SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
No. 14-119455- -00007-0000
Fecha: 2015-10-02 12:05:43 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve. 379 FASENACIONALII
Act. 851 DIVISIONAL Folios: 231 - 232

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO6
No. 15-234235- -00000-0000
Fecha: 2015-10-02 12:05:43 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve. 379 FASENACIONALII
Act. 411 PRESENTACION Folios: 231 - 232

Delegatura de Propiedad Industrial
División de Nuevas Creaciones

SOLICITUD DIVISIONAL DE PATENTE DE INVENCION PCT ENTRADA EN FASE NACIONAL

21. EXPEDIENTE No. **15.119.455**

54. TITULO: **NUEVOS COMPUESTOS INHIBIDORES DE LA FOSFODIESTERASA DEL TIPO 10A**

52. CLASIFICACION INTERNACIONAL:

71. SOLICITANTE: **1. ABBVIE INC.**
2. ABBVIE DEUTSCHLAND GMBH & CO. KG.

DOMICILIO: **1. 1 North Waukegan Road, North Chicago, IL 60064, ESTADOS UNIDOS DE AMERICA**
2. Max-Planck-Ring 2ª, 65205 Weisbaden, ALEMANIA

74. APODERADO: **Dra. MARGARITA CASTELLANOS A.**

22. BOGOTA, D.C., 02 OCT. 2015

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

No. 14-119455- -00007-0000

Fecha: 2015-10-02 12:05:43 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 379 FASENACIONALII
Act. 851 DIVISIONAL Folios: ~~231~~ -232

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO6

E **No. 15-234235- -00000-0000**

Fecha: 2015-10-02 12:05:43 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 379 FASENACIONALII
Act. 411 PRESENTACION Folios: ~~231~~ -232

DIRECCION DE NUEVAS CREACIONES
CONVERSION, DIVISION Y FUSION DE SOLICITUDES

1. Identificación del Trámite

[ ] **Conversión** [X] **División** [ ] **Fusión**

[X] Patente de Invención

[ ] Patente de Modelo de Utilidad

[ ] Registro de Diseño Industrial

[ ] Esquema de Trazado de Circuitos Integrados

2. Datos del solicitante

Persona Natural [ ] Persona Jurídica [X]

1. ABBVIE INC., 2. ABBVIE DEUTSCHLAND GMBH & CO. KG.
Nombre o Denominación / Nombre social

Nombre del representante legal

Tipo de empresa Micro [ ] Pequeña [ ] Mediana [ ] Otra [ ]

Documento de identificación: [ ] C.C. [ ] C.E. [ ] NIT [ ] Otro Número _____

Nacionalidad/País de constitución		Dirección del titular	Ciudad
1. ESTADOS UNIDOS DE AMERICA 2. ALEMANIA		**1 North Waukegan Road Max-Planck-Ring 2a.**	**North Chicago, IL 60064 65205 Wiesbaden**
Dirección electrónica		No. Fax	Número telefónico

[ ] Autorizo expresamente a la Superintendencia de Industria y Comercio para que todas las comunicaciones sean enviadas a través de la dirección de correo electrónico

3. Datos del representante o apoderado

MARGARITA CASTELLANOS ABONDANO — Apellidos y Nombre
39.779.654 de Bogotá — Documento de Identificación
70.819 de C.S.J. — T.P. No.

Dirección del representante			Ciudad
Calle 94 A No. 7 A - 09			**Bogotá**
Dirección electrónica		No. Fax	Número telefónico
info@castellanosyco.co		**7 550158**	**7 560770**

En caso de haber presentado poder general para asuntos que se adelanten ante la Delegatura de Propiedad Industrial, sírvase indicar el número de su radicación o protocolo general _____

4. Datos del trámite

CONVERSION	DIVISION	FUSION
Expediente	Expediente 14.119.455	Expediente
De:	No. de Divisional UNO (1)	De:
A:		A:

5. Comprobante de Pago No. 15-106912 y 15-106920 **Fecha** Septiembre 30 de 2015

6. Anexos

- [X] Comprobantes de pago de las tasas
- [X] Poder si fuere el caso con el que se acredita la representación
- [ ] Número de documento que ordena la comisión o fusión o división
- [ ] Documento que contiene la conversión, división o fusión de la solicitud
- [X] Texto de la descripción, reivindicaciones y resumen

7. Firma

MARGARITA CASTELLANOS ABONDANO
Nombre y Apellidos

Firma

39.779.654 de Bogotá — C.C.

70.819 C.S.J. — T.P.

02 OCT. 2015

COLOMBIA

PODER

El (los)

AbbVie Inc.

Domiciliados en

1 North Waukegan Road, North Chicago, IL 60064, EE. UU.

Nombran por el presente a **XIMENA CASTELLANOS A. y/o MARGARITA CASTELLANOS A.** abogadas con oficinas en la Calle 94A No. 7A-09, Bogotá-Colombia

para obtener la protección de mi (nuestra) propiedad Industrial y con este fin autorizamos a dichos apoderados para que nos representen ante cualesquiera autoridades o personas de los órdenes administrativo, contencioso –administrativo y judicial en todo lo relacionado con los siguientes actos y gestiones:

a) Obtención de patentes de invención, modelos y dibujos industriales; registro de marcas de fabrica, de servicio, colectivas o defensivas y de denominaciones de origen, depósito de nombres y enseñas comerciales; su renovación, prórroga, inscripción de traspaso y cambio de nombre o domicilio, cancelación voluntaria y el registro de licencias de uso de esos derechos;
b) Para la obtención de registros sanitarios;
c) Acciones de oposición, observación, cancelación, nulidad, medidas cautelares y en general los juicios civiles, penales, administrativos o contencioso - administrativos que promovamos o se nos promuevan.

Pudiendo en todos los actos y gestiones arriba mencionados sustituir éste mandato, transigir, desistir, recibir, cancelar, renunciar, aceptar notificaciones y nombrar apoderados judiciales y extrajudiciales.

Finalmente, este poder ratifica la validez de todos los actos y solicitudes que, a nombre de la poderdante hubieren realizado los apoderados en relación con las facultades anteriormente enumeradas, antes de la suscripción del presente poder

Dado y firmado hoy Enero 8 de 2013

en North Chicago, Illinois

por AbbVie Inc.

Perry C. Siatis – Secretaria Asistente

(El notario debe suscribir el documento en la pagina siguiente)

(Se requiere legalización consular o mediante apostilla)

POWER OF ATTORNEY

I (we) the undersigned

AbbVie Inc.

Of

1 North Waukegan Road, North Chicago, IL 60064, USA

hereby grant(s) Power of Attorney to **XIMENA CASTELLANOS A. and /or MARGARITA CASTELLANOS** a. attorneys residing at Calle 94A No. 7A-09, Bogotá- Colombia, to obtain the protection of my (our Industrial Property, for which purpose we authorize the said attorneys to represent us before any authorities, or persons, specially those, administrative, contentious and judicial, in all matters concerning the following:

a) Obtainment of patents, models and designs, registration of trademarks, service, collective and defensive marks, and of designations of origin; the deposit of trade names and ensigns; its renewal, extension, recordal of assignments, change of name or domicile, voluntary cancellation, and the registration of licenses of use of the above rights;
b) For the obtainment of Sanitary registrations;
c) Actions of opposition, cancellation, nullity, infringement, granting of licenses; and in general the civil, criminal and administrative suits related to those rights; actions and suits instituted by us or against us;

In all the above matters they may substitute this power of attorney, compromise, desist, cancel, receive, renounce, accept notifications and appoint attorneys in fact, in or out of court.

Finally, this power of attorney ratifies the validity of all acts and applications made by the representatives in the name of the signatory of this power of attorney, with regard to the faculties above given, before the execution of the present power of attorney.

Given and signed this 8th day of Jan. 201.

in in North Chicago Illinois

by Perry C. Siatis, Assistant Secretary

(Notary shall execute on the other side)

(Consular legalization or apostille is required) For AbbVie Inc.

CASTELLANOS & CO
ABOGADOS COLOMBIA
Calle 94A No. 7A-09 P.O.Box 5349 - Bogotá, Colombia
Tels.: (571) 610 74 20 / - Fax (571) 610 07 06 - e-mail info@castellanosyco.com

10864COO1

COLOMBIA

PODER

El (los) **ABBVIE DEUTSCHLAND GMBH & CO. KG**

Domiciliados en Max-Planck-Ring 2ª 65205 Wiesbaden Alemania

Nombran por el presente a **XIMENA CASTELLANOS A. y/o MARGARITA CASTELLANOS A.** abogadas con oficinas en la Calle 94A No. 7A-09, Bogotá-Colombia para y para obtener la protección de mi (nuestra) propiedad Industrial e intelectual y con este fin autorizamos a dichos apoderados para que nos representen ante cualesquiera autoridades o personas de los órdenes administrativo, contencioso –administrativo y judicial en todo lo relacionado con la solicitud, tramitación y obtención en Colombia la patente de invención titulada:

NUEVOS COMPUESTOS INHIBIDORES DE LA FOSFODIESTERASA TIPO 10ª NATIONAL PHASE OF PCT/EP2012/062544 IN COLOMBIA

Pudiendo en todos los actos y gestiones arriba mencionados sustituir éste mandato entre los apoderados, transigir, desistir, recibir, cancelar, renunciar, aceptar notificaciones y nombrar apoderados judiciales y extra-judiciales.

Finalmente, este poder ratifica la validez de todos los actos y solicitudes que, a nombre de la poderdante hubieren realizado los apoderados en relación con las facultades anteriormente enumeradas, antes de la suscripción del presente poder

Dado y firmado hoy

en

por

POWER OF ATTORNEY

I (we) the undersigned **ABBVIE DEUTSCHLAND GMBH & CO. KG**

Of Max-Planck-Ring 2ª 65205 Wiesbaden Germany

hereby grant(s) Power of Attorney to **XIMENA CASTELLANOS A. and /or MARGARITA CASTELLANOS** a. attorneys residing at Calle 94A No. 7A-09, Bogotá- Colombia, to and to obtain the protection of my (our) Intellectual Property, for which purpose we authorize the said attorneys to represent us before any authorities, or persons, specially those, administrative, contentious and judicial, in all matters concerning the filing, prosecution and obtainment in Colombia of the following patent:

NOVEL INHIBITOR COMPOUNDS OF PHOSPHODIESTERASE TYPE 10ª NATIONAL PHASE OF PCT/EP2012/062544 IN COLOMBIA

In all the above matters they may substitute this power of attorney within the appointed attorneys, compromise, cancel, receive, withdraw, renounce, accept notifications and appoint attorneys in fact in or out of court.

Finally, this power of attorney ratifies the validity of all acts and applications made by the representatives in the name of the signatory of this power of attorney, with regard to the faculties above given, before the execution of the present power of attorney.

Given and signed this

in Ludwigshafen, Germany, on January 23, 2014

by
AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG

ppa. ppa.

Dr. Stephan Bensiek Dr. Jürgen Bachmann
Senior Authorised Officers

CASTELLANOS & Co.
INTELLECTUAL PROPERTY LAW FIRM

CALLE 94 A No. 7 A – 09 / P.O. BOX 6349
PHONE (57 1) 756 07 70 / FAX (57 1) 755 01 58
BOGOTÁ D.C. COLOMBIA
castellanos@castellanosyco.co

NUEVOS COMPUESTOS INHIBIDORES DE LA FOSFODIESTERASA DEL TIPO 10A

La presente invención se relaciona con nuevos compuestos que son inhibidores de la fosfodiesterasa del tipo 10A y con su uso en la manufactura de un medicamento. Estos compuestos son apropiados para tratar o controlar trastornos médicos que se seleccionan entre trastornos neurológicos y trastornos psiquiátricos, para mejorar los síntomas asociados a dichos trastornos y para reducir el riesgo de que se desarrollen.

ANTECEDENTES DE LA INVENCIÓN

La fosfodiesterasa del tipo 10A (que en la presente también se denomina PDE10A) es una fosfodiesterasa que actúa sobre dos sustratos, que puede convertir el AMPc en AMP y el GMPc en GMP. La PDE10A es muy prominente en el cerebro de los mamíferos. En la rata, así como en los mamíferos de otras especies, la PDE10A y el ARNm de la PDE10A se encuentran en una proporción elevada en las neuronas GABAérgicas que presentan proyecciones en forma de espinas medianas (MSN) y que se encuentran en el complejo estriatal (que abarca el núcleo caudado, el núcleo accumbens y el tubérculo olfativo), cuya respuesta es regulada por el efecto que tiene la PDE10A sobre las cascadas de señalización del AMPc y del GMPc (véanse, por ejemplo, C. J. Schmidt et al., The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics, 325 (2008) 681-690; y A. Nishi, The Journal of Neuroscience 2008, 28, 10450-10471).

Desde el punto de vista funcional, las MSN abarcan dos clases de neuronas: las de la clase D_1, en las que se expresan los receptores de dopamina D_1, y las de la clase D_2, en las que se expresan los receptores de dopamina D_2. Las neuronas de la clase D_1 forman parte de la vía de salida estriatal "directa", que en general facilita las respuestas del comportamiento. Las neuronas de la clase D_2 forman parte de la vía de salida estriatal "indirecta", que suprime las respuestas del comportamiento que compiten con las que son facilitadas por la vía "directa". La regulación que ejerce la PDE10A sobre la señalización mediada por el AMPc y/o por el GMPc en el compartimiento dendrítico de estas neuronas podría participar en la filtración de los estímulos corticales o talámicos en las MSN. Además, la PDE10A podría participar en la regulación de la liberación del GABA en la sustancia negra y en el globo pálido (Seeger, T. F., et al. Brain Research, 2003, 985, 1 13-126). La inhibición de la PDE10A da como resultado la activación del complejo estriatal y la supresión de comportamientos como la locomoción impedida, la respuesta de evitación acondicionada (CAR) y la actividad en el modelo de activación auditiva en la rata, por lo que podría inferirse que los inhibidores de la fosfodiesterasa del tipo 10A son útiles como agentes antipsicóticos novedosos.

Las hipótesis sobre la función fisiológica de la PDE10A y la utilidad terapéutica de los inhibidores de la PDE10A se basaron en parte en estudios que se realizaron con

papaverina (J. A. Siuciak et al., loc. cit.), la primera herramienta farmacológica que fue analizada extensamente en conexión con la PDE10A. Se demostró que el inhibidor de la PDE10A papaverina presentaba actividad en diversos modelos de antipsicóticos. La papaverina potenció el efecto cataléptico del antagonista del receptor D_2 haloperidol en ratas, pero no provocó catalepsia por sí sola (WO 03/093499). La papaverina redujo la hiperactividad inducida por la PCP en ratas, mientras que la reducción de la hiperactividad inducida por anfetaminas fue insignificante (WO 03/093499). A partir de estos modelos, podría inferirse que la inhibición de la PDE10A presenta el potencial antipsicótico que se había esperado sobre la base de las consideraciones teóricas. Sin embargo, la papaverina tiene limitaciones significativas en este contexto, ya que presenta una potencia y una selectividad bajas y una vida media muy breve después de una administración sistémica. Se descubrió que la inhibición de la PDE10A daba como resultado la reversión de los déficits subcrónicos que podían ser inducidos por la PCP en ratas que padecían alteraciones en la atención, por lo que podría inferirse que los inhibidores de la PDE10A son útiles para aliviar los déficitis cognitivos asociados a la esquizofrenia (Rodefer et al., Eur. J. Neurosci., 4 (2005) 1070-1076).

El descubrimiento de una nueva clase de inhibidores de la PDE10A con una potencia, una selectividad y propiedades farmacocinéticas mejoradas constituyó una oportunidad para explorar con mayor detalle la fisiología de la PDE10A y la utilidad terapéutica potencial de la inhibición de esta enzima. Los ejemplos de los inhibidores de esta clase novedosa incluyen MP-10 (PF-2545920: 2-{4-[1-metilpiridin-4-il-1-H-pirazol-3-3-il]fenoximetil}-quinolina) y TP-10 (es decir, la 2-{4-[piridin-4-il-1-(2,2,2-trifluoroetil)-1-H-pirazol-3-3-i-]fenoximetil}-quinolina). Estos compuestos representan un abordaje terapéutico novedoso para tratar la esquizofrenia (véanse C. J. Schmidt et al., loc cit.; y S. M. Grauer et al., Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics, ff DOI 10.1124 JPET 109.155994). Las señales positivas de la esquizofrenia en los modelos basados en roedores incluyen la atenuación de la respuesta de evitación acondicionada (CAR), la inhibición de la hiperactividad provocada por la liberación de dopamina que es inducida por anfetaminas o por el bloqueo del receptor del NMDA que es mediado por la fenciclidina (PCP), la atenuación del reconocimiento social o de objetos alterado por fármacos y el antagonismo del comportamiento de trepado inducido por la apomorfina. Sobre la base de estos datos, puede inferirse que sería posible suprimir los 3 conjuntos de síntomas (los síntomas positivos, los síntomas negativos y las disfunciones cognitivas) propios de la esquizofrenia (véanse C. J. Schmidt et al., loc cit.; S. M. Grauer et al., loc. cit).

Además de la esquizofrenia, los inhibidores selectivos de la PDE10 podrían servir

para tratar la enfermedad de Huntington (S. H. Francis et al., Physiol. Rev., 91 (2011) 651-690) y podrían ser una opción para la terapia de los trastornos relacionados con el abuso de sustancias (F. Sotty et al., J. Neurochem., 109 (2009) 766-775). Además, se ha sugerido la posibilidad de que los inhibidores de la PDE10A sean útiles para tratar la obesidad y la diabetes no insulinodependiente (véanse, por ejemplo, WO 2005/120514, WO 2005/012485 y Cantin et al., Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters 17 (2007) 2869-2873).

En resumen, los inhibidores de la PDE10A representan un abordaje terapéutico novedoso para tratar o prevenir los trastornos neurológicos y los trastornos psiquiátricos, particularmente la esquizofrenia y los trastornos relacionados, lo que abarca los síntomas de la esquizofrenia, tales como la disfunción cognitiva.

En los antecedentes técnicos se han descripto diversas clases de compuestos que pueden inhibir la PDE10A. A continuación se detallan los grupos de compuestos más recientes:

- las pirido[3,2-e]piridazinas, que se describen en WO 2007/137819, WO 2007/137820, WO 2009/068246, WO 2009/068320, WO 2009/070583 y WO 2009/070584;
- las ftalazinas y las quinazolinas sustituidas en la posición 4, que se describen en WO 2007/085954, WO 2007/022280, WO 2007/096743, WO 2007/103370, WO 2008/020302, WO 2008/006372 y WO 2009/036766;
- las cinazolinas sustituidas en la posición 4, que se describen en WO 2006/028957, WO 2007/098169, WO 2007/098214, WO 2007/103554, WO 2009/025823 y WO 2009/025839;
- las isoquinolinas y las isoquinolinonas, que se describen en WO 2007/100880 y WO 2009/029214:
- MP10 y los compuestos similares a MP10, que se describen en US 2007/0155779, WO 2008/001182 y WO 2008/004117; y
- las benzodiazepinas, que se describen en WO 2007/082546.

Puede hallarse una descripción más detallada en T. Chappie et al., Current Opinion in Drug Discovery & Development 12(4), (2009) 458-467, y en la literatura que se cita en dicha publicación.

Aunque algunos de los compuestos que se describen en los antecedentes técnicos, de los que se sabe que pueden inhibir la PDE10A, en efecto presentan IC_{50} con valores inferiores a 50 nM, subsiste la necesidad de compuestos adicionales que puedan inhibir la PDE10A. En particular, subsiste la necesidad de compuestos que presenten al menos una de las características que se detallan a continuación.

i. Una inhibición selectiva de la PDE10A, particularmente con relación a la inhibición de las fosfodiesterasas de otras familias, tales como las PDE 1 a 9 y 11 y de sus diversas variantes génicas, en combinación con una selectividad apropiada con relación a los receptores de moléculas, los canales transportadores, las enzimas u otras biomoléculas cuya interacción con los ligandos de la PDE10A pueda dar como resultado efectos indeseables.

ii. Una estabilidad metabólica aceptable, particularmente en los microsomas, que por ejemplo, puede determinarse in vitro, en microsomas provenientes del hígado de diversas especies (por ejemplo, de una rata o de un ser humano), especialmente en hepatocitos humanos.

iii. Una inhibición reducida o nula de las enzimas relacionadas con el citocromo P450 (CYP), que abarca una superfamilia de proteínas del tipo hemo que presentan actividad enzimática (de oxidasas), que en particular son importantes en el contexto de la degradación (el metabolismo) de las sustancias, lo que abarca las drogas u otros xenobióticos, en los organismos mamíferos. Los representantes principales de estos tipos y subtipos de CYP en el cuerpo humano incluyen CYP 1A2, CYP 2C9, CYP 2D6 y CYP 3A4. Si se usan inhibidores de CYP 3A4 (por ejemplo, jugo de pomelo, cimetidina o eritromicina) de manera simultánea con sustancias medicinales que pueden ser degradadas por las enzimas que constituyen este sistema, que en particular pueden competir por los mismos sitios de unión en CYP 3A4, puede demorarse su degradación y pueden incrementarse de manera indeseable los efectos colaterales de la sustancia medicinal administrada.

iv. Una solubilidad apropiada en agua (expresada en mg/ml).

v. Una farmacocinética apropiada (lo que abarca el progreso de la concentración de un compuesto de acuerdo con la invención en el plasma o en un tejido, por ejemplo, en el cerebro, en función del tiempo). La farmacocinética puede caracterizarse en función de parámetros como la vida media, la distribución del volumen (expresada en $l \cdot kg^{-1}$), la eliminación del plasma (expresada en $l \cdot h^{-1} \cdot kg^{-1}$), el AUC (el área bajo la curva de la concentración en función del tiempo, expresada en $ng \cdot h \cdot l^{-1}$), la biodisponibilidad oral (la proporción entre el AUC después de una administración oral normalizada en función de la dosis y el AUC después de una administración intravenosa) o lo que se conoce como la proporción entre el cerebro y el plasma (la proporción entre el AUC en el tejido del cerebro y el AUC en el plasma).

vi. Un bloqueo nulo o muy reducido del canal de hERG, ya que los compuestos que bloquean el canal de hERG pueden dar como resultado la prolongación del intervalo QT, lo que puede traducirse en alteraciones serias en el ritmo cardiaco (por ejemplo, el efecto

que se conoce como "torsade de pointes"). El potencial de los compuestos de bloquear el canal de hERG puede determinarse por medio de un análisis del desplazamiento con dofetilida radiomarcada, según se ha descripto en la literatura (G. J. Diaz et al., Journal of Pharmacological and Toxicological Methods, 50 (2004), 187-199). Una IC_{50} con un valor más bajo en el análisis con dofetilida es indicativa de una mayor probabilidad de que ocurra un bloqueo potente del canal de hERG. Además, el bloqueo del canal de hERG puede determinarse sobre la base de experimentos electrofisiológicos, en células que han sido transfectadas con el canal hERG, por medio de un procedimiento que se conoce como trampa de voltaje con células completas (G. J. Diaz et al., Journal of Pharmacological and Toxicological Methods, 50 (2004), 187-199).

vii. Una fracción elevada en el cerebro, lo que implica la presencia de una fracción reducida del compuesto unido a las proteínas en el cerebro.

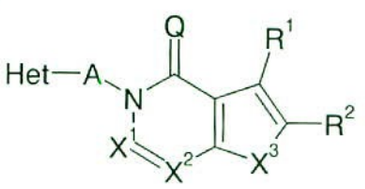
viii. Una lipofilicidad baja.

DESCRIPCIÓN BREVE DE LA INVENCIÓN

El objetivo de la presente invención fue proveer compuestos que pudieran inhibir la PDE10A en concentraciones bajas.

Estos compuestos también debían presentar al menos una de las propiedades i a viii que se mencionaron con anterioridad, particularmente una selectividad elevada por la inhibición de la PDE10A, en especial una selectividad elevada con relación a otras fosfodiesterasas, una estabilidad metabólica superior, especialmente en los microsomas y/o en el citosol, una afinidad baja por el receptor HERG, una inhibición baja de las enzimas relacionadas con el citocromo P450 (CYP), una solubilidad apropiada en el agua o una farmacocinética apropiada.

Este y otros objetos se consiguen por medio de los compuestos de la fórmula general I descrita a continuación, los N-óxidos, las prodrogas, los hidratos y los tautómeros de los mismos y las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos:



(I)

donde

Q es O o S;

X^1 es N o CH;

X^2 es N o C-R^7;

X^3 es O, S, -X^4=C(R^8)-, donde C(R^8) está unido al átomo de carbono que se

une a R^2 o $-X^5=C(R^9)-$, donde X^5 está unido al átomo de carbono que se une a R^2;

X^4 es N o $C-R^9$;

X^5 es N;

Het se selecciona entre

i. hetarilo monocíclico con 1 o 2 átomos de nitrógeno y opcionalmente un heteroátomo adicional seleccionado entre O, S y N como miembros del anillo, que no está sustituido o puede tener 1, 2, 3 o 4 sustituyentes idénticos o diferentes R^x,

ii. hetarilo bicíclico fusionado con 1 o 2 átomos de nitrógeno y opcionalmente un heteroátomo adicional seleccionado entre O, S y N como miembros del anillo, benzotienilo o benzofurilo, donde hetarilo bicíclico, benzotienilo y benzofurilo, en forma independiente entre sí, no están sustituidos o pueden tener 1, 2, 3 o 4 sustituyentes idénticos o diferentes R^x, y

iii. fenilo, que se une a un radical hetarilo monocíclico con 1 o 2 átomos de nitrógeno y opcionalmente un heteroátomo adicional seleccionado entre O, S y N como miembros del anillo, que además de hetarilo monocíclico, puede tener 1, 2 o 3 sustituyentes idénticos o diferentes R^x,

donde

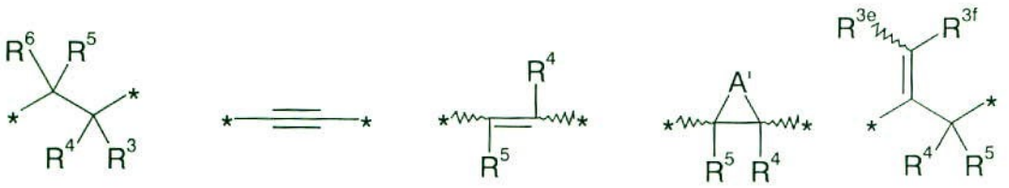
R^x se selecciona entre el grupo que consiste en H, halógeno, C_1-C_4-alquilo, C_1-C_4-alcoxi, C_1-C_4-fluoroalquilo, C_1-C_4-fluoroalcoxi, C_3-C_6-cicloalquilo, C_1-C_4-alcoxi-C_1-C_4-alcoxi, C_1-C_4-alcoxi-C_1-C_4-alquilo, OH, hidroxi-C_1-C_4-alquilo, O-C_3-C_6-cicloalquilo, benciloxi, C(O)O-(C_1-C_4-alquilo), O-(C_1-C_4-alquil)-CO_2H, $N(R^{x1})(R^{x2})$, $C(O)N(R^{x1})(R^{x2})$, C_1-C_4-alquil-$N(R^{x1})(R^{x2})$, $-NR^{x3}$-C(O)-$N(R^{x1})(R^{x2})$, NR^{x3}-C(O)O-(C_1-C_4-alquilo), $-N(R^{x3})-SO_2-R^{x4}$, fenilo, CN, $-SF_5$, $-OSF_5$, $-SO_2R^{x4}$, $-SR^{x4}$ y trimetilsililo, donde R^{x1}, R^{x2}, R^{x3} y R^{x4}, en forma independiente entre sí se seleccionan entre el grupo que consiste en hidrógeno, C_1-C_4-alquilo, C_1-C_4-fluoroalquilo y C_3-C_6-cicloalquilo o R^{x1} y R^{x2} forman junto con el átomo de N al cual están unidos un heterociclo con nitrógeno de entre 3 y 7 miembros que puede tener 1, 2 o 3 heteroátomos o grupos que contienen heteroátomos adicionales diferentes o idénticos seleccionados entre el grupo de O, N, S, SO

y SO_2 como miembros del anillo y que puede tener 1, 2, 3, 4, 5 o 6 sustituyentes seleccionados entre C_1-C_4-alquilo, o dos radicales R^x que se unen a átomos de carbono adyacentes pueden formar un radical carbocíclico fusionado saturado de 5 o 6 miembros o un radical heterocíclico fusionado de 5 o 6 miembros con 1, 2 o 3 heteroátomos como miembros del anillo, que se seleccionan entre O, S y N;

R^1 se selecciona entre el grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, OH, C_1-C_4-alquilo, trimetilsililo, C_1-C_4-alquilsulfanilo, C_1-C_4-alcoxi-C_1-C_4-alquilo, C_1-C_4-alcoxi, C_1-C_4-alcoxi-C_1-C_4-alcoxi, C_1-C_4-alquilsulfanil-C_1-C_4-alcoxi, C_2-C_4-alqueniloxi, C_1-C_4-fluoroalquilo, C_1-C_4-fluoroalcoxi, ciclopropilo, opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 grupos metilo, ciclopropilo fluorado, CN, $NR^{x1}R^{x2}$, $NR^{x1}R^{x2}$-C_1-C_4-alcoxi y la porción Y^1-Cyc^1;

R^2 se selecciona entre el grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, OH, C_1-C_4-alquilo, trimetilsililo, C_1-C_4-alcoxi-C_1-C_4-alquilo, C_1-C_4-alcoxi, C_1-C_4-alcoxi-C_1-C_4-alcoxi, C_2-C_4-alqueniloxi, C_1-C_4-fluoroalquilo, C_1-C_4-fluoroalcoxi, ciclopropilo, opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 grupos metilo, ciclopropilo fluorado, CN y $NR^{x1}R^{x2}$;

A representa uno de los siguientes grupos A^1, A^2, A^3, A^4 o A^5:



(A^1) (A^2) (A^3) (A^4) (A^5)

donde * indica el punto de unión a Het y al átomo de nitrógeno, respectivamente;

R^3, R^4, R^5, R^6 en forma independiente entre sí se seleccionan entre el grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, C_1-C_4-alquilo, trimetilsililo, C_1-C_4-fluoroalquilo, C_1-C_4-fluoroalcoxi, C_3-C_6-cicloalquilo, o los radicales junto con los átomos de carbono a los cuales están unidos forman un carbociclo saturado de entre 3 y 6 miembros o un heterociclo saturado de entre 3 y 6 miembros con 1 o 2 heteroátomos no adyacentes como miembros del anillo, donde el carbociclo y el heterociclo no están sustituidos o pueden tener 1, 2, 3 o 4 sustituyentes seleccionados entre flúor y metilo o los radicales R^3, R^4 o los radicales R^5, R^6 junto con el

átomo de carbono a los cuales están unidos forman un carbociclo saturado de entre 3 y 6 miembros o un heterociclo saturado de entre 3 y 6 miembros con 1 o 2 heteroátomos no adyacentes como miembros del anillo, donde el carbociclo y el heterociclo no están sustituidos o pueden tener 1, 2, 3 o 4 sustituyentes seleccionados entre flúor y metilo;

A' es un O, NR^{3a}, $CR^{3b}R^{3c}$ o C_2-C_3-alcandiilo lineal, donde una de las porciones CH_2 de C_2-C_3-alcandiilo puede reemplazarse por oxígeno o NR^{3a}, y donde 1, 2, 3, o 4 de los átomos de hidrógeno de C_2-C_3-alcandiilo puede reemplazarse por un radical R^{3d}, donde

R^{3a} es hidrógeno o C_1-C_4-alquilo,

R^{3b},R^{3c} en forma independiente entre sí se seleccionan entre el grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, C_1-C_4-alquilo o R^{3b} y R^{3c} juntos forman C_2-C_3-alcandiilo;

R^{3d} se selecciona entre el grupo que consiste en halógeno y C_1-C_4-alquilo;

R^{3e}, R^{3f} en forma independiente entre sí se seleccionan entre el grupo que consiste en hidrógeno y C_1-C_4-alquilo;

R^7 se selecciona entre el grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, OH, C_1-C_4-alquilo, trimetilsililo, C_1-C_4-alquilsulfanilo, C_1-C_4-alcoxi-C_1-C_4-alquilo, C_1-C_4-alcoxi, C_1-C_4-alcoxi-C_1-C_4-alcoxi, C_1-C_4-alquilsulfanil-C_1-C_4-alcoxi, C_2-C_4-alqueniloxi, C_1-C_4-fluoroalquilo, C_1-C_4-fluoroalcoxi, ciclopropilo, opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 grupos metilo, ciclopropilo fluorado, CN, $NR^{x1}R^{x2}$, $NR^{x1}R^{x2}$-C_1-C_4-alcoxi y la porción Y^2-Cyc^2;

R^8 se selecciona entre el grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, OH, C_1-C_4-alquilo, trimetilsililo, C_1-C_4-alcoxi-C_1-C_4-alquilo, C_1-C_4-alcoxi, C_1-C_4-alcoxi-C_1-C_4-alcoxi, C_2-C_4-alqueniloxi, C_1-C_4-fluoroalquilo, C_1-C_4-fluoroalcoxi, ciclopropilo, opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 grupos metilo, ciclopropilo fluorado, CN y $NR^{x1}R^{x2}$;

R^9 se selecciona entre el grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, OH, C_1-C_4-alquilo, trimetilsililo, C_1-C_4-alquilsulfanilo, C_1-C_4-alcoxi-C_1-C_4-alquilo, C_1-C_4-alcoxi, C_1-C_4-alcoxi-C_1-C_4-alcoxi, C_1-C_4-alquilsulfanil-C_1-C_4-alcoxi, C_2-C_4-alqueniloxi, C_1-C_4-fluoroalquilo, C_1-C_4-fluoroalcoxi, ciclopropilo, opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 grupos metilo, ciclopropilo fluorado, CN, $NR^{x1}R^{x2}$, $NR^{x1}R^{x2}$-C_1-C_4-alcoxi y la porción Y^3-Cyc^3;

Y^1, Y^2, Y^3 en forma independiente entre sí se seleccionan entre un enlace químico, CH_2, O, O-CH_2, NR^y, NR^y-CH_2, NR^y-$S(O)_2$, S, S(O), $S(O)_2$, 1,2-etandiilo, 1,2-etendiilo o 1,2-etindiilo, donde R^y se selecciona entre el grupo que consiste en hidrógeno, C_1-C_4-alquilo, C_1-C_4-alquilcarbonilo, C_1-C_4-alquilsulfonilo, C_1-C_4-fluoroalquilsulfonilo;

Cyc^1, Cyc^2, Cyc^3 en forma independiente entre sí se seleccionan entre el grupo que consiste en fenilo, naftilo, radicales heteromonocíclicos saturados o parcialmente insaturados de entre 4 y 8 miembros, radicales heterobicíclicos saturados o parcialmente insaturados de entre 7 y 10 miembros, hetarilo monocíclico de 5 o 6 miembros, y hetarilo bicíclico de entre 8 y 10 miembros, donde los radicales heteromonocíclicos y heterobicíclicos saturados o parcialmente insaturados tienen 1, 2, 3 o 4 heteroátomos o grupos que contienen heteroátomos como miembros del anillo, que se seleccionan entre O, S, SO, SO_2 y N, y donde el hetarilo monocíclico de 5 o 6 miembros y el hetarilo bicíclico de entre 8 y 10 miembros tiene 1, 2, 3 o 4 heteroátomos como miembros del anillo, que se seleccionan entre O, S y N, donde fenilo, naftilo, los radicales heteromonocíclicos y heterobicíclicos saturados o parcialmente insaturados y los radicales heteroaromáticos monocíclicos y bicíclicos no están sustituidos o tienen 1, 2, 3, 4 o 5 radicales R^{C1} o un radical Y'-R^{C2} y 0, 1, 2, 3 o 4 radicales R^{C1}; donde

R^{C1} se selecciona entre hidrógeno, halógeno, OH, CN, NO_2, C_1-C_4-alquilo, C_1-C_4-alcoxi, C_1-C_4-alquilsulfanilo, hidroxi-C_1-C_4-alquilo, C_1-C_4-alcoxi-C_1-C_4-alquilo, C_1-C_4-alcoxi-C_1-C_4-alcoxi, ciano-C_1-C_4-alquilo, C_1-C_4-fluoroalquilo, C_1-C_4-fluoroalcoxi, C_1-C_4-alquilsulfonilo, $C(O)R^a$, Z-$C(O)OR^b$, Z-$C(O)NR^cR^d$, $S(O)_2NR^cR^d$ y Z-NR^eR^f, donde

R^a se selecciona entre el grupo que consiste en C_1-C_4-alquilo y C_1-C_4-fluoroalquilo,

R^b se selecciona entre el grupo que consiste en hidrógeno, C_1-C_4-alquilo, C_2-C_4-alquenilo y C_1-C_4-fluoroalquilo,

R^c, R^d se selecciona entre el grupo que consiste en hidrógeno, C_1-C_4-alquilo, C_1-C_4-fluoroalquilo, C_1-C_4-alcoxi y C_1-C_4-fluoroalcoxi,

R^e, R^f se selecciona entre el grupo que consiste en hidrógeno, C_1-C_4-alquilo, C_1-C_4-fluoroalquilo, C_1-C_4-alcoxi y C_1-C_4-fluoroalcoxi,

Z es un enlace covalente o C_1-C_4-alcandiilo,

o dos radicales R^{C1} que están unidos a átomos de carbono adyacentes pueden formar un radical carbocíclico fusionado de 5 o 6 miembros o un radical heterocíclico fusionado de 5 o 6 miembros con 1, 2 o 3 heteroátomos como miembros del anillo, que se seleccionan entre O, S y N;

o dos radicales R^{C1} que están unidos al mismo átomo de carbono pueden formar un radical carbocíclico espiro de 5 o 6 miembros o un radical heterocíclico espiro de 5 o 6 miembros con 1 o 2 heteroátomos como miembros del anillo, que se seleccionan entre O, S y N,

o dos radicales R^{C1} que están unidos al mismo átomo de carbono pueden formar un átomo de oxígeno,

donde los radicales fusionados y espiro no están sustituidos o tienen 1, 2, 3 o 4 radicales R^{C3};

Y' es un enlace químico, CH_2, O, O-CH_2, $S(O)_2$, $NR^{y'}$, $NR^{y'}$-CH_2 o $NR^{y'}$-$S(O)_2$, donde $R^{y'}$ se selecciona entre el grupo que consiste en hidrógeno, C_1-C_4-alquilo, C_1-C_4-alquilcarbonilo, C_1-C_4-alquilsulfonilo, C_1-C_4-fluoroalquilsulfonilo;

R^{C2} es un radical carbocíclico o heterocíclico seleccionado entre el grupo que consiste en fenilo, radicales monocarbocíclicos saturados o parcialmente insaturados de entre 3 y 7 miembros, radicales heteromonocíclicos saturados o parcialmente insaturados de entre 3 y 7 miembros, con 1, 2 o 3 heteroátomos como miembros del anillo, que se seleccionan entre O, S y N, y radicales heteroaromáticos de 5 o 6 miembros, con 1, 2 o 3 heteroátomos como miembros del anillo, que se seleccionan entre O, S y N, donde el radical carbocíclico y heterocíclico no está sustituido o tiene 1, 2, 3, 4 o 5 radicales R^{C3};

R^{C3} se selecciona entre hidrógeno, halógeno, OH, CN, C_1-C_4-alquilo, C_1-C_4-alcoxi, hidroxi-C_1-C_4-alquilo, C_1-C_4-alcoxi-C_1-C_4-alquilo, ciano-C_1-C_4-alquilo, C_1-C_4-fluoroalquilo, C_1-C_4-fluoroalcoxi, C_2-C_6-alquenilo, $C(O)R^a$, bencilo, Z-$C(O)OR^b$, Z-$C(O)NR^cR^d$, $S(O)_2NR^cR^d$ y Z-NR^eR^f, donde, Z, R^a, R^b, R^c, R^d, R^e y R^f son como se definen precedentemente o dos radicales R^{C3} que están unidos al mismo átomo pueden formar un átomo de oxígeno;

con la salvedad de que cuando X^3 es O o S, al menos uno de los radicales R^1 y R^7 es una porción Y^1-Cyc^1 o Y^2-Cyc^2, respectivamente;

con la condición adicional de que cuando X^3 es X^4=C(R^8), uno o dos de los radicales R^1, R^7 y R^9 son una porción Y^1-Cyc^1, Y^2-Cyc^2 o Y^3-Cyc^3, respectivamente;

con la condición adicional de que cuando X^3 es X^5=C(R^9), uno o dos de los radicales R^1, R^7 y R^9 son una unidad Y^1-Cyc^1, Y^2-Cyc^2 o Y^3-Cyc^3, respectivamente;

y los N-óxidos, las prodrogas, los tautómeros y los hidratos de los mismos, y las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

La presente invención por lo tanto se relaciona con los compuestos de la fórmula general I, sus tautómeros, los hidratos de los mismos, las sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos de fórmula I, las prodrogas de los compuestos de fórmula I y las sales farmacéuticamente aceptables de dichas prodrogas, tautómeros o hidratos de los compuestos de fórmula I.

Los compuestos de la fórmula I, sus sales, sus prodrogas, sus hidratos y sus tautómeros inhiben efectivamente PDE10A aun a bajas concentraciones. Además se distinguen por una alta selectividad en la inhibición de PDE10A en relación con la inhibición de otras fosfodiestereasas, como por ejemplo PDE3 o PDE4. Los compuestos de la invención además pueden tener una o más de las propiedades ii. a viii. que se han mencionado.

