreglo al método general del ejemplo 6 a partir del triclorhidrato de la trans-4-{2-[4-(2,3-dihidro-furo[2,3-c]piridin-7-il)-piperazin-1-il]-etil}-ciclohexilamina (compuesto intermedio B) (70,4 mg, 0,16 mmoles) y el ácido isobutírico.

Ejemplo 38

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



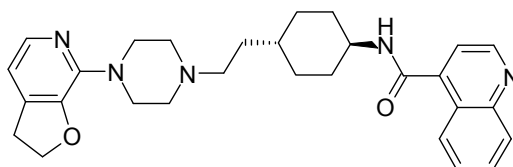
35

Se obtiene el compuesto epigrafiado, sólido blanco (120 mg, 92%), EM (ISP) $m/z = 520,6 [(M+H)^+]$, p.f. = 241,5°C, con arreglo al método general del ejemplo 6 a partir del triclohidrato de la trans-4-{2-[4-(2,3-dihidro-furo[2,3-c]piridin-7-il)-piperazin-1-il]-etil}-ciclohexilamina (compuesto intermedio B) (110 mg, 0,25 mmoles) y el ácido 4-morfolin-4-il-benzoico.

5

Ejemplo 39

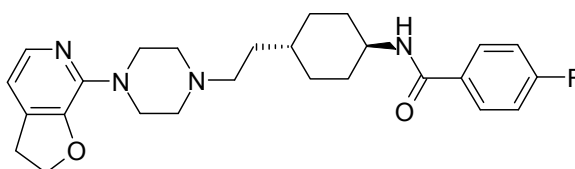
trans-4-{2-[4-(2,3-dihidro-furo[2,3-c]piridin-7-il)-piperazin-1-il]-etil}-ciclohexil)-amida del ácido quinolina-4-carboxílico



10 Se obtiene el compuesto epigrafiado, sólido blanco (80 mg, 66%), EM (ISP) $m/z = 486,6 [(M+H)^+]$, p.f. = 222°C, con arreglo al método general del ejemplo 6 a partir del triclohidrato de la trans-4-{2-[4-(2,3-dihidro-furo[2,3-c]piridin-7-il)-piperazin-1-il]-etil}-ciclohexilamina (compuesto intermedio B) (110 mg, 0,25 mmoles) y el ácido quinolina-4-carboxílico.

Ejemplo 40

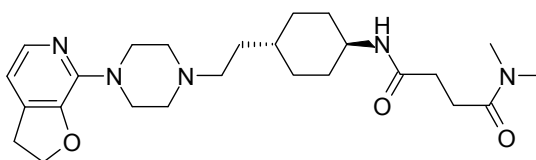
trans-N-(4-{2-[4-(2,3-dihidro-furo[2,3-c]piridin-7-il)-piperazin-1-il]-etil}-ciclohexil)-4-fluor-benzamida



20 Se obtiene el compuesto epigrafiado, sólido blanco (108 mg, 96%), EM (ISP) $m/z = 453,4 [(M+H)^+]$, p.f. = 235,5°C, con arreglo al método general del ejemplo 6 a partir del triclohidrato de la trans-4-{2-[4-(2,3-dihidro-furo[2,3-c]piridin-7-il)-piperazin-1-il]-etil}-ciclohexilamina (compuesto intermedio B) (110 mg, 0,25 mmoles) y el ácido 4-fluorbenzoico.

Ejemplo 41

trans-N-(4-{2-[4-(2,3-dihidro-furo[2,3-c]piridin-7-il)-piperazin-1-il]-etil}-ciclohexil)-N',N'-dimetil-succinamida

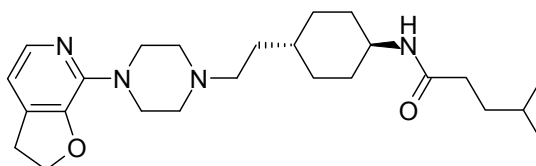


25

30 Se obtiene el compuesto epigrafiado, sólido blanco (103 mg, 90%), EM (ISP) $m/z = 458,6 [(M+H)^+]$, p.f. = 177,5°C, con arreglo al método general del ejemplo 6 a partir del triclohidrato de la trans-4-{2-[4-(2,3-dihidro-furo[2,3-c]piridin-7-il)-piperazin-1-il]-etil}-ciclohexilamina (compuesto intermedio B) (110 mg, 0,25 mmoles) y el ácido 4-(dimetilamino)-4-oxobutanoico.

Ejemplo 42

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



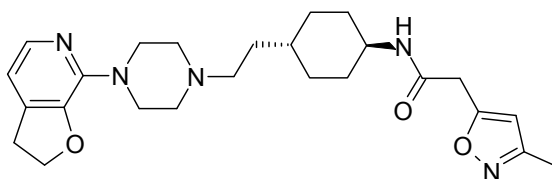
35

Se obtiene el compuesto epigrafiado, sólido blanco (97 mg, 91%), EM (ISP) $m/z = 429,4 [(M+H)^+]$, p.f. = 175°C, con arreglo al método general del ejemplo 6 a partir del triclohidrato de la trans-4-{2-[4-(2,3-dihidro-furo[2,3-c]piridin-7-il)-piperazin-1-il]-etil}-ciclohexilamina (compuesto intermedio B) (110 mg, 0,25 mmoles) y el ácido 4-metil-pentanoico.

Ejemplo 43

trans-N-(4-{2-[4-(2,3-dihidro-furo[2,3-c]piridin-7-il)-piperazin-1-il]-etil}-ciclohexil)-2-(3-metil-isoxazol-5-il)-acetamida

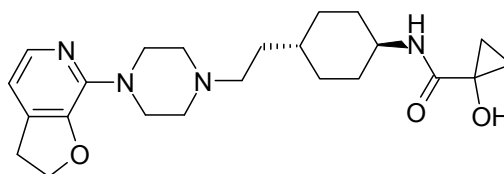
40



Se obtiene el compuesto epigrafiado, sólido blanco (110 mg, 97%), EM (ISP) $m/z = 454,4 [(M+H)^+]$, p.f. = 222,5°C, con arreglo al método general del ejemplo 6 a partir del triclorhidrato de la trans-4-{2-[4-(2,3-dihidro-furo[2,3-c]piridin-7-il)-piperazin-1-il]-etil}-ciclohexilamina (compuesto intermedio B) (110 mg, 0,25 mmoles) y el ácido 2-(3-metilisoxazol-5-il)-acético.

Ejemplo 44

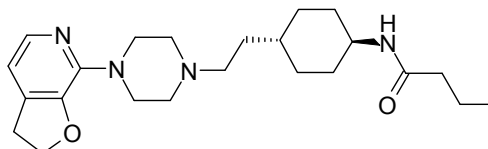
trans-(4-{2-[4-(2,3-dihidro-furo[2,3-c]piridin-7-il)-piperazin-1-il]-etil}-ciclohexil)-amida del ácido 1-hidroxiciclopropanocarboxílico



Se obtiene el compuesto epigrafiado, sólido blanco (14 mg, 14%), EM (ISP) $m/z = 415,4 [(M+H)^+]$, p.f. = 248,5°C, con arreglo al método general del ejemplo 6 a partir del triclorhidrato de la trans-4-{2-[4-(2,3-dihidro-furo[2,3-c]piridin-7-il)-piperazin-1-il]-etil}-ciclohexilamina (compuesto intermedio B) (110 mg, 0,25 mmoles) y el ácido 1-hidroxiciclopropano-carboxílico.

Ejemplo 45

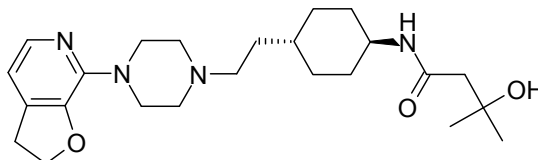
trans-N-(4-{2-[4-(2,3-dihidro-furo[2,3-c]piridin-7-il)-piperazin-1-il]-etil}-ciclohexil)-butiramida



Se obtiene el compuesto epigrafiado, sólido blanco (91 mg, 91%), EM (ISP) $m/z = 401,5 [(M+H)^+]$, p.f. = 183°C, con arreglo al método general del ejemplo 6 a partir del triclorhidrato de la trans-4-{2-[4-(2,3-dihidro-furo[2,3-c]piridin-7-il)-piperazin-1-il]-etil}-ciclohexilamina (compuesto intermedio B) (110 mg, 0,25 mmoles) y el ácido butírico.

Ejemplo 46

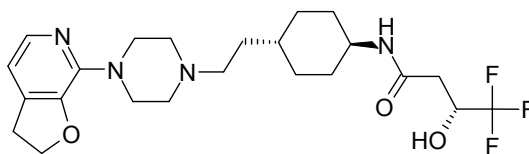
trans-N-(4-{2-[4-(2,3-dihidro-furo[2,3-c]piridin-7-il)-piperazin-1-il]-etil}-ciclohexil)-3-hidroxi-3-metil-butiramida



Se obtiene el compuesto epigrafiado, sólido ligeramente amarillo (57 mg, 53%), EM (ISP) $m/z = 431,5 [(M+H)^+]$, p.f. = 139°C, con arreglo al método general del ejemplo 6 a partir del triclorhidrato de la trans-4-{2-[4-(2,3-dihidro-furo[2,3-c]piridin-7-il)-piperazin-1-il]-etil}-ciclohexilamina (compuesto intermedio B) (110 mg, 0,25 mmoles) y el ácido 3-hidroxi-3-metil-butanoico.

Ejemplo 47

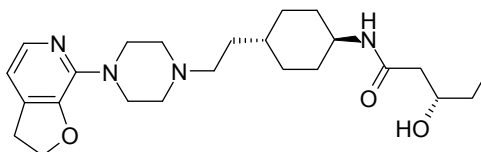
trans-(R)-N-(4-{2-[4-(2,3-dihidro-furo[2,3-c]piridin-7-il)-piperazin-1-il]-etil}-ciclohexil)-4,4,4-trifluoro-3-hidroxi-butiramida



Se obtiene el compuesto epigrafiado, sólido blanco (133 mg, 94%), EM (ISP) $m/z = 471,5 [(M+H)^+]$, p.f. = 214,5°C, con arreglo al método general del ejemplo 6 a partir del triclohidrato de la trans-4-{2-[4-(2,3-dihidro-furo[2,3-c]piridin-7-il)-piperazin-1-il]-etil}-ciclohexilamina (compuesto intermedio B) (110 mg, 0,25 mmoles) y el ácido (R)-4,4,4-trifluoro-3-hidroxi-butanoico.

Ejemplo 48

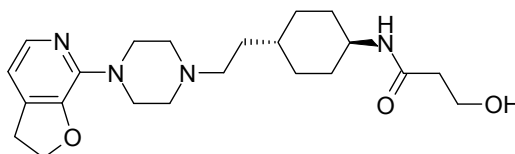
trans-4-{2-[4-(2,3-dihidro-furo[2,3-c]piridin-7-il)-piperazin-1-il]-etil}-ciclohexil)-amida del ácido (S)-3-hidroxi-pentanoico



Se obtiene el compuesto epigrafiado, sólido blanco (104 mg, 97%), EM (ISP) $m/z = 431,5 [(M+H)^+]$, p.f. = 217°C, con arreglo al método general del ejemplo 5 a partir del triclohidrato de la trans-4-{2-[4-(2,3-dihidro-furo[2,3-c]piridin-7-il)-piperazin-1-il]-etil}-ciclohexilamina (compuesto intermedio B) (110 mg, 0,25 mmoles) y el ácido (S)-3-hidroxi-pentanoato de metilo.

Ejemplo 49

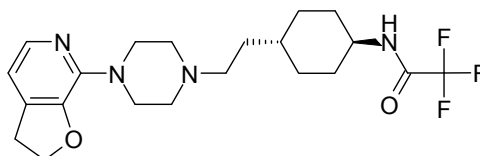
trans-N-(4-{2-[4-(2,3-dihidro-furo[2,3-c]piridin-7-il)-piperazin-1-il]-etil}-ciclohexil)-3-hidroxi-propionamida



Se obtiene el compuesto epigrafiado, sólido blanco (99 mg, 98%), EM (ISP) $m/z = 403,5 [(M+H)^+]$, p.f. = 257°C, con arreglo al método general del ejemplo 6 a partir del triclohidrato de la trans-4-{2-[4-(2,3-dihidro-furo[2,3-c]piridin-7-il)-piperazin-1-il]-etil}-ciclohexilamina (compuesto intermedio B) (110 mg, 0,25 mmoles) y el ácido 3-hidroxi-propiónico.

Ejemplo 50

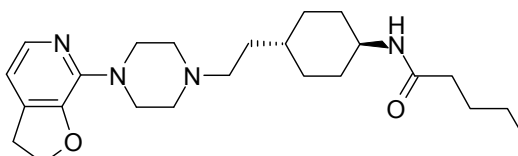
trans-N-(4-{2-[4-(2,3-dihidro-furo[2,3-c]piridin-7-il)-piperazin-1-il]-etil}-ciclohexil)-2,2,2-trifluor-acetamida



Se obtiene el compuesto epigrafiado, sólido blanco (100 mg, 94%), EM (ISP) $m/z = 427,3 [(M+H)^+]$, p.f. = 198,5°C, con arreglo al método general del ejemplo 26 a partir del triclohidrato de la trans-4-{2-[4-(2,3-dihidro-furo[2,3-c]piridin-7-il)-piperazin-1-il]-etil}-ciclohexilamina (compuesto intermedio B) (110 mg, 0,25 mmoles) y el anhídrido trifluoroacético.

