



19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 348 964**

51 Int. Cl.:

**C07D 495/04** (2006.01)

**A61K 31/4365** (2006.01)

**A61P 3/04** (2006.01)

**A61P 3/10** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **07857234 .4**

96 Fecha de presentación : **28.11.2007**

97 Número de publicación de la solicitud: **2102215**

97 Fecha de publicación de la solicitud: **23.09.2009**

54 Título: **4,5,6,7-tetrahidro-tieno(2,3-c)piridinas, como moduladores de H3.**

30 Prioridad: **08.12.2006 EP 06125715**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:  
**17.12.2010**

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:  
**17.12.2010**

73 Titular/es: **F. Hoffmann-La Roche AG.**  
**Grenzacherstrasse 124**  
**4070 Basel, CH**

72 Inventor/es: **Chen, Li;**  
**Roche, Olivier;**  
**Lai, Wayne Wen;**  
**Zheng, Deye y**  
**Nettekoven, Matthias**

74 Agente: **Isern Jara, Jorge**

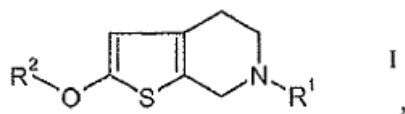
Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar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

4,5,6,7-tetrahidro-tieno[2,3-c]piridinas, como moduladores de H3.

Descripción

5 La presente invención, se refiere a nuevos compuestos de 4,5,6,7-tetrahidro-tieno[2,3-c), a su fabricación, a composiciones farmacéuticas que los contienen, y a su uso como medicamentos. Los compuestos activos de la presente invención, se de utilidad para el tratamiento de la obesidad  
10 y de otros trastornos.

De una forma particular, la invención, se refiere a compuestos de la fórmula general



15 en donde,

$R^1$ , se selecciona de entre el grupo consistente en

$-\text{CO}-R^3$ , en donde,

$R^3$ , se selecciona de entre el grupo consistente en

alquilo  $C_{1-7}$ ,

20 cicloalquil-  $C_{3-7}$ -alquilo  $C_{1-7}$ , en donde, el anillo cicloalquilo, puede encontrarse insustituido o sustituido con uno o dos grupos, independientemente seleccionados de entre alquilo  $C_{1-7}$ ; y fenilo, en donde, el anillo fenilo, puede encontrarse insustituido o sustituido con uno dos grupos,  
25 independientemente seleccionados de entre alquilo  $C_{1-7}$ , ciano, halógeno, halógeno-alquilo  $C_{1-7}$  y alcoxi  $C_{1-7}$ ,

$-\text{CO}-\text{NR}^4\text{R}^5$ , en donde,

$R^4$  y  $R^5$ , de una forma independiente el uno con respecto al otro, se seleccionan de entre el grupo consistente en hidrógeno, alquilo  $C_{1-7}$ , alcoxi  $C_{1-7}$ -alquilo  $C_{1-7}$ , fenilo insustituido o sustituido con uno dos grupos,  
5 independientemente seleccionados de entre alquilo  $C_{1-7}$ , halógeno, alcoxi  $C_{1-7}$ , y halógeno  $C_{1-7}$ -alquilo  $C_{1-7}$ , y fenil-alquilo  $C_{1-7}$ , en donde, fenilo, se encuentra insustituido o sustituido con uno o dos grupos independientemente seleccionados entre alquilo  $C_{1-7}$ , halógeno, alcoxi  $C_{1-7}$  y  
10 halógeno-alquilo  $C_{1-7}$ ,

ó  $R^4$  y  $R^5$ , conjuntamente con el átomo de nitrógeno al cual se encuentran éstos unidos, forman un anillo heterocíclico de 4, 5, 6 ó 7 miembros, que contiene opcionalmente un heteroátomo adicional, seleccionado de entre  
15 nitrógeno, oxígeno ó azufre, un grupo sulfinilo ó un grupo sulfonilo, encontrándose, dicho anillo heterocíclico, insustituido o sustituido con uno o dos grupos independientemente seleccionados de entre alquilo  $C_{1-7}$ , halógeno, alcoxi  $C_{1-7}$  y fenilo, en donde, fenilo, se encuentra  
20 insustituido o sustituido con uno o dos grupos independientemente seleccionados entre alquilo  $C_{1-7}$ , halógeno y alcoxi  $C_{1-7}$ , y

$-SO_2-R^6$ , en donde,

$R^6$ , se selecciona de entre el grupo consistente en  
25 alquilo  $C_{1-7}$ , alcoxi  $C_{1-7}$ -alquilo  $C_{1-7}$ ,

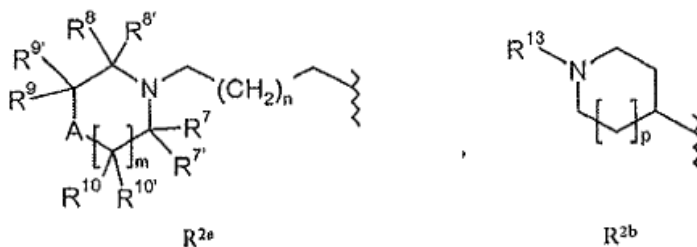
cicloalquil-alquilo  $C_{1-7}$ , en donde, el anillo cicloalquilo, puede encontrarse insustituido o sustituido con

uno o dos grupos, independientemente seleccionados de entre alquilo C<sub>1-7</sub>, halógeno y alcoxi C<sub>1-7</sub>, y

fenilo, en donde, el anillo fenilo, puede encontrarse insustituido o sustituido con uno o dos grupos, independientemente seleccionados entre alquilo C<sub>1-7</sub>, ciano, halógeno, halogeno-alquilo C<sub>1-7</sub> y alcoxi C<sub>1-7</sub>;

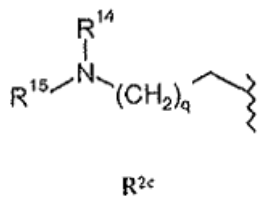
R<sup>2</sup>, es un grupos seleccionado entre

10



15

Y



en donde,

20

m, es 0, 1 ó 2;

n, es 0, 1 ó 2;

A, se selecciona de entre -CR<sup>11</sup>R<sup>11'</sup>-, O, S ó -NR<sup>12</sup>;

R<sup>7</sup>, R<sup>7'</sup>, R<sup>8</sup>, R<sup>8'</sup>, R<sup>9</sup>, R<sup>9'</sup>, R<sup>10</sup>, R<sup>10'</sup>, R<sup>11</sup> y R<sup>11'</sup>, de una forma independiente el uno con respecto al otro, son hidrógeno ó alquilo C<sub>1-7</sub>;

R<sup>12</sup>, es hidrógeno ó alquilo C<sub>1-7</sub>;

p, es 0, 1 ó 2;

R<sup>13</sup>, es alquilo C<sub>1-7</sub> ó cicloalquilo C<sub>3-7</sub>;

q, es 1, 2 ó 3; y

$R^{14}$  y  $R^{15}$ , de una forma independiente el uno con respecto al otro, son alquilo  $C_{1-7}$ ;

y sales de éstos, farmacéuticamente aceptables.

5 Los compuestos de la fórmula I, son antagonistas y / o antagonistas inversos del receptor de histamina 3 (receptor H3).

La histamina (2-(4-imidazol)etilamina), es uno de los neurotransmisores aminérgicos el cual se distribuye  
10 extensamente a través de la totalidad del cuerpo, como por ejemplo, el tracto gastrointestinal (Burks 1994 in Johnson L.R. ed., Physiology of the Gastrointestinal Tract, Raven Press, NY, pp. 211 - 242). La histamina, regula una variedad de eventos patofisiológicos, como la secreción de ácidos  
15 gástricos, la motilidad intestinal (Leurs et al., Br J. Pharmacol. 1991, 102, pp 179-185), respuestas vasomotoras, respuestas inflamatorias intestinales, y reacciones alérgicas (Raithel et al., Int. Arch. Allergy Immunol. 1995, 108, 127-133). En el cerebro de los mamíferos, la histamina, se  
20 sintetiza en los cuerpos celulares histaminérgicos, los cuales se encuentran, centralmente, en el núcleo tuberomamilar del hipotálamo basal posterior. Desde ahí, los cuerpos celulares, se proyectan a varias regiones del cerebro (Panula et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA 1984, 81, 2572-  
25 2576; Inagaki et al., J. Comp. Neurol 1988, 273, 283 - 300).

Según los conocimientos actuales, la histamina, media en sus acciones, en ambos, el sistema nervioso central (CNS)

y la periferia, a través de cuatro receptores de histamina distintos, los receptores de histamina H1, H2, H3 y H4.

Los receptores H3, se encuentran predominantemente localizados en el CNS. Como un auto-receptor, los receptores H3, inhiben, de una forma constitutiva, la síntesis y la secreción de la histamina, desde las neuronas histaminérgicas (Arrang et al., Nature 1983, 302, 832-837; Arrang et al., Neuroscience 1987, 23, 149-157). Como hetero-receptores, los receptores H3, modulan, también, la liberación de otros neurotransmisores, tales como la acetilcolina, la dopamina, la serotonina y la norepinefrina, entre otros, en ambos, el sistema nervioso central y en los órganos periféricos, tales como los pulmones, el sistema cardiovascular y el tracto gastrointestinal (Clapham & Kilpatrick, Br. J. Pharmacol. 1982, 107, 919- 923; Blandina et al. in The Histamine H3 Receptor (Leurs RL and Timmermann H eds, 1998, pp 27-40, Elsevier, Amsterdam, The Netherlands). Los receptores H3, son constitutivamente activos, significando que, incluso sin histamina exógena, el receptor, se activa tónicamente. En el caso de un receptor inhibitorio, tal como el receptor H3, esta actividad inherente, causa una inhibición tónica de la liberación de neurotransmisores. Así, por lo tanto, podría ser importante el hecho de que, un antagonista H3R, tuviera, también, actividad agonista inversa, a ambos efectos de histamina exógena inversa, en bloque, y para cambiar el receptor desde su forma (inhibitoria) constitutivamente activa, a un estado neutral.

La amplia distribución de los receptores H3, en el CNS de los mamíferos, indica el rol interpretativo fisiológico de este receptor. Así, por lo tanto, se ha propuesto el potencial terapéutico, como objetivo, de un nuevo desarrollo  
5 de un fármaco, en varias indicaciones.

La administración de ligandos de H3R - como antagonistas, antagonistas inversos, agonistas o agonistas parciales, puede influenciar los niveles de histamina o la secreción de neurotransmisores, en el cerebro, y en la  
10 periferia y, así, de este modo, puede ser de utilidad en el tratamiento de varios trastornos. Tales tipos de trastornos, incluyen a la obesidad (Masaki et al; Endocrinol. 2003, 144, 2741-2748; Hancock et al., European J. of Pharmacol. 2004, 487, 183-197), trastornos cardiovasculares, tales como el  
15 infarto de miocardio agudo, la demencia y los trastornos cognitivos, tales como el trastorno de hiperactividad del déficit de atención (ADHD) y la enfermedad de Alzheimer, trastornos neurológicos, tales como la esquizofrenia, la depresión, la epilepsia, la enfermedad de Parkinson, ataques  
20 o convulsiones, trastornos del sueño, narcolepsia, dolor, trastornos gastrointestinales, disfunción vestibular, tales como Morbus Menier, abuso de drogas, y cinetosis o enfermedad del movimiento (Timmermann, J. Med. Chem. 1990, 33, 4-11).

Existe por lo tanto una necesidad, en cuanto al hecho  
25 de proporcionar antagonistas de receptores H3, selectivos, y de actuación directa, y respectivamente, de agonistas inversos de receptores H3, selectivos y de actuación directa. Tale tipos de antagonistas / agonistas inversos, son de

utilidad como sustancias terapéuticamente activas, particularmente, en el tratamiento y / o la prevención de enfermedades que se encuentran asociadas con la modulación de receptores de H3.

5 La patente europea EP 0 421 861 A1, se refiere a la preparación de tetrahidrotienopiridinas, como inhibidores de elastasa y de la agregación de plaquetas. Stark, Expert Opinon on Therapeutic Patents 2003, Vol. 13(6), 851-865, reporta sobre los recientes avances en ligandos de receptores  
10 de histamina H3/H4. Berlin et al., Expert Opinon on Therapeutic Patents 2007, Vol. 17(6), 675-687, describe los recientes avances en el desarrollo de los antagonistas de histamina H3.

En la presente descripción, el término "alquilo", solo  
15 o en combinación con otros grupos, se refiere a un radical hidrocarburo alifático, saturado, monovalente, de cadena ramificada o de cadena lineal, de uno a veinte átomos de carbono, de una forma preferible, de uno a diez y seis átomos de carbono y, de una forma más preferible, de uno a siete  
20 átomos de carbono.

El término "alquilo inferior", ó "alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>", solo o en combinación, significa un grupo alquilo, de cadena lineal o de cadena ramificada, con 1 a 7 átomos de carbono, de una forma preferible, un grupo alquilo, de cadena lineal o  
25 de cadena ramificada, con 1 a 6 átomos de carbono y, de una forma particularmente preferida, un grupo alquilo, de cadena lineal o de cadena ramificada, con 1 a 4 átomos de carbono. Los ejemplos de grupos alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>, de cadena lineal y de

cadena ramificada, son el metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, tert.-butilo, los pentilos isoméricos, los hexilos isoméricos, los heptilos isoméricos, y los octilos isoméricos, de una forma preferible, metilo y etilo, y de una  
5 forma mayormente preferida, metilo.

El término "cicloalquilo" ó "cicloalquilo  $C_{3-7}$ ", significa un grupo carbocíclico, saturado, que contiene de 3 a 7 átomos de carbono, tal como ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, ó cicloheptilo. Se prefieren,  
10 especialmente, los ciclopropilo, ciclopentilo y ciclohexilo.

El término "cicloalquilalquilo inferior" ó "cicloalquilo  $C_{3-7}$ -alquilo  $C_{1-7}$ ", se refiere a grupos alquilo inferior, tal y como se han definido anteriormente, arriba, en donde, por lo menos uno de los átomos de hidrógeno del  
15 grupo alquilo inferior, se encuentra reemplazado por cicloalquilo. Un ejemplo preferido, es el ciclopropilmetilo.

El término "alcoxi", se refiere al grupo  $R'-O'$ , en donde,  $R'$ , es alquilo inferior y, el término "alquilo inferior", tiene el significado proporcionado anteriormente,  
20 arriba. Los ejemplos de grupos alcoxi inferior son, por ejemplo, metoxi, etoxi, n-propoxi, isopropoxi, n-butoxi, isobutoxi, sec.-butoxi y tert.-butoxi, de una forma preferible, metoxi y etoxi y, de una forma mayormente preferida, metoxi.

25 El término "alcoxialquilo inferior" ó "alcoxi  $C_{1-7}$ -alquilo  $C_{1-7}$ ", se refiere a grupos alquilo inferior, tal y como se han definido anteriormente, arriba, en donde, por lo menos uno de los átomos de hidrógeno de los grupos alquilo

inferior, se encuentra reemplazado por un grupo alcoxi, de una forma preferible, metoxi ó etoxi. De entre los grupos alcoxialquilo inferior preferidos, se encuentran el 2-metoxietilo ó 3-metoxipropilo.

5 El término "halógeno", se refiere a flúor, cloro, bromo y yodo, prefiriéndose el flúor, el cloro, y el yodo.

El término "halógenoalquilo inferior" ó "halógenoalquilo C<sub>1-7</sub>", se refiere a grupos alquilo inferior, tal y como se han definido anteriormente, arriba, en donde, por lo  
10 menos uno de los átomos de hidrógeno del grupo alquilo inferior, se encuentra reemplazado por un átomo de halógeno, de una forma preferible, flúor ó cloro, de una forma mayormente preferible, flúor. Entre los grupos alquilo inferior halogenados preferidos, se encuentran los  
15 trifluorometilo, difluorometilo, fluorometilo y clorometilo, siendo especialmente preferido el trifluorometilo.

El término "carbamoílo", se refiere al grupo -CO-NH<sub>2</sub>.

El término "fenilalquilo inferior" ó "fenil--alquilo C<sub>1-7</sub>", se refiere a grupos alquilo inferior, tal y como se han  
20 definido anteriormente, arriba, en donde, por lo menos uno de los átomos de hidrógeno del grupo alquilo inferior, se encuentra reemplazado por un grupo fenilo. Los grupos fenilalquilo inferior preferidos, son el bencilo y el fenetilo.

25 El término "forma un anillo heterocíclico de 4, 5, 6 ó 7 miembros, que contiene opcionalmente un heteroátomo adicional, seleccionado entre nitrógeno, oxígeno a azufre, se refiere a un anillo N-heterocíclico, saturado, que puede

contener, opcionalmente, un átomo adicional de nitrógeno, oxígeno ó azufre, tal como acetidinilo, pirrolidinilo, imidazolinilo, pirazolidinilo, oxazolidinilo, isoxazolidinilo, tiazolidinilo, isotiazolidinilo, piperidinilo, piperazinilo, morfolinilo, tiomorfolinilo, ó azepanilo. Un "anillo heterocíclico de 4, 5, 6 ó 7 miembros, que contiene un grupo sulfonilo", significa un anillo N-heterocíclico que contiene un grupo  $-\text{Si}(\text{O})$ , o un grupo  $-\text{SO}_2-$ , como por ejemplo, 1-oxotiomorfolinilo ó 1,1-dioxotiomorfolino. El anillo heterocíclico, puede encontrarse insustituido o sustituido por uno, dos o tres grupos, independientemente seleccionados entre alquilo inferior, halógeno, ciano, alcoxi inferior y fenilo, en donde, fenilo, se encuentra insustituido o sustituido con uno, dos o tres grupos, independientemente seleccionados entre alquilo inferior, halógeno y alcoxi inferior.

El término "sales farmacéuticamente aceptables", se refiere a aquéllas sales que retienen la efectividad biológica de las sales libres o ácidos libres, los cuales no sean no deseables desde el punto de vista biológico o de otro tipo. Las sales, se forman con ácidos inorgánicos, tales como el ácido clorhídrico, el ácido bromhídrico, el ácido sulfúrico, el ácido nítrico, el ácido fosfórico y por el estilo, de una forma preferible, el ácido clorhídrico, y los ácidos orgánicos, tales como el ácido acético, el ácido propiónico, el ácido glicólico, el ácido pirúvico, el ácido oxálico, el ácido maléico, el ácido malónico, el ácido salicílico, el ácido succínico, el ácido fumárico, el ácido

tartárico, el ácido cítrico, el ácido benzoico, el ácido cinámico, el ácido mandélico, el ácido metanosulfónico, el ácido etanosulfónico, el ácido el ácido p-toluenosulfónico, el ácido salicílico, la N-acetilcisteína y por el estilo.

5 Adicionalmente, además, estas sales, pueden prepararse a partir de la adición de un base orgánica o una base inorgánica, al ácido libre. Las sales derivadas de una base orgánica, incluyen, aunque no de una forma limitativa en cuanto a éstas, a las sales de sodio, de potasio, de litio,

10 de amonio, de calcio, de magnesio y por el estilo. Las sales derivadas de ácidos orgánicos, incluyen, pero no de una forma limitativa en cuanto a éstas, a las sales de aminas primarias, secundarias o terciarias, aminas sustituidas, incluyendo a las aminas de origen natural, a las aminas

15 cíclicas y a las resinas básicas intercambiadoras de iones, tales como las resinas de isopropilamina, de trimetilamina, de dietilamina, de trietilamina, de tripropilamina, de etanolamina, de lisina, de arginina, de N-etilpiperidina, de piperidina y de poliamina y por el estilo. Los compuestos de

20 la fórmula I, pueden también encontrarse presentes, en forma de iones híbridos o bipolares. Las sales farmacéuticamente aceptables, preferidas, de compuestos de la fórmula I, son las sales consistentes en clorhidratos.

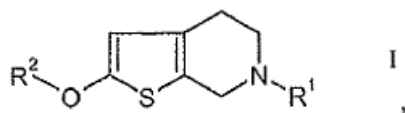
Los compuestos de la fórmula I, pueden solvatarse, como

25 por ejemplo, hidratarse. La solvatación, puede efectuarse durante el transcurso de los procesos de fabricación, o puede tener lugar, por ejemplo, como consecuencia de las propiedades higroscópicas de compuesto, inicialmente,

anhidro, de la fórmula I (hidratación). El término "sales farmacéuticamente aceptables", incluye, también, a solvatos fisiológicamente aceptables.

Los "isómeros", son compuestos que tienen fórmulas  
 5 moleculares idénticas, pero que difieren en la naturaleza de las secuencia de enlace a sus átomos, o en la forma de distribución de sus átomos en el espacio. Los isómeros que difieren en la distribución de sus átomos, en el espacio, se denominan "estereoisómeros". Los estereoisómeros que no son  
 10 imágenes simétricas, en el espejo, la una con respecto a la otra, se denominan "diastereoisómeros" y, los estereoisómeros que no son imágenes superpuestas, simétricas, en el espejo, se denominan "enantiómeros" y, algunas veces, isómeros ópticos. Un átomo de carbono enlazado a cuatro sustituyentes  
 15 no idénticos, se denomina "centro quiral".

En detalle, la presente invención, se refiere a compuestos de la fórmula general



20 en donde,

$R^1$ , se selecciona de entre el grupo consistente en

$-CO-R^3$ , en donde,

$R^3$ , se selecciona de entre el grupo consistente en

alquilo  $C_{1-7}$ ,

25 cicloalquil  $C_{3-7}$ -alquilo  $C_{1-7}$ , en donde, el anillo cicloalquilo, puede encontrarse insustituido o sustituido con uno o dos grupos, independientemente seleccionados de entre alquilo  $C_{1-7}$ ; fenilo, en donde, el anillo fenilo, puede

encontrarse insustituido o sustituido con uno dos grupos, independientemente seleccionados de entre alquilo  $C_{1-7}$ , ciano, halógeno, halógeno-alquilo  $C_{1-7}$  y alcoxi  $C_{1-7}$ ,

-CO-NR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>, en donde,

5        R<sup>4</sup> y R<sup>5</sup>, de una forma independiente el uno con respecto al otro, se seleccionan de entre el grupo consistente en hidrógeno, alquilo  $C_{1-7}$ , alcoxi  $C_{1-7}$ -alquilo $C_{1-7}$ , fenilo insustituido o sustituido con uno dos grupos, independientemente seleccionados de entre alquilo  $C_{1-7}$ ,  
10 halógeno, alcoxi  $C_{1-7}$ , y halógeno  $C_{1-7}$ -alquilo  $C_{1-7}$ , y fenil-alquilo  $C_{1-7}$ , en donde, fenilo, se encuentra insustituido o sustituido con uno o dos grupos independientemente seleccionados entre alquilo  $C_{1-7}$ , halógeno, alcoxi  $C_{1-7}$  y halógeno-alquilo  $C_{1-7}$ ,

15        ó R<sup>4</sup> y R<sup>5</sup>, conjuntamente con el átomo de nitrógeno al cual se encuentran éstos unidos, forman un anillo heterocíclico de 4, 5, 6 ó 7 miembros, que contiene opcionalmente un heteroátomo adicional, seleccionado de entre nitrógeno, oxígeno ó azufre, un grupo sulfinilo ó un grupo  
20 sulfonilo, encontrándose, dicho anillo heterocíclico, insustituido o sustituido con uno o dos grupos independientemente seleccionados de entre alquilo  $C_{1-7}$ , halógeno, alcoxi  $C_{1-7}$  y fenilo, en donde, fenilo, se encuentra insustituido o sustituido con uno o dos grupos  
25 independientemente seleccionados entre alquilo  $C_{1-7}$ , halógeno y alcoxi  $C_{1-7}$ , y

-SO<sub>2</sub>-R<sup>6</sup>, en donde,

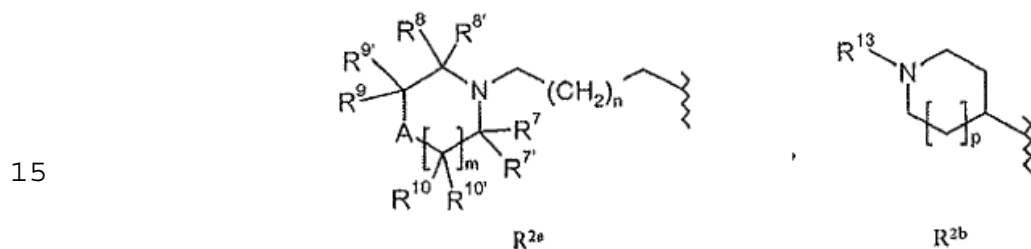
R<sup>6</sup>, se selecciona de entre el grupo consistente en

alquilo  $C_{1-7}$ , alcoxí  $C_{1-7}$ -alquilo  $C_{1-7}$ ,

cicloalquil  $C_{3-7}$ -alquilo  $C_{1-7}$ , en donde, el anillo cicloalquilo, puede encontrarse insustituido o sustituido con uno o dos grupos, independientemente seleccionados de entre  
5 alquilo  $C_{1-7}$ , halógeno y alcoxí  $C_{1-7}$ , y

fenilo, en donde, el anillo fenilo, puede encontrarse insustituido o sustituido con uno o dos grupos, independientemente seleccionados entre alquilo  $C_{1-7}$ , ciano, halógeno, halogeno-alquilo  $C_{1-7}$  y alcoxí  $C_{1-7}$ ;

10  $R^2$ , es un grupos seleccionado entre



en donde,

$m$ , es 0, 1 ó 2;

$n$ , es 0, 1 ó 2;

25  $A$ , se selecciona de entre  $-CR^{11}R^{11'}$ -,  $O$ ,  $S$  ó  $-NR^{12}$ ;

$R^7$ ,  $R^{7'}$ ,  $R^8$ ,  $R^{8'}$ ,  $R^9$ ,  $R^{9'}$ ,  $R^{10}$ ,  $R^{10'}$ ,  $R^{11}$  y  $R^{11'}$ , de una forma independiente el uno con respecto al otro, son hidrógeno ó alquilo  $C_{1-7}$ ;

$R^{12}$ , es hidrógeno ó alquilo  $C_{1-7}$ ;

$p$ , es 0, 1 ó 2;

$R^{13}$ , es alquilo  $C_{1-7}$  ó cicloalquilo  $C_{3-7}$ ;

$q$ , es 1, 2 ó 3; y

5  $R^{14}$  y  $R^{15}$ , de una forma independiente el uno con respecto al otro, son alquilo  $C_{1-7}$ ;

y sales de éstos, farmacéuticamente aceptables.