Los compuestos de la fórmula I, sus sales, sus prodrogas, sus hidratos y sus tautómeros por lo tanto son particularmente adecuadas para tratar trastornos y estados clínicos en animales, especialmente humanos, que pueden tratarse o controlarse por medio de la inhibición de fosfodiesterasa tipo 10A.

La invención por lo tanto también se relaciona con el uso de compuestos carboxamida de la fórmula I, sus tautómeros, sus hidratos y sus sales farmacéuticamente aceptables para la fabricación de un medicamento, en particular de un medicamento que es adecuado para el tratamiento de un trastorno o un estado clínico que puede tratarse por inhibición de fosfodiesterasa tipo 10A.

La invención además se relaciona con un medicamento, en particular un medicamento que es adecuado para el tratamiento de un trastorno o un estado clínico que puede tratarse por inhibición de fosfodiesterasa tipo 10A. El medicamento comprende al menos un compuesto de la fórmula I, como se describe en la presente, o un tautómero, o un hidrato o una prodroga de dicho compuesto I, o una sal farmacéuticamente aceptable del compuesto de la fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable del tautómero, el hidrato o la prodroga de un compuesto de la fórmula I.

Descripción detallada de la invención

Los términos "compuesto de la fórmula I" y "compuestos I" se usan como sinónimos.

El término "prodrogas" significa compuestos que se metabolizan *in vivo* a los compuestos I de la invención. Los ejemplos típicos de prodrogas se describen en C.G. Wermuth (editor): The Practice of Medicinal Chemistry, Academic Press, San Diego, 1996, páginas 671-715. Estos incluyen por ejemplo fosfatos, carbamatos, aminoácidos, ésteres, amidas, péptidos, ureas y similares. Las prodrogas adecuadas en este caso pueden ser por ejemplo derivados de los compuestos I que tienen un grupo OH o NH_2, donde el grupo OH o NH_2 forma un enlace éster/amida/péptido, por ejemplo donde uno de los átomos de hidrógeno del grupo OH o NH_2 se reemplaza por un grupo C_1-C_4-alquilcarbonilo, por ejemplo por acetilo, propionilo, n-propilcarbonilo, isopropilcarbonilo, n-butilcarbonilo o tert-butilcarbonilo (pivaloilo), por benzoilo, o por un grupo acilo derivado de un aminoácido, por ejemplo glicina, alanina, serina, fenilalanina y similares, que está unido al oxígeno o nitrógeno del grupo OH o NH_2 a través del grupo carbonilo del aminoácido. Otras prodrogas adecuadas son alquilcarboniloxialquilcarbonatos o carbamatos de compuestos I que tienen un grupo OH o NH_2 en donde uno de los átomos de hidrógeno del grupo OH o NH_2 se reemplaza por un grupo de la fórmula -C(=O)-O-CHR^p-O-C(=O)-R^q en donde R^p y R^q son en forma independiente entre sí C_1-C_4-alquilo. Dichos carbonatos y carbamatos se describen por ejemplo en J. Alexander, R. Cargill, S. R. Michelson, H. Schwam, J. Medicinal Chem. 1988, 31(2), 318-322. Estos grupos pueden ser eliminados bajo condiciones metabólicas y resultan en compuestos I. Por lo tanto, dichas prodrogas y sus sales farmacéuticamente aceptables también son parte de la invención.

El término "sales farmacéuticamente aceptables" hace referencia a compuestos salinos catiónicos o aniónicos, donde el contraión es un derivado de bases o ácidos no tóxicos farmacéuticamente aceptables incluyendo bases orgánicas o inorgánicas y ácidos orgánicos o inorgánicos.

Cuando el compuesto de fórmula I o su prodroga o N-óxido es ácido, las sales pueden prepararse a partir de bases no tóxicas farmacéuticamente aceptables, incluyendo bases orgánicas e inorgánicas. Las sales derivadas de bases inorgánicas incluyen sales donde el contraión es ion aluminio, amonio, calcio, cobre, férrico, ferroso, litio, magnesio, mangánico, manganoso, potasio, sodio, zinc y similares. Se prefieren particularmente los iones amonio, calcio, magnesio, potasio, y sodio. Las sales derivadas de bass no tóxicas farmacéuticamente aceptables incluyen sales de aminas primarias, secundarias y terciarias, aminas sustituidas incluyendo aminas sustituidas naturales, aminas cíclicas, y resinas de intercambio iónico básico, como por ejemplo arginina, betaína, cafeína, colina, dibenciletilendiamina, dietilamina, 2-dietilaminoetanol, 2-dimetilaminoetanol, etanolamina, etilendiamina, N-etil-morfolina, N-etilpiperidina,

glucamina, glucosamina, histidina, hidrabamina, isopropilamina, lisina, metilglucamina, morfolina, piperazina, piperidina, resinas de poliamina, procaína, purinas, teobromo, trietilamina, trimetilamina, tripropilamina, trometamina, y similares.

Cuando el compuesto de fórmula I o su prodroga o N-óxido es básico, las sales pueden prepararse a partir de ácidos no tóxicos farmacéuticamente aceptables, incluyendo ácidos orgánicos e inorgánicos. Dichos ácidos incluyen ácido acético, trifluoroacético, bencensulfónico, benzoico, canforsulfónico, cítrico, etansulfónico, fumárico, glucónico, glutámico, bromhídrico, clorhídrico, isetiónico, láctico, maleico, málico, mandélico, metansulfónico, múcico, nítrico, pamoico, pantoténico, fosfórico, succínico, sulfúrico, tartárico, p-toluensulfónico, y similares. Se prefieren particularmente los ácidos cítrico, bromhídrico, clorhídrico, maleico, fosfórico, sulfúrico, fumárico y tartárico. Debe comprenderse que, como se las utiliza en la presente, las referencias a los compuestos de fórmula I incluyen también las sales farmacéuticamente aceptables.

Los compuestos de la invención pueden encontrarse en forma de una mezcla de diastereómeros, o de una mezcla de diastereómeros en donde uno de los dos diastereómeros está enriquecido, o de compuestos esencialmente diasteroméricamente puros (exceso diasteromérico d.e. > 90%). Los compuestos preferentemente se encuentran en forma de compuestos esencialmente diasteroméricamente puros (exceso diasteromérico d.e.> 90%). Los compuestos I de la invención además pueden encontrarse en forma de una mezcla de enantiómeros (por ejemplo como racemato), de una mezcla de enantiómeros en donde uno de los dos enantiómeros está enriquecido, o compuestos esencialmente enantioméricamente puros (exceso enantiomérico e.e. > 90%). Se prefiere la utilización de compuestos enantioméricamente o diasterooméricamente puros.

La presente invención además se relaciona con los compuestos como se definen en la presente, donde uno o más de los átomos ilustrados en la fórmula I se han reemplazado por su isótopo estable preferentemente no radiactivo (por ejemplo, hidrógeno por deuterio, ^{12}C por ^{13}C, ^{14}N por ^{15}N, ^{16}O por ^{18}O) y preferentemente donde al menos un átomo de hidrógeno se reemplaza por un átomo de deuterio. Evidentemente, los compuestos de acuerdo a la invención contienen más del isótopo respectivo que el que se presenta en la naturaleza, y por lo tanto está presente de todas formas en los compuestos I.

Los compuestos de la fórmula I y sus sales en forma sólida pueden existir en más de una estructura cristalina (polimorfismo), y también pueden encontrarse en forma de hidratos u otros solvatos. La presente invención incluye cualquier polimorfo del compuesto I o su sal así como también cualquier hidrato u otro solvato.

En el contexto de la presente descripción, salvo que se especifique lo contrario, los

términos "alquilo", "alquenilo", "alcoxi", "alqueniloxi", "fluoroalquilo", "fluoroalcoxi", "cicloalquilo", "cicloalquilo fluorado", "alquileno", "alcandiilo", "hetarilo" y radicales derivados de los mismos, como por ejemplo "alquilcarbonilo", "alquilsulfanilo", "alquilsulfonilo", "fluoroalquilsulfonilo", "hidroxilalquilo", "cianoalquilo", "alcoxilalquilo", "alcoxialcoxi", "alquilsulfanilalquilo", "alquilsulfanilalcoxi" y "hetarilmetilo" representan grupos de radicales individuales. Los grupos de radicales no cíclicos "alquilo", "alquenilo", "alcoxi", "alqueniloxi", "fluoroalquilo", "fluoroalcoxi", "alquileno", "alcandiilo", y los grupos de radicales derivados de los mismos siempre incluyen "alquilo", "alquenilo", "alcoxi", "alqueniloxi", "fluoroalquilo", "fluoroalcoxi", "alquileno" y "alcandiilo" no ramificados o ramificados, respectivamente.

El prefijo C_n-C_m- la cantidad de carbonos respectiva en la unidad hidrocarbonada. Salvo que se indique lo contrario, los sustituyentes fluorados preferentemente tienen entre uno y cinco átomos de flúor idénticos o diferentes.

El término "halógeno" designa en cada caso, flúor, bromo, cloro o iodo, específicamente flúor, cloro o bromo.

Los ejemplos de otros significados son:

Alquilo, y porciones alquilo por ejemplo en alquilcarbonilo, alquilsulfanilo, alquilsulfonilo, alquilsulfanilalquilo y alquilsulfailalcoxi: radicales hidrocarbonados de cadena lineal o ramificada saturados con uno o más átomos de C, por ejemplo entre 1 y 4 átomos de carbono, por ejemplo C_1-C_4-alquilo tal como metilo, etilo, propilo, 1-metiletilo, n-butilo, 1-metilpropilo, 2-metilpropilo y 1,1-dimetiletilo.

Fluoroalquilo y porciones fluoroalquilo por ejemplo en fluoroalquilsulfonilo: un radical alquilo que usualmente tiene entre 1 y 4 átomos de C, en particular 1 o 2 átomos de C (C_1-C_2-fluoroalquilo) como se ha mencionado, cuyos átomos de hidrógeno se reemplazan parcial o totalmente por átomos de flúor como por ejemplo fluorometilo, difluorometilo, trifluorometilo, 2-fluoroetilo, 2,2-difluoroetilo, 2,2,2-trifluoroetilo, pentafluoroetilo, 2-fluoro-1-metiletilo, 2,2-difluoro-1-metiletilo, 2,2-trifluoro-1-metiletilo, 2-fluoropropilo, 3-fluoropropilo, 2,2-difluoropropilo, 2,3-difluoropropilo, 3,3,3-trifluoropropilo, 2,3,3,3-pentafluoropropilo, heptafluoropropilo, 1-(fluorometil)-2-fluoroetilo, 4-fluorobutilo, y nonafluorobutilo.

Cicloalquilo, y porciones cicloalquilo por ejemplo en cicloalcoxi o cicloalquil-C_1-C_4-alquilo: grupos hidrocarbonados saturados monocíclicos con tres o más átomos de C, por Ejemplo 3. 4, 5, 6 o 7 carbonos como miembros del anillo, como por ejemplo ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo y cicloheptilo.

Cicloalquilo fluorado: grupos hidrocarbonados saturados monocíclicos con tres o más átomos de C, por Ejemplo 3. 4, 5, 6 o 7 carbonos como miembros del anillo, como por ejemplo ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo y cicloheptilo, donde al menos

uno, por Ejemplo 1. 2, 3, 4, 5 o 6 de los átomos de hidrógeno se reemplazan por átomos de flúor, donde los ejemplos incluyen 1-fluorociclopropilo, 2-fluorociclopropilo, 2,2-difluorociclopropilo, 1,2-difluorociclopropilo, 2,3-difluorociclopropilo, etc..

Cicloalcoxi: un radical cicloalquilo como se define precedentemente que está unido a través de un átomo de oxígeno, por ejemplo ciclopropiloxi, ciclobutiloxi, ciclopentiloxi o ciclohexiloxi.

Cicloalquilalquilo: un radical cicloalquilo como se define precedentemente que está unido a través de un grupo alquileno, en particular a través de un grupo metileno, 1,1-etileno o 1,2-etileno, por ejemplo ciclopropilmetilo, ciclobutilmetilo, ciclopentilmetilo o ciclohexilmetilo.

Alquenilo, y porciones alquenilo por ejemplo en alqueniloxi: radicales hidrocarbonados de cadena lineal o ramificada monoinsaturados con dos o más átomos de C, por ejemplo entre 2 y 4 átomos de carbono y un enlace doble C=C en cualquier posición, por ejemplo C_2-C_4-alquenilo como por ejemplo etenilo, 1-propenilo, 2-propenilo, 1-metiletenilo, 1-butenilo, 2-butenilo, 3-butenilo, 1-metil-1-propenilo, 2-metil-1-propenilo, 1-metil-2-propenilo y 2-metil-2-propenilo.

Porciones alcoxi o alcoxi por ejemplo en alcoxialquilo y alcoxialcoxi: un radical alquilo como se define precedentemente con preferentemente entre 1 y 4 átomos de C, que se une al resto de la molécula a través de un átomo de O: por ejemplo metoxi, etoxi, n-propoxi, 1-metiletoxi, butoxi, 1-metilpropoxi, 2-metilpropoxi o 1,1-dimetiletoxi.

Fluoroalcoxi: alcoxi como se describe precedentemente, en donde los átomos de hidrógeno de estos grupos se reemplazan parcial o totalmente por átomos de flúor, por ejemplo por ejemplo C_1-C_4-fluoroalcoxi, en particular C_1-C_2-fluoroalcoxi, como por ejemplo fluorometoxi, difluorometoxi, trifluorometoxi, 2-fluoroetoxi, 2,2-difluoroetoxi, 2,2,2-trifluoroetoxi, pentafluoroetoxi, 2-fluoropropoxi, 3-fluoropropoxi, 2,2-difluoropropoxi, 2,3-difluoropropoxi, 3,3,3-trifluoropropoxi, 2,2,3,3,3-pentafluoropropoxi, heptafluoropropoxi, 1-(fluorometil)-2-fluoroetoxi, específicamente fluorometoxi, difluorometoxi, trifluorometoxi, 2-fluoroetoxi, o 2,2,2-trifluoroetoxi.

Hidroxialquilo: un radical alquilo que usualmente tiene entre 1 y 4 átomos de C, en donde un átomo de hidrógeno se reemplaza por un radical OH. Los ejemplos de los mismos son CH_2-OH, 1-hidroxietilo, 2-hidroxietilo, 1-hidroxipropilo, 2-hidroxipropilo, 1-metil-1-hidroxietilo, 1-metil-2-hidroxietilo, 3-hidroxipropilo, 2-hidroxibutilo, 3-hidroxibutilo, 4-hidroxibutilo, 1-metil-2-hidroxipropilo, 1,1-dimetil-2-hidroxietilo, 1-metil-1-hidroxipropilo etc.

Cianoalquilo: un radical alquilo que usualmente tiene entre 1 y 4 átomos de C, en donde un átomo de hidrógeno se reemplaza por un radical CN. Los ejemplos de los mismos son CH_2-CN, 1-cianoetilo, 2-cianoetilo, 1-cianopropilo, 2-cianopropilo, 1-metil-1-

cianoetilo, 1-metil-2-cianoetilo, 3-cianopropilo, 2-cianobutilo, 3-cianobutilo, 4-cianobutilo, 1-metil-2-cianopropilo, 1,1-dimetil-2-cianoetilo, 1-metil-1-cianopropilo etc.

Alcoxialquilo: un radical alquilo que usualmente tiene entre 1 y 4 átomos de C, en donde un átomo de hidrógeno se reemplaza por un radical alcoxi que usualmente tiene entre 1 y 4 átomos de C. Los ejemplos de los mismos son CH_2-OCH_3, CH_2-OC_2H_5, n-propoximetilo, CH_2-$OCH(CH_3)_2$, n-butoximetilo, (1-metilpropoxi)metilo, (2-metilpropoxi)metilo, CH_2-$OC(CH_3)_3$, 2-(metoxi)etilo, 2-(etoxi)etilo, 2-(n-propoxi)etilo, 2-(1-metiletoxi)etilo, 2-(n-butoxi)etilo, 2-(1-metilpropoxi)etilo, 2-(2-metilpropoxi)etilo, 2-(1,1-dimetiletoxi)etilo, 2-(metoxi)propilo, 2-(etoxi)propilo, 2-(n-propoxi)propilo, 2-(1-metiletoxi)propilo, 2-(n-butoxi)propilo, 2-(1-metilpropoxi)propilo, 2-(2-metilpropoxi)-propilo, 2-(1,1-dimetiletoxi)propilo, 3-(metoxi)propilo, 3-(etoxi)propilo, 3-(n-propoxi)propilo, 3-(1-metiletoxi)propilo, 3-(n-butoxi)propilo, 3-(1-metilpropoxi)propilo, 3-(2-metilpropoxi)propilo, 3-(1,1-dimetiletoxi)propilo, 2-(metoxi)butilo, 2-(etoxi)butilo, 2-(n-propoxi)butilo, 2-(1-metiletoxi)butilo, 2-(n-butoxi)butilo, 2-(1-metilpropoxi)butilo, 2-(2-metilpropoxi)butilo, 2-(1,1-dimetiletoxi)butilo, 3-(metoxi)butilo, 3-(etoxi)butilo, 3-(n-propoxi)butilo, 3-(1-metiletoxi)butilo, 3-(n-butoxi)butilo, 3-(1-metilpropoxi)butilo, 3-(2-metilpropoxi)butilo, 3-(1,1-dimetiletoxi)butilo, 4-(metoxi)butilo, 4-(etoxi)butilo, 4-(n-propoxi)butilo, 4-(1-metiletoxi)butilo, 4-(n-butoxi)butilo, 4-(1-metilpropoxi)butilo, 4-(2-metilpropoxi)butilo, 4-(1,1-dimetiletoxi)butilo, etc.

Alcoxialcoxi: un radical alcoxialquilo como se define precedentemente que usualmente tiene entre 1 y 4 átomos de C en las porciones alcoxi y alquilo que se conecta con el resto de la molécula a través de un átomo de O. Los ejemplos de los mismos son OCH_2-OCH_3, OCH_2-OC_2H_5, n-propoximetoxi, OCH_2-$OCH(CH_3)_2$, n-butoximetoxi, (1-metilpropoxi)metoxi, (2-metilpropoxi)metoxi, OCH_2-$OC(CH_3)_3$, 2-(metoxi)etoxi, 2-(etoxi)etoxi, 2-(n-propoxi)etoxi, 2-(1-metiletoxi)etoxi, 2-(n-butoxi)etoxi, 2-(1-metilpropoxi)etoxi, 2-(2-metilpropoxi)etoxi, 2-(1,1-dimetiletoxi)etoxi, etc.

Alquilcarbonilo: alquilo como se define precedentemente que preferentemente tiene entre 1 y 4 átomos de C, que se conecta a través de un grupo carbonilo al resto de la molécula, por ejemplo acetilo, propionilo, butirilo, isobutirilo, pentanoilo, pivaloilo y similares.

Alquilsulfanilo y radicales alquilsulfanilo en alquilsulfanilalquilo y alquilsulfanilalcoxi: alquilo como se define precedentemente que preferentemente tiene entre 1 y 4 átomos de C, que se conecta a través de un átomo de S al resto de la molécula, por ejemplo metilsulfanilo, etilsulfanilo, n-propilsulfanilo y similares.

Alquilsulfonilo: alquilo como se define precedentemente que preferentemente tiene entre 1 y 4 átomos de C, que se conecta a través de un grupo SO_2 al resto de la molécula,

por ejemplo metilsulfonilo, etilsulfonilo, n-propilsulfonilo y similares.

Fluoroalquilsulfanilo: fluoroalquilo como se define precedentemente que preferentemente tiene entre 1 y 4 átomos de C, que se conecta a través de un átomo de S al resto de la molécula, por ejemplo fluorometilsulfanilo, difluorometilsulfanilo, trifluorometilsulfanilo, 2-fluoroetilsulfanilo, 2,2-difluoroetilsulfanilo, 2,2,2-trifluoroetilsulfanilo, pentafluoroetilsulfanilo, 2-fluoropropilsulfanilo, 3-fluoropropilsulfanilo, 2,2-difluoropropilsulfanilo, 2,3-difluoropropilsulfanilo, y heptafluoropropilsulfanilo.

Fluoroalquilsulfonilo: fluoroalquilo como se define precedentemente que preferentemente tiene entre 1 y 4 átomos de C, que se conecta a través de un grupo SO_2 al resto de la molécula, por ejemplo fluorometilsulfonilo, difluorometilsulfonilo, trifluorometilsulfonilo, 2-fluoroetilsulfonilo, 2,2-difluoroetilsulfonilo, 2,2,2-trifluoroetilsulfonilo, pentafluoroetilsulfonilo, 2-fluoropropilsulfonilo, 3-fluoropropilsulfonilo, 2,2-difluoropropilsulfonilo, 2,3-difluoropropilsulfonilo, y heptafluoropropilsulfonilo.

Alquilsulfanilalquilo: un radical alquilo que usualmente tiene entre 1 y 4 átomos de C, en donde un átomo de hidrógeno se reemplaza por un radical alquilsulfanilo que usualmente tiene entre 1 y 4 átomos de C. Los ejemplos de los mismos son CH_2-SCH_3, CH_2-SC_2H_5, n-propilsulfanilmetilo, CH_2-$SCH(CH_3)_2$, n-butilsulfanilmetilo, (1-metilpropsulfanil)metilo, (2-metilpropsulfanil)metilo, CH_2-$OC(CH_3)_3$, 2-(metilsulfanil)etilo, 2-(etilsulfanil)etilo, 2-(n-propilsulfanil)etilo, 2-(1-metiletilsulfanil)etilo, 2-(n-butilsulfanil)etilo, 2-(1-metilpropilsulfanil)etilo, 2-(2-metilpropilsulfanil)etilo, 2-(1,1-dimetiletilsulfanil)etilo, 2-(metilsulfanil)propilo, 2-(etilsulfanil)propilo, 2-(n-propilsulfanil)propilo, 2-(1-metiletilsulfanil)propilo, 2-(n-butilsulfanil)propilo, 2-(1-metilpropilsulfanil)propilo, 2-(2-metilpropilsulfanil)propilo, 2-(1,1-dimetiletilsulfanil)propilo, 3-(metilsulfanil)propilo, 3-(etilsulfanil)propilo, 3-(n-propilsulfanil)propilo, 3-(1-metiletilsulfanil)propilo, 3-(n-butilsulfanil)propilo, 3-(1-metilpropilsulfanil)propilo, 3-(2-metilpropilsulfanil)propilo, 3-(1,1-dimetiletilsulfanil)propilo, 2-(metilsulfanil)butilo, 2-(etilsulfanil)butilo, 2-(n-propilsulfanil)butilo, 2-(1-metiletilsulfanil)butilo, 2-(n-butilsulfanil)butilo, 2-(1-metilpropilsulfanil)butilo, 2-(2-metilpropilsulfanil)butilo, 2-(1,1-dimetiletilsulfanil)butilo, 3-(metilsulfanil)butilo, 3-(etilsulfanil)butilo, 3-(n-propilsulfanil)butilo, 3-(1-metiletilsulfanil)butilo, 3-(n-butilsulfanil)butilo, 3-(1-metilpropilsulfanil)butilo, 3-(2-metilpropilsulfanil)butilo, 3-(1,1-dimetiletilsulfanil)butilo, 4-(metilsulfanil)butilo, 4-(etilsulfanil)butilo, 4-(n-propilsulfanil)butilo, 4-(1-metiletilsulfanil)butilo, 4-(n-butilsulfanil)butilo, 4-(1-metilpropilsulfanil)butilo, 4-(2-metilpropilsulfanil)butilo, 4-(1,1-dimetiletilsulfanil)butilo, etc.

"Alquileno" o "Alcandiilo": una cadena hidrocarbonada saturada que usualmente tiene entre 1 y 4 átomos de carbono, como por ejemplo metileno (-CH_2-), 1,2-etileno

(-CH_2CH_2-), 1,1-etandiilo (-$CH(CH_3)$-), 1,2-propandiilo, 1,3-propandiilo, 1,4-butandiilo, 1,2-butandiilo, 1,3-butandiilo, 1-metil-1,2-propandiilo, 2-metil-1,3-propandiilo, 1-metil-1,1-etandiilo, 1-metil-1,2-propandiilo etc.

Los radicales monocarbocíclicos saturados o parcialmente insaturados de entre 4 y 7 miembros incluyen cicloalquilo como se define precedentemente y cicloalquenilo que usualmente tiene entre 4 y 7 átomos de carbono como miembros del anillo, por ejemplo 1-ciclobuten-1-ilo, 2-ciclobutenilo, 1-ciclopentenilo, 2-ciclopentenilo, 1-ciclohexenilo, 2-ciclohexenilo, 3-ciclohexenilo, 1-cicloheptenilo, 2-cicloheptenilo, 3-cicloheptenilo.

Los radicales bicarbocíclicos saturados o parcialmente insaturados de entre 7 y 10 miembros incluyen radicales carbocíclicos bicíclicos que usualmente tienen entre 7 y 10 átomos de carbono como miembros del anillo y que son saturados o que tienen uno o más, por ejemplo uno o dos C=C enlaces dobles, o que incluyen un carbociclo monoinsaturado donde en enlace doble es parte de un anillo benceno fusionado, por ejemplo biciclo[2,2,1]-1-heptilo, biciclo[2,2,1]-2-heptilo, biciclo[2,2,1]-7-heptilo, biciclo[3,3,0]-1-octilo, biciclo[3,3,0]-2-octilo, biciclo[3,3,0]-3-octilo, biciclo[2,2,2]-1-octilo, biciclo[2,2,2]-2-octilo, biciclo[3,2,1]-1-octilo, biciclo[3,2,1]-2-octilo, biciclo[3,2,1]-6-octilo, biciclo[3,2,1]-8-octilo, biciclo[4,3,0]-1-nonilo, biciclo[4,3,0]-2-nonilo, biciclo[4,3,0]-3-nonilo, biciclo[4,3,0]-7-nonilo, biciclo[4,3,0]-8-nonilo, biciclo[4,4,0]-1-decilo, biciclo[4,4,0]-2-decilo, biciclo[4,4,0]-3-decilo, biciclo[2,2,1]-hept-2-en-1-ilo, biciclo[2,2,1]-hept-2-en-2-ilo, biciclo[2,2,1]-hept-2-en-5-ilo, biciclo[2,2,1]-hept-2-en-7-ilo, biciclo[2,2,2]-oct-2-en-1-ilo, biciclo[2,2,2]-oct-2-en-2-ilo, biciclo[2,2,2]-oct-2-en-5-ilo, biciclo[2,2,2]-oct-2-en-7-ilo, biciclo[3,3,0]-2-octen-1-ilo, biciclo[3,3,0]-2-octen-2-ilo, biciclo[3,3,0]-2-octen-3-ilo, biciclo[3,3,0]-2-octen-4-ilo, biciclo[3,3,0]-2-octen-5-ilo, biciclo[3,3,0]-2-octen-6-ilo, biciclo[3,3,0]-2-octen-7-ilo, biciclo[3,3,0]-2-octen-8-ilo, inden-1-ilo, inden-2-ilo, inden-4-ilo, inden-6-ilo, tetrahidro-1-naftilo, tetrahidro-2-naftilo, tetrahidro-5-naftilo, tetrahidro-6-naftilo, etc..

Heterociclilo: un radical heterocíclico que puede ser saturado o parcialmente insaturado y que puede ser un radical heterocíclico monocíclico que usualmente tiene 3, 4, 5, 6, 7 o 8 átomos del anillo o un radical heterobicíclico que usualmente tiene 7, 8, 9 o 10 átomos del anillo, donde usualmente 1, 2, 3 o 4, en particular 1, 2 o 3, de los átomos del anillo son heteroátomos como por ejemplo N, S o O, o grupos heteroaromáticos como por ejemplo S(=O) o $S(=O)_2$ además de átomos de carbono como miembros del anillo.

Los ejemplos de heteromonociclos saturados son en particular:

- radical heteromonocíclico saturado que usualmente tiene 3, 4, 5, 6 o 7 átomos del anillo, donde usualmente 1, 2 o 3 de los átomos del anillo son heteroátomos como por ejemplo N, S o O, además de átomos de carbono

como miembros del anillo. Estos incluyen por ejemplo:

anillos saturados de 3 o 4 miembros unidos por C como por ejemplo 2-oxiranilo, 2-oxetanilo, 3-oxetanilo, 2-aziridinilo, 3-tietanilo, 1-azetidinilo, 2-azetidinilo.

anillos saturados de 5 miembros unidos por C como por ejemplo tetrahidrofuran-2-ilo, tetrahidrofuran-3-ilo, tetrahidrotien-2-ilo, tetrahidrotien-3-ilo, tetrahidropirrol-2-ilo, tetrahidropirrol-3-ilo, tetrahidropirazol-3-ilo, tetrahidropirazol-4-ilo, tetrahidroisoxazol-3-ilo, tetrahidroisoxazol-4-ilo, tetrahidroisoxazol-5-ilo, 1,2-oxatiolan-3-ilo, 1,2-oxatiolan-4-ilo, 1,2-oxatiolan-5-ilo, tetrahidroisotiazol-3-ilo, tetrahidroisotiazol-4-ilo, tetrahidroisotiazol-5-ilo, 1,2-ditiolan-3-ilo, 1,2-ditiolan-4-ilo, tetrahidroimidazol-2-ilo, tetrahidroimidazol-4-ilo, tetrahidrooxazol-2-ilo, tetrahidrooxazol-4-ilo, tetrahidrooxazol-5-ilo, tetrahidrotiazol-2-ilo, tetrahidrotiazol-4-ilo, tetrahidrotiazol-5-ilo, 1,3-dioxolan-2-ilo, 1,3-dioxolan-4-ilo, 1,3-oxatiolan-2-ilo, 1,3-oxatiolan-4-ilo, 1,3-oxatiolan-5-ilo, 1,3-ditiolan-2-ilo, 1,3-ditiolan-4-ilo, 1,3,2-dioxatiolan-4-ilo.

anillos saturados de 6 miembros unidos por C como por ejemplo : tetrahidropiran-2-ilo, tetrahidropiran-3-ilo, tetrahidropiran-4-ilo, piperidin-2-ilo, piperidin-3-ilo, piperidin-4-ilo, tetrahidrotiopiran-2-ilo, tetrahidrotiopiran-3-ilo, tetrahidrotiopiran-4-ilo, 1,3-dioxan-2-ilo, 1,3-dioxan-4-ilo, 1,3-dioxan-5-ilo, 1,4-dioxan-2-ilo, 1,3-ditian-2-ilo, 1,3-ditian-4-ilo, 1,3-ditian-5-ilo, 1,4-ditian-2-ilo, 1,3-oxatian-2-ilo, 1,3-oxatian-4-ilo, 1,3-oxatian-5-ilo, 1,3-oxatian-6-ilo, 1,4-oxatian-2-ilo, 1,4-oxatian-3-ilo, 1,2-ditian-3-ilo, 1,2-ditian-4-ilo, hexahidropirimidin-2-ilo, hexahidropirimidin-4-ilo, hexahidropirimidin-5-ilo, hexahidropirazin-2-ilo, hexahidropiridazin-3-ilo, hexahidropiridazin-4-ilo, tetrahidro-1,3-oxazin-2-ilo, tetrahidro-1,3-oxazin-4-ilo, tetrahidro-1,3-oxazin-5-ilo, tetrahidro-1,3-oxazin-6-ilo, tetrahidro-1,3-tiazin-2-ilo, tetrahidro-1,3-tiazin-4-ilo, tetrahidro-1,3-tiazin-5-ilo, tetrahidro-1,3-tiazin-6-ilo, tetrahidro-1,4-tiazin-2-ilo, tetrahidro-1,4-tiazin-3-ilo, tetrahidro-1,4-oxazin-2-ilo, tetrahidro-1,4-oxazin-3-ilo, tetrahidro-1,2-oxazin-3-ilo, tetrahidro-1,2-oxazin-4-ilo, tetrahidro-1,2-oxazin-5-ilo, tetrahidro-1,2-oxazin-6-ilo.

anillos saturados de 5 miembros unidos por N como por ejemplo : tetrahidropirrol-1-ilo, tetrahidropirazol-1-ilo, tetrahidroisoxazol-2-ilo, tetrahidroisotiazol-2-ilo, tetrahidroimidazol-1-ilo, tetrahidrooxazol-3-ilo, tetrahidrotiazol-3-ilo.

anillos saturados de 6 miembros unidos por N como por ejemplo : piperidin-1-ilo, hexahidropirimidin-1-ilo, hexahidropirazin-1-ilo, hexahidro-

piridazin-1-ilo, tetrahidro-1,3-oxazin-3-ilo, tetrahidro-1,3-tiazin-3-ilo, tetrahidro-1,4-tiazin-4-ilo, tetrahidro-1,4-oxazin-4-ilo, tetrahidro-1,2-oxazin-2-ilo.

- radicales heteromonocíclicos insaturados que usualmente tienen 4, 5, 6 o 7 átomos del anillo, donde usualmente 1, 2 o 3 de los átomos del anillo son heteroátomos como por ejemplo N, S o O, además de átomos de carbono como miembros del anillo. Estos incluyen por ejemplo:

anillos parcialmente insaturados de 5 miembros unidos por C como por ejemplo :

2,3-dihidrofuran-2-ilo, 2,3-dihidrofuran-3-ilo, 2,5-dihidrofuran-2-ilo, 2,5-dihidrofuran-3-ilo, 4,5-dihidrofuran-2-ilo, 4,5-dihidrofuran-3-ilo, 2,3-dihidrotien-2-ilo, 2,3-dihidrotien-3-ilo, 2,5-dihidrotien-2-ilo, 2,5-dihidrotien-3-ilo, 4,5-dihidrotien-2-ilo, 4,5-dihidrotien-3-ilo, 2,3-dihidro-1H-pirrol-2-ilo, 2,3-dihidro-1H-pirrol-3-ilo, 2,5-dihidro-1H-pirrol-2-ilo, 2,5-dihidro-1H-pirrol-3-ilo, 4,5-dihidro-1H-pirrol-2-ilo, 4,5-dihidro-1H-pirrol-3-ilo, 3,4-dihidro-2H-pirrol-2-ilo, 3,4-dihidro-2H-pirrol-3-ilo, 3,4-dihidro-5H-pirrol-2-ilo, 3,4-dihidro-5H-pirrol-3-ilo, 4,5-dihidro-1H-pirazol-3-ilo, 4,5-dihidro-1H-pirazol-4-ilo, 4,5-dihidro-1H-pirazol-5-ilo, 2,5-dihidro-1H-pirazol-3-ilo, 2,5-dihidro-1H-pirazol-4-ilo, 2,5-dihidro-1H-pirazol-5-ilo, 4,5-dihidroisoxazol-3-ilo, 4,5-dihidroisoxazol-4-ilo, 4,5-dihidroisoxazol-5-ilo, 2,5-dihidroisoxazol-3-ilo, 2,5-dihidroisoxazol-4-ilo, 2,5-dihidroisoxazol-5-ilo, 2,3-dihidroisoxazol-3-ilo, 2,3-dihidroisoxazol-4-ilo, 2,3-dihidroisoxazol-5-ilo, 4,5-dihidroisotiazol-3-ilo, 4,5-dihidroisotiazol-4-ilo, 4,5-dihidroisotiazol-5-ilo, 2,5-dihidroisotiazol-3-ilo, 2,5-dihidroisotiazol-4-ilo, 2,5-dihidroisotiazol-5-ilo, 2,3-dihidroisotiazol-3-ilo, 2,3-dihidroisotiazol-4-ilo, 2,3-dihidroisotiazol-5-ilo, 4,5-dihidro-1H-imidazol-2-ilo, 4,5-dihidro-1H-imidazol-4-ilo, 4,5-dihidro-1H-imidazol-5-ilo, 2,5-dihidro-1H-imidazol-2-ilo, 2,5-dihidro-1H-imidazol-4-ilo, 2,5-dihidro-1H-imidazol-5-ilo, 2,3-dihidro-1H-imidazol-2-ilo, 2,3-dihidro-1H-imidazol-4-ilo, 4,5-dihidrooxazol-2-ilo, 4,5-dihidrooxazol-4-ilo, 4,5-dihidrooxazol-5-ilo, 2,5-dihidrooxazol-2-ilo, 2,5-dihidrooxazol-4-ilo, 2,5-dihidrooxazol-5-ilo, 2,3-dihidrooxazol-2-ilo, 2,3-dihidrooxazol-4-ilo, 2,3-dihidrooxazol-5-ilo, 4,5-dihidrotiazol-2-ilo, 4,5-dihidrotiazol-4-ilo, 4,5-dihidrotiazol-5-ilo, 2,5-dihidrotiazol-2-ilo, 2,5-dihidrotiazol-4-ilo, 2,5-dihidrotiazol-5-ilo, 2,3-dihidrotiazol-2-ilo, 2,3-dihidrotiazol-4-ilo, 2,3-dihidrotiazol-5-ilo, 1,3-dioxol-2-ilo, 1,3-dioxol-4-ilo, 1,3-ditiol-2-ilo, 1,3-ditiol-4-ilo, 1,3-oxatiol-2-ilo, 1,3-oxatiol-4-ilo, 1,3-oxatiol-5-ilo.

anillos parcialmente insaturados de 6 miembros unidos por C, como por ejemplo :

2H-3,4-dihidropiran-6-ilo, 2H-3,4-dihidropiran-5-ilo, 2H-3,4-dihidropiran-4-ilo, 2H-3,4-dihidropiran-3-ilo, 2H-3,4-dihidropiran-2-ilo, 2H-3,4-dihidrotiopiran-6-ilo, 2H-3,4-dihidrotiopiran-5-ilo, 2H-3,4-dihidrotiopiran-4-ilo, 2H-3,4-dihidrotiopiran-3-ilo, 2H-3,4-dihidrotiopiran-2-ilo, 1,2,3,4-tetrahidropiridin-6-ilo, 1,2,3,4-tetrahidropiridin-5-ilo, 1,2,3,4-tetrahidropiridin-4-ilo, 1,2,3,4-tetrahidropiridin-3-ilo, 1,2,3,4-tetrahidropiridin-2-ilo, 2H-5,6-dihidropiran-2-ilo, 2H-5,6-dihidropiran-3-ilo, 2H-5,6-dihidropiran-4-ilo, 2H-5,6-dihidropiran-5-ilo, 2H-5,6-dihidropiran-6-ilo, 2H-5,6-dihidrotiopiran-2-ilo, 2H-5,6-dihidrotiopiran-3-ilo, 2H-5,6-dihidrotiopiran-4-ilo, 2H-5,6-dihidrotiopiran-5-ilo, 2H-5,6-dihidrotiopiran-6-ilo, 1,2,5,6-tetrahidropiridin-2-ilo, 1,2,5,6-tetrahidropiridin-3-ilo, 1,2,5,6-tetrahidropiridin-4-ilo, 1,2,5,6-tetrahidropiridin-5-ilo, 1,2,5,6-tetrahidropiridin-6-ilo, 2,3,4,5-tetrahidropiridin-2-ilo, 2,3,4,5-tetrahidropiridin-3-ilo, 2,3,4,5-tetrahidropiridin-4-ilo, 2,3,4,5-tetrahidropiridin-5-ilo, 2,3,4,5-tetrahidropiridin-6-ilo, 4H-piran-2-ilo, 4H-piran-3-ilo, 4H-piran-4-ilo, 4H-tiopiran-2-ilo, 4H-tiopiran-3-ilo, 4H-tiopiran-4-ilo, 1,4-dihidropiridin-2-ilo, 1,4-dihidropiridin-3-ilo, 1,4-dihidropiridin-4-ilo, 2H-piran-2-ilo, 2H-piran-3-ilo, 2H-piran-4-ilo, 2H-piran-5-ilo, 2H-piran-6-ilo, 2H-tiopiran-2-ilo, 2H-tiopiran-3-ilo, 2H-tiopiran-4-ilo, 2H-tiopiran-5-ilo, 2H-tiopiran-6-ilo, 1,2-dihidropiridin-2-ilo, 1,2-dihidropiridin-3-ilo, 1,2-dihidropiridin-4-ilo, 1,2-dihidropiridin-5-ilo, 1,2-dihidropiridin-6-ilo, 3,4-dihidropiridin-2-ilo, 3,4-dihidropiridin-3-ilo, 3,4-dihidropiridin-4-ilo, 3,4-dihidropiridin-5-ilo, 3,4-dihidropiridin-6-ilo, 2,5-dihidropiridin-2-ilo, 2,5-dihidropiridin-3-ilo, 2,5-dihidropiridin-4-ilo, 2,5-dihidropiridin-5-ilo, 2,5-dihidropiridin-6-ilo, 2,3-dihidropiridin-2-ilo, 2,3-dihidropiridin-3-ilo, 2,3-dihidropiridin-4-ilo, 2,3-dihidropiridin-5-ilo, 2,3-dihidropiridin-6-ilo, 2H-5,6-dihidro-1,2-oxazin-3-ilo, 2H-5,6-dihidro-1,2-oxazin-4-ilo, 2H-5,6-dihidro-1,2-oxazin-5-ilo, 2H-5,6-dihidro-1,2-oxazin-6-ilo, 2H-5,6-dihidro-1,2-tiazin-3-ilo, 2H-5,6-dihidro-1,2-tiazin-4-ilo, 2H-5,6-dihidro-1,2-tiazin-5-ilo, 2H-5,6-dihidro-1,2-tiazin-6-ilo, 4H-5,6-dihidro-1,2-oxazin-3-ilo, 4H-5,6-dihidro-1,2-oxazin-4-ilo, 4H-5,6-dihidro-1,2-oxazin-5-ilo, 4H-5,6-dihidro-1,2-oxazin-6-ilo, 4H-5,6-dihidro-1,2-tiazin-3-ilo, 4H-5,6-dihidro-1,2-tiazin-4-ilo, 4H-5,6-dihidro-1,2-tiazin-5-ilo, 4H-5,6-dihidro-1,2-tiazin-6-ilo, 2H-3,6-dihidro-1,2-oxazin-3-ilo, 2H-3,6-dihidro-1,2-oxazin-4-ilo, 2H-3,6-dihidro-1,2-oxazin-5-ilo, 2H-3,6-dihidro-1,2-oxazin-6-ilo, 2H-3,6-dihidro-1,2-tiazin-3-ilo, 2H-3,6-dihidro-1,2-tiazin-4-ilo, 2H-3,6-dihidro-1,2-tiazin-5-ilo, 2H-3,6-dihidro-1,2-tiazin-6-ilo, 2H-3,4-dihidro-1,2-oxazin-3-ilo, 2H-3,4-dihidro-1,2-oxazin-4-ilo, 2H-3,4-dihidro-1,2-oxazin-5-ilo, 2H-3,4-dihidro-1,2-oxazin-6-ilo, 2H-3,4-dihidro-1,2-tiazin-3-ilo, 2H-3,4-dihidro-