Ejemplo 51

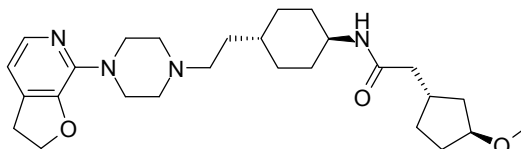
trans-4-{2-[4-(2,3-dihidro-furo[2,3-c]piridin-7-il)-piperazin-1-il]-etil}-ciclohexil)-amida del ácido pentanoico



Se obtiene el compuesto epigrafiado, sólido blanco (91 mg, 88%), EM (ISP) $m/z = 415,5 [(M+H)^+]$, p.f. = 168°C, con arreglo al método general del ejemplo 6 a partir del triclohidrato de la trans-4-{2-[4-(2,3-dihidro-furo[2,3-c]piridin-7-il)-piperazin-1-il]-etil}-ciclohexilamina (compuesto intermedio B) (110 mg, 0,25 mmoles) y el ácido pentanoico.

5 Ejemplo 52

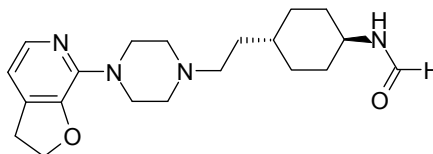
trans-N-(4-{2-[4-(2,3-dihidro-furo[2,3-c]piridin-7-il)-piperazin-1-il]-etil}-ciclohexil)-2-((1S,3S)-3-metoxi-ciclo-pentil)-acetamida



10 Se obtiene el compuesto epigrafiado, sólido blanco (117 mg, 99%), EM (ISP) $m/z = 471,6 [(M+H)^+]$, p.f. = 199°C, con arreglo al método general del ejemplo 5 a partir del triclohidrato de la trans-4-{2-[4-(2,3-dihidro-furo[2,3-c]piridin-7-il)-piperazin-1-il]-etil}-ciclohexilamina (compuesto intermedio B) (110 mg, 0,25 mmoles) y el 2-((1S,3S)-3-metoxi-ciclopentil)-acetato de metilo.

15 Ejemplo 53

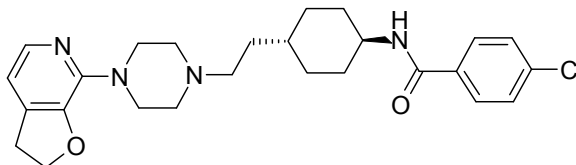
trans-N-(4-{2-[4-(2,3-dihidro-furo[2,3-c]piridin-7-il)-piperazin-1-il]-etil}-ciclohexil)-formamida



20 Se obtiene el compuesto epigrafiado, sólido blanco (28 mg, 31%), EM (ISP) $m/z = 359,4 [(M+H)^+]$, p.f. = 153,5°C, con arreglo al método general del ejemplo 6 a partir del triclohidrato de la trans-4-{2-[4-(2,3-dihidro-furo[2,3-c]piridin-7-il)-piperazin-1-il]-etil}-ciclohexilamina (compuesto intermedio B) (110 mg, 0,25 mmoles) y el ácido fórmico.

Ejemplo 54

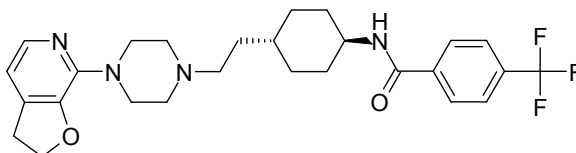
trans-4-cloro-N-(4-{2-[4-(2,3-dihidro-furo[2,3-c]piridin-7-il)-piperazin-1-il]-etil}-ciclohexil)-benzamida



25 Se obtiene el compuesto epigrafiado, sólido blanco (111 mg, 95%), EM (ISP) $m/z = 469,4 [(M+H)^+]$, p.f. = 251,5°C, con arreglo al método general del ejemplo 6 a partir del triclohidrato de la trans-4-{2-[4-(2,3-dihidro-furo[2,3-c]piridin-7-il)-piperazin-1-il]-etil}-ciclohexilamina (compuesto intermedio B) (110 mg, 0,25 mmoles) y el ácido 4-cloro-benzoico.

30 Ejemplo 55

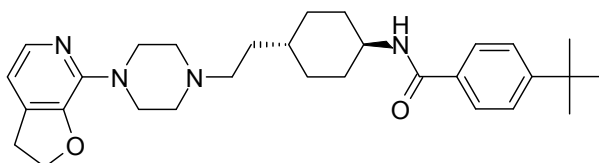
trans-N-(4-{2-[4-(2,3-dihidro-furo[2,3-c]piridin-7-il)-piperazin-1-il]-etil}-ciclohexil)-4-trifluorometil-benzamida



35 Se obtiene el compuesto epigrafiado, sólido blanco (117 mg, 93%), EM (ISP) $m/z = 503,3 [(M+H)^+]$, p.f. = 242,5°C, con arreglo al método general del ejemplo 6 a partir del triclohidrato de la trans-4-{2-[4-(2,3-dihidro-furo[2,3-c]piridin-7-il)-piperazin-1-il]-etil}-ciclohexilamina (compuesto intermedio B) (110 mg, 0,25 mmoles) y el ácido 4-trifluorometil-benzoico.

40 Ejemplo 56

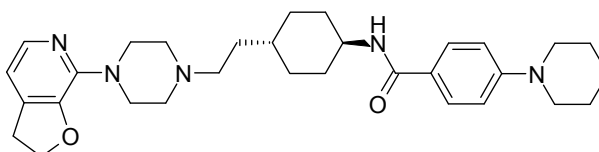
trans-4-tert-butil-N-(4-{2-[4-(2,3-dihidro-furo[2,3-c]piridin-7-il)-piperazin-1-il]-etil}-ciclohexil)-benzamida



5 Se obtiene el compuesto epigrafiado, sólido blanco (106 mg, 86%), EM (ISP) $m/z = 491,5 [(M+H)^+]$, p.f. = 183°C, con arreglo al método general del ejemplo 6 a partir del triclohidrato de la trans-4-{2-[4-(2,3-dihidro-furo[2,3-c]piridin-7-il)-piperazin-1-il]-etil}-ciclohexilamina (compuesto intermedio B) (110 mg, 0,25 mmoles) y el ácido 4-tert-butil-benzoico.

Ejemplo 57

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

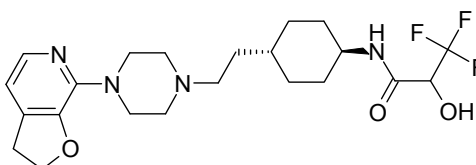


10 Se obtiene el compuesto epigrafiado, sólido blanco (99 mg, 77%), EM (ISP) $m/z = 518,5 [(M+H)^+]$, p.f. = 182,5°C, con arreglo al método general del ejemplo 6 a partir del triclohidrato de la trans-4-{2-[4-(2,3-dihidro-furo[2,3-c]piridin-7-il)-piperazin-1-il]-etil}-ciclohexilamina (compuesto intermedio B) (110 mg, 0,25 mmoles) y el ácido 4-piperidin-1-il-benzoico.

15

Ejemplo 58

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

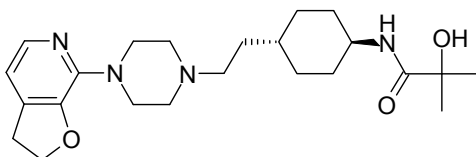


20 Se obtiene el compuesto epigrafiado, sólido amarillo (110 mg, 96%), EM (ISP) $m/z = 457,4 [(M+H)^+]$, p.f. = 185°C, con arreglo al método general del ejemplo 6 a partir del triclohidrato de la trans-4-{2-[4-(2,3-dihidro-furo[2,3-c]piridin-7-il)-piperazin-1-il]-etil}-ciclohexilamina (compuesto intermedio B) (110 mg, 0,25 mmoles) y el ácido (RS)-3,3,3-trifluor-2-hidroxi-propiónico.

25

Ejemplo 59

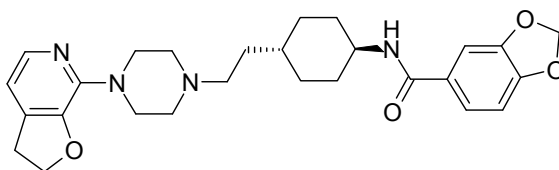
trans-N-(4-{2-[4-(2,3-dihidro-furo[2,3-c]piridin-7-il)-piperazin-1-il]-etil}-ciclohexil)-2-hidroxi-2-metil-propionamida



30 Se obtiene el compuesto epigrafiado, sólido blanco (92 mg, 88%), EM (ISP) $m/z = 417,5 [(M+H)^+]$, p.f. = 241°C, con arreglo al método general del ejemplo 6 a partir del triclohidrato de la trans-4-{2-[4-(2,3-dihidro-furo[2,3-c]piridin-7-il)-piperazin-1-il]-etil}-ciclohexilamina (compuesto intermedio B) (110 mg, 0,25 mmoles) y el ácido 2-hidroxi-2-metil-propiónico.

Ejemplo 60

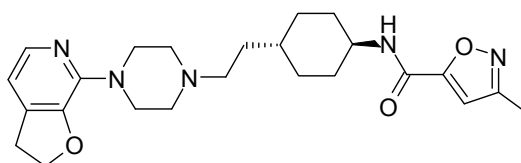
35 trans-(4-{2-[4-(2,3-dihidro-furo[2,3-c]piridin-7-il)-piperazin-1-il]-etil}-ciclohexil)-amida del ácido benzo[1,3]dioxol-5-carboxílico



Se obtiene el compuesto epigrafiado, sólido blanco (110 mg, 92%), EM (ISP) $m/z = 479,4 [(M+H)^+]$, p.f. = 213,5°C, con arreglo al método general del ejemplo 6 a partir del triclohidrato de la trans-4-{2-[4-(2,3-dihidro-furo[2,3-c]piridin-7-il)-piperazin-1-il]-etil}-ciclohexilamina (compuesto intermedio B) (110 mg, 0,25 mmoles) y el ácido benzo[d][1,3]-dioxol-5-carboxílico.

Ejemplo 61

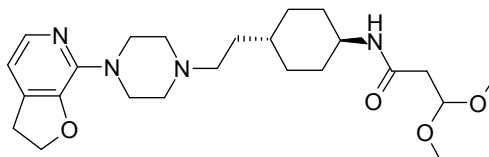
trans-4-{2-[4-(2,3-dihidro-furo[2,3-c]piridin-7-il)-piperazin-1-il]-etil}-ciclohexil)-amida del ácido 3-metil-isoxazol-5-carboxílico



Se obtiene el compuesto epigrafiado, sólido blanco (99 mg, 90%), EM (ISP) $m/z = 440,4 [(M+H)^+]$, p.f. = 199°C, con arreglo al método general del ejemplo 6 a partir del triclohidrato de la trans-4-{2-[4-(2,3-dihidro-furo[2,3-c]piridin-7-il)-piperazin-1-il]-etil}-ciclohexilamina (compuesto intermedio B) (110 mg, 0,25 mmoles) y el ácido 3-metil-isoxazol-5-carboxílico.

Ejemplo 62

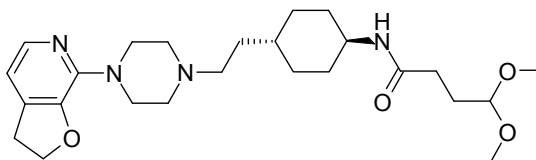
trans-N-(4-{2-[4-(2,3-dihidro-furo[2,3-c]piridin-7-il)-piperazin-1-il]-etil}-ciclohexil)-3,3-dimetoxi-propionamida



Se obtiene el compuesto epigrafiado, sólido blanco (103 mg, 92%), EM (ISP) $m/z = 447,4 [(M+H)^+]$, p.f. = 218°C, con arreglo al método general del ejemplo 5 a partir del triclohidrato de la trans-4-{2-[4-(2,3-dihidro-furo[2,3-c]piridin-7-il)-piperazin-1-il]-etil}-ciclohexilamina (compuesto intermedio B) (110 mg, 0,25 mmoles) y el 3,3-dimetoxi-propanoato de metilo.

Ejemplo 63

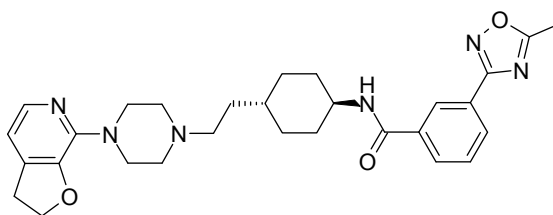
trans-N-(4-{2-[4-(2,3-dihidro-furo[2,3-c]piridin-7-il)-piperazin-1-il]-etil}-ciclohexil)-4,4-dimetoxi-butiramida



Se obtiene el compuesto epigrafiado, sólido blanco (110 mg, 96%), EM (ISP) $m/z = 461,4 [(M+H)^+]$, p.f. = 204,5°C, con arreglo al método general del ejemplo 5 a partir del triclohidrato de la trans-4-{2-[4-(2,3-dihidro-furo[2,3-c]piridin-7-il)-piperazin-1-il]-etil}-ciclohexilamina (compuesto intermedio B) (110 mg, 0,25 mmoles) y el 4,4-dimetoxi-butanoato de metilo.