Un grupo de compuestos preferidos de la presente invención, son los compuestos de la fórmula I, en donde,  $R^1$ ,  
10 es  $CO-R^3$ , y en donde,  $R^3$ , se selecciona de entre el grupo consistente en

alquilo  $C_{1-7}$ ,

cicloalquil  $C_{3-7}$ -alquilo  $C_{1-7}$ , en donde, el anillo cicloalquilo, puede encontrarse insustituido o sustituido con  
15 uno o dos grupos, independientemente seleccionados de entre alquilo  $C_{1-7}$ , y fenilo, en donde, el anillo fenilo, puede encontrarse insustituido o sustituido con uno dos grupos, independientemente seleccionados de entre alquilo  $C_{1-7}$ , ciano, halógeno, halógeno-alquilo  $C_{1-7}$  y alcoxi  $C_{1-7}$ .

20 Los compuestos de la fórmula I, en donde,  $R^1$ , es  $-CO-R^3$ , y en donde,  $R^3$ , es alquilo  $C_{1-7}$  ó cicloalquilo  $C_{3-7}$ , en donde, el anillo cicloalquilo, puede encontrarse insustituido o sustituido con uno o dos grupos, independientemente seleccionados entre alquilo  $C_{1-7}$ , son los que se prefieren de  
25 una forma especial, prefiriéndose, de una forma especial, estos compuestos, en donde,  $R^3$ , es alquilo  $C_{1-7}$ , y prefiriéndose, de una forma mayormente preferible, aquéllos

compuestos de la fórmula I, en donde,  $R^3$ , el alquilo  $C_{4-5}$ , tal como isobutilo ó 2,2-dimetilpropilo.

Se prefieren, también, los compuestos de la fórmula I, en concordancia con la presente invención, en donde,  $R^1$ , es  
5  $-CO-R^3$ , y en donde,  $R^3$ , es fenilo, en donde, el anillo fenilo, puede encontrarse insustituido o sustituido con uno o dos grupos, independientemente seleccionados entre alquilo  $C_{1-7}$ , ciano, halógeno, halógeno-alquilo  $C_{1-7}$ , alcoxi  $C_{1-7}$ , siendo, mayormente preferibles, aquéllos compuestos, en  
10 donde,  $R^3$ , es fenilo sustituido con uno o dos grupos, independientemente seleccionados entre halógeno, halógeno-alquilo  $C_{1-7}$  y alcoxi  $C_{1-7}$ .

Se prefieren, también, los compuestos de la fórmula I de la presente invención, consistentes en compuestos de la  
15 fórmula I, en donde,  $R^1$ , es  $-CO-NR^4R^5$ , y en donde,  $R^4$  y  $R^5$ , de una forma independiente el uno con respecto al otro, se seleccionan de entre el grupo consistente en hidrógeno, alquilo  $C_{1-7}$ , alcoxi  $C_{1-7}$ -alquilo  $C_{1-7}$ , fenilo insustituido o sustituido con uno o dos grupos, independientemente  
20 seleccionados de entre alquilo  $C_{1-7}$ , halógeno, alcoxi  $C_{1-7}$ , y halógeno  $C_{1-7}$ , y fenil-alquilo  $C_{1-7}$ , en donde, fenilo, se encuentra insustituido o sustituido con uno o dos grupos, independientemente seleccionado de entre alquilo  $C_{1-7}$ , halógeno, alcoxi  $C_{1-7}$ , y halógeno-alquilo  $C_{1-7}$ , ó  $R^4$  y  $R^5$ ,  
25 conjuntamente con el átomo de nitrógeno al cual se encuentran éstos unidos, forman un anillo heterocíclico, de 4, 5, 6 ó 7 miembros, el cual contiene, de una forma opcional, un heteroátomo adicional, seleccionado de entre nitrógeno,

oxígeno o azufre, un grupo sulfinilo ó un grupo sulfonilo, encontrándose, el citado anillo heterocíclico, insustituido o sustituido con uno o dos grupos, independientemente seleccionados de entre alquilo C<sub>1-7</sub>, halógeno, ciano, alcoxi  
5 C<sub>1-7</sub> y fenilo, en donde, fenilo, se encuentra insustituido, o sustituido con uno o dos grupos, independientemente seleccionados de entre alquilo C<sub>1-7</sub>, halógeno y alcoxi-C<sub>1-7</sub>.

Se prefieren más, los compuestos de la fórmula I, en donde, R<sup>1</sup>, es -CO-nR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>, y en donde, R<sup>4</sup> y R<sup>5</sup>, de una forma  
10 independientemente el uno con respecto al otro, se seleccionan de entre el grupo consistente en hidrógeno, alquilo C<sub>1-7</sub>, halógeno, alcoxi C<sub>1-7</sub>-alquilo C<sub>1-7</sub>, fenilo insustituido o sustituido con uno o dos grupos independientemente seleccionados en entre alquilo C<sub>1-7</sub>,  
15 halógeno, alcoxi C<sub>1-7</sub> y halógeno-alquilo C<sub>1-7</sub>, y fenil-alquilo-C<sub>1-7</sub>, en donde, fenilo, se encuentra insustituido o sustituido con uno o dos grupos, independientemente seleccionado de entre alquilo C<sub>1-7</sub>, halógeno, alcoxi-C<sub>1-7</sub>, y halógeno-alquilo C<sub>1-7</sub>, prefiriéndose,  
20 especialmente, aquéllos compuestos, en donde, R<sup>4</sup> y R<sup>5</sup>, de una forma independiente el uno con respecto al otro, son hidrógeno ó alquilo C<sub>1-7</sub>.

De una forma más preferible, por lo menos uno, de entre R<sup>4</sup> y R<sup>5</sup>, no es hidrógeno.

25 Se prefieren más, también, aquéllos compuestos de la fórmula I, en concordancia con la presente invención, en donde, R<sup>1</sup>, es -CO-NR<sup>4</sup>R<sup>5</sup> y en donde, R<sup>4</sup> y R<sup>5</sup>, conjuntamente con el átomo de nitrógeno al cual se encuentran éstos unidos,

forman un anillo heterocíclico, de 4, 5, 6 ó 7 miembros, el cual contiene, de una forma opcional, un heteroátomo adicional, seleccionado de entre nitrógeno, oxígeno o azufre, un grupo sulfinilo ó un grupo sulfonilo, encontrándose, el  
5 citado anillo heterocíclico, insustituido o sustituido con uno o dos grupos, independientemente seleccionados de entre alquilo C<sub>1-7</sub>, halógeno, ciano, alcoxi C<sub>1-7</sub> y fenilo, en donde, fenilo, se encuentra insustituido, o sustituido con uno o más grupos, independientemente seleccionados de entre alquilo  
10 C<sub>1-7</sub>, halógeno y alcoxi-C<sub>1-7</sub>.

Dentro de este grupo, se prefieren aquéllos compuestos, en donde, R<sup>1</sup>, es -CO-nR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>, y en donde, R<sup>4</sup> y R<sup>5</sup>, conjuntamente con el átomo de nitrógeno al que se encuentran éstos unidos, forman un anillo heterocíclico, seleccionado de entre el grupo  
15 consistente pirrolidinilo, piperidinilo, piperazinilo y morfolinilo, encontrándose, el citado anillo heterocíclico, insustituido o sustituido con uno o dos grupos, independientemente seleccionados de entre de una forma independientemente el uno con respecto entre alquilo C<sub>1-7</sub>,  
20 halógeno, ciano, alcoxi C<sub>1-7</sub> y fenilo, en donde, fenilo, se encuentra insustituido o sustituido con uno o dos grupos independientemente seleccionados en entre alquilo C<sub>1-7</sub>, halógeno y alcoxi C<sub>1-7</sub>.

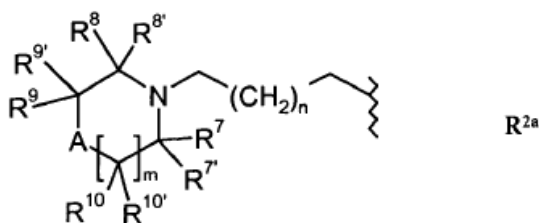
Se prefieren, adicionalmente, los compuestos de la  
25 fórmula I de la presente invención, en donde, R<sup>1</sup>, es SO<sub>2</sub>-R<sup>6</sup>, y en donde, R<sup>6</sup>, se selecciona de entre el grupo consistente en alquilo C<sub>1-7</sub>, alcoxi C<sub>1-7</sub>-alquilo C<sub>1-7</sub>,

cicloalquilo  $C_{3-7}$ -alquilo  $C_{1-7}$ , en donde, el anillo cicloalquilo, puede encontrarse insustituido o sustituido con uno o dos grupos, independientemente seleccionados de entre alquilo  $C_{1-7}$ , halógeno y alcoxi  $C_{1-7}$ , y

5 fenilo, en donde, el anillo fenilo, puede encontrarse insustituido o sustituido con uno o dos grupos, independientemente seleccionados de entre alquilo  $C_{1-7}$ , ciano, halógeno-alquilo  $C_{1-7}$  y alcoxi  $C_{1-7}$ .

Dentro de este grupo, se prefieren los compuestos de la  
10 fórmula I, en donde,  $R^1$ , es  $SO_2R^6$ , y en donde,  $R^6$ , es alquilo  $C_{1-7}$  ó fenilo, en donde, el anillo fenilo, puede encontrarse insustituido o sustituido con uno o dos grupos seleccionados de entre alquilo  $C_{1-7}$  y halógeno.

Otros compuestos adicionalmente preferidos de la  
15 fórmula I, en concordancia con la presente invención, son aquéllos compuestos, en donde,  $R^2$ , significa



20

en donde,

$m$ , es 0 ó 1;

$n$ , es 1;

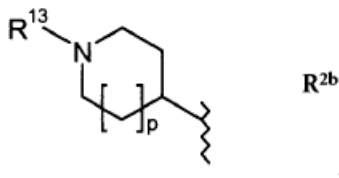
$A$ , se selecciona de entre  $-CR^{11}R^{11'}-$ ,  $O$ ,  $S$  ó  $-NR^{12}$ ;

25  $R^7$ ,  $R^{7'}$ ,  $R^8$ ,  $R^{8'}$ ,  $R^9$ ,  $R^{9'}$ ,  $R^{10}$ ,  $R^{10'}$ ,  $R^{11}$  y  $R^{11'}$  son, de una forma independiente el uno con respecto al otro, son hidrógeno ó alquilo  $C_{1-7}$ ; y

$R^{12}$ , es hidrógeno ó alquilo  $C_{1-7}$ .

Dentro de este grupo, se prefieren aquéllos compuestos de la fórmula I, en donde, A, es  $\text{CR}^{11}\text{R}^{11'}$ , y  $\text{R}^7$ ,  $\text{R}^{7'}$ ,  $\text{R}^8$ ,  $\text{R}^{8'}$ ,  $\text{R}^9$ ,  $\text{R}^{9'}$ ,  $\text{R}^{10}$ ,  $\text{R}^{10'}$ ,  $\text{R}^{11}$  y  $\text{R}^{11'}$  son, de una forma independiente, el uno con respecto al otro, son hidrógeno ó alquilo  $\text{C}_{1-7}$ ,  
 5 prefiriéndose especialmente, aquéllos compuestos de la fórmula I, en donde,  $\text{R}^7$ ,  $\text{R}^{7'}$ ,  $\text{R}^8$ ,  $\text{R}^{8'}$ ,  $\text{R}^9$ ,  $\text{R}^{9'}$ ,  $\text{R}^{10}$ ,  $\text{R}^{10'}$ ,  $\text{R}^{11}$  y  $\text{R}^{11'}$ , son hidrógeno.

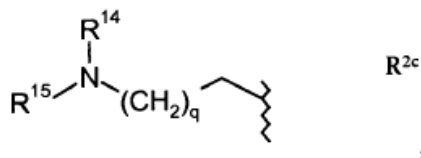
Se prefieren, adicionalmente, aquéllos compuestos de la fórmula I, en concordancia con la invención, en donde,  
 10  $\text{R}^2$ , significa



en donde, p, es 0 ó 1; y  $\text{R}^{13}$ , es alquilo  $\text{C}_{1-7}$  ó cicloalquilo  
 15  $\text{C}_{3-7}$ .

Dentro de este grupo, se prefieren especialmente, aquéllos compuestos, en donde,  $\text{R}^{13}$ , es isopropilo ó isobutilo.

20 Se prefieren, adicionalmente, aquéllos compuestos de la fórmula I, en concordancia con la invención, en donde,  $\text{R}^2$ , significa



25 en donde, q, es 1, 2 ó 3; y  $\text{R}^{14}$  y  $\text{R}^{15}$ , de una forma independiente el uno con respecto al otro, son alquilo  $\text{C}_{1-7}$ .

Dentro de este grupo, se prefieren especialmente, aquéllos compuestos, en donde,  $q$ , es 1, y  $R^{14}$  y  $R^{15}$ , son metilo.

Los ejemplos de compuestos preferidos de la fórmula I,  
5 son los siguientes:

- morfolin-4-il-[2-(3-piperidin-1-il-propoxi)-4,7-dihidro-5*H*-  
tieno[2,3-*C*]piridin-6-il]-metanona,  
piperidin-1-il-[2-(3-piperidin-1-il-propoxi)-4,7-dihidro-5*H*-  
tieno[2,3-*C*]piridin-6-il]-metanona,  
10 (4-metil-piperazin-1-il)-[2-(3-piperidin-1-il-propoxi)-4,7-  
dihidro-5*H*-tieno[2,3-*C*]piridin-6-il]-metanona,  
[2-(3-piperidin-1-il-propoxi)-4,7-dihidro-5*H*-tieno[2,3-  
*C*]piridin-6-il]-pirrolidin-1-il-metanona,  
(4-metoxi-piperidin-1-il)-[2-(3-piperidin-1-il-propoxi)-4,7-  
15 dihidro-5*H*-tieno[2,3-*C*]piridin-6-il]-metanona,  
[2-(3-piperidin-1-il-propoxi)-4,7-dihidro-5*H*-tieno[2,3-  
*C*]piridin-6-il]-(4-*o*-tolil-piperazin-1-il)-metanona,  
3-metil-1-[2-(3-piperidin-1-il-propoxi)-4,7-dihidro-5*H*-  
tieno[2,3-*C*]piridin-6-il]-butan-1-ona,  
20 3,3-dimetil-1-[2-(3-piperidin-1-il-propoxi)-4,7-dihidro-5*H*-  
tieno[2,3-*C*]piridin-6-il]-butan-1-ona,  
(4-metoxi-fenil)-[2-(3-piperidin-1-il-propoxi)-4,7-dihidro-  
5*H*-tieno[2,3-*C*]piridin-6-il]-metanona,  
(3-fluoro-fenil)-[2-(3-piperidin-1-il-propoxi)-4,7-dihidro-  
25 5*H*-tieno[2,3-*C*]piridin-6-il]-metanona,  
(3-cloro-fenil)-[2-(3-piperidin-1-il-propoxi)-4,7-dihidro-5*H*-  
tieno[2,3-*C*]piridin-6-il]-metanona,

- 6-metanosulfonil-2-(3-piperidin-1-il-propoxi)-4,5,6,7-tetrahidro-tieno[2,3-*C*]piridina,
- 6-(3-fluoro-bencenosulfonil)-2-(3-piperidin-1-il-propoxi)-4,5,6,7-tetrahidro-tieno[2,3-*C*]piridina,
- 5 2-(3-piperidin-1-il-propoxi)-6-(tolueno-4-sulfonil)-4,5,6,7-tetrahidro-tieno[2,3-*C*]piridina,
- 2-(3-piperidin-1-il-propoxi)-6-(tolueno-2-sulfonil)-4,5,6,7-tetrahidro-tieno[2,3-*C*]piridina,
- 6-(4-etil-bencenosulfonil)-2-(3-piperidin-1-il-propoxi)-
- 10 4,5,6,7-tetrahidro-tieno[2,3-*C*]piridina,
- 6-(4-tert-butil-bencenosulfonil)-2-(3-piperidin-1-il-propoxi)-4,5,6,7-tetrahidro-tieno[2,3-*C*]piridina,
- 6-bencenosulfonil-2-(3-piperidin-1-il-propoxi)-4,5,6,7-tetrahidro-tieno[2,3-*C*]piridina,
- 15 6-(4-isopropil-bencenosulfonil)-2-(3-piperidin-1-il-propoxi)-4,5,6,7-tetrahidro-tieno[2,3-*C*]piridina,
- 3,3-dimetil-1-[2-(3-pirrolidin-1-il-propoxi)-4,7-dihidro-5*H*-tieno[2,3-*C*]piridin-6-il]-butan-1-ona,
- (3-cloro-fenil)-[2-(3-pirrolidin-1-il-propoxi)-4,7-dihidro-
- 20 5*H*-tieno[2,3-*C*]piridin-6-il]-metanona,
- (2-cloro-fenil)-[2-(3-pirrolidin-1-il-propoxi)-4,7-dihidro-5*H*-tieno[2,3-*C*]piridin-6-il]-metanona,
- [2-(3-pirrolidin-1-il-propoxi)-4,7-dihidro-5*H*-tieno[2,3-*C*]piridin-6-il]-(4-trifluorometil-fenil)-metanona,
- 25 fenil-[2-(3-pirrolidin-1-il-propoxi)-4,7-dihidro-5*H*-tieno[2,3-*C*]piridin-6-il]-metanona,
- (3-metoxi-fenil)-[2-(3-pirrolidin-1-il-propoxi)-4,7-dihidro-5*H*-tieno[2,3-*C*]piridin-6-il]-metanona,

- morfolin-4-il-[2-(3-pirrolidin-1-il-propoxi)-4,7-dihidro-*5H*-tieno[2,3-*C*]piridin-6-il]-metanona,
- pirrolidin-1-il-[2-(3-pirrolidin-1-il-propoxi)-4,7-dihidro-*5H*-tieno[2,3-*C*]piridin-6-il]-metanona,
- 5 piperidin-1-il-[2-(3-pirrolidin-1-il-propoxi)-4,7-dihidro-*5H*-tieno[2,3-*C*]piridin-6-il]-metanona,
- (4-metil-piperazin-1-il)-[2-(3-pirrolidin-1-il-propoxi)-4,7-dihidro-*5H*-tieno[2,3-*C*]piridin-6-il]-metanona,
- 2-(3-pirrolidin-1-il-propoxi)-4,7-dihidro-*5H*-tieno[2,3-*C*]piridin-6-il]-(4-*o*-tolil-piperazin-1-il)-metanona,
- 10 6-metanosulfonil-2-(3-pirrolidin-1-il-propoxi)-4,5,6,7-tetrahidro-tieno[2,3-*C*]piridina,
- 6-bencenosulfonil-2-(3-pirrolidin-1-il-propoxi)-4,5,6,7-tetrahidro-tieno[2,3-*C*]piridina,
- 15 2-(3-pirrolidin-1-il-propoxi)-6-(tolueno-4-sulfonil)-4,5,6,7-tetrahidro-tieno[2,3-*C*]piridina,
- 2-(3-pirrolidin-1-il-propoxi)-6-(tolueno-2-sulfonil)-4,5,6,7-tetrahidro-tieno[2,3-*C*]piridina,
- 2-(3-pirrolidin-1-il-propoxi)-6-(tolueno-3-sulfonil)-4,5,6,7-tetrahidro-tieno[2,3-*C*]piridina,
- 20 6-(4-etil-bencenosulfonil)-2-(3-pirrolidin-1-il-propoxi)-4,5,6,7-tetrahidro-tieno[2,3-*C*]piridina,
- 6-(4-isopropil-bencenosulfonil)-2-(3-pirrolidin-1-il-propoxi)-4,5,6,7-tetrahidro-tieno[2,3-*C*]piridina,
- 25 6-(4-tert-butil-bencenosulfonil)-2-(3-pirrolidin-1-il-propoxi)-4,5,6,7-tetrahidro-tieno[2,3-*C*]piridina,
- 6-(3-fluoro-bencenosulfonil)-2-(3-pirrolidin-1-il-propoxi)-4,5,6,7-tetrahidro-tieno[2,3-*C*]piridina,

- 6- (propano-2-sulfonil) -2-3-pirrolidin-1-il-propoxi) -4,5,6,7-tetrahidro-tieno[2,3-C]piridina,  
 [2- (1-isobutil-piperidin-4-iloxi) -4,7-dihidro-5H-tieno[2,3-C]piridin-6-il] -fenil-metanona,  
 5 1- [2- (1-isobutil-piperidin-4-iloxi) -4,7-dihidro-5H-tieno[2,3-C]piridin-6-il-butan-1-ona,  
 1- [2- (1-isobutil-piperidin-4-iloxi) -4,7-dihidro-5H-tieno[2,3-C]piridin-6-il] -pentan-1-ona,  
 1- [2- (1-isobutil-piperidin-4-iloxi) -4,7-dihidro-5H-tieno[2,3-  
 10 C]piridin-6-il] -3,3-dimetil-butan-1-ona,  
 [2- (1-isobutil-piperidin-4-iloxi) -4,7-dihidro-5H-tieno[2,3-C]piridin-6-il] - (3-metoxi-fenil) -metanona,  
 [2- (1-isobutil-piperidin-4-iloxi) -4,7-dihidro-5H-tieno[2,3-C]piridin-6-il] - (4-metoxi-fenil) -metanona,  
 15 (4-fluoro-fenil) - [2- (1-isobutil-piperidin-4-iloxi) -4,7-dihidro-5H-tieno[2,3-C]piridin-6-il] -metanona,  
 (3-fluoro-fenil) - [2- (1-isobutil-piperidin-4-iloxi) -4,7-dihidro-5H-tieno[2,3-C]piridin-6-il] -metanona,  
 [2- (1-isobutil-piperidin-4-iloxi) -4,7-dihidro-5H-tieno[2,3-  
 20 C]piridin-6-il] (4-trifluorometil-fenil) -metanona,  
 (3-cloro-fenil) - [2- (1-isobutil-piperidin-4-iloxi) -4,7-dihidro-5H-tieno[2,3-C]piridin-6-il] -metanona,  
 (2-cloro-fenil) - [2- (1-isobutil-piperidin-4-iloxi) -4,7-dihidro-5H-tieno[2,3-C]piridin-6-il] -metanona,  
 25 [2- (1-isobutil-piperidin-4-iloxi) -4,7-dihidro-5H-tieno[2,3-C]piridin-6-il] -morfolin-4-il-metanona,  
 Dietilamida del ácido 2- (1-isobutil-piperidin-4-iloxi) -4,7-dihidro-5H-tieno[2,3-C]piridin-6-carboxílico,

- [2-(1-isobutil-piperidin-4-iloxi)-4,7-dihidro-5*H*-tieno[2,3-*C*]piridin-6-il]-piperidin-1-il-metanona,  
 [2-(1-isobutil-piperidin-4-iloxi)-4,7-dihidro-5*H*-tieno[2,3-*C*]piridin-6-il]-pirrolidin-1-il-metanona,  
 5 2-(1-isobutil-piperidin-4-iloxi)-6-metanosulfonil-4,5,6,7-tetrahidro-tieno[2,3-*C*]piridina,  
 6-bencenosulfonil-2-(1-isobutil-piperidin-4-iloxi)-4,5,6,7-tetrahidro-tieno[2,3-*C*]piridina,  
 2-(1-isobutil-piperidin-4-iloxi)-6-(tolueno-4-sulfonil)-  
 10 4,5,6,7-tetrahidro-tieno[2,3-*C*]piridina,  
 2-(1-isobutil-piperidin-4-iloxi)-6-(tolueno-2-sulfonil)-4,5,6,7-tetrahidro-tieno[2,3-*C*]piridina,  
 2-(1-isobutil-piperidin-4-iloxi)-6-(tolueno-3-sulfonil)-4,5,6,7-tetrahidro-tieno[2,3-*C*]piridina,  
 15 6-(4-etil-bencenosulfonil)-2-(1-isobutil-piperidin-4-iloxi)-4,5,6,7-tetrahidro-tieno[2,3-*C*]piridina,  
 6-(3-fluoro-bencenosulfonil)-2-(1-isobutil-piperidin-4-iloxi)-4,5,6,7-tetrahidro-tieno[2,3-*C*]piridina,  
 1-[2-(1-isopropil-piperidin-4-iloxi)-4,7-dihidro-5*H*-  
 20 tieno[2,3-*C*]piridin-6-il]-butan-1-ona,  
 1-[2-(1-isopropil-piperidin-4-iloxi)-4,7-dihidro-5*H*-tieno[2,3-*C*]piridin-6-il]-3-metil-butan-1-ona,  
 1-[2-(1-isopropil-piperidin-4-iloxi)-4,7-dihidro-5*H*-tieno[2,3-*C*]piridin-6-il]-3,3-dimetil-butan-1-ona,  
 25 [2-(1-isopropil-piperidin-4-iloxi)-4,7-dihidro-5*H*-tieno[2,3-*C*]piridin-6-il]-(4-trifluorometil-fenil)-metanona,  
 (3-cloro-fenil)-[2-(1-isopropil-piperidin-4-iloxi)-4,7-dihidro-5*H*-tieno[2,3-*C*]piridin-6-il]-metanona,