1,2-tiazin-4-ilo, 2H-3,4-dihidro-1,2-tiazin-5-ilo, 2H-3,4-dihidro-1,2-tiazin-6-ilo, 2,3,4,5-tetrahidropiridazin-3-ilo, 2,3,4,5-tetrahidropiridazin-4-ilo, 2,3,4,5-tetrahidropiridazin-5-ilo, 2,3,4,5-tetrahidropiridazin-6-ilo, 3,4,5,6-tetrahidropiridazin-3-ilo, 3,4,5,6-tetrahidropiridazin-4-ilo, 1,2,5,6-tetrahidropiridazin-3-ilo, 1,2,5,6-tetrahidropiridazin-4-ilo, 1,2,5,6-tetrahidropiridazin-5-ilo, 1,2,5,6-tetrahidropiridazin-6-ilo, 1,2,3,6-tetrahidropiridazin-3-ilo, 1,2,3,6-tetrahidropiridazin-4-ilo, 4H-5,6-dihidro-1,3-oxazin-2-ilo, 4H-5,6-dihidro-1,3-oxazin-4-ilo, 4H-5,6-dihidro-1,3-oxazin-5-ilo, 4H-5,6-dihidro-1,3-oxazin-6-ilo, 4H-5,6-dihidro-1,3-tiazin-2-ilo, 4H-5,6-dihidro-1,3-tiazin-4-ilo, 4H-5,6-dihidro-1,3-tiazin-5-ilo, 4H-5,6-dihidro-1,3-tiazin-6-ilo, 3,4,5-6-tetrahidropirimidin-2-ilo, 3,4,5,6-tetrahidropirimidin-4-ilo, 3,4,5,6-tetrahidropirimidin-5-ilo, 3,4,5,6-tetrahidropirimidin-6-ilo, 1,2,3,4-tetrahidropirazin-2-ilo, 1,2,3,4-tetrahidropirazin-5-ilo, 1,2,3,4-tetrahidropirimidin-2-ilo, 1,2,3,4-tetrahidropirimidin-4-ilo, 1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-ilo, 1,2,3,4-tetrahidropirimidin-6-ilo, 2,3-dihidro-1,4-tiazin-2-ilo, 2,3-dihidro-1,4-tiazin-3-ilo, 2,3-dihidro-1,4-tiazin-5-ilo, 2,3-dihidro-1,4-tiazin-6-ilo, 2H-1,3-oxazin-2-ilo, 2H-1,3-oxazin-4-ilo, 2H-1,3-oxazin-5-ilo, 2H-1,3-oxazin-6-ilo, 2H-1,3-tiazin-2-ilo, 2H-1,3-tiazin-4-ilo, 2H-1,3-tiazin-5-ilo, 2H-1,3-tiazin-6-ilo, 4H-1,3-oxazin-2-ilo, 4H-1,3-oxazin-4-ilo, 4H-1,3-oxazin-5-ilo, 4H-1,3-oxazin-6-ilo, 4H-1,3-tiazin-2-ilo, 4H-1,3-tiazin-4-ilo, 4H-1,3-tiazin-5-ilo, 4H-1,3-tiazin-6-ilo, 6H-1,3-oxazin-2-ilo, 6H-1,3-oxazin-4-ilo, 6H-1,3-oxazin-5-ilo, 6H-1,3-oxazin-6-ilo, 6H-1,3-tiazin-2-ilo, 6H-1,3-oxazin-4-ilo, 6H-1,3-oxazin-5-ilo, 6H-1,3-tiazin-6-ilo, 2H-1,4-oxazin-2-ilo, 2H-1,4-oxazin-3-ilo, 2H-1,4-oxazin-5-ilo, 2H-1,4-oxazin-6-ilo, 2H-1,4-tiazin-2-ilo, 2H-1,4-tiazin-3-ilo, 2H-1,4-tiazin-5-ilo, 2H-1,4-tiazin-6-ilo, 4H-1,4-oxazin-2-ilo, 4H-1,4-oxazin-3-ilo, 4H-1,4-tiazin-2-ilo, 4H-1,4-tiazin-3-ilo, 1,4-dihidropiridazin-3-ilo, 1,4-dihidropiridazin-4-ilo, 1,4-dihidropiridazin-5-ilo, 1,4-dihidropiridazin-6-ilo, 1,4-dihidropirazin-2-ilo, 1,2-dihidropirazin-2-ilo, 1,2-dihidropirazin-3-ilo, 1,2-dihidropirazin-5-ilo, 1,2-dihidropirazin-6-ilo, 1,4-dihidropirimidin-2-ilo, 1,4-dihidropirimidin-4-ilo, 1,4-dihidropirimidin-5-ilo, 1,4-dihidropirimidin-6-ilo, 3,4-dihidropirimidin-2-ilo, 3,4-dihidropirimidin-4-ilo, 3,4-dihidropirimidin-5-ilo o 3,4-dihidropirimidin-6-ilo.

anillos parcialmente insaturados de 5 miembros unidos por N, como por ejemplo :

2,3-dihidro-1H-pirrol-1-ilo, 2,5-dihidro-1H-pirrol-1-ilo, 4,5-dihidro-1H-pirazol-1-ilo, 2,5-dihidro-1H-pirazol-1-ilo, 2,3-dihidro-1H-pirazol-1-ilo, 2,5-dihidroisoxazol-2-ilo, 2,3-dihidroisoxazol-2-ilo, 2,5-dihidroisotiazol-2-ilo, 2,3-dihidroisoxazol-2-

ilo, 4,5-dihidro-1H-imidazol-1-ilo, 2,5-dihidro-1H-imidazol-1-ilo, 2,3-dihidro-1H-imidazol-1-ilo, 2,3-dihidrooxazol-3-ilo, 2,3-dihidrotiazol-3-ilo.

anillos parcialmente insaturados de 6 miembros unidos por N, como por ejemplo :

1,2,3,4-tetrahidropiridin-1-ilo, 1,2,5,6-tetrahidropiridin-1-ilo, 1,4-dihidropiridin-1-ilo, 1,2-dihidropiridin-1-ilo, 2H-5,6-dihidro-1,2-oxazin-2-ilo, 2H-5,6-dihidro-1,2-tiazin-2-ilo, 2H-3,6-dihidro-1,2-oxazin-2-ilo, 2H-3,6-dihidro-1,2-tiazin-2-ilo, 2H-3,4-dihidro-1,2-oxazin-2-ilo, 2H-3,4-dihidro-1,2-tiazin-2-ilo, 2,3,4,5-tetrahidropiridazin-2-ilo, 1,2,5,6-tetrahidropiridazin-1-ilo, 1,2,5,6-tetrahidropiridazin-2-ilo, 1,2,3,6-tetrahidropiridazin-1-ilo, 3,4,5,6-tetrahidropirimidin-3-ilo, 1,2,3,4-tetrahidropirazin-1-ilo, 1,2,3,4-tetrahidropirimidin-1-ilo, 1,2,3,4-tetrahidropirimidin-3-ilo, 2,3-dihidro-1,4-tiazin-4-ilo, 2H-1,2-oxazin-2-ilo, 2H-1,2-tiazin-2-ilo, 4H-1,4-oxazin-4-ilo, 4H-1,4-tiazin-4-ilo, 1,4-dihidropiridazin-1-ilo, 1,4-dihidropirazin-1-ilo, 1,2-dihidropirazin-1-ilo, 1,4-dihidropirimidin-1-ilo o 3,4-dihidropirimidin-3-ilo.

Los ejemplos de heterobiciclos saturados o parcialmente insaturados son en particular radicales correspondientes a radicales bicarbocíclicos saturados o parcialmente insaturados, donde 1, 2 o 3 porciones CH o CH_2 se reemplazan por N, NH, O, S, S(=O) o $S(=O)_2$, como por ejemplo 2-oxa-6-azaespiro-[3,4]octilo, 2-azabiciclo[2,2,1]heptilo, 5-azabiciclo[2,2,1]heptilo, 2,5-diazabiciclo[2,2,1]heptilo, 3-azabiciclo[3,2,1]octilo, 8-azabiciclo[3,2,1]octilo, 3,8-diazabiciclo[3,2,1]octilo, dihidroindolilo, dihidroindolizinilo, dihidroisoindolilo, dihidroquinolinilo, dihidroisoquinolinilo, cromenilo y cromanilo.

Hetarilo: un radical heteromonocíclico aromático de 5 o 6 miembros (también llamado hetarilo monocíclico de 5 o 6 miembros) que usualmente tiene 1, 2, 3 o 4 heteroátomos como miembros del anillo, que se seleccionan entre O, S y N, y que tiene en particular 1, 2, 3 o 4 átomos de nitrógeno o un heteroátomo seleccionado entre oxígeno y azufre y, de ser apropiado, 1 o 2 átomos de nitrógeno como miembros del anillo además de átomos de carbono como miembros del anillo y un radical heterobicíclico aromático de entre 8 y 10 miembros (también llamado hetarilo bicíclico de entre 8 y 10 miembros) que usualmente tiene 1, 2, 3 o 4 heteroátomos como miembros del anillo, que se seleccionan entre O, S y N, y que tiene en particular 1, 2, 3 o 4 átomos de nitrógeno o un heteroátomo seleccionado entre oxígeno y azufre y, de ser apropiado, 1 o 2 átomos de nitrógeno como miembros del anillo además de átomos de carbono como miembros del anillo por ejemplo:

hetarilo monocíclico de 5 miembros unido por C con 1, 2 o 3 o 4 átomos de nitrógeno o un heteroátomo seleccionado entre oxígeno y azufre y, de ser

apropiado, con 1, 2 o 3 átomos de nitrógeno como miembros del anillo, como por ejemplo :

2-furilo, 3-furilo, 2-tienilo, 3-tienilo, pirrol-2-ilo, pirrol-3-ilo, pirazol-3-ilo, pirazol-4-ilo, isoxazol-3-ilo, isoxazol-4-ilo, isoxazol-5-ilo, isotiazol-3-ilo, isotiazol-4-ilo, isotiazol-5-ilo, imidazol-2-ilo, imidazol-4-ilo, oxazol-2-ilo, oxazol-4-ilo, oxazol-5-ilo, tiazol-2-ilo, tiazol-4-ilo, tiazol-5-ilo, 1,2,3-oxadiazol-4-ilo, 1,2,3-oxadiazol-5-ilo, 1,2,4-oxadiazol-3-ilo, 1,2,4,-oxadiazol-5-ilo, 1,3,4-oxadiazol-2-ilo, 1,2,3-tiadiazol-4-ilo, 1,2,3-tiadiazol-5-ilo, 1,2,4-tiadiazol-3-ilo, 1,2,4-tiadiazol-5-ilo, 1,3,4-tiadiazolil-2-ilo, 1,2,3-triazol-4-ilo, 1,2,4-triazol-3-ilo, tetrazol-5-ilo.

hetarilo monocíclico de 6 miembros unido por C con 1, 2 o 3 átomos de nitrógeno como miembros del anillo, como por ejemplo :

piridin-2-ilo, piridin-3-ilo, piridin-4-ilo, piridazin-3-ilo, piridazin-4-ilo, pirimidin-2-ilo, pirimidin-4-ilo, pirimidin-5-ilo, pirazin-2-ilo, 1,3,5-triazin-2-ilo, 1,2,4-triazin-3-ilo, 1,2,4-triazin-5-ilo, 1,2,4-triazin-6-ilo, 1,2,4,5-tetrazin-3-ilo.

radicales heteroaromáticos de 5 miembros unidos por N con 1, 2, 3 o 4 átomos de nitrógeno como miembros del anillo, como por ejemplo :

pirrol-1-ilo, pirazol-1-ilo, imidazol-1-ilo, 1,2,3-triazol-1-ilo, 1,2,4-triazol-1-ilo, tetrazol-1-ilo.

hetarilo bicíclico de entre 8 y 10 miembros, que tiene uno de los anillos heteroaromáticos de 5 o 6 miembros que se han mencionado y otro carbociclo aromático o heterociclo de 5 o 6 miembros fusionado al mismo, por ejemplo un anillo benceno, tiofeno, furano, pirrol, pirazol, imidazol, piridina o pirimidina fusionado. Estos grupos hetarilo bicíclico incluyen por ejemplo quinolinilo, isoquinolinilo, cinnolinilo, indolilo, indolizinilo, isoindolilo, indazolilo, benzofurilo, benzotienilo, benzo[b]tiazolilo, benzoxazolilo, benztiazolilo, bencimidazolilo, imidazo[1,2-a]piridin-2-ilo, tieno[3,2-b]piridin-5-ilo, imidazo-[2,1-b]-tiazol-6-ilo y 1,2,4-triazolo[1,5-a]piridin-2-ilo.

Hetarilalquilo: un radical hetarilo como se define precedentemente que está unido a través de un grupo alquileno, en particular a través de un grupo metileno, 1,1-etileno o 1,2-etileno, al resto de la molécula.

La expresión "opcionalmente sustituido" en el contexto de la presente invención significa la porción respectiva no está sustituida o tiene 1, 2 o 3, en particular 1, sustituyente que se selecciona entre halógeno, C_1-C_4-alquilo, C_1-C_4-haloalquilo, OH, SH, CN, CF_3, O-CF_3, COOH, O-CH_2-COOH, C_1-C_6-alcoxi, C_1-C_4-haloalcoxi, C_1-C_6-alquiltio, C_3-C_7-cicloalquilo, COO-C_1-C_6-alquilo, $CONH_2$, CONH-C_1-C_6-alquilo, SO_2NH-C_1-C_6-alquilo, CON-(C_1-C_6-alquil)$_2$, SO_2N-(C_1-C_6-alquil)$_2$, NH-SO_2-C_1-C_6-alquilo, NH-CO-C_1-C_6-alquilo,

SO_2-C_1-C_6-alquilo, O-fenilo, O-CH_2-fenilo, CONH-fenilo, SO_2NH-fenilo, CONH-hetarilo, SO_2NH-hetarilo, SO_2-fenilo, NH-SO_2-fenilo, NH-CO-fenilo, NH-SO_2-hetarilo y NH-CO-hetarilo, donde fenilo y hetarilo en los últimos 11 radicales mencionados no están sustituidos o pueden tener 1, 2 o 3 sustituyentes que se seleccionan entre halógeno, C_1-C_4-alquilo, C_1-C_4-haloalquilo, C_1-C_4-alcoxi y C_1-C_4-haloalcoxi.

En relación con su uso como inhibidores de PDE10A, las variables Het, A, A', Q, X^1, X^2, X^3, Y^1, Y^2, Y^3, R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, R^6, R^7, R^8, R^9, Cyc^1, Cyc^2 y Cyc^3 preferentemente tienen los siguientes significados, donde éstos representan, considerados tanto aisladamente como en combinación con al menos una de los demás o todas, configuraciones especiales de los compuestos de la fórmula I:

En una forma de realización particular, Het no está sustituido o puede tener 1, 2, 3 o 4 sustituyentes idénticos o diferentes R^x. En este aspecto, R^x se selecciona entre el grupo que consiste en H, halógeno, C_1-C_4-alquilo, C_1-C_4-alcoxi, C_1-C_4-fluoroalquilo, C_1-C_4-fluoroalcoxi, C_3-C_6-cicloalquilo, C_1-C_4-alcoxi-C_1-C_4-alcoxi, C_1-C_4-alcoxi-C_1-C_4-alquilo, OH, hidroxi-C_1-C_4-alquilo, O-C_3-C_6-cicloalquilo, benziloxi, C(O)O-(C_1-C_4-alquil), O-(C_1-C_4-alquil)-CO_2H, N(R^{x1})(R^{x2}), C(O)N(R^{x1})(R^{x2}), C_1-C_4-alquil-N(R^{x1})(R^{x2}), -NR^{x3}-C(O)-N(R^{x1})(R^{x2}), NR^{x3}-C(O)O-(C_1-C_4-alquil), -N(R^{x3})-SO_2-R^{x4}, phenilo, CN, -SF_5, -OSF_5, -SO_2R^{x4}, -SR^{x4} y trimetilsililo, donde R^{x1}, R^{x2}, R^{x3} y R^{x4}, en forma independiente entre sí se seleccionan entre el grupo que consiste en hidrógeno, C_1-C_4-alquilo, C_1-C_4-fluoroalquilo y C_3-C_6-cicloalquilo o R^{x1} y R^{x2} forman junto con el átomo de N al cual están unidos un heterociclo con nitrógeno de entre 3 y 7 miembros que puede tener 1, 2 o 3 heteroátomos o grupos que contienen heterocátomos adicionales idénticos o diferentes seleccionados entre el grupo de O, N, S, SO y SO_2 como miembros del anillo y que puede tener 1, 2, 3, 4, 5 o 6 sustituyentes seleccionados entre C_1-C_4-alquilo.

Het preferentemente se selecciona entre el grupo que consiste en hetarilo monocíclico de 6 miembros unido por C, que tiene 1 o 2 átomos de nitrógeno como miembros del anillo, y hetarilo bicíclico fusionado unido por C, que tiene 1 o 2 átomos de nitrógeno como miembros del anillo y opcionalmente un heteroátomo adicional seleccionado entre O, S y N como miembro del anillo, donde hetarilo monocíclico y hetarilo bicíclico pueden no estar sustituidos o pueden tener 1, 2, 3 o 4 sustituyentes R^x, en particular 0, 1 o 2 sustituyentes R^x. En este aspecto, R^x preferentemente se selecciona entre halógeno, C_1-C_4-alquilo, C_1-C_2-fluoroalquilo, C_1-C_4-alcoxi, C_1-C_2-fluoralcoxi, fenilo, C_3-C_6-cicloalquilo, opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 grupos metilo, y C_3-C_6-cicloalquilo fluorado. En este aspecto, R^x se selecciona en particular entre flúor, cloro, metilo, fluorometilo, difluorometilo, trifluorometilo, metoxi, fluorometoxi, difluorometoxi, trifluorometoxi, fenilo, ciclopropilo, opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 grupos metilo, y

ciclopropilo fluorado.

En una forma de realización particular de la invención, Het se selecciona entre hetarilo bicíclico fusionado, que tiene 1 o 2 átomos de nitrógeno como miembros del anillo y opcionalmente un heteroátomo adicional seleccionado entre O, S y N como miembro del anillo y que puede no estar sustituido o puede tener 1, 2, 3 o 4 sustituyentes R^x, en particular 0, 1 o 2 sustituyentes R^x. En este aspecto, R^x preferentemente se selecciona entre halógeno, C_1-C_4-alquilo, C_1-C_2-fluoroalquilo, C_1-C_4-alcoxi, C_1-C_2-fluoralcoxi, C_3-C_6-cicloalquilo, opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 grupos metilo, y C_3-C_6-cicloalquilo fluorado. En este aspecto, R^x se selecciona en particular entre flúor, cloro, metilo, fluorometilo, difluorometilo, trifluorometilo, metoxi, fluorometoxi, difluorometoxi, trifluorometoxi, ciclopropilo, opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 grupos metilo, y ciclopropilo fluorado.

En otra forma de realización particular de la invención, Het se selecciona entre hetarilo monocíclico de 6 miembros, que puede no estar sustituido o puede tener 1, 2, 3 o 4 sustituyentes R^x, en particular 0, 1 o 2 sustituyentes R^x. En este aspecto, R^x preferentemente se selecciona entre halógeno, C_1-C_4-alquilo, C_1-C_2-fluoroalquilo, C_1-C_4-alcoxi, C_1-C_2-fluoralcoxi, fenilo, C_3-C_6-cicloalquilo, opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 grupos metilo, y C_3-C_6-cicloalquilo fluorado. En este aspecto, R^x se selecciona en particular entre flúor, cloro, metilo, fluorometilo, difluorometilo, trifluorometilo, metoxi, fluorometoxi, difluorometoxi, trifluorometoxi, ciclopropilo, opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 grupos metilo, y ciclopropilo fluorado o un R^x también puede ser fenilo.

Se da preferencia particular a aquellos radicales Het que tienen al menos un nitrógeno de imino como miembro del anillo que se ubica en la posición adyacente al átomo de carbono que está unido a A. Se da preferencia particular a aquellos radicales Het que tienen al menos un nitrógeno de imino como miembro del anillo que se ubica en la posición adyacente al átomo de carbono que está unido a tA y que se seleccionan entre el grupo que consiste en hetarilo monocíclico de 6 miembros unido por C, que tiene 1 o 2 átomos de nitrógeno como miembros del anillo, benzofurilo y hetarilo bicíclico fusionado unido por C, que tiene 1 o 2 átomos de nitrógeno como miembros del anillo y opcionalmente un heteroátomo adicional seleccionado entre O, S y N como miembro del anillo, donde hetarilo monocíclico, benzofurilo y hetarilo bicíclico pueden no estar sustituidos o pueden tener 1, 2, 3 o 4 sustituyentes R^x, en particular 0, 1 o 2 sustituyentes R^x. En este aspecto, R^x preferentemente se selecciona entre halógeno, C_1-C_4-alquilo, C_1-C_2-fluoroalquilo, C_1-C_4-alcoxi, C_1-C_2-fluoralcoxi, fenilo, C_3-C_6-cicloalquilo, opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 grupos metilo, y C_3-C_6-cicloalquilo fluorado. En este aspecto, R^x se selecciona en particular entre flúor, cloro, metilo, fluorometilo, difluorometilo,

trifluorometilo, metoxi, fluorometoxi, difluorometoxi, trifluorometoxi, fenilo, ciclopropilo, opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 grupos metilo, y ciclopropilo fluorado.

Los ejemplos particulares de Het se seleccionan entre el grupo que consiste en 2-benzofurilo, 2-piridilo, 2-pirimidinilo, 4-pirimidinilo, 2-pirazinilo, 3-piridazinilo, 2-quinolinilo, 3-isoquinolinilo, 2-quinazolinilo, 2-quinoxalinilo, 1,5-naftiridin-2-ilo, 1,8-naftiridin-2-ilo, benzotiazol-1-ilo, benzoxazol-1-ilo, bencimidazol-2-ilo, 1-metilbencimidazol-2-ilo, imidazo[1,2-a]piridin-2-ilo, tieno[3,2-b]piridin-5-ilo, imidazo-[2,1-b]-tiazol-6-ilo y 1,2,4-triazolo[1,5-a]piridin-2-ilo, donde los radicales mencionados no están sustituidos o pueden tener 1, 2 o 3 radicales R^x como se define precedentemente, que se seleccionan en particular entre el grupo que consiste en flúor, cloro, metilo, fluorometilo, difluorometilo, trifluorometilo, metoxi, fluorometoxi, difluorometoxi, trifluorometoxi, ciclopropilo, opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 grupos metilo, y ciclopropilo fluorado.

En una forma de realización particular de la invención, Het tiene al menos un nitrógeno de imino como miembro del anillo que se ubica en la posición adyacente al átomo de carbono que está unido a A y Het se selecciona entre el grupo que consiste en hetarilo bicíclico fusionado, que tiene 1 o 2 átomos de nitrógeno como miembros del anillo y opcionalmente un heteroátomo adicional seleccionado entre O, S y N como miembro del anillo, donde hetarilo bicíclico puede no estar sustituido o puede tener 1, 2, 3 o 4 sustituyentes R^x, en particular 0, 1 o 2 sustituyentes R^x. En este aspecto, R^x preferentemente se selecciona entre halógeno, C_1-C_4-alquilo, C_1-C_2-fluoroalquilo, C_1-C_4-alcoxi, C_1-C_2-fluoralcoxi, C_3-C_6-cicloalquilo, opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 grupos metilo, y C_3-C_6-cicloalquilo fluorado. En este aspecto, R^x se selecciona en particular entre flúor, cloro, metilo, fluorometilo, difluorometilo, trifluorometilo, metoxi, fluorometoxi, difluorometoxi, trifluorometoxi, ciclopropilo, opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 grupos metilo, y ciclopropilo fluorado. Los ejemplos particulares de Het de esta forma de realización son 2-quinolinilo, 3-isoquinolinilo, 2-quinazolinilo, 2-quinoxalinilo, 1,5-naftiridin-2-ilo, 1,8-naftiridin-2-ilo, benzotiazol-1-ilo, benzoxazol-1-ilo, bencimidazol-2-ilo, 1-metilbencimidazol-2-ilo, imidazo[1,2-a]piridin-2-ilo, tieno[3,2-b]piridin-5-ilo, imidazo-[2,1-b]-tiazol-6-ilo y 1,2,4-triazolo[1,5-a]piridin-2-ilo, donde los radicales mencionados no están sustituidos o pueden tener 1, 2 o 3 radicales R^x como se define precedentemente, que se seleccionan en particular entre el grupo que consiste en flúor, cloro, metilo, fluorometilo, difluorometilo, trifluorometilo, metoxi, fluorometoxi, difluorometoxi, trifluorometoxi, ciclopropilo, opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 grupos metilo, y ciclopropilo fluorado.

Se da preferencia particular a los compuestos donde Het es 2-quinolinilo, 1,8-naftiridin-2-ilo, benzotiazol-1-ilo, benzoxazol-1-ilo, bencimidazol-2-ilo, 1-metilbencimidazol-2-ilo, imidazo[1,2-a]piridin-2-ilo, tieno[3,2-b]piridin-5-ilo, y en particular 2-quinolinilo o

imidazo[1,2-a]piridin-2-ilo, donde estos radicales no están sustituidos o pueden tener 1, 2 o 3 radicales R^x como se define precedentemente, que se seleccionan en particular entre el grupo que consiste en flúor, cloro, metilo, fluorometilo, difluorometilo, trifluorometilo, metoxi, fluorometoxi, difluorometoxi, trifluorometoxi, ciclopropilo, opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 grupos metilo, y ciclopropilo fluorado.

En formas de realización particulares de la invención, la variable X^1 es CH. En estas formas de realización particulares, X^2 es preferentemente C-R^7, donde R^7 es como se define precedentemente y en particular H o Y^2-Cyc^2. En estas formas de realización particulares, X^3 es preferentemente S o $C(R^9)=C(R^8)$.

En otras formas de realización particulares de la invención, la variable X^1 es N. En estas formas de realización particulares, X^2 es preferentemente C-R^7, donde R^7 es como se define precedentemente y en particular H o Y^2-Cyc^2. En estas formas de realización particulares, X^3 es preferentemente S o $C(R^9)=C(R^8)$.

En formas de realización particulares de la invención, la variable X^2 es C-R^7. En estas formas de realización particulares R^7 es como se define precedentemente y en particular H o Y^2-Cyc^2. En estas formas de realización, X^1 es CH o preferentemente N. En estas formas de realización particulares, X^3 es preferentemente S o $C(R^9)=C(R^8)$.

En otras formas de realización particulares de la invención, la variable X^2 es N. En esta forma de realización, X^1 es preferentemente CH. En estas formas de realización particulares, X^3 es preferentemente $C(R^9)=C(R^8)$.

En formas de realización particulares de la invención X^3 es O, S, $-X^4=C(R^8)-$, donde $C(R^8)$ está unido al átomo de carbono que se une a R^2.

En formas de realización particulares de la invención X^3 es S. En estas formas de realización, X^1 es CH o preferentemente N y X^2 es preferentemente C-R^7, donde R^7 es como se define precedentemente y en particular H o Y^2-Cyc^2.

En formas de realización particulares de la invención X^3 es O. En estas formas de realización, X^1 es N o preferentemente CH, X^2 es preferentemente C-R^7, donde R^7 es como se ha definido y en particular H o Y^2-Cyc^2 y R^1 es como se ha definido y en particular H o Y^1-Cyc^1.

En otras formas de realización particulares de la invención, la variable X^3 es $C(R^9)=C(R^8)$. En estas formas de realización, X^1 es CH o preferentemente N y X^2 es preferentemente C-R^7, donde R^7 es como se define precedentemente y en particular H o Y^2-Cyc^2.

En otras formas de realización particulares de la invención, la variable X^3 es $N=C(R^9)$. En estas formas de realización, X^1 es CH o preferentemente N y X^2 es preferentemente C-R^7, donde R^7 es como se ha definido y en particular H y R^1 es como se

ha definido y en particular Y^1-Cyc^1.

En las formas de realización de la invención, donde X^3 es $N=C(R^9)$, R^9 es preferentemente H.

En otras formas de realización particulares de la invención, la variable X^3 es $N=C(R^8)$. En estas formas de realización, X^1 es preferentemente CH y X^2 es preferentemente $C\text{-}R^7$, donde R^7 es como se define precedentemente y en particular H o Y^2-Cyc^2.

En las formas de realización de la invención donde X^2 es $C\text{-}R^7$, R^7 es preferentemente H o Y^2-Cyc^2.

En las formas de realización de la invención donde X^3 es $C(R^9)=C(R^8)$, R^9 es preferentemente H o Y^3-Cyc^3, mientras que R^8 es preferentemente hidrógeno.

En las formas de realización de la invención donde X^3 es $N=C(R^8)$, R^8 es preferentemente H.

En las formas de realización de la invención donde X^2 es $C\text{-}R^7$, y donde X^3 es $C(R^9)=C(R^8)$, R^7 es preferentemente H o Y^2-Cyc^2, R^9 es preferentemente H o Y^3-Cyc^3, mientras que R^8 es preferentemente hidrógeno, donde preferentemente R^7 es Y^2-Cyc^2 o R^9 es Y^3-Cyc^3 mientras que uno de R^7 y R^9 es distinto de Y^2-Cyc^2 o Y^3-Cyc^3, respectivamente, o R^7 y R^9 son ambos distintos de Y^2-Cyc^2 o Y^3-Cyc^3.

En este aspecto, aquellos radicales R^1, R^7 y R^9, que son distintos de Y^1-Cyc^1, Y^2-Cyc^2, Y^3-Cyc^3, respectivamente, se seleccionan en particular, en forma independiente entre sí, entre el grupo que consiste en hidrógeno, flúor, C_1-C_4-alquilo, fluorado C_1-C_2-alquilo, C_1-C_4-alcoxi, fluorado C_1-C_2-alcoxi, ciclopropilo, opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 grupos metilo, y ciclopropilo fluorado. Aquellos radicales R^1, R^7 y R^9, que son distintos de Y^1-Cyc^1, Y^2-Cyc^2, Y^3-Cyc^3, respectivamente, son con preferencia máxima hidrógeno.

En formas de realización particularmente preferidas de la invención, R^1 es Y^1-Cyc^1. En estas formas de realización X^1 es CH o preferentemente N y X^2 es preferentemente $C\text{-}R^7$, donde R^7 es como se define precedentemente y en particular H o Y^2-Cyc^2. En estas formas de realización, se da preferencia particular a los compuestos donde X^3 es S o X^3 es $C(R^9)=C(R^8)$, donde R^9 es preferentemente H o Y^3-Cyc^3, mientras que R^8 es preferentemente hidrógeno.
Y^3-Cyc^3, mientras que R^8 es preferentemente hidrógeno.

En otras formas de realización particularmente preferidas de la invención, R^1 es distinto de Y^1-Cyc^1 y en particular hidrógeno. En estas formas de realización X^1 es CH o preferentemente N. En estas formas de realización X^2 es preferentemente $C\text{-}R^7$, donde R^7 es como se define precedentemente y en particular Y^2-Cyc^2 y X^3 es S o X^2 es preferentemente $C\text{-}R^7$, donde R^7 es como se define precedentemente y en particular H o

Y^2-Cyc^2 y X^3 es X^3 es $C(R^9)=C(R^8)$, donde R^9 es preferentemente H o Y^3-Cyc^3, mientras que R^8 es preferentemente hidrógeno.

En la porción Y^1-Cyc^1, Y^1 preferentemente se selecciona entre O, NH y un enlace químico. En particular Y^1 es un enlace químico.

En la porción Y^2-Cyc^2, Y^2 preferentemente se selecciona entre O, NH y un enlace químico. En particular Y^2 es un enlace químico.

En la porción Y^3-Cyc^3, Y^3 preferentemente se selecciona entre O, NH y un enlace químico. En particular Y^3 es un enlace químico.

Preferentemente, Cyc^1 se selecciona entre los siguientes grupos

(i) heteromonociclos saturados de 4, 5, 6, 7 u 8 miembros o un heterobiciclo saturado de 7, 8, 9 o 10 miembros, donde el heteromonociclo y el heterobiciclo tienen un átomo de nitrógeno u oxígeno como miembro del anillo y pueden tener otro heteroátomo o grupo heteroaromático como miembro del anillo, que se selecciona entre el grupo que consiste en O, S, S(=O), $S(=O)_2$ y N, donde el heteromonociclo saturado y el heterobiciclo saturado no están sustituidos o tienen 1, 2, 3, 4 o 5, en particular 1, 2, o 3 radicales R^{C1} o un radical Y'-R^{C2} y 0, 1, 2, 3 o 4, en particular 0, 1 o 2 radicales R^{C1}, donde R^{C1}, R^{C2} y Y' son como se definen en la presente y donde Y', si se encuentra presente, es preferentemente un enlace químico o O; y

(ii) fenilo o un hetarilo monocíclico de 5 o 6 miembros, que tiene un heteroátomo seleccionado entre O, S y N como miembro del anillo y opcionalmente uno o dos heteroátomos adicionales como miembros del anillo, y que se selecciona en particular entre el grupo que consiste en piridilo, pirimidinilo, furilo, tienilo, pirrolilo, imidazolilo, pirazolilo, oxazolilo y tiazolilo, hetarilo bicíclico de 9 o 10 miembros que tiene un heteroátomo seleccionado entre O, S y N como miembro del anillo y opcionalmente uno o dos heteroátomos adicionales como miembros del anillo, y que se selecciona en particular entre el grupo que consiste en indolilo, quinolinilo, isoquinolinilo, quinazolinilo, bencimidazolilo, benzotriazolilo, benzopirazolilo y benzofurilo, donde fenilo y hetarilo no están sustituidos o tienen 1, 2, 3, 4 o 5, en particular 1, 2, o 3 radicales R^{C1} o un radical Y'-R^{C2} y 0, 1, 2, 3 o 4, en particular 0, 1 o 2 radicales R^{C1}, donde R^{C1}, R^{C2} y Y' son como se definen en la presente y donde Y', si se encuentra presente, es preferentemente un enlace químico o O.

En este aspecto, R^{C1} preferentemente se selecciona entre el grupo que consiste en flúor, cloro, CN, metilo, difluorometilo, trifluorometilo, metoxi y NH_2, o, si Cyc^1 es fenilo, dos radicales R^{C1} que están unidos a átomos de carbono adyacentes, junto con el anillo fenilo al cual están unidos, forman un radical heterocíclico bicíclico, que se selecciona entre 5- o 6-indolilo, 5- o 6-bencimidazolilo, 5- o 6-benzopirazolilo, 5- o 6-benzotriazolilo,

5- o 6-benzofuranilo, 2,3-dihidrobenzofuran-5-ilo, 2,3-dihidrobenzofuran-6-ilo, 1,3-dihidroindol-2-on-5-ilo, 1,3-dihidroindol-2-on-6-ilo, 5- o 6-quinolinilo, 5- o 6-isoquinolinilo, 5- o 6-quinazolinilo, 2-amino-5-quinazolinilo, y 2-amino-6-quinazolinilo.

En este aspecto, R^{C2} preferentemente se selecciona entre el grupo que consiste en fenilo, C_3-C_6-cicloalquilo, opcionalmente sustituido con 1, 2, o 3 grupos metilo, C_3-C_6-cicloalquilo fluorado, y radicales heteromonocíclicos saturados de 5 o 6 miembros, con 1, 2 o 3 heteroátomos como miembros del anillo, que se seleccionan entre O, S y N, donde fenilo y el radical heteromonocíclico saturado no están sustituidos o tienen 1, 2 o 3 radicales R^{C3}, que se seleccionan preferentemente entre flúor, cloro, CN, metilo, difluorometilo, trifluorometilo, metoxi y NH_2.

En particular, Cyc^1 se selecciona entre los siguientes grupos

(i) heteromonociclos saturados de 4, 5, 6 o 7 miembros, donde el heteromonociclo tiene un átomo de nitrógeno u oxígeno como miembro del anillo y puede tener otro heteroátomo o grupo heteroaromático como miembro del anillo, que se selecciona entre el grupo que consiste en O, S, S(=O), $S(=O)_2$ y N, donde el heteromonociclo saturado y el heterobiciclo saturado no están sustituidos o tienen 1, 2, o 3 radicales R^{C1}, donde R^{C1} es como se define en la presente; y

(ii) fenilo o un hetarilo de 5 o 6 miembros, seleccionado entre piridilo, pirimidinilo, furilo, tienilo, pirrolilo, imidazolilo, pirazolilo, oxazolilo y tiazolilo, donde fenilo y el hetarilo de 5 o 6 miembros no están sustituidos o tienen 1, 2, 3, 4 o 5, en particular 1, 2, o 3 radicales R^{C1} o un radical Y'-R^{C2} y 0, 1, 2, 3 o 4, en particular 0, 1 o 2 radicales R^{C1}, donde R^{C1}, R^{C2} y Y' son como se definen en la presente y donde Y', si se encuentra presente, es preferentemente un enlace químico o O.

En formas de realización particulares de la invención, Cyc^1 se selecciona entre el grupo que consiste en heteromonociclos saturados de 4, 5, 6 o 7 miembros o un heterobiciclo saturado de 7, 8, 9 o 10 miembros, donde el heteromonociclo y el heterobiciclo tienen un átomo de nitrógeno u oxígeno como miembro del anillo y pueden tener otro heteroátomo o grupo heteroaromático como miembro del anillo, que se selecciona entre el grupo que consiste en O, S, S(=O), $S(=O)_2$ y N, donde el heteromonociclo saturado y el heterobiciclo saturado no están sustituidos o tienen 1, 2, 3, 4 o 5, en particular 1, 2, o 3 radicales R^{C1} o un radical Y'-R^{C2} y 0, 1, 2, 3 o 4, en particular 0, 1 o 2 radicales R^{C1}, donde R^{C1}, R^{C2} y Y' son como se definen en la presente y donde Y', si se encuentra presente, es preferentemente un enlace químico o O.

En formas de realización especiales de la invención, Cyc^1 se selecciona entre el grupo que consiste en heteromonociclos saturados de 4, 5, 6 o 7 miembros, donde el heteromonociclo tiene un átomo de nitrógeno u oxígeno como miembro del anillo y puede

tener otro heteroátomo o grupo heteroaromático como miembro del anillo, que se selecciona entre el grupo que consiste en O, S, S(=O), $S(=O)_2$ y N, donde el heteromonociclo saturado y el heterobiciclo saturado no están sustituidos o tienen 1, 2, o 3 radicales R^{C1}, donde R^{C1} es como se define en la presente.

En esta forma de realización particular y especial, Y^1 preferentemente se selecciona entre O, NH y un enlace químico, donde se prefiere particularmente cuando Y^1 es un enlace químico.

En esta forma de realización particular y especial Y^1-Cyc^1 por ejemplo se selecciona entre el grupo que consiste en 1-piperidinilo, 4,4-difluoro-1-piperidinilo, 4-piperidinilo, 1-metil-4-piperidinilo, 1-piperazinilo, 4-metil-1-piperazinilo, morfolin-4-ilo, 2-oxa-6-azaespiro-[3,4]octilo, 2,5-diazabiciclo[2,2,1]heptan-2-ilo, 3,8-diazabiciclo[3,2,1]octan-8-ilo, tiomorfolin-4-ilo, 1-oxotiomorfolin-4-ilo, N-(oxetan-3-il)amino, 1,1-dioxotiomorfolin-4-ilo y oxetan-3-ilamino y especialmente entre el grupo que consiste en 1-piperidinilo, 4,4-difluoro-1-piperidinilo, 4-piperidinilo, 1-metil-4-piperidinilo, 1-piperazinilo, 4-metil-1-piperazinilo, morfolin-4-ilo, tiomorfolin-4-ilo, 1-oxotiomorfolin-4-ilo, N-(oxetan-3-il)amino, 1,1-dioxotiomorfolin-4-ilo y oxetan-3-ilamino.

En otras formas de realización particulares de la invención, Cyc^1 es fenilo o un radical heteroaromático de 5 o 6 miembros, que tiene un heteroátomo seleccionado entre O, S y N como miembro del anillo y opcionalmente uno o dos heteroátomos adicionales como miembros del anillo, y que se selecciona en particular entre el grupo que consiste en piridilo, pirimidinilo, furilo, tienilo, pirrolilo, imidazolilo, pirazolilo, oxazolilo y tiazolilo, donde fenilo y el radical heteroaromático de 5 o 6 miembros no está sustituido o tiene, en forma independiente entre sí, 1, 2, 3, 4 o 5, en particular 1, 2, o 3 radicales R^{C1} o un radical Y'-R^{C2} y 0, 1, 2, 3 o 4, en particular 0, 1 o 2 radicales R^{C1}, donde R^{C1}, R^{C2} y Y' son como se definen en la presente y donde Y', si se encuentra presente, es preferentemente un enlace químico o O.