Ejemplo 64

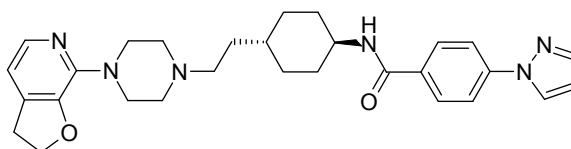
trans-N-(4-{2-[4-(2,3-dihidro-furo[2,3-c]piridin-7-il)-piperazin-1-il]-etil}-ciclohexil)-3-(5-metil-[1,2,4]oxadi-azol-3-il)-benzamida



5 Se obtiene el compuesto epigrafiado, sólido blanco (120 mg, 93%), EM (ISP) $m/z = 517,5 [(M+H)^+]$, p.f. = 227,5°C, con arreglo al método general del ejemplo 6 a partir del triclohidrato de la trans-4-{2-[4-(2,3-dihidro-furo[2,3-c]piridin-7-il)-piperazin-1-il]-etil}-ciclohexilamina (compuesto intermedio B) (110 mg, 0,25 mmoles) y el ácido 3-(5-metil-[1,2,4]-oxadiazol-3-il)-benzoico.

Ejemplo 65

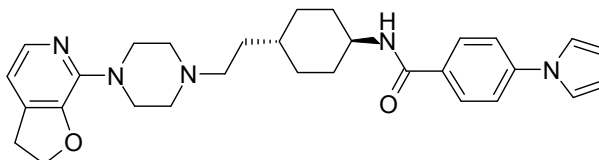
trans-N-(4-{2-[4-(2,3-dihidro-furo[2,3-c]piridin-7-il)-piperazin-1-il]-etil}-ciclohexil)-4-pirazol-1-il-benzamida



10 Se obtiene el compuesto epigrafiado, sólido blanco (107 mg, 86%), EM (ISP) $m/z = 501,4 [(M+H)^+]$, p.f. = 225,5°C, con arreglo al método general del ejemplo 6 a partir del triclohidrato de la trans-4-{2-[4-(2,3-dihidro-furo[2,3-c]piridin-7-il)-piperazin-1-il]-etil}-ciclohexilamina (compuesto intermedio B) (110 mg, 0,25 mmoles) y el ácido 4-pirazol-1-il-benzoico.

Ejemplo 66

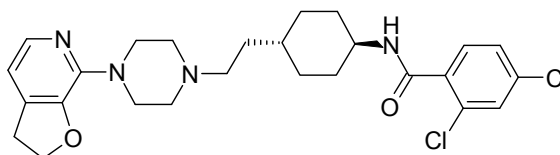
trans-N-(4-{2-[4-(2,3-dihidro-furo[2,3-c]piridin-7-il)-piperazin-1-il]-etil}-ciclohexil)-4-pirrol-1-il-benzamida



20 Se obtiene el compuesto epigrafiado, sólido blanco (90 mg, 72%), EM (ISP) $m/z = 500,4 [(M+H)^+]$, p.f. = 236,5°C, con arreglo al método general del ejemplo 6 a partir del triclohidrato de la trans-4-{2-[4-(2,3-dihidro-furo[2,3-c]piridin-7-il)-piperazin-1-il]-etil}-ciclohexilamina (compuesto intermedio B) (110 mg, 0,25 mmoles) y el ácido 4-pirrol-1-il-benzoico.

Ejemplo 67

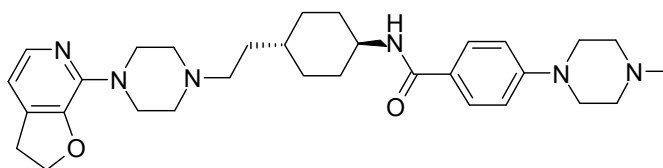
trans-2,4-dicloro-N-(4-{2-[4-(2,3-dihidro-furo[2,3-c]piridin-7-il)-piperazin-1-il]-etil}-ciclohexil)-benzamida



30 Se obtiene el compuesto epigrafiado, sólido blanco (119 mg, 95%), EM (ISP) $m/z = 503,2 [(M+H)^+]$, p.f. = 243,5°C, con arreglo al método general del ejemplo 6 a partir del triclohidrato de la trans-4-{2-[4-(2,3-dihidro-furo[2,3-c]piridin-7-il)-piperazin-1-il]-etil}-ciclohexilamina (compuesto intermedio B) (110 mg, 0,25 mmoles) y el ácido 2,4-dicloro-benzoico.

Ejemplo 68

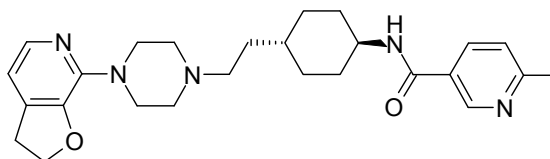
35 trans-N-(4-{2-[4-(2,3-dihidro-furo[2,3-c]piridin-7-il)-piperazin-1-il]-etil}-ciclohexil)-4-(4-metil-piperazin-1-il)-benzamida



- 5 Se obtiene el compuesto epigrafiado, sólido blanco (116 mg, 87%), EM (ISP) $m/z = 533,4 [(M+H)^+]$, p.f. = 235,5°C, con arreglo al método general del ejemplo 6 a partir del triclorhidrato de la trans-4-{2-[4-(2,3-dihidro-furo[2,3-c]piridin-7-il)-piperazin-1-il]-etil}-ciclohexilamina (compuesto intermedio B) (110 mg, 0,25 mmoles) y el ácido 4-(4-metil-piperazin-1-il)-benzoico.

Ejemplo 69

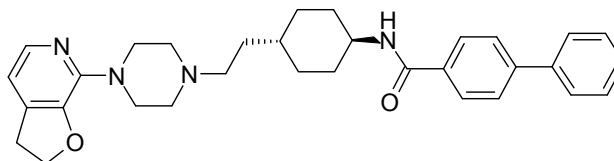
trans-N-(4-{2-[4-(2,3-dihidro-furo[2,3-c]piridin-7-il)-piperazin-1-il]-etil}-ciclohexil)-6-metil-nicotinamida



- 10 Se obtiene el compuesto epigrafiado, sólido blanco (30 mg, 27%), EM (ISP) $m/z = 450,3 [(M+H)^+]$, p.f. = 204°C, con arreglo al método general del ejemplo 6 a partir del triclorhidrato de la trans-4-{2-[4-(2,3-dihidro-furo[2,3-c]piridin-7-il)-piperazin-1-il]-etil}-ciclohexilamina (compuesto intermedio B) (110 mg, 0,25 mmoles) y el ácido 6-metil-nicotínico.

Ejemplo 70

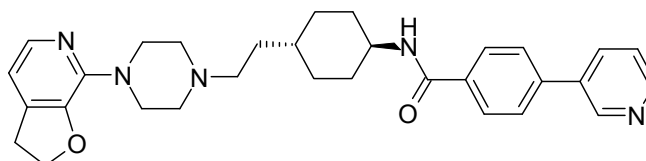
trans-(4-{2-[4-(2,3-dihidro-furo[2,3-c]piridin-7-il)-piperazin-1-il]-etil}-ciclohexil)-amida del ácido bifenil-4-carboxílico



- 20 Se obtiene el compuesto epigrafiado, sólido blanco (117 mg, 92%), EM (ISP) $m/z = 511,6 [(M+H)^+]$, p.f. = 220,5°C, con arreglo al método general del ejemplo 6 a partir del triclorhidrato de la trans-4-{2-[4-(2,3-dihidro-furo[2,3-c]piridin-7-il)-piperazin-1-il]-etil}-ciclohexilamina (compuesto intermedio B) (110 mg, 0,25 mmoles) y el ácido bifenil-4-carboxílico.

Ejemplo 71

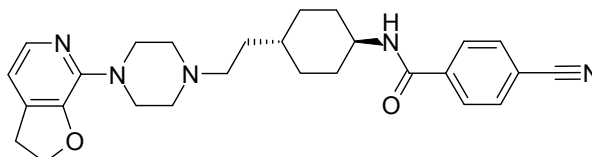
trans-N-(4-{2-[4-(2,3-dihidro-furo[2,3-c]piridin-7-il)-piperazin-1-il]-etil}-ciclohexil)-4-piridin-3-il-benzamida



- 30 Se obtiene el compuesto epigrafiado, sólido blanco (109 mg, 85%), EM (ISP) $m/z = 512,6 [(M+H)^+]$, p.f. = 235°C, con arreglo al método general del ejemplo 6 a partir del triclorhidrato de la trans-4-{2-[4-(2,3-dihidro-furo[2,3-c]piridin-7-il)-piperazin-1-il]-etil}-ciclohexilamina (compuesto intermedio B) (110 mg, 0,25 mmoles) y el ácido 4-(piridin-3-il)-benzoico.

Ejemplo 72

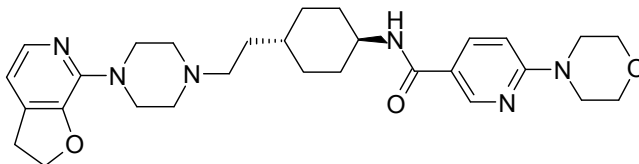
35 trans-4-ciano-N-(4-{2-[4-(2,3-dihidro-furo[2,3-c]piridin-7-il)-piperazin-1-il]-etil}-ciclohexil)-benzamida



Se obtiene el compuesto epigrafiado, sólido blanco mate (111 mg, 97%), EM (ISP) $m/z = 460,5 [(M+H)^+]$, p.f. = 262,5°C, con arreglo al método general del ejemplo 6 a partir del triclorhidrato de la trans-4-{2-[4-(2,3-dihidro-furo[2,3-c]piridin-7-il)-piperazin-1-il]-etil}-ciclohexilamina (compuesto intermedio B) (110 mg, 0,25 mmoles) y el ácido 4-cliano-benzoico.

Ejemplo 73

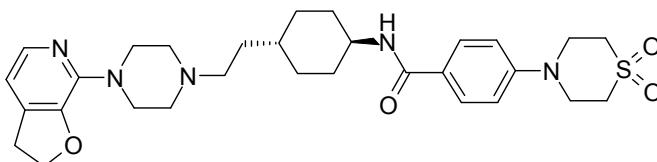
trans-N-(4-{2-[4-(2,3-dihidro-furo[2,3-c]piridin-7-il)-piperazin-1-il]-etil}-ciclohexil)-6-morfolin-4-il-nicotinamida



Se obtiene el compuesto epigrafiado, sólido blanco (122 mg, 94%), EM (ISP) $m/z = 521,5 [(M+H)^+]$, p.f. = 231°C, con arreglo al método general del ejemplo 6 a partir del triclorhidrato de la trans-4-{2-[4-(2,3-dihidro-furo[2,3-c]piridin-7-il)-piperazin-1-il]-etil}-ciclohexilamina (compuesto intermedio B) (110 mg, 0,25 mmoles) y el ácido 6-morfolin-4-il-nicotínico.

Ejemplo 74

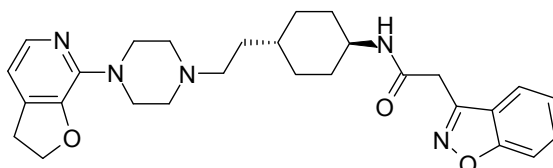
trans-N-(4-{2-[4-(2,3-dihidro-furo[2,3-c]piridin-7-il)-piperazin-1-il]-etil}-ciclohexil)-4-(1,1-dioxo-1λ6-tio-morfolin-4-il)-benzamida



Se obtiene el compuesto epigrafiado, sólido blanco (126 mg, 89%), EM (ISP) $m/z = 568,5 [(M+H)^+]$, p.f. = 260,5°C, con arreglo al método general del ejemplo 6 a partir del triclorhidrato de la trans-4-{2-[4-(2,3-dihidro-furo[2,3-c]piridin-7-il)-piperazin-1-il]-etil}-ciclohexilamina (compuesto intermedio B) (110 mg, 0,25 mmoles) y el ácido 4-(1,1-dioxo-1λ6-tiomorfolin-4-il)-benzoico.

Ejemplo 75

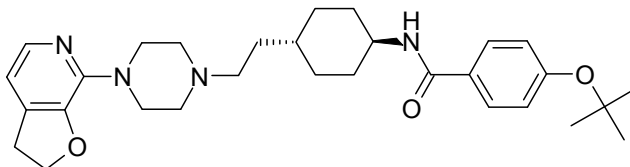
trans-2-benzo[d]isoxazol-3-il-N-(4-{2-[4-(2,3-dihidro-furo[2,3-c]piridin-7-il)-piperazin-1-il]-etil}-ciclohexil)-acetamida



Se obtiene el compuesto epigrafiado, sólido blanco (122 mg, 100%), EM (ISP) $m/z = 490,4 [(M+H)^+]$, p.f. = 211°C, con arreglo al método general del ejemplo 6 a partir del triclorhidrato de la trans-4-{2-[4-(2,3-dihidro-furo[2,3-c]piridin-7-il)-piperazin-1-il]-etil}-ciclohexilamina (compuesto intermedio B) (110 mg, 0,25 mmoles) y el ácido 2-benzo[d]isoxazol-3-il-acético.

Ejemplo 76

trans-4-tert-butoxi-N-(4-{2-[4-(2,3-dihidro-furo[2,3-c]piridin-7-il)-piperazin-1-il]-etil}-ciclohexil)-benzamida

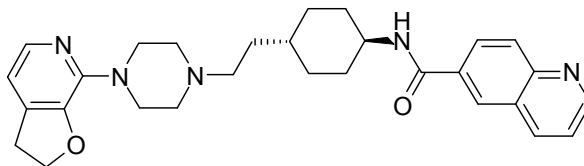


Se obtiene el compuesto epigrafiado, sólido blanco (113 mg, 89%), EM (ISP) $m/z = 507,4 [(M+H)^+]$, p.f. = 168,5°C, con arreglo al método general del ejemplo 6 a partir del triclorhidrato de la trans-4-{2-[4-(2,3-dihidro-furo[2,3-c]piridin-

7-il)-piperazin-1-il]-etil}-ciclohexilamina (compuesto intermedio B) (110 mg, 0,25 mmoles) y el ácido 4-tert-butoxi-benzoico.