- [2-(1-isopropil-piperidin-4-iloxi)-4,7-dihidro-5H-tieno[2,3-C]piridin-6-il]-(3-metoxi-fenil)-metanona,
- [2-(1-isopropil-piperidin-4-iloxi)-4,7-dihidro-5H-tieno[2,3-C]piridin-6-il]-(4-metoxi-fenil)-metanona,
- 5 (4-fluoro-fenil)-[2-(1-isopropil-piperidin-4-iloxi)-4,7-dihidro-5H-tieno[2,3-C]piridin-6-il]-metanona,
- (3-fluoro-fenil)-[2-(1-isopropil-piperidin-4-iloxi)-4,7-dihidro-5H-tieno[2,3-C]piridin-6-il]-metanona,
- (2-cloro-fenil)-[2-(1-isopropil-piperidin-4-iloxi)-4,7-
- 10 dihidro-5H-tieno[2,3-C]piridin-6-il]-metanona,
- [2-(1-isopropil-piperidin-4-iloxi)-4,7-dihidro-5H-tieno[2,3-C]piridin-6-il]-(2-metoxi-fenil)-metanona,
- (2-fluoro-fenil)-[2-(1-isopropil-piperidin-4-iloxi)-4,7-dihidro-5H-tieno[2,3-C]piridin-6-il]-metanona,
- 15 [2-(1-isopropil-piperidin-4-iloxi)-4,7-dihidro-5H-tieno[2,3-C]piridin-6-il]-morfolin-4-il-metanona,
- Dietilamida del ácido 2-(1-isopropil-piperidin-4-iloxi)-4,7-dihidro-5H-tieno[2,3-C]piridin-6-carboxílico,
- [2-(1-isopropil-piperidin-4-iloxi)-4,7-dihidro-5H-tieno[2,3-
- 20 C]piridin-6-il]-piperidin-1-il-metanona,
- Metilamida del ácido 2-(1-isopropil-piperidin-4-iloxi)-4,7-dihidro-5H-tieno[2,3-C]piridin-6-carboxílico,
- [2-(1-isopropil-piperidin-4-iloxi)-4,7-dihidro-5H-tieno[2,3-C]piridin-6-il]-(4-metil-piperazin-1-il)-metanona,
- 25 Etilamida del ácido 2-(1-isopropil-piperidin-4-iloxi)-4,7-dihidro-5H-tieno[2,3-C]piridin-6-carboxílico,
- Isopropilamida del ácido 2-(1-isopropil-piperidin-4-iloxi)-4,7-dihidro-5H-tieno[2,3-C]piridin-6-carboxílico,

Butilamida del ácido 2-(1-isopropil-piperidin-4-iloxi)-4,7-  
 dihidro-5*H*-tieno[2,3-*C*]piridin-6-carboxílico,  
 [2-(1-isopropil-piperidin-4-iloxi)-4,7-dihidro-5*H*-tieno[2,3-  
*C*]piridin-6-il]-(4-*o*-tolil-piperazin-1-il)-metanona,  
 5 2-(1-isopropil-piperidin-4-iloxi)-6-metanosulfonil-4,5,6,7-  
 tetrahidro-tieno[2,3-*C*]piridina,  
 6-bencenosulfonil-2-(1-isopropil-piperidin-4-iloxi)-4,5,6,7-  
 tetrahidro-tieno[2,3-*C*]piridina,  
 2-(1-isopropil-piperidin-4-iloxi)-6-(tolueno-4-sulfonil)-  
 10 4,5,6,7-tetrahidro-tieno[2,3-*C*]piridina,  
 2-(1-isopropil-piperidin-4-iloxi)-6-(tolueno-2-sulfonil)-  
 4,5,6,7-tetrahidro-tieno[2,3-*C*]piridina,  
 2-(1-isopropil-piperidin-4-iloxi)-6-(tolueno-3-sulfonil)-  
 4,5,6,7-tetrahidro-tieno[2,3-*C*]piridina,  
 15 6-(4-etil-bencenosulfonil)-2-(1-isopropil-piperidin-4-iloxi)-  
 4,5,6,7-tetrahidro-tieno[2,3-*C*]piridina,  
 6-(4-isopropil-bencenosulfonil)-2-(1-isopropil-piperidin-4-  
 iloxi)-4,5,6,7-tetrahidro-tieno[2,3-*C*]piridina,  
 6-(4-tert-butil-bencenosulfonil)-2-(1-isopropil-piperidin-4-  
 20 iloxi)-4,5,6,7-tetrahidro-tieno[2,3-*C*]piridina,  
 6-(3-fluoro-bencenosulfonil)-2-(1-isopropil-piperidin-4-  
 iloxi)-4,5,6,7-tetrahidro-tieno[2,3-*C*]piridina,  
 2-(1-isopropil-piperidin-4-iloxi)-6-(propano-2-sulfonil)-  
 4,5,6,7-tetrahidro-tieno[2,3-*C*]piridina,  
 25 2-(1-isopropil-pirrolidin-3-iloxi)-6-(tolueno-4-sulfonil)-  
 4,5,6,7-tetrahidro-tieno[2,3-*C*]piridina,  
 6-(4-tert-butil-bencenosulfonil)-2-(1-isopropil-pirrolidin-3-  
 iloxi)-4,5,6,7-tetrahidro-tieno[2,3-*C*]piridina,

6-(4-isopropil-bencenosulfonil)-2-(1-isopropil-pirrolidin-3-  
 iloxi)-4,5,6,7-tetrahidro-tieno[2,3-c]piridina,  
 (4-cloro-fenil)-[2-(3-morfolin-4-il-propoxi)-4,7-dihidro-5H-  
 tieno[2,3-c]piridin-6-il]-metanona,  
 5 (3-cloro-fenil)-[2-(3-morfolin-4-il-propoxi)-4,7-dihidro-5H-  
 tieno[2,3-c]piridin-6-il]-metanona,  
 dimetil-{2-[6-(tolueno-2-sulfonil)-4,5,6,7-tetrahidro-  
 tieno[2,3-c]piridin-2-iloxi]-etil}-amina,  
 (2-cloro-fenil)-[2-(2-dimetilamino-etoxi)-4,7-dihidro-5H-  
 10 tieno[2,3-c]piridin-6-il]-metanona,  
 {2-[6-(4-isopropil-bencenosulfonil)-4,5,6,7-tetrahidro-  
 tieno[2,3-c]piridin-2-iloxi]-etil}-dimetil-amina,  
 y sales de éstos, farmacéuticamente aceptables.

Son compuestos farmacéuticamente aceptables de la  
 15 presente invención, los siguientes:

3-metil-1-[2-(3-piperidin-1-il-propoxi)-4,7-dihidro-5H-  
 tieno[2,3-c]piridin-6-il]-butan-1-ona,  
 3,3-dimetil-1-[2-(3-piperidin-1-il-propoxi)-4,7-dihidro-5H-  
 tieno[2,3-c]piridin-6-il]-butan-1-ona,  
 20 6-bencenosulfonil-2-(3-pirrolidin-1-il-propoxi)-4,5,6,7-  
 tetrahidro-tieno[2,3-c]piridina,  
 1-[2-(1-isopropil-piperidin-4-iloxi)-4,7-dihidro-5H-  
 tieno[2,3-c]piridin-6-il]-butan-1-ona,  
 1-[2-(1-isopropil-piperidin-4-iloxi)-4,7-dihidro-5H-  
 25 tieno[2,3-c]piridin-6-il]-3-metil-butan-1-ona,  
 1-[2-(1-isopropil-piperidin-4-iloxi)-4,7-dihidro-5H-  
 tieno[2,3-c]piridin-6-il]-3,3-dimetil-butan-1-ona,

(3-cloro-fenil) - [2- (1-isopropil-piperidin-4-iloxi) -4,7-dihidro-**5H**-tieno[2,3-c]piridin-6-il] -metanona,  
 [2- (1-isopropil-piperidin-4-iloxi) -4,7-dihidro-**5H**-tieno[2,3-c]piridin-6-il] - (3-metoxi-fenil) -metanona,  
 5 (4-fluoro-fenil) - [2- (1-isopropil-piperidin-4-iloxi) -4,7-dihidro-**5H**-tieno[2,3-c]piridin-6-il] -metanona,  
 (3-fluoro-fenil) - [2- (1-isopropil-piperidin-4-iloxi) -4,7-dihidro-**5H**-tieno[2,3-c]piridin-6-il] -metanona,  
 (2-cloro-fenil) - [2- (1-isopropil-piperidin-4-iloxi) -4,7-dihidro-**5H**-tieno[2,3-c]piridin-6-il] -metanona,  
 10 (2-fluoro-fenil) - [2- (1-isopropil-piperidin-4-iloxi) -4,7-dihidro-**5H**-tieno[2,3-c]piridin-6-il] -metanona,  
 [2- (1-isopropil-piperidin-4-iloxi) -4,7-dihidro-**5H**-tieno[2,3-c]piridin-6-il] -morfolin-4-il-metanona,  
 15 [2- (1-isopropil-piperidin-4-iloxi) -4,7-dihidro-**5H**-tieno[2,3-c]piridin-6-il] -piperidin-1-il-metanona,  
 [2- (1-isopropil-piperidin-4-iloxi) -4,7-dihidro-**5H**-tieno[2,3-c]piridin-6-il] - (4-metil-piperazin-1-il) -metanona,  
 2- (1-isopropil-piperidin-4-iloxi) -6- (tolueno-2-sulfonil) -  
 20 4,5,6,7-tetrahidro-tieno[2,3-c]piridina,  
 6- (3-fluoro-bencenosulfonil) -2- (1-isopropil-piperidin-4-iloxi) -4,5,6,7-tetrahidro-tieno[2,3-c]piridina,  
 y sales farmacéuticamente aceptables de éstos.

Adicionalmente, además, las sales farmacéuticamente  
 25 aceptables de los compuestos de la fórmula I, y los ésteres farmacéuticamente aceptables de los compuestos de la fórmula I, constituyen, individualmente, formas preferidas de presentación de la presente invención.

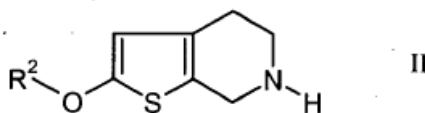
Los compuestos de la presente invención, pueden formar sales de adición de ácidos, con ácidos, tales como los ácidos convencionalmente aceptables, como por ejemplo, bromhidrato, fosfato, acetato, fumarato, maleato, salicilato, sulfato, 5 piruvato, citrato, lactato, mandelato, tartrato, y metanosulfonato. Se prefieren las sales de clorhidratos. Los solvatos y los hidratos de los compuestos de la fórmula I, y sus sales, forman también parte de la presente invención.

Los compuestos de la fórmula I, pueden tener uno o más 10 átomos de carbono asimétricos, y pueden existir en forma de anantiómeros óptimamente puros, mezclas de enantiómeros, tales como, por ejemplo, racematos, diastereoisómeros ópticamente puros, mezclas de diastereoisómeros, racematos diastereoisoméricos o mezclas de racematos diaste- 15 reoisoméricos. Las formas ópticamente activas, pueden obtenerse, por ejemplo, mediante la resolución de racematos, mediante síntesis asimétrica o mediante cromatografía asimétrica (cromatografía con absorbentes o eluyentes quirales). La invención, abarca o todas estas formas.

20 Se apreciará el hecho de que, los compuestos de la fórmula general I, en esta invención, pueden derivatizarse como grupos funcionales, para proporcionar derivados que sean capaces de convertirse, de nuevo, en el compuesto progenitor, in vivo. Los derivados fisiológicamente aceptables y 25 metabólicamente lábiles, que son capaces de producir los compuestos progenitores, in vivo, se encuentran, también, dentro del ámbito de la presente invención.

Un aspecto adicional de la presente invención, es el procedimiento para la fabricación de compuestos de la fórmula I, tal y como se definen anteriormente, arriba, procedimiento éste, el cual comprende

5           acoplar una amina de la fórmula II

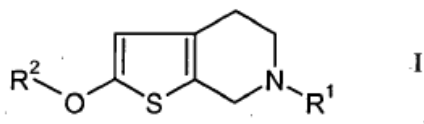


en donde,  $R^3$ , es tal y como se ha definido anteriormente,  
10   arriba, con un halogenuro de la fórmula



en donde,  $R^2$ , es tal y como se ha definido anteriormente,  
arriba y, X, es halógeno;

en presencia de una base, para obtener el compuesto de la  
15   fórmula I



y, en caso deseado,  
convertir el compuesto deseado, en una sal farmacéuticamente  
20   aceptable.

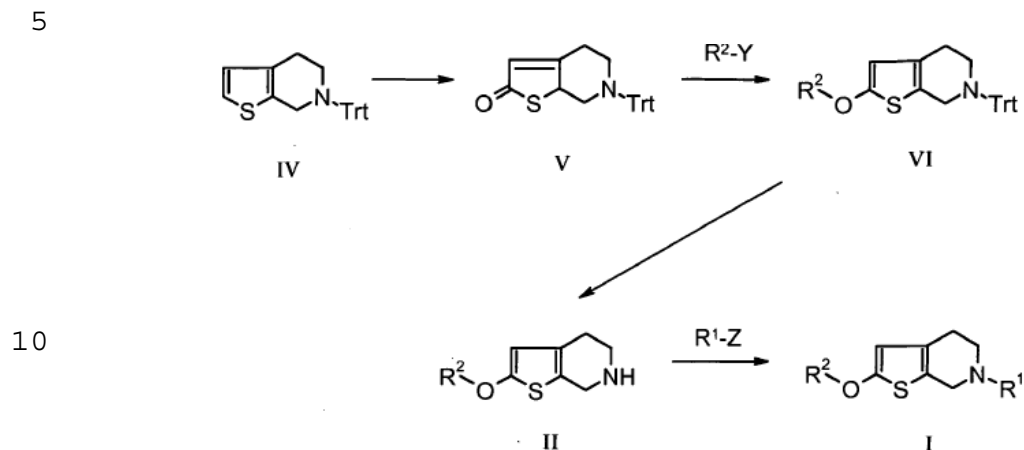
Los compuestos de la fórmula  $R^1-X$  (III), son halogenuros de ácidos, halogenuros de carbamoílo ó halogenuros de carbamoílo, en donde, X, significa halógeno, tal como, por ejemplo, cloruro, yoduro o bromuro, de una  
25   forma preferible, cloruro. La base a ser utilizada es, de una forma preferible, una amina terciaria, siendo especialmente preferidas la trietilamina (TEA) y la diisopropilamina (DIPEA).

La preparación de compuestos de la fórmula I de la presente invención, pueden llevarse a cabo, en rutas o vías sintéticas, secuenciales o convergentes. Las síntesis de los compuestos de la invención, se muestran en los esquemas que se facilitan a continuación. Los conocimientos requeridos para llevar a cabo la reacción y la purificación de los productos resultantes, son conocidos, para aquéllas personas expertas en el arte especializado de la técnica. Los sustituyentes e índices utilizados en la siguiente descripción de los procedimientos, tienen el significado proporcionado anteriormente, arriba, a menos de que se indique lo contrario.

En mayor detalle, los compuestos de la fórmula I, pueden fabricarse mediante los procedimientos proporcionados posteriormente, a continuación, mediante los procedimientos proporcionados en los ejemplos, o mediante procedimientos análogos. Las condiciones apropiadas de reacción, para las etapas individuales de reacción, son conocidas, para una persona especializada en el arte especializado de la técnica. La secuencia de reacción, no se limita a la que se exhibe en el esquema I y, de cualquier modo, en dependencia de los materiales de partida y de su respectiva reactividad, la secuencia de las etapas de reacción, puede modificarse libremente. Los materiales de partida, o bien se encuentran comercialmente disponibles en el mercado, o bien éstos pueden prepararse mediante procedimientos análogos a los procedimientos proporcionados posteriormente, a continuación, mediante los procedimientos descritos en las referencias

citadas en la descripción o en los ejemplos, o mediante procedimientos que son conocidos, en el arte especializado de la técnica.

Esquema 1



a) IV, se describe en la literatura (W02001/032655), y puede servir como un material de partida potencial para la síntesis de los compuestos de la fórmula I. 6-Tritil-4,5,6,7-tetrahidro-tieno[2,3-c]piridina, puede convertirse en la respectiva 6-tritil-5,6,7,7a-tetrahidro-4H-tieno[2,3-c]piridin-2-ona V, bajo varias condiciones y reacciones, tales como las que se describen en: Comprehensive Organic Transformations: A Guide to Functional Group Preparations, 2ª Edición, Richard C. Larock. John Wiley & Sons, New York, N.Y. 1999). No obstante, es conveniente el desprotonizar IV, con una base, en presencia de un disolvente, y hacer reaccionar el intermediario, con un borato de tri-n-butilo. La subsiguiente oxidación, puede realizarse mediante agentes oxidantes. No existe ninguna restricción particular en cuanto a la naturaleza del disolvente a ser empleado, con la condición de que, éste, no tenga efectos adversos en la

reacción o en los reactivos involucrados, y que, éste, pueda disolver los reactivos, por lo menos en cierta extensión. Los ejemplos de disolventes apropiados, incluyen al tetrahidrofurano (THF) y por el estilo. No existe ninguna  
5 restricción particular, en cuanto a la naturaleza de la base a ser utilizada en esta etapa, y puede igualmente emplearse, aquí, cualquier base comúnmente utilizada en este tipo de reacción. Los ejemplos de tales tipos de bases, incluyen al n-butil-litio, y por el estilo. La reacción, puede tener  
10 lugar dentro de unos amplios márgenes de temperaturas, y la temperatura precisa de reacción, no es crítica, con respecto a la invención. Es conveniente el llevar a cabo la invención, con un calentamiento, que va desde una temperatura de  $-78^{\circ}\text{C}$ , a la temperatura de reflujo. No existe ninguna restricción  
15 particular, en cuanto a lo referente a la naturaleza del agente oxidante utilizado en esta etapa, y puede utilizarse, aquí, igualmente, cualquier reactivo comúnmente utilizado en este tipo de reacción. Los ejemplos de tales tipos de agentes oxidantes, incluyen a  $\text{H}_2\text{O}_2$  y por el estilo. El tiempo  
20 requerido para la reacción, puede también variar ampliamente, en dependencia de muchos factores, notablemente, de la temperatura de reacción y de la naturaleza de los reactivos. No obstante, un período de tiempo de 0,5 horas a algunos días, será usualmente suficiente, para obtener  
25 compuestos de la fórmula V.

b) Las sustituciones nucleofílicas de haluros de aminoalquilo, se encuentran extensamente descritas en la literatura. Para las condiciones de reacción descritas en la

literatura, que afectan a tales tipos de reacciones, véase, por ejemplo: Comprehensive Organic Transformations: A Guide to Functional Group Preparations, 2<sup>a</sup> Edición, Richard C. Larock. John Wiley & Sons, New York, N.Y. 1999). No obstante, 5 encontramos que es conveniente el transformar los haluros de aminoalquilo de la fórmula  $R^2-Y$ , con 6-Tritil-5,6,7,7a-tetrahidro-4H-tieno[2,3-c]piridin-2-ona V, al respectivo derivado de tieno[2,3-c]piridina VI, en presencia de una base y de un disolvente. No existe ninguna restricción particular 10 en cuanto a la naturaleza del disolvente a ser empleado, con la condición de que, éste, no tenga efectos adversos en la reacción o en los reactivos involucrados, y que, éste, pueda disolver los reactivos, por lo menos en cierta extensión. Los ejemplos de disolventes apropiados, incluyen a la 15 dimetilformamida (DMF) y por el estilo. No existe ninguna restricción particular, en cuanto a la naturaleza de la base a ser utilizada en esta etapa, y puede igualmente emplearse, aquí, cualquier base comúnmente utilizada en este tipo de reacción. Los ejemplos de tales tipos de bases, incluyen al 20  $Cs_2CO_3$ , y por el estilo. La reacción, puede tener lugar dentro de unos amplios márgenes de temperaturas, y la temperatura precisa de reacción, no es crítica, con respecto a la invención. Es conveniente el llevar a cabo la invención, con un calentamiento, que va desde la temperatura ambiente, a 25 la temperatura de reflujo. El tiempo requerido para la reacción, puede también variar ampliamente, en dependencia de muchos factores, notablemente, de la temperatura de reacción y de la naturaleza de los reactivos. No obstante, un

período de tiempo de 0,5 horas a algunos días, será usualmente suficiente, para obtener compuestos de la fórmula VI.

c) Las manipulaciones del grupo protector, se encuentran ampliamente descritas en la literatura. Para las condiciones de reacción descritas en la literatura, que afectan a tales tipos de reacciones, véase, por ejemplo: Handbook of Reagents for Organic Synthesis: Activating and Agents and Protecting Groups, Anthony J. Pearson.; William R: Roush, Editors. John Wiley, Chichester, UK, 1999, ó Protecting Groups, Philip J. Kocienski, Georg Thieme 1994, Stuttgart, New York. El nitrógeno protegido con tritilo, en VI, puede liberarse de muchos modos, y mediante una variación de la reacción. No obstante, es conveniente el proceder a dividir el grupo protector procedente de VI, bajo condiciones ácidas, en presencia o ausencia de un disolvente, para tener acceso a los derivados de tieno[2,3-c]piridina, II. No existe ninguna restricción particular en cuanto a la naturaleza del disolvente a ser empleado, con la condición de que, éste, no tenga efectos adversos en la reacción o en los reactivos involucrados, y que, éste, pueda disolver los reactivos, por lo menos en cierta extensión. Incluso el ácido, en sí mismo, puede servir como disolvente. No existe ninguna restricción particular en cuanto a la naturaleza del ácido a ser empleado, utilizado en esta etapa, y puede utilizarse, igualmente, aquí, cualquier ácido usualmente utilizado en este tipo de reacción. Los ejemplos de tales tipos de ácidos, incluyen al ácido trifluoroacético (TFA), y por el estilo.

La reacción, puede tener lugar dentro de unos amplios márgenes de temperaturas, y la temperatura precisa de reacción, no es crítica, con respecto a la invención. Es conveniente el llevar a cabo la invención, con un calentamiento, que va desde la temperatura ambiente, a la temperatura de reflujo. El tiempo requerido para la reacción, puede también variar ampliamente, en dependencia de muchos factores, notablemente, de la temperatura de reacción y de la naturaleza de los reactivos. No obstante, un período de tiempo de 0,5 horas a algunos días, será usualmente suficiente, para obtener compuestos de la fórmula II.

d) El acoplamiento de la funcionalidad de la amina con electrofilos, se encuentra ampliamente descrita en la literatura, y los procedimientos, son conocidos, para aquéllas personas expertas en el arte especializado de la técnica. (Para las condiciones de reacción descritas en la literatura, que afectan a tales tipos de reacciones, véase, por ejemplo: Comprehensive Organic Transformations: A Guide to Functional Group Preparations, 2ª Edición, Richard C. Larock. John Wiley & Sons, NewYork, N.Y. 1999). Las respectivas aminas II, pueden transformarse, de una forma conveniente, a las respectivas sulfonamidas, amidas ó ureas,, mediante el acoplamiento de V, con halogenuros de sulfonilo, halogenuros de ácidos, o halogenuros de carbamoílo, de la fórmula  $R^1-X$ , en donde, X, es halogenuro, de una forma preferible, cloruro (bien ya sea comercialmente disponible en el mercado, o bien ya sea accesible mediante procedimientos que se encuentran descritos en referencias o mediante

procedimientos conocidos en el arte especializado de la técnica; de la forma apropiada). De una forma alternativa, las aminas II, pueden también añadirse a isocianatos de la fórmula  $R^4-N=C=O$ , para obtener los respectivos compuestos de la fórmula  $CO-NHR^4$ . Es conveniente, el llevar a cabo la reacción, en un disolvente, y en presencia de una base. No existe ninguna restricción particular en cuanto a la naturaleza del disolvente a ser empleado, con la condición de que, éste, no tenga efectos adversos en la reacción o en los reactivos involucrados, y que, éste, pueda disolver los reactivos, por lo menos en cierta extensión. Los ejemplos de disolventes apropiados, incluyen al diclorometano (DCM), al dioxano, THF, y por el estilo. No existe ninguna restricción particular, en cuanto a la naturaleza de la base a ser utilizada en esta etapa, y puede igualmente emplearse, aquí, cualquier base comúnmente utilizada en este tipo de reacción. Los ejemplos de tales tipos de bases, incluyen a la trietilamina y a la diisopropiletil-amina (DIPEA), y por el estilo. La reacción, puede tener lugar dentro de unos amplios márgenes de temperaturas, y la temperatura precisa de reacción, no es crítica, con respecto a la invención. Es conveniente el llevar a cabo la invención, con un calentamiento, que va desde la temperatura ambiente, a la temperatura de reflujo. El tiempo requerido para la reacción, puede también variar ampliamente, en dependencia de muchos factores, notablemente, de la temperatura de reacción y de la naturaleza de los reactivos. No obstante, un período de tiempo de 0,5 horas a algunos días, será usualmente

suficiente, para obtener los derivados de tieno[2,3-c]piridina de la fórmula I.

Tal y como se describe anteriormente, arriba, los compuestos de la fórmula I de la presente invención, pueden  
5 utilizarse como medicamentos, para el tratamiento y / o prevención de enfermedades, las cuales se encuentran asociadas con la modulación de los receptores H3.

En este contexto, la expresión "enfermedades asociadas con la modulación de los receptores de H3", significa  
10 enfermedades que pueden ser tratadas y / o prevenidas, mediante la modulación de receptores de H3. Tales tipos de enfermedades, incluyen, aunque de una forma limitativa en cuanto a éstas, a la obesidad, al síndrome metabólico (síndrome X), enfermedades neurológicas, incluyendo a la  
15 enfermedad de Alzheimer, demencia, disfunción de la memoria asociada con la edad, deterioro cognitivo suave, déficit cognitivo, trastorno de la hiperactividad del déficit de atención, epilepsia, dolor neuropático, dolor inflamatorio, migraña, enfermedad de Parkinson, esclerosis múltiple,  
20 apoplejía, vértigo, esquizofrenia, depresión, adicción, cinetosis o enfermedad del movimiento, y trastornos del sueño, incluyendo a la narcolepsia y otras enfermedades, incluyendo al asma, la alergia, respuestas alérgicas inducidas por vía aérea, congestión, enfermedad obstructiva  
25 crónica y trastornos gastrointestinales.

En un aspecto preferido, la expresión "enfermedades asociadas con la modulación de receptores de H3", se refiere a la obesidad, al síndrome metabólico (síndrome X) y otros

trastornos del comer, siendo la obesidad, el trastorno preferido.

La invención, se refiere por lo tanto, a composiciones farmacéuticas, las cuales comprenden un compuesto, tal y como  
5 se ha definido anteriormente, arriba, y un portador y / o adyuvante, farmacéuticamente aceptable.