En formas de realización especiales de la invención, Cyc^1 se selecciona entre el grupo que consiste en fenilo o un hetarilo de 5 o 6 miembros, seleccionado entre piridilo, pirimidinilo, furilo, tienilo, pirrolilo, imidazolilo, pirazolilo, oxazolilo y tiazolilo, donde fenilo y el hetarilo de 5 o 6 miembros no están sustituidos o tienen 1, 2, 3, 4 o 5, en particular 1, 2, o 3 radicales R^{C1} o un radical Y'-R^{C2} y 0, 1, 2, 3 o 4, en particular 0, 1 o 2 radicales R^{C1}, donde R^{C1}, R^{C2} y Y' son como se definen en la presente y donde Y', si se encuentra presente, es preferentemente un enlace químico o O.

En particular Cyc^1 se selecciona entre el grupo que consiste en fenilo y hetarilo de 5 o 6 miembros seleccionado entre el grupo que consiste en piridilo, pirimidinilo, furilo, tienilo, pirrolilo, imidazolilo, pirazolilo, oxazolilo y tiazolilo, donde fenilo y hetarilo no están

sustituidos o tienen 1, 2 o 3 radicales R^{C1} que se seleccionan entre el grupo que consiste en flúor, cloro, CN, metilo, difluorometilo, trifluorometilo, metoxi y NH_2, o, si Cyc^1 es fenilo, dos radicales R^{C1} que están unidos a átomos de carbono adyacentes, junto con el anillo fenilo al cual están unidos, forman un radical heterocíclico bicíclico, que se selecciona entre 5- o 6-indolilo, 5- o 6-bencimidazolilo, 5- o 6-benzopirazolilo, 5- o 6-benzotriazolilo, 5- o 6-benzofuranilo, 2,3-dihidrobenzofuran-5-ilo, 2,3-dihidrobenzofuran-6-ilo, 1,3-dihidroindol-2-on-5-ilo, 1,3-dihidroindol-2-on-6-ilo, 5- o 6-quinolinilo, 5- o 6-isoquinolinilo, 5- o 6-quinazolinilo, 2-amino-5-quinazolinilo, y 2-amino-6-quinazolinilo. Entre estos, se da preferencia particular a los compuestos donde Y^1 es un enlace químico. Entre estos, se da preferencia particular a los compuestos donde Cyc^1 se selecciona entre el grupo que consiste en fenilo y hetarilo de 5 o 6 miembros seleccionado entre el grupo que consiste en piridilo, pirimidinilo, furilo, tienilo, pirrolilo, imidazolilo, pirazolilo, oxazolilo y tiazolilo, donde fenilo y hetarilo no están sustituidos o tienen 1, 2 o 3 radicales R^{C1} que se seleccionan entre el grupo que consiste en flúor, cloro, CN, metilo, difluorometilo, trifluorometilo, metoxi y NH_2.

Preferentemente, Cyc^2 y Cyc^3, en forma independiente entre sí, se seleccionan entre los siguientes grupos

(i) heteromonociclos saturados de 4, 5, 6, 7 u 8 miembros o un heterobiciclo saturado de 7, 8, 9 o 10 miembros, donde el heteromonociclo y el heterobiciclo tienen un átomo de nitrógeno u oxígeno como miembro del anillo y pueden tener otro heteroátomo o grupo heteroaromático como miembro del anillo, que se selecciona entre el grupo que consiste en O, S, S(=O), $S(=O)_2$ y N, donde el heteromonociclo saturado y el heterobiciclo saturado no están sustituidos o tienen 1, 2, 3, 4 o 5, en particular 1, 2, o 3 radicales R^{C1} o un radical $Y'\text{-}R^{C2}$ y 0, 1, 2, 3 o 4, en particular 0, 1 o 2 radicales R^{C1}, donde R^{C1}, R^{C2} y Y' son como se definen en la presente y donde Y', si se encuentra presente, es preferentemente un enlace químico o O; y

(ii) fenilo o un hetarilo monocíclico de 5 o 6 miembros, que tiene un heteroátomo seleccionado entre O, S y N como miembro del anillo y opcionalmente uno o dos heteroátomos adicionales como miembros del anillo, y que se selecciona en particular entre el grupo que consiste en piridilo, pirimidinilo, furilo, tienilo, pirrolilo, imidazolilo, pirazolilo, oxazolilo y tiazolilo, hetarilo bicíclico de 9 o 10 miembros que tiene un heteroátomo seleccionado entre O, S y N como miembro del anillo y opcionalmente uno o dos heteroátomos adicionales como miembros del anillo, y que se selecciona en particular entre el grupo que consiste en indolilo, quinolinilo, isoquinolinilo, quinazolinilo, bencimidazolilo, benzotriazolilo, benzopirazolilo y benzofurilo, donde fenilo y hetarilo no están sustituidos o tienen 1, 2, 3, 4 o 5, en particular 1, 2, o 3 radicales R^{C1} o un radical Y'-

R^{C2} y 0, 1, 2, 3 o 4, en particular 0, 1 o 2 radicales R^{C1}, donde R^{C1}, R^{C2} y Y' son como se definen en la presente y donde Y', si se encuentra presente, es preferentemente un enlace químico o O.

En este aspecto, R^{C1} preferentemente se selecciona entre el grupo que consiste en flúor, cloro, CN, metilo, difluorometilo, trifluorometilo, metoxi y NH_2, o, si Cyc^2 o Cyc^3 son fenilo, dos radicales R^{C1} que están unidos a átomos de carbono adyacentes, junto con el anillo fenilo al cual están unidos, forman un radical heterocíclico bicíclico, que se selecciona entre 5- o 6-indolilo, 5- o 6-bencimidazolilo, 5- o 6-benzopirazolilo, 5- o 6-benzotriazolilo, 5- o 6-benzofuranilo, 2,3-dihidrobenzofuran-5-ilo, 2,3-dihidrobenzofuran-6-ilo, 1,3-dihidroindol-2-on-5-ilo, 1,3-dihidroindol-2-on-6-ilo, 5- o 6-quinolinilo, 5- o 6-isoquinolinilo, 5- o 6-quinazolinilo, 2-amino-5-quinazolinilo, y 2-amino-6-quinazolinilo.

En este aspecto, R^{C2} preferentemente se selecciona entre el grupo que consiste en fenilo, C_3-C_6-cicloalquilo, opcionalmente sustituido con 1, 2, o 3 grupos metilo, C_3-C_6-cicloalquilo fluorado, y radicales heteromonocíclicos saturados de 5 o 6 miembros, con 1, 2 o 3 heteroátomos como miembros del anillo, que se seleccionan entre O, S y N, donde fenilo y el radical heteromonocíclico saturado no están sustituidos o tienen 1, 2 o 3 radicales R^{C3}, que se seleccionan preferentemente entre flúor, cloro, CN, metilo, difluorometilo, trifluorometilo, metoxi y NH_2.

En particular, Cyc^2 y Cyc^3, en forma independiente entre sí, se seleccionan entre los siguientes grupos

(i) heteromonociclos saturados de 4, 5, 6 o 7 miembros, donde el heteromonociclo tiene un átomo de nitrógeno u oxígeno como miembro del anillo y puede tener otro heteroátomo o grupo heteroaromático como miembro del anillo, que se selecciona entre el grupo que consiste en O, S, S(=O), $S(=O)_2$ y N, donde el heteromonociclo saturado y el heterobiciclo saturado no están sustituidos o tienen 1, 2, o 3 radicales R^{C1}, donde R^{C1} es como se define en la presente; y

(ii) fenilo o un hetarilo de 5 o 6 miembros, seleccionado entre piridilo, pirimidinilo, furilo, tienilo, pirrolilo, imidazolilo, pirazolilo, oxazolilo y tiazolilo, donde fenilo y el hetarilo de 5 o 6 miembros no están sustituidos o tienen 1, 2, 3, 4 o 5, en particular 1, 2, o 3 radicales R^{C1} o un radical Y'-R^{C2} y 0, 1, 2, 3 o 4, en particular 0, 1 o 2 radicales R^{C1}, donde R^{C1}, R^{C2} y Y' son como se definen en la presente y donde Y', si se encuentra presente, es preferentemente un enlace químico o O.

En formas de realización particulares de la invención, Cyc^2 y Cyc^3, en forma independiente entre sí, se seleccionan entre el grupo que consiste en heteromonociclos saturados de 4, 5, 6 o 7 miembros o un heterobiciclo saturado de 7, 8, 9 o 10 miembros, donde el heteromonociclo y el heterobiciclo tienen un átomo de nitrógeno u oxígeno como

miembro del anillo y pueden tener otro heteroátomo o grupo heteroaromático como miembro del anillo, que se selecciona entre el grupo que consiste en O, S, S(=O), $S(=O)_2$ y N, donde el heteromonociclo saturado y el heterobiciclo saturado no están sustituidos o tienen 1, 2, 3, 4 o 5, en particular 1, 2, o 3 radicales R^{C1} o un radical Y'-R^{C2} y 0, 1, 2, 3 o 4, en particular 0, 1 o 2 radicales R^{C1}, donde R^{C1}, R^{C2} y Y' son como se definen en la presente y donde Y', si se encuentra presente, es preferentemente un enlace químico o O.

En formas de realización especiales de la invención, Cyc^2 y Cyc^3, en forma independiente entre sí, se seleccionan entre el grupo que consiste en heteromonociclos saturados de 4, 5, 6 o 7 miembros, donde el heteromonociclo tiene un átomo de nitrógeno u oxígeno como miembro del anillo y puede tener otro heteroátomo o grupo heteroaromático como miembro del anillo, que se selecciona entre el grupo que consiste en O, S, S(=O), $S(=O)_2$ y N, donde el heteromonociclo saturado y el heterobiciclo saturado no están sustituidos o tienen 1, 2, o 3 radicales R^{C1}, donde R^{C1} es como se define en la presente.

En estas formas de realización particulares especiales Y^2 y Y^3 preferentemente se seleccionan en forma independiente entre sí entre O, NH y un enlace químico, donde se prefiere particularmente cuando Y^2 y Y^3 es un enlace químico.

En estas formas de realización particulares especiales Cyc^2 y Cyc^3, en forma independiente entre sí, se seleccionan por ejemplo entre el grupo que consiste en 1-piperidinilo, 4,4-difluoro-1-piperidinilo, 4-piperidinilo, 1-metil-4-piperidinilo, 1-piperazinilo, 4-metil-1-piperazinilo, morfolin-4-ilo, 2-oxa-6-azaespiro-[3,4]octilo, 2,5-diazabiciclo[2,2,1]heptan-2-ilo, 3,8-diazabiciclo[3,2,1]octan-8-ilo, tiomorfolin-4-ilo, 1-oxotiomorfolin-4-ilo, N-(oxetan-3-il)amino, 1,1-dioxotiomorfolin-4-ilo y oxetan-3-ilamino y especialmente entre el grupo que consiste en 1-piperidinilo, 4,4-difluoro-1-piperidinilo, 4-piperidinilo, 1-metil-4-piperidinilo, 1-piperazinilo, 4-metil-1-piperazinilo, morfolin-4-ilo, tiomorfolin-4-ilo, 1-oxotiomorfolin-4-ilo, N-(oxetan-3-il)amino, 1,1-dioxotiomorfolin-4-ilo y oxetan-3-ilamino.

En otras formas de realización particulares de la invención, Y^2-Cyc^2 y Y^3-Cyc^3 son, en forma independiente entre sí, fenilo o un radical heteroaromático de 5 o 6 miembros, que tiene un heteroátomo seleccionado entre O, S y N como miembro del anillo y opcionalmente uno o dos heteroátomos adicionales como miembros del anillo, y que se selecciona en particular entre el grupo que consiste en piridilo, pirimidinilo, furilo, tienilo, pirrolilo, imidazolilo, pirazolilo, oxazolilo y tiazolilo, donde fenilo y el radical heteroaromático de 5 o 6 miembros no está sustituido o tiene, en forma independiente entre sí, 1, 2, 3, 4 o 5, en particular 1, 2, o 3 radicales R^{C1} o un radical Y'-R^{C2} y 0, 1, 2, 3 o 4, en particular 0, 1 o 2 radicales R^{C1}, donde R^{C1}, R^{C2} y Y' son como se definen en la

presente y donde Y', si se encuentra presente, es preferentemente un enlace químico o O.

En formas de realización especiales de la invención, Y^2-Cyc^2 y Y^3-Cyc^3, en forma independiente entre sí, se seleccionan entre el grupo que consiste en fenilo o un hetarilo de 5 o 6 miembros, seleccionado entre piridilo, pirimidinilo, furilo, tienilo, pirrolilo, imidazolilo, pirazolilo, oxazolilo y tiazolilo, donde fenilo y el hetarilo de 5 o 6 miembros no están sustituidos o tienen 1, 2, 3, 4 o 5, en particular 1, 2, o 3 radicales R^{C1} o un radical Y'-R^{C2} y 0, 1, 2, 3 o 4, en particular 0, 1 o 2 radicales R^{C1}, donde R^{C1}, R^{C2} y Y' son como se definen en la presente y donde Y', si se encuentra presente, es preferentemente un enlace químico o O.

En particular Y^2-Cyc^2 y Y^3-Cyc^3, en forma independiente entre sí, se seleccionan entre el grupo que consiste en fenilo y hetarilo de 5 o 6 miembros seleccionado entre el grupo que consiste en piridilo, pirimidinilo, furilo, tienilo, pirrolilo, imidazolilo, pirazolilo, oxazolilo y tiazolilo, donde fenilo y hetarilo no están sustituidos o tienen 1, 2 o 3 radicales R^{C1} que se seleccionan entre el grupo que consiste en flúor, cloro, CN, metilo, difluorometilo, trifluorometilo, metoxi y NH_2, o, si uno de Y^2-Cyc^2 y Y^3-Cyc^3 o son ambos fenilo, dos radicales R^{C1} que están unidos a átomos de carbono adyacentes, junto con el anillo fenilo al cual están unidos, forman un radical heterocíclico bicíclico, que se selecciona entre 5- o 6-indolilo, 5- o 6-bencimidazolilo, 5- o 6-benzopirazolilo, 5- o 6-benzotriazolilo, 5- o 6-benzofuranilo, 2,3-dihidrobenzofuran-5-ilo, 2,3-dihidrobenzofuran-6-ilo, 1,3-dihidroindol-2-on-5-ilo, 1,3-dihidroindol-2-on-6-ilo, 5- o 6-quinolinilo, 5- o 6-isoquinolinilo, 5- o 6-quinazolinilo, 2-amino-5-quinazolinilo, y 2-amino-6-quinazolinilo. Entre estos, se da preferencia particular a los compuestos donde Y^2-Cyc^2 y Y^3-Cyc^3, en forma independiente entre sí, se seleccionan entre el grupo que consiste en fenilo y hetarilo de 5 o 6 miembros seleccionado entre el grupo que consiste en piridilo, pirimidinilo, furilo, tienilo, pirrolilo, imidazolilo, pirazolilo, oxazolilo y tiazolilo, donde fenilo y hetarilo no están sustituidos o tienen 1, 2 o 3 radicales R^{C1} que se seleccionan entre el grupo que consiste en flúor, cloro, CN, metilo, difluorometilo, trifluorometilo, metoxi y NH_2.

En relación a Cyc^1, Cyc^2 y Cyc^3, y en particular en relación a las formas de realización particulares o especiales mencionadas de Cyc^1, Cyc^2 y Cyc^3, R^{C1} preferentemente se selecciona entre el grupo que consiste en flúor, cloro, CN, metilo, difluorometilo, trifluorometilo, metoxi y NH_2.

En relación a Cyc^1, Cyc^2 y Cyc^3, y en particular en relación a las formas de realización particulares o especiales mencionadas de Cyc^1, Cyc^2 y Cyc^3, R^{C2} preferentemente se selecciona entre el grupo que consiste en fenilo, C_3-C_6-cicloalquilo, opcionalmente sustituido con 1, 2, o 3 grupos metilo, C_3-C_6-cicloalquilo fluorado, y radicales heteromonocíclicos saturados de 5 o 6 miembros, con 1, 2 o 3 heteroátomos

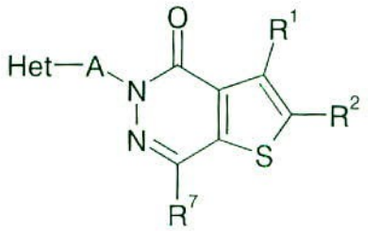
como miembros del anillo, que se seleccionan entre O, S y N, donde fenilo y el radical heteromonocíclico saturado no están sustituidos o tienen 1, 2 o 3 radicales R^{C3}, que se seleccionan preferentemente entre flúor, cloro, CN, metilo, difluorometilo, trifluorometilo, metoxi y NH_2.

En forma independiente de las formas de realización que se han mencionado, R^2 preferentemente se selecciona entre el grupo que consiste en hidrógeno, flúor, C_1-C_4-alquilo, C_1-C_2-fluoroalquilo, C_1-C_4-alcoxi, C_1-C_2-fluoroalcoxi, ciclopropilo, opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 grupos metilo, y ciclopropilo fluorado.

En forma independiente de las formas de realización que se han mencionado, R^2 es en particular hidrógeno.

En forma independiente de las formas de realización que se han mencionado, Q es en particular oxígeno.

Ciertas formas de realización particulares de la invención hacen referencia a los compuestos de las siguientes fórmulas I-1 y I-2:



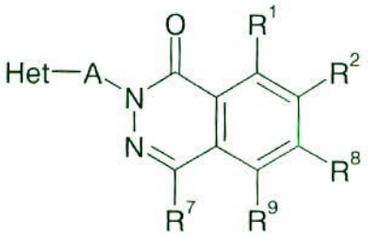
(I-1)



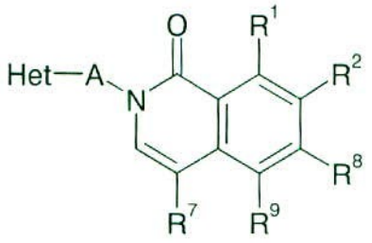
(I-2)

donde Het, A, R^1, R^2 y R^7 son como se definen en la presente y en las reivindicaciones.

Otras formas de realización particulares de la invención hacen referencia a los compuestos de las siguientes fórmulas I-3 y I-4:



(I-3)



(I-4)

donde Het, A, R^1, R^2, R^7, R^8 y R^9 son como se definen en la presente y en las reivindicaciones.

Otras formas de realización particulares de la invención hacen referencia a los compuestos de las siguientes fórmulas I-5 y I-6:



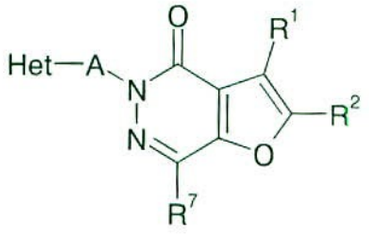
(I-5)



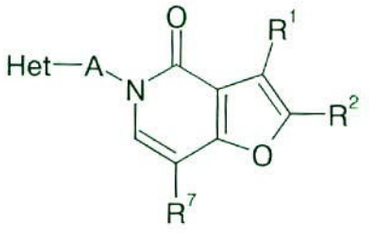
(I-6)

donde Het, A, R^1, R^2, R^7 y R^8 son como se definen en la presente y en las reivindicaciones.

Las formas de realización particulares de la invención se relacionan con los compuestos de las siguientes fórmulas I-7 y I-8:



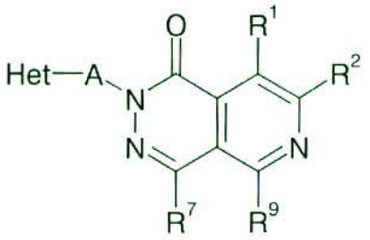
(I-7)



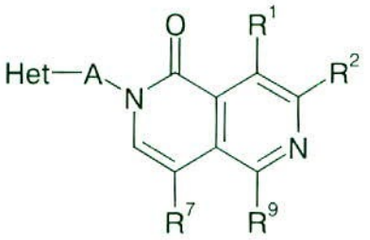
(I-8)

donde Het, A, R^1, R^2 y R^7 son como se han definido en la presente y en las reivindicaciones.

Otras formas de realización particulares de la invención se relacionan con los compuestos de las siguientes fórmulas I-9 y I-10:



(I-9)



(I-10)

donde Het, A, R^1, R^2, R^7 y R^9 son como se han definido en la presente y en las reivindicaciones.

En una forma de realización particular de la invención, A en la fórmula I es A^1, A^2, A^3 o A^4.

En una forma de realización particular de la invención, A en la fórmula I, y de manera similar en las fórmulas I-1, I-2, I-3, I-4, I-5, I-6, I-7, I-8, I-9 y I-10, es un radical bivalente A^1. Se da preferencia a los compuestos de la fórmula I, y de manera similar a los compuestos de las fórmulas I-1, I-2, I-3, I-4, I-5, I-6, I-7, I-8, I-9 y I-10, donde R^3, R^4 se seleccionan entre hidrógeno y flúor y en particular a aquellos compuestos, donde R^3 y R^4 son ambos hidrógeno. Se da preferencia a los compuestos de la fórmula I, donde R^5 y R^6, en forma independiente entre sí, se seleccionan entre el grupo que consiste en hidrógeno, flúor y metilo, y en particular a aquellos compuestos, donde R^5 y R^6 son ambos hidrógeno.

En otra forma de realización particular de la invención, A en la fórmula I, y de manera similar en las fórmulas I-1, I-2, I-3, I-4, I-5, I-6, I-7, I-8, I-9 y I-10, es un radical bivalente A^2.

En otra forma de realización particular de la invención, A en la fórmula I, y de manera similar en las fórmulas I-1, I-2, I-3, I-4, I-5, I-6, I-7, I-8, I-9 y I-10, es un radical bivalente A^3. Se da preferencia a los compuestos de la fórmula I, y de manera similar a los compuestos de las fórmulas I-1, I-2, I-3, I-4, I-5, I-6, I-7, I-8, I-9 y I-10, donde R^4, R^5 se seleccionan entre hidrógeno y flúor. En particular, R^4 y R^5 son ambos hidrógeno.

En otra forma de realización particular de la invención, A en la fórmula I, y de

manera similar en las fórmulas I-1, I-2, I-3, I-4, I-5, I-6, I-7, I-8, I-9 y I-10, es un radical bivalente A^4. Se da preferencia a los compuestos de la fórmula I, y de manera similar a los compuestos de las fórmulas I-1, I-2, I-3, I-4, I-5, I-6, I-7, I-8, I-9 y I-10, donde R^4, R^5 se seleccionan entre hidrógeno y flúor y en particular a aquellos compuestos, donde R^4 y R^5 son ambos hidrógeno. En el radical bivalente A^4 la porción A' es preferentemente $CR^{3b}R^{3c}$, donde R^{3b} y R^{3c} se seleccionan en forma independiente entre sí entre el grupo que consiste en hidrógeno, flúor y metilo o juntos forman CH_2CH_2 y donde R^{3b} y R^{3c} se seleccionan en forma independiente entre sí en particular entre el grupo que consiste en hidrógeno y flúor. Se da preferencia particular a los compuestos de la fórmula I, y de manera similar a los compuestos de las fórmulas I-1, I-2, I-3, I-4, I-5, I-6, I-7, I-8, I-9 y I-10, donde A es un radical bivalente A^4, donde la porción A' es $CR^{3b}R^{3c}$, donde R^{3b} y R^{3c} son como se definen en la presente y donde R^{3b} y R^{3c} son en particular, en forma independiente entre sí, seleccionado entre el grupo que consiste en hidrógeno, flúor y metilo o juntos forman CH_2CH_2 y especialmente donde R^{3b} y R^{3c} son ambos hidrógeno o flúor.

En otra forma de realización particular de la invención, A en la fórmula I y de manera similar en las fórmulas I-1, I-2, I-3, I-4, I-5, I-6, I-7, I-8, I-9 y I-10 es un radical bivalente A^4, donde A' es O.

En otra forma de realización particular de la invención, A en la fórmula I, y de manera similar en las fórmulas I-1, I-2, I-3, I-4, I-5, I-6, I-7, I-8, I-9 y I-10, es un radical bivalente A^4, donde A' es NR^{3a} donde R^{3a} es como se define precedentemente en particular hidrógeno o C_1-C_4-alquilo.

En otra forma de realización particular, A en la fórmula I, y de manera similar en las fórmulas I-1, I-2, I-3, I-4, I-5, I-6, I-7, I-8, I-9 y I-10, es un radical bivalente A^4, donde A' es linear C_2-C_3-alcandiilo, donde una de las porciones CH_2 de C_2-C_3-alcandiilo puede reemplazarse por oxígeno o NR^{3a}, y donde 1, 2, 3, o 4 de los átomos de hidrógeno de C_2-C_3-alcandiilo puede reemplazarse por un radical R^{3d}. R^{3d} preferentemente se selecciona entre halógeno y C_1-C_4-alquilo.

En otra forma de realización particular de la invención, A en la fórmula I, y de la misma manera en las fórmulas I-1, I-2, I-3, I-4, I-5, I-6, I-7, I-8, I-9 y I-10 es un radical bivalente A^5. Se da preferencia a los compuestos de la fórmula I, y de la misma manera a los compuestos de las fórmulas I-1, I-2, I-3, I-4, I-5, I-6, I-7, I-8, I-9 y I-10, donde R^4, R^5 se seleccionan entre hidrógeno y metilo y en particular a aquellos compuestos donde R^4 y R^5 son ambos hidrógeno. Se da preferencia a los compuestos de la fórmula I, donde R^{3e} y R^{3f} se seleccionan, en forma independiente entre sí, entre el grupo que consiste en hidrógeno y metilo, y en particular a aquellos compuestos donde R^{3e} y R^{3f} son ambos hidrógeno.

Una forma de realización particularmente preferida de la invención se relaciona con los compuestos de fórmula I-A, descritos a continuación, con los N-óxidos, las prodrogas, los hidratos y los tautómeros de los mismos y con las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos:



(I-1.A)

donde Het, R^1, R^2, R^5, R^6 y R^7 son como se definen en la presente y en las reivindicaciones.

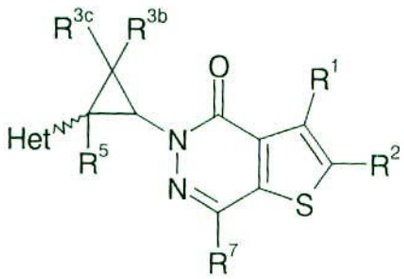
Otra forma de realización particularmente preferida de la invención se relaciona con los compuestos de fórmula I-2.A, descritos a continuación, con los N-óxidos, las prodrogas, los hidratos y los tautómeros de los mismos y con las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos:



(I-2.A)

donde Het, R^1, R^2, R^5, R^6 y R^7 son como se definen en la presente y en las reivindicaciones.

Otra forma de realización particularmente preferida de la invención se relaciona con los compuestos de fórmula I-1.B, descritos a continuación, con los N-óxidos, las prodrogas, los hidratos y los tautómeros de los mismos y con las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos:

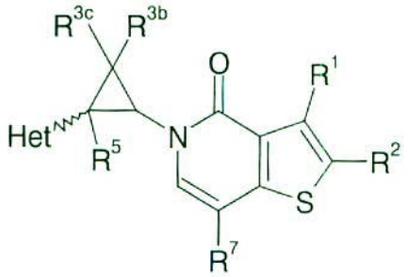


(I-1.B)

donde Het, R^1, R^2, R^{3b}, R^{3c}, R^5 y R^7 son como se definen en la presente y en las reivindicaciones y donde R^5 es en particular hidrógeno.

Otra forma de realización particularmente preferida de la invención se relaciona con

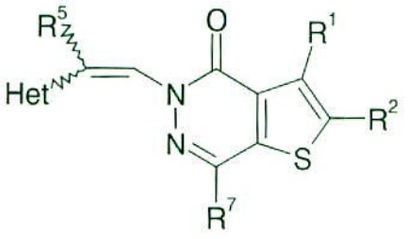
los compuestos de fórmula I-2.B, descritos a continuación, con los N-óxidos, las prodrogas, los hidratos y los tautómeros de los mismos y con las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos:



(I-2.B)

donde Het, R^1, R^2, R^{3b}, R^{3c}, R^5 y R^7 son como se definen en la presente y en las reivindicaciones y donde R^5 es en particular hidrógeno. En las fórmulas I-1.B y I-2.B, las variables R^{3b} y R^{3c} se seleccionan en forma independiente entre sí en particular entre el grupo que consiste en hidrógeno, flúor y metilo o juntos forman CH_2CH_2. Se da preferencia particular a los compuestos de las fórmulas I-1.B y I-2.B, donde R^{3b} y R^{3c} son ambos hidrógeno o flúor.

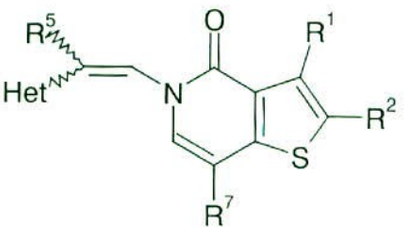
Otra forma de realización particularmente preferida de la invención se relaciona con los compuestos de fórmula I-1.C, descritos a continuación, con los N-óxidos, las prodrogas, los hidratos y los tautómeros de los mismos y con las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos:



(I-1.C)

donde Het, R^1, R^2, R^5 y R^7 son como se definen en la presente y en las reivindicaciones y donde R^5 es en particular hidrógeno.

Otra forma de realización particularmente preferida de la invención se relaciona con los compuestos de fórmula I-2.C, descritos a continuación, con los N-óxidos, las prodrogas, los hidratos y los tautómeros de los mismos y con las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos:



(I-2.C)

donde Het, R^1, R^2, R^5 y R^7 son como se definen en la presente y en las reivindicaciones y donde R^5 es en particular hidrógeno.

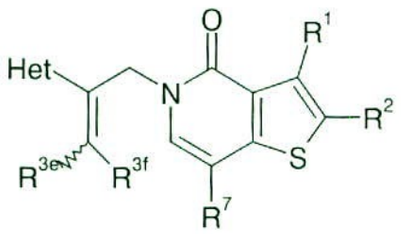
Una forma de realización particular preferida de la invención se relaciona con los compuestos de la fórmula I-1.D, que se describe a continuación, con los N-óxidos, las prodrogas, los hidratos y los tautómeros de los mismos y con las sales farmacéuticamente adecuadas de los mismos:



(I-1.D)

donde Het, R^1, R^2, R^{3e}, R^{3f} y R^7 son como se han definido en la presente y en las reivindicaciones y donde R^{3e} y R^{3f} en particular son ambos hidrógeno.

Otra forma de realización particular preferida de la invención se relaciona con los compuestos de la fórmula I-2.D, que se describe a continuación, con los N-óxidos, las prodrogas, los hidratos y los tautómeros de los mismos y con las sales farmacéuticamente adecuadas de los mismos:



(I-2.D)

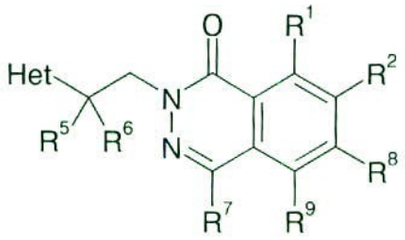
donde Het, R^1, R^2, R^{3e}, R^{3f} y R^7 son como se han definido en la presente y en las reivindicaciones y donde R^{3e} y R^{3f} en particular son ambos hidrógeno.

Ciertas formas de realización particulares de la invención se relacionan con los compuestos de las fórmulas I-1, I-2, I-1.A, I-2.A, I-1.B, I-2.B, I-1.C, I-2.C, I-1.D, y I-2.D que se han descrito, con los N-óxidos, las prodrogas, los hidratos y los tautómeros de los mismos y con las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, donde R^1 es un radical Y^1-Cyc^1 y R^7 es como se define precedentemente y en particular se selecciona entre el grupo que consiste en hidrógeno, flúor, C_1-C_4-alquilo, C_1-C_2-fluoroalquilo, C_1-C_4-alcoxi, C_1-C_2-fluoroalcoxi, ciclopropilo, opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 grupos metilo, ciclopropilo fluorado y Y^2-Cyc^2, especialmente entre el grupo que consiste en hidrógeno y Y^2-Cyc^2.

Otras formas de realización particulares de la invención se relacionan con los compuestos de las fórmulas I-1, I-2, I-1.A, I-2.A, I-1.B, I-2.B, I-1.C, I-2.C, I-1.D, y I-2.D,

que se han descrito, con los N-óxidos, las prodrogas, los hidratos y los tautómeros de los mismos y con las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, donde R^1 se selecciona entre el grupo que consiste en hidrógeno, flúor, C_1-C_4-alquilo, C_1-C_2-fluoroalquilo, C_1-C_4-alcoxi, C_1-C_2-fluoroalcoxi, ciclopropilo, opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 grupos metilo y ciclopropilo fluorado y R^7 es una porción Y^2-Cyc^2. En estas formas de realización R^1 es en particular hidrógeno.

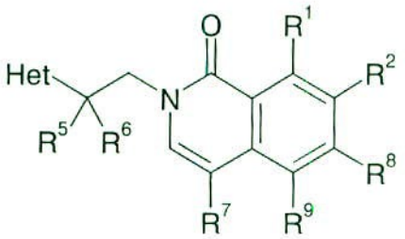
Orta forma de realización particularmente preferida de la invención se relaciona con los compuestos de fórmula I-3.A, descritos a continuación, con los N-óxidos, las prodrogas, los hidratos y los tautómeros de los mismos y con las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos:



(I-3.A)

donde Het, R^1, R^2, R^5, R^6, R^7, R^8 y R^9 son como se definen en la presente y en las reivindicaciones.

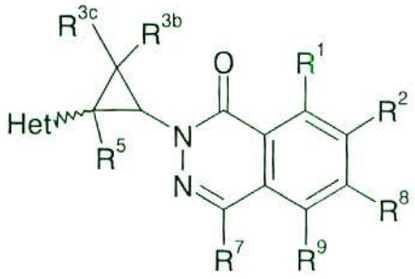
Otra forma de realización particularmente preferida de la invención se relaciona con los compuestos de fórmula I-4.A, descritos a continuación, con los N-óxidos, las prodrogas, los hidratos y los tautómeros de los mismos y con las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos:



(I-4.A)

donde Het, R^1, R^2, R^5, R^6, R^7, R^8 y R^9 son como se definen en la presente y en las reivindicaciones.

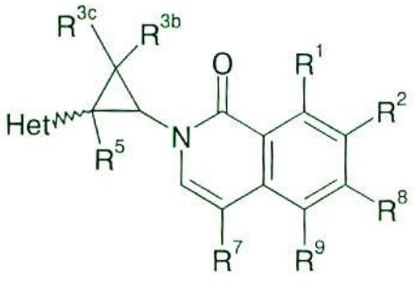
Otra forma de realización particularmente preferida de la invención se relaciona con los compuestos de fórmula I-3.B, descritos a continuación, con los N-óxidos, las prodrogas, los hidratos y los tautómeros de los mismos y con las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos:



(I-3.B)

donde Het, R^1, R^2, R^{3b}, R^{3c}, R^7, R^8 y R^9 son como se definen en la presente y en las reivindicaciones y donde R^5 es en particular hidrógeno.

Otra forma de realización particularmente preferida de la invención se relaciona con los compuestos de fórmula I-4.B, descritos a continuación, con los N-óxidos, las prodrogas, los hidratos y los tautómeros de los mismos y con las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos:

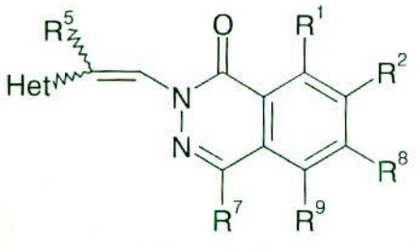


(I-4.B)

donde Het, R^1, R^2, R^{3b}, R^{3c}, R^7, R^8 y R^9 son como se definen en la presente y en las reivindicaciones y donde R^5 es en particular hidrógeno.

En las fórmulas I-3.B y I-4.B, las variables R^{3b} y R^{3c} se seleccionan en forma independiente entre sí en particular entre el grupo que consiste en hidrógeno, flúor y metilo o juntos forman CH_2CH_2. Se da preferencia particular a los compuestos de las fórmulas I-3.B y I-4.B, donde R^{3b} y R^{3c} son ambos hidrógeno o flúor.

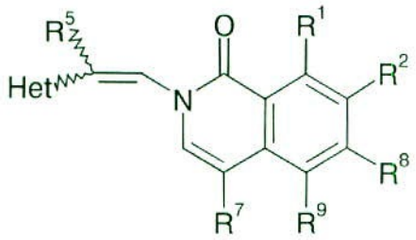
Otra forma de realización particularmente preferida de la invención se relaciona con los compuestos de fórmula I-3.C, descritos a continuación, con los N-óxidos, las prodrogas, los hidratos y los tautómeros de los mismos y con las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos:



(I-3.C)

donde Het, R^1, R^2, R^5, R^7, R^8 y R^9 son como se definen en la presente y en las reivindicaciones y donde R^5 es en particular hidrógeno.

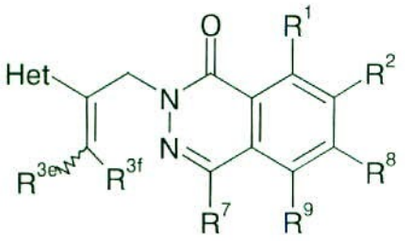
Otra forma de realización particularmente preferida de la invención se relaciona con los compuestos de fórmula I-4.C, descritos a continuación, con los N-óxidos, las prodrogas, los hidratos y los tautómeros de los mismos y con las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos:



(I-4.C)

donde Het, R^1, R^2, R^5, R^7, R^8 y R^9 son como se definen en la presente y en las reivindicaciones y donde R^5 es en particular hidrógeno.

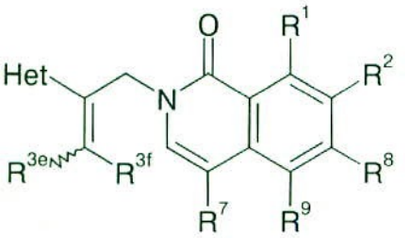
Otra forma de realización particular preferida de la invención se relaciona con los compuestos de la fórmula I-3.D, que se describe a continuación, con los N-óxidos, las prodrogas, los hidratos y los tautómeros de los mismos y con las sales farmacéuticamente adecuadas de los mismos:



(I-3.D)

donde Het, R^1, R^2, R^{3e}, R^{3f}, R^7, R^8 y R^9 son como se han definido en la presente y en las reivindicaciones y donde R^{3e} y R^{3f} en particular son ambos hidrógeno.

Otra forma de realización particular preferida de la invención se relaciona con los compuestos de la fórmula I-4.D, que se describe a continuación, con los N-óxidos, las prodrogas, los hidratos y los tautómeros de los mismos y con las sales farmacéuticamente adecuadas de los mismos:



(I-4.D)

donde Het, R^1, R^2, R^{3e}, R^{3f}, R^7, R^8 y R^9 son como se han definido en la presente y en las reivindicaciones y donde R^{3e} y R^{3f} en particular son ambos hidrógeno.

Ciertas formas de realización particulares de la invención se relacionan con los

compuestos de las fórmulas I-3, I-4, I-3.A, I-4.A, I-3.B, I-4.B, I-3.C, I-3.D, I-4.C, y I-4.D, que se han descrito, con los N-óxidos, las prodrogas, los hidratos y los tautómeros de los mismos y con las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, donde R^1 es un radical Y^1-Cyc^1 y R^7, R^8 y R^9 son como se definen precedentemente y donde R^7 se selecciona en particular entre el grupo que consiste en hidrógeno, flúor, C_1-C_4-alquilo, C_1-C_2-fluoroalquilo, C_1-C_4-alcoxi, C_1-C_2-fluoroalcoxi, ciclopropilo, opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 grupos metilo, ciclopropilo fluorado y Y^2-Cyc^2, especialmente entre el grupo que consiste en hidrógeno y Y^2-Cyc^2 y donde R^9 se selecciona en particular entre el grupo que consiste en hidrógeno, flúor, C_1-C_4-alquilo, C_1-C_2-fluoroalquilo, C_1-C_4-alcoxi, C_1-C_2-fluoroalcoxi, ciclopropilo, opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 grupos metilo, ciclopropilo fluorado y Y^3-Cyc^3, especialmente entre el grupo que consiste en hidrógeno y Y^3-Cyc^3, con la salvedad de que ninguno o solamente uno de R^7 y R^9 es una porción Y^3-Cyc^3, o Y^3-Cyc^3, respectivamente. R^7 y R^9 son en particular hidrógeno.

Otras formas de realización particulares de la invención se relacionan con los compuestos de las fórmulas I-3, I-4, I-3.A, I-4.A, I-3.B, I-4.B, I-3.C, I-4.C, I-3.D y I-4.D, que se han descrito, con los N-óxidos, las prodrogas, los hidratos y los tautómeros de los mismos y con las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, donde R^1 se selecciona entre el grupo que consiste en hidrógeno, flúor, C_1-C_4-alquilo, C_1-C_2-fluoroalquilo, C_1-C_4-alcoxi, C_1-C_2-fluoroalcoxi, ciclopropilo, opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 grupos metilo y ciclopropilo fluorado y donde R^7 y R^9 se seleccionan, en forma independiente entre sí, entre el grupo que consiste en hidrógeno, flúor, C_1-C_4-alquilo, C_1-C_2-fluoroalquilo, C_1-C_4-alcoxi, C_1-C_2-fluoroalcoxi, ciclopropilo, opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 grupos metilo, ciclopropilo fluorado y Y^2-Cyc^2 o Y^3-Cyc^3, respectivamente, con la salvedad de que R^7 es Y^2-Cyc^2 o R^9 es Y^3-Cyc^3. En estas formas de realización R^1 es en particular hidrógeno. En estas formas de realización el radical R^7 o R^9, que es distinto de Y^2-Cyc^2 o Y^3-Cyc^3, respectivamente, es en particular hidrógeno.