Ejemplo 77

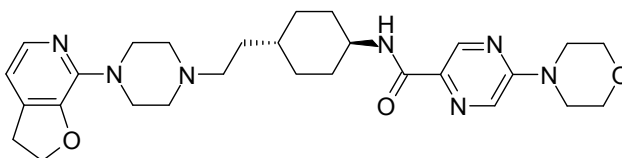
5 trans-(4-{2-[4-(2,3-dihidro-furo[2,3-c]piridin-7-il)-piperazin-1-il]-etil}-ciclohexil)-amida del ácido quinolina-6-carboxílico



10 Se obtiene el compuesto epigrafiado, sólido blanco (80 mg, 66%), EM (ISP) $m/z = 486,5 [(M+H)^+]$, p.f. = 211,5°C, con arreglo al método general del ejemplo 6 a partir del triclorhidrato de la trans-4-{2-[4-(2,3-dihidro-furo[2,3-c]piridin-7-il)-piperazin-1-il]-etil}-ciclohexilamina (compuesto intermedio B) (110 mg, 0,25 mmoles) y el ácido quinolina-6-carboxílico.

Ejemplo 78

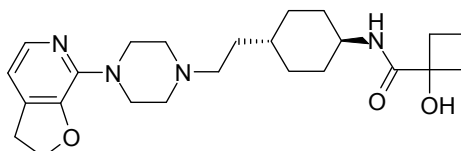
15 trans-(4-{2-[4-(2,3-dihidro-furo[2,3-c]piridin-7-il)-piperazin-1-il]-etil}-ciclohexil)-amida del ácido 5-morfolin-4-il-pirazina-2-carboxílico



20 Se obtiene el compuesto epigrafiado, sólido blanco (114 mg, 87%), EM (ISP) $m/z = 522,4 [(M+H)^+]$, p.f. = 200,5°C, con arreglo al método general del ejemplo 6 a partir del triclorhidrato de la trans-4-{2-[4-(2,3-dihidro-furo[2,3-c]piridin-7-il)-piperazin-1-il]-etil}-ciclohexilamina (compuesto intermedio B) (110 mg, 0,25 mmoles) y el ácido 5-morfolin-4-il-pirazina-2-carboxílico.

Ejemplo 79

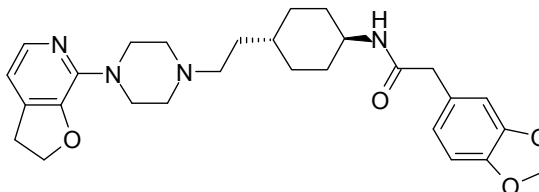
25 trans-(4-{2-[4-(2,3-dihidro-furo[2,3-c]piridin-7-il)-piperazin-1-il]-etil}-ciclohexil)-amida del ácido 1-hidroxiciclobutanocarboxílico



30 Se obtiene el compuesto epigrafiado, sólido blanco mate (68 mg, 64%), EM (ISP) $m/z = 429,4 [(M+H)^+]$, p.f. = 250°C, con arreglo al método general del ejemplo 6 a partir del triclorhidrato de la trans-4-{2-[4-(2,3-dihidro-furo[2,3-c]piridin-7-il)-piperazin-1-il]-etil}-ciclohexilamina (compuesto intermedio B) (110 mg, 0,25 mmoles) y el ácido 1-hidroxiciclobutano-carboxílico.

Ejemplo 80

trans-2-benzo[1,3]dioxol-5-il-N-(4-{2-[4-(2,3-dihidro-furo[2,3-c]piridin-7-il)-piperazin-1-il]-etil}-ciclohexil)-acetamida

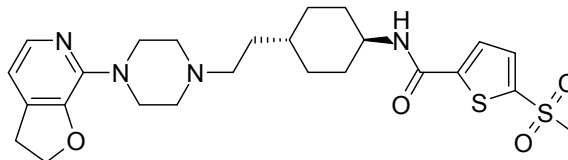


35 Se obtiene el compuesto epigrafiado, sólido blanco (113 mg, 92%), EM (ISP) $m/z = 493,3 [(M+H)^+]$, p.f. = 187°C, con arreglo al método general del ejemplo 6 a partir del triclorhidrato de la trans-4-{2-[4-(2,3-dihidro-furo[2,3-c]piridin-7-il)-piperazin-1-il]-etil}-ciclohexilamina (compuesto intermedio B) (110 mg, 0,25 mmoles) y el ácido 2-(benzo[d][1,3]dioxol-5-il)-acético.

40

Ejemplo 81

trans-4-{2-[4-(2,3-dihidro-furo[2,3-c]piridin-7-il)-piperazin-1-il]-etil}-ciclohexil)-amida del ácido 5-metano-sulfonil-tiofeno-2-carboxílico



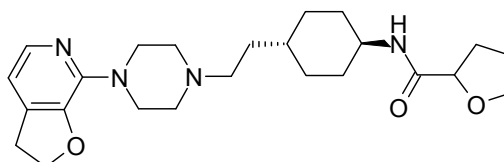
5

Se obtiene el compuesto epigrafiado, sólido blanco (120 mg, 93%), EM (ISP) $m/z = 519,3 [(M+H)^+]$, p.f. = 212°C, con arreglo al método general del ejemplo 6 a partir del triclorhidrato de la trans-4-{2-[4-(2,3-dihidro-furo[2,3-c]piridin-7-il)-piperazin-1-il]-etil}-ciclohexil)-amida del ácido 5-metanosulfonil-tiofeno-2-carboxílico.

10

Ejemplo 82

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



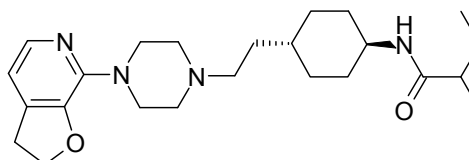
15

Se obtiene el compuesto epigrafiado, sólido blanco (62 mg, 58%), EM (ISP) $m/z = 429,3 [(M+H)^+]$, p.f. = 145°C, con arreglo al método general del ejemplo 6 a partir del triclorhidrato de la trans-4-{2-[4-(2,3-dihidro-furo[2,3-c]piridin-7-il)-piperazin-1-il]-etil}-ciclohexil)-amida del ácido (RS)-tetrahidrofurano-2-carboxílico.

20

Ejemplo 83

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



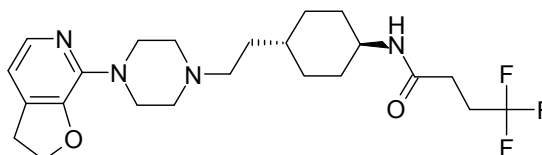
25

Se obtiene el compuesto epigrafiado, sólido blanco (91 mg, 88%), EM (ISP) $m/z = 415,3 [(M+H)^+]$, p.f. = 196,5°C, con arreglo al método general del ejemplo 6 a partir del triclorhidrato de la trans-4-{2-[4-(2,3-dihidro-furo[2,3-c]piridin-7-il)-piperazin-1-il]-etil}-ciclohexil)-amida del ácido (RS)-2-metil-butírico.

30

Ejemplo 84

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



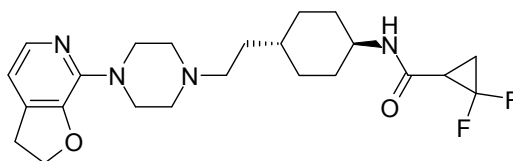
35

Se obtiene el compuesto epigrafiado, sólido blanco (106 mg, 93%), EM (ISP) $m/z = 455,3 [(M+H)^+]$, p.f. = 204,5°C, con arreglo al método general del ejemplo 6 a partir del triclorhidrato de la trans-4-{2-[4-(2,3-dihidro-furo[2,3-c]piridin-7-il)-piperazin-1-il]-etil}-ciclohexil)-amida del ácido 4,4,4-trifluor-butanoico.

Ejemplo 85

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

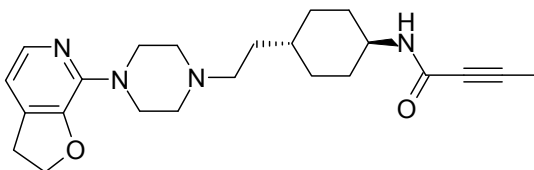
40



5 Se obtiene el compuesto epigrafiado, sólido blanco (99 mg, 91%), EM (ISP) $m/z = 435,3 [(M+H)^+]$, p.f. = 227°C, con arreglo al método general del ejemplo 6 a partir del triclohidrato de la trans-4-{2-[4-(2,3-dihidro-furo[2,3-c]piridin-7-il)-piperazin-1-il]-etil}-ciclohexilamina (compuesto intermedio B) (110 mg, 0,25 mmoles) y el ácido 2,2-difluorciclopropano-carboxílico.

Ejemplo 86

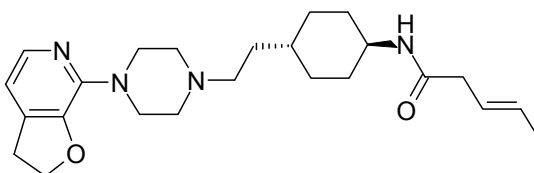
trans-(4-{2-[4-(2,3-dihidro-furo[2,3-c]piridin-7-il)-piperazin-1-il]-etil}-ciclohexil)-amida del ácido but-2-inoico



10 Se obtiene el compuesto epigrafiado, sólido blanco (80 mg, 81%), EM (ISP) $m/z = 397,3 [(M+H)^+]$, p.f. = 176°C, con arreglo al método general del ejemplo 6 a partir del triclohidrato de la trans-4-{2-[4-(2,3-dihidro-furo[2,3-c]piridin-7-il)-piperazin-1-il]-etil}-ciclohexilamina (compuesto intermedio B) (110 mg, 0,25 mmoles) y el ácido but-2-inoico.

Ejemplo 87

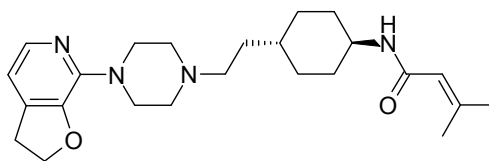
trans-(4-{2-[4-(2,3-dihidro-furo[2,3-c]piridin-7-il)-piperazin-1-il]-etil}-ciclohexil)-amida del ácido (E)-pent-3-enoico



20 Se obtiene el compuesto epigrafiado, sólido blanco (92 mg, 89%), EM (ISP) $m/z = 413,4 [(M+H)^+]$, p.f. = 170°C, con arreglo al método general del ejemplo 6 a partir del triclohidrato de la trans-4-{2-[4-(2,3-dihidro-furo[2,3-c]piridin-7-il)-piperazin-1-il]-etil}-ciclohexilamina (compuesto intermedio B) (110 mg, 0,25 mmoles) y el ácido (E)-pent-3-enoico.

Ejemplo 88

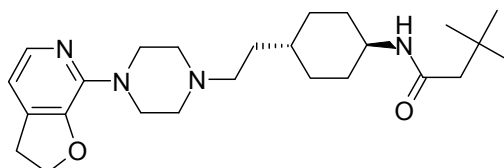
25 trans-(4-{2-[4-(2,3-dihidro-furo[2,3-c]piridin-7-il)-piperazin-1-il]-etil}-ciclohexil)-amida del ácido 3-metil-but-2-enoico



30 Se obtiene el compuesto epigrafiado, sólido blanco (92 mg, 89%), EM (ISP) $m/z = 413,5 [(M+H)^+]$, p.f. = 183,5°C, con arreglo al método general del ejemplo 6 a partir del triclohidrato de la trans-4-{2-[4-(2,3-dihidro-furo[2,3-c]piridin-7-il)-piperazin-1-il]-etil}-ciclohexilamina (compuesto intermedio B) (110 mg, 0,25 mmoles) y el ácido 3-metil-but-2-enoico.

Ejemplo 89

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



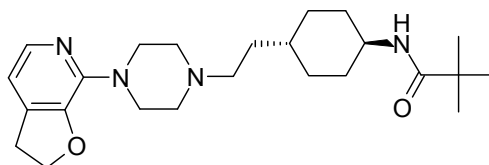
35

Se obtiene el compuesto epigrafiado, sólido blanco mate (98 mg, 92%), EM (ISP) $m/z = 429,4 [(M+H)^+]$, p.f. = 193°C, con arreglo al método general del ejemplo 6 a partir del triclorhidrato de la trans-4-{2-[4-(2,3-dihidro-furo[2,3-c]piridin-7-il)-piperazin-1-il]-etil}-ciclohexilamina (compuesto intermedio B) (110 mg, 0,25 mmoles) y el ácido 3,3-dimetil-butanoico.

5

Ejemplo 90

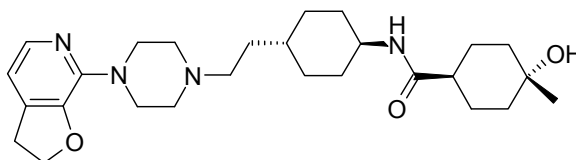
trans-N-(4-{2-[4-(2,3-dihidro-furo[2,3-c]piridin-7-il)-piperazin-1-il]-etil}-ciclohexil)-2,2-dimetil-propionamida



10 Se obtiene el compuesto epigrafiado, sólido blanco (78 mg, 75%), EM (ISP) $m/z = 415,5 [(M+H)^+]$, p.f. = 194,5°C, con arreglo al método general del ejemplo 6 a partir del triclorhidrato de la trans-4-{2-[4-(2,3-dihidro-furo[2,3-c]piridin-7-il)-piperazin-1-il]-etil}-ciclohexilamina (compuesto intermedio B) (110 mg, 0,25 mmoles) y el ácido 2,2-dimetil-propiónico.