Adicionalmente, además, la invención, se refiere a compuestos tal y como se han definido anteriormente, arriba, para su uso como sustancias terapéuticamente activas,  
10 particularmente, como sustancias terapéuticamente activas, para el tratamiento y / o la prevención de enfermedades las cuales se encuentran asociadas con la modulación de receptores H3.

Adicionalmente, además, la invención, se refiere al  
15 uso de compuestos de la fórmula I, tal y como se han definido anteriormente, arriba, para la preparación de medicamentos para el tratamiento y / o la prevención de enfermedades las cuales se encuentran asociadas con la modulación de receptores H3. Se prefiere el uso de los compuestos de la  
20 fórmula I, tal y como se han definido anteriormente, arriba, para la preparación de medicamentos para el tratamiento y / o la prevención de la obesidad.

Adicionalmente, además, la presente invención, se refiere al uso de un compuesto de la fórmula I para la  
25 fabricación de un medicamento para el tratamiento y la prevención de la obesidad, en un paciente, el cual está también recibiendo tratamiento con un inhibidor de lipasa y,

particularmente, en donde, el inhibidor de lipasa, es orlistat.

Es un objeto preferido adicional de la presente invención, el proporcionar una cantidad terapéuticamente efectiva, de un compuesto en concordancia con la fórmula I, para su uso en el tratamiento y la prevención de la obesidad, y de los trastornos relacionados con la obesidad, en combinación o asociación con una cantidad terapéuticamente efectiva de otros fármacos para el tratamiento de la obesidad o trastornos del comer, de tal forma que, conjuntamente, éstos proporcionen un alivio efectivo. Los otros fármacos efectivos, incluyen, aunque no de una forma limitativa en cuanto a éstos, a los agentes anorécticos, los inhibidores de lipasa, los inhibidores selectivos de la reingesta de serotonina (SSR1), y agentes que estimulan el metabolismo de la grasa corporal. Las combinaciones o asociaciones de los agentes anteriormente mencionados, arriba, pueden abarcar la administración por separado, secuencial o simultánea.

El término "inhibidor de lipasa", se refiere a compuestos que son capaces de inhibir la acción de las lipasas, como por ejemplo, las lipasas gástricas y pancreáticas. Por ejemplo, el orlistat y la lipstatina, tal y como se describe en la patente estadounidense US n° 4.598.089, son potentes inhibidores de lipasas. La lipstatina, es un producto natural de origen microbiano y, el orlistat, es el resultado de una hidrogenación de la lipstatina. Las panclicinas, son análogos del orlistat (Mutoh et al., 1994). El término "inhibidor de lipasa", se

refiere a inhibidores de lipasas, ligados a polímeros, como por ejemplo, tal y como se describen en la solicitud de patente internacional WO 99 / 34 786 (Geltex Pharmaceuticals Inc.). Estos polímeros, se caracterizan por el hecho de que, 5 éstos, se han sustituido con uno o más grupos que inhiben lipasas. El término "inhibidor de lipasa", comprende, también, sales farmacéuticamente aceptables de estos compuestos. El término "inhibidor de lipasa", de una forma preferible, se refiere a la tetrahidrolipstatina. Se 10 prefiere, especialmente, la administración de una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto en concordancia con la fórmula I, en combinación o asociación con una cantidad terapéuticamente efectiva de tetrahidrolipstatina.

La tetrahidrolipstatina (orlistat), es un compuesto 15 conocido, de utilidad para el control o la prevención de la obesidad y de la hiperlipidemia. Véase la patente estadounidense US n° 4.598.089, publicada el 1 de julio de 1986, la cual da también a conocer procedimientos para fabricar el orlistat, y la patente estadounidense US n° 20 6.004.996, la cual da a conocer composiciones farmacéuticas apropiadas. Otras composiciones farmacéuticas apropiadas, adicionales, se describen, por ejemplo, en las solicitudes de patentes internacionales WO 00 / 09 122 y WO 00 / 09 123. Procedimientos adicionales para la preparación de orlistat, 25 se dan a conocer en las publicaciones de patente europea EP 0 185 359, EP 0 189 577, EP 0 443 449, y EP 0 524 495.

Los agentes anorécticos apropiados de uso en combinación con un compuesto de la presente invención,

incluyen, pero no de una forma limitativa en cuanto a éstos, a APD356, aminorex, anfeccloral, anfetamina, axokine, benzofetamina, bupropión, clorofentermina, clobenzorex, cloforex, clominorex, clortermina, CP945598, ciclexedrina, 5 CYT009-GhrQb, dexfenfluramina, dextromfetamina, dietilpropión, difemitoxidina, N-etilamfetamina, fenbutrazato, fenfluramina, fenisorex, fenproporex, fludorex, fluminorex, furfurilmetilamfetamina, levanfetamina, levofacetoperano, mazindol, mefenorex, metenfepramona, metanfetamina, 10 metrelepina, norpseudofredina, pentorex, fendimetrazina, fenmetrazina, fentermina, fenilpropanolamina, picilorex, rimonabant, sibutramina, SLV319, SNAP 7941, SR147778 (Surinabant), extracto de plantas esteroidales (como por ejemplo, P57), y TM30338, y sales farmacéuticamente 15 aceptables de éstos.

Los agentes anorécticos mayormente preferidos son sibutramina, rimonabant y fentermina.

Los inhibidores selectivos de reingesta de serotonina de uso en combinación con un compuesto de la presente 20 invención, incluyen: fluoxetina, fluvoxamina, paroxetina y sertralina, y sales farmacéuticamente aceptables de éstos.

Los agentes apropiados que estimulan el metabolismo de la grasa corporal, incluyen, pero no de una forma limitativa en cuanto a éstos, a los agonistas de la hormona del 25 crecimiento (por ejemplo, AOD-9604).

El uso de un compuesto de la fórmula I, en la fabricación de un medicamento para el tratamiento para el tratamiento y la prevención de la obesidad, en un paciente,

el cual está también recibiendo tratamiento con un compuesto seleccionado de entre el grupo consistente en un inhibidor de lipasa, un agente anoréctico, un inhibidor selectivo de reingesta de serotonina y una agente que estimule el metabolismo de la grasa corporal, es también un objeto de la presente invención.

El uso de un compuesto de la fórmula I para la fabricación de un medicamento para el tratamiento y la prevención de la obesidad, en un paciente, el cual está también recibiendo tratamiento con un inhibidor de lipasa, de una forma preferible, con tetrahidrolipstatina, es también un objeto de la presente invención.

Es un objeto adicionalmente preferido, el proporcionar una cantidad terapéuticamente efectiva, de un compuesto de la fórmula I, para sus uso en el tratamiento o la prevención de diabetes del tipo II (diabetes mellitus no insulino-dependiente (NIDDM), en combinación o asociación con una cantidad terapéuticamente efectiva de un inhibidor de lipasa, particularmente, en donde, el inhibidor de lipasa, es tetrahidrolipstatina. Es también un objeto de la presente invención, la administración simultánea, separada o secuencial, de un compuesto en concordancia con la fórmula I, y de un inhibidor de lipasa, particularmente, la tetrahidrolipstatina.

Es un objeto adicionalmente preferido, el proporcionar una cantidad terapéuticamente efectiva, de un compuesto en concordancia con la fórmula I, para sus uso en el tratamiento o la prevención de diabetes del tipo II (diabetes mellitus no

insulino-dependiente (NIDDM), en combinación o asociación con una cantidad terapéuticamente efectiva de un agente anti-diabético.

El término "antidiabético", se refiere a compuestos seleccionados de entre el grupo consistente en 1) agonistas de PPAR $\gamma$ , tales como pioglitazona (actos) o rosiglitazona (avandia), y por el estilo; 2) biguanidas tales como la metformina (flucófago) y por el estilo; 3) sulfonilureas, tales como glibenclamida, glimerpirida (Amaryl) glipizida (Glucotrol), gliburida (DiaBeta), y por el estilo; 4) ureas no sulfonílicas, tales como la nateglidina (Starlix) repaglimida (Prandin) y por el estilo. 5) agonistas de PPAR  $\alpha/\gamma$ , tales como GW-2331 y por el estilo; 6) inhibidores de DPP-IV, tales como LAF-235 (Vidalgliptin); MK-0431, BMS-15 477118 (Saxagliptin) ó GSK23A, y por el estilo; 7) activadores de glucocinasa, tales como los compuestos dados a conocer, por ejemplo, en el documento de patente internacional WO 00 / 58 293 A1, y por el estilo; 8) inhibidores de  $\alpha$ -glucosidasa, tales como acarbosa 20 (Procese) o miglitol (Glyset), y por el estilo.

Es también un objeto de la presente invención, la administración simultánea, por separado, o secuencial, de un compuesto en concordancia con la fórmula I, y una cantidad terapéuticamente efectiva, de un agente antidiabético.

25 El uso de un compuesto de la fórmula I, en la fabricación de un medicamento para el tratamiento y la prevención de la diabetes del tipo II, en un paciente, el

cual está también recibiendo tratamiento con un agente anti-diabético, es también un objeto de la presente invención.

Es un objeto adicionalmente preferido, el proporcionar una cantidad terapéuticamente efectiva, de un compuesto e  
5 concordancia con la fórmula I, para su uso en el tratamiento o la prevención de la dislipidemia, en combinación o asociación con una cantidad terapéuticamente efectiva de un agente reductor de los lípidos.

El término "agente reductor de lípidos", se refiere a  
10 un compuesto seleccionado de entre el grupo consistente en 1) secuestrantes de ácidos biliares, tal como la colestiramida (Questran), colestipol (Colestid) y por el estilo; 2) inhibidores de HMG-CoA reductasa, tales como la atorvastatina (Lipitor), cerivastatina (Baycol), fluvastatina (Lescol),  
15 pravastatina (Pravachol), simvastatina (Zocor), y por el estilo; 3) inhibidores de colesterol por absorción, tales como la ezetimiba y por el estilo; 4) inhibidores de CETP, tales como el torcetrapib, JTT 705 y por el estilo; 5) agonistas de PPAR $\alpha$ , tales como el bezafibrato, el  
20 gemfibrozilo (Lopid), el fenofibrato (Lipidil), bezafibrato (Bezalip) y por el estilo; 6) agonistas de receptores de niacina, tales como el ácido nicotínico y por el estilo.

El procedimiento, tal y como se ha descrito anteriormente, arriba, es de utilidad para la administración  
25 simultánea, separada o secuencial, de un compuesto en concordancia con la fórmula I y una cantidad terapéuticamente efectiva de un agente reductor de lípidos.

El uso de un compuesto de la fórmula I, en la fabricación de un medicamento para el tratamiento y la prevención de dislipemias, en un paciente, el cual está también recibiendo tratamiento con un agente reductor de  
5 lípidos, es también un objeto de la presente invención.

Es también un objeto adicional de la presente invención, el proporcionar una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto en concordancia con la fórmula I, para su uso en el tratamiento o la prevención de la  
10 hipertensión, en combinación o asociación con una cantidad terapéuticamente efectiva de un agente anti-hipertensivo.

El término "agente anti-hipertensivo", o "agente reductor de la presión sanguínea", se refiere a compuestos seleccionados entre el grupo consistente en 1) inhibidores de  
15 la enzima convertidora de angiotensina (ACE), incluyendo al benazepril (Lotensin), captopril (Capoten), enalapril (Vasotec), fosinopril (Monopril), lisinopril (Prinivil, Zestril), moexipril (Univasc), peraindopril (coversum), quinapril (Accupril), ramipril (Altace), trandolapril (Mavik)  
20 y por el estilo; 2) Antagonistas de los receptores de angiotensina II, incluyendo al candesartan (Atacand), eprosartan (Teveten), irbersartan (Avapro), Iosartan (Cozaar), telmisartan (Micardisc), valsartan (Diovan), y por el estilo; 3) bloqueantes adrenérgicos (periféricos o  
25 centrales), tales como los bloqueantes beta-adrenérgicos, incluyendo al acebutolol (Sectrol), atenolol (Ternormin), betaxolol (Kerlone), bisoprolol (Zebeta), carteolol (Cartrol), metropolol (Lopressor; Toprol-XL), nadolol

(Corgard), penbutolol (Levatol), pindolol (Visken), propranolol (Inderal), timolol (Blockadren), y por el estilo; bloqueantes adrenérgicos alfa/beta, incluyendo el carvedilol (Coreg), labetalol (Normordyne), y por el estilo; bloqueantes adrenérgicos alfa-1, incluyendo al prazosin (Minipress), doxazosin (Cardura), terazosin (Hytrin), fenoxibenzamina (Dibenzylina), y por el estilo, bloqueantes neuronales adrenérgicos periféricos, incluyendo al guanadrel (Hystorel), guanetidina (Ismelin), reserpina (Serparil), y por el estilo; bloqueantes adrenérgicos alfa-2, incluyendo a la  $\alpha$ -metildopa (Aldomet), clonidina (Catapres), guanabenz (Wytensin), guanfacina (Tenex), y por el estilo; 4), dilatadores de los vasos sanguíneos (vasodilatadores), incluyendo a la hidralazina (Apresoline), minoxidil (Lonitren), clonidina (Catapres), y por el estilo; 5) bloqueantes de los canales de calcio, incluyendo a la amlodipina (Norvasc), felodipina (Plendil), isradipina (Dynarcirc), nifedipina (Procardia, Adalat), nisoldipina (Sular), diltiazem (Cardizem), verapamil (Isoptil) y por el estilo; 6) Diuréticos, tales como las tiazidas, y los agentes semejantes a las tiazidas, incluyendo a la hidroclorotiazida (Hydrodiuril, Microzida), clorotiazida (Diuril), clorotalidona (Hygroton), indapamida (Lozol), metalozona (Mykrox), y por el estilo; diuréticos de bucle, tales como la bumetanida (Bumex) y la furosemida (Lasix), ácido etacrínico (Edecrin), torsemida (Demadex), y por el estilo; diuréticos ahorradores de potasio, incluyendo a la amilorida (Midamor), triamtereno (Dyrenium), espironolactona (Aldactona), y la

tiamenidina (Symcor), y por el estilo; 7) Inhibidores de tirosina-hidroxilasa, incluyendo a la metirosina (Demser), y por el estilo; 8) Inhibidores de la endopeptidasa neutra, incluyendo al BMS-186716 (Omapatrilat), UK-79300 (Candoxatril), 5 ecadotril (Sinorphan), BP-1137 (Fasidotril), UK-79300 (Sampatrilat) y por el estilo; y 9) Antagonistas del endotelio, incluyendo al tezosentan (R00610612), A308165, y por el estilo.

Es también un objeto de la presente invención, la 10 administración simultánea, separada o secuencial, de un compuesto en concordancia con la fórmula I y una cantidad terapéuticamente efectiva de un agente anti-hipertensivo.

El uso de un compuesto de la fórmula I, en la fabricación de un medicamento para el tratamiento y la 15 prevención de la hipertensión, en un paciente, el cual está también recibiendo tratamiento con un agente anti-hipertensivo, es también un objeto de la presente invención.

Tal y como se ha descrito anteriormente, arriba, los compuestos de la fórmula I, y sus sales farmacéuticamente 20 aceptables, poseen unas propiedades farmacológicas valiosas. De una forma específica, se ha encontrado el hecho de que, los compuestos de la presente invención, son buenos antagonistas y /o agonistas inversos de receptores de la histamina 3 (H3R).

25 El siguiente test de ensayo, se llevó a cabo, con objeto de determinar la actividad de los compuestos de la fórmula (I).

Ensayo de enlace con  $^3\text{H}$ - (R) $\alpha$ -metilistamina

Los experimentos de enlace o unión, a saturación, se realizaron utilizando membranas de HR3-CHO, preparadas según se describe en Takahashi, K, Tokita, S., Kotani, H. (2003) J. Pharmacol. Exp. Therapeutics 307, 213-218.

5        Se procedió a incubar una cantidad apropiada de membrana (60 a 80 µg/hoyo), con una concentración incrementante de  $^3\text{H}$ -(R) $\alpha$ -metilistamina diclorhidrato (0,10 a 10 nM). Se determinó una unión (enlace) no específica, utilizando un exceso correspondiente a un factor de 200  
10 veces, de (R) $\alpha$ -metilistamina dibromhidrato (500 nM de concentración final). La incubación, se llevó a cabo a la temperatura ambiente (en placas de hoyos profundos, procediendo a agitar durante un transcurso de tiempo de tres horas). El volumen final de cada hoyo, era de 250 µl. A la  
15 incubación, le siguió una rápida filtración sobre filtros de GF/B (pre-empapados con 100 µl de 0,5% PEI en Tris 50 mM, agitando, a una velocidad angular de 200 revoluciones por minuto, durante un transcurso de tiempo de dos horas. El filtrado, se realizó utilizando un recolector celular, y las  
20 placas de filtrado, se lavaron, a continuación, cinco veces, con un tampón de lavado, enfriado con hielo, que contenía 0,5 M NaCl. Después de la recolección, las placas, se secaron a una temperatura de 55°C, durante un transcurso de tiempo de 60 minutos y, a continuación, se procedió a añadir líquido de  
25 centelleo (Microscint 40, 40 microlitros cada pozo) y, la cantidad de radioactividad, en el filtro, se determinó mediante un contador superior del tipo Packard top-counter, después de proceder a agitar las placas, durante un

transcurso de tiempo de dos horas, a una velocidad angular de 200 revoluciones por minuto, a la temperatura ambiente.

Tampón de enlace: 50 mM Tris-HCl pH 7,4 y 5 mM  $\text{MgCl}_2 \times 6\text{H}_2\text{O}$  pH 7,4. Tampón de lavado: 50 mM Tris-HCl pH 7,4 y 5 mM  $\text{MgCl}_2 \times 6\text{H}_2\text{O}$  y 0,5 M NaCl pH 7,4.

Mediciones indirectas de afinidad de los agonistas inversos al receptor H3: doce concentraciones incrementantes (correspondientes a valores comprendidos dentro de unos márgenes que van de 10  $\mu\text{M}$  a 0,3 nM) de los compuestos seleccionados, se sometieron a test de ensayo, siempre en experimentos de enlace competitivos, utilizando la membrana de la línea celular HR3-CHO humana. Se procedió a incubar una cantidad apropiada de proteína, por ejemplo, aproximadamente enlace o unión de 500 cpm de RAMH a Kd, durante un transcurso de tiempo de 1 hora, a la temperatura ambiente, en un volumen total de 250  $\mu\text{l}$ , en placas de 96 hoyos, en presencia de  $^3\text{H}(\text{R})\alpha$ -metilhistamina (concentración final 1 nM = Kd). El enlace (unión) no específico, se determinó utilizando un exceso de 200 veces de  $^3\text{H}(\text{R})\alpha$ -metilhistamina dibromhidrato.

Todos los compuestos se sometieron a test de ensayo, a un concentración simple, por duplicado. Los compuestos que mostraban una inhibición de  $^3\text{H}$ -RAMH de más de un 50%, se sometieron otra vez a test de ensayo, para determinar el valor de  $\text{IC}_{50}$ , en un experimento individual de dilución, en serie, las concentraciones significativas, se extendían en 10 puntos, comenzando desde  $4,6 \times 10^6$  hasta  $10 \times 10^{-9}$ . El factor de dilución, era de 1/2,15, para la serie en su totalidad. La concentración a la cual se obtiene el 50% de inhibición del

radioligando  $^3\text{H}(\text{R})\alpha$ -metilhistamina (el valor  $\text{IC}_{50}$ ), se determina a partir de la regresión lineal, en un gráfico de logaritmo de la concentración, versus la inhibición porcentual, medida para diferentes concentraciones. Los  $\text{K}_i$ 's, se calcularon a partir del  $\text{IC}_{50}$ , basándose en la ecuación de Prusoff (Cheng, Y, Prusoff, WH (1973). Biochem Pharmacol 22, 2099 - 3108):  $\text{K}_i = \text{IC}_{50} (1 + \text{D}/\text{K}_d)$ , en donde, D, es la concentración del radioligando, y  $\text{K}_d$  es la constante de enlace o unión, para la unión del radioligando, al receptor, bajo las condiciones utilizadas en los experimentos competentes.

Los compuestos de la presente invención, exhiben unos valores de  $\text{K}_i$ , correspondientes a un valor comprendido dentro de unos márgenes que van desde aproximadamente 0,1 nM hasta aproximadamente 1000 nM, de una forma preferible, desde aproximadamente 0,1 nM hasta aproximadamente 1000 nM, de una forma preferible, desde aproximadamente 0,1 nM hasta aproximadamente 100 nM y, de una forma más preferible, desde aproximadamente 0,1 nM hasta aproximadamente 50 nM. La tabla que se facilita a continuación, muestra los valores medidos para algunos compuestos seleccionados de la presente invención.

|            | $\text{K}_i$ (nM) |
|------------|-------------------|
| Ejemplo 10 | 31,3              |
| Ejemplo 20 | 40,9              |
| Ejemplo 32 | 33,6              |

Continuación tabla

|            | $K_i$ (nM) |
|------------|------------|
| Ejemplo 44 | 41,7       |
| Ejemplo 64 | 13,1       |
| Ejemplo 94 | 64,3       |

La demostración de las actividades biológicas de los compuestos de la presente invención, puede efectuarse mediante ensayos in vitro, ex vivo e in vivo, los cuales son bien conocidos por parte de aquéllas personas expertas en el arte especializado de la técnica. Así, por ejemplo, para demostrar la eficacia de un agente farmacéutico para el tratamiento de trastornos relacionados con la obesidad, tales como la diabetes, Síndrome X, ó la enfermedad de la aterosclerosis y trastornos relacionados, tales como la hipertrigliceridemia, y la hipercolesteremia, puede procederse a realizar los siguientes ensayos.

Procedimiento para medir los niveles de la glucosa en la sangre

Se procede a hacer sangrar ratones db/db (obtenidos de Lackson Laboratorios, Bar Harbor, ME), (bien ya sea en el ojo, o bien ya sea en la vena caudal), y se agrupan en concordancia con los niveles medios equivalentes de glucosa en sangre. Éstos se dosifican oralmente (mediante gavaje, en un vehículo farmacéuticamente aceptable) con el compuesto de ensayo, una vez al día, durante un transcurso de tiempo de 7 a 14 días). En este punto, los animales, se hacen sangrar de nuevo, en el ojo o en la vena caudal, y se vuelven a determinar los niveles de glucosa.

Procedimiento para medir los niveles de triglicéridos

Se procede a hacer sangrar ratones hApoA1 (obtenidos de Lackson Laboratorios, Bar Harbor, ME), (bien ya sea en el ojo, o bien ya sea en la vena caudal), y se agrupan en  
5 concordancia con los niveles medios equivalentes de triglicéridos en el suero. Éstos se dosifican oralmente (mediante gavaje, en un vehículo farmacéuticamente aceptable) con el compuesto de ensayo, una vez al día, durante un transcurso de tiempo de 7 a 14 días). Los animales, se hacen  
10 sangrar de nuevo, en el ojo o en la vena caudal, y se vuelven a determinar los niveles de triglicéridos.

Procedimiento para medir los niveles de HDL-colesterol

Para determinar los niveles de HDL-colesterol, se procede a hacer sangrar ratones hApoA1, y se agrupan en  
15 concordancia con los niveles medios equivalentes de HDL-colesterol. Los ratones, se dosifican oralmente (mediante gavaje, en un vehículo farmacéuticamente aceptable) con el compuesto de ensayo, una vez al día, durante un transcurso de tiempo de 7 a 14 días y, a continuación, éstos se hacen  
20 sangrar, al día siguiente. Se procede a analizar el HDL-colesterol en plasma.

Los compuestos de la fórmula (I) y sus sales farmacéuticamente aceptables, pueden utilizarse como medicamentos, como por ejemplo, en forma de preparaciones  
25 farmacéuticas para la administración enteral, parenteral o tópica. Éstos pueden administrarse, por ejemplo, peroralmente, como por ejemplo, en forma de tabletas, tabletas recubiertas, grageas, cápsulas de gelatina dura y

blanda, soluciones, emulsiones o suspensiones, rectalmente, por ejemplo, en forma de supositorios, parenteralmente, por ejemplo, en forma de soluciones de inyección o soluciones de infusión, o tópicamente, por ejemplo, en forma de ungüentos,  
5 de cremas o de aceites.

La producción de preparaciones farmacéuticamente aceptables, puede realizarse de una forma que será familiar para cualquier persona experta en el arte especializado de la técnica, procediendo a llevar a los compuestos descritos de  
10 la fórmula (I) y sus sales farmacéuticamente aceptables, a una forma galénica de administración, conjuntamente con materiales portadores o de soporte apropiados, no tóxicos, inertes, farmacéuticamente aceptables y, en caso deseado, adyuvantes farmacéuticos usuales.

15 Los materiales portadores o de soporte, apropiados, no son únicamente materiales portadores inorgánicos, sino también, materiales portadores orgánicos. Así, por ejemplo, la lactosa, el almidón de maíz o los derivados de éste, el talco, el ácido esteárico, o sus sales, pueden utilizarse  
20 como materiales portadores o de soporte para tabletas, tabletas recubiertas, grageas de gelatina dura. Los materiales portadores o de soporte apropiados para las cápsulas de gelatina blanda son, por ejemplo, aceites vegetales, ceras, grasas y polioles semilíquidos y líquidos  
25 (dependiendo de la naturaleza del ingrediente activo, no se requiere, no obstante, ningún portador o soporte, en el caso de las cápsulas de gelatina blanda). Los materiales portadores o de soporte apropiados, para la producción de

soluciones y jarabes son, por ejemplo, agua, polioles, sacarosa, azúcar invertido y por el estilo. Los materiales portadores o de soporte apropiados, para soluciones de inyección son, por ejemplo, agua, alcoholes, polioles, glicerina y aceites vegetales. Los materiales portadores o de soporte apropiados para supositorios son, por ejemplo, aceites naturales o solidificados, ceras, grasas, y polioles semi-líquidos o líquidos. Los materiales portadores o de soporte apropiados, para las preparaciones tópicas son, los glicéridos, los glicéridos semi-sintéticos y sintéticos, aceites hidrogenados, ceras líquidas, parafinas líquidas, alcoholes grasos líquidos, esteroides, polietilenglicoles, y derivados de celulosa.