Orta forma de realización particularmente preferida de la invención se relaciona con los compuestos de fórmula I-5.A, descritos a continuación, con los N-óxidos, las prodrogas, los hidratos y los tautómeros de los mismos y con las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos:



(I-5.A)

donde Het, R^1, R^2, R^5, R^6, R^7 y R^8 son como se definen en la presente y en las reivindicaciones.

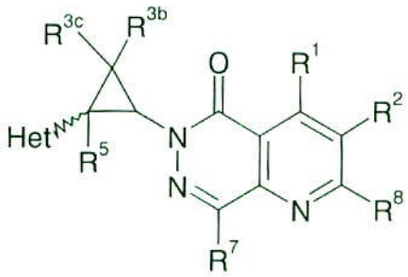
Otra forma de realización particularmente preferida de la invención se relaciona con los compuestos de fórmula I-6.A, descritos a continuación, con los N-óxidos, las prodrogas, los hidratos y los tautómeros de los mismos y con las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos:



(I-6.A)

donde Het, R^1, R^2, R^5, R^6, R^7 y R^8 son como se definen en la presente y en las reivindicaciones.

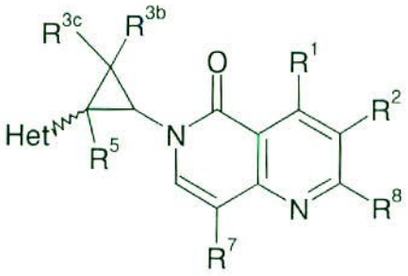
Orta forma de realización particularmente preferida de la invención se relaciona con los compuestos de fórmula I-5.B, descritos a continuación, con los N-óxidos, las prodrogas, los hidratos y los tautómeros de los mismos y con las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos:



(I-5.B)

donde Het, R^1, R^2, R^{3b}, R^{3c}, R^5, R^7 y R^8 son como se definen en la presente y en las reivindicaciones y donde R^5 es en particular hidrógeno.

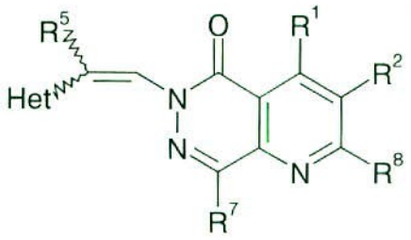
Orta forma de realización particularmente preferida de la invención se relaciona con los compuestos de fórmula I-6.B, descritos a continuación, con los N-óxidos, las prodrogas, los hidratos y los tautómeros de los mismos y con las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos:



(I-6.B)

donde Het, R^1, R^2, R^{3a}, R^{3b}, R^5, R^7 y R^8 son como se definen en la presente y en las reivindicaciones y donde R^5 es en particular hidrógeno. En las fórmulas I-5.B y I-6.B, las variables R^{3b} y R^{3c} se seleccionan en forma independiente entre sí en particular entre el grupo que consiste en hidrógeno, flúor y metilo o juntos forman CH_2CH_2. Se da preferencia particular a los compuestos de las fórmulas I-5.B y I-6.B, donde R^{3b} y R^{3c} son ambos hidrógeno o flúor.

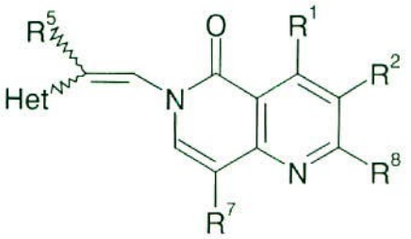
Orta forma de realización particularmente preferida de la invención se relaciona con los compuestos de fórmula I-5.C, descritos a continuación, con los N-óxidos, las prodrogas, los hidratos y los tautómeros de los mismos y con las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos:



(I-5.C)

donde Het, R^1, R^2, R^5, R^7 y R^8 son como se definen en la presente y en las reivindicaciones y donde R^5 es en particular hidrógeno.

Orta forma de realización particularmente preferida de la invención se relaciona con los compuestos de fórmula I-6.C, descritos a continuación, con los N-óxidos, las prodrogas, los hidratos y los tautómeros de los mismos y con las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos:



(I-6.C)

donde Het, R^1, R^2, R^5, R^7 y R^8 son como se definen en la presente y en las reivindicaciones y donde R^5 es en particular hidrógeno.

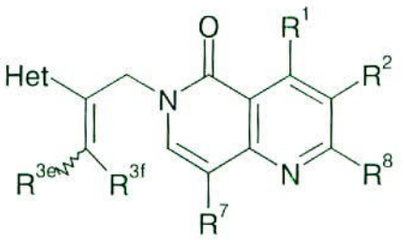
Otra forma de realización particular preferida de la invención se relaciona con los compuestos de la fórmula I-5.D, que se describe a continuación, con los N-óxidos, las prodrogas, los hidratos y los tautómeros de los mismos y con las sales farmacéuticamente adecuadas de los mismos:



(I-5.D)

donde Het, R^1, R^2, R^{3e}, R^{3f}, R^7, R^8 y R^9 son como se han definido en la presente y en las reivindicaciones y en particular, R^{3e} y R^{3f} son ambos hidrógeno.

Otra forma de realización particular preferida de la invención se relaciona con los compuestos de la fórmula I-6.D, que se describe a continuación, con los N-óxidos, las prodrogas, los hidratos y los tautómeros de los mismos y con las sales farmacéuticamente adecuadas de los mismos:



(I-6.D)

donde Het, R^1, R^2, R^{3e}, R^{3f}, R^7, R^8 y R^9 son como se han definido en la presente y en las reivindicaciones y en particular, R^{3e} y R^{3f} son ambos hidrógeno.

Ciertas formas de realización particulares de la invención se relacionan con los compuestos de las fórmulas I-5, I-6, I-5.A, I-6.A, I-5.B, I-6.B, I-5.C, I-6.C, I-5.D y I-6.D, que se han descrito, con los N-óxidos, las prodrogas, los hidratos y los tautómeros de los mismos y con las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, donde R^1 es un radical Y^1-Cyc^1 y R^7 es como se define precedentemente y en particular se selecciona entre el grupo que consiste en hidrógeno, flúor, C_1-C_4-alquilo, C_1-C_2-fluoroalquilo, C_1-C_4-alcoxi, C_1-C_2-fluoroalcoxi, ciclopropilo, opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 grupos metilo, ciclopropilo fluorado y Y^2-Cyc^2, especialmente entre el grupo que consiste en hidrógeno y Y^2-Cyc^2.

Otras formas de realización particulares de la invención se relacionan con los compuestos de las fórmulas I-5, I-6, I-5.A, I-6.A, I-5.B, I-6.B, I-5.C, I-6.C, I-5.D, y I-6.D, que se han descrito, con los N-óxidos, las prodrogas, los hidratos y los tautómeros de los mismos y con las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, donde R^1 se selecciona entre el grupo que consiste en hidrógeno, flúor, C_1-C_4-alquilo, C_1-C_2-fluoroalquilo, C_1-C_4-alcoxi, C_1-C_2-fluoroalcoxi, ciclopropilo, opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 grupos metilo y ciclopropilo fluorado y R^7 es una porción Y^2-Cyc^2. En estas formas de realización R^1 es en particular hidrógeno.

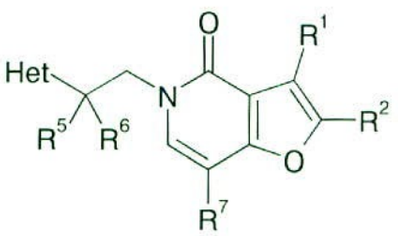
Una forma de realización preferida particular de la invención se relaciona con los compuestos de fórmula I-7.A, descritos a continuación, con los N-óxidos, las prodrogas, los hidratos y los tautómeros de los mismos y con las sales farmacéuticamente adecuadas de los mismos:



(I-7.A)

donde Het, R^1, R^2, R^5, R^6 y R^7 son como se definen en la presente y en las reivindicaciones.

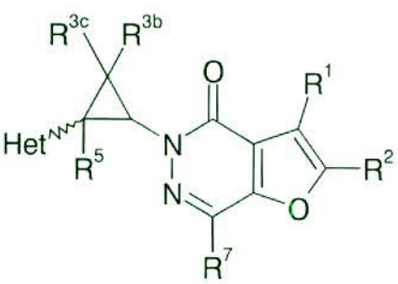
Otra forma de realización preferida particular de la invención se relaciona con los compuestos de fórmula I-8.A, descritos a continuación, con los N-óxidos, las prodrogas, los hidratos y los tautómeros de los mismos y con las sales farmacéuticamente adecuadas de los mismos:



(I-8.A)

donde Het, R^1, R^2, R^5, R^6 y R^7 son como se definen en la presente y en las reivindicaciones.

Otra forma de realización preferida particular de la invención se relaciona con los compuestos de fórmula I-7.B, descritos a continuación, con los N-óxidos, las prodrogas, los hidratos y los tautómeros de los mismos y con las sales farmacéuticamente adecuadas de los mismos:

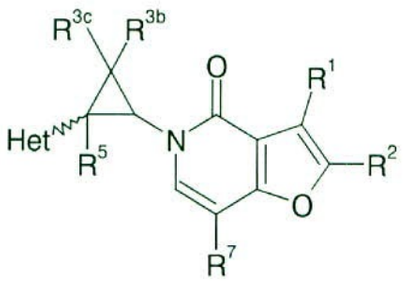


(I-7.B)

donde Het, R^1, R^2, R^{3b}, R^{3c}, R^5 y R^7 son como se definen en la presente y en las reivindicaciones y donde R^5 es en particular hidrógeno.

Otra forma de realización preferida particular de la invención se relaciona con los

compuestos de fórmula I-8.B, descritos a continuación, con los N-óxidos, las prodrogas, los hidratos y los tautómeros de los mismos y con las sales farmacéuticamente adecuadas de los mismos:

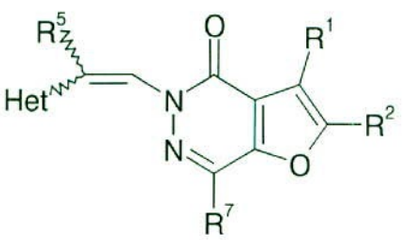


(I-8.B)

donde Het, R^1, R^2, R^{3b}, R^{3c}, R^5 y R^7 son como se definen en la presente y en las reivindicaciones y donde R^5 es en particular hidrógeno.

En las fórmulas I-7.B y I-8.B, las variables R^{3b} y R^{3c} en particular se seleccionan en forma independiente entre sí entre el grupo que consiste en hidrógeno, flúor y metilo o juntos forman CH_2CH_2. Se da preferencia particular a los compuestos de las fórmulas I-7.B y I-8.B, donde R^{3b} y R^{3c} son ambos hidrógeno o flúor.

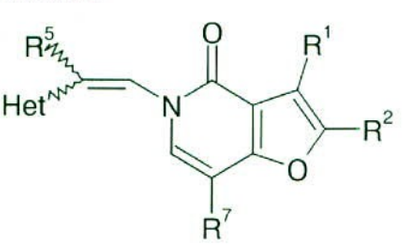
Otra forma de realización preferida particular de la invención se relaciona con los compuestos de fórmula I-7.C, descritos a continuación, con los N-óxidos, las prodrogas, los hidratos y los tautómeros de los mismos y con las sales farmacéuticamente adecuadas de los mismos:



(I-7.C)

donde Het, R^1, R^2, R^5 y R^7 son como se definen en la presente y en las reivindicaciones y donde R^5 es en particular hidrógeno.

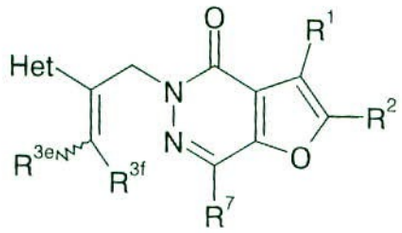
Otra forma de realización preferida particular de la invención se relaciona con los compuestos de fórmula I-8.C, descritos a continuación, con los N-óxidos, las prodrogas, los hidratos y los tautómeros de los mismos y con las sales farmacéuticamente adecuadas de los mismos:



(I-8.C)

donde Het, R^1, R^2, R^5 y R^7 son como se definen en la presente y en las reivindicaciones y donde R^5 es en particular hidrógeno.

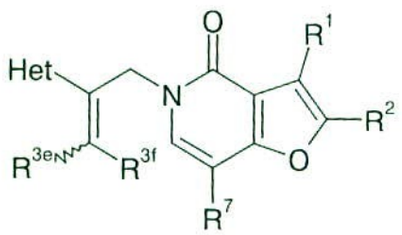
Una forma de realización preferida particular de la invención se relaciona con los compuestos de fórmula I-7.D, descritos a continuación, con los N-óxidos, las prodrogas, los hidratos y los tautómeros de los mismos y con las sales farmacéuticamente adecuadas de los mismos:



(I-7.D)

donde Het, R^1, R^2, R^{3f}, R^{3e} y R^7 son como se definen en la presente y en las reivindicaciones donde R^{3e} y R^{3f} son ambos en particular hidrógeno.

Otra forma de realización preferida particular de la invención se relaciona con los compuestos de fórmula I-8.D, descritos a continuación, con los N-óxidos, las prodrogas, los hidratos y los tautómeros de los mismos y con las sales farmacéuticamente adecuadas de los mismos:



(I-8.D)

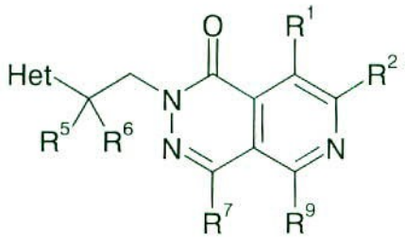
donde Het, R^1, R^2, R^{3f}, R^{3e} y R^7 son como se definen en la presente y en las reivindicaciones donde R^{3e} y R^{3f} son ambos en particular hidrógeno.

Las formas de realización particulares de la invención se relacionan con los compuestos de las fórmulas I-7, I-8, I-7.A, I-8.A, I-7.B, I-8.B, I-7.C, I-8.C, I-7.D, y I-8.D que se han descrito, con los N-óxidos, las prodrogas, los hidratos y los tautómeros de los mismos y con las sales farmacéuticamente adecuadas de los mismos, donde R^1 es un radical Y^1-Cyc^1 y R^7 es como se define precedentemente y en particular se selecciona entre el grupo que consiste en hidrógeno, flúor, C_1-C_4-alquilo, C_1-C_2-fluoroalquilo, C_1-C_4-alcoxi, C_1-C_2-fluoroalcoxi, ciclopropilo, opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 grupos metilo, ciclopropilo fluorado y Y^2-Cyc2. especialmente entre el grupo que consiste en hidrógeno y Y^2-Cyc^2.

Otras formas de realización particulares de la invención se relacionan con los compuestos de las fórmulas I-7, I-8, I-7.A, I-8.A, I-7.B, I-8.B, I-7.C, I-8.C, I-7.D y I-8.D, que

se han descrito, con los N-óxidos, las prodrogas, los hidratos y los tautómeros de los mismos y con las sales farmacéuticamente adecuadas de los mismos, donde R^1 se selecciona entre el grupo que consiste en hidrógeno, flúor, C_1-C_4-alquilo, C_1-C_2-fluoroalquilo, C_1-C_4-alcoxi, C_1-C_2-fluoroalcoxi, ciclopropilo, opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 grupos metilo y ciclopropilo fluorado y R^7 es una unidad Y^2-Cyc^2. En estas realizaciones R^1 es en particular hidrógeno.

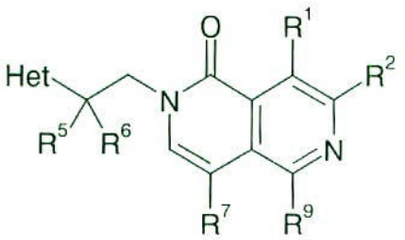
Otra forma de realización preferida particular de la invención se relaciona con los compuestos de fórmula I-9.A, descritos a continuación, con los N-óxidos, las prodrogas, los hidratos y los tautómeros de los mismos y con las sales farmacéuticamente adecuadas de los mismos:



(I-9.A)

donde Het, R^1, R^2, R^5, R^6, R^7 y R^9 son como se definen en la presente y en las reivindicaciones.

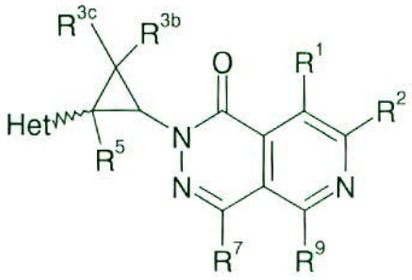
Otra forma de realización preferida particular de la invención se relaciona con los compuestos de fórmula I-10.A, descritos a continuación, con los N-óxidos, las prodrogas, los hidratos y los tautómeros de los mismos y con las sales farmacéuticamente adecuadas de los mismos:



(I-10.A)

donde Het, R^1, R^2, R^5, R^6, R^7, y R^9 son como se definen en la presente y en las reivindicaciones.

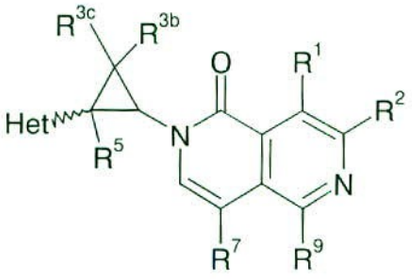
Otra forma de realización preferida particular de la invención se relaciona con los compuestos de fórmula I-9.B, descritos a continuación, con los N-óxidos, las prodrogas, los hidratos y los tautómeros de los mismos y con las sales farmacéuticamente adecuadas de los mismos:



(I-9.B)

donde Het, R^1, R^2, R^{3b}, R^{3c}, R^7, y R^9 son como se definen en la presente y en las reivindicaciones y donde R^5 es en particular hidrógeno.

Otra forma de realización preferida particular de la invención se relaciona con los compuestos de fórmula I-10.B, descritos a continuación, con los N-óxidos, las prodrogas, los hidratos y los tautómeros de los mismos y con las sales farmacéuticamente adecuadas de los mismos:

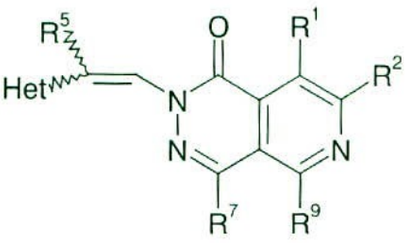


(I-10.B)

donde Het, R^1, R^2, R^{3b}, R^{3c}, R^7, y R^9 son como se definen en la presente y en las reivindicaciones y donde R^5 es en particular hidrógeno.

En las fórmulas I-9.B y I-10.B, las variables R^{3b} y R^{3c} en particular se seleccionan en forma independiente entre sí entre el grupo que consiste en hidrógeno, flúor y metilo o juntos forman CH_2CH_2. Se da preferencia particular a los compuestos de las fórmulas I-3.B y I-4.B, donde ambos R^{3b} y R^{3c} son hidrógeno o flúor.

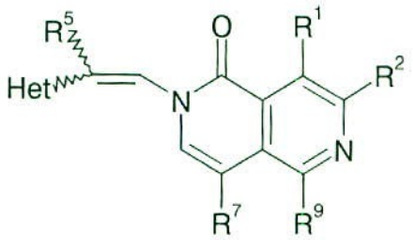
Otra forma de realización preferida particular de la invención se relaciona con los compuestos de fórmula I-9.C, descritos a continuación, con los N-óxidos, las prodrogas, los hidratos y los tautómeros de los mismos y con las sales farmacéuticamente adecuadas de los mismos:



(I-9.C)

donde Het, R^1, R^2, R^5, R^7, y R^9 son como se definen en la presente y en las reivindicaciones y donde R^5 es en particular hidrógeno.

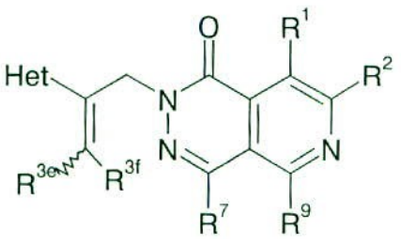
Otra forma de realización preferida particular de la invención se relaciona con los compuestos de fórmula I-10.C, descritos a continuación, con los N-óxidos, las prodrogas, los hidratos y los tautómeros de los mismos y con las sales farmacéuticamente adecuadas de los mismos:



(I-10.C)

donde Het, R^1, R^2, R^5, R^7, y R^9 son como se definen en la presente y en las reivindicaciones y donde R^5 es en particular hidrógeno.

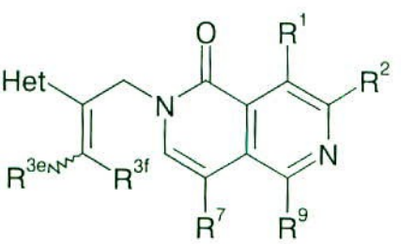
Otra forma de realización preferida particular de la invención se relaciona con los compuestos de fórmula I-9.D, descritos a continuación, con los N-óxidos, las prodrogas, los hidratos y los tautómeros de los mismos y con las sales farmacéuticamente adecuadas de los mismos:



(I-9.D)

donde Het, R^1, R^2, R^{3e}, R^{3f}, R^7, y R^9 son como se definen en la presente y en las reivindicaciones y donde R^{3e} y R^{3f} son en particular ambos hidrógeno.

Otra forma de realización preferida particular de la invención se relaciona con los compuestos de fórmula I-10.D, descritos a continuación, con los N-óxidos, las prodrogas, los hidratos y los tautómeros de los mismos y con las sales farmacéuticamente adecuadas de los mismos:



(I-10.D)

donde Het, R^1, R^2, R^{3e}, R^{3f}, R^7, y R^9 son como se definen en la presente y en las reivindicaciones y donde R^{3e} y R^{3f} son en particular ambos hidrógeno.

Las formas de realización particulares de la invención se relacionan con los

compuestos de las fórmulas I-9, I-10, I-9.A, I-10.A, I-9.B, I-10.B, I-9.C, I-10.C, I-9.D y I-10.D, que se han descrito, con los N-óxidos, las prodrogas, los hidratos y los tautómeros de los mismos y con las sales farmacéuticamente adecuadas de los mismos, donde R^1 es un radical Y^1-Cyc^1 y R^7, y R^9 son como se definen precedentemente y donde R^7 es en particular se selecciona entre el grupo que consiste en hidrógeno, flúor, C_1-C_4-alquilo, C_1-C_2-fluoroalquilo, C_1-C_4-alcoxi, C_1-C_2-fluoroalcoxi, ciclopropilo, opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 grupos metilo, ciclopropilo fluorado y Y^2-Cyc2. especialmente entre el grupo que consiste en hidrógeno y Y^2-Cyc^2 y donde R^9 es en particular se selecciona entre el grupo que consiste en hidrógeno, flúor, C_1-C_4-alquilo, C_1-C_2-fluoroalquilo, C_1-C_4-alcoxi, C_1-C_2-fluoroalcoxi, ciclopropilo, opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 grupos metilo, ciclopropilo fluorado y Y^3-Cyc^3, especialmente entre el grupo que consiste en hidrógeno y Y^3-Cyc^3, siempre que ninguno o solamente uno de R^7 y R^9 es una unidad Y^3-Cyc^3, o Y^3-Cyc^3, respectivamente. R^7 y R^9 son en particular hidrógeno.

Otras formas de realización particulares de la invención se relacionan con los compuestos de las fórmulas I-9, I-10, I-9.A, I-10.A, I-9.B, I-10.B, I-9.C, I-10.C, I-9.D y I-10.D, que se han descrito, con los N-óxidos, las prodrogas, los hidratos y los tautómeros de los mismos y con las sales farmacéuticamente adecuadas de los mismos, donde R^1 se selecciona entre el grupo que consiste en hidrógeno, flúor, C_1-C_4-alquilo, C_1-C_2-fluoroalquilo, C_1-C_4-alcoxi, C_1-C_2-fluoroalcoxi, ciclopropilo, opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 grupos metilo y ciclopropilo fluorado y donde R^7 y R^9 se seleccionan, en forma independiente entre sí, entre el grupo que consiste en hidrógeno, flúor, C_1-C_4-alquilo, C_1-C_2-fluoroalquilo, C_1-C_4-alcoxi, C_1-C_2-fluoroalcoxi, ciclopropilo, opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 grupos metilo, ciclopropilo fluorado y Y^2-Cyc^2 o Y^3-Cyc^3, respectivamente, siempre que R^7 es Y^2-Cyc^2 o R^9 es Y^3-Cyc^3. En estas realizaciones R^1 es en particular hidrógeno. En estas realizaciones el radical R^7 o R^9, que es distinto de Y^2-Cyc^2 o Y^3-Cyc^3 , respectivamente, es en particular hidrógeno.

En las fórmulas I-1, I-2, I-3, I-4, I-5, I-6, I-7, I-8, I-9, I-10, I-1.A, I-1.B, I-2.A, I-2.B, I-1.C, I-2.C, I-1.D, I-2.D, I-3.A, I-4.A, I-3.B, I-4.B, I-3.C, I-4.C, I-3.D, I-4.D, I-5.A, I-6.A, I-5.B, I-6.B, I-5.C, I-6.C, I-5.D, I-6.D, I-7.A, I-8.A, I-7.B, I-8.B, I-7.C, I-8.C, I-7.D, I-8.D, I-9.A, I-10.B, I-9.A, I-10.B, I-9.C, I-10.C, I-9.D y I-10.D, R^2 preferentemente se selecciona entre el grupo que consiste en hidrógeno, flúor, C_1-C_4-alquilo, C_1-C_2-fluoroalquilo, C_1-C_4-alcoxi, C_1-C_2-fluoroalcoxi, ciclopropilo, opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 grupos metilo, y ciclopropilo fluorado. R^2 es en particular hidrógeno.

Se da preferencia a los compuestos de las fórmulas I-1, I-2, I-3, I-4, I-5, I-6, I-7, I-8, I-9, I-10, I-1.A, I-1.B, I-2.A, I-2.B, I-1.C, I-2.C, I-3.A, I-4.A, I-3.B, I-4.B, I-3.C, I-4.C, I-5.A, I-6.A, I-5.B, I-6.B, I-5.C, I-6.C, I-7.A, I-8.A, I-7.B, I-8.B, I-7.C, I-8.C, I-9.A, I-10.A, I-9.B, I-

10.B, I-9.C y I-10.C,, donde R^{3b}, R^{3c}, R^5 y R^6, si se encuentran presentes, en forma independiente entre sí, se seleccionan entre el grupo que consiste en hidrógeno, flúor y metilo, y en particular a aquellos compuestos, donde R^5 y R^6 son ambos hidrógeno.

En las fórmulas I-3, I-4, I-5, I-6, I-3.A, I-4.A, I-3.B, I-4.B, I-3.C, I-4.C, I-3.D, I-4.D, I-5.A, I-6.A, I-5.B, I-6.B, I-5.C, I-6.C, I-5.D, I-6.D,, R^8 es en particular hidrógeno.

En relación a las fórmulas I-1, I-2, I-3, I-4, I-5, I-6, I-7, I-8, I-9, I-10; I-1.A, I-1.B, I-2.A, I-2.B, I-1.C, I-2.C, I-1.D, I-2.D, I-3.A, I-4.A, I-3.B, I-4.B, I-3.C, I-4.C, I-3.D, I-4.D, I-5.A, I-6.A, I-5.B, I-6.B, I-5.C, I-6.C, I-5.D, I-6.D, I-7.A, I-8.A, I-7.B, I-8.B, I-7.C, I-8.C, I-7.D, I-8.D, I-9.A, I-10.A, I-9.B, I-10.B, I-9.C, I-10.C, I-9.D y I-10.D,, la variable Het es como se define precedentemente y preferentemente se selecciona entre el grupo que consiste en hetarilo monocíclico de 6 miembros unido por C, que tiene 1 o 2 átomos de nitrógeno como miembros del anillo, y hetarilo bicíclico fusionado unido por C, que tiene 1 o 2 átomos de nitrógeno como miembros del anillo y opcionalmente un heteroátomo adicional seleccionado entre O, S y N como miembro del anillo, donde hetarilo monocíclico y hetarilo bicíclico pueden no estar sustituidos o pueden tener 1, 2, 3 o 4 sustituyentes R^x, en particular 0, 1 o 2 sustituyentes R^x. En este aspecto, R^x preferentemente se selecciona entre halógeno, C_1-C_4-alquilo, C_1-C_2-fluoroalquilo, C_1-C_4-alcoxi, C_1-C_2-fluoralcoxi, fenilo, C_3-C_6-cicloalquilo, opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 grupos metilo, y C_3-C_6-cicloalquilo fluorado. En este aspecto, R^x se selecciona en particular entre flúor, cloro, metilo, fluorometilo, difluorometilo, trifluorometilo, metoxi, fluorometoxi, difluorometoxi, trifluorometoxi, fenilo, ciclopropilo, opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 grupos metilo, y ciclopropilo fluorado.

En las fórmulas I-1, I-2, I-3, I-4, I-5, I-6, I-7, I-8, I-9, I-10, I-1.A, I-1.B, I-2.A, I-2.B, I-1.C, I-2.C, I-1.D, I-2.D, I-3.A, I-4.A, I-3.B, I-4.B, I-3.C, I-4.C, I-3.D, I-4.D, I-5.A, I-6.A, I-5.B, I-6.B, I-5.C, I-6.C, I-5.D, I-6.D, I-7.A, I-8.A, I-7.B, I-8.B, I-7.C, I-8.C, I-7.D, I-8.D, I-9.A, I-10.B, I-9.A, I-10.B, I-9.C, I-10.C, I-9.D y I-10.D, Het se selecciona en particular entre el grupo que consiste en hetarilo bicíclico fusionado, que tiene 1 o 2 átomos de nitrógeno como miembros del anillo y opcionalmente un heteroátomo adicional seleccionado entre O, S y N como miembro del anillo y que puede no estar sustituido o puede tener 1, 2, 3 o 4 sustituyentes R^x, en particular 0, 1 o 2 sustituyentes R^x. En este aspecto, R^x preferentemente se selecciona entre halógeno, C_1-C_4-alquilo, C_1-C_2-fluoroalquilo, C_1-C_4-alcoxi, C_1-C_2-fluoralcoxi, C_3-C_6-cicloalquilo, opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 grupos metilo, y C_3-C_6-cicloalquilo fluorado. En este aspecto, R^x se selecciona en particular entre flúor, cloro, metilo, fluorometilo, difluorometilo, trifluorometilo, metoxi, fluorometoxi, difluorometoxi, trifluorometoxi, ciclopropilo, opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 grupos metilo, y ciclopropilo fluorado.

En otras formas de realización particulares de las fórmulas I-1, I-2, I-3, I-4, I-5, I-6, I-7, I-8, I-9, I-10, I-1.A, I-1.B, I-2.A, I-2.B, I-1.C, I-2.C, I-1.D, I-2.D, I-3.A, I-4.A, I-3.B, I-4.B, I-3.C, I-4.C, I-3.D, I-4.D, I-5.A, I-6.A, I-5.B, I-6.B, I-5.C, I-6.C, I-5.D, I-6.D, I-7.A, I-8.A, I-7.B, I-8.B, I-7.C, I-8.C, I-7.D, I-8.D, I-9.A, I-10.A, I-9.B, I-10.B, I-9.C, I-10.C, I-9.D y I-10.D, Het se selecciona entre hetarilo monocíclico de 6 miembros, que puede no estar sustituido o puede tener 1, 2, 3 o 4 sustituyentes R^x, en particular 0, 1 o 2 sustituyentes R^x. En este aspecto, R^x preferentemente se selecciona entre halógeno, C_1-C_4-alquilo, C_1-C_2-fluoroalquilo, C_1-C_4-alcoxi, C_1-C_2-fluoralcoxi, fenilo, C_3-C_6-cicloalquilo, opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 grupos metilo, y C_3-C_6-cicloalquilo fluorado. En este aspecto, R^x se selecciona en particular entre flúor, cloro, metilo, fluorometilo, difluorometilo, trifluorometilo, metoxi, fluorometoxi, difluorometoxi, trifluorometoxi, ciclopropilo, opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 grupos metilo, y ciclopropilo fluorado o un R^x también puede ser fenilo.

Se da preferencia particular a aquellos compuestos de I-1, I-2, I-3, I-4, I-5, I-6I-7, I-8, I-9, I-10, I-1.A, I-1.B, I-2.A, I-2.B, I-1.C, I-2.C, I-1.D, I-2.D, I-3.A, I-4.A, I-3.B, I-4.B, I-3.C, I-4.C, I-3.D, I-4.D, I-5.A, I-6.A, I-5.B, I-6.B, I-5.C, I-6.C, I-5.D, I-6.D, I-7.A, I-8.A, I-7.B, I-8.B, I-7.C, I-8.C, I-7.D, I-8.D, I-9.A, I-10.A, I-9.B, I-10.B, I-9.C, I-10.C, I-9.D y I-10.D, a los N-óxidos, las prodrogas, los hidratos y los tautómeros de los mismos y a las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, donde el radical Het tiene al menos un nitrógeno de imino como miembro del anillo que se ubica en la posición adyacente al átomo de carbono que está unido al grupo CR^5. Entre estos, se da preferencia particular a aquellos donde el radical Het tiene al menos un nitrógeno de imino como miembro del anillo que se ubica en la posición adyacente al átomo de carbono unido al grupo CR^5 y que se selecciona entre el grupo que consiste en hetarilo monocíclico de 6 miembros unido por C, que tiene 1 o 2 átomos de nitrógeno como miembros del anillo, y hetarilo bicíclico fusionado unido por C, que tiene 1 o 2 átomos de nitrógeno como miembros del anillo y opcionalmente un heteroátomo adicional seleccionado entre O, S y N como miembro del anillo, donde hetarilo monocíclico y hetarilo bicíclico pueden no estar sustituidos o pueden tener 1, 2, 3 o 4 sustituyentes R^x, en particular 0, 1 o 2 sustituyentes R^x. En este aspecto, R^x preferentemente se selecciona entre halógeno, C_1-C_4-alquilo, C_1-C_2-fluoroalquilo, C_1-C_4-alcoxi, C_1-C_2-fluoralcoxi, fenilo, C_3-C_6-cicloalquilo, opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 grupos metilo, y C_3-C_6-cicloalquilo fluorado. En este aspecto, R^x se selecciona en particular entre flúor, cloro, metilo, fluorometilo, difluorometilo, trifluorometilo, metoxi, fluorometoxi, difluorometoxi, trifluorometoxi, fenilo, ciclopropilo, opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 grupos metilo, y ciclopropilo fluorado.

Los ejemplos particulares de Het en las fórmulas I-1, I-2, I-3, I-4, I-5, I-6, I-7, I-8, I-9,

I-10, I-1.A, I-1.B, I-2.A, I-2.B, I-1.C, I-2.C, I-1.D, I-2.D, I-3.A, I-4.A, I-3.B, I-4.B, I-3.C, I-4.C, I-3.D, I-4.D, I-5.A, I-6.A, I-5.B, I-6.B, I-5.C, I-6.C, I-5.D, I-6.D, I-7.A, I-8.A, I-7.B, I-8.B, I-7.C, I-8.C, I-7.D, I-8.D, I-9.A, I-10.A, I-9.B, I-10.B, I-9.C, I-10.C, I-9.D y I-10.D se seleccionan entre el grupo que consiste en 2-benzofurilo, 2-piridilo, 2-pirimidinilo, 4-pirimidinilo, 2-pirazinilo, 3-piridazinilo, 2-quinolinilo, 3-isoquinolinilo, 2-quinazolinilo, 2-quinoxalinilo, 1,5-naftiridin-2-ilo, 1,8-naftiridin-2-ilo, benzotiazol-1-ilo, benzoxazol-1-ilo, bencimidazol-2-ilo, 1-metilbencimidazol-2-ilo, imidazo[1,2-a]piridin-2-ilo, tieno[3,2-b]piridin-5-ilo, imidazo-[2,1-b]-tiazol-6-ilo y 1,2,4-triazolo[1,5-a]piridin-2-ilo, donde los radicales mencionados no están sustituidos o pueden tener 1, 2 o 3 radicales R^x como se define precedentemente, que se seleccionan en particular entre el grupo que consiste en flúor, cloro, metilo, fluorometilo, difluorometilo, trifluorometilo, metoxi, fluorometoxi, difluorometoxi, trifluorometoxi, ciclopropilo, opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 grupos metilo, y ciclopropilo fluorado.

En una forma de realización particular de los compuestos de las fórmulas I-1, I-2, I-3, I-4, I-5, I-6, I-7, I-8, I-9, I-10, I-1.A, I-1.B, I-2.A, I-2.B, I-1.C, I-2.C, I-1.D, I-2.D, I-3.A, I-4.A, I-3.B, I-4.B, I-3.C, I-4.C, I-3.D, I-4.D, I-5.A, I-6.A, I-5.B, I-6.B, I-5.C, I-6.C, I-5.D, I-6.D, I-7.A, I-8.A, I-7.B, I-8.B, I-7.C, I-8.C, I-7.D, I-8.D, I-9.A, I-10.A, I-9.B, I-10.B, I-9.C, I-10.C, I-9.D y I-10.D, Het tiene al menos un nitrógeno de imino como miembro del anillo que se ubica en la posición adyacente al átomo de carbono unido al grupo CR^5 y Het se selecciona entre el grupo que consiste en hetarilo bicíclico fusionado, que tiene 1 o 2 átomos de nitrógeno como miembros del anillo y opcionalmente un heteroátomo adicional seleccionado entre O, S y N como miembro del anillo, donde hetarilo bicíclico puede no estar sustituido o puede tener 1, 2, 3 o 4 sustituyentes R^x, en particular 0, 1 o 2 sustituyentes R^x. En este aspecto, R^x preferentemente se selecciona entre halógeno, C_1-C_4-alquilo, C_1-C_2-fluoroalquilo, C_1-C_4-alcoxi, C_1-C_2-fluoralcoxi, C_3-C_6-cicloalquilo, opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 grupos metilo, y C_3-C_6-cicloalquilo fluorado. En este aspecto, R^x se selecciona en particular entre flúor, cloro, metilo, fluorometilo, difluorometilo, trifluorometilo, metoxi, fluorometoxi, difluorometoxi, trifluorometoxi, ciclopropilo, opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 grupos metilo, y ciclopropilo fluorado. Los ejemplos particulares de Het de esta forma de realización son 2-quinolinilo, 3-isoquinolinilo, 2-quinazolinilo, 2-quinoxalinilo, 1,5-naftiridin-2-ilo, 1,8-naftiridin-2-ilo, benzotiazol-1-ilo, benzoxazol-1-ilo, bencimidazol-2-ilo, 1-metilbencimidazol-2-ilo, imidazo[1,2-a]piridin-2-ilo, tieno[3,2-b]piridin-5-ilo, imidazo-[2,1-b]-tiazol-6-ilo y 1,2,4-triazolo[1,5-a]piridin-2-ilo, donde los radicales mencionados no están sustituidos o pueden tener 1, 2 o 3 radicales R^x como se define precedentemente, que se seleccionan en particular entre el grupo que consiste en flúor, cloro, metilo, fluorometilo, difluorometilo, trifluorometilo, metoxi, fluorometoxi, difluorometoxi, trifluorometoxi, ciclopropilo,

opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 grupos metilo, y ciclopropilo fluorado.

Se da preferencia particular a los compuestos donde Het en las fórmulas I-1, I-2, I-3, I-4, I-5, I-6, I-7, I-8, I-9, I-10, I-1.A, I-1.B, I-2.A, I-2.B, I-1.C, I-2.C, I-1.D, I-2.D, I-3.A, I-4.A, I-3.B, I-4.B, I-3.C, I-4.C, I-3.D, I-4.D, I-5.A, I-6.A, I-5.B, I-6.B, I-5.C, I-6.C, I-5.D, I-6.D, I-7.A, I-8.A, I-7.B, I-8.B, I-7.C, I-8.C, I-7.D, I-8.D, I-9.A, I-10.A, I-9.B, I-10.B, I-9.C, I-10.C, I-9.D y I-10.D se selecciona entre el grupo que consiste en 2-quinolinilo, 1,8-naftiridin-2-ilo, benzotiazol-1-ilo, benzoxazol-1-ilo, bencimidazol-2-ilo, 1-metilbencimidazol-2-ilo, imidazo[1,2-a]piridin-2-ilo, tieno[3,2-b]piridin-5-ilo, y en particular 2-quinolinilo o imidazo[1,2-a]piridin-2-ilo, donde estos radicales no están sustituidos o pueden tener 1, 2 o 3 radicales R^x como se define precedentemente, que se seleccionan en particular entre el grupo que consiste en flúor, cloro, metilo, fluorometilo, difluorometilo, trifluorometilo, metoxi, fluorometoxi, difluorometoxi, trifluorometoxi, ciclopropilo, opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 grupos metilo, y ciclopropilo fluorado.

En relación a las fórmulas I-1, I-2, I-3, I-4, I-5, I-6, I-7, I-8, I-9, I-10, I-1.A, I-1.B, I-2.A, I-2.B, I-1.C, I-2.C, I-1.D, I-2.D, I-3.A, I-4.A, I-3.B, I-4.B, I-3.C, I-4.C, I-3.D, I-4.D, I-5.A, I-6.A, I-5.B, I-6.B, I-5.C, I-6.C, I-5.D, I-6.D, I-7.A, I-8.A, I-7.B, I-8.B, I-7.C, I-8.C, I-7.D, I-8.D, I-9.A, I-10.A, I-9.B, I-10.B, I-9.C, I-10.C, I-9.D y I-10.D, las variables Y^1, Y^2, Cyc^1 y Cyc^2 son como se definen precedentemente y en particular tienen los significados preferidos.