Ejemplo 91

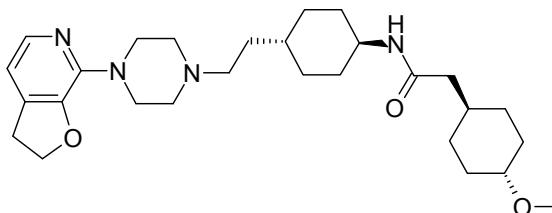
15 trans-(4-{2-[4-(2,3-dihidro-furo[2,3-c]piridin-7-il)-piperazin-1-il]-etil}-ciclohexil)-amida del ácido trans-4-hidroxi-4-metil-ciclohexanocarboxílico



20 Se obtiene el compuesto epigrafiado, sólido blanco mate (42 mg, 36%), EM (ISP) $m/z = 471,4 [(M+H)^+]$, p.f. = 172,5°C, con arreglo al método general del ejemplo 6 a partir del triclorhidrato de la trans-4-{2-[4-(2,3-dihidro-furo[2,3-c]piridin-7-il)-piperazin-1-il]-etil}-ciclohexilamina (compuesto intermedio B) (110 mg, 0,25 mmoles) y el ácido trans-4-hidroxi-4-metil-ciclohexanocarboxílico.

Ejemplo 92

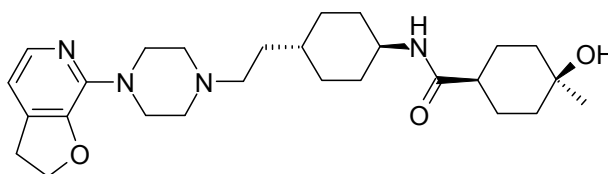
25 trans-N-(4-{2-[4-(2,3-dihidro-furo[2,3-c]piridin-7-il)-piperazin-1-il]-etil}-ciclohexil)-trans-2-(4-metoxi-ciclohexil)-acetamida



30 Se obtiene el compuesto epigrafiado, sólido blanco (106 mg, 88%), EM (ISP) $m/z = 485,5 [(M+H)^+]$, p.f. = 188,5°C, con arreglo al método general del ejemplo 6 a partir del triclorhidrato de la trans-4-{2-[4-(2,3-dihidro-furo[2,3-c]piridin-7-il)-piperazin-1-il]-etil}-ciclohexilamina (compuesto intermedio B) (110 mg, 0,25 mmoles) y el ácido trans-2-(4-metoxi-ciclohexil)-acético.

Ejemplo 93

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

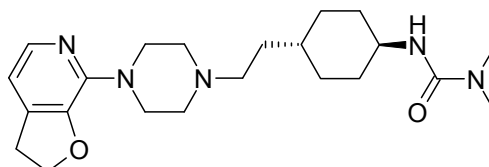


Se obtiene el compuesto epigrafiado, sólido blanco (78 mg, 66%), EM (ISP) $m/z = 471,4 [(M+H)^+]$, p.f. = 219°C, con arreglo al método general del ejemplo 6 a partir del triclorhidrato de la trans-4-{2-[4-(2,3-dihidro-furo[2,3-c]piridin-7-il)-piperazin-1-il]-etil}-ciclohexilamina (compuesto intermedio B) (110 mg, 0,25 mmoles) y el ácido cis-4-hidroxi-4-metil-ciclohexanocarboxílico.

5

Ejemplo 94

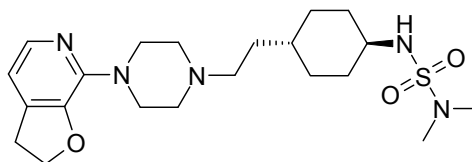
trans-3-(4-{2-[4-(2,3-dihidro-furo[2,3-c]piridin-7-il)-piperazin-1-il]-etil}-ciclohexil)-1,1-dimetil-urea



10 Se obtiene el compuesto epigrafiado, sólido blanco (81 mg, 81%), EM (ISP) $m/z = 402,5 [(M+H)^+]$, p.f. = 217,5°C, con arreglo al método general del ejemplo 26 a partir del triclorhidrato de la trans-4-{2-[4-(2,3-dihidro-furo[2,3-c]piridin-7-il)-piperazin-1-il]-etil}-ciclohexilamina (compuesto intermedio B) (110 mg, 0,25 mmoles) y el cloruro del ácido dimetilcarbámico.

15 Ejemplo 95

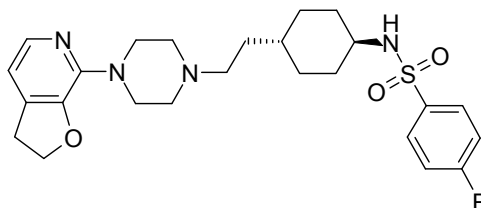
N'-(trans-4-{2-[4-(2,3-dihidro-furo[2,3-c]piridin-7-il)-piperazin-1-il]-etil}ciclohexil)-N,N-dimetilsulfamida



20 Se obtiene el compuesto epigrafiado, sólido blanco (28 mg, 26%), EM (ISP) $m/z = 438,3 [(M+H)^+]$, p.f. = 128°C, con arreglo al método general del ejemplo 26 a partir del triclorhidrato de la trans-4-{2-[4-(2,3-dihidro-furo[2,3-c]piridin-7-il)-piperazin-1-il]-etil}-ciclohexilamina (compuesto intermedio B) (110 mg, 0,25 mmoles) y el cloruro de dimetilsulfamoilo.

Ejemplo 96

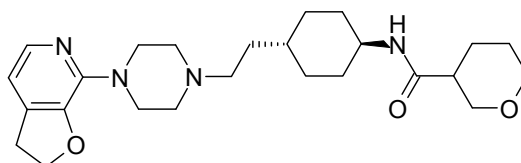
25 trans-N-(4-{2-[4-(2,3-dihidro-furo[2,3-c]piridin-7-il)-piperazin-1-il]-etil}-ciclohexil)-4-fluor-bencenosulfonamida



30 Se obtiene el compuesto epigrafiado, sólido blanco (119 mg, 97%), EM (ISP) $m/z = 489,3 [(M+H)^+]$, p.f. = 148°C, con arreglo al método general del ejemplo 26 a partir del triclorhidrato de la trans-4-{2-[4-(2,3-dihidro-furo[2,3-c]piridin-7-il)-piperazin-1-il]-etil}-ciclohexilamina (compuesto intermedio B) (110 mg, 0,25 mmoles) y el cloruro de 4-fluor-bencenosulfonilo.

Ejemplo 97

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

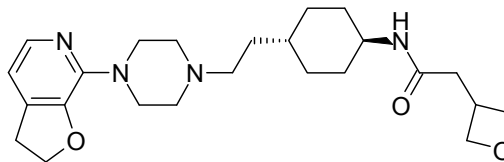


Se obtiene el compuesto epigrafiado, sólido blanco (99 mg, 90%), EM (ISP) $m/z = 443,5 [(M+H)^+]$, p.f. = 203°C, con arreglo al método general del ejemplo 6 a partir del triclorhidrato de la trans-4-{2-[4-(2,3-dihidro-furo[2,3-c]piridin-7-il)-

piperazin-1-il]-etil}-ciclohexilamina (compuesto intermedio B) (110 mg, 0,25 mmoles) y el ácido (RS)-tetrahidropirano-3-carboxílico.

Ejemplo 98

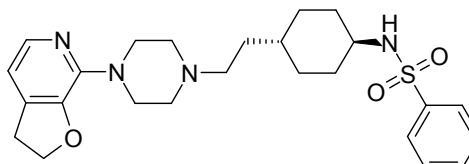
5 trans-N-(4-{2-[4-(2,3-dihidro-furo[2,3-c]piridin-7-il)-piperazin-1-il]-etil}-ciclohexil)-2-oxetan-3-il-acetamida



10 Se obtiene el compuesto epigrafiado, sólido blanco (91 mg, 85%), EM (ISP) $m/z = 429,3 [(M+H)^+]$, p.f. = 175°C, con arreglo al método general del ejemplo 5 a partir del triclóhidrato de la trans-4-{2-[4-(2,3-dihidro-furo[2,3-c]piridin-7-il)-piperazin-1-il]-etil}-ciclohexilamina (compuesto intermedio B) (110 mg, 0,25 mmoles) y el 2-oxetan-3-il-acetato de metilo.

Ejemplo 99

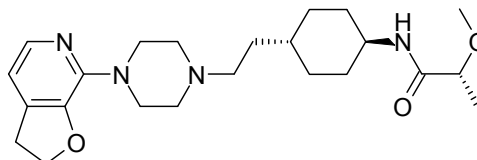
trans-N-(4-{2-[4-(2,3-dihidro-furo[2,3-c]piridin-7-il)-piperazin-1-il]-etil}-ciclohexil)-bencenosulfonamida



15 Se obtiene el compuesto epigrafiado, sólido blanco (106 mg, 90%), EM (ISP) $m/z = 471,4 [(M+H)^+]$, p.f. = 122,5°C, con arreglo al método general del ejemplo 26 a partir del triclóhidrato de la trans-4-{2-[4-(2,3-dihidro-furo[2,3-c]piridin-7-il)-piperazin-1-il]-etil}-ciclohexilamina (compuesto intermedio B) (110 mg, 0,25 mmoles) y el cloruro de bencenosulfonilo.

Ejemplo 100

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

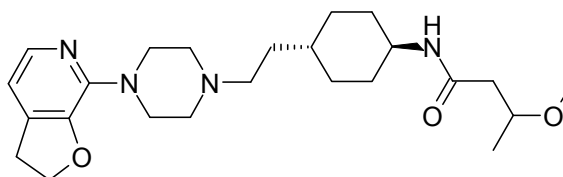


25 Se obtiene el compuesto epigrafiado, sólido blanco (69 mg, 66%), EM (ISP) $m/z = 417,4 [(M+H)^+]$, p.f. = 170,5°C, con arreglo al método general del ejemplo 6 a partir del triclóhidrato de la trans-4-{2-[4-(2,3-dihidro-furo[2,3-c]piridin-7-il)-piperazin-1-il]-etil}-ciclohexilamina (compuesto intermedio B) (110 mg, 0,25 mmoles) y el ácido (R)-2-metoxi-propanoico.

30

Ejemplo 101

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

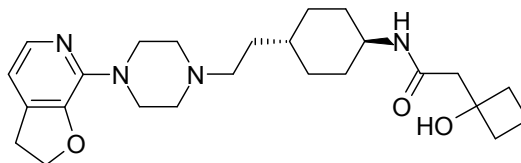


35 Se obtiene el compuesto epigrafiado, sólido blanco (84 mg, 78%), EM (ISP) $m/z = 431,5 [(M+H)^+]$, p.f. = 168,5°C, con arreglo al método general del ejemplo 6 a partir del triclóhidrato de la trans-4-{2-[4-(2,3-dihidro-furo[2,3-c]piridin-7-il)-piperazin-1-il]-etil}-ciclohexilamina (compuesto intermedio B) (110 mg, 0,25 mmoles) y el ácido (RS)-3-metoxi-butanoico.

40

Ejemplo 102

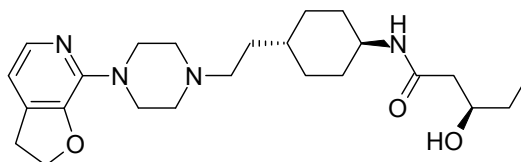
trans-N-(4-{2-[4-(2,3-dihidro-furo[2,3-c]piridin-7-il)-piperazin-1-il]-etil}-ciclohexil)-2-(1-hidroxi-ciclobutil)-acetamida



- 5 Se obtiene el compuesto epigrafiado, sólido blanco (62 mg, 56%), EM (ISP) $m/z = 443,5 [(M+H)^+]$, p.f. = 155°C, con arreglo al método general del ejemplo 5 a partir del triclorhidrato de la trans-4-{2-[4-(2,3-dihidro-furo[2,3-c]piridin-7-il)-piperazin-1-il]-etil}-ciclohexilamina (compuesto intermedio B) (110 mg, 0,25 mmoles) y el ácido 2-(1-hidroxi-ciclobutil)-acético.

Ejemplo 103

- 10 trans-4-{2-[4-(2,3-dihidro-furo[2,3-c]piridin-7-il)-piperazin-1-il]-etil}-ciclohexil)-amida del ácido (R)-3-hidroxi-pentanoico



- 15 Se obtiene el compuesto epigrafiado, sólido blanco (56 mg, 52%), EM (ISP) $m/z = 431,5 [(M+H)^+]$, p.f. = 146°C, con arreglo al método general del ejemplo 5 a partir del triclorhidrato de la trans-4-{2-[4-(2,3-dihidro-furo[2,3-c]piridin-7-il)-piperazin-1-il]-etil}-ciclohexilamina (compuesto intermedio B) (110 mg, 0,25 mmoles) y el ácido (R)-3-hidroxi-pentanoico.

Ensayo bioquímico

- 20 La capacidad de los compuestos para fijarse sobre los receptores de la 5-HT_{2A}, D₃ y D₂ se determina realizando un ensayo de fijación de radioligando sobre receptores clonados que se expresan selectivamente en células HEK-293 EBNA.