Los estabilizadores, agentes conservantes, agentes humectantes y agentes emulsionantes, agentes promotores de consistencia, agentes promotores del sabor (condimentos), las sales para variar la presión osmótica, las sustancias tampón, los solubilizantes, los colorantes y agentes enmascarantes, y los antioxidantes, usuales, entran en consideración como adyuvantes farmacéuticos.

La dosificación de los compuestos de la fórmula I, puede variar dentro de unos amplios límites, dependiendo de la enfermedad a ser controlada, la edad y las condiciones individuales del paciente y el modo de administración, y se adaptará, por supuesto, a los requerimientos individuales de cada caso particular. Para los pacientes adultos, entra en consideración una dosificación diaria que va desde aproximadamente 1 mg hasta aproximadamente 1000 mg,

especialmente, desde aproximadamente 1 mg hasta aproximadamente 100 mg. En dependencia de la dosificación, es conveniente el proceder a administrar la dosificación diaria en varias unidades de dosificación.

5 Las preparaciones farmacéuticas, contienen, de una forma conveniente, aproximadamente 0,1 - 500 mg, de una forma preferible, 0,5 - 100 mg, de un compuesto de la fórmula (I).

Los ejemplos que se facilitan a continuación, sirven para ilustrar la presente invención, en mayor detalle. Éstos  
10 no pretenden, no obstante, limitar en modo alguno su alcance.

#### Ejemplos

#### Intermediarios

#### Intermediario 1

2-(3-Piperidin-1-il-propoxi)-4,5,6,7-tetrahidro-tieno-  
15 [2,3-c]piridina

a) Etapa 1: 6-Tritil-5,6,7,7a-tetrahidro-4H-tieno[2,3-c]piridin-2-ona

A una solución de 10 g (26,3 mmol) de 6-tritil-4,5,6,7-tetrahidro-tieno[2,3-c]piridina (según se prepara en la  
20 patente internacional WO 2001/032655) en 40 ml de THF, se le añadió butil-litio (78,9 mmol, 31,56 ml), a una temperatura de -20 °C. La mezcla, se agitó durante un transcurso de tiempo de 2 horas, a la temperatura ambiente, y, a continuación, se enfrió a una temperatura de -40°C y,  
25 después, se procedió a añadir, por procedimiento de goteo, una solución de borato de tri-butilo (21,29 ml, 78,9 mmol) en 20 ml de THF. La mezcal, se agitó durante un transcurso de tiempo de 2 horas, a la temperatura ambiente. Después de que

la solución se enfriara a una temperatura de  $-60^{\circ}\text{C}$ , se procedió a añadir  $\text{H}_2\text{O}_2$  al 30%

(14 ml, 118,4 mmol), y se dejó en régimen de agitación, durante el transcurso de toda la noche, a la temperatura ambiente. Se añadió agua y, la solución, se agitó durante un transcurso de tiempo de 5 minutos y, a continuación, se extrajo con diclorometano. Después de retirar el disolvente, se obtuvieron 9 g de 6-tritil-5,6,7,7a-tetrahidro-4H-tieno[2,3-c]piridin-2-ona (89% de rendimiento productivo).

10           b)   Etapa 2: 2-(3-Piperidin-1-il-propoxi)-6-Tritil-4,5,6,7-tetrahidro-tieno[2,3-c]piridina

Se procedió a calentar una mezcla de 10 g (25,2 mmol) 6-tritil-5,6,7,7a-tetrahidro-4H-tieno[2,3-c]piridin-2-ona, 5,8 g (34 mmol) 1-(3-cloropropil)-piperidina (comercialmente disponible en el mercado) y 20,5 g (63 mmol) de  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$  en 200 ml de disolvente DMF, a una temperatura de  $80^{\circ}\text{C}$ , durante un transcurso de tiempo de 10 horas. Después de la eliminación del disolvente, el residuo, se purificó mediante cromatografía de columna, para proporcionar 11,5 g de producto crudo, como un aceite de color marrón. (84% de rendimiento productivo).

20           c)   Etapa 3: 2-(3-Piperidin-1-il-propoxi)-4,5,6,7-tetrahidro-tieno[2,3-c]piridina

Se procedió a agitar una mezcla de 9 g (0,172 mmol) de 2-(3-piperidin-1-il-propoxi)-6-tritil-4,5,6,7-tetrahidro-tieno[2,3-c]piridina y 145 ml (1,89 mol) de TFA en 290 ml de DCM, a la temperatura ambiente, durante un transcurso de tiempo de 1 hora. Después de proceder a la evaporación, bajo

la acción de vacío, el residuo, se disolvió en agua, se ajustó a un valor pH básico, con  $\text{NH}_3\text{H}_2\text{O}$ , y se extrajo con DCM. La fase orgánica, se secó y se concentró, para proporcionar 4 g de producto, como un aceite de color marrón  
5 (83% de rendimiento productivo).

#### Intermediario 2

2-(3-Pirrolidin-1-il-propoxi)-4,5,6,7-tetrahidro-tieno-  
[2,3-c]piridina

De una forma análoga a la del procedimiento descrito  
10 para la síntesis de 2-(3-piperidin-1-il-propoxi)-4,5,6,7-tetrahidro-tieno[2,3-c]piridina (intermediario 1), se procedió a preparar el compuesto del epígrafe, a partir de 6-tritil-5,6,7,7a-tetrahidro-4H-tieno[2,3-c]piridin-2-ona (intermediario 1, etapa 1) y 1-(3-cloro-propil)-pirrolidina  
15 (comercialmente obtenible en el mercado). El grupo tritilo, se dividió, subsiguientemente, con TFA.

#### Intermediario 3

2-(1-Isobutil-piperidin-4-iloxi)-4,5,6,7-tetrahidro-tieno[2,3-c]piridina

20 De una forma análoga a la del procedimiento descrito para la síntesis de 2-(3-piperidin-1-il-propoxi)-4,5,6,7-tetrahidro-tieno[2,3-c]piridina (intermediario 1), se procedió a preparar el compuesto del epígrafe, a partir de 6-tritil-5,6,7,7a-tetrahidro-4H-tieno[2,3-c]piridin-2-ona  
25 (intermediario 1, etapa 1) y 4-bromo-1-isobutil-piperidina (comercialmente disponible en el mercado). Se procedió, a continuación, a dividir el grupo tritilo, con TFA.

#### Intermediario 4

2-(1-Isopropil-piperidin-4-iloxi)-4,5,6,7-tetrahidro-tieno[2,3-c]piridina

De una forma análoga a la del procedimiento descrito para la síntesis de 2-(3-piperidin-1-il-propoxi)-4,5,6,7-tetrahidro-tieno[2,3-c]piridina (intermediario 1), se procedió a preparar el compuesto del epígrafe, a partir de 6-tritil-5,6,7,7a-tetrahidro-4H-tieno[2,3-c]piridin-2-ona (intermediario 1, etapa 1) y 4-bromo-1-isopropil-piperidina (comercialmente disponible en el mercado). Se procedió, subsiguientemente a dividir el grupo tritilo, con TFA.

#### Intermediario 5

2-(1-Isopropil-pirrolidin-3-iloxi)-4,5,6,7-tetrahidro-tieno[2,3-c]piridina

De una forma análoga a la del procedimiento descrito para la síntesis de 2-(3-piperidin-1-il-propoxi)-4,5,6,7-tetrahidro-tieno[2,3-c]piridina (intermediario 1), se procedió a preparar el compuesto del epígrafe, a partir de 6-tritil-5,6,7,7a-tetrahidro-4H-tieno[2,3-c]piridin-2-ona (intermediario 1, etapa 1) y 3-bromo-1-isopropil-pirrolidina (comercialmente disponible en el mercado). Se procedió, a continuación, a dividir el grupo tritilo, con TFA.

#### Intermediario 6

2-(3-Morfolin-4-il-propoxi)-4,5,6,7-tetrahidro-tieno[2,3-c]piridina

De una forma análoga a la del procedimiento descrito para la síntesis de 2-(3-piperidin-1-il-propoxi)-4,5,6,7-tetrahidro-tieno[2,3-c]piridina (intermediario 1), se procedió a preparar el compuesto del epígrafe, a partir de 6-

tritol-5,6,7,7a-tetrahidro-4H-tieno[2,3-c]piridin-2-ona  
(intermediario 1, etapa 1) y 4-(3-cloro-propil)-morfolina  
(comercialmente disponible en el mercado).  
Subsiguientemente, se procedió a dividir el grupo tritilo,  
5 con TFA.

#### Intermediario 7

Dimetil-[2-(4,5,6,7-tetrahidro-tieno[2,3-c]piridin-2-  
iloxi)-etil]-amina

De una forma análoga a la del procedimiento descrito  
10 para la síntesis de 2-(3-piperidin-1-il-propoxi)-4,5,6,7-  
tetrahidro-tieno[2,3-c]piridina (intermediario 1), se  
procedió a preparar el compuesto del epígrafe, a partir de  
6-tritol-5,6,7,7a-tetrahidro-4H-tieno[2,3-c]piridin-2-ona  
(intermediario 1, etapa 1) y cloruro de dietil-amino-etilo  
15 (comercialmente disponible en el mercado). Se procedió, a  
continuación, a dividir el grupo tritilo, con TFA.

#### Intermediario 8

Cloruro de 4-metoxi-piperidin-1-carbonilo

Se procedió a añadir, a una solución agitada de  
20 trifosgeno (7,4 g, 0,025 mmol) en diclorometano (200 ml), a  
una temperatura de 0 °C, mediante procedimiento de goteo, una  
solución de sal de clorhidrato de 4-metoxi-piperidina (10 g,  
0,066 mmol) y piridina (10,9 g, 0,139 mmol) en diclorometano  
(100 ml). La mezcla, se agitó durante el transcurso de toda  
25 la noche, y se filtró a través de un tampón de sílice, se  
eluyó con diclorometano, y se evaporó. Después de proceder a  
la trituración, con éter diisopropílico, la mezcla, se  
utilizó, sin ninguna purificación.

Intermediario 9

## Cloruro de N-butilcarbamoílo

De una forma análoga a la del procedimiento descrito para la síntesis del cloruro de 4-metoxi-piperidin-1-carbonilo, se procedió a preparar el compuesto del epígrafe, a partir de trifosgeno y butilamina (comercialmente disponible en el mercado).

Ejemplo 1

Morfolin-4-il-[2-(3-piperidin-1-il-propoxi)-4,7-dihidro-5H-tieno[2,3-c]piridin-6-il]-metanona

Se procedió a agitar una mezcla de 100 mg (0,357 mmol) de 2-(3-piperidin-1-il-propoxi)-4,5,6,7-tetrahidro-tieno[2,3-c]piridina (intermediario 1), 64 mg (0,428 mmol) de cloruro de morfolin-4-carbonilo (comercialmente disponible en el mercado) y 43 mg (0,428 mmol) de trietilamina en 10 ml de DCM, a la temperatura ambiente, durante el transcurso de toda la noche. Después de la concentración bajo la acción de vacío, el residuo, se purificó mediante HPLC, para proporcionar 52,3 mg del producto del epígrafe, como una materia en polvo de color blanco (37,2% de rendimiento productivo). MS (m/e): 394,2 (MH<sup>+</sup>).

De una forma análoga a la del procedimiento descrito para la síntesis de morfolin-4-il-[2-(3-piperidin-1-il-propoxi)-4,7-dihidro-5H-tieno[2,3-c]piridin-6-il]-metanona (ejemplo 1), se procedió a sintetizar otros derivados adicionales de 6,7-tieno[2,3-c]piridina, a partir de sus respectivos materiales de partida, mencionados en la tabla 1. Los ejemplos, se

muestran en la tabla 1, y comprenden desde el ejemplo 1 hasta el ejemplo 101.

**Tabla 1**

| N° | MW     | Nombre el compuesto                                                                                                    | Materiales de partida                                                                                                                                     | MW encontrado<br>[M+H <sup>+</sup> ] |
|----|--------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------|
| 2  | 391,58 | Piperidin-1-il[2-(3-piperidin-1-il-propoxi)-4,7-dihidro-5H-tieno[2,3-c]-piridin-6-il]-metanona                         | 2-(3-piperidin-1-il-propoxi)-4,5,6,7-tetrahidrotieno[2,3-c]piridina (intermediario 1) y cloruro de piperidin-carbonilo (comercialmente disponible)        | 392,3                                |
| 3  | 406,59 | (4-metil-piperazin-1-il)-[2-(3-piperidin-1-il-propoxi)-4,7-dihidro-5H-tieno[2,3-c]-piridin-6-il]-metanona              | 2-(3-piperidin-1-il-propoxi)-4,5,6,7-tetrahidrotieno[2,3-c]piridina (intermediario 1) y cloruro de 4-metilpiperazin-carbonilo (comercialmente disponible) | 407,1                                |
| 4  | 377,55 | [2-(3-piperidin-1-il-propoxi)-il-propoxi]-4,7-dihidro-5H-tieno[2,3-c]-piridin-6-il]-metanona                           | 2-(3-piperidin-1-il-propoxi)-4,5,6,7-tetrahidrotieno[2,3-c]piridina (intermediario 1) y cloruro de 1-pirrolidin-carbonilo (comercialmente disponible)     | 378,2                                |
| 5  | 421,6  | (4-metoxi-piperidin-1-il-propoxi)-il-[2-(3-piperidin-1-il-propoxi)-4,7-dihidro-5H-tieno[2,3-c]-piridin-6-il]-metanona  | 2-(3-piperidin-1-il-propoxi)-4,5,6,7-tetrahidrotieno[2,3-c]piridina (intermediario 1) y cloruro de 4-metoxi-pirrolidi-1-carbonilo (intermediario 8)       | 422,1                                |
| 6  | 482,69 | [2-(3-piperidin-1-il-propoxi)-il-propoxi]-4,7-dihidro-5H-tieno[2,3-c]-piridin-6-il]-(4-o-tolil-piperazin-1-il)metanona | 2-(3-piperidin-1-il-propoxi)-4,5,6,7-tetrahidrotieno[2,3-c]piridina (intermediario 1) y cloruro de 4-o-tolil-piperazin-1-carbonilo (WO 96/02525 A1)       | 483,2                                |

| N° | MW     | Nombre del compuesto                                                                                     | Materiales de partida                                                                                                                                   | MW encontrado<br>[M+H <sup>+</sup> ] |
|----|--------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------|
| 7  | 364,55 | 3-metil-1-[2-(3-piperidin-1-il-propoxi)-4,7-dihidro-5H-tieno[2,3-c]-piridin-6-il]-butan-1-ona            | 2-(3-piperidin-1-il-propoxi)-4,5,6,7-tetrahidrotieno[2,3-c]piridina (intermediario 1) y cloruro de 3-metil-butirilo (comercialmente disponible)         | 365,2                                |
| 8  | 378,58 | 3,3-dimetil-1-[2-(3-piperidin-1-il-propoxi)-4,7-dihidro-5H-tieno[2,3-c]-piridin-6-il]-butan-1-ona        | 2-(3-piperidin-1-il-propoxi)-4,5,6,7-tetrahidrotieno[2,3-c]piridina (intermediario 1) y cloruro de 3,3-dimetil-butirilo (comercialmente disponible)     | 379,2                                |
| 9  | 414,57 | (4-metoxi-fenil)-[2-(3-piperidin-1-il-propoxi)-4,7-dihidro-5H-tieno[2,3-c]-piridin-6-il]-metanona        | 2-(3-piperidin-1-il-propoxi)-4,5,6,7-tetrahidrotieno[2,3-c]piridina (intermediario 1) y cloruro de 4-metoxi-benzoílo (comercialmente disponible)        | 415,2                                |
| 10 | 402,53 | (3-fluoro-fenil)-[2-(3-piperidin-1-il-propoxi)-4,7-dihidro-5H-tieno[2,3-c]-piridin-6-il]-metanona        | 2-(3-piperidin-1-il-propoxi)-4,5,6,7-tetrahidrotieno[2,3-c]piridina (intermediario 1) y cloruro de 3-fluoro-benzoílo (comercialmente disponible)        | 403,1                                |
| 11 | 418,99 | (3-cloro-fenil)-[2-(3-piperidin-1-il-propoxi)-4,7-dihidro-5H-tieno[2,3-c]-piridin-6-il]-metanona         | 2-(3-piperidin-1-il-propoxi)-4,5,6,7-tetrahidrotieno[2,3-c]piridina (intermediario 1) y cloruro de 3-cloro-benzoílo (comercialmente disponible)         | 419,0                                |
| 12 | 358,52 | 6-metanosulfonil)-2-(3-piperidin-1-il-propoxi)-4,5,6,7-tetrahidrotieno[2,3-c]-piridina                   | 2-(3-piperidin-1-il-propoxi)-4,5,6,7-tetrahidrotieno[2,3-c]piridina (intermediario 1) y cloruro de metanofulfonylo (comercialmente disponible)          | 359,1                                |
| 13 | 438,59 | 6-(3-fluoro-bencenosulfonil)-fenil)-2-(3-piperidin-1-il-propoxi)-4,5,6,7-tetrahidrotieno[2,3-c]-piridina | 2-(3-piperidin-1-il-propoxi)-4,5,6,7-tetrahidrotieno[2,3-c]piridina (intermediario 1) y cloruro de 3-fluorobencenosulfonilo (comercialmente disponible) | 439,1                                |

| N° | MW     | Nombre del compuesto                                                                                     | Materiales de partida                                                                                                                                         | MW encontrado<br>[M+H <sup>+</sup> ] |
|----|--------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------|
| 14 | 434,62 | 2-(3-piperidin-1-il)-propoxi)-6-(tolueno-4-sulfonil)-4,5,6,7-tetrahidro-tieno[2,3-c]-piridina            | 2-(3-piperidin-1-il-propoxi)-4,5,6,7-tetrahidro-tieno[2,3-c]piridina (intermediario 1) y cloruro de 4-metil-bencenosulfonilo (comercialmente disponible)      | 435,1                                |
| 15 | 434,62 | 2-(3-piperidin-1-il)-propoxi)-6-(tolueno-2-sulfonil)-4,5,6,7-tetrahidro-tieno[2,3-c]-piridina            | 2-(3-piperidin-1-il-propoxi)-4,5,6,7-tetrahidro-tieno[2,3-c]piridina (intermediario 1) y cloruro de 2-metil-bencenosulfonilo (comercialmente disponible)      | 435,1                                |
| 16 | 448,65 | 6-(4-etil-bencenosulfonil)-2-(3-piperidin-1-il)-propoxi)-4,5,6,7-tetrahidro-tieno[2,3-c]-piridina        | 2-(3-piperidin-1-il-propoxi)-4,5,6,7-tetrahidro-tieno[2,3-c]piridina (intermediario 1) y cloruro de 2-etil-benceno-sulfonilo (comercialmente disponible)      | 449,2                                |
| 17 | 476,7  | 6-(4-tert.-butil-bencenosulfonil)-2-(3-piperidin-1-il)-propoxi)-4,5,6,7-tetrahidro-tieno[2,3-c]-piridina | 2-(3-piperidin-1-il-propoxi)-4,5,6,7-tetrahidro-tieno[2,3-c]piridina (intermediario 1) y cloruro de 4-tert.-butilbencenosulfonilo (comercialmente disponible) | 477,2                                |
| 18 | 420,6  | 6-bencenosulfonil)-2-(3-piperidin-1-il)-propoxi)-4,5,6,7-tetrahidro-tieno[2,3-c]-piridina                | 2-(3-piperidin-1-il-propoxi)-4,5,6,7-tetrahidro-tieno[2,3-c]piridina (intermediario 1) y cloruro de bencenosulfonilo (comercialmente disponible)              | 421,1                                |
| 19 | 462,68 | 6-(4-isopropil-bencenosulfonil)-2-(3-piperidin-1-il)-propoxi)-4,5,6,7-tetrahidro-tieno[2,3-c]-piridina   | 2-(3-piperidin-1-il-propoxi)-4,5,6,7-tetrahidro-tieno[2,3-c]piridina (intermediario 1) y cloruro de 4-isopropil-bencenosulfonilo (comercialmente disponible)  | 463,1                                |
| 20 | 364,55 | 3,3-dimetil-1-[-2(3-pirrolidin-1-il-propoxi)-4,7-dihidro-5H-tieno[2,3-c]-piridin-6-il]-butan-1-ona       | 2-(3-pirrolidin-1-il-propoxi)-4,5,6,7-tetrahidro-tieno[2,3-c]piridina (intermediario 2) y cloruro de 3,3-dimetil-butirillo (comercialmente disponible)        | 365,2                                |

| N° | MW     | Nombre del compuesto                                                                                       | Materiales de partida                                                                                                                                    | MW encontrado<br>[M+H <sup>+</sup> ] |
|----|--------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------|
| 21 | 404,96 | (3-cloro-fenil)-[2-(3-pirrolidin-1-il-propoxi)-4,7-dihidro-5H-tieno[2,3-c]-piridin-6-il]metanona           | 2-(3-pirrolidin-1-il-propoxi)-4,5,6,7-tetrahidrotieno[2,3-c]piridina (intermediario 2) y cloruro de 3-cloro-benzoílo (comercialmente disponible)         | 405,1                                |
| 22 | 404,96 | (2-cloro-fenil)-[2-(3-pirrolidin-1-il-propoxi)-4,7-dihidro-5H-tieno[2,3-c]-piridin-6-il]metanona           | 2-(3-pirrolidin-1-il-propoxi)-4,5,6,7-tetrahidrotieno[2,3-c]piridina (intermediario 2) y cloruro de 2-cloro-benzoílo (comercialmente disponible)         | 405,2                                |
| 23 | 438,51 | [2-(3-pirrolidin-1-il-propoxi)-4,7-dihidro-5H-tieno[2,3-c]-piridin-6-il]-(4-trifluorometil-fenil)-metanona | 2-(3-pirrolidin-1-il-propoxi)-4,5,6,7-tetrahidrotieno[2,3-c]piridina (intermediario 2) y cloruro de 4-trifluorometilbenzoílo (comercialmente disponible) | 439,2                                |
| 24 | 370,51 | fenil[2-(3-pirrolidin-1-il-propoxi)-4,7-dihidro-5H-tieno[2,3-c]-piridin-6-il]-metanona                     | 2-(3-pirrolidin-1-il-propoxi)-4,5,6,7-tetrahidrotieno[2,3-c]piridina (intermediario 2) y cloruro de benzoílo (comercialmente disponible)                 | 371,3                                |
| 25 | 400,54 | (3-metoxi-fenil)-[2-(3-pirrolidin-1-il-propoxi)-4,7-dihidro-5H-tieno[2,3-c]-piridin-6-il]-metanona         | 2-(3-pirrolidin-1-il-propoxi)-4,5,6,7-tetrahidrotieno[2,3-c]piridina (intermediario 2) y cloruro de 3-metoxi-benzoílo (comercialmente disponible)        | 401,3                                |
| 26 | 379,52 | Morfolin-4-il-[2-(3-pirrolidin-1-il-propoxi)-4,7-dihidro-5H-tieno[2,3-c]-piridin-6-il]-metanona            | 2-(3-pirrolidin-1-il-propoxi)-4,5,6,7-tetrahidrotieno[2,3-c]piridina (intermediario 2) y cloruro de 4-morfolinil-carbonilo (comercialmente disponible)   | 380,2                                |
| 27 | 363,52 | Pirrolidin-1-il-[2-(3-pirrolidin-1-il-propoxi)-4,7-dihidro-5H-tieno[2,3-c]-piridin-6-il]-metanona          | 2-(3-pirrolidin-1-il-propoxi)-4,5,6,7-tetrahidrotieno[2,3-c]piridina (intermediario 2) y cloruro de pirrolidincarbonilo (comercialmente disponible)      | 364,2                                |

| N° | MW     | Nombre del compuesto                                                                                        | Materiales de partida                                                                                                                                        | MW encontrado<br>[M+H <sup>+</sup> ] |
|----|--------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------|
| 28 | 404,96 | Piperidin-1-il-[-2(3-pirrolidin-1-il-propoxi)-4,7-dihidro-5H-tieno[2,3-c]-piridin-6-il]metanona             | 2-(3-pirrolidin-1-il-propoxi)-4,5,6,7-tetrahidrotieno[2,3-c]piridina (intermediario 2) y cloruro de piridinilcarbonilo (comercialmente disponible)           | 378,3                                |
| 29 | 392,57 | (4-metil-piperazin-1-il)-[-2(3-pirrolidin-1-il-propoxi)-4,7-dihidro-5H-tieno[2,3-c]-piridin-6-il]metanona   | 2-(3-pirrolidin-1-il-propoxi)-4,5,6,7-tetrahidrotieno[2,3-c]piridina (intermediario 2) y cloruro de 4-metilpiperazin-1-carbonilo (comercialmente disponible) | 393,1                                |
| 30 | 468,66 | 2-(3-pirrolidin-1-il-propoxi)-4,7-dihidro-5H-tieno[2,3-c]-piridin-6-il)-(4-o-tolil-piperazin-1-il)-metanona | 2-(3-pirrolidin-1-il-propoxi)-4,5,6,7-tetrahidrotieno[2,3-c]piridina (intermediario 2) y cloruro de 4-o-tolil-piperazin-1-carbonilo (WO 96/025525 A1)        | 469,1                                |
| 31 | 344,5  | 6-metanosulfonil-2-(3-pirrolidin-1-il-propoxi)-4,5,6,7-tetrahidrotieno[2,3-c]-piridina                      | 2-(3-pirrolidin-1-il-propoxi)-4,5,6,7-tetrahidrotieno[2,3-c]piridina (intermediario 2) y cloruro de metanosulfonilo (comercialmente disponible)              | 345,1                                |
| 32 | 406,57 | 6-bencenosulfonil-2-(3-pirrolidin-1-il-propoxi)-4,5,6,7-tetrahidrotieno[2,3-c]-piridina                     | 2-(3-pirrolidin-1-il-propoxi)-4,5,6,7-tetrahidrotieno[2,3-c]piridina (intermediario 2) y cloruro de bencenosulfonilo (comercialmente disponible)             | 407,1                                |
| 33 | 420,6  | 2-(3-pirrolidin-1-il-propoxi)-6-(tolueno-4-sulfonil)-4,5,6,7-tetrahidrotieno[2,3-c]-piridina                | 2-(3-pirrolidin-1-il-propoxi)-4,5,6,7-tetrahidrotieno[2,3-c]piridina (intermediario 2) y cloruro de 4-metil-bencenosulfonilo (comercialmente disponible)     | 421,1                                |
| 34 | 420,6  | 2-(3-pirrolidin-1-il-propoxi)-6-(tolueno-2-sulfonil)-4,5,6,7-tetrahidrotieno[2,3-c]-piridina                | 2-(3-pirrolidin-1-il-propoxi)-4,5,6,7-tetrahidrotieno[2,3-c]piridina (intermediario 2) y cloruro de 2-metilsulfonilo (comercialmente disponible)             | 421,1                                |