En particular, Cyc^1, si se encuentra presente en las fórmulas I-1, I-2, I-3, I-4, I-5, I-6, I-7, I-8, I-9, I-10, I-1.A, I-1.B, I-2.A, I-2.B, I-1.C, I-2.C, I-1.D, I-2.D, I-3.A, I-4.A, I-3.B, I-4.B, I-3.C, I-4.C, I-3.D, I-4.D, I-5.A, I-6.A, I-5.B, I-6.B, I-5.C, I-6.C, I-5.D, I-6.D, I-7.A, I-8.A, I-7.B, I-8.B, I-7.C, I-8.C, I-7.D, I-8.D, I-9.A, I-10.A, I-9.B, I-10.B, I-9.C, I-10.C, I-9.D y I-10 D se selecciona entre los siguientes grupos

(i) heteromonociclos saturados de 4, 5, 6 o 7 miembros, donde el heteromonociclo tiene un átomo de nitrógeno u oxígeno como miembro del anillo y puede tener otro heteroátomo o grupo heteroaromático como miembro del anillo, que se selecciona entre el grupo que consiste en O, S, S(=O), $S(=O)_2$ y N, donde el heteromonociclo saturado y el heterobiciclo saturado no están sustituidos o tienen 1, 2, o 3 radicales R^{C1}, donde R^{C1} es como se define en la presente; y

(ii) fenilo o un hetarilo de 5 o 6 miembros, seleccionado entre piridilo, pirimidinilo, furilo, tienilo, pirrolilo, imidazolilo, pirazolilo, oxazolilo y tiazolilo, donde fenilo y el hetarilo de 5 o 6 miembros no están sustituidos o tienen 1, 2, 3, 4 o 5, en particular 1, 2, o 3 radicales R^{C1} o un radical Y'-R^{C2} y 0, 1, 2, 3 o 4, en particular 0, 1 o 2 radicales R^{C1}, donde R^{C1}, R^{C2} y Y' son como se definen en la presente y donde Y', si se encuentra presente, es preferentemente un enlace químico o O.

En formas de realización particulares de los compuestos de las fórmulas I-1, I-2, I-3,

I-4, I-5, I-6, I-7, I-8, I-9, I-10, I-1.A, I-1.B, I-2.A, I-2.B, I-1.C, I-2.C, I-1.D, I-2.D, I-3.A, I-4.A, I-3.B, I-4.B, I-3.C, I-4.C, I-3.D, I-4.D, I-5.A, I-6.A, I-5.B, I-6.B, I-5.C, I-6.C, I-5.D, I-6.D, I-7.A, I-8.A, I-7.B, I-8.B, I-7.C, I-8.C, I-7.D, I-8.D, I-9.A, I-10.A, I-9.B, I-10.B, I-9.C, I-10.C, I-9.D y I-10.D, Cyc^1, si se encuentra presente, se selecciona entre el grupo que consiste en heteromonociclos saturados de 4, 5, 6 o 7 miembros o un heterobiciclo saturado de 7, 8, 9 o 10 miembros, donde el heteromonociclo y el heterobiciclo tienen un átomo de nitrógeno u oxígeno como miembro del anillo y pueden tener otro heteroátomo o grupo heteroaromático como miembro del anillo, que se selecciona entre el grupo que consiste en O, S, S(=O), $S(=O)_2$ y N, donde el heteromonociclo saturado y el heterobiciclo saturado no están sustituidos o tienen 1, 2, 3, 4 o 5, en particular 1, 2, o 3 radicales R^{C1} o un radical Y^1-R^{C2} y 0, 1, 2, 3 o 4, en particular 0, 1 o 2 radicales R^{C1}, donde R^{C1}, R^{C2} y Y^1 son como se definen en la presente y donde Y^1, si se encuentra presente, es preferentemente un enlace químico o O.

En formas de realización especiales de los compuestos de las fórmulas I-1, I-2, I-3, I-4, I-5, I-6, I-7, I-8, I-9, I-10, I-1.A, I-1.B, I-2.A, I-2.B, I-1.C, I-2.C, I-1.D, I-2.D, I-3.A, I-4.A, I-3.B, I-4.B, I-3.C, I-4.C, I-3.D, I-4.D, I-5.A, I-6.A, I-5.B, I-6.B, I-5.C, I-6.C, I-5.D, I-6.D, I-7.A, I-8.A, I-7.B, I-8.B, I-7.C, I-8.C, I-7.D, I-8.D, I-9.A, I-10.A, I-9.B, I-10.B, I-9.C, I-10.C, I-9.D y I-10.D, Cyc^1, si se encuentra presente, se selecciona entre el grupo que consiste en heteromonociclos saturados de 4, 5, 6 o 7 miembros, donde el heteromonociclo tiene un átomo de nitrógeno u oxígeno como miembro del anillo y puede tener otro heteroátomo o grupo heteroaromático como miembro del anillo, que se selecciona entre el grupo que consiste en O, S, S(=O), $S(=O)_2$ y N, donde el heteromonociclo saturado y el heterobiciclo saturado no están sustituidos o tienen 1, 2, o 3 radicales R^{C1}, donde R^{C1} es como se define en la presente.

En estas formas de realización particulares y especiales de los compuestos de las fórmulas I-1, I-2, I-3, I-4, I-5, I-6, I-7, I-8, I-9, I-10, I-1.A, I-1.B, I-2.A, I-2.B, I-1.C, I-2.C, I-1.D, I-2.D, I-3.A, I-4.A, I-3.B, I-4.B, I-3.C, I-4.C, I-3.D, I-4.D, I-5.A, I-6.A, I-5.B, I-6.B, I-5.C, I-6.C, I-5.D, I-6.D, I-7.A, I-8.A, I-7.B, I-8.B, I-7.C, I-8.C, I-7.D, I-8.D, I-9.A, I-10.A, I-9.B, I-10.B, I-9.C, I-10.C, I-9.D y I-10.D, Y^1, si se encuentra presente, preferentemente se selecciona entre O, NH y un enlace químico, donde se prefiere particularmente cuando Y^1 es un enlace químico.

En estas formas de realización particulares y especiales de los compuestos de las fórmulas I-1, I-2, I-3, I-4, I-5, I-6, I-7, I-8, I-9, I-10, I-1.A, I-1.B, I-2.A, I-2.B, I-1.C, I-2.C, I-1.D, I-2.D, I-3.A, I-4.A, I-3.B, I-4.B, I-3.C, I-4.C, I-3.D, I-4.D, I-5.A, I-6.A, I-5.B, I-6.B, I-5.C, I-6.C, I-5.D, I-6.D, I-7.A, I-8.A, I-7.B, I-8.B, I-7.C, I-8.C, I-7.D, I-8.D, I-9.A, I-10.A, I-9.B, I-10.B, I-9.C, I-10.C, I-9.D y I-10.D, Y^1-Cyc^1, si se encuentra presente, por ejemplo se

selecciona entre el grupo que consiste en 1-piperidinilo, 4,4-difluoro-1-piperidinilo, 4-piperidinilo, 1-metil-4-piperidinilo, 1-piperazinilo, 4-metil-1-piperazinilo, morfolin-4-ilo, 2-oxa-6-azaespiro-[3,4]octilo, 2,5-diazabiciclo[2,2,1]heptan-2-ilo, 3,8-diazabiciclo[3,2,1]octan-8-ilo, tiomorfolin-4-ilo, 1-oxotiomorfolin-4-ilo, N-(oxetan-3-il)amino, 1,1-dioxotiomorfolin-4-ilo y oxetan-3-ilamino y especialmente entre el grupo que consiste en 1-piperidinilo, 4,4-difluoro-1-piperidinilo, 4-piperidinilo, 1-metil-4-piperidinilo, 1-piperazinilo, 4-metil-1-piperazinilo, morfolin-4-ilo, tiomorfolin-4-ilo, 1-oxotiomorfolin-4-ilo, N-(oxetan-3-il)amino, 1,1-dioxotiomorfolin-4-ilo y oxetan-3-ilamino.

En otras formas de realización particulares de los compuestos de las fórmulas I-1, I-2, I-3, I-4, I-5, I-6, I-7, I-8, I-9, I-10, I-1.A, I-1.B, I-2.A, I-2.B, I-1.C, I-2.C, I-1.D, I-2.D, I-3.A, I-4.A, I-3.B, I-4.B, I-3.C, I-4.C, I-3.D, I-4.D, I-5.A, I-6.A, I-5.B, I-6.B, I-5.C, I-6.C, I-5.D, I-6.D, I-7.A, I-8.A, I-7.B, I-8.B, I-7.C, I-8.C, I-7.D, I-8.D, I-9.A, I-10.A, I-9.B, I-10.B, I-9.C, I-10.C, I-9.D y I-10.D, Cyc^1, si se encuentra presente, es fenilo o un radical heteroaromático de 5 o 6 miembros, que tiene un heteroátomo seleccionado entre O, S y N como miembro del anillo y opcionalmente uno o dos heteroátomos adicionales como miembros del anillo, y que se selecciona en particular entre el grupo que consiste en piridilo, pirimidinilo, furilo, tienilo, pirrolilo, imidazolilo, pirazolilo, oxazolilo y tiazolilo, donde fenilo y el radical heteroaromático de 5 o 6 miembros no está sustituido o tiene, en forma independiente entre sí, 1, 2, 3, 4 o 5, en particular 1, 2, o 3 radicales R^{C1} o un radical Y'-R^{C2} y 0, 1, 2, 3 o 4, en particular 0, 1 o 2 radicales R^{C1}, donde R^{C1}, R^{C2} y Y' son como se definen en la presente y donde Y', si se encuentra presente, es preferentemente un enlace químico o O.

En otras formas de realización especiales de los compuestos de las fórmulas I-1, I-2, I-3, I-4, I-5, I-6, I-7, I-8, I-9, I-10, I-1.A, I-1.B, I-2.A, I-2.B, I-1.C, I-2.C, I-1.D, I-2.D, I-3.A, I-4.A, I-3.B, I-4.B, I-3.C, I-4.C, I-3.D, I-4.D, I-5.A, I-6.A, I-5.B, I-6.B, I-5.C, I-6.C, I-5.D, I-6.D, I-7.A, I-8.A, I-7.B, I-8.B, I-7.C, I-8.C, I-7.D, I-8.D, I-9.A, I-10.A, I-9.B, I-10.B, I-9.C, I-10.C, I-9.D y I-10.D, Cyc^1, si se encuentra presente, se selecciona entre el grupo que consiste en fenilo o un hetarilo de 5 o 6 miembros, seleccionado entre piridilo, pirimidinilo, furilo, tienilo, pirrolilo, imidazolilo, pirazolilo, oxazolilo y tiazolilo, donde fenilo y el hetarilo de 5 o 6 miembros no están sustituidos o tienen 1, 2, 3, 4 o 5, en particular 1, 2, o 3 radicales R^{C1} o un radical Y'-R^{C2} y 0, 1, 2, 3 o 4, en particular 0, 1 o 2 radicales R^{C1}, donde R^{C1}, R^{C2} y Y' son como se definen en la presente y donde Y', si se encuentra presente, es preferentemente un enlace químico o O.

Más particularmente, Cyc^1, si se encuentra presente en las fórmulas I-1, I-2, I-3, I-4, I-5, I-6, I-7, I-8, I-9, I-10, I-1.A, I-1.B, I-2.A, I-2.B, I-1.C, I-2.C, I-1.D, I-2.D, I-3.A, I-4.A, I-3.B, I-4.B, I-3.C, I-4.C, I-3.D, I-4.D, I-5.A, I-6.A, I-5.B, I-6.B, I-5.C, I-6.C, I-5.D, I-6.D, I-7.A, I-8.A, I-7.B, I-8.B, I-7.C, I-8.C, I-7.D, I-8.D, I-9.A, I-10.A, I-9.B, I-10.B, I-9.C, I-10.C, I-9.D y

I-10.D, se selecciona entre el grupo que consiste en fenilo y hetarilo de 5 o 6 miembros seleccionado entre el grupo que consiste en piridilo, pirimidinilo, furilo, tienilo, pirrolilo, imidazolilo, pirazolilo, oxazolilo y tiazolilo, donde fenilo y hetarilo no están sustituidos o tienen 1, 2 o 3 radicales R^{C1} que se seleccionan entre el grupo que consiste en flúor, cloro, CN, metilo, difluorometilo, trifluorometilo, metoxi y NH_2, o, si Cyc^1 es fenilo, dos radicales R^{C1} que están unidos a átomos de carbono adyacentes, junto con el anillo fenilo al cual están unidos, forman un radical heterocíclico bicíclico, que se selecciona entre 5- o 6-indolilo, 5- o 6-bencimidazolilo, 5- o 6-benzopirazolilo, 5- o 6-benzotriazolilo, 5- o 6-benzofuranilo, 2,3-dihidrobenzofuran-5-ilo, 2,3-dihidrobenzofuran-6-ilo, 1,3-dihidroindol-2-on-5-ilo, 1,3-dihidroindol-2-on-6-ilo, 5- o 6-quinolinilo, 5- o 6-isoquinolinilo, 5- o 6-quinazolinilo, 2-amino-5-quinazolinilo, y 2-amino-6-quinazolinilo. Entre estos, se da preferencia particular a los compuestos donde Y^1 es un enlace químico. Entre estos, se da preferencia particular a los compuestos donde Cyc^1 en las fórmulas I-1, I-2, I-3, I-4, I-5, I-6, I-7, I-8, I-9, I-10, I-1.A, I-1.B, I-2.A, I-2.B, I-1.C, I-2.C, I-1.D, I-2.D, I-3.A, I-4.A, I-3.B, I-4.B, I-3.C, I-4.C, I-3.D, I-4.D, I-5.A, I-6.A, I-5.B, I-6.B, I-5.C, I-6.C, I-5.D, I-6.D, I-7.A, I-8.A, I-7.B, I-8.B, I-7.C, I-8.C, I-7.D, I-8.D, I-9.A, I-10.A, I-9.B, I-10.B, I-9.C, I-10.C, I-9.D y I-10.D, se selecciona entre el grupo que consiste en fenilo y hetarilo de 5 o 6 miembros seleccionado entre el grupo que consiste en piridilo, pirimidinilo, furilo, tienilo, pirrolilo, imidazolilo, pirazolilo, oxazolilo y tiazolilo, donde fenilo y hetarilo no están sustituidos o tienen 1, 2 o 3 radicales R^{C1} que se seleccionan entre el grupo que consiste en flúor, cloro, CN, metilo, difluorometilo, trifluorometilo, metoxi y NH_2.

En particular, Cyc^2 y Cyc^3, si se encuentran presentes en las fórmulas I-1, I-2, I-3, I-4, I-5, I-6, I-7, I-8, I-9, I-10, I-1.A, I-1.B, I-2.A, I-2.B, I-1.C, I-2.C, I-1.D, I-2.D, I-3.A, I-4.A, I-3.B, I-4.B, I-3.C, I-4.C, I-3.D, I-4.D, I-5.A, I-6.A, I-5.B, I-6.B, I-5.C, I-6.C, I-5.D, I-6.D, I-7.A, I-8.A, I-7.B, I-8.B, I-7.C, I-8.C, I-7.D, I-8.D, I-9.A, I-10.A, I-9.B, I-10.B, I-9.C, I-10.C, I-9.D y I-10.D, en forma independiente entre sí, se seleccionan entre los siguientes grupos

(i) heteromonociclos saturados de 4, 5, 6 o 7 miembros, donde el heteromonociclo tiene un átomo de nitrógeno u oxígeno como miembro del anillo y puede tener otro heteroátomo o grupo heteroaromático como miembro del anillo, que se selecciona entre el grupo que consiste en O, S, S(=O), $S(=O)_2$ y N, donde el heteromonociclo saturado y el heterobiciclo saturado no están sustituidos o tienen 1, 2, o 3 radicales R^{C1}, donde R^{C1} es como se define en la presente; y

(ii) fenilo o un hetarilo de 5 o 6 miembros, seleccionado entre piridilo, pirimidinilo, furilo, tienilo, pirrolilo, imidazolilo, pirazolilo, oxazolilo y tiazolilo, donde fenilo y el hetarilo de 5 o 6 miembros no están sustituidos o tienen 1, 2, 3, 4 o 5, en particular 1, 2, o 3 radicales R^{C1} o un radical Y'-R^{C2} y 0, 1, 2, 3 o 4, en particular 0, 1 o 2 radicales R^{C1}, donde

R^{C1}, R^{C2} y Y' son como se definen en la presente y donde Y', si se encuentra presente, es preferentemente un enlace químico o O.

En formas de realización particulares de los compuestos de las fórmulas I-1, I-2, I-3, I-4, I-5, I-7, I-8, I-9, I-10I-1.A, I-1.B, I-2.A, I-2.B, I-1.C, I-2.C, I-1.D, I-2.D, I-3.A, I-4.A, I-3.B, I-4.B, I-3.C, I-4.C, I-3.D, I-4.D, I-5.A, I-6.A, I-5.B, I-6.B, I-5.C, I-6.C, I-5.D, I-6.D, I-7.A, I-8.A, I-7.B, I-8.B, I-7.C, I-8.C, I-7.D, I-8.D, I-9.A, I-10.A, I-9.B, I-10.B, I-9.C, I-10.C, I-9.D y I-10.D, Y^2-Cyc^2 y Y^3-Cyc^3, si se encuentran presentes, en forma independiente entre sí, se seleccionan entre el grupo que consiste en heteromonociclos saturados de 4, 5, 6 o 7 miembros o un heterobiciclo saturado de 7, 8, 9 o 10 miembros, donde el heteromonociclo y el heterobiciclo tienen un átomo de nitrógeno u oxígeno como miembro del anillo y pueden tener otro heteroátomo o grupo heteroaromático como miembro del anillo, que se selecciona entre el grupo que consiste en O, S, S(=O), $S(=O)_2$ y N, donde el heteromonociclo saturado y el heterobiciclo saturado no están sustituidos o tienen 1, 2, 3, 4 o 5, en particular 1, 2, o 3 radicales R^{C1} o un radical Y'-R^{C2} y 0, 1, 2, 3 o 4, en particular 0, 1 o 2 radicales R^{C1}, donde R^{C1}, R^{C2} y Y' son como se definen en la presente y donde Y', si se encuentra presente, es preferentemente un enlace químico o O.

En formas de realización especiales de los compuestos de las fórmulas I-1, I-2, I-3, I-4, I-5, I-6, I-7, I-8, I-9, I-10, I-1.A, I-1.B, I-2.A, I-2.B, I-1.C, I-2.C, I-1.D, I-2.D, I-3.A, I-4.A, I-3.B, I-4.B, I-3.C, I-4.C, I-3.D, I-4.D, I-5.A, I-6.A, I-5.B, I-6.B, I-5.C, I-6.C, I-5.D, I-6.D, I-7.A, I-8.A, I-7.B, I-8.B, I-7.C, I-8.C, I-7.D, I-8.D, I-9.A, I-10.A, I-9.B, I-10.B, I-9.C, I-10.C, I-9.D y I-10.D, Y^2-Cyc^2 y Y^3-Cyc^3, si se encuentran presentes, en forma independiente entre sí, se seleccionan entre el grupo que consiste en heteromonociclos saturados de 4, 5, 6 o 7 miembros, donde el heteromonociclo tiene un átomo de nitrógeno u oxígeno como miembro del anillo y puede tener otro heteroátomo o grupo heteroaromático como miembro del anillo, que se selecciona entre el grupo que consiste en O, S, S(=O), $S(=O)_2$ y N, donde el heteromonociclo saturado y el heterobiciclo saturado no están sustituidos o tienen 1, 2, o 3 radicales R^{C1}, donde R^{C1} es como se define en la presente.

En estas formas de realización particulares especiales de los compuestos de las fórmulas I-1, I-2, I-3, I-4, I-5, I-6, I-7, I-8, I-9, I-10, I-1.A, I-1.B, I-2.A, I-2.B, I-1.C, I-2.C, I-1.D, I-2.D, I-3.A, I-4.A, I-3.B, I-4.B, I-3.C, I-4.C, I-3.D, I-4.D, I-5.A, I-6.A, I-5.B, I-6.B, I-5.C, I-6.C, I-5.D, I-6.D, I-7.A, I-8.A, I-7.B, I-8.B, I-7.C, I-8.C, I-7.D, I-8.D, I-9.A, I-10.A, I-9.B, I-10.B, I-9.C, I-10.C, I-9.D y I-10.D, Y^2-Cyc^2 y Y^3-Cyc^3, si se encuentran presentes, preferentemente se seleccionan en forma independiente entre sí entre O, NH y un enlace químico, donde se prefiere particularmente cuando Y^2 y Y^3 son un enlace químico.

En estas formas de realización particulares especiales de los compuestos de las fórmulas I-1, I-2, I-3, I-4, I-5, I-6, I-7, I-8, I-9, I-10, I-1.A, I-1.B, I-2.A, I-2.B, I-1.C, I-2.C, I-

1.D, I-2.D, I-3.A, I-4.A, I-3.B, I-4.B, I-3.C, I-4.C, I-3.D, I-4.D, I-5.A, I-6.A, I-5.B, I-6.B, I-5.C, I-6.C, I-5.D, I-6.D, I-7.A, I-8.A, I-7.B, I-8.B, I-7.C, I-8.C, I-7.D, I-8.D, I-9.A, I-10.A, I-9.B, I-10.B, I-9.C, I-10.C, I-9.D y I-10.D, Y^2-Cyc^2 y Y^3-Cyc^3, si se encuentran presentes, en forma independiente entre sí, se seleccionan por ejemplo entre el grupo que consiste en 1-piperidinilo, 4,4-difluoro-1-piperidinilo, 4-piperidinilo, 1-metil-4-piperidinilo, 1-piperazinilo, 4-metil-1-piperazinilo, morfolin-4-ilo, 2-oxa-6-azaespiro-[3,4]octilo, 2,5-diazabiciclo[2,2,1]heptan-2-ilo, 3,8-diazabiciclo[3,2,1]octan-8-ilo, tiomorfolin-4-ilo, 1-oxotiomorfolin-4-ilo, N-(oxetan-3-il)amino, 1,1-dioxotiomorfolin-4-ilo y oxetan-3-ilamino y especialmente entre el grupo que consiste en 1-piperidinilo, 4,4-difluoro-1-piperidinilo, 4-piperidinilo, 1-metil-4-piperidinilo, 1-piperazinilo, 4-metil-1-piperazinilo, morfolin-4-ilo, tiomorfolin-4-ilo, 1-oxotiomorfolin-4-ilo, N-(oxetan-3-il)amino, 1,1-dioxotiomorfolin-4-ilo y oxetan-3-ilamino.

En otras formas de realización particulares de los compuestos de las fórmulas I-1, I-2, I-3, I-4, I-5, I-6, I-7, I-8, I-9, I-10, I-1.A, I-1.B, I-2.A, I-2.B, I-1.C, I-2.C, I-1.D, I-2.D, I-3.A, I-4.A, I-3.B, I-4.B, I-3.C, I-4.C, I-3.D, I-4.D, I-5.A, I-6.A, I-5.B, I-6.B, I-5.C, I-6.C, I-5.D, I-6.D, I-7.A, I-8.A, I-7.B, I-8.B, I-7.C, I-8.C, I-7.D, I-8.D, I-9.A, I-10.A, I-9.B, I-10.B, I-9.C, I-10.C, I-9.D y I-10.D, Y^2-Cyc^2 y Y^3-Cyc^3, si se encuentran presentes, son, en forma independiente entre sí, fenilo o un radical heteroaromático de 5 o 6 miembros, que tiene un heteroátomo seleccionado entre O, S y N como miembro del anillo y opcionalmente uno o dos heteroátomos adicionales como miembros del anillo, y que se selecciona en particular entre el grupo que consiste en piridilo, pirimidinilo, furilo, tienilo, pirrolilo, imidazolilo, pirazolilo, oxazolilo y tiazolilo, donde fenilo y el radical heteroaromático de 5 o 6 miembros no está sustituido o tiene, en forma independiente entre sí, 1, 2, 3, 4 o 5, en particular 1, 2, o 3 radicales R^{C1} o un radical Y'-R^{C2} y 0, 1, 2, 3 o 4, en particular 0, 1 o 2 radicales R^{C1}, donde R^{C1}, R^{C2} y Y' son como se definen en la presente y donde Y', si se encuentra presente, es preferentemente un enlace químico o O.

En formas de realización especiales de los compuestos de las fórmulas I-1, I-2, I-3, I-4, I-5, I-6, I-7, I-8, I-9, I-10, I-1.A, I-1.B, I-2.A, I-2.B, I-1.C, I-2.C, I-1.D, I-2.D, I-3.A, I-4.A, I-3.B, I-4.B, I-3.C, I-4.C, I-3.D, I-4.D, I-5.A, I-6.A, I-5.B, I-6.B, I-5.C, I-6.C, I-5.D, I-6.D, I-7.A, I-8.A, I-7.B, I-8.B, I-7.C, I-8.C, I-7.D, I-8.D, I-9.A, I-10.A, I-9.B, I-10.B, I-9.C, I-10.C, I-9.D y I-10.D, Y^2-Cyc^2 y Y^3-Cyc^3, si se encuentran presentes, en forma independiente entre sí, se seleccionan entre el grupo que consiste en fenilo o un hetarilo de 5 o 6 miembros, seleccionado entre piridilo, pirimidinilo, furilo, tienilo, pirrolilo, imidazolilo, pirazolilo, oxazolilo y tiazolilo, donde fenilo y el hetarilo de 5 o 6 miembros no están sustituidos o tienen 1, 2, 3, 4 o 5, en particular 1, 2, o 3 radicales R^{C1} o un radical Y'-R^{C2} y 0, 1, 2, 3 o 4, en particular 0, 1 o 2 radicales R^{C1}, donde R^{C1}, R^{C2} y Y' son como se definen en la

presente y donde Y', si se encuentra presente, es preferentemente un enlace químico o O.

En particular, Y^2-Cyc^2 y Y^3-Cyc^3, si se encuentran presentes en las fórmulas I-1, I-2, I-3, I-4, I-5, I-6, I-7, I-8, I-9, I-10, I-1.A, I-1.B, I-2.A, I-2.B, I-1.C, I-2.C, I-1.D, I-2.D, I-3.A, I-4.A, I-3.B, I-4.B, I-3.C, I-4.C, I-3.D, I-4.D, I-5.A, I-6.A, I-5.B, I-6.B, I-5.C, I-6.C, I-5.D, I-6.D, I-7.A, I-8.A, I-7.B, I-8.B, I-7.C, I-8.C, I-7.D, I-8.D, I-9.A, I-10.A, I-9.B, I-10.B, I-9.C, I-10.C, I-9.D y I-10.D, Y^2-Cyc^2 y Y^3-Cyc^3, en forma independiente entre sí, se seleccionan entre el grupo que consiste en fenilo y hetarilo de 5 o 6 miembros seleccionado entre el grupo que consiste en piridilo, pirimidinilo, furilo, tienilo, pirrolilo, imidazolilo, pirazolilo, oxazolilo y tiazolilo, donde fenilo y hetarilo no están sustituidos o tienen 1, 2 o 3 radicales R^{C1} que se seleccionan entre el grupo que consiste en flúor, cloro, CN, metilo, difluorometilo, trifluorometilo, metoxi y NH_2, o, si uno de Y^2-Cyc^2 y Y^3-Cyc^3 o son ambos fenilo, dos radicales R^{C1} que están unidos a átomos de carbono adyacentes, junto con el anillo fenilo al cual están unidos, forman un radical heterocíclico bicíclico, que se selecciona entre 5- o 6-indolilo, 5- o 6-bencimidazolilo, 5- o 6-benzopirazolilo, 5- o 6-benzotriazolilo, 5- o 6-benzofuranilo, 2,3-dihidrobenzofuran-5-ilo, 2,3-dihidrobenzofuran-6-ilo, 1,3-dihidroindol-2-on-5-ilo, 1,3-dihidroindol-2-on-6-ilo, 5- o 6-quinolinilo, 5- o 6-isoquinolinilo, 5- o 6-quinazolinilo, 2-amino-5-quinazolinilo, y 2-amino-6-quinazolinilo. Entre estos, se da preferencia particular a los compuestos donde Y^2-Cyc^2 y Y^3-Cyc^3, en forma independiente entre sí, se seleccionan entre el grupo que consiste en fenilo y hetarilo de 5 o 6 miembros seleccionado entre el grupo que consiste en piridilo, pirimidinilo, furilo, tienilo, pirrolilo, imidazolilo, pirazolilo, oxazolilo y tiazolilo, donde fenilo y hetarilo no están sustituidos o tienen 1, 2 o 3 radicales R^{C1} que se seleccionan entre el grupo que consiste en flúor, cloro, CN, metilo, difluorometilo, trifluorometilo, metoxi y NH_2.

Una forma de realización particular de la invención se relaciona con los compuestos de fórmula I, con los N-óxidos, las prodrogas, los hidratos y los tautómeros de los mismos y con las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, donde los compuestos de la fórmula I se seleccionan entre el grupo que consiste en:

3,7-di(piridin-4-il)-5-[2-(quinolin-2-il)etil]tieno[2,3-d]piridazin-4(5H)-ona;

7-(piridin-4-il)-5-[2-(quinolin-2-il)etil]tieno[2,3-d]piridazin-4(5H)-ona;

3-(piridin-4-il)-5-[2-(quinolin-2-il)etil]tieno[2,3-d]piridazin-4(5H)-ona;

3-(piridin-4-il)-5-[2-(piridin-2-il)etil]tieno[2,3-d]piridazin-4(5H)-ona;

3,7-di(piridin-4-il)-5-[2-(piridin-2-il)etil]tieno[2,3-d]piridazin-4(5H)-ona;

5-[2-(quinolin-2-il)etil]-3-[4-(trifluorometil)fenil]tieno[2,3-d]piridazin-4(5H)-ona;

3-(4-metilfenil)-5-[2-(quinolin-2-il)etil]tieno[2,3-d]piridazin-4(5H)-ona;

3-[4-(propan-2-il)fenil]-5-[2-(quinolin-2-il)etil]tieno[2,3-d]piridazin-4(5H)-ona;

3-(4-etilfenil)-5-[2-(quinolin-2-il)etil]tieno[2,3-d]piridazin-4(5H)-ona;

4-{4-oxo-5-[2-(quinolin-2-il)etil]-4,5-dihidrotieno[2,3-d]piridazin-3-il}benzonitrilo;
3-(4-metoxifenil)-5-[2-(quinolin-2-il)etil]tieno[2,3-d]piridazin-4(5H)-ona;
3-(4-fluorofenil)-5-[2-(quinolin-2-il)etil]tieno[2,3-d]piridazin-4(5H)-ona;
3-(4-etoxifenil)-5-[2-(quinolin-2-il)etil]tieno[2,3-d]piridazin-4(5H)-ona;
3-[4-(dimetilamino)fenil]-5-[2-(quinolin-2-il)etil]tieno[2,3-d]piridazin-4(5H)-ona;
(4-{4-oxo-5-[2-(quinolin-2-il)etil]-4,5-dihidrotieno[2,3-d]piridazin-3-il}fenil)acetonitrilo;
3-(4-hidroxifenil)-5-[2-(quinolin-2-il)etil]tieno[2,3-d]piridazin-4(5H)-ona;
3-(2-clorofenil)-5-[2-(quinolin-2-il)etil]tieno[2,3-d]piridazin-4(5H)-ona;
3-(2-metilfenil)-5-[2-(quinolin-2-il)etil]tieno[2,3-d]piridazin-4(5H)-ona;
3-(2-etilfenil)-5-[2-(quinolin-2-il)etil]tieno[2,3-d]piridazin-4(5H)-ona;
3-(2-fluorofenil)-5-[2-(quinolin-2-il)etil]tieno[2,3-d]piridazin-4(5H)-ona;
3-(2-metoxifenil)-5-[2-(quinolin-2-il)etil]tieno[2,3-d]piridazin-4(5H)-ona;
3-(2-etoxifenil)-5-[2-(quinolin-2-il)etil]tieno[2,3-d]piridazin-4(5H)-ona;
3-(2-hidroxifenil)-5-[2-(quinolin-2-il)etil]tieno[2,3-d]piridazin-4(5H)-ona;
5-[2-(quinolin-2-il)etil]-3-[2-(trifluorometil)fenil]tieno[2,3-d]piridazin-4(5H)-ona;
3-[3-(metoximetil)fenil]-5-[2-(quinolin-2-il)etil]tieno[2,3-d]piridazin-4(5H)-ona;
3-(3-metoxifenil)-5-[2-(quinolin-2-il)etil]tieno[2,3-d]piridazin-4(5H)-ona;
3-(3-etoxifenil)-5-[2-(quinolin-2-il)etil]tieno[2,3-d]piridazin-4(5H)-ona;
3-[3-(dimetilamino)fenil]-5-[2-(quinolin-2-il)etil]tieno[2,3-d]piridazin-4(5H)-ona;
3-[4-Oxo-5-(2-quinolin-2-il-etil)-4,5-dihidro-tieno[2,3-d]piridazin-3-il}-benzonitrilo;
3-(3-fluorofenil)-5-[2-(quinolin-2-il)etil]tieno[2,3-d]piridazin-4(5H)-ona;
3-(3-hidroxifenil)-5-[2-(quinolin-2-il)etil]tieno[2,3-d]piridazin-4(5H)-ona;
N,N-dimetil-3-{4-oxo-5-[2-(quinolin-2-il)etil]-4,5-dihidrotieno[2,3-d]piridazin-3-il}benzamida;
3-(3-metilfenil)-5-[2-(quinolin-2-il)etil]tieno[2,3-d]piridazin-4(5H)-ona;
5-[2-(quinolin-2-il)etil]-3-(tiofen-2-il)tieno[2,3-d]piridazin-4(5H)-ona;
3-(1-metil-1H-indol-5-il)-5-(2-quinolin-2-il-etil)-5H-tieno[2,3-d]piridazin-4-ona;
3-(1H-indol-6-il)-5-[2-(quinolin-2-il)etil]tieno[2,3-d]piridazin-4(5H)-ona;
3-(pirimidin-5-il)-5-[2-(quinolin-2-il)etil]tieno[2,3-d]piridazin-4(5H)-ona;
3-(2-metoxipiridin-3-il)-5-[2-(quinolin-2-il)etil]tieno[2,3-d]piridazin-4(5H)-ona;
3-(piridin-3-il)-5-[2-(quinolin-2-il)etil]tieno[2,3-d]piridazin-4(5H)-ona;
3-(4-metoxipiridin-3-il)-5-[2-(quinolin-2-il)etil]tieno[2,3-d]piridazin-4(5H)-ona;
3-(furan-3-il)-5-[2-(quinolin-2-il)etil]tieno[2,3-d]piridazin-4(5H)-ona;
3-(quinolin-3-il)-5-[2-(quinolin-2-il)etil]tieno[2,3-d]piridazin-4(5H)-ona;
3-(isoquinolin-4-il)-5-[2-(quinolin-2-il)etil]tieno[2,3-d]piridazin-4(5H)-ona;
3-(isoquinolin-5-il)-5-[2-(quinolin-2-il)etil]tieno[2,3-d]piridazin-4(5H)-ona;

3-(1H-indol-4-il)-5-(2-quinolin-2-il-etil)-5H-tieno[2,3-d]piridazin-4-ona;
3-(2,3-dihidrobenzofuran-5-il)-5-(2-quinolin-2-il-etil)-5H-tieno[2,3-d]piridazin-4-ona;
3-(quinolin-5-il)-5-[2-(quinolin-2-il)etil]tieno[2,3-d]piridazin-4(5H)-ona;
3-(3,5-dimetil-1,2-oxazol-4-il)-5-[2-(quinolin-2-il)etil]tieno[2,3-d]piridazin-4(5H)-ona;
3-(6-metoxipiridin-3-il)-5-[2-(quinolin-2-il)etil]tieno[2,3-d]piridazin-4(5H)-ona;
3-(2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-6-il)-5-[2-(quinolin-2-il)etil]tieno[2,3-d]piridazin-4(5H)-ona;
3-(2-metilpiridin-4-il)-5-[2-(quinolin-2-il)etil]tieno[2,3-d]piridazin-4(5H)-ona;
3-(5-metoxipiridin-3-il)-5-[2-(quinolin-2-il)etil]tieno[2,3-d]piridazin-4(5H)-ona;
3-[6-(morfolin-4-il)piridin-3-il]-5-[2-(quinolin-2-il)etil]tieno[2,3-d]piridazin-4(5H)-ona;
3-(1,3-benzodioxol-5-il)-5-[2-(quinolin-2-il)etil]tieno[2,3-d]piridazin-4(5H)-ona;
3-(quinolin-6-il)-5-[2-(quinolin-2-il)etil]tieno[2,3-d]piridazin-4(5H)-ona;
3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-5-[2-(quinolin-2-il)etil]tieno[2,3-d]piridazin-4(5H)-ona;
3-[1-(2-metilpropil)-1H-pirazol-4-il]-5-[2-(quinolin-2-il)etil]tieno[2,3-d]piridazin-4(5H)-ona;
2-{4-oxo-5-[2-(quinolin-2-il)etil]-4,5-dihidrotieno[2,3-d]piridazin-3-il}-1H-pirrol-1-carboxilato de tert-butilo;
3-(2-metoxipirimidin-5-il)-5-[2-(quinolin-2-il)etil]tieno[2,3-d]piridazin-4(5H)-ona;
5-[2-(quinolin-2-il)etil]-3-(2,3,4-trifluorofenil)tieno[2,3-d]piridazin-4(5H)-ona;
3-(4-fluoro-3-metilfenil)-5-[2-(quinolin-2-il)etil]tieno[2,3-d]piridazin-4(5H)-ona;
3-(4-fluoro-2-metilfenil)-5-[2-(quinolin-2-il)etil]tieno[2,3-d]piridazin-4(5H)-ona;
3-(3-cloro-4-fluorofenil)-5-[2-(quinolin-2-il)etil]tieno[2,3-d]piridazin-4(5H)-ona;
3-(2-cloro-4-fluorofenil)-5-[2-(quinolin-2-il)etil]tieno[2,3-d]piridazin-4(5H)-ona;
3-(3,4-dimetilfenil)-5-[2-(quinolin-2-il)etil]tieno[2,3-d]piridazin-4(5H)-ona;
3-(2,4-dimetilfenil)-5-[2-(quinolin-2-il)etil]tieno[2,3-d]piridazin-4(5H)-ona;
3-(2,4-difluorofenil)-5-[2-(quinolin-2-il)etil]tieno[2,3-d]piridazin-4(5H)-ona;
3-(2,4-dimetoxifenil)-5-[2-(quinolin-2-il)etil]tieno[2,3-d]piridazin-4(5H)-ona;
3-(2,5-dimetoxifenil)-5-[2-(quinolin-2-il)etil]tieno[2,3-d]piridazin-4(5H)-ona;
3-(2,3-difluorofenil)-5-[2-(quinolin-2-il)etil]tieno[2,3-d]piridazin-4(5H)-ona;
3-(3,4-dimetoxifenil)-5-[2-(quinolin-2-il)etil]tieno[2,3-d]piridazin-4(5H)-ona;
3-(3,4-difluorofenil)-5-[2-(quinolin-2-il)etil]tieno[2,3-d]piridazin-4(5H)-ona;
3-(5-fluoro-2-metoxifenil)-5-[2-(quinolin-2-il)etil]tieno[2,3-d]piridazin-4(5H)-ona;
3-(4-fluoro-2-metoxifenil)-5-[2-(quinolin-2-il)etil]tieno[2,3-d]piridazin-4(5H)-ona;
3-(3,5-dimetoxifenil)-5-[2-(quinolin-2-il)etil]tieno[2,3-d]piridazin-4(5H)-ona;
3-(2,5-difluorofenil)-5-[2-(quinolin-2-il)etil]tieno[2,3-d]piridazin-4(5H)-ona;
3-(2,3-dimetoxifenil)-5-[2-(quinolin-2-il)etil]tieno[2,3-d]piridazin-4(5H)-ona;