Preparación de membrana

- 25 Se transfectan de modo transitorio las células HEK-293 EBNA con plásmidos de expresión que codifican a los receptores de la D₂ o D₃ humana o de la 5-HT_{2A} 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

- 40 Se descongelan a t.amb. partes alícuotas de las preparaciones de membrana, se suspenden de nuevo en el tampón de ensayo (D₂, D₃: 50 mM Tris-HCl, 120 mM NaCl, 5 mM MgCl₂, 1 mM EDTA, 5 mM KCl, 1,5 mM CaCl₂, pH = 7,4; 5-HT_{2A}: 50 mM Tris-HCl, 10 mM MgCl₂, 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 (D₂, D₃) y 15 µg de proteína/hoyo (5-HT_{2A}), respectivamente.
- 45 Se determina la afinidad de fijación (K_i) 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-[H³] para la D₂, 0,5 nM espiperona-[H³] para la D₃ y 1,1 nM de quetanserina-[H³] para la 5-HT_{2A}) 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% polietilenimina (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

5 Se calcula el valor promedio del CPM de cada duplicado de una concentración de compuesto competidor (y1), después se calcula el % de fijación específica con arreglo a la ecuación $((y1 - \text{no específica})/(\text{fijación total} - \text{no específica})) \times 100$. 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 IC₅₀, x es el log₁₀ 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 IC₅₀ (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_i) 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_d es la constante de disociación del radioligando en el receptor, determinada por la isoterma de saturación.

20 Los compuestos de la presente invención son moduladores duales selectivos de los receptores de la 5-HT_{2A} y de la D₃ 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_i para la 5-HT_{2A} de 0,1 nM a 1 μM y valores K_i para la D₃ de 0,1 nM a 1 μM. Se observa que los compuestos especiales de la fórmula (I) tienen valores K_i para la 5-HT_{2A} de 1 nM a 100 nM y valores K_i para la D₃ de 1 nM a 200 nM. Se observa que los compuestos más especiales de la fórmula (I) tienen valores K_i para la 5-HT_{2A} de 1 nM a 45 nM, más en particular de 1 nM a 25 nM y valores K_i para la D₃ de 1 nM a 45 nM y más en particular de 1 nM a 20 nM.

25 Se ha encontrado que los compuestos especiales de la fórmula (I) se fijan más selectivamente sobre receptores de la 5-HT_{2A} que sobre receptores de la D₂ 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 D₃ que sobre los receptores de la D₂ en un factor de 5 o más, más en especial de 10 o más, de modo muy especial de 25 o más.

ej.	D ₂ K _i [nM]	D ₃ K _i [nM]	5-HT _{2A} K _i [nM]	ej.	D ₂ K _i [nM]	D ₃ K _i [nM]	5-HT _{2A} K _i [nM]
1	392	2,3	11,9	53	1112,9	23,1	70,2
2	229	1,9	9,2	54	2392	12,6	66,7
3	401	1,9	10,6	55	inactivo	51,5	78,7
4	739	14	9,6	56	1931	79,5	67,4
5	433	10	7,7	57	1763	42,7	50,6
6	471,6	4	58,2	58	711,8	13,9	32,9
7	354,3	13,1	15,6	59	1128	44,7	8,48
8	1478	7,49	48,9	60	347,6	7,32	23
9	990,9	5,14	67,5	61	487,8	26,1	48,6
10	684,2	6,44	18,8	62	1276	7,22	38,2
11	511,1	22,6	7,29	63	1925	22,1	35,3
12	1151,1	14,7	21,7	64	inactivo	4,43	54,4
13	1132	7,85	20,7	65	502,4	11,1	29,2
14	502	3,57	9,48	66	239,6	13,8	38
15	975,3	9,32	8,16	67	5053	47,2	93,3
16	1228,1	17,7	9,97	68	119,7	6	4,86
17	575,5	4,26	10,9	69	596,7	17,3	25,2
18	647,5	3,94	43,3	70	556,4	18,4	45,6
19	1218	8,9	29,7	71	269,7	7,61	19,1
20	1279,3	12,8	32,9	72	633	17,8	24,6
21	679,5	4,36	52,1	73	479,2	15	22,4
22	247,1	3,34	14,7	74	145,4	9,47	23,1
23	276,4	5,89	30,3	75	627,6	6,28	45,7
24	350,4	3,19	44,9	76	814,5	33,3	44,3
25	531,1	5,78	36,9	77	431,7	9,44	35,4
26	481	13,9	70,8	78	670,5	42,5	29,6
27	367,1	11,3	60,5	79	622,9	37,5	15,7
28	424,9	7,76	31,3	80	524,4	6,08	48,5
29	354,2	9,31	45,2	81	362	12,2	19
30	184,3	3,34	33,3	82	1138,8	72,8	20,4
31	136,8	2,19	29,7	83	713,8	17,3	48,9

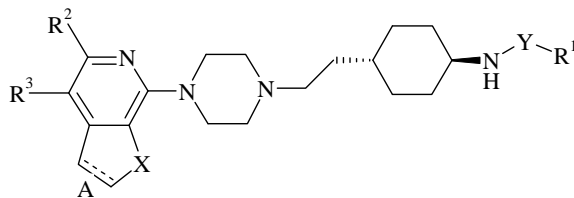
ES 2 533 063 T3

ej.	D ₂ K _i [nM]	D ₃ K _i [nM]	5-HT _{2A} K _i [nM]	ej.	D ₂ K _i [nM]	D ₃ K _i [nM]	5-HT _{2A} K _i [nM]
32	821,9	10,6	18,9	84	1405,5	14,2	111,8
33	275,7	4,29	44,2	85	616,2	9,89	60,2
34	172,2	7,43	28	86	434,1	7,33	38,8
35	383,7	8,28	36,1	87	939	6,64	73,6
36	101,9	7,49	32,3	88	201	9,4	59,5
37	265,1	7,25	34,8	89	434,6	15,1	58,8
38	2275,5	15,5	16,6	90	671,3	50,5	48,9
39	inactivo	6,22	21,9	91	481,3	18,6	32
40	1653,6	8,93	22,1	92	1747,4	12,2	53,3
41	2345,8	33,4	63,8	93	831,6	38,4	30,7
42	879,5	15,5	44,4	94	428,9	82	134,7
43	3714,9	2,68	41,2	95	640,9	10,8	31,1
44	793,3	16,8	9,91	96	200,1	5,27	204
45	731,2	10,1	50,1	97	604,5	23,1	27,8
46	904,5	14	49,6	98	419,5	4,88	31,6
47	942,6	15	89	99	232,8	6	151,4
48	1089,7	18,2	56,8	100	714,3	30,9	22,9
49	723,5	10,4	82,3	101	633	8,85	55,5
50	551,3	29,5	45,7	102	477,8	11,8	50,6
51	725,6	10,4	50,3	103	874,3	20,1	112,7
52	947,6	13,4	44				

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

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)₂-;

A es un enlace sencillo o doble enlace,

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

10 R¹ es hidrógeno, alquilo C₁₋₇, haloalquilo C₁₋₇, alqueniilo C₂₋₇, alquinilo C₂₋₇, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo, arilo fusionado con heterocicloalquilo, heteroarilo o -N(R⁶)₂;

dichos alquilo C₁₋₇, haloalquilo C₁₋₇, alqueniilo C₂₋₇ y alquinilo C₂₋₇ están opcionalmente sustituidos de una a tres veces por R⁴ independientes; y

15 dichos cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo, arilo fusionado con heterocicloalquilo y heteroarilo están opcionalmente sustituidos de una a tres veces por R⁵ independientes;

R², R³ son con independencia hidrógeno, halógeno, alquilo C₁₋₇, haloalquilo C₁₋₇, hidroxilo, alcoxi C₁₋₇ o haloalcoxi C₁₋₇;

R⁴ es ciano, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo, arilo fusionado con heterocicloalquilo, heteroarilo, -C(O)N(R⁶)₂, -

N(R⁶)₂, -NH(CO)-alquilo C₁₋₇, hidroxilo, alcoxi C₁₋₇, haloalcoxi C₁₋₇, oxo o -S(O)₂R⁷, dichos ciclo-alquilo,

heterocicloalquilo, arilo, arilo fusionado con heterocicloalquilo y heteroarilo están opcionalmente

20 sustituidos de una a tres veces por R⁵ independientes;

R⁵ es halógeno, ciano, alquilo C₁₋₇, haloalquilo C₁₋₇, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo, heteroarilo, -C(O)N(R⁶)₂, -

N(R⁶)₂, -NH(CO)-alquilo C₁₋₇, hidroxilo, alcoxi C₁₋₇, haloalcoxi C₁₋₇, oxo o -S(O)₂R⁷, dichos ciclo-alquilo,

heterocicloalquilo, arilo y heteroarilo están opcionalmente sustituidos de una a tres veces por

sustituyentes elegidos con independencia entre el grupo formado por halógeno, ciano, alquilo C₁₋₇,

25 haloalquilo C₁₋₇, hidroxilo, alcoxi y oxo;

R⁶ es hidrógeno o alquilo C₁₋₇;

R⁷ es hidrógeno, alquilo C₁₋₇ o arilo, dicho arilo está opcionalmente sustituido de una a tres veces por sustituyentes

elegidos con independencia entre el grupo formado por halógeno, ciano, alquilo C₁₋₇, haloalquilo C₁₋₇,

hidroxilo, alcoxi C₁₋₇, haloalcoxi C₁₋₇;

30 y sus sales y ésteres farmacéuticamente aceptables;

en donde el término "cicloalquilo" denota un radical hidrocarbúrico monocíclico o bicíclico saturado monovalente de 3 a 8 átomos de anillo;

en donde el término "heterocicloalquilo" denota un sistema de anillo mono- o bicíclico saturado o parcialmente insaturado monovalente de 4 a 9 átomos de carbono, que comprende 1, 2 o 3 heteroátomos de anillo elegidos entre

35 N, O y S, siendo los átomos de anillo restantes carbono;

en donde el término "arilo" denota un sistema de anillo mono- o bicíclico aromático monovalente que comprende 6 a 10 átomos de anillo de carbono; y

en donde el término "heteroarilo" denota un sistema de anillo mono- o bicíclico heterocíclico aromático monovalente de 5 a 12 átomos de anillo, que comprende 1, 2, 3 o 4 heteroátomos elegidos entre N, O y S, siendo los átomos de

40 anillo restantes carbono.

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

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

45

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

5. Compuestos según una cualquiera de las reivindicaciones 1 - 4, en los que Y es -C(O)-.

50 6. Compuestos según una cualquiera de las reivindicaciones 1 - 5, en los que R¹ es hidrógeno, alquilo C₁₋₇, haloalquilo C₁₋₇, alqueniilo C₂₋₇, alquinilo C₂₋₇, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo, arilo fusionado con heterocicloalquilo, heteroarilo o -N(R⁶)₂; dichos alquilo C₁₋₇ y haloalquilo C₁₋₇ están opcionalmente sustituidos de una a tres veces por R⁴ independientes; y dichos cicloalquilo, arilo y heteroarilo están opcionalmente sustituidos de una a tres veces por R⁵ independientes, dichos R⁴ y R⁵ tienen los significados definidos en la reivindicación 1, y en donde los términos cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo y heteroarilo tienen el significado definido en la reivindicación 1.