| N° | MW     | Nombre del compuesto                                                                                                            | Materiales de partida                                                                                                                                           | MW encontrado<br>[M+H <sup>+</sup> ] |
|----|--------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------|
| 35 | 420,6  | 2-(3-pirrolidin-1-il-propoxi)-6-(tolueno-3-sulfonil)-4,5,6,7-tetrahidro-tieno[2,3-c]-piridina                                   | 2-(3-pirrolidin-1-il-propoxi)-4,5,6,7-tetrahidro-tieno[2,3-c]piridina (intermediario 2) y cloruro de 3-metilsulfonilo (comercialmente disponible)               | 421,1                                |
| 36 | 434,62 | 6-(4-etil-bencenosulfonil)-2-(3-pirrolidin-1-il-propoxi)-6-(tolueno-3-sulfonil)-4,5,6,7-tetrahidro-tieno[2,3-c]-piridina        | 2-(3-pirrolidin-1-il-propoxi)-4,5,6,7-tetrahidro-tieno[2,3-c]piridina (intermediario 2) y cloruro de 4-etil-bencenosulfonilo (comercialmente disponible)        | 435,1                                |
| 37 | 448,65 | 6-(4-isopropil-bencenosulfonil)-2-(3-pirrolidin-1-il-propoxi)-6-(tolueno-3-sulfonil)-4,5,6,7-tetrahidro-tieno[2,3-c]-piridina   | 2-(3-pirrolidin-1-il-propoxi)-4,5,6,7-tetrahidro-tieno[2,3-c]piridina (intermediario 2) y cloruro de 4-isopropilbencenosulfonilo (comercialmente disponible)    | 449,2                                |
| 38 | 462,68 | 6-(4-tert.-butil-bencenosulfonil)-2-(3-pirrolidin-1-il-propoxi)-6-(tolueno-3-sulfonil)-4,5,6,7-tetrahidro-tieno[2,3-c]-piridina | 2-(3-pirrolidin-1-il-propoxi)-4,5,6,7-tetrahidro-tieno[2,3-c]piridina (intermediario 2) y cloruro de 4-tert.-butil-bencenosulfonilo (comercialmente disponible) | 463,1                                |
| 39 | 424,56 | 6-(3-fluoro-bencenosulfonil)-2-(3-pirrolidin-1-il-propoxi)-6-(tolueno-3-sulfonil)-4,5,6,7-tetrahidro-tieno[2,3-c]-piridina      | 2-(3-pirrolidin-1-il-propoxi)-4,5,6,7-tetrahidro-tieno[2,3-c]piridina (intermediario 2) y cloruro de 3-fluoro-bencenosulfonilo (comercialmente disponible)      | 425,1                                |
| 40 | 372,55 | 6-(propano-2-sulfonil)-2-(3-pirrolidin-1-il-propoxi)-6-(tolueno-3-sulfonil)-4,5,6,7-tetrahidro-tieno[2,3-c]-piridina            | 2-(3-pirrolidin-1-il-propoxi)-4,5,6,7-tetrahidro-tieno[2,3-c]piridina (intermediario 2) y cloruro de propano-2-sulfonilo (comercialmente disponible)            | 473,0                                |
| 41 | 398,57 | [2-(1-isobutil-piperidin-4-iloxi)-4,7-dihidro-5H-tieno[2,3-c]-piridin-6-il]-fenil-metanona                                      | 2-(1-isobutil-piperidin-4-iloxi)-4,5,6,7-tetrahidro-tieno[2,3-c]piridina (intermediario 3) y cloruro de benzoílo (comercialmente disponible)                    | 399,3                                |

| N° | MW     | Nombre del compuesto                                                                                        | Materiales de partida                                                                                                                                   | MW encontrado<br>[M+H <sup>+</sup> ] |
|----|--------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------|
| 42 | 364,55 | 1-[2-(1-isobutil-piperidin-4-iloxi)-4,7-dihidro-5H-tieno[2,3-c]-piridin-6-il]-fenil-butan-1-ona             | 2-(1-isobutil-piperidin-4-iloxi)-4,5,6,7-tetrahidrotieno[2,3-c]piridina (intermediario 3) y cloruro de butirilo (comercialmente disponible)             | 365,3                                |
| 43 | 378,58 | 1-[2-(1-isobutil-piperidin-4-iloxi)-4,7-dihidro-5H-tieno[2,3-c]-piridin-6-il]-fenil-pentan-1-ona            | 2-(1-isobutil-piperidin-4-iloxi)-4,5,6,7-tetrahidrotieno[2,3-c]piridina (intermediario 3) y cloruro de pentanoílo (comercialmente disponible)           | 379,3                                |
| 44 | 392,6  | 1-[2-(1-isobutil-piperidin-4-iloxi)-4,7-dihidro-5H-tieno[2,3-c]-piridin-6-il]-fenil-3,3-dimetil-butan-1-ona | 2-(1-isobutil-piperidin-4-iloxi)-4,5,6,7-tetrahidrotieno[2,3-c]piridina (intermediario 3) y cloruro de 3,3-dimetil-butirilo (comercialmente disponible) | 393,3                                |
| 45 | 428,59 | [2-(1-isobutil-piperidin-4-iloxi)-4,7-dihidro-5H-tieno[2,3-c]-piridin-6-il]-(3-metoxi-fenil)-metanona       | 2-(1-isobutil-piperidin-4-iloxi)-4,5,6,7-tetrahidrotieno[2,3-c]piridina (intermediario 3) y cloruro de 3-metoxi-benzoílo (comercialmente disponible)    | 429,2                                |
| 46 | 428,59 | [2-(1-isobutil-piperidin-4-iloxi)-4,7-dihidro-5H-tieno[2,3-c]-(4-metoxi-fenil)-metanona                     | 2-(1-isobutil-piperidin-4-iloxi)-4,5,6,7-tetrahidrotieno[2,3-c]piridina (intermediario 3) y cloruro de 4-metoxi-benzoílo (comercialmente disponible)    | 429,2                                |
| 47 | 416,56 | (4-fluoro-fenil-[2-(1-isobutil-piperidin-4-iloxi)-4,7-dihidro-5H-tieno[2,3-c]piridin-6-il]-metanona         | 2-(1-isobutil-piperidin-4-iloxi)-4,5,6,7-tetrahidrotieno[2,3-c]piridina (intermediario 3) y cloruro de 4-fluoro-benzoílo (comercialmente disponible)    | 417,2                                |
| 48 | 416,56 | (3-fluoro-fenil-[2-(1-isobutil-piperidin-4-iloxi)-4,7-dihidro-5H-tieno[2,3-c]piridin-6-il]-metanona         | 2-(1-isobutil-piperidin-4-iloxi)-4,5,6,7-tetrahidrotieno[2,3-c]piridina (intermediario 3) y cloruro de 3-fluoro-benzoílo (comercialmente disponible)    | 417,1                                |

| N° | MW     | Nombre del compuesto                                                                                         | Materiales de partida                                                                                                                                        | MW encontrado<br>[M+H <sup>+</sup> ] |
|----|--------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------|
| 49 | 466,57 | [2-(1-isobutil-piperidin-4-iloxi)-4,7-dihidro-5H-tieno[2,3-c]piridin-6-il]-(4-trifluorometil-fenil)-metanona | 2-(1-isobutil-piperidin-4-iloxi)-4,5,6,7-tetrahidrotieno[2,3-c]piridina (intermediario 3) y cloruro de 4-trifluorometil-benzoílo (comercialmente disponible) | 467,0                                |
| 50 | 433,01 | (3-cloro-fenil)-[2-(1-isobutil-piperidin-4-iloxi)-4,7-dihidro-5H-tieno[2,3-c]piridin-6-il]-metanona          | 2-(1-isobutil-piperidin-4-iloxi)-4,5,6,7-tetrahidrotieno[2,3-c]piridina (intermediario 3) y cloruro de 3-cloro (comercialmente disponible)                   | 433,0                                |
| 51 | 433,01 | (2-cloro-fenil)-[2-(1-isobutil-piperidin-4-iloxi)-4,7-dihidro-5H-tieno[2,3-c]piridin-6-il]-metanona          | 2-(1-isobutil-piperidin-4-iloxi)-4,5,6,7-tetrahidrotieno[2,3-c]piridina (intermediario 3) y cloruro de 2-cloro-benzoílo (comercialmente disponible)          | 433,0                                |
| 52 | 407,58 | [2-(1-isobutil-piperidin-4-iloxi)-4,7-dihidro-5H-tieno[2,3-c]piridin-6-il]-morfolin-4-il-metanona            | 2-(1-isobutil-piperidin-4-iloxi)-4,5,6,7-tetrahidrotieno[2,3-c]piridina (intermediario 3) y cloruro de 4-morfolinil-carbonilo (comercialmente disponible)    | 408,2                                |
| 53 | 399,59 | Dietilamida del ácido [2-(1-isobutil-piperidin-4-iloxi)-4,7-dihidro-5H-tieno[2,3-c]piridin-6--carboxílico    | 2-(1-isobutil-piperidin-4-iloxi)-4,5,6,7-tetrahidrotieno[2,3-c]piridina (intermediario 3) y cloruro de dietil-carbonilo (comercialmente disponible)          | 394,3                                |
| 54 | 405,6  | [2-(1-isobutil-piperidin-4-iloxi)-4,7-dihidro-5H-tieno[2,3-c]piridin-6-il]-piperidin-1-il-metanona           | 2-(1-isobutil-piperidin-4-iloxi)-4,5,6,7-tetrahidrotieno[2,3-c]piridina (intermediario 3) y cloruro de piperidin-carbonilo (comercialmente disponible)       | 406,3                                |
| 55 | 391,58 | [2-(1-isobutil-piperidin-4-iloxi)-4,7-dihidro-5H-tieno[2,3-c]piridin-6-il]-pirrolidin-1-il-metanona          | 2-(1-isobutil-piperidin-4-iloxi)-4,5,6,7-tetrahidrotieno[2,3-c]piridina (intermediario 3) y cloruro de 1-pirrolidincarbonilo (comercialmente disponible)     | 392,2                                |

| N° | MW     | Nombre del compuesto                                                                                        | Materiales de partida                                                                                                                                        | MW encontrado<br>[M+H <sup>+</sup> ] |
|----|--------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------|
| 56 | 372,55 | 2-(1-isobutil-piperidin-4-iloxi)-6-metanosulfonil-4,5,6,7-tetrahidro-tieno[2,3-c]piridina                   | 2-(1-isobutil-piperidin-4-iloxi)-4,5,6,7-tetrahidro-tieno[2,3-c]piridina (intermediario 3) y cloruro de metanosulfonilo (comercialmente disponible)          | 373,2                                |
| 57 | 434,62 | 6-bencenosulfonil-2-(1-isobutil-piperidin-4-iloxi)-6-metanosulfonil-4,5,6,7-tetrahidro-tieno[2,3-c]piridina | 2-(1-isobutil-piperidin-4-iloxi)-4,5,6,7-tetrahidro-tieno[2,3-c]piridina (intermediario 3) y cloruro de bencenosulfonilo (comercialmente disponible)         | 435,2                                |
| 58 | 448,65 | 2-(1-isobutil-piperidin-4-iloxi)-6-(tolueno-4-sulfonil-4,5,6,7-tetrahidro-tieno[2,3-c]piridina              | 2-(1-isobutil-piperidin-4-iloxi)-4,5,6,7-tetrahidro-tieno[2,3-c]piridina (intermediario 3) y cloruro de 4-metil-bencenosulfonilo (comercialmente disponible) | 449,2                                |
| 59 | 448,65 | 2-(1-isobutil-piperidin-4-iloxi)-6-(tolueno-2-sulfonil-4,5,6,7-tetrahidro-tieno[2,3-c]piridina              | 2-(1-isobutil-piperidin-4-iloxi)-4,5,6,7-tetrahidro-tieno[2,3-c]piridina (intermediario 3) y cloruro de 2-metil-bencenosulfonilo (comercialmente disponible) | 449,2                                |
| 60 | 448,65 | 2-(1-isobutil-piperidin-4-iloxi)-6-(tolueno-3-sulfonil-4,5,6,7-tetrahidro-tieno[2,3-c]piridina              | 2-(1-isobutil-piperidin-4-iloxi)-4,5,6,7-tetrahidro-tieno[2,3-c]piridina (intermediario 3) y cloruro de 3-metil-bencenosulfonilo (comercialmente disponible) | 449,2                                |
| 61 | 462,68 | 6-(4-etil-bencenosulfonil)-2-(1-isobutil-piperidin-4-iloxi)-4,5,6,7-tetrahidro-tieno[2,3-c]piridina         | 2-(1-isobutil-piperidin-4-iloxi)-4,5,6,7-tetrahidro-tieno[2,3-c]piridina (intermediario 3) y cloruro de 4-etil-bencenosulfonilo (comercialmente disponible)  | 463,2                                |
| 62 | 452,61 | 6-(3-fluoro-bencenosulfonil)-2-(1-isobutil-piperidin-4-iloxi)-4,5,6,7-tetrahidro-tieno[2,3-c]piridina       | 2-(1-isobutil-piperidin-4-iloxi)-4,5,6,7-tetrahidro-tieno[2,3-c]piridina (intermediario 3) y cloruro de 3-fluorobencenosulfonilo (comercialmente disponible) | 453,2                                |

| N° | MW     | Nombre del compuesto                                                                                         | Materiales de partida                                                                                                                                        | MW encontrado<br>[M+H <sup>+</sup> ] |
|----|--------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------|
| 63 | 350,52 | 1-[2-(1-isopropil-piperidin-4-iloxi)-4,7-dihidro-5H-tieno[2,3-c]-piridin-6-il]-butan-1-ona                   | 2-(1-isopropil-piperidin-4-iloxi)-4,5,6,7-tetrahidrotieno[2,3-c]piridina (intermediario 4) y cloruro de butirilo (comercialmente disponible)                 | 351,2                                |
| 64 | 364,55 | 1-[2-(1-isopropil-piperidin-4-iloxi)-4,7-dihidro-5H-tieno[2,3-c]-piridin-6-il]-3-metilbutan-1-ona            | 2-(1-isopropil-piperidin-4-iloxi)-4,5,6,7-tetrahidrotieno[2,3-c]piridina (intermediario 4) y cloruro de 3-metil-butirilo (comercialmente disponible)         | 365,2                                |
| 65 | 378,58 | 1-[2-(1-isopropil-piperidin-4-iloxi)-4,7-dihidro-5H-tieno[2,3-c]-piridin-6-il]-3,3-dimetilbutan-1-ona        | 2-(1-isopropil-piperidin-4-iloxi)-4,5,6,7-tetrahidrotieno[2,3-c]piridina (intermediario 4) y cloruro de 3,3-dimetil-butirilo (comercialmente disponible)     | 379,3                                |
| 66 | 452,54 | [2-(1-isopropil-piperidin-4-iloxi)-4,7-dihidro-5H-tieno[2,3-c]-piridin-6-il]-4-trifluorometilfenil)-metanona | 2-(1-isopropil-piperidin-4-iloxi)-4,5,6,7-tetrahidrotieno[2,3-c]piridina (intermediario 4) y cloruro de 4-trifluorometilbenzoílo (comercialmente disponible) | 453,3                                |
| 67 | 418,99 | (3-cloro-fenil)-[2-(1-isopropil-piperidin-4-iloxi)-4,7-dihidro-5H-tieno[2,3-c]-piridin-6-il]-metanona        | 2-(1-isopropil-piperidin-4-iloxi)-4,5,6,7-tetrahidrotieno[2,3-c]piridina (intermediario 4) y cloruro de 3-cloro-benzoílo (comercialmente disponible)         | 419,3                                |
| 68 | 414,57 | [2-(1-isopropil-piperidin-4-iloxi)-4,7-dihidro-5H-tieno[2,3-c]-piridin-6-il]-(3-metoxi-fenil)-metanona       | 2-(1-isopropil-piperidin-4-iloxi)-4,5,6,7-tetrahidrotieno[2,3-c]piridina (intermediario 4) y cloruro de 3-metoxi-benzoílo (comercialmente disponible)        | 415,3                                |
| 69 | 414,57 | [2-(1-isopropil-piperidin-4-iloxi)-4,7-dihidro-5H-tieno[2,3-c]-piridin-6-il]-(4-metoxi-fenil)-metanona       | 2-(1-isopropil-piperidin-4-iloxi)-4,5,6,7-tetrahidrotieno[2,3-c]piridina (intermediario 4) y cloruro de 4-metoxi-benzoílo (comercialmente disponible)        | 415,3                                |

| N° | MW     | Nombre del compuesto                                                                                        | Materiales de partida                                                                                                                                        | MW encontrado<br>[M+H <sup>+</sup> ] |
|----|--------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------|
| 70 | 402,53 | (4-fluoro-fenil) - [2- (1-isopropil-piperidin-4-iloxi) -4,7-dihidro-5H-tieno[2,3-c]-piridin-6-il] -metanona | 2- (1-isopropil-piperidin-4-iloxi) -4,5,6,7-tetrahidrotieno[2,3-c]piridina (intermediario 4) y cloruro de 4-fluoro-benzoílo (comercialmente disponible)      | 403,3                                |
| 71 | 402,53 | (3-fluoro-fenil) - [2- (1-isopropil-piperidin-4-iloxi) -4,7-dihidro-5H-tieno[2,3-c]-piridin-6-il] -metanona | 2- (1-isopropil-piperidin-4-iloxi) -4,5,6,7-tetrahidrotieno[2,3-c]piridina (intermediario 4) y cloruro de 3-fluoro-benzoílo (comercialmente disponible)      | 403,3                                |
| 72 | 418,99 | (2-cloro-fenil) - [2- (1-isopropil-piperidin-4-iloxi) -4,7-dihidro-5H-tieno[2,3-c]-piridin-6-il] -metanona  | 2- (1-isopropil-piperidin-4-iloxi) -4,5,6,7-tetrahidrotieno[2,3-c]piridina (intermediario 4) y cloruro de 2-cloro-benzoílo (comercialmente disponible)       | 419,2                                |
| 73 | 414,57 | [2- (1-isopropil-piperidin-4-iloxi) -4,7-dihidro-5H-tieno[2,3-c]-piridin-6-il] -2-metoxi-fenil) -metanona   | 2- (1-isopropil-piperidin-4-iloxi) -4,5,6,7-tetrahidrotieno[2,3-c]piridina (intermediario 4) y cloruro de 2-metoxi-benzoílo (comercialmente disponible)      | 415,3                                |
| 74 | 402,53 | (2-fluoro-fenil) - [2- (1-isopropil-piperidin-4-iloxi) -4,7-dihidro-5H-tieno[2,3-c]-piridin-6-il] -metanona | 2- (1-isopropil-piperidin-4-iloxi) -4,5,6,7-tetrahidrotieno[2,3-c]piridina (intermediario 4) y cloruro de 2-fluoro-benzoílo (comercialmente disponible)      | 403,3                                |
| 75 | 393,53 | [2- (1-isopropil-piperidin-4-iloxi) -4,7-dihidro-5H-tieno[2,3-c]-piridin-6-il] -morfolin-4-il-metanona      | 2- (1-isopropil-piperidin-4-iloxi) -4,5,6,7-tetrahidrotieno[2,3-c]piridina (intermediario 4) y cloruro de 4-morfolinil-carbonilo (comercialmente disponible) | 394,3                                |
| 76 | 379,57 | Dietilamida del ácido 2- (1-isopropil-piperidin-4-iloxi) -4,7-dihidro-5H-tieno[2,3-c]-piridin-6-carboxílico | 2- (1-isopropil-piperidin-4-iloxi) -4,5,6,7-tetrahidrotieno[2,3-c]piridina (intermediario 4) y cloruro de dietilcarbamoílo (comercialmente disponible)       | 380,3                                |

| N° | MW     | Nombre del compuesto                                                                                             | Materiales de partida                                                                                                                                            | MW encontrado<br>[M+H <sup>+</sup> ] |
|----|--------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------|
| 77 | 391,58 | [2-(1-isopropil-piperidin-4-iloxi)-4,7-dihidro-5H-tieno[2,3-c]-piridin-6-il]-piperidin-4-il-metanona             | 2-(1-isopropil-piperidin-4-iloxi)-4,5,6,7-tetrahidrotieno[2,3-c]piridina (intermediario 4) y cloruro de piperdincarbonilo (comercialmente disponible)            | 392,3                                |
| 78 | 337,49 | Metilamida del ácido 2-(1-isopropil-piperidin-4-iloxi)-4,7-dihidro-5H-tieno[2,3-c]-piridin-6-carboxílico         | 2-(1-isopropil-piperidin-4-iloxi)-4,5,6,7-tetrahidrotieno[2,3-c]piridina (intermediario 4) e isocianato de metilo (comercialmente disponible)                    | 338,1                                |
| 79 | 406,59 | [2-(1-isopropil-piperidin-4-iloxi)-4,7-dihidro-5H-tieno[2,3-c]-piridin-6-il]-(4-metil-piperazin-1-il-metanona    | 2-(1-isopropil-piperidin-4-iloxi)-4,5,6,7-tetrahidrotieno[2,3-c]piridina (intermediario 4) y cloruro de 4-metilpiperazin-1-carbonilo (comercialmente disponible) | 407,1                                |
| 80 | 351,54 | Etilamida del ácido 2-(1-isopropil-piperidin-4-iloxi)-4,7-dihidro-5H-tieno[2,3-c]-piridin-6-carboxílico          | 2-(1-isopropil-piperidin-4-iloxi)-4,5,6,7-tetrahidrotieno[2,3-c]piridina (intermediario 4) e isocianato de etilo (comercialmente disponible)                     | 352,1                                |
| 81 | 365,54 | Isopropilamida del ácido 2-(1-isopropil-piperidin-4-iloxi)-4,7-dihidro-5H-tieno[2,3-c]-piridin-6-carboxílico     | 2-(1-isopropil-piperidin-4-iloxi)-4,5,6,7-tetrahidrotieno[2,3-c]piridina (intermediario 4) e isocianato de isopropilo (comercialmente disponible)                | 366,1                                |
| 82 | 379,57 | Butilamida del ácido 2-(1-isopropil-piperidin-4-iloxi)-4,7-dihidro-5H-tieno[2,3-c]-piridin-6-carboxílico         | 2-(1-isopropil-piperidin-4-iloxi)-4,5,6,7-tetrahidrotieno[2,3-c]piridina (intermediario 4) y cloruro de N-butil-carbamoilo (comercialmente disponible)           | 380,2                                |
| 83 | 482,69 | [2-(1-isopropil-piperidin-4-iloxi)-4,7-dihidro-5H-tieno[2,3-c]-piridin-6-il]-(4-o-tolil-piperazin-1-il)-metanona | 2-(1-isopropil-piperidin-4-iloxi)-4,5,6,7-tetrahidrotieno[2,3-c]piridina (intermediario 4) y cloruro de 4-o-tolil-piperazin-1-carbonilo (WO 96/025525 A1)        | 483,1                                |

| N° | MW     | Nombre del compuesto                                                                                      | Materiales de partida                                                                                                                                             | MW encontrado<br>[M+H <sup>+</sup> ] |
|----|--------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------|
| 84 | 358,52 | 2-(1-isopropil-piperidin-4-iloxi)-6-metanosulfonil-4,5,6,7-tetrahidro-tieno[2,3-c]piridina                | 2-(1-isopropil-piperidin-4-iloxi)-4,5,6,7-tetrahidro-tieno[2,3-c]piridina (intermediario 4) y cloruro de metanosulfonilo (comercialmente disponible)              | 359,2                                |
| 85 | 420,6  | 6-bencenosulfonil-2-(1-isopropil-piperidin-4-iloxi)-4,5,6,7-tetrahidro-tieno[2,3-c]piridina               | 2-(1-isopropil-piperidin-4-iloxi)-4,5,6,7-tetrahidro-tieno[2,3-c]piridina (intermediario 4) y cloruro de bencenosulfonilo (comercialmente disponible)             | 421,2                                |
| 86 | 434,62 | 2-(1-isopropil-piperidin-4-iloxi)-6-(tolueno-4-sulfonil)-4,5,6,7-tetrahidro-tieno[2,3-c]piridina          | 2-(1-isopropil-piperidin-4-iloxi)-4,5,6,7-tetrahidro-tieno[2,3-c]piridina (intermediario 4) y cloruro de 4-metil-bencenosulfonilo (comercialmente disponible)     | 435,3                                |
| 87 | 434,62 | 2-(1-isopropil-piperidin-4-iloxi)-6-(tolueno-2-sulfonil)-4,5,6,7-tetrahidro-tieno[2,3-c]piridina          | 2-(1-isopropil-piperidin-4-iloxi)-4,5,6,7-tetrahidro-tieno[2,3-c]piridina (intermediario 4) y cloruro de 2-metil-bencenosulfonilo (comercialmente disponible)     | 435,3                                |
| 88 | 434,62 | 2-(1-isopropil-piperidin-4-iloxi)-6-(tolueno-3-sulfonil)-4,5,6,7-tetrahidro-tieno[2,3-c]piridina          | 2-(1-isopropil-piperidin-4-iloxi)-4,5,6,7-tetrahidro-tieno[2,3-c]piridina (intermediario 4) y cloruro de 3-metil-bencenosulfonilo (comercialmente disponible)     | 435,3                                |
| 89 | 448,65 | 6-(4-etil-bencenosulfonil)-2-(1-isopropil-piperidin-4-iloxi)-4,5,6,7-tetrahidro-tieno[2,3-c]piridina      | 2-(1-isopropil-piperidin-4-iloxi)-4,5,6,7-tetrahidro-tieno[2,3-c]piridina (intermediario 4) y cloruro de 4-etil-bencenosulfonilo (comercialmente disponible)      | 449,2                                |
| 90 | 462,68 | 6-(4-isopropil-bencenosulfonil)-2-(1-isopropil-piperidin-4-iloxi)-4,5,6,7-tetrahidro-tieno[2,3-c]piridina | 2-(1-isopropil-piperidin-4-iloxi)-4,5,6,7-tetrahidro-tieno[2,3-c]piridina (intermediario 4) y cloruro de 4-isopropil-bencenosulfonilo (comercialmente disponible) | 463,3                                |