3-(3-fluoro-4-metoxifenil)-5-[2-(quinolin-2-il)etil]tieno[2,3-d]piridazin-4(5H)-ona;
3-(2-fluoro-3-metoxifenil)-5-[2-(quinolin-2-il)etil]tieno[2,3-d]piridazin-4(5H)-ona;
3-(3,5-difluorofenil)-5-[2-(quinolin-2-il)etil]tieno[2,3-d]piridazin-4(5H)-ona;
3-(3-fluoro-5-metoxifenil)-5-[2-(quinolin-2-il)etil]tieno[2,3-d]piridazin-4(5H)-ona;
3-(2-metoxi-5-metilfenil)-5-[2-(quinolin-2-il)etil]tieno[2,3-d]piridazin-4(5H)-ona;
3-(2,5-diclorofenil)-5-[2-(quinolin-2-il)etil]tieno[2,3-d]piridazin-4(5H)-ona;
3-(naftalen-2-il)-5-[2-(quinolin-2-il)etil]tieno[2,3-d]piridazin-4(5H)-ona;
3-fenil-5-[2-(quinolin-2-il)etil]tieno[2,3-d]piridazin-4(5H)-ona;
3-(1-benzofuran-2-il)-5-[2-(quinolin-2-il)etil]tieno[2,3-d]piridazin-4(5H)-ona;
3-(1H-indazol-5-il)-5-[2-(quinolin-2-il)etil]tieno[2,3-d]piridazin-4(5H)-ona;
3-(1-metil-1H-pirazol-5-il)-5-[2-(quinolin-2-il)etil]tieno[2,3-d]piridazin-4(5H)-ona;
3-(4,5-difluoro-2-metoxifenil)-5-[2-(quinolin-2-il)etil]tieno[2,3-d]piridazin-4(5H)-ona;
3-(2-fluoro-4-metilfenil)-5-[2-(quinolin-2-il)etil]tieno[2,3-d]piridazin-4(5H)-ona;
3-(2-fluoro-5-metoxifenil)-5-[2-(quinolin-2-il)etil]tieno[2,3-d]piridazin-4(5H)-ona;
3-metil-4-{4-oxo-5-[2-(quinolin-2-il)etil]-4,5-dihidrotieno[2,3-d]piridazin-3-il}benzonitrilo;
5-[2-(6-fluoroquinolin-2-il)etil]-3-(piridin-4-il)tieno[2,3-d]piridazin-4(5H)-ona;
5-[2,2-difluoro-2-(quinolin-2-il)etil]-3-(piridin-4-il)tieno[2,3-d]piridazin-4(5H)-ona;
3-(piridin-4-il)-5-[2-(tieno[3,2-b]piridin-5-il)etil]tieno[2,3-d]piridazin-4(5H)-ona;
5-[2-(imidazo[1,2-a]piridin-2-il)etil]-3-(piridin-4-il)tieno[2,3-d]piridazin-4(5H)-ona;
5-[2-(7-fluoroimidazo[1,2-a]piridin-2-il)etil]-3-(piridin-4-il)tieno[2,3-d]piridazin-4(5H)-ona;
8-(piridin-4-il)-2-[2-(quinolin-2-il)etil]ftalazin-1(2H)-ona;
2-[2-(quinolin-2-il)etil]-8-[4-(trifluorometil)fenil]ftalazin-1(2H)-ona;
8-(4-metilfenil)-2-[2-(quinolin-2-il)etil]ftalazin-1(2H)-ona;
8-[4-(propan-2-il)fenil]-2-[2-(quinolin-2-il)etil]ftalazin-1(2H)-ona;
8-(4-etilfenil)-2-[2-(quinolin-2-il)etil]ftalazin-1(2H)-ona;
4-{4-oxo-3-[2-(quinolin-2-il)etil]-3,4-dihidroftalazin-5-il}benzonitrilo;
8-(4-metoxifenil)-2-[2-(quinolin-2-il)etil]ftalazin-1(2H)-ona;
8-(4-fluorofenil)-2-[2-(quinolin-2-il)etil]ftalazin-1(2H)-ona;
(4-{4-oxo-3-[2-(quinolin-2-il)etil]-3,4-dihidroftalazin-5-il}fenil)acetonitrilo;
8-(4-hidroxifenil)-2-[2-(quinolin-2-il)etil]ftalazin-1(2H)-ona;
8-(2-clorofenil)-2-[2-(quinolin-2-il)etil]ftalazin-1(2H)-ona;
8-(2-metilfenil)-2-[2-(quinolin-2-il)etil]ftalazin-1(2H)-ona;
8-(2-etilfenil)-2-[2-(quinolin-2-il)etil]ftalazin-1(2H)-ona;
8-(2-fluorofenil)-2-[2-(quinolin-2-il)etil]ftalazin-1(2H)-ona;

8-(2-metoxifenil)-2-[2-(quinolin-2-il)etil]ftalazin-1(2H)-ona;

8-(3-metoxifenil)-2-[2-(quinolin-2-il)etil]ftalazin-1(2H)-ona;

3-{4-oxo-3-[2-(quinolin-2-il)etil]-3,4-dihidroftalazin-5-il}benzonitrilo;

8-(3-fluorofenil)-2-[2-(quinolin-2-il)etil]ftalazin-1(2H)-ona;

8-(3-hidroxifenil)-2-[2-(quinolin-2-il)etil]ftalazin-1(2H)-ona;

N,N-dimetil-3-{4-oxo-3-[2-(quinolin-2-il)etil]-3,4-dihidroftalazin-5-il}benzamida;

8-(3-metilfenil)-2-[2-(quinolin-2-il)etil]ftalazin-1(2H)-ona;

2-[2-(quinolin-2-il)etil]-8-(tiofen-2-il)ftalazin-1(2H)-ona;

8-(1-metil-1H-indol-5-il)-2-[2-(quinolin-2-il)etil]ftalazin-1(2H)-ona;

8-(3,5-dimetil-1H-pirazol-4-il)-2-[2-(quinolin-2-il)etil]ftalazin-1(2H)-ona;

8-(1H-indol-5-il)-2-[2-(quinolin-2-il)etil]ftalazin-1(2H)-ona;

8-(1H-indol-6-il)-2-[2-(quinolin-2-il)etil]ftalazin-1(2H)-ona;

8-(pirimidin-5-il)-2-[2-(quinolin-2-il)etil]ftalazin-1(2H)-ona;

8-(2-metoxipiridin-3-il)-2-[2-(quinolin-2-il)etil]ftalazin-1(2H)-ona;

8-(piridin-3-il)-2-[2-(quinolin-2-il)etil]ftalazin-1(2H)-ona;

8-(furan-3-il)-2-[2-(quinolin-2-il)etil]ftalazin-1(2H)-ona;

8-(quinolin-3-il)-2-[2-(quinolin-2-il)etil]ftalazin-1(2H)-ona;

8-(1H-indol-4-il)-2-[2-(quinolin-2-il)etil]ftalazin-1(2H)-ona;

8-(2,3-dihidro-1-benzofuran-5-il)-2-[2-(quinolin-2-il)etil]ftalazin-1(2H)-ona;

8-(3,4-dihidro-2H-1,5-benzodioxepin-7-il)-2-[2-(quinolin-2-il)etil]ftalazin-1(2H)-ona;

8-(1-benzofuran-5-il)-2-[2-(quinolin-2-il)etil]ftalazin-1(2H)-ona;

8-(6-metoxipiridin-3-il)-2-[2-(quinolin-2-il)etil]ftalazin-1(2H)-ona;

8-(2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-6-il)-2-[2-(quinolin-2-il)etil]ftalazin-1(2H)-ona;

8-(2-metilpiridin-4-il)-2-[2-(quinolin-2-il)etil]ftalazin-1(2H)-ona;

8-(5-metoxipiridin-3-il)-2-[2-(quinolin-2-il)etil]ftalazin-1(2H)-ona;

8-(5-fluoropiridin-3-il)-2-[2-(quinolin-2-il)etil]ftalazin-1(2H)-ona;

8-(1,3-benzodioxol-5-il)-2-[2-(quinolin-2-il)etil]ftalazin-1(2H)-ona;

8-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-2-[2-(quinolin-2-il)etil]ftalazin-1(2H)-ona;

8-[1-(2-metilpropil)-1H-pirazol-4-il]-2-[2-(quinolin-2-il)etil]ftalazin-1(2H)-ona;

2-{4-oxo-3-[2-(quinolin-2-il)etil]-3,4-dihidroftalazin-5-il}-1H-pirrol-1-carboxilato de tert-butilo;

8-(3-cloro-4-fluorofenil)-2-[2-(quinolin-2-il)etil]ftalazin-1(2H)-ona;

8-(2-cloro-4-fluorofenil)-2-[2-(quinolin-2-il)etil]ftalazin-1(2H)-ona;

8-(3,4-dimetilfenil)-2-[2-(quinolin-2-il)etil]ftalazin-1(2H)-ona;

8-(2,4-dimetoxifenil)-2-[2-(quinolin-2-il)etil]ftalazin-1(2H)-ona;

8-(2,5-dimetoxifenil)-2-[2-(quinolin-2-il)etil]ftalazin-1(2H)-ona;

8-(2,3-difluorofenil)-2-[2-(quinolin-2-il)etil]ftalazin-1(2H)-ona;
8-(3,4-dimetoxifenil)-2-[2-(quinolin-2-il)etil]ftalazin-1(2H)-ona;
8-(3,4-difluorofenil)-2-[2-(quinolin-2-il)etil]ftalazin-1(2H)-ona;
8-(5-fluoro-2-metoxifenil)-2-[2-(quinolin-2-il)etil]ftalazin-1(2H)-ona;
8-(4-fluoro-2-metoxifenil)-2-[2-(quinolin-2-il)etil]ftalazin-1(2H)-ona;
8-(3,5-dimetoxifenil)-2-[2-(quinolin-2-il)etil]ftalazin-1(2H)-ona;
8-(2,5-difluorofenil)-2-[2-(quinolin-2-il)etil]ftalazin-1(2H)-ona;
8-(3-fluoro-4-metoxifenil)-2-[2-(quinolin-2-il)etil]ftalazin-1(2H)-ona;
8-(2-fluoro-3-metoxifenil)-2-[2-(quinolin-2-il)etil]ftalazin-1(2H)-ona;
8-(3,5-difluorofenil)-2-[2-(quinolin-2-il)etil]ftalazin-1(2H)-ona;
8-(3-fluoro-5-metoxifenil)-2-[2-(quinolin-2-il)etil]ftalazin-1(2H)-ona;
8-(naftalen-2-il)-2-[2-(quinolin-2-il)etil]ftalazin-1(2H)-ona;
8-fenil-2-[2-(quinolin-2-il)etil]ftalazin-1(2H)-ona;
8-(1-benzofuran-2-il)-2-[2-(quinolin-2-il)etil]ftalazin-1(2H)-ona;
8-(1-metil-1H-pirazol-5-il)-2-[2-(quinolin-2-il)etil]ftalazin-1(2H)-ona;
8-(4,5-difluoro-2-metoxifenil)-2-[2-(quinolin-2-il)etil]ftalazin-1(2H)-ona;
8-(2-fluoro-4-metilfenil)-2-[2-(quinolin-2-il)etil]ftalazin-1(2H)-ona;
8-(2-fluoro-5-metoxifenil)-2-[2-(quinolin-2-il)etil]ftalazin-1(2H)-ona;
2-[2-(imidazo[1,2-a]piridin-2-il)etil]-8-(piridin-3-il)ftalazin-1(2H)-ona;
2-[2-(imidazo[1,2-a]piridin-2-il)etil]-8-(piridin-4-il)ftalazin-1(2H)-ona;
2-[2-(imidazo[1,2-a]piridin-2-il)etil]-8-(3-metoxipiridin-4-il)ftalazin-1(2H)-ona;
2-[2-(imidazo[1,2-a]piridin-2-il)etil]-8-(pirimidin-5-il)ftalazin-1(2H)-ona;
2-[2-(imidazo[1,2-a]piridin-2-il)etil]-8-(1-metil-1H-pirazol-3-il)ftalazin-1(2H)-ona;
8-(furan-3-il)-2-[2-(imidazo[1,2-a]piridin-2-il)etil]ftalazin-1(2H)-ona;
2-[2-(imidazo[1,2-a]piridin-2-il)etil]-8-(2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-6-il)ftalazin-1(2H)-ona;
8-(3,4-dihidro-2H-cromen-6-il)-2-[2-(imidazo[1,2-a]piridin-2-il)etil]ftalazin-1(2H)-ona;
8-(1,1-dioxidotiomorfolin-4-il)-2-[2-(quinolin-2-il)etil]ftalazin-1(2H)-ona;
2-[2-(imidazo[1,2-a]piridin-2-il)etil]-8-(morfolin-4-il)ftalazin-1(2H)-ona;
8-(1,1-dioxidotiomorfolin-4-il)-2-[2-(imidazo[1,2-a]piridin-2-il)etil]ftalazin-1(2H)-ona;
2-[2-(imidazo[1,2-a]piridin-2-il)etil]-8-(tetrahidro-1H-furo[3,4-c]pirrol-5(3H)-il)ftalazin-1(2H)-ona;
8-(5,5-difluorohexahidrociclopenta[c]pirrol-2(1H)-il)-2-[2-(imidazo[1,2-a]piridin-2-il)etil]ftalazin-1(2H)-ona;
2-[2-(imidazo[1,2-a]piridin-2-il)etil]-8-(piperazin-1-il)ftalazin-1(2H)-ona;
8-(4,4-difluoropiperidin-1-il)-2-[2-(imidazo[1,2-a]piridin-2-il)etil]ftalazin-1(2H)-ona;

8-[4-(clorometil)-4-(hidroximetil)piperidin-1-il]-2-[2-(imidazo[1,2-a]piridin-2-il)etil]ftalazin-1(2H)-ona;

2-[2-(imidazo[1,2-a]piridin-2-il)etil]-8-(piperidin-1-il)ftalazin-1(2H)-ona;

8-(2,3-dihidro-4H-1,4-benzoxazin-4-il)-2-[2-(imidazo[1,2-a]piridin-2-il)etil]ftalazin-1(2H)-ona;

2-[2-(imidazo[1,2-a]piridin-2-il)etil]-8-[4-(trifluorometil)piperidin-1-il]ftalazin-1(2H)-ona;

2-[2-(imidazo[1,2-a]piridin-2-il)etil]-8-(4-metilpiperazin-1-il)ftalazin-1(2H)-ona;

8-(1,3-dihidro-2H-isoindol-2-il)-2-[2-(imidazo[1,2-a]piridin-2-il)etil]ftalazin-1(2H)-ona;

8-(7-bencil-2,7-diazaespiro[4,4]non-2-il)-2-[2-(imidazo[1,2-a]piridin-2-il)etil]ftalazin-1(2H)-ona;

8-({[(3aR,4S,6aS)-2-benciloctahidrociclopenta[c]pirrol-4-il]metil}amino)-2-[2-(imidazo[1,2-a]piridin-2-il)etil]ftalazin-1(2H)-ona;

(3R)-3-({3-[2-(imidazo[1,2-a]piridin-2-il)etil]-4-oxo-3,4-dihidroftalazin-5-il}amino)pirrolidin-1-carboxilato de tert-butilo;

8-(2,6-dimetilmorfolin-4-il)-2-[2-(imidazo[1,2-a]piridin-2-il)etil]ftalazin-1(2H)-ona;

2-[2-(imidazo[1,2-a]piridin-2-il)etil]-8-(1,4-oxazepan-4-il)ftalazin-1(2H)-ona;

4-{3-[2-(imidazo[1,2-a]piridin-2-il)etil]-4-oxo-3,4-dihidroftalazin-5-il}-3,6-dihidropiridin-1(2H)-carboxilato de tert-butilo;

5-(piridin-4-il)-2-[2-(quinolin-2-il)etil]ftalazin-1(2H)-ona;

5-(pirimidin-5-il)-2-[2-(quinolin-2-il)etil]ftalazin-1(2H)-ona;

5-(1-metil-1H-pirazol-5-il)-2-[2-(quinolin-2-il)etil]ftalazin-1(2H)-ona;

5-(1,1-dioxidotiomorfolin-4-il)-2-[2-(quinolin-2-il)etil]ftalazin-1(2H)-ona;

2-[2-(imidazo[1,2-a]piridin-2-il)etil]-5-(piridin-3-il)ftalazin-1(2H)-ona;

2-[2-(imidazo[1,2-a]piridin-2-il)etil]-5-(pirimidin-5-il)ftalazin1(2H)-ona;

2-[2-(imidazo[1,2-a]piridin-2-il)etil]-5-(morfolin-4-il)ftalazin-1(2H)-ona;

2-[2-(imidazo[1,2-a]piridin-2-il)etil]-5-(tetrahidro-1H-furo[3,4-c]pirrol-5(3H)-il)ftalazin-1(2H)-ona;

2-[2-(imidazo[1,2-a]piridin-2-il)etil]-4-(pirimidin-5-il)ftalazin-1(2H)-ona;

2-[2-(imidazo[1,2-a]piridin-2-il)etil]-4-(morfolin-4-il)ftalazin-1(2H)-ona;

3-(3-metoxipiridin-4-il)-5-[2-(quinolin-2-il)etil]tieno[3,2-c]piridin-4(5H)-ona;

3-(3-hidroxipiridin-4-il)-5-[2-(quinolin-2-il)etil]tieno[3,2-c]piridin-4(5H)-ona;

3-(1-metil-1H-pirazol-5-il)-5-[2-(quinolin-2-il)etil]tieno[3,2-c]piridin-4(5)H-ona;

3-(piridin-4-il)-5-[2-(quinolin-2-il)etil]tieno[3,2-c]piridin-4(5H)-ona;

3-(pirimidin-5-il)-5-(2-quinolin-2-il)etil)tieno[3,2-c]piridin-4(5H)-ona;

3-(2-oxoindolin-6-il)-5-[2-(quinolin-2-il)etil]tieno[3,2-c]piridin-4(5H)-ona;

3-(3-hidroxifenil)-5-[2-(quinolin-2-il)etil]tieno[3,2-c]piridin-4(5H)-ona;

5-[2-(5-etilpiridin-2-il)etil]-3-(piridin-4-il)tieno[3,2-c]piridin-4(5H)-ona;

5-[2-(imidazo[1,2-a]piridin-2-il)etil]-3-(piridin-4-il)tieno[3,2-c]piridin-4(5H)-ona;

3-(morfolin-4-il)-5-[2-(quinolin-2-il)etil]tieno[3,2-c]piridin-4(5H)-ona;

4-(4-oxo-5-(2-quinolin-2-il)etil)-4,5-dihidrotieno[3,2-c]piridin-3-il)-5,6-dihidropiridin-1(2H) carboxilato de tert-butilo;

5-(2-(quinolin-2-il)etil)-3-(1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)tieno[3,2-c]piridin-4(5H)-ona;

4-(4-oxo-5-(2-quinolin-2-il)etil)-4,5-dihidrotieno[3,2-c]piridin-3-il)-piperidin-1 carboxilato de tert-butilo;

3-(piperidin-4-il)-5-[2-(quinolin-2-il)etil]tieno[3,2-c]piridin-4(5H)-ona;

3-metil-7-(piridin-4-il)-5-(2-(quinolin-2-il)etil)tieno[3,2-c]piridin-4(5H)-ona;

3-(piridin-4-il)-5-[2-(5,6,7,8-tetrahidroquinolin-2-il)etil]tieno[2,3-d]piridazin-4(5H)-ona;

(R)- 3-(3-(2-(imidazo[1,2-a]piridin-2-il)etil)-4-oxo-3,4-dihidroftalazin-5-ilamino)pirrolidin-1-carboxilato de tert-butilo;

2-[2-(imidazo[1,2-a]piridin-2-il)etil]-8-[(3R)-pirrolidin-3-ilamino]ftalazin-1(2H)-ona;

5-(3-hidroxifenil)-2-[2-(quinolin-2-il)etil]ftalazin-1(2H)-ona;

(E)-8-(piridin-4-il)-2-(2-(quinolin-2-il)vinil)isoquinolin-1(2H)-ona;

anti (rac) 8-(piridin-4-il)-2-(2-(quinolin-2-il)ciclopropil)isoquinolin-1(2H)-ona;

anti (+)-8-(piridin-4-il)-2-(2-(quinolin-2-il)ciclopropil)isoquinolin-1(2H)-ona;

anti (-)-8-(piridin-4-il)-2-(2-(quinolin-2-il)ciclopropil)isoquinolin-1(2H)-ona;

8-(piridin-4-il)-2-(2-quinolin-2-il-etil)isoquinolin-1(2H)-ona;

anti (rac) 3-(piridin-4-il)-5-(2-(quinolin-2-il)ciclopropil)tieno[3,2-c]piridin-4(5H)-ona;

anti (+) 3-(piridin-4-il)-5-(2-(quinolin-2-il)ciclopropil)tieno[3,2-c]piridin-4(5H)-ona;

anti (-) 3-(piridin-4-il)-5-(2-(quinolin-2-il)ciclopropil)tieno[3,2-c]piridin-4(5H)-ona;

(E)-8-piridin-4-il-2-(2-quinolin-2-il-vinil)-2H-ftalazin-1-ona;

anti (rac) 8-piridin-4-il-2-(2-quinolin-2-il-ciclopropil)-2H-ftalazin-1-ona;

anti (+) 8-piridin-4-il-2-(2-quinolin-2-il-ciclopropil)-2H-ftalazin-1-ona;

anti (-) 8-piridin-4-il-2-(2-quinolin-2-il-ciclopropil)-2H-ftalazin-1-ona;

y los N-óxidos, las prodrogas, los tautómeros y los hidratos de los mismos, y las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

Otras formas de realización particulares de la invención se relacionan con los compuestos de fórmula I, donde los compuestos de la fórmula I se seleccionan entre el grupo que consiste en:

7-(piridin-4-il)-5-[2-(quinolin-2-il)etil]furo[3,2-c]piridin-4(5H)-ona;

3-(piridin-4-il)-5-(2-(quinolin-2-il)etil)furo[3,2-c]piridin-4(5H)-ona;

5-(2-(1H-benzo[d]imidazol-2-il)etil)-3-(piridin-4-il)furo[3,2-c]piridin-4(5H)-ona;

5-(2-(imidazo[1,2-a]piridin-2-il)etil)-3-(piridin-4-il)furo[3,2-c]piridin-4(5H)-ona;

3-(pirimidin-5-il)-5-(2-(quinolin-2-il)etil)furo[3,2-c]piridin-4(5H)-ona;

4-(piridin-4-il)-6-(2-(quinolin-2-il)alil)pirido[2,3-d]piridazin-5(6H)-ona;

syn 8-(piridin-4-il)-2-(2-(quinolin-2-il)ciclopropil)isoquinolin-1(2H)-ona;

syn 3-(piridin-4-il)-5-(2-(quinolin-2-il)ciclopropil)tieno[3,2-c]piridin-4(5H)-ona;

anti 3-(piridazin-4-il)-5-(2-(quinolin-2-il)ciclopropil)furo[3,2-c]piridin-4(5H)-ona;

syn 3-(piridazin-4-il)-5-(2-(quinolin-2-il)ciclopropil)furo[3,2-c]piridin-4(5H)-ona;

anti 3-(piridin-4-il)-5-(2-(quinolin-2-il)ciclopropil)furo[3,2-c]piridin-4(5H)-ona;

syn 3-(piridin-4-il)-5-(2-(quinolin-2-il)ciclopropil)furo[3,2-c]piridin-4(5H)-ona;

anti 8-(oxetan-3-ilamino)-2-(2-(quinolin-2-il)ciclopropil)isoquinolin-1(2H)-ona;

syn 8-(oxetan-3-ilamino)-2-(2-(quinolin-2-il)ciclopropil)isoquinolin-1(2H)-ona;

anti 8-(piridazin-4-il)-2-(2-(quinolin-2-il)ciclopropil)isoquinolin-1(2H)-ona;

syn 8-(piridazin-4-il)-2-(2-(quinolin-2-il)ciclopropil)isoquinolin-1(2H)-ona;

anti 8-(6-fluoropiridin-3-il)-2-(2-(quinolin-2-il)ciclopropil)isoquinolin-1(2H)-ona;

syn 8-(6-fluoropiridin-3-il)-2-(2-(quinolin-2-il)ciclopropil)isoquinolin-1(2H)-ona;

anti 8-(2-fluoropiridin-4-il)-2-(2-(quinolin-2-il)ciclopropil)isoquinolin-1(2H)-ona;

syn 8-(2-fluoropiridin-4-il)-2-(2-(quinolin-2-il)ciclopropil)isoquinolin-1(2H)-ona;

anti 8-(piridin-3-il)-2-(2-(quinolin-2-il)ciclopropil)isoquinolin-1(2H)-ona;

syn 8-(piridin-3-il)-2-(2-(quinolin-2-il)ciclopropil)isoquinolin-1(2H)-ona;

anti 8-(pirimidin-5-il)-2-(2-(quinolin-2-il)ciclopropil)isoquinolin-1(2H)-ona;

syn 8-(pirimidin-5-il)-2-(2-(quinolin-2-il)ciclopropil)isoquinolin-1(2H)-ona;

anti 8-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-2-(2-(quinolin-2-il)ciclopropil)isoquinolin-1(2H)-ona;

syn 8-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-2-(2-(quinolin-2-il)ciclopropil)isoquinolin-1(2H)-ona;

anti 8-(3-fluoropiridin-4-il)-2-(2-(quinolin-2-il)ciclopropil)isoquinolin-1(2H)-ona;

syn 8-(3-fluoropiridin-4-il)-2-(2-(quinolin-2-il)ciclopropil)isoquinolin-1(2H)-ona;

anti 8-(2-fluoropiridin-4-il)-2-(2-(quinolin-2-il)ciclopropil)isoquinolin-1(2H)-ona;

syn 8-(2-fluoropiridin-4-il)-2-(2-(quinolin-2-il)ciclopropil)isoquinolin-1(2H)-ona;

anti 8-((3S)-3-hidroxipiperidin-1-il)-2-(2-(quinolin-2-il)ciclopropil)isoquinolin-1(2H)-ona;

syn 8-((3S)-3-hidroxipiperidin-1-il)-2-(2-(quinolin-2-il)ciclopropil)isoquinolin-1(2H)-ona;

anti 8-(3-metoxipiperidin-1-il)-2-(2-(quinolin-2-il)ciclopropil)isoquinolin-1(2H)-ona;

syn 8-(3-metoxipiperidin-1-il)-2-(2-(quinolin-2-il)ciclopropil)isoquinolin-1(2H)-ona;

anti 8-morfolino-2-(2-(quinolin-2-il)ciclopropil)isoquinolin-1(2H)-ona;

syn 8-morfolino-2-(2-(quinolin-2-il)ciclopropil)isoquinolin-1(2H)-ona;

anti 1-(1-oxo-2-(2-(quinolin-2-il)ciclopropil)-1,2-dihidroisoquinolin-8-il)piperidin-4-carbonitrilo;

syn 1-(1-oxo-2-(2-(quinolin-2-il)ciclopropil)-1,2-dihidroisoquinolin-8-il)piperidin-4-carbonitrilo;

anti 8-((3R,4R)-4-fluoro-3-hidroxipiperidin-1-il)-2-(2-(quinolin-2-il)ciclopropil)isoquinolin-1(2H)-ona;

syn 8-((3R,4R)-4-fluoro-3-hidroxipiperidin-1-il)-2-(2-(quinolin-2-il)ciclopropil)isoquinolin-1(2H)-ona;

anti 8-((3S)-3-hidroxipirrolidin-1-il)-2-(2-(quinolin-2-il)ciclopropil)isoquinolin-1(2H)-ona;

syn 8-((3S)-3-hidroxipirrolidin-1-il)-2-(2-(quinolin-2-il)ciclopropil)isoquinolin-1(2H)-ona;

anti 8-((3R)-3-hidroxipirrolidin-1-il)-2-(2-(quinolin-2-il)ciclopropil)isoquinolin-1(2H)-ona;

syn 8-((3R)-3-hidroxipirrolidin-1-il)-2-(2-(quinolin-2-il)ciclopropil)isoquinolin-1(2H)-ona;

anti 8-(metil(oxetan-3-il)amino)-2-(2-(quinolin-2-il)ciclopropil)isoquinolin-1(2H)-ona;

syn 8-(metil(oxetan-3-il)amino)-2-(2-(quinolin-2-il)ciclopropil)isoquinolin-1(2H)-ona;

anti 8-(4-metoxipiperidin-1-il)-2-(2-(quinolin-2-il)ciclopropil)isoquinolin-1(2H)-ona;

syn 8-(4-metoxipiperidin-1-il)-2-(2-(quinolin-2-il)ciclopropil)isoquinolin-1(2H)-ona;

anti 8-(4-hidroxipiperidin-1-il)-2-(2-(quinolin-2-il)ciclopropil)isoquinolin-1(2H)-ona;

syn 8-(4-hidroxipiperidin-1-il)-2-(2-(quinolin-2-il)ciclopropil)isoquinolin-1(2H)-ona;

anti 8-(1-acetilpiperidin-4-ilamino)-2-(2-quinolin-2-ciclopropil)isoquinolin-1(2H)-ona;

syn 8-(1-acetilpiperidin-4-ilamino)-2-(2-quinolin-2-ciclopropil)isoquinolin-1(2H)-ona;

anti 8-(piperidin-4-ilamino)-2-(2-(quinolin-2-il)ciclopropil)isoquinolin-1(2H)-ona;

syn 8-(piperidin-4-ilamino)-2-(2-(quinolin-2-il)ciclopropil)isoquinolin-1(2H)-ona;

anti 2-(2-(quinolin-2-il)ciclopropil)-8-(tetrahidro-2H-piran-4-il)isoquinolin-1(2H)-ona;

syn 2-(2-(quinolin-2-il)ciclopropil)-8-(tetrahidro-2H-piran-4-il)isoquinolin-1(2H)-ona;

anti 2-(2-(quinolin-2-il)ciclopropil)-8-(2-oxa-6-azaespiro[3,4]octan-6-il)isoquinolin-1(2H)-ona;

syn 2-(2-(quinolin-2-il)ciclopropil)-8-(2-oxa-6-azaespiro[3,4]octan-6-il)isoquinolin-1(2H)-ona;

anti 8-(dihidro-1H-furo[3,4-c]pirrol-5(3H,6H,6aH)-il)-2-(2-(quinolin-2-il)ciclopropil)isoquinolin-1(2H)-ona;

syn 8-(dihidro-1H-furo[3,4-c]pirrol-5(3H,6H,6aH)-il)-2-(2-(quinolin-2-il)ciclopropil)isoquinolin-1(2H)-ona;

anti 8-(4,4-difluoropiperidin-1-il)-2-(2-(quinolin-2-il)ciclopropil)isoquinolin-1(2H)-ona;

syn 8-(4,4-difluoropiperidin-1-il)-2-(2-(quinolin-2-il)ciclopropil)isoquinolin-1(2H)-ona;

anti 8-morfolino-2-(2-(quinolin-2-il)ciclopropil)isoquinolin-1(2H)-ona;

syn 8-morfolino-2-(2-(quinolin-2-il)ciclopropil)isoquinolin-1(2H)-ona;

anti 8-(3-(difluorometil)pirrolidin-1-il)-2-(2-(quinolin-2-il)ciclopropil)isoquinolin-1(2H)-ona;

syn 8-(3-(difluorometil)pirrolidin-1-il)-2-(2-(quinolin-2-il)ciclopropil)isoquinolin-1(2H)-ona;

anti 8-((1R,5S)-3-oxa-8-azabiciclo[3,2,1]octan-8-il)-2-(2-(quinolin-2-il)ciclopropil)isoquinolin-1(2H)-ona;

syn 8-((1R,5S)-3-oxa-8-azabiciclo[3,2,1]octan-8-il)-2-(2-(quinolin-2-il)ciclopropil)isoquinolin-1(2H)-ona;

anti 8-(4-metilpiperazin-1-il)-2-(2-(quinolin-2-il)ciclopropil)isoquinolin-1(2H)-ona;

syn 8-(4-metilpiperazin-1-il)-2-(2-(quinolin-2-il)ciclopropil)isoquinolin-1(2H)-ona;

anti 8-(3-(fluorometil)pirrolidin-1-il)-2-(2-(quinolin-2-il)ciclopropil)isoquinolin-1(2H)-ona;

syn 8-(3-(fluorometil)pirrolidin-1-il)-2-(2-(quinolin-2-il)ciclopropil)isoquinolin-1(2H)-ona;

anti 8-((1R,5S)-8-oxa-3-azabiciclo[3,2,1]octan-3-il)-2-(2-(quinolin-2-il)ciclopropil)isoquinolin-1(2H)-ona;

syn 8-((1R,5S)-8-oxa-3-azabiciclo[3,2,1]octan-3-il)-2-(2-(quinolin-2-il)ciclopropil)isoquinolin-1(2H)-ona;

anti 8-(4-fluorofenil)-2-(2-(quinolin-2-il)ciclopropil)isoquinolin-1(2H)-ona;

syn 8-(4-fluorofenil)-2-(2-(quinolin-2-il)ciclopropil)isoquinolin-1(2H)-ona;

anti 8-(furan-3-il)-2-(2-(quinolin-2-il)ciclopropil)isoquinolin-1(2H)-ona;

syn 8-(furan-3-il)-2-(2-(quinolin-2-il)ciclopropil)isoquinolin-1(2H)-ona;

anti 8-(4,5-dihidrofuran-3-il)-2-(2-(quinolin-2-il)ciclopropil)isoquinolin-1(2H)-ona;

syn 8-(4,5-dihidrofuran-3-il)-2-(2-(quinolin-2-il)ciclopropil)isoquinolin-1(2H)-ona;

anti 8-(4-metoxifenil)-2-(2-(quinolin-2-il)ciclopropil)isoquinolin-1(2H)-ona;

syn 8-(4-metoxifenil)-2-(2-(quinolin-2-il)ciclopropil)isoquinolin-1(2H)-ona;

anti 2-(2-(6-fluoroquinolin-2-il)ciclopropil)-8-morfolinoisoquinolin-1(2H)-ona;

syn 2-(2-(6-fluoroquinolin-2-il)ciclopropil)-8-morfolinoisoquinolin-1(2H)-ona;

anti 2-(2-(6-fluoroquinolin-2-il)ciclopropil)-8-(piridin-3-il)isoquinolin-1(2H)-ona;

syn 2-(2-(6-fluoroquinolin-2-il)ciclopropil)-8-(piridin-3-il)isoquinolin-1(2H)-ona;

anti 2-(2-(6-fluoroquinolin-2-il)ciclopropil)-8-(pirimidin-5-il)isoquinolin-1(2H)-ona;

syn 2-(2-(6-fluoroquinolin-2-il)ciclopropil)-8-(pirimidin-5-il)isoquinolin-1(2H)-ona;

anti 2-(2-(6-fluoroquinolin-2-il)ciclopropil)-8-(piridin-4-il)isoquinolin-1(2H)-ona;

syn 2-(2-(6-fluoroquinolin-2-il)ciclopropil)-8-(piridin-4-il)isoquinolin-1(2H)-ona;

anti 4-fluoro-8-(piridin-4-il)-2-(2-(quinolin-2-il)ciclopropil)isoquinolin-1(2H)-ona;

syn 4-fluoro-8-(piridin-4-il)-2-(2-(quinolin-2-il)ciclopropil)isoquinolin-1(2H)-ona;

anti 4-cloro-8-(pirimidin-5-il)-2-(2-(quinolin-2-il)ciclopropil)isoquinolin-1(2H)-ona;

syn 4-cloro-8-(pirimidin-5-il)-2-(2-(quinolin-2-il)ciclopropil)isoquinolin-1(2H)-ona;

anti 4-(piridin-4-il)-6-(2-(quinolin-2-il)ciclopropil)pirido[2,3-d]piridazin-5(6H)-ona;

syn4-(piridin-4-il)-6-(2-(quinolin-2-il)ciclopropil)pirido[2,3-d]piridazin-5(6H)-ona;

anti 2-(2-(6-fluoroquinolin-2-il)ciclopropil)-8-(piridin-4-il)ftalazin-1(2H)-ona;

syn 2-(2-(6-fluoroquinolin-2-il)ciclopropil)-8-(piridin-4-il)ftalazin-1(2H)-ona;

anti 7-fluoro-3-(piridin-4-il)-5-(2-(quinolin-2-il)ciclopropil)tieno[3,2-c]piridin-4(5H)-ona;

syn 7-fluoro-3-(piridin-4-il)-5-(2-(quinolin-2-il)ciclopropil)tieno[3,2-c]piridin-4(5H)-ona;

anti 3-(2-fluoropiridin-4-il)-5-(2-(6-fluoroquinolin-2-il)ciclopropil)tieno[3,2-c]piridin-4(5H)-ona;

syn 3-(2-fluoropiridin-4-il)-5-(2-(6-fluoroquinolin-2-il)ciclopropil)tieno[3,2-c]piridin-4(5H)-ona;

anti 5-(2-(6-fluoroquinolin-2-il)ciclopropil)-3-(piridin-4-il)tieno[3,2-c]piridin-4(5H)-ona;

syn 5-(2-(6-fluoroquinolin-2-il)ciclopropil)-3-(piridin-4-il)tieno[3,2-c]piridin-4(5H)-ona;

anti 3-(pirimidin-5-il)-5-(2-(quinolin-2-il)ciclopropil)tieno[3,2-c]piridin-4(5H)-ona;

syn 3-(pirimidin-5-il)-5-(2-(quinolin-2-il)ciclopropil)tieno[3,2-c]piridin-4(5H)-ona;

anti 3-(pirimidin-5-il)-5-(2-(quinolin-2-il)ciclopropil)tieno[3,2-c]piridin-4(5H)-ona;

syn 3-(pirimidin-5-il)-5-(2-(quinolin-2-il)ciclopropil)tieno[3,2-c]piridin-4(5H)-ona;

anti 3-(pirimidin-5-il)-5-(2-(quinolin-2-il)ciclopropil)tieno[3,2-c]piridin-4(5H)-ona;

syn 3-(pirimidin-5-il)-5-(2-(quinolin-2-il)ciclopropil)tieno[3,2-c]piridin-4(5H)-ona;

anti 3-(6-fluoropiridin-3-il)-5-(2-(quinolin-2-il)ciclopropil)tieno[3,2-c]piridin-4(5H)-ona;

syn 3-(6-fluoropiridin-3-il)-5-(2-(quinolin-2-il)ciclopropil)tieno[3,2-c]piridin-4(5H)-ona;

anti 3-(2-metilpirimidin-5-il)-5-(2-(quinolin-2-il)ciclopropil)tieno[3,2-c]piridin-4(5H)-ona;

syn 3-(2-metilpirimidin-5-il)-5-(2-(quinolin-2-il)ciclopropil)tieno[3,2-c]piridin-4(5H)-ona;

anti 3-(piridazin-4-il)-5-(2-(quinolin-2-il)ciclopropil)tieno[3,2-c]piridin-4(5H)-ona;

syn 3-(piridazin-4-il)-5-(2-(quinolin-2-il)ciclopropil)tieno[3,2-c]piridin-4(5H)-ona;

anti 3-(2-fluoropiridin-4-il)-5-(2-(quinolin-2-il)ciclopropil]tieno[3,2-c]piridin-4(5H)-ona;

syn 3-(2-fluoropiridin-4-il)-5-(2-(quinolin-2-il)ciclopropil]tieno[3,2-c]piridin-4(5H)-ona;

anti 3-(morfolin-4-il)-5[2-(quinolin-2-il)ciclopropil]tieno[3,2-c]piridin-4(5H)-ona;

syn 3-(morfolin-4-il)-5[2-(quinolin-2-il)ciclopropil]tieno[3,2-c]piridin-4(5H)-ona;

anti 3-(piridin-3-il)-5-[2-(tieno[3,2-b]piridin-5-il)ciclopropil]tieno[3,2-c]piridin-4(5H)-ona;

syn 3-(piridin-3-il)-5-[2-(tieno[3,2-b]piridin-5-il)ciclopropil]tieno[3,2-c]piridin-4(5H)-ona;

anti 3-(piridin-3-il)-5-[2-(quinolin-2-il)ciclopropil]tieno[3,2-c]piridin-4(5H)-ona;

syn 3-(piridin-3-il)-5-[2-(quinolin-2-il)ciclopropil]tieno[3,2-c]piridin-4(5H)-ona;

anti 3-(pirimidin-5-il)-5-[2-(quinolin-2-il)ciclopropil]tieno[2,3-d]piridazin-4(5H)-ona;

syn 3-(pirimidin-5-il)-5-[2-(quinolin-2-il)ciclopropil]tieno[2,3-d]piridazin-4(5H)-ona;

anti 3-(piridin-4-il)-5-[2-(tieno[3,2-b]piridin-5-il)ciclopropil]tieno[2,3-d]piridazin-4(5H)-ona;

syn -(piridin-4-il)-5-[2-(tieno[3,2-b]piridin-5-il)ciclopropil]tieno[2,3-d]piridazin-4(5H)-ona;

anti 3-(piridin-4-il)-5-[2-(tieno[3,2-b]piridin-5-il)ciclopropil]tieno[3,2-c]piridin-4(5H)-ona;

syn 3-(piridin-4-il)-5-[2-(tieno[3,2-b]piridin-5-il)ciclopropil]tieno[3,2-c]piridin-4(5H)-ona;

anti 3-(piridin-4-il)-5-[2-(quinolin-2-il)ciclopropil]tieno[3,2-c]piridin-4(5H)-ona;

syn 3-(piridin-4-il)-5-[2-(quinolin-2-il)ciclopropil]tieno[3,2-c]piridin-4(5H)-ona;

anti 3-(piridin-4-il)-5-[2-(quinolin-2-il)ciclopropil]tieno[2,3-d]piridazin-4(5H)-ona;

syn 3-(piridin-4-il)-5-[2-(quinolin-2-il)ciclopropil]tieno[2,3-d]piridazin-4(5H)-ona;

anti 5-(pirimidin-5-il)-2-[2-(quinolin-2-il)ciclopropil]isoquinolin-1(2H)-ona;

syn 5-(pirimidin-5-il)-2-[2-(quinolin-2-il)ciclopropil]isoquinolin-1(2H)-ona;

anti 5-(piridin-4-il)-2-[2-(quinolin-2-il)ciclopropil]isoquinolin-1(2H)-ona;

syn 5-(piridin-4-il)-2-[2-(quinolin-2-il)ciclopropil]isoquinolin-1(2H)-ona;

anti 5-(piridin-3-il)-2-[2-(quinolin-2-il)ciclopropil]isoquinolin-1(2H)-ona;

syn 5-(piridin-3-il)-2-[2-(quinolin-2-il)ciclopropil]isoquinolin-1(2H)-ona;

anti 5-(morfolin-4-il)-2-(2-(quinolin-2-il)ciclopropil]isoquinolin-1(2H)-ona;

syn 5-(morfolin-4-il)-2-(2-(quinolin-2-il)ciclopropil]isoquinolin-1(2H)-ona;

anti 4-fluoro-8-(pirimidin-5-il)-2-(2-(quinolin-2-il)ciclopropil)isoquinolin-1(2H)-ona;

syn 4-fluoro-8-(pirimidin-5-il)-2-(2-(quinolin-2-il)ciclopropil)isoquinolin-1(2H)-ona;