55

7. Compuestos según una cualquiera de las reivindicaciones 1 - 6, en los que R² es hidrógeno.

8. Compuestos según una cualquiera de las reivindicaciones 1 - 7, en los que R³ es hidrógeno.
9. Compuestos según una cualquiera de las reivindicaciones 1 - 8, en los que R⁴ es ciano, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo fusionado con heterocicloalquilo, heteroarilo, hidroxilo, alcoxi C₁₋₇, -C(O)N(metil)₂ o -S(O)₂R⁷, dichos cicloalquilo y heteroarilo están opcionalmente sustituidos de una a tres veces por R⁵ independientes, dicho R⁵ tiene el significado definido en la reivindicación 1, en donde los términos cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo y heteroarilo tienen el significado definido en la reivindicación 1.
10. Compuestos según una cualquiera de las reivindicaciones 1 - 9, en los que R⁵ es halógeno, ciano, alquilo C₁₋₇, haloalquilo C₁₋₇, heterocicloalquilo, arilo, heteroarilo, hidroxilo, alcoxi C₁₋₇ o -S(O)₂R⁷, dichos heterocicloalquilo y heteroarilo están opcionalmente sustituidos de una a tres veces por sustituyentes elegidos con independencia entre el grupo formado por alquilo C₁₋₇ y oxo y en donde los términos heterocicloalquilo, arilo y heteroarilo tienen el significado definido en la reivindicación 1.
11. Compuestos según una cualquiera de las reivindicaciones 1 - 10, en los que R⁶ es alquilo C₁₋₇.
12. Compuestos según una cualquiera de las reivindicaciones 1 - 11, en los que R⁷ es alquilo C₁₋₇.
13. Compuestos según una cualquiera de las reivindicaciones 1 - 12, elegidos entre el grupo formado por:
- N-{trans-4-[2-(4-tieno[2,3-c]piridin-7-il-piperazin-1-il)-etil]-ciclohexil}-acetamida;
N-{trans-4-[2-(4-tieno[2,3-c]piridin-7-il-piperazin-1-il)-etil]-ciclohexil}-propionamida;
3-metoxi-N-(trans-4-[2-(4-tieno[2,3-c]piridin-7-il-piperazin-1-il)-etil]-ciclohexil)-propionamida;
2-(trans-4-metoxi-ciclohexil)-N-(trans-4-[2-(4-tieno[2,3-c]piridin-7-il-piperazin-1-il)-etil]-ciclohexil)-acetamida;
2-(trans-3-metoxi-ciclopentil)-N-(trans-4-[2-(4-tieno[2,3-c]piridin-7-il-piperazin-1-il)-etil]-ciclohexil)-acetamida;
trans-N-(4-{2-[4-(2,3-dihidro-furo[2,3-c]piridin-7-il)-piperazin-1-il]-etil}-ciclohexil)-acetamida;
(4-{2-[4-(2,3-dihidro-furo[2,3-c]piridin-7-il)-piperazin-1-il]-etil}-ciclohexil)-amida del ácido trans-tetrahidro-pirano-4-carboxílico;
trans-N-(4-{2-[4-(2,3-dihidro-furo[2,3-c]piridin-7-il)-piperazin-1-il]-etil}-ciclohexil)-2-(tetrahidro-pirano-4-il)-acetamida;
trans-N-(4-{2-[4-(2,3-dihidro-furo[2,3-c]piridin-7-il)-piperazin-1-il]-etil}-ciclohexil)-3-metoxi-propionamida;
trans-N-(4-{2-[4-(2,3-dihidro-furo[2,3-c]piridin-7-il)-piperazin-1-il]-etil}-ciclohexil)-acetamida;
trans-(4-{2-[4-(2,3-dihidro-furo[2,3-c]piridin-7-il)-piperazin-1-il]-etil}-ciclohexil)-amida del ácido tetrahidro-pirano-4-carboxílico;
trans-N-(4-{2-[4-(2,3-dihidro-furo[2,3-c]piridin-7-il)-piperazin-1-il]-etil}-ciclohexil)-2-(tetrahidro-pirano-4-il)-acetamida;
trans-N-(4-{2-[4-(2,3-dihidro-furo[2,3-c]piridin-7-il)-piperazin-1-il]-etil}-ciclohexil)-3-metoxi-propionamida;
trans-N-(4-{2-[4-(2,3-dihidro-furo[2,3-c]piridin-7-il)-piperazin-1-il]-etil}-ciclohexil)-propionamida;
trans-2-rac-[1,4]dioxan-2-il-N-(4-{2-[4-(2,3-dihidro-furo[2,3-c]piridin-7-il)-piperazin-1-il]-etil}-ciclohexil)-acetamida;
trans-N-(4-{2-[4-(2,3-dihidro-furo[2,3-c]piridin-7-il)-piperazin-1-il]-etil}-ciclohexil)-2-metoxi-acetamida;
trans-N-(4-{2-[4-(2,3-dihidro-furo[2,3-c]piridin-7-il)-piperazin-1-il]-etil}-ciclohexil)-2-metanosulfonyl-acetamida;
trans-N-(4-{2-[4-(2,3-dihidro-furo[2,3-c]piridin-7-il)-piperazin-1-il]-etil}-ciclohexil)-propionamida;
trans-N-(4-{2-[4-(2,3-dihidro-furo[2,3-c]piridin-7-il)-piperazin-1-il]-etil}-ciclohexil)-2-[1,4]dioxan-2-il-acetamida;
trans-N-(4-{2-[4-(2,3-dihidro-furo[2,3-c]piridin-7-il)-piperazin-1-il]-etil}-ciclohexil)-2-metoxi-acetamida;
trans-N-(4-{2-[4-(2,3-dihidro-furo[2,3-c]piridin-7-il)-piperazin-1-il]-etil}-ciclohexil)-2-metanosulfonyl-acetamida;
trans-N-(4-{2-[4-(2,3-dihidro-furo[2,3-c]piridin-7-il)-piperazin-1-il]-etil}-ciclohexil)-benzamida;
trans-(4-{2-[4-(2,3-dihidro-furo[2,3-c]piridin-7-il)-piperazin-1-il]-etil}-ciclohexil)-amida del ácido ciclobutanocarboxílico;
trans-N-(4-{2-[4-(2,3-dihidro-furo[2,3-c]piridin-7-il)-piperazin-1-il]-etil}-ciclohexil)-3-metil-butiramida;
trans-2-ciclobutil-N-(4-{2-[4-(2,3-dihidro-furo[2,3-c]piridin-7-il)-piperazin-1-il]-etil}-ciclohexil)-acetamida;
trans-N-(4-{2-[4-(2,3-dihidro-furo[2,3-c]piridin-7-il)-piperazin-1-il]-etil}-ciclohexil)-metanosulfonamida;
trans-(4-{2-[4-(2,3-dihidro-furo[2,3-c]piridin-7-il)-piperazin-1-il]-etil}-ciclohexil)-amida del ácido etanosulfónico;
trans-N-(4-{2-[4-(2,3-dihidro-furo[2,3-c]piridin-7-il)-piperazin-1-il]-etil}-ciclohexil)-2-hidroxil-acetamida;
trans-N-(4-{2-[4-(2,3-dihidro-furo[2,3-c]piridin-7-il)-piperazin-1-il]-etil}-ciclohexil)-2-rac-(tetrahidro-furano-2-il)-acetamida;
trans-2-ciclopropil-N-(4-{2-[4-(2,3-dihidro-furo[2,3-c]piridin-7-il)-piperazin-1-il]-etil}-ciclohexil)-acetamida;
trans-2-ciano-N-(4-{2-[4-(2,3-dihidro-furo[2,3-c]piridin-7-il)-piperazin-1-il]-etil}-ciclohexil)-acetamida;
trans-N-(4-{2-[4-(2,3-dihidro-furo[2,3-c]piridin-7-il)-piperazin-1-il]-etil}-ciclohexil)-2-(S)-[1,4]dioxan-2-il-acetamida;
trans-N-(4-{2-[4-(2,3-dihidro-furo[2,3-c]piridin-7-il)-piperazin-1-il]-etil}-ciclohexil)-3,3,3-trifluor-propionamida;
trans-(4-{2-[4-(2,3-dihidro-furo[2,3-c]piridin-7-il)-piperazin-1-il]-etil}-ciclohexil)-amida del ácido tetrahidro-furano-3-carboxílico;
trans-N-(4-{2-[4-(2,3-dihidro-furo[2,3-c]piridin-7-il)-piperazin-1-il]-etil}-ciclohexil)-2-(R)-[1,4]dioxan-2-il-acetamida;
(4-{2-[4-(2,3-dihidro-furo[2,3-c]piridin-7-il)-piperazin-1-il]-etil}-ciclohexil)-amida del ácido trans-ciclopropano-carboxílico;
trans-N-(4-{2-[4-(2,3-dihidro-furo[2,3-c]piridin-7-il)-piperazin-1-il]-etil}-ciclohexil)-isobutiramida;
trans-N-(4-{2-[4-(2,3-dihidro-furo[2,3-c]piridin-7-il)-piperazin-1-il]-etil}-ciclohexil)-4-morfolin-4-il-benzamida;
trans-(4-{2-[4-(2,3-dihidro-furo[2,3-c]piridin-7-il)-piperazin-1-il]-etil}-ciclohexil)-amida del ácido quinolina-4-carboxílico;
trans-N-(4-{2-[4-(2,3-dihidro-furo[2,3-c]piridin-7-il)-piperazin-1-il]-etil}-ciclohexil)-4-fluor-benzamida;
trans-N-(4-{2-[4-(2,3-dihidro-furo[2,3-c]piridin-7-il)-piperazin-1-il]-etil}-ciclohexil)-N',N'-dimetil-succinamida;
(4-{2-[4-(2,3-dihidro-furo[2,3-c]piridin-7-il)-piperazin-1-il]-etil}-ciclohexil)-amida del ácido trans-4-metil-pentanico;
trans-N-(4-{2-[4-(2,3-dihidro-furo[2,3-c]piridin-7-il)-piperazin-1-il]-etil}-ciclohexil)-2-(3-metil-isoxazol-5-il)-acetamida;

- trans-(4-{2-[4-(2,3-dihidro-furo[2,3-c]piridin-7-il)]-piperazin-1-il]-etil}-ciclohexil)-amida del ácido 1-hidroxi-ciclopropanocarboxílico;
- trans-N-(4-{2-[4-(2,3-dihidro-furo[2,3-c]piridin-7-il)]-piperazin-1-il]-etil}-ciclohexil)-butiramida;
- 5 trans-N-(4-{2-[4-(2,3-dihidro-furo[2,3-c]piridin-7-il)]-piperazin-1-il]-etil}-ciclohexil)-3-hidroxi-3-metil-butiramida;
- trans-(R)-N-(4-{2-[4-(2,3-dihidro-furo[2,3-c]piridin-7-il)]-piperazin-1-il]-etil}-ciclohexil)-4,4,4-trifluor-3-hidroxi-butiramida;
- (4-{2-[4-(2,3-dihidro-furo[2,3-c]piridin-7-il)]-piperazin-1-il]-etil}-ciclohexil)-amida del ácido trans-(S)-3-hidroxi-pentanoico;
- trans-N-(4-{2-[4-(2,3-dihidro-furo[2,3-c]piridin-7-il)]-piperazin-1-il]-etil}-ciclohexil)-3-hidroxi-propionamida;
- 10 trans-N-(4-{2-[4-(2,3-dihidro-furo[2,3-c]piridin-7-il)]-piperazin-1-il]-etil}-ciclohexil)-2,2,2-trifluor-acetamida;
- trans-(4-{2-[4-(2,3-dihidro-furo[2,3-c]piridin-7-il)]-piperazin-1-il]-etil}-ciclohexil)-amida del ácido pentanoico;
- trans-N-(4-{2-[4-(2,3-dihidro-furo[2,3-c]piridin-7-il)]-piperazin-1-il]-etil}-ciclohexil)-2-((1S,3S)-3-metoxi-ciclo-pentil)-acetamida;
- trans-N-(4-{2-[4-(2,3-dihidro-furo[2,3-c]piridin-7-il)]-piperazin-1-il]-etil}-ciclohexil)-formamida;
- trans-4-cloro-N-(4-{2-[4-(2,3-dihidro-furo[2,3-c]piridin-7-il)]-piperazin-1-il]-etil}-ciclohexil)-benzamida;
- 15 trans-N-(4-{2-[4-(2,3-dihidro-furo[2,3-c]piridin-7-il)]-piperazin-1-il]-etil}-ciclohexil)-4-trifluormetil-benzamida;
- trans-4-tert-butil-N-(4-{2-[4-(2,3-dihidro-furo[2,3-c]piridin-7-il)]-piperazin-1-il]-etil}-ciclohexil)-benzamida;
- trans-N-(4-{2-[4-(2,3-dihidro-furo[2,3-c]piridin-7-il)]-piperazin-1-il]-etil}-ciclohexil)-4-piperidin-1-il-benzamida;
- trans-N-(4-{2-[4-(2,3-dihidro-furo[2,3-c]piridin-7-il)]-piperazin-1-il]-etil}-ciclohexil)-(RS)-3,3,3-trifluor-2-hidroxi-propionamida;
- 20 trans-N-(4-{2-[4-(2,3-dihidro-furo[2,3-c]piridin-7-il)]-piperazin-1-il]-etil}-ciclohexil)-2-hidroxi-2-metil-propionamida;
- trans-(4-{2-[4-(2,3-dihidro-furo[2,3-c]piridin-7-il)]-piperazin-1-il]-etil}-ciclohexil)-amida del ácido benzo[1,3]dioxol-5-carboxílico;
- trans-(4-{2-[4-(2,3-dihidro-furo[2,3-c]piridin-7-il)]-piperazin-1-il]-etil}-ciclohexil)-amida del ácido 3-metil-isoxazol-5-carboxílico;
- 25 trans-N-(4-{2-[4-(2,3-dihidro-furo[2,3-c]piridin-7-il)]-piperazin-1-il]-etil}-ciclohexil)-3,3-dimetoxi-propionamida;
- trans-N-(4-{2-[4-(2,3-dihidro-furo[2,3-c]piridin-7-il)]-piperazin-1-il]-etil}-ciclohexil)-4,4-dimetoxi-butiramida;
- trans-N-(4-{2-[4-(2,3-dihidro-furo[2,3-c]piridin-7-il)]-piperazin-1-il]-etil}-ciclohexil)-3-(5-metil-[1,2,4]oxadi-azol-3-il)-benzamida;
- trans-N-(4-{2-[4-(2,3-dihidro-furo[2,3-c]piridin-7-il)]-piperazin-1-il]-etil}-ciclohexil)-4-pirazol-1-il-benzamida;
- 30 trans-N-(4-{2-[4-(2,3-dihidro-furo[2,3-c]piridin-7-il)]-piperazin-1-il]-etil}-ciclohexil)-4-pirrol-1-il-benzamida;
- trans-2,4-dicloro-N-(4-{2-[4-(2,3-dihidro-furo[2,3-c]piridin-7-il)]-piperazin-1-il]-etil}-ciclohexil)-benzamida;
- trans-N-(4-{2-[4-(2,3-dihidro-furo[2,3-c]piridin-7-il)]-piperazin-1-il]-etil}-ciclohexil)-4-(4-metil-piperazin-1-il)-benzamida;
- trans-N-(4-{2-[4-(2,3-dihidro-furo[2,3-c]piridin-7-il)]-piperazin-1-il]-etil}-ciclohexil)-6-metil-nicotinamida;
- 35 trans-(4-{2-[4-(2,3-dihidro-furo[2,3-c]piridin-7-il)]-piperazin-1-il]-etil}-ciclohexil)-amida del ácido bifeniil-4-carboxílico;
- trans-N-(4-{2-[4-(2,3-dihidro-furo[2,3-c]piridin-7-il)]-piperazin-1-il]-etil}-ciclohexil)-4-piridin-3-il-benzamida;
- trans-4-ciano-N-(4-{2-[4-(2,3-dihidro-furo[2,3-c]piridin-7-il)]-piperazin-1-il]-etil}-ciclohexil)-benzamida;
- trans-N-(4-{2-[4-(2,3-dihidro-furo[2,3-c]piridin-7-il)]-piperazin-1-il]-etil}-ciclohexil)-6-morfolin-4-il-nicotinamida;
- trans-N-(4-{2-[4-(2,3-dihidro-furo[2,3-c]piridin-7-il)]-piperazin-1-il]-etil}-ciclohexil)-4-(1,1-dioxo-1λ6-tiomorfolin-4-il)-benzamida;
- 40 trans-2-benzo[d]isoxazol-3-il-N-(4-{2-[4-(2,3-dihidro-furo[2,3-c]piridin-7-il)]-piperazin-1-il]-etil}-ciclohexil)-acetamida;
- trans-4-tert-butoxi-N-(4-{2-[4-(2,3-dihidro-furo[2,3-c]piridin-7-il)]-piperazin-1-il]-etil}-ciclohexil)-benzamida;
- trans-(4-{2-[4-(2,3-dihidro-furo[2,3-c]piridin-7-il)]-piperazin-1-il]-etil}-ciclohexil)-amida del ácido quinolina-6-carboxílico;
- trans-(4-{2-[4-(2,3-dihidro-furo[2,3-c]piridin-7-il)]-piperazin-1-il]-etil}-ciclohexil)-amida del ácido 5-morfolin-4-il-pirazina-2-carboxílico;
- 45 trans-(4-{2-[4-(2,3-dihidro-furo[2,3-c]piridin-7-il)]-piperazin-1-il]-etil}-ciclohexil)-amida del ácido 1-hidroxi-ciclobutanocarboxílico;
- trans-2-benzo[1,3]dioxol-5-il-N-(4-{2-[4-(2,3-dihidro-furo[2,3-c]piridin-7-il)]-piperazin-1-il]-etil}-ciclohexil)-acetamida;
- trans-(4-{2-[4-(2,3-dihidro-furo[2,3-c]piridin-7-il)]-piperazin-1-il]-etil}-ciclohexil)-amida del ácido 5-metano-sulfonil-tiofeno-2-carboxílico;
- 50 trans-(4-{2-[4-(2,3-dihidro-furo[2,3-c]piridin-7-il)]-piperazin-1-il]-etil}-ciclohexil)-amida del ácido (RS)-tetrahidro-furano-2-carboxílico;
- trans-N-(4-{2-[4-(2,3-dihidro-furo[2,3-c]piridin-7-il)]-piperazin-1-il]-etil}-ciclohexil)-(RS)-2-metil-butiramida;
- trans-N-(4-{2-[4-(2,3-dihidro-furo[2,3-c]piridin-7-il)]-piperazin-1-il]-etil}-ciclohexil)-4,4,4-trifluor-butiramida;
- 55 trans-(4-{2-[4-(2,3-dihidro-furo[2,3-c]piridin-7-il)]-piperazin-1-il]-etil}-ciclohexil)-amida del ácido 2,2-difluor-ciclopropanocarboxílico;
- trans-(4-{2-[4-(2,3-dihidro-furo[2,3-c]piridin-7-il)]-piperazin-1-il]-etil}-ciclohexil)-amida del ácido but-2-inoico;
- trans-(4-{2-[4-(2,3-dihidro-furo[2,3-c]piridin-7-il)]-piperazin-1-il]-etil}-ciclohexil)-amida del ácido (E)-pent-3-enoico;
- trans-(4-{2-[4-(2,3-dihidro-furo[2,3-c]piridin-7-il)]-piperazin-1-il]-etil}-ciclohexil)-amida del ácido 3-metil-but-2-enoico;
- 60 trans-N-(4-{2-[4-(2,3-dihidro-furo[2,3-c]piridin-7-il)]-piperazin-1-il]-etil}-ciclohexil)-3,3-dimetil-butiramida;
- trans-N-(4-{2-[4-(2,3-dihidro-furo[2,3-c]piridin-7-il)]-piperazin-1-il]-etil}-ciclohexil)-2,2-dimetil-propionamida;
- trans-(4-{2-[4-(2,3-dihidro-furo[2,3-c]piridin-7-il)]-piperazin-1-il]-etil}-ciclohexil)-amida del ácido trans-4-hidroxi-4-metil-ciclohexanocarboxílico;
- trans-N-(4-{2-[4-(2,3-dihidro-furo[2,3-c]piridin-7-il)]-piperazin-1-il]-etil}-ciclohexil)-trans-2-(4-metoxi-ciclo-hexil)-acetamida;
- 65 trans-(4-{2-[4-(2,3-dihidro-furo[2,3-c]piridin-7-il)]-piperazin-1-il]-etil}-ciclohexil)-amida del ácido cis-4-hidroxi-4-metil-ciclohexanocarboxílico;