| N° | MW     | Nombre del compuesto                                                                                          | Materiales de partida                                                                                                                                                | MW encontrado<br>[M+H <sup>+</sup> ] |
|----|--------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------|
| 91 | 476,7  | 6-(4-tert.-butil-benceno-sulfonil)-2-(1-isopropil-piperidin-4-iloxi)-4,5,6,7-tetrahidro-tieno[2,3-c]piridina  | 2-(1-isopropil-piperidin-4-iloxi)-4,5,6,7-tetrahidro-tieno[2,3-c]piridina (intermediario 4) y cloruro de 4-tert.-butil-benceno-sulfonilo (comercialmente disponible) | 477,3                                |
| 92 | 438,59 | 6-(3-fluoro-benceno-sulfonil)-2-(1-isopropil-piperidin-4-iloxi)-4,5,6,7-tetrahidro-tieno[2,3-c]piridina       | 2-(1-isopropil-piperidin-4-iloxi)-4,5,6,7-tetrahidro-tieno[2,3-c]piridina (intermediario 4) y cloruro de 3-fluoro-benceno-sulfonilo (comercialmente disponible)      | 439,3                                |
| 93 | 386,58 | 2-(1-isopropil-piperidin-4-iloxi)-6-(propano-2-sulfonil)-4,5,6,7-tetrahidro-tieno[2,3-c]piridina              | 2-(1-isopropil-piperidin-4-iloxi)-4,5,6,7-tetrahidro-tieno[2,3-c]piridina (intermediario 4) y cloruro de propano-2-sulfonilo (comercialmente disponible)             | 387,1                                |
| 94 | 420,6  | 2-(1-isopropil-pirrolidin-3-iloxi)-6-tolueno-4-sulfonil)-4,5,6,7-tetrahidro-tieno[2,3-c]piridina              | 2-(1-isopropil-pirrolidin-3-iloxi)-4,5,6,7-tetrahidro-tieno[2,3-c]piridina (intermediario 5) y cloruro de 4-metil-bencenosulfonilo (comercialmente disponible)       | 421,0                                |
| 95 | 462,68 | 6-(4-tert.-butil-benceno-sulfonil)-2-(1-isopropil-pirrolidin-3-iloxi)-4,5,6,7-tetrahidro-tieno[2,3-c]piridina | 2-(1-isopropil-pirrolidin-3-iloxi)-4,5,6,7-tetrahidro-tieno[2,3-c]piridina (intermediario 5) y cloruro de 4-tert.-butil-bencenosulfonilo (comercialmente disponible) | 463,0                                |
| 96 | 448,65 | 6-(4-isopropil-benceno-sulfonil)-2-(1-isopropil-pirrolidin-3-iloxi)-4,5,6,7-tetrahidro-tieno[2,3-c]piridina   | 2-(1-isopropil-pirrolidin-3-iloxi)-4,5,6,7-tetrahidro-tieno[2,3-c]piridina (intermediario 5) y cloruro de 4-isopropil-bencenosulfonilo (comercialmente disponible)   | 449,0                                |

| N°  | MW     | Nombre del compuesto                                                                                    | Materiales de partida                                                                                                                                           | MW encontrado<br>[M+H <sup>+</sup> ] |
|-----|--------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------|
| 97  | 420,96 | (4-cloro-fenil)-[2-(3-morfolin-4-il-propoxi)-4,7-dihidro-5H-tieno[2,3-c]piridin-6-il]-metanona          | 2-(3-morfolin-4-il-propoxi)-4,5,6,7-tetrahidro-tieno[2,3-c]piridina (intermediario 6) y cloruro de 4-cloro-benzoílo (comercialmente disponible)                 | 421,1                                |
| 98  | 420,96 | (3-cloro-fenil)-[2-(3-morfolin-4-il-propoxi)-4,7-dihidro-5H-tieno[2,3-c]piridin-6-il]-metanona          | 2-(3-morfolin-4-il-propoxi)-4,5,6,7-tetrahidro-tieno[2,3-c]piridina (intermediario 6) y cloruro de 3-cloro-benzoílo (comercialmente disponible)                 | 421,1                                |
| 99  | 380,53 | Dimetil-[2-[6-(tolueno-2-sulfonil-4,5,6,7-tetrahidro-tieno[2,3-c]piridin-2-iloxi)-etil]-amina           | Dimetil-[2-(4,5,6,7-tetrahidro-tieno[2,3-c]piridin-2-iloxi)-etil]-amina (intermediario 7) y cloruro de 2-metil-benceno-sulfonilo (comercialmente disponible)    | 381,1                                |
| 100 | 364,9  | (2-cloro-fenil)-[2-(2-dimetilamino-etoxi)-4,7-dihidro-5H-tieno[2,3-c]piridin-6-il]-metanona             | Dimetil-[2-(4,5,6,7-tetrahidro-tieno[2,3-c]piridin-2-iloxi)-etil]-amina (intermediario 7) y cloruro de 2-clorobenzoílo (comercialmente disponible)              | 365,1                                |
| 101 | 408,58 | [2-[6-(4-isopropil-bencenosulfonil)-4,5,6,7-tetrahidro-tieno[2,3-c]piridin-2-iloxi)-etil]-dimetil-amina | Dimetil-[2-(4,5,6,7-tetrahidro-tieno[2,3-c]piridin-2-iloxi)-etil]-amina (intermediario 7) y cloruro de 4-isopropil-bencenosulfonilo (comercialmente disponible) | 409,1                                |

### **Ejemplo A**

Tabletas recubiertas con película, que contienen los ingredientes que se citan a continuación, pueden fabricarse de una forma convencional:

|    | <u>Ingredientes</u>                      | <u>Por tableta</u> |                 |
|----|------------------------------------------|--------------------|-----------------|
|    | <b>Núcleo:</b>                           |                    |                 |
|    | Compuesto de la fórmula I                | 10,0 mg            | 200,0 mg        |
|    | Celulosa microcristalina                 | 23,5 mg            | 43,5 mg         |
| 5  | Lactosa hidrolizada                      | 60,0 mg            | 70,0 mg         |
|    | Povidona K30                             | 12,5 mg            | 15,0 mg         |
|    | Glicolato de almidón sódico              | 12,5 mg            | 17,0 mg         |
|    | Estearato magnésico                      | 1,5 mg             | 4,5 mg          |
|    | <b>(Peso del núcleo)</b>                 | <b>120,0 mg</b>    | <b>350,0 mg</b> |
| 10 | <b><u>Película de recubrimiento:</u></b> |                    |                 |
|    | Hidroxipropilmetilcelulosa               | 3,5 mg             | 7,0 mg          |
|    | Polietilenglicol 6000                    | 0,8 mg             | 1,6 mg          |
|    | Talco                                    | 1,3 mg             | 2,6 mg          |
|    | Óxido de hierro (amarillo)               | 0,8 mg             | 1,6 mg          |
| 15 | Dióxido de titanio                       | 0,8 mg             | 1,6 mg          |

El ingrediente activo, se tamiza y se mezcla con celulosa microcristalina y, la mezcla, se granula con una solución de polivinilpirrolidona en agua. El granulado, se mezcla con una solución de glicolato de almidón sódico y

20 estearato magnésico, y se comprime, para proporcionar núcleos de 120 mg y 350 mg, respectivamente. Los núcleos, se lacan con un solución / suspensión acuosa de la capa o película de recubrimiento anteriormente mencionada, arriba.

## 25 **Ejemplo B**

Cápsulas que contienen los ingredientes que se citan a continuación, pueden fabricarse de una forma convencional:

| <b><u>Ingredientes</u></b> | <b><u>Por cápsula</u></b> |
|----------------------------|---------------------------|
| Compuesto de la fórmula I  | 25,0 mg                   |

|                 |          |
|-----------------|----------|
| Lactosa         | 150,0 mg |
| Almidón de maíz | 20,0 mg  |
| Talco           | 5,0 mg   |

Los componentes, se tamizan y se llenan en cápsulas del  
5 tamaño 2.

### **Ejemplo C**

Soluciones de inyección, pueden tener la siguiente  
composición:

|    |                                                |           |
|----|------------------------------------------------|-----------|
|    | Compuesto de la fórmula I                      | 3,0 mg    |
| 10 | Gelatina                                       | 150,0 mg  |
|    | Fenol                                          | 4,7 mg    |
|    | Carbonato sódico para obtener un pH final de 7 |           |
|    | Agua para soluciones de inyección              | ad 1,0 ml |

### **Ejemplo D**

15 Cápsulas de gelatina blanda que contienen los  
ingredientes que se citan a continuación, pueden fabricarse  
de una forma convencional:

#### **Contenidos de las cápsulas**

|    |                                              |                 |
|----|----------------------------------------------|-----------------|
|    | Compuesto de la fórmula I                    | 5,0 mg          |
| 20 | Cera amarilla                                | 8,0 mg          |
|    | Aceite de soja hidrogenado                   | 8,0 mg          |
|    | Aceites de plantas parcialmente hidrogenados | 34,0 mg         |
|    | Aceite de semilla de soja                    | 110,0 mg        |
|    | <b>Peso de los contenidos de la cápsula</b>  | <b>165,0 mg</b> |

#### **25 Cápsula de gelatina**

|  |                  |                       |
|--|------------------|-----------------------|
|  | Gelatina         | 75,0 mg               |
|  | Glicerina al 85% | 32,0 mg               |
|  | Karion 83        | 8,0 mg (materia seca) |

|                          |        |
|--------------------------|--------|
| Dióxido de titanio       | 0,4 mg |
| Óxido de hierro amarillo | 1,1 mg |

El ingrediente activo, se disuelve en un fundente  
 5 caliente de los otros ingredientes y, la mezcla, se carga en  
 cápsulas de gelatina blanda del tamaño apropiado. Las  
 cápsulas de gelatina blanda cargadas, se tratan en  
 concordancia con los procedimientos usuales.

### **Ejemplo E**

10 Saquitos que contienen los ingredientes que se citan a  
 continuación, pueden fabricarse de una forma convencional:

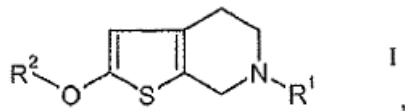
|                                          |           |
|------------------------------------------|-----------|
| Compuesto de la fórmula I                | 50,0 mg   |
| Lactosa en polvo fino                    | 1015,0 mg |
| Celulosa microcristalina (AVICEL PH 102) | 1400,0 mg |
| 15 Carboximetilcelulosa sódica           | 14,0 mg   |
| Polivinilpirrolidona K30                 | 10,0 mg   |
| Estearato magnésico                      | 10,0 mg   |
| Aditivos condimentantes                  | 1,0 mg    |

20 El ingrediente activo, se mezcla con lactosa, celulosa  
 microcristalina y carboximetilcelulosa sódica, y se granula  
 con una mezcla de polivinilpirrolidona en agua. El granulado,  
 se mezcla con estearato magnésico y los aditivos  
 condimentantes (condimentos), y se carga en saquitos.

**Reivindicaciones**

1.- Compuestos de la fórmula general

5



en donde,

$R^1$ , se selecciona de entre el grupo consistente en  
 $-\text{CO}-R^3$ , en donde,

10  $R^3$ , se selecciona de entre el grupo consistente en  
 alquilo  $C_{1-7}$ ,

cicloalquil  $C_{3-7}$ -alquilo  $C_{1-7}$ , en donde, el anillo  
 cicloalquilo, puede encontrarse insustituido o sustituido con  
 uno o dos grupos, independientemente seleccionados de entre  
 15 alquilo  $C_{1-7}$ , y

fenilo, en donde, el anillo fenilo, puede encontrarse  
 insustituido o sustituido con uno o dos grupos,  
 independientemente seleccionados de entre alquilo  $C_{1-7}$ , ciano,  
 halógeno, halógeno-alquilo  $C_{1-7}$  y alcoxi  $C_{1-7}$ ,

20  $-\text{CO}-\text{NR}^4\text{R}^5$ , en donde,

$R^4$  y  $R^5$ , de una forma independiente el uno con respecto  
 al otro, se seleccionan de entre el grupo consistente en  
 hidrógeno, alquilo  $C_{1-7}$ , alcoxi  $C_{1-7}$ -alquilo  $C_{1-7}$ , fenilo  
 insustituido o sustituido con uno o dos grupos,  
 25 independientemente seleccionados de entre alquilo  $C_{1-7}$ ,  
 halógeno, alcoxi  $C_{1-7}$ , y halógeno  $C_{1-7}$ -alquilo  $C_{1-7}$ , y fenil-  
 alquilo  $C_{1-7}$ , en donde, fenilo, se encuentra insustituido o  
 sustituido con uno o dos grupos independientemente

seleccionados entre alquilo  $C_{1-7}$ , halógeno, alcoxi  $C_{1-7}$  y halógeno-alquilo  $C_{1-7}$ ,

ó  $R^4$  y  $R^5$ , conjuntamente con el átomo de nitrógeno al cual se encuentran éstos unidos, forman un anillo  
5 heterocíclico de 4, 5, 6 ó 7 miembros, que contiene opcionalmente un heteroátomo adicional, seleccionado de entre nitrógeno, oxígeno ó azufre, un grupo sulfinilo ó un grupo sulfonilo, encontrándose, dicho anillo heterocíclico, insustituido o sustituido con uno o dos grupos  
10 independientemente seleccionados de entre alquilo  $C_{1-7}$ , halógeno, alcoxi  $C_{1-7}$  y fenilo, en donde, fenilo, se encuentra insustituido o sustituido con uno o dos grupos independientemente seleccionados entre alquilo  $C_{1-7}$ , halógeno y alcoxi  $C_{1-7}$ , y

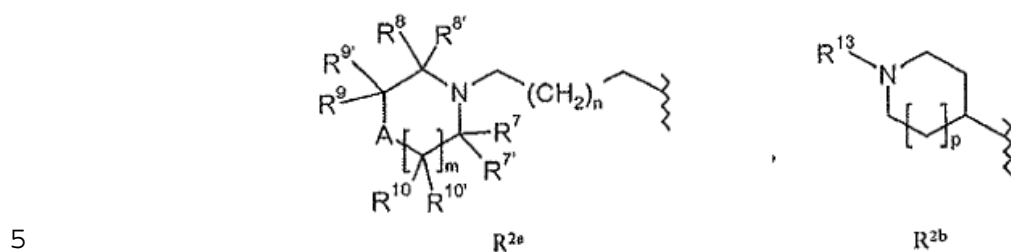
15  $-SO_2-R^6$ , en donde,

$R^6$ , se selecciona de entre el grupo consistente en alquilo  $C_{1-7}$ , alcoxi  $C_{1-7}$ -alquilo  $C_{1-7}$ ,

ciclolaquil  $C_{3-7}$ -alquilo  $C_{1-7}$ , en donde, el anillo cicloalquilo, puede encontrarse insustituido o sustituido con  
20 uno o dos grupos, independientemente seleccionados de entre alquilo  $C_{1-7}$ , halógeno y alcoxi  $C_{1-7}$ , y

fenilo, en donde, el anillo fenilo, puede encontrarse insustituido o sustituido con uno o dos grupos, independientemente seleccionados entre alquilo  $C_{1-7}$ , ciano,  
25 halógeno, halogeno-alquilo  $C_{1-7}$  y alcoxi  $C_{1-7}$ ;

$R^2$ , es un grupo seleccionado entre



y



en donde,

m, es 0, 1 ó 2;

n, es 0, 1 ó 2;

15 A, se selecciona de entre  $-CR^{11}R^{11'}$ -, O, S ó  $-NR^{12}$ ;

$R^7$ ,  $R^{7'}$ ,  $R^8$ ,  $R^{8'}$ ,  $R^9$ ,  $R^{9'}$ ,  $R^{10}$ ,  $R^{10'}$ ,  $R^{11}$  y  $R^{11'}$ , de una forma independiente el uno con respecto al otro, son hidrógeno ó alquilo  $C_{1-7}$ ;

$R^{12}$ , es hidrógeno ó alquilo  $C_{1-7}$ ;

20 p, es 0, 1 ó 2;

$R^{13}$ , es alquilo  $C_{1-7}$  ó cicloalquilo  $C_{3-7}$ ;

q, es 1, 2 ó 3; y

$R^{14}$  y  $R^{15}$ , de una forma independiente el uno con respecto al otro, son alquilo  $C_{1-7}$ ;

25 y sales de éstos, farmacéuticamente aceptables.

2.- Compuestos de la fórmula 1, según la reivindicación 1, en donde,  $R^1$ , es  $CO-R^3$ , y en donde,  $R^3$ , se selecciona de entre el grupo consistente en

alquilo C<sub>1-7</sub>,

cicloalquil C<sub>3-7</sub>-alquilo C<sub>1-7</sub>, en donde, el anillo cicloalquilo, puede encontrarse insustituido o sustituido con uno o dos grupos, independientemente seleccionados de entre  
5 alquilo C<sub>1-7</sub>, y

fenilo, en donde, el anillo fenilo, puede encontrarse insustituido o sustituido con uno o dos grupos, independientemente seleccionados de entre alquilo C<sub>1-7</sub>, ciano, halógeno, halógeno-alquilo C<sub>1-7</sub> y alcoxi C<sub>1-7</sub>.

10 3.- Compuestos de la fórmula 1, según las reivindicaciones 1 ó 2, en donde, R<sup>1</sup>, es -CO-R<sup>3</sup>, y en donde, R<sup>3</sup>, es alquilo C<sub>1-7</sub> fenilo, en donde, el anillo fenilo, puede encontrarse insustituido o sustituido con uno o dos grupos, independientemente seleccionados entre alquilo C<sub>1-7</sub>, ciano,  
15 halógeno, halógeno-alquilo C<sub>1-7</sub> y alcoxi C<sub>1-7</sub>.

4.- Compuestos de la fórmula 1, según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en donde, R<sup>1</sup>, es -CO-R<sup>3</sup>, y en donde, R<sup>3</sup>, es alquilo C<sub>1-7</sub>.

5.- Compuestos de la fórmula 1, según una cualquiera de  
20 las reivindicaciones 1 a 3, en donde, R<sup>1</sup>, es -CO-R<sup>3</sup>, y en donde, R<sup>3</sup>, es fenilo, en donde, el anillo fenilo, puede encontrarse insustituido o sustituido con uno o dos grupos, independientemente seleccionados entre alquilo C<sub>1-7</sub>, ciano, halógeno, halógeno-alquilo C<sub>1-7</sub> y alcoxi C<sub>1-7</sub>.

25 6.- Compuestos de la fórmula 1, según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en donde, R<sup>1</sup>, es -CO-R<sup>3</sup>, y en donde, R<sup>3</sup>, es fenilo, sustituido con uno o dos grupos,

independientemente seleccionados entre halógeno, halógeno-alquilo C<sub>1-7</sub> y alcoxi C<sub>1-7</sub>.

7.- Compuestos de la fórmula 1, según la reivindicación 1, en donde, R<sup>1</sup>, es -CO-NR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>, y en donde, R<sup>4</sup> y R<sup>5</sup>, de una forma independiente el uno con respecto al otro, se seleccionan de entre el grupo consistente en hidrógeno, alquilo C<sub>1-7</sub>, alcoxi C<sub>1-7</sub>-alquilo C<sub>1-7</sub>, fenilo insustituido o sustituido con uno o dos grupos, independientemente seleccionados de entre alquilo C<sub>1-7</sub>, halógeno, alcoxi C<sub>1-7</sub>, y halógeno C<sub>1-7</sub>, y fenil-alquilo C<sub>1-7</sub>, en donde, fenilo, se encuentra insustituido o sustituido con uno o dos grupos, independientemente seleccionado de entre alquilo C<sub>1-7</sub>, halógeno, alcoxi C<sub>1-7</sub>, y halógeno-alquilo C<sub>1-7</sub>, ó R<sup>4</sup> y R<sup>5</sup>, conjuntamente con el átomo de nitrógeno al cual se encuentran éstos unidos, forman un anillo heterocíclico, de 4, 5, 6 ó 7 miembros, el cual contiene, de una forma opcional, un heteroátomo adicional, seleccionado de entre nitrógeno, oxígeno o azufre, un grupo sulfinilo ó un grupo sulfonilo, encontrándose, el citado anillo heterocíclico, insustituido o sustituido con uno o dos grupos, independientemente seleccionados de entre alquilo inferior, halógeno, ciano, alcoxi inferior y fenilo, en donde, fenilo, se encuentra insustituido, o sustituido con uno o dos grupos, independientemente seleccionados de entre alquilo C<sub>1-7</sub>, halógeno y alcoxi-C<sub>1-7</sub>.

8.- Compuestos de la fórmula 1, según una cualquiera de las reivindicaciones 1 ó 7, en donde, R<sup>4</sup> y R<sup>5</sup>, de una forma

independientemente el uno con respecto al otro, son hidrógeno ó alquilo  $C_{1-7}$ .

9.- Compuestos de la fórmula 1, según la reivindicación 1, en donde,  $R^1$ , es  $-CO-NR^4R^5$ , y en donde,  $R^4$  y  $R^5$ , conjuntamente con el átomo de nitrógeno al cual se encuentran éstos unidos, forman un anillo heterocíclico, de 4, 5, 6 ó 7 miembros, el cual contiene, de una forma opcional, un heteroátomo adicional, seleccionado de entre nitrógeno, oxígeno o azufre, un grupo sulfinilo ó un grupo sulfonilo, encontrándose, el citado anillo heterocíclico, insustituido o sustituido con uno o dos grupos, independientemente seleccionados de entre alquilo  $C_{1-7}$ , halógeno, ciano, alcoxi  $C_{1-7}$  y fenilo, en donde, fenilo, se encuentra insustituido, o sustituido con uno o dos grupos, independientemente seleccionados de entre alquilo  $C_{1-7}$ , halógeno y alcoxi- $C_{1-7}$ .

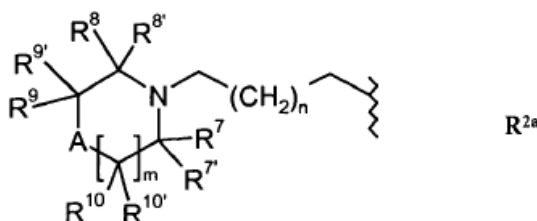
10.- Compuestos de la fórmula I, según una cualquiera de las reivindicaciones 1, 7 ó 9, en donde,  $R^1$ , es  $-CO-NR^4R^5$ , y en donde, en donde,  $R^4$  y  $R^5$ , conjuntamente con el átomo de nitrógeno al cual se encuentran éstos unidos, forman un anillo heterocíclico, seleccionado de entre el grupo consistente pirrolidinilo, piperidinilo, piperazinilo y morfolinilo, encontrándose, el citado anillo heterocíclico, insustituido o sustituido con uno o dos grupos, independientemente seleccionados de entre de una forma independientemente el uno con respecto entre alquilo  $C_{1-7}$ , halógeno, ciano, alcoxi  $C_{1-7}$  y fenilo, en donde, fenilo, se encuentra insustituido o sustituido con uno o dos grupos

independientemente seleccionados en entre alquilo  $C_{1-7}$ , halógeno y alcoxi  $C_{1-7}$ .

11.- Compuestos de la fórmula I, según la reivindicación 1, en donde  $R^1$ , es  $SO_2-R^6$ , y en donde,  $R^6$ , se  
5 selecciona de entre el grupo consistente en alquilo  $C_{1-7}$ , alcoxi  $C_{1-7}$ -alquilo  $C_{1-7}$ , cicloalquilo  $C_{3-7}$ -alquilo  $C_{1-7}$ , en donde, el anillo cicloalquilo, puede encontrarse insustituido o sustituido con uno o dos grupos, independientemente seleccionados de entre alquilo  $C_{1-7}$ , halógeno y alcoxi  $C_{1-7}$ , y  
10 fenilo, en donde, el anillo fenilo, puede encontrarse insustituido o sustituido con uno o dos grupos, independientemente seleccionados de entre alquilo  $C_{1-7}$ , ciano, halógeno-alquilo  $C_{1-7}$  y alcoxi  $C_{1-7}$ .

12.- Compuestos de la fórmula I, según las reivindicaciones 1 u 11, en donde,  $R^1$ , es  $SO_2R^6$ , y en donde,  $R^6$ , es alquilo  $C_{1-7}$  ó fenilo, en donde, el anillo fenilo, puede encontrarse insustituido o sustituido con uno o dos grupos seleccionados de entre alquilo  $C_{1-7}$  y halógeno.

13.- Compuestos de la fórmula I, según una cualquiera  
20 de las reivindicaciones 1 a 12, en donde,  $R^2$ , significa



25 en donde,

m, es 0 ó 1;

n, es 1;

A, se selecciona de entre  $-CR^{11}R^{11'}$ -, O, S ó  $-NR^{12}$ ;

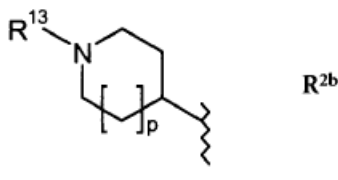
$R^7$ ,  $R^{7'}$ ,  $R^8$ ,  $R^{8'}$ ,  $R^9$ ,  $R^{9'}$ ,  $R^{10}$ ,  $R^{10'}$ ,  $R^{11}$  y  $R^{11'}$  son, de una forma independiente el uno con respecto al otro, hidrógeno ó alquilo  $C_{1-7}$ ; y

$R^{12}$ , es hidrógeno ó alquilo  $C_{1-7}$ .