- trans-3-(4-{2-[4-(2,3-dihidro-furo[2,3-c]piridin-7-il)-piperazin-1-il]-etil}-ciclohexil)-1,1-dimetil-urea;
 N'-(trans-4-{2-[4-(2,3-dihidro-furo[2,3-c]piridin-7-il)-piperazin-1-il]-etil}ciclohexil)-N,N-dimetilsulfamida;
 trans-N-(4-{2-[4-(2,3-dihidro-furo[2,3-c]piridin-7-il)-piperazin-1-il]-etil}-ciclohexil)-4-fluor-bencenosulfonamida;
 trans-(4-{2-[4-(2,3-dihidro-furo[2,3-c]piridin-7-il)-piperazin-1-il]-etil}-ciclohexil)-amida del ácido (RS)-tetrahidro-pirano-
 5 3-carboxílico;
 trans-N-(4-{2-[4-(2,3-dihidro-furo[2,3-c]piridin-7-il)-piperazin-1-il]-etil}-ciclohexil)-2-oxetan-3-il-acetamida;
 trans-N-(4-{2-[4-(2,3-dihidro-furo[2,3-c]piridin-7-il)-piperazin-1-il]-etil}-ciclohexil)-bencenosulfonamida;
 trans-(R)-N-(4-{2-[4-(2,3-dihidro-furo[2,3-c]piridin-7-il)-piperazin-1-il]-etil}-ciclohexil)-2-metoxi-propionamida;
 trans-N-(4-{2-[4-(2,3-dihidro-furo[2,3-c]piridin-7-il)-piperazin-1-il]-etil}-ciclohexil)-(RS)-3-metoxi-butiramida;
 10 trans-N-(4-{2-[4-(2,3-dihidro-furo[2,3-c]piridin-7-il)-piperazin-1-il]-etil}-ciclohexil)-2-(1-hidroxi-ciclobutil)-acetamida;
 trans-(4-{2-[4-(2,3-dihidro-furo[2,3-c]piridin-7-il)-piperazin-1-il]-etil}-ciclohexil)-amida del ácido (R)-3-hidroxi-
 pentanoico; y
 sus sales y ésteres farmacéuticamente aceptables.
- 15 14. Compuestos según una cualquiera de las reivindicaciones 1-13, elegidos entre el grupo formado por:
 N-{trans-4-[2-(4-tieno[2,3-c]piridin-7-il)-piperazin-1-il]-etil}-ciclohexil}-acetamida;
 N-{trans-4-[2-(4-tieno[2,3-c]piridin-7-il)-piperazin-1-il]-etil}-ciclohexil}-propionamida;
 3-metoxi-N-{trans-4-[2-(4-tieno[2,3-c]piridin-7-il)-piperazin-1-il]-etil}-ciclohexil}-propionamida;
 2-(trans-4-metoxi-ciclohexil)-N-{trans-4-[2-(4-tieno[2,3-c]piridin-7-il)-piperazin-1-il]-etil}-ciclohexil}-acetamida;
 20 2-(trans-3-metoxi-ciclohexil)-N-{trans-4-[2-(4-tieno[2,3-c]piridin-7-il)-piperazin-1-il]-etil}-ciclohexil}-acetamida;
 trans-N-(4-{2-[4-(2,3-dihidro-furo[2,3-c]piridin-7-il)-piperazin-1-il]-etil}-ciclohexil)-acetamida;
 trans-N-(4-{2-[4-(2,3-dihidro-furo[2,3-c]piridin-7-il)-piperazin-1-il]-etil}-ciclohexil)-2-(tetrahidro-pirano-4-il)-acetamida;
 trans-N-(4-{2-[4-(2,3-dihidro-furo[2,3-c]piridin-7-il)-piperazin-1-il]-etil}-ciclohexil)-3-metoxi-propionamida;
 trans-N-(4-{2-[4-(2,3-dihidro-furo[2,3-c]piridin-7-il)-piperazin-1-il]-etil}-ciclohexil)-propionamida;
 25 trans-2-rac-[1,4]dioxan-2-il-N-(4-{2-[4-(2,3-dihidro-furo[2,3-c]piridin-7-il)-piperazin-1-il]-etil}-ciclohexil)-acetamida;
 trans-N-(4-{2-[4-(2,3-dihidro-furo[2,3-c]piridin-7-il)-piperazin-1-il]-etil}-ciclohexil)-2-metoxi-acetamida;
 trans-N-(4-{2-[4-(2,3-dihidro-furo[2,3-c]piridin-7-il)-piperazin-1-il]-etil}-ciclohexil)-2-metanosulfonil-acetamida;
 trans-N-(4-{2-[4-(2,3-dihidro-furo[2,3-c]piridin-7-il)-piperazin-1-il]-etil}-ciclohexil)-2-[1,4]dioxan-2-il-acetamida;
 trans-N-(4-{2-[4-(2,3-dihidro-furo[2,3-c]piridin-7-il)-piperazin-1-il]-etil}-ciclohexil)-2-(S)-[1,4]dioxan-2-il-acetamida;
 30 trans-N-(4-{2-[4-(2,3-dihidro-furo[2,3-c]piridin-7-il)-piperazin-1-il]-etil}-ciclohexil)-4-morfolin-4-il-benzamida;
 trans-(4-{2-[4-(2,3-dihidro-furo[2,3-c]piridin-7-il)-piperazin-1-il]-etil}-ciclohexil)-amida del ácido quinolina-4-carboxílico;
 trans-N-(4-{2-[4-(2,3-dihidro-furo[2,3-c]piridin-7-il)-piperazin-1-il]-etil}-ciclohexil)-4-fluor-benzamida;
 (4-{2-[4-(2,3-dihidro-furo[2,3-c]piridin-7-il)-piperazin-1-il]-etil}-ciclohexil)-amida del ácido trans-4-metil-pentanoico;
 trans-N-(4-{2-[4-(2,3-dihidro-furo[2,3-c]piridin-7-il)-piperazin-1-il]-etil}-ciclohexil)-2-(3-metil-isoxazol-5-il)-acetamida;
 35 trans-(4-{2-[4-(2,3-dihidro-furo[2,3-c]piridin-7-il)-piperazin-1-il]-etil}-ciclohexil)-amida del ácido 1-hidroxi-
 ciclopropanocarboxílico;
 trans-N-(4-{2-[4-(2,3-dihidro-furo[2,3-c]piridin-7-il)-piperazin-1-il]-etil}-ciclohexil)-2-((1S,3S)-3-metoxi-ciclo-pentil)-
 acetamida;
 trans-N-(4-{2-[4-(2,3-dihidro-furo[2,3-c]piridin-7-il)-piperazin-1-il]-etil}-ciclohexil)-2-hidroxi-2-metil-propionamida;
 40 trans-(4-{2-[4-(2,3-dihidro-furo[2,3-c]piridin-7-il)-piperazin-1-il]-etil}-ciclohexil)-amida del ácido benzo-[1,3]dioxol-5-
 carboxílico;
 trans-N-(4-{2-[4-(2,3-dihidro-furo[2,3-c]piridin-7-il)-piperazin-1-il]-etil}-ciclohexil)-3,3-dimetoxi-propionamida;
 trans-N-(4-{2-[4-(2,3-dihidro-furo[2,3-c]piridin-7-il)-piperazin-1-il]-etil}-ciclohexil)-4-(4-metil-piperazin-1-il)-benzamida;
 trans-N-(4-{2-[4-(2,3-dihidro-furo[2,3-c]piridin-7-il)-piperazin-1-il]-etil}-ciclohexil)-6-metil-nicotinamida;
 45 trans-4-ciano-N-(4-{2-[4-(2,3-dihidro-furo[2,3-c]piridin-7-il)-piperazin-1-il]-etil}-ciclohexil)-benzamida;
 trans-N-(4-{2-[4-(2,3-dihidro-furo[2,3-c]piridin-7-il)-piperazin-1-il]-etil}-ciclohexil)-6-morfolin-4-il-nicotinamida;
 trans-(4-{2-[4-(2,3-dihidro-furo[2,3-c]piridin-7-il)-piperazin-1-il]-etil}-ciclohexil)-amida del ácido 5-metano-sulfonil-
 tiofeno-2-carboxílico; y
 sus sales y ésteres farmacéuticamente aceptables.
- 50 15. Composiciones farmacéuticas que contienen un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 - 14 y
 un excipiente farmacéuticamente aceptable.
- 55 16. Compuestos según una cualquiera de las reivindicaciones 1 - 14 para el uso como sustancias terapéuticamente
 activas.
- 60 17. 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.