5        14.- Compuestos de la fórmula I, según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13, en donde, A, es  $CR^{11}R^{11'}$ , y  $R^7$ ,  $R^{7'}$ ,  $R^8$ ,  $R^{8'}$ ,  $R^9$ ,  $R^{9'}$ ,  $R^{10}$ ,  $R^{10'}$ ,  $R^{10'}$ ,  $R^{11}$  y  $R^{11'}$  son, de una forma independiente, el uno con respecto al otro, hidrógeno.

10       15.- Compuestos de la fórmula I, según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13, en donde, A, es O, y  $R^7$ ,  $R^{7'}$ ,  $R^8$ ,  $R^{8'}$ ,  $R^9$ ,  $R^{9'}$ ,  $R^{10}$ ,  $R^{10'}$ ,  $R^{11}$  y  $R^{11'}$  son, de una forma independiente, el uno con respecto al otro, hidrógeno.

15       16.- Compuestos de la fórmula I, según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12, en donde,  $R^2$ , significa

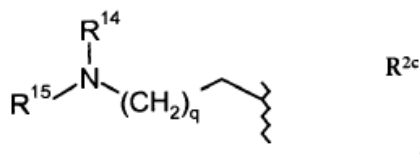


20       en donde, p, es 0 ó 1; y  $R^{13}$ , es alquilo  $C_{1-7}$  ó cicloalquilo  $C_{3-7}$ .

17.- Compuestos de la fórmula I, según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12 ó 16, en donde,  $R^{13}$ , es isopropilo ó isobutilo.

25       18.- Compuestos de la fórmula I, según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12, en donde

$R^2$ , significa



5 en donde,  $q$ , es 1, 2 ó 3; y  $\text{R}^{14}$  y  $\text{R}^{15}$ , de una forma independiente el uno con respecto al otro, son alquilo  $\text{C}_{1-7}$ .

19.- Compuestos de la fórmula I, según la reivindicación 1, seleccionados de entre el grupo consistente en

- 10 morfolin-4-il-[2-(3-piperidin-1-il-propoxi)-4,7-dihidro-5*H*-tieno[2,3-*C*]piridin-6-il]-metanona,  
 piperidin-1-il-[2-(3-piperidin-1-il-propoxi)-4,7-dihidro-5*H*-tieno[2,3-*C*]piridin-6-il]-metanona,  
 (4-metil-piperazin-1-il)-[2-(3-piperidin-1-il-propoxi)-4,7-  
 15 dihidro-5*H*-tieno[2,3-*C*]piridin-6-il]-metanona,  
 [2-(3-piperidin-1-il-propoxi)-4,7-dihidro-5*H*-tieno[2,3-*C*]piridin-6-il]-pirrolidin-1-il-metanona,  
 (4-metoxi-piperidin-1-il)-[2-(3-piperidin-1-il-propoxi)-4,7-  
 dihidro-5*H*-tieno[2,3-*C*]piridin-6-il]-metanona,  
 20 [2-(3-piperidin-1-il-propoxi)-4,7-dihidro-5*H*-tieno[2,3-*C*]piridin-6-il]-(4-*o*-tolil-piperazin-1-il)-metanona,  
 3-metil-1-[2-(3-piperidin-1-il-propoxi)-4,7-dihidro-5*H*-tieno[2,3-*C*]piridin-6-il]-butan-1-ona,  
 3,3-dimetil-1-[2-(3-piperidin-1-il-propoxi)-4,7-dihidro-5*H*-  
 25 tieno[2,3-*C*]piridin-6-il]-butan-1-ona,  
 (4-metoxi-fenil)-[2-(3-piperidin-1-il-propoxi)-4,7-dihidro-5*H*-tieno[2,3-*C*]piridin-6-il]-metanona,

- (3-fluoro-fenil) - [2- (3-piperidin-1-il-propoxi) -4,7-dihidro-**5H**-tieno[2,3-*C*]piridin-6-il] -metanona,
- (3-cloro-fenil) - [2- (3-piperidin-1-il-propoxi) -4,7-dihidro-**5H**-tieno[2,3-*C*]piridin-6-il] -metanona,
- 5 6-metanosulfonil-2- (3-piperidin-1-il-propoxi) -4,5,6,7-tetrahidro-tieno[2,3-*C*]piridina,
- 6- (3-fluoro-bencenosulfonil) -2- (3-piperidin-1-il-propoxi) -4,5,6,7-tetrahidro-tieno[2,3-*C*]piridina,
- 2- (3-piperidin-1-il-propoxi) -6- (tolueno-4-sulfonil) -4,5,6,7-tetrahidro-tieno[2,3-*C*]piridina,
- 10 2- (3-piperidin-1-il-propoxi) -6- (tolueno-2-sulfonil) -4,5,6,7-tetrahidro-tieno[2,3-*C*]piridina,
- 6- (4-etil-bencenosulfonil) -2- (3-piperidin-1-il-propoxi) -4,5,6,7-tetrahidro-tieno[2,3-*C*]piridina,
- 15 6- (4-tert-butil-bencenosulfonil) -2- (3-piperidin-1-il-propoxi) -4,5,6,7-tetrahidro-tieno[2,3-*C*]piridina,
- 6-bencenosulfonil-2- (3-piperidin-1-il-propoxi) -4,5,6,7-tetrahidro-tieno[2,3-*C*]piridina,
- 6- (4-isopropil-bencenosulfonil) -2- (3-piperidin-1-il-propoxi) -4,5,6,7-tetrahidro-tieno[2,3-*C*]piridina,
- 20 3,3-dimetil-1- [2- (3-pirrolidin-1-il-propoxi) -4,7-dihidro-**5H**-tieno[2,3-*C*]piridin-6-il] -butan-1-ona,
- (3-cloro-fenil) - [2- (3-pirrolidin-1-il-propoxi) -4,7-dihidro-**5H**-tieno[2,3-*C*]piridin-6-il] -metanona,
- 25 (2-cloro-fenil) - [2- (3-pirrolidin-1-il-propoxi) -4,7-dihidro-**5H**-tieno[2,3-*C*]piridin-6-il] -metanona,
- [2- (3-pirrolidin-1-il-propoxi) -4,7-dihidro-**5H**-tieno[2,3-*C*]piridin-6-il] - (4-trifluorometil-fenil) -metanona,

- fenil-[2-(3-pirrolidin-1-il-propoxi)-4,7-dihidro-*5H*-  
 tieno[2,3-*C*]piridin-6-il]-metanona,  
 (3-metoxi-fenil)-[2-(3-pirrolidin-1-il-propoxi)-4,7-dihidro-  
*5H*-tieno[2,3-*C*]piridin-6-il]-metanona,
- 5 morfolin-4-il-[2-(3-pirrolidin-1-il-propoxi)-4,7-dihidro-*5H*-  
 tieno[2,3-*C*]piridin-6-il]-metanona,  
 pirrolidin-1-il-[2-(3-pirrolidin-1-il-propoxi)-4,7-dihidro-  
*5H*-tieno[2,3-*C*]piridin-6-il]-metanona,  
 piperidin-1-il-[2-(3-pirrolidin-1-il-propoxi)-4,7-dihidro-*5H*-
- 10 tieno[2,3-*C*]piridin-6-il]-metanona,  
 (4-metil-piperazin-1-il)-[2-(3-pirrolidin-1-il-propoxi)-4,7-  
 dihidro-*5H*-tieno[2,3-*C*]piridin-6-il]-metanona,  
 2-(3-pirrolidin-1-il-propoxi)-4,7-dihidro-*5H*-tieno[2,3-  
*C*]piridin-6-il]-(4-*o*-tolil-piperazin-1-il)-metanona,
- 15 6-metanosulfonil-2-(3-pirrolidin-1-il-propoxi)-4,5,6,7-  
 tetrahidro-tieno[2,3-*C*]piridina,  
 6-bencenosulfonil-2-(3-pirrolidin-1-il-propoxi)-4,5,6,7-  
 tetrahidro-tieno[2,3-*C*]piridina,  
 2-(3-pirrolidin-1-il-propoxi)-6-(tolueno-4-sulfonil)-4,5,6,7-
- 20 tetrahidro-tieno[2,3-*C*] piridina,  
 2-(3-pirrolidin-1-il-propoxi)-6-(tolueno-2-sulfonil)-4,5,6,7-  
 tetrahidro-tieno[2,3-*C*]piridina,  
 2-(3-pirrolidin-1-il-propoxi)-6-(tolueno-3-sulfonil)-4,5,6,7-  
 tetrahidro-tieno[2,3-*C*]piridina,
- 25 6-(4-etil-bencenosulfonil)-2-(3-pirrolidin-1-il-propoxi)-  
 4,5,6,7-tetrahidro-tieno[2,3-*C*]piridina,  
 6-(4-isopropil-bencenosulfonil)-2-(3-pirrolidin-1-il-  
 propoxi)-4,5,6,7-tetrahidro-tieno[2,3-*C*]piridina,

- 6- (4-tert-butyl-bencenosulfonil) -2- (3-pirrolidin-1-il-propoxi) -4,5,6,7-tetrahidro-tieno[2,3-*C*]piridina,
- 6- (3-fluoro-bencenosulfonil) -2- (3-pirrolidin-1-il-propoxi) -4,5,6,7-tetrahidro-tieno[2,3-*C*]piridina,
- 5 6- (propano-2-sulfonil) -2-3-pirrolidin-1-il-propoxi) -4,5,6,7-tetrahidro-tieno[2,3-*C*]piridina,
- [2- (1-isobutil-piperidin-4-iloxi) -4,7-dihidro-5*H*-tieno[2,3-*C*]piridin-6-il] -fenil-metanona,
- 1- [2- (1-isobutil-piperidin-4-iloxi) -4,7-dihidro-5*H*-tieno[2,3-*C*]piridin-6-il] -butan-1-ona,
- 10 1- [2- (1-isobutil-piperidin-4-iloxi) -4,7-dihidro-5*H*-tieno[2,3-*C*]piridin-6-il] -pentan-1-ona,
- 1- [2- (1-isobutil-piperidin-4-iloxi) -4,7-dihidro-5*H*-tieno[2,3-*C*]piridin-6-il] -3,3-dimetil-butan-1-ona,
- 15 [2- (1-isobutil-piperidin-4-iloxi) -4,7-dihidro-5*H*-tieno[2,3-*C*]piridin-6-il] - (3-metoxi-fenil) -metanona,
- [2- (1-isobutil-piperidin-4-iloxi) -4,7-dihidro-5*H*-tieno[2,3-*C*]piridin-6-il] - (4-metoxi-fenil) -metanona,
- (4-fluoro-fenil) - [2- (1-isobutil-piperidin-4-iloxi) -4,7-
- 20 dihidro-5*H*-tieno[2,3-*C*]piridin-6-il] -metanona,
- (3-fluoro-fenil) - [2- (1-isobutil-piperidin-4-iloxi) -4,7-dihidro-5*H*-tieno[2,3-*C*]piridin-6-il] -metanona,
- [2- (1-isobutil-piperidin-4-iloxi) -4,7-dihidro-5*H*-tieno[2,3-*C*]piridin-6-il] (4-trifluorometil-fenil) -metanona,
- 25 (3-cloro-fenil) - [2- (1-isobutil-piperidin-4-iloxi) -4,7-dihidro-5*H*-tieno[2,3-*C*]piridin-6-il] -metanona,
- (2-cloro-fenil) - [2- (1-isobutil-piperidin-4-iloxi) -4,7-dihidro-5*H*-tieno[2,3-*C*]piridin-6-il] -metanona,

- [2-(1-isobutil-piperidin-4-iloxi)-4,7-dihidro-5*H*-tieno[2,3-*C*]piridin-6-il]-morfolin-4-il-metanona,  
 Dietilamida del ácido 2-(1-isobutil-piperidin-4-iloxi)-4,7-dihidro-5*H*-tieno[2,3-*C*]piridin-6-carboxílico,
- 5 [2-(1-isobutil-piperidin-4-iloxi)-4,7-dihidro-5*H*-tieno[2,3-*C*]piridin-6-il]-piperidin-1-il-metanona,  
 [2-(1-isobutil-piperidin-4-iloxi)-4,7-dihidro-5*H*-tieno[2,3-*C*]piridin-6-il]-pirrolidin-1-il-metanona,  
 2-(1-isobutil-piperidin-4-iloxi)-6-metanosulfonil-4,5,6,7-
- 10 tetrahidro-tieno[2,3-*C*]piridina,  
 6-bencenosulfonil-2-(1-isobutil-piperidin-4-iloxi)-4,5,6,7-tetrahidro-tieno[2,3-*C*]piridina,  
 2-(1-isobutil-piperidin-4-iloxi)-6-(tolueno-4-sulfonil)-4,5,6,7-tetrahidro-tieno[2,3-*C*]piridina,
- 15 2-(1-isobutil-piperidin-4-iloxi)-6-(tolueno-2-sulfonil)-4,5,6,7-tetrahidro-tieno[2,3-*C*]piridina,  
 2-(1-isobutil-piperidin-4-iloxi)-6-(tolueno-3-sulfonil)-4,5,6,7-tetrahidro-tieno[2,3-*C*]piridina,  
 6-(4-etil-bencenosulfonil)-2-(1-isobutil-piperidin-4-iloxi)-
- 20 4,5,6,7-tetrahidro-tieno[2,3-*C*]piridina,  
 6-(3-fluoro-bencenosulfonil)-2-(1-isobutil-piperidin-4-iloxi)-4,5,6,7-tetrahidro-tieno[2,3-*C*]piridina,  
 1-[2-(1-isopropil-piperidin-4-iloxi)-4,7-dihidro-5*H*-tieno[2,3-*C*]piridin-6-il]-butan-1-ona,
- 25 1-[2-(1-isopropil-piperidin-4-iloxi)-4,7-dihidro-5*H*-tieno[2,3-*C*]piridin-6-il]-3-metil-butan-1-ona,  
 1-[2-(1-isopropil-piperidin-4-iloxi)-4,7-dihidro-5*H*-tieno[2,3-*C*]piridin-6-il]-3,3-dimetil-butan-1-ona,

- [2-(1-isopropil-piperidin-4-iloxi)-4,7-dihidro-5H-tieno[2,3-C]piridin-6-il]-(4-trifluorometil-fenil)-metanona,  
 (3-cloro-fenil)-[2-(1-isopropil-piperidin-4-iloxi)-4,7-dihidro-5H-tieno[2,3-C]piridin-6-il]-metanona,
- 5 [2-(1-isopropil-piperidin-4-iloxi)-4,7-dihidro-5H-tieno[2,3-C]piridin-6-il]-(3-metoxi-fenil)-metanona,  
 [2-(1-isopropil-piperidin-4-iloxi)-4,7-dihidro-5H-tieno[2,3-C]piridin-6-il]-(4-metoxi-fenil)-metanona,  
 (4-fluoro-fenil)-[2-(1-isopropil-piperidin-4-iloxi)-4,7-
- 10 dihidro-5H-tieno[2,3-C]piridin-6-il]-metanona,  
 (3-fluoro-fenil)-[2-(1-isopropil-piperidin-4-iloxi)-4,7-dihidro-5H-tieno[2,3-C]piridin-6-il]-metanona,  
 (2-cloro-fenil)-[2-(1-isopropil-piperidin-4-iloxi)-4,7-dihidro-5H-tieno[2,3-C]piridin-6-il]-metanona,
- 15 [2-(1-isopropil-piperidin-4-iloxi)-4,7-dihidro-5H-tieno[2,3-C]piridin-6-il]-(2-metoxi-fenil)-metanona,  
 (2-fluoro-fenil)-[2-(1-isopropil-piperidin-4-iloxi)-4,7-dihidro-5H-tieno[2,3-C]piridin-6-il]-metanona,  
 [2-(1-isopropil-piperidin-4-iloxi)-4,7-dihidro-5H-tieno[2,3-
- 20 C]piridin-6-il]-morfolin-4-il-metanona,  
 Dietilamida del ácido 2-(1-isopropil-piperidin-4-iloxi)-4,7-dihidro-5H-tieno[2,3-C]piridin-6-carboxílico,  
 [2-(1-isopropil-piperidin-4-iloxi)-4,7-dihidro-5H-tieno[2,3-C]piridin-6-il]-piperidin-1-il-metanona,
- 25 Metilamida del ácido 2-(1-isopropil-piperidin-4-iloxi)-4,7-dihidro-5H-tieno[2,3-C]piridin-6-carboxílico,  
 [2-(1-isopropil-piperidin-4-iloxi)-4,7-dihidro-5H-tieno[2,3-C]piridin-6-il]-(4-metil-piperazin-1-il)-metanona,

- Etilamida del ácido 2-(1-isopropil-piperidin-4-iloxi)-4,7-dihidro-**5H**-tieno[2,3-**C**]piridin-6-carboxílico,
- Isopropilamida del ácido 2-(1-isopropil-piperidin-4-iloxi)-4,7-dihidro-**5H**-tieno[2,3-**C**]piridin-6-carboxílico,
- 5 Butilamida del ácido 2-(1-isopropil-piperidin-4-iloxi)-4,7-dihidro-**5H**-tieno[2,3-**C**]piridin-6-carboxílico,
- [2-(1-isopropil-piperidin-4-iloxi)-4,7-dihidro-**5H**-tieno[2,3-**C**]piridin-6-il]-(4-*o*-tolil-piperazin-1-il)-metanona,
- 2-(1-isopropil-piperidin-4-iloxi)-6-metanosulfonil-4,5,6,7-tetrahidro-tieno[2,3-**C**]piridina,
- 10 6-bencenosulfonil-2-(1-isopropil-piperidin-4-iloxi)-4,5,6,7-tetrahidro-tieno[2,3-**C**]piridina,
- 2-(1-isopropil-piperidin-4-iloxi)-6-(tolueno-4-sulfonil)-4,5,6,7-tetrahidro-tieno[2,3-**C**]piridina,
- 15 2-(1-isopropil-piperidin-4-iloxi)-6-(tolueno-2-sulfonil)-4,5,6,7-tetrahidro-tieno[2,3-**C**]piridina,
- 2-(1-isopropil-piperidin-4-iloxi)-6-(tolueno-3-sulfonil)-4,5,6,7-tetrahidro-tieno[2,3-**C**]piridina,
- 6-(4-etil-bencenosulfonil)-2-(1-isopropil-piperidin-4-iloxi)-4,5,6,7-tetrahidro-tieno[2,3-**C**]piridina,
- 20 6-(4-isopropil-bencenosulfonil)-2-(1-isopropil-piperidin-4-iloxi)-4,5,6,7-tetrahidro-tieno[2,3-**C**]piridina,
- 6-(4-*tert*-butil-bencenosulfonil)-2-(1-isopropil-piperidin-4-iloxi)-4,5,6,7-tetrahidro-tieno[2,3-**C**]piridina,
- 25 6-(3-fluoro-bencenosulfonil)-2-(1-isopropil-piperidin-4-iloxi)-4,5,6,7-tetrahidro-tieno[2,3-**C**]piridina,
- 2-(1-isopropil-piperidin-4-iloxi)-6-(propano-2-sulfonil)-4,5,6,7-tetrahidro-tieno[2,3-**C**]piridina,

2- (1-isopropil-pirrolidin-3-iloxi) -6- (tolueno-4-sulfonil) -  
 4,5,6,7-tetrahidro-tieno[2,3-*C*]piridina,  
 6- (4-tert-butyl-bencenosulfonil) -2- (1-isopropil-pirrolidin-3-  
 iloxi) -4,5,6,7-tetrahidro-tieno[2,3-*C*]piridina,  
 5 6- (4-isopropil-bencenosulfonil) -2- (1-isopropil-pirrolidin-3-  
 iloxi) -4,5,6,7-tetrahidro-tieno[2,3-*C*]piridina,  
 (4-cloro-fenil) - [2- (3-morfolin-4-il-propoxi) -4,7-dihidro-5*H*-  
 tieno[2,3-*C*]piridin-6-il] -metanona,  
 (3-cloro-fenil) - [2- (3-morfolin-4-il-propoxi) -4,7-dihidro-5*H*-  
 10 tieno[2,3-*C*]piridin-6-il] -metanona,  
 dimetil-{2- [6- (tolueno-2-sulfonil) -4,5,6,7-tetrahidro-  
 tieno[2,3-*C*]piridin-2-iloxi] -etil} -amina,  
 (2-cloro-fenil) - [2- (2-dimetilamino-etoxi) -4,7-dihidro-5*H*-  
 tieno[2,3-*C*]piridin-6-il] -metanona,  
 15 {2- [6- (4-isopropil-bencenosulfonil) -4,5,6,7-tetrahidro-  
 tieno[2,3-*C*]piridin-2-iloxi] -etil} -dimetil-amina,  
 y sales de éstos, farmacéuticamente aceptables. and

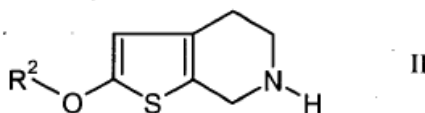
20.- Compuestos de la fórmula I, según la  
 reivindicación 1, seleccionados de entre el grupo consistente  
 20 en

3-metil-1- [2- (3-piperidin-1-il-propoxi) -4,7-dihidro-5*H*-  
 tieno[2,3-*C*]piridin-6-il] -butan-1-ona,  
 3,3-dimetil-1- [2- (3-piperidin-1-il-propoxi) -4,7-dihidro-5*H*-  
 tieno[2,3-*C*]piridin-6-il] -butan-1-ona,  
 25 6-bencenosulfonil-2- (3-pirrolidin-1-il-propoxi) -4,5,6,7-  
 tetrahidro-tieno[2,3-*C*]piridina,  
 1- [2- (1-isopropil-piperidin-4-iloxi) -4,7-dihidro-5*H*-  
 tieno[2,3-*C*]piridin-6-il] -butan-1-ona,

- 1- [2- (1-isopropil-piperidin-4-iloxi) -4,7-dihidro-**5H**-  
tieno[2,3-c]piridin-6-il] -3-metil-butan-1-ona,
- 1- [2- (1-isopropil-piperidin-4-iloxi) -4,7-dihidro-**5H**-  
tieno[2,3-c]piridin-6-il] -3,3-dimetil-butan-1-ona,
- 5 (3-cloro-fenil) - [2- (1-isopropil-piperidin-4-iloxi) -4,7-  
dihidro-**5H**-tieno[2,3-c]piridin-6-il] -metanona,  
[2- (1-isopropil-piperidin-4-iloxi) -4,7-dihidro-**5H**-tieno[2,3-  
c]piridin-6-il] - (3-metoxi-fenil) -metanona,  
(4-fluoro-fenil) - [2- (1-isopropil-piperidin-4-iloxi) -4,7-  
10 dihidro-**5H**-tieno[2,3-c]piridin-6-il] -metanona,  
(3-fluoro-fenil) - [2- (1-isopropil-piperidin-4-iloxi) -4,7-  
dihidro-**5H**-tieno[2,3-c]piridin-6-il] -metanona,  
(2-cloro-fenil) - [2- (1-isopropil-piperidin-4-iloxi) -4,7-  
dihidro-**5H**-tieno[2,3-c]piridin-6-il] -metanona,
- 15 (2-fluoro-fenil) - [2- (1-isopropil-piperidin-4-iloxi) -4,7-  
dihidro-**5H**-tieno[2,3-c]piridin-6-il] -metanona,  
[2- (1-isopropil-piperidin-4-iloxi) -4,7-dihidro-**5H**-tieno[2,3-  
c]piridin-6-il] -morfolin-4-il-metanona,  
[2- (1-isopropil-piperidin-4-iloxi) -4,7-dihidro-**5H**-tieno[2,3-  
20 c]piridin-6-il] -piperidin-1-il-metanona,  
[2- (1-isopropil-piperidin-4-iloxi) -4,7-dihidro-**5H**-tieno[2,3-  
c]piridin-6-il] - (4-metil-piperazin-1-il) -metanona,  
2- (1-isopropil-piperidin-4-iloxi) -6- (tolueno-2-sulfonil) -  
4,5,6,7-tetrahidro-tieno[2,3-c]piridina,
- 25 6- (3-fluoro-bencenosulfonil) -2- (1-isopropil-piperidin-4-  
iloxi) -4,5,6,7-tetrahidro-tieno[2,3-c]piridina,  
y sales farmacéuticamente aceptables de éstos.

21.- Un procedimiento para la fabricación de compuestos en concordancia con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 20, procedimiento éste, el cual comprende acoplar una amina de la fórmula II

5



en donde,  $R^3$ , es tal y como se ha definido anteriormente, arriba, con un halogenuro de la fórmula

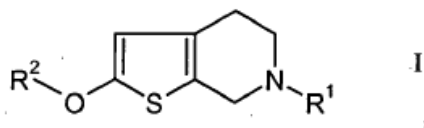
10



en donde,  $R^2$ , es tal y como se ha definido anteriormente, arriba y, X, es halógeno;

en presencia de una base, para obtener el compuesto de la fórmula I

15



y, en caso deseado,

convertir el compuesto deseado, en una sal farmacéuticamente aceptable.

20

22.- Composiciones farmacéuticas, que comprenden un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 20, así como un portador y / o adyuvante, farmacéuticamente aceptable.

23.- Composiciones farmacéuticas, según la reivindicación 22, para el tratamiento y / o la prevención de enfermedades que se encuentran asociadas con la modulación de receptores H3.

24.- Compuestos, según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 20, para su uso como sustancias terapéuticamente activas.

25.- Compuestos, según una cualquiera de las  
5 reivindicaciones 1 a 20, para su uso como sustancias terapéuticamente activas, para el tratamiento y / o la prevención de enfermedades que se encuentran asociadas con la modulación de receptores H3.

26.- El uso de Compuestos, según una cualquiera de las  
10 reivindicaciones 1 a 20, para la preparación de medicamentos, para el tratamiento y / o la prevención de enfermedades que se encuentran asociadas con la modulación de receptores H3.

27.- El uso, según la reivindicación 26, para el tratamiento y/o la prevención de la obesidad.