8-(piridin-4-il)-2-[2-(quinolin-2-il)etil]pirido[3,4-d]piridazin-1(2H)-ona;

5-[2-(imidazo[1,2-a]piridin-2-il)etil]-7-(1-metil-1H-imidazol-4-il)-3-(piridin-4-il)tieno[2,3-d]piridazin-4(5H)-ona;

5-[2-(imidazo[1,2-a]piridin-2-il)etil]-7-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-3-(piridin-4-il)tieno[2,3-d]piridazin-4(5H)-ona;

5-[2-(imidazo[1,2-a]piridin-2-il)etil]-7-(piridin-3-il)-3-(piridin-4-il)tieno[2,3-d]piridazin-4(5H)-ona;

5-[2-(6-cloroquinolin-2-il)etil]-3-(piridin-4-il)tieno[3,2-c]piridin-4(5H)-ona;

5-[2-(3-metilquinolin-2-il)etil]-3-(piridin-4-il)tieno[3,2-c]piridin-4(5H)-ona;

5-[2-(8-fluoroquinolin-2-il)etil]-3-(piridin-4-il)tieno[3,2-c]piridin-4(5H)-ona;

5-[2-(6-fluoroquinolin-2-il)etil]-3-(piridin-3-il)tieno[3,2-c]piridin-4(5H)-ona;

5-[2-(6-fluoroquinolin-2-il)etil]-3-(piridin-4-il)tieno[3,2-c]piridin-4(5H)-ona;

5-[2-(imidazo[1,2-a]piridin-2-il)etil]-3-(piridin-3-il)tieno[3,2-c]piridin-4(5H)-ona;

3-(piridin-4-il)-5-[2-(quinoxalin-2-il)etil]tieno[2,3-d]piridazin-4(5H)-ona;

5-[2-(1,5-naftiridin-2-il)etil]-3-(piridin-4-il)tieno[2,3-d]piridazin-4(5H)-ona;

5-[2-(1H-indazol-1-il)etil]-3-(piridin-4-il)tieno[2,3-d]piridazin-4(5H)-ona;

3-(1-metil-1H-pirazol-3-il)-5-[2-(quinolin-2-il)etil]tieno[2,3-d]piridazin-4(5H)-ona;

3-(1H-pirazol-3-il)-5-[2-(quinolin-2-il)etil]tieno[2,3-d]piridazin-4(5H)-ona;

5-[2-(1H-bencimidazol-1-il)etil]-3-(piridin-4-il)tieno[2,3-d]piridazin-4(5H)-ona;

5-[2-(1H-bencimidazol-2-il)etil]-3-(piridin-4-il)tieno[2,3-d]piridazin-4(5H)-ona;

5-[2-(6-cloroquinolin-2-il)etil]-3-(piridin-4-il)tieno[2,3-d]piridazin-4(5H)-ona;

3-(piridin-3-iletinil)-5-[2-(quinolin-2-il)etil]tieno[2,3-d]piridazin-4(5H)-ona;

3-(piridin-4-iletinil)-5-[2-(quinolin-2-il)etil]tieno[2,3-d]piridazin-4(5H)-ona;

5-[2-(3,5-dimetilpiridin-2-il)etil]-3-(piridin-4-il)tieno[2,3-d]piridazin-4(5H)-ona;

5-[2-(7-fluoroquinolin-2-il)etil]-3-(piridin-4-il)tieno[2,3-d]piridazin-4(5H)-ona;

5-[2-(pirazin-2-il)etil]-3-(piridin-4-il)tieno[2,3-d]piridazin-4(5H)-ona;

2-[2-(1,6-naftiridin-2-il)etil]-8-(piridin-4-il)isoquinolin-1(2H)-ona;

2-[2-(8-fluoroquinolin-2-il)etil]-8-(piridin-4-il)isoquinolin-1(2H)-ona;

8-(piridin-4-il)-2-[1-(quinolin-2-il)propan-2-il]isoquinolin-1(2H)-ona;

2-[2-(3-metilquinolin-2-il)etil]-8-(piridin-4-il)isoquinolin-1(2H)-ona;

2-[2-(imidazo[1,2-a]piridin-2-il)etil]-8-(1H-pirazol-3-il)ftalazin-1(2H)-ona;

8-(morfolin-4-il)-2-[2-(quinolin-2-il)etil]ftalazin-1(2H)-ona;

2-[2-(imidazo[1,2-a]piridin-2-il)etil]-8-(1-oxa-4,9-diazaespiro[5,6]dodec-9-il)ftalazin-1(2H)-ona;

2-[2-(imidazo[1,2-a]piridin-2-il)etil]-8-(2-oxa-7-azaespiro[3,5]non-7-il)ftalazin-1(2H)-ona;

8-[(3R)-3-hidroxipiperidin-1-il]-2-[2-(imidazo[1,2-a]piridin-2-il)etil]ftalazin-1(2H)-ona;

8-[(3S)-3-hidroxipiperidin-1-il]-2-[2-(imidazo[1,2-a]piridin-2-il)etil]ftalazin-1(2H)-ona;

2-[2-(imidazo[1,2-a]piridin-2-il)etil]-8-(2-oxa-6-azaespiro[3,3]hept-6-il)ftalazin-1(2H)-ona;

2-[2-(imidazo[1,2-a]piridin-2-il)etil]-8-(1,2-oxazolidin-2-il)ftalazin-1(2H)-ona;

8-(hexahidrociclopenta[b][1,4]oxazin-4(4aH)-il)-2-[2-(imidazo[1,2-a]piridin-2-il)etil]ftalazin-1(2H)-ona;

2-[2-(imidazo[1,2-a]piridin-2-il)etil]-8-(tetrahidrofurano-3-il)ftalazin-1(2H)-ona;

2-[2-(imidazo[1,2-a]piridin-2-il)etil]-8-(3-oxa-8-azabiciclo[3,2,1]oct-8-il)ftalazin-1(2H)-ona;

2-[2-(imidazo[1,2-a]piridin-2-il)etil]-8-(2-oxa-6-azaespiro[3,4]oct-6-il)ftalazin-1(2H)-ona;

2-[2-(imidazo[1,2-a]piridin-2-il)etil]-8-(2,2,6,6-tetrafluoromorfolin-4-il)ftalazin-1(2H)-ona;

8-(4-hidroxipiperidin-1-il)-2-[2-(imidazo[1,2-a]piridin-2-il)etil]ftalazin-1(2H)-ona;

2-[2-(imidazo[1,2-a]piridin-2-il)etil]-8-(2-metilpirimidin-5-il)ftalazin-1(2H)-ona;

8-(2-ciclopropilpirimidin-5-il)-2-[2-(imidazo[1,2-a]piridin-2-il)etil]ftalazin-1(2H)-ona;

2-[2-(imidazo[1,2-a]piridin-2-il)etil]-8-(piridazin-4-il)ftalazin-1(2H)-ona;

8-(5-fluoropiridin-3-il)-2-[2-(imidazo[1,2-a]piridin-2-il)etil]ftalazin-1(2H)-ona;

8-[2-(3-fluorofenil)morfolin-4-il]-2-[2-(imidazo[1,2-a]piridin-2-il)etil]ftalazin-1(2H)-ona;

2-[2-(imidazo[1,2-a]piridin-2-il)etil]-8-(2-metoxipirimidin-5-il)ftalazin-1(2H)-ona;

2-[2-(imidazo[1,2-a]piridin-2-il)etil]-8-[2-(trifluorometil)piridin-4-il]ftalazin-1(2H)-ona;

2-[2-(imidazo[1,2-a]piridin-2-il)etil]-8-(8-oxa-3-azabiciclo[3,2,1]oct-3-il)ftalazin-1(2H)-ona;

2-[2-(imidazo[1,2-a]piridin-2-il)etil]-8-[2-(trifluorometil)morfolin-4-il]ftalazin-1(2H)-ona;

8-(2,2-dimetilmorfolin-4-il)-2-[2-(imidazo[1,2-a]piridin-2-il)etil]ftalazin-1(2H)-ona;

8-[2-(4-clorofenil)morfolin-4-il]-2-[2-(imidazo[1,2-a]piridin-2-il)etil]ftalazin-1(2H)-ona;

8-[2-(3,4-difluorofenil)morfolin-4-il]-2-[2-(imidazo[1,2-a]piridin-2-il)etil]ftalazin-1(2H)-ona;

2-[2-(imidazo[1,2-a]piridin-2-il)etil]-8-(piperidin-4-il)ftalazin-1(2H)-ona;

2-[2-(imidazo[1,2-a]piridin-2-il)etil]-8-(tetrahidro-2H-piran-4-il)ftalazin-1(2H)-ona;

8-(2,6-diazabiciclo[3,2,1]oct-6-il)-2-[2-(imidazo[1,2-a]piridin-2-il)etil]ftalazin-1(2H)-ona;

8-[(1S,5S)-3,6-diazabiciclo[3,2,0]hept-3-il]-2-[2-(imidazo[1,2-a]piridin-2-il)etil]ftalazin-1(2H)-ona;

8-(furan-2-il)-2-[2-(imidazo[1,2-a]piridin-2-il)etil]ftalazin-1(2H)-ona;

2-[2-(imidazo[1,2-a]piridin-2-il)etil]-8-(1-metil-1H-pirazol-4-il)ftalazin-1(2H)-ona;

8-(hexahidropirrolo[3,4-c]pirrol-2(1H)-il)-2-[2-(imidazo[1,2-a]piridin-2-il)etil]ftalazin-1(2H)-ona;

8-(2,7-diazaespiro[4,4]non-2-il)-2-[2-(imidazo[1,2-a]piridin-2-il)etil]ftalazin-1(2H)-ona;

8-[(1S,4S)-2,5-diazabiciclo[2,2,1]hept-2-il]-2-[2-(imidazo[1,2-a]piridin-2-il)etil]ftalazin-1(2H)-ona;

8-(2,7-diazaespiro[3,5]non-7-il)-2-[2-(imidazo[1,2-a]piridin-2-il)etil]ftalazin-1(2H)-ona;

8-(2,6-diazaespiro[3,5]non-6-il)-2-[2-(imidazo[1,2-a]piridin-2-il)etil]ftalazin-1(2H)-ona;

8-(piperidin-4-il)-2-[2-(5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,2-a]piridin-2-il)etil]ftalazin-1(2H)-ona;

8-[2-(aminometil)-4-cloropirrolidin-1-il]-2-[2-(imidazo[1,2-a]piridin-2-il)etil]ftalazin-1(2H)-ona;

2-[2-(imidazo[1,2-a]piridin-2-il)etil]-4,8-di(piridin-4-il)ftalazin-1(2H)-ona;

2-[2-(imidazo[1,2-a]piridin-2-il)etil]-8-[(3aR,4S,7R,7aS)-octahidro-1H-4,7-epiminoisoindol-8-il]ftalazin-1(2H)-ona;

8-[5-(4-clorofenil)-2,5-diazabiciclo[2,2,1]hept-2-il]-2-[2-(imidazo[1,2-a]piridin-2-il)etil]ftalazin-1(2H)-ona;

4-bromo-2-[2-(imidazo[1,2-a]piridin-2-il)etil]-8-(piridin-4-il)ftalazin-1(2H)-ona;

2-[2-(imidazo[1,2-a]piridin-2-il)etil]-8-[(3aS,8aS)-octahidropirrolo[3,4-c]azepin-2(1H)-il]ftalazin-1(2H)-ona;

2-[2-(imidazo[1,2-a]piridin-2-il)etil]-8-[(3aS,8aR)-octahidropirrolo[3,4-c]azepin-2(1H)-il]ftalazin-1(2H)-ona;

(3aR,4S,7R,7aS)-8-{3-[2-(imidazo[1,2-a]piridin-2-il)etil]-4-oxo-3,4-dihidroftalazin-5-il}octahidro-2H-4,7-epiminoisoindol-2-carboxilato de tert-butilo;

8-(hexahidro-5H-furo[2,3-c]pirrol-5-il)-2-[2-(imidazo[1,2-a]piridin-2-il)etil]ftalazin-1(2H)-ona;

2-[2-(imidazo[1,2-a]piridin-2-il)etil]-8-(1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)ftalazin-1(2H)-ona;

2-[2-(imidazo[1,2-a]piridin-2-il)etil]-8-[(3S)-tetrahidrofurano-3-ilamino]ftalazin-1(2H)-ona;

2-[2-(imidazo[1,2-a]piridin-2-il)etil]-8-[(3R)-tetrahidrofurano-3-ilamino]ftalazin-1(2H)-ona;

8-{[5-(hidroximetil)-1,4-dioxan-2-il]metoxi}-2-[2-(imidazo[1,2-a]piridin-2-il)etil]ftalazin-1(2H)-ona;

2-[2-(imidazo[1,2-a]piridin-2-il)etil]-8-(oxetan-3-iloxi)ftalazin-1(2H)-ona;

2-[2-(imidazo[1,2-a]piridin-2-il)etil]-8-(piridin-4-ilmetoxi)ftalazin-1(2H)-ona;

2-[2-(imidazo[1,2-a]piridin-2-il)etil]-8-(morfolin-4-ilmetil)ftalazin-1(2H)-ona;

2-[2-(imidazo[1,2-a]piridin-2-il)etil]-8-(piridin-3-iloxi)ftalazin-1(2H)-ona;

2-[2-(imidazo[1,2-a]piridin-2-il)etil]-8-[(oxetan-3-ilmetil)amino]ftalazin-1(2H)-ona;

2-[2-(imidazo[1,2-a]piridin-2-il)etil]-8-(tetrahidro-2H-piran-4-ilamino)ftalazin-1(2H)-ona;

2-[2-(imidazo[1,2-a]piridin-2-il)etil]-8-[(1-metilazetidin-3-il)amino]ftalazin-1(2H)-ona;

2-[2-(imidazo[1,2-a]piridin-2-il)etil]-8-(1,3-oxazol-2-ilamino)ftalazin-1(2H)-ona;

2-[2-(imidazo[1,2-a]piridin-2-il)etil]-8-[metil(oxetan-3-il)amino]ftalazin-1(2H)-ona;

2-[2-(imidazo[1,2-a]piridin-2-il)etil]-8-(piperidin-4-ilamino)ftalazin-1(2H)-ona;

8-[(1-acetilpiperidin-3-il)amino]-2-[2-(imidazo[1,2-a]piridin-2-il)etil]ftalazin-1(2H)-ona;

8-[(1-acetilpiperidin-4-il)amino]-2-[2-(imidazo[1,2-a]piridin-2-il)etil]ftalazin-1(2H)-ona;

2-[2-(imidazo[1,2-a]piridin-2-il)etil]-8-(tetrahidrofurano-3-ilamino)ftalazin-1(2H)-ona;

2-[2-(imidazo[1,2-a]piridin-2-il)etil]-8-(tetrahidro-2H-piran-3-ilamino)ftalazin-1(2H)-

ona;

2-[2-(imidazo[1,2-a]piridin-2-il)etil]-8-(piperidin-3-ilamino)ftalazin-1(2H)-ona;

2-[2-(imidazo[1,2-a]piridin-2-il)etil]-8-{metil[(3-metiloxetan-3-il)metil]amino}ftalazin-1(2H)-ona;

2-[2-(imidazo[1,2-a]piridin-2-il)etil]-8-(oxetan-3-ilamino)ftalazin-1(2H)-ona;

8-{[(3aS,4S,6aS)-octahidrociclopenta[c]pirrol-4-ilmetil]amino}-2-[2-(5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,2-a]piridin-2-il)etil]ftalazin-1(2H)-ona;

5-(morfolin-4-il)-2-[2-(quinolin-2-il)etil]ftalazin-1(2H)-ona;

2-[2-(1H-bencimidazol-2-il)etil]-5-(piridin-4-il)ftalazin-1(2H)-ona;

4-(piridin-3-il)-2-[2-(quinolin-2-il)etil]ftalazin-1(2H)-ona;

5-(1,4-dihidropirimidin-5-il)-2-[2-(5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,2-a]piridin-2-il)etil]ftalazin-1(2H)-ona2-[2-(imidazo[1,2-a]piridin-2-il)etil]-5-(piridin-4-il)ftalazin-1(2H)-ona;

5-(piridin-3-il)-2-[2-(quinolin-2-il)etil]ftalazin-1(2H)-ona;

2-[2-(imidazo[1,2-a]piridin-2-il)etil]-8-{[(3-metiloxetan-3-il)metil]amino}ftalazin-1(2H)-ona;

4-(piridin-4-il)-6-[2-(quinolin-2-il)etil]pirido[2,3-d]piridazin-5(6H)-ona;

4-(morfolin-4-il)-6-[2-(quinolin-2-il)etil]pirido[2,3-d]piridazin-5(6H)-ona;

4-(oxetan-3-ilamino)-6-[2-(quinolin-2-il)etil]pirido[2,3-d]piridazin-5(6H)-ona;

2-[2-(6-metoxipiridin-2-il)etil]-8-(piridin-4-il)isoquinolin-1(2H)-ona;

2-[2-(1,3-benzotiazol-2-il)etil]-8-(piridin-4-il)isoquinolin-1(2H)-ona;

2-[2-(5-metilpiridin-2-il)etil]-8-(piridin-4-il)isoquinolin-1(2H)-ona;

5-[(E)-2-(6-metoxiquinolin-2-il)etenil]-3-(piridin-4-il)tieno[3,2-c]piridin-4(5H)-ona;

8-(piridin-4-il)-2-[(E)-2-(quinazolin-2-il)etenil]isoquinolin-1(2H)-ona;

5-[(E)-2-(6-cloroquinolin-2-il)etenil]-3-(piridin-4-il)tieno[3,2-c]piridin-4(5H)-ona;

5-[(E)-2-(3-metilquinolin-2-il)etenil]-3-(piridin-4-il)tieno[3,2-c]piridin-4(5H)-ona;

8-(piridin-4-il)-2-[(E)-2-(quinolin-2-il)etenil]isoquinolin-1(2H)-ona;

5-[(E)-2-(1,3-benzotiazol-2-il)etenil]-3-(piridin-4-il)tieno[3,2-c]piridin-4(5H)-ona;

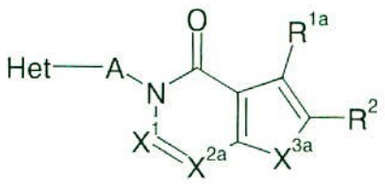
3-(piridin-4-il)-5-[(E)-2-(quinolin-2-il)etenil]tieno[3,2-c]piridin-4(5H)-ona;

y los enantiómeros, los N-óxidos, las prodrogas, los tautómeros y los hidratos de los mismos, y las sales aceptables farmacéuticamente de los mismos.

Los compuestos de la invención de la fórmula general I y los materiales de partida usados para prepararlos pueden prepararse de manera análoga a procesos conocidos de química orgánica como se describen en las publicaciones estándar de química orgánica, por ejemplo Houben-Weilo, "Methoden der Organischen Chemie", Tieme-Verlag, Stuttgart, Jerry March "Advanced Organic Chemistry", 5ta edición, Wiley & Sons y la bibliografía citada en el mismo, y R. Larock, "Comprehensive Organic Transformations", 2da edición,

Weinheim, 1999 y la bibliografía citada en el mismo. Los compuestos de la invención de la fórmula general I se preparan de manera ventajosa por mediod e los métodos descritos a continuación y/o en la sección experimental.

Los compuestos de la fórmula I, donde Q es oxígeno, pueden prepararse por ejemplo haciendo reaccionar un compuesto de la fórmula II



(II)

donde

X^{2a} es N o C-R^{7a};

X^{3a} es S, O, N=C(R^8), C(R^{9a})=C(R^8) o N=C(R^9);

Het, A, X^1, R^2, R^6 y R^8 son como se definen para las fórmulas I, I-1.A, I-1.B, I-2.A, I-2.B, I-1.C, I-2.C, I-1.D, I-2.D, I-3.A, I-4.A, I-3.B, I-4.B, I-3.C, I-4.C, I-3.D, I-4.D, I-5.A, I-6.A, I-5.B, I-6.B, I-5.C, I-6.C, I-5.D, I-6.D, I-7.A, I-8.A, I-7.B, I-8.B, I-7.C, I-8.C, I-7.D, I-8.D, I-9.A, I-10.A,I-9.B, I-10.B, I-9.C, I-10.C, I-9.D ó I-10.D;

R^{1a}, R^{7a}, R^{9a} en forma independiente entre sí, se seleccionan entre el grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, C_1-C_4-alquilo, trimetilsililo, C_1-C_4-alquilsulfanilo, C_1-C_4-alcoxi-C_1-C_4-alquilo, C_1-C_4-alcoxi, C_1-C_4-alcoxi-C_1-C_4-alcoxi, C_1-C_4-alquilsulfanil-C_1-C_4-alcoxi, C_2-C_4-alqueniloxi, C_1-C_4-fluoroalquilo, C_1-C_4-fluoroalcoxi, CN, $NR^{x1}R^{x2}$, $NR^{x1}R^{x2}$-C_1-C_4-alcoxi;

con la salvedad de que 1 o 2 de los radicales R^{1a}, R^{7a} y R^{9a}, en particular exactamente uno de estos radicales es bromo o iodo, mientras que los otros son distintos de bromo o iodo;

con un compuesto de fórmula III,

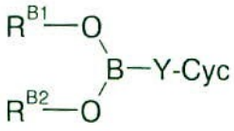
M-Y-Cyc (III)

donde Y tiene uno de los significados dados para Y^1, Y^2, y Y^3 y Cyc tiene uno de los significados dados en la presente para Cyc^1, Cyc^2, y Cyc^3 y donde

M es un radical Li, B(OR^{B1})(OR^{B2}) o un radical Sn(R^{Sn})$_3$, donde R^{B1} y R^{B2} son, en forma independiente entre sí, hidrógeno o C_1-C_4-alquilo o R^{B1} y R^{B2} juntos forman una porción C_2-C_6-alcandiilo, por ejemplo etan-1,2-diilo, propan-1,3-diilo o 1,1,2,2-tetrametiletan-1,2-diilo, y donde R^{Sn} es C_1-C_6-alquilo o C_3-C_6-cicloalquilo o fenilo.

Entre los compuestos de fórmula III, donde Y es un enlace químico, se da

preferencia particular a los compuestos de fórmula IIIa y, si R^{B1} y R^{B2} son hidrógeno, los trímeros de los mismos.



(IIIa)

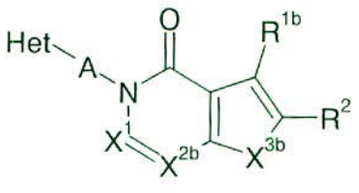
La reacción del compuesto II con el compuesto III puede llevarse a cabo de manera análoga a reacciones de acoplamiento conocidas en presencia de catalizadores de metal de transición adecuados, en particular catalizadores de paladio. Las condiciones de reacción típicas son las del acoplamiento de Stille (véase por ejemplo Stille et al. Angew. Chem. Int. Ed. Engl. 1986, 25,508; J. Eluguero et al.; Síntesis **1997**, *5*, 563-566) o acoplamiento de Suzuki (see por ejemplo A. Suzuki et al, Chem. Rev. **1995**, 95, 2457-2483, N. Zhe et al.; J. Med. Chem. **2005**, *48 (5)*, 1569-1609; Young et al.; J. Med. Chem. **2004**, *47 (6)*, 1547-1552; C. Slee et al.; Bioorg. Med. Chem. Lett. **2001**, *9*, 3243-3253).

De manera similar, los compuestos de la fórmula I, donde Y^1, Y^2 o Y^3 es NH o donde Cyc^1-Y^1, Cyc^2-Y^2 o Cyc^3-Y^3 (Y^1, Y^2 o Y^3 son enlaces simples) es un heterociclo unido por N (Y^1, Y^2 o Y^3 enlaces simples) pueden prepararse haciendo reaccionar un compuesto de la fórmula II, como se define precedentemente, con un compuesto de la fórmula III'

H-Y-Cyc (III')

donde Y y Cyc son como se definen para la fórmula III. La reacción de II con III' preferentemente se lleva a cabo un solvente aprótico, como por ejemplo sulfóxido de dimetilo, acetonitrilo, N-metilpirrolidona, dimetilformamida, dimetilacetamida, tetrametilurea, o mezclas de los mismos o mezclas de los mismos con hidrocarburos halógenoados como por ejemplo diclorometano. La reacción preferentemente se leva a cabo en presencia de una base adecuada, por ejemplo un carbonato de metal alcalino como por ejemplo carbonato de litio, carbonato de sodio, carbonato de potasio o carbonato de cesio o un alcóxido de metal alcalino.

Los compuestos de la fórmula I, donde Q es O, también pueden prepararse por ejemplo haciendo reaccionar un compuesto de la fórmula IIa



(IIa)

donde

X^{2b} es N o C-R^{7b};

X^{3b} es S, O, N=C(R^8), C(R^{9b})=C(R^8) o N=C(R^9);

Het, A, X^1, R^2 y R^8 son como se definen para las fórmulas I, I-1.A, I-1.B, I-2.A, I-2.B, I-1.C, I-2.C, I-1.D, I-2.D, I-3.A, I-4.A, I-3.B, I-4.B, I-3.C, I-4.C, I-3.D, I-4.D, I-5.A, I-6.A, I-5.B, I-6.B, I-5.C, I-6.C, I-5.D, I-6.D, I-7.A, I-8.A, I-7.B, I-8.B, I-7.C, I-8.C, I-7.D, I-8.D, I-9.A, I-10.A,I-9.B, I-10.B, I-9.C, I-10.C, I-9.D ó I-10.D;

R^{1b}, R^{7b}, R^{9b} en forma independiente entre sí, se seleccionan entre el grupo que consiste en hidrógeno, C_1-C_4-alquilo, trimetilsililo, C_1-C_4-alquilsulfanilo, C_1-C_4-alcoxi-C_1-C_4-alquilo, C_1-C_4-alcoxi, C_1-C_4-alcoxi-C_1-C_4-alcoxi, C_1-C_4-alquilsulfanil-C_1-C_4-alcoxi, C_2-C_4-alqueniloxi, C_1-C_4-fluoroalquilo, C_1-C_4-fluoroalcoxi, CN, $NR^{x1}R^{x2}$, $NR^{x1}R^{x2}$-C_1-C_4-alcoxi o una porción M;

con la salvedad de que 1 o 2 de los radicales R^{1b}, R^{7b} y R^{9b}, en particular exactamente uno de estos radicales es una porción M, mientras que los otros son distintos de M, donde M es como se define para la fórmula III y en particular un radical $B(OR^{B1})(OR^{B2})$;

con un compuesto de fórmula IIIb,

Hal-Y-Cyc (IIIb)

donde Y y Cyc son como se definen en la presente y donde Hal es bromo o iodo.

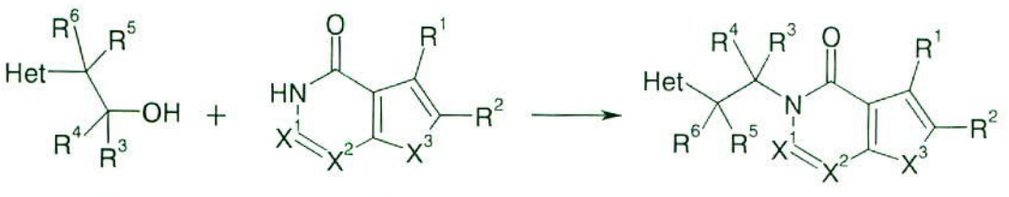
La reacción de un compuesto de fórmula IIa con un compuesto de fórmula IIIb puede llevarse a cabo de manera análoga a la reacción de un compuesto de fórmula II con un compuesto de fórmula III.

Los compuestos de las fórmulas II, IIa, III, III', IIIa y IIIb son conocidos o pueden ser preparados de acuerdo con métodos conocidos en el área de la química orgánica.

Los compuestos de fórmula I donde Y^1-Cic^1, Y^2-Cic^2 o Y^3-Cic^3 es un radical unido a un N pueden obtenerse uniendo un compuesto de fórmula II y la amina correspondiente, en presencia de un catalizador basado en paladio, sobre la base de una reacción de Buchwald-Hartwig. Los catalizadores basados en paladio apropiados incluyen, por ejemplo, el tris-(dibencilidenoacetona)dipaladio(0) ($Pd_2(dba)_3$), el [1,1-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio(II) ($PdCl_2(dppf)$) y el acetato de paladio ($Pd(OAc)_2$). La reacción usualmente se pone en práctica en presencia de una fosfina trisustituida, por ejemplo, una triarilfosfina, tal como la trifenilfosfina, la tritolilfosfina o el 2,2'-bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftaleno (BINAP), una tri(ciclo)alquilfosfina, tal como la tris-n-butilfosfina, la tris(ter-butil)fosfina o la tris(ciclohexilfosfina), o el diciclohexil-(2',4',6'-tri-iso-propil-bifenil-2-il)-fosfano (X-Phos). Usualmente, la reacción se lleva a cabo en presencia de una base, tal como un alcóxido de un metal alcalino, un alcóxido de un metal alcalino térreo, un carbonato de un metal alcalino o un carbonato de un metal alcalino, tal como el terbutóxido de sodio o el carbonato de cesio.

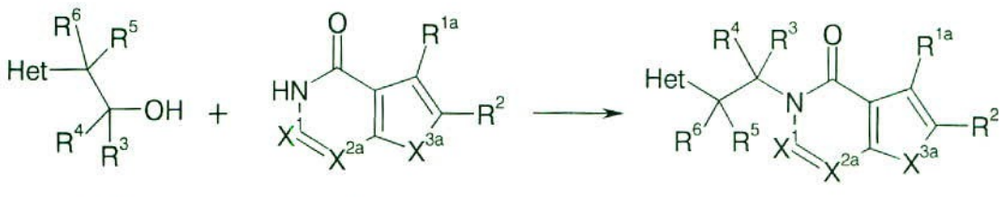
Los compuestos de fórmula I o los compuestos de fórmula II donde Q es O y A es un radical A^1 pueden prepararse sobre la base de los esquemas de reacción 1 y 2 a continuación, mediante la reacción sucesiva de los compuestos de las fórmulas V o Va, respectivamente, con un compuesto de hidroxilo apropiado IV, en términos de una reacción de Mitsunobu.

Esquema 1



(IV) (V) (I)

Esquema 2



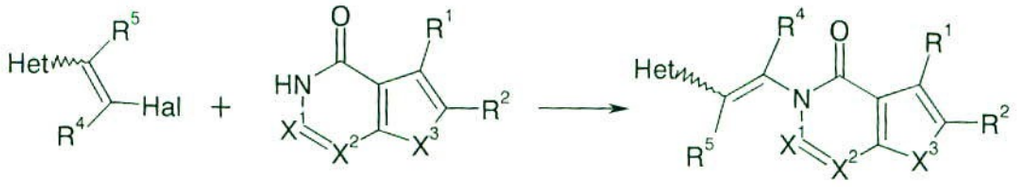
(IV) (Va) (II)

En los esquemas 1 y 2, X^1, X^2, X^3, X^{2a}, X^{3a}, R^1, R^{1a}, R^2, R^3, R^4, R^5, R^6 y Het son como se los definió con anterioridad. Los compuestos de las fórmulas V y Va pueden prepararse de manera análoga a métodos conocidos, por ejemplo, como se describe en Natl. Symposium Vacuum Technol., Chicago (Trans.), 161-3, 1956; en Journal of Organic Chemistry, 74(10), 3849-3855, 2009; o en Journal of Heterociclic Chemistry, 8(1), 57-60; 1971.

Como alternativa, los compuestos de la fórmula I (o de la misma manera los compuestos II), donde Q es O y A es un radical A^1 pueden prepararse por hidrogenación de compuestos de la fórmula I (o de la misma manera los compuestos II), donde A es A^3.

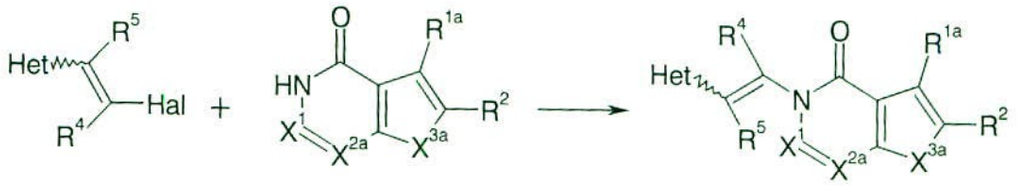
Los compuestos de fórmula I o los compuestos de fórmula II donde Q es O y A es un radical A^3 pueden prepararse sobre la base de los esquemas de reacción 3 y 4 a continuación, mediante la reacción sucesiva de los compuestos de las fórmulas V o Va, respectivamente, con un compuesto halógenoado apropiado VI.

Esquema 3



(VI) (V) (I)

Esquema 4

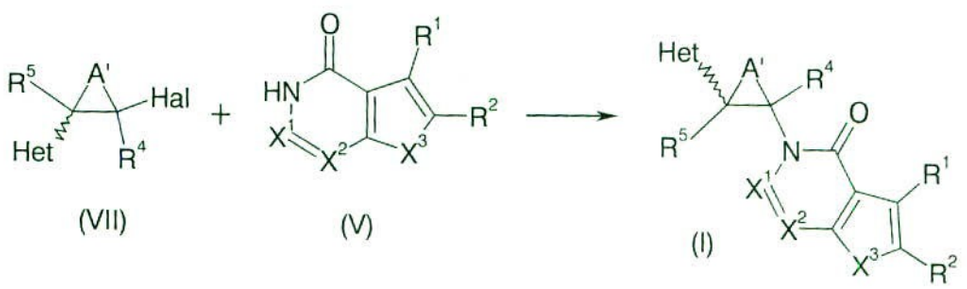


(VI) (Va) (II)

En los esquemas 3 y 4, X^1, X^2, X^3, X^{2a}, X^{3a}, R^1, R^{1a}, R^2, R^4, R^5 y Het son como se los definió con anterioridad. Hal es un halógeno, y preferiblemente es bromo o iodo. Usualmente, la reacción se lleva a cabo en presencia de una base. Las bases apropiadas incluyen los carbonatos de metales alcalinos, los carbonatos hidrogenados de metales alcalinos, los carbonatos de metales alcalinos térreos y los carbonatos hidrogenados de metales alcalinos térreos.

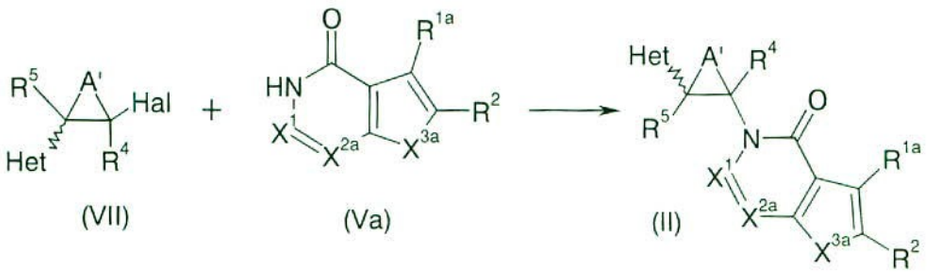
Los compuestos de fórmula I o los compuestos de fórmula II donde Q es O y A es un radical A^4 pueden prepararse sobre la base de los esquemas de reacción 5 y 6 a continuación, mediante la reacción sucesiva de los compuestos de las fórmulas V o Va, respectivamente, con un compuesto halógenoado apropiado VII.

Esquema 5



(VII) (V) (I)

Esquema 6



(VII) (Va) (II)

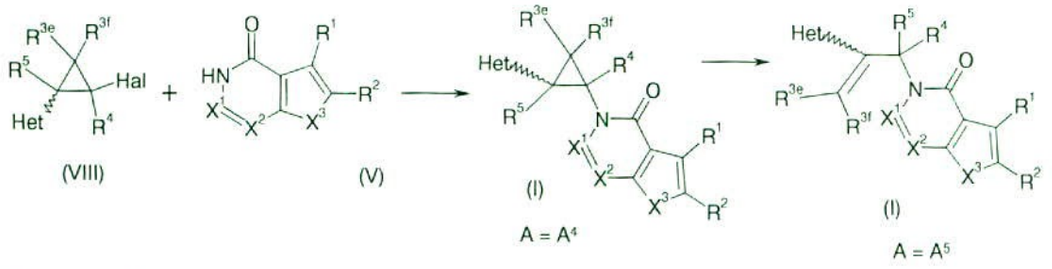
En los esquemas 5 y 6, X^1, X^2, X^3, X^{2a}, X^{3a}, R^1, R^{1a}, R^2, R^4, R^5, A' y Het son como se los definió con anterioridad. Hal es un halógeno, y preferiblemente es bromo o iodo. Usualmente, la reacción se lleva a cabo en presencia de una base. Las bases apropiadas incluyen los carbonatos de metales alcalinos, los carbonatos hidrogenados de metales alcalinos, los carbonatos de metales alcalinos térreos y los carbonatos hidrogenados de metales alcalinos térreos, tales como el carbonato de cesio.

Como alternativa, los compuestos de fórmula I o los compuestos de fórmula II donde Q es O y A es un radical A^4, y donde en particular A' es un grupo $CR^{3b}R^{3c}$ (en el cual R^{3b} y R^{3c} son como se los definió con anterioridad), pueden prepararse por medio de la ciclopropanación de los compuestos de fórmula I o de los compuestos de fórmula II, donde A es A^3, sobre la base de una reacción de Simmon-Smith. Los compuestos de fórmula I o los compuestos de fórmula II donde Q es O y A es un radical A^4, y donde en particular A' es O, pueden prepararse por medio de la epoxidación de los compuestos de fórmula I o de los compuestos de fórmula II, donde A es A^3, mediante el uso de peróxido de hidrógeno.

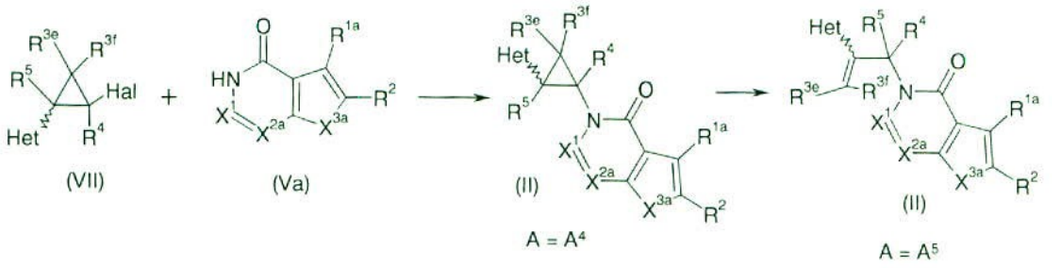
Los compuestos de la fórmula I (o de la misma manera los compuestos II), donde A es un radical A^4 pueden obtenerse en forma de enantiómeros, por ejemplo como racemato, en forma de una mezcla de enantiómeros, como enantiómeros puros o en forma de diasterómeros.

Los compuestos de la fórmula I (o de la misma manera los compuestos II), donde Q es O y A es un radical A^5 pueden prepararse de acuerdo con los esquemas de reacción 7 y 8 siguientes haciando reaccionar compuestos de las fórmulas V o Va, respectivamente con un compuesto halo adecuado VIII bajo condiciones básicas durante un periodo mayor.

Esquema 7:



Esquema 8:



En los esquemas 7 y 8, X^1, X^2, X^3, X^{2a}, X^{3a}, R^1, R^{1a}, R^2, R^{3e}, R^{3f}, R^4, R^5, y Het son como se ha definido. Hal es halógeno, preferentemente bromo o iodo. La reacción usualmente se lleva a cabo en presencia de una base. Las bases adecuadas son carbonatos y carbonatos ácidos de metal alcalino o carbonatos y carbonatos ácidos de metales alcalino-térreos como por ejemplo carbonato de cesio.

Por otro lado, los compuestos de fórmula I y los compuestos de fórmula II donde Q es S pueden prepararse haciendo reaccionar de manera sucesiva los compuestos de las fórmulas I y II, donde Q es O, con un agente de sulfurización apropiado, tal como el reactivo de Lawenson o el P_2S_5.

Los N-óxidos de los compuestos de fórmula I pueden prepararse a partir de los compuestos de fórmula I, de acuerdo con métodos de oxidación convencionales, por ejemplo, a través del tratamiento de los compuestos con un perácido orgánico, tal como el ácido metacloroperbenzoico o el ácido 3-cloroperbenzoico (véase Journal of Medicinal Chemistry 38(11), 1892-1903 (1995), WO 03/64572), con un agente oxidante inorgánico, tal como el peróxido de hidrógeno (véase Journal of Heterociclic Chemistry 18 (7), 1305-1308 (1981)), o con una oxona (véase Journal of the American Chemical Society 123(25), 5962-5973 (2001)). La oxidación puede dar como resultado mono-N-óxidos puros o una mezcla de diversos N-óxidos, los cuales pueden separarse de acuerdo con métodos convencionales, tales como la cromatografía.

Los compuestos de fórmula IIa pueden prepararse a partir de los compuestos de fórmula II, por medio de una reacción de intercambio de metales y halógenos apropiada.

Los compuestos de las fórmulas III, IIIa, IV, V y Va son bien conocidos en la técnica, pueden prepararse de manera análoga a reacciones de síntesis bien conocidas

en el contexto de la química orgánica o pueden prepararse de manera análoga a los métodos que se describen en los trabajos de referencia en la química orgánica, tales como Houben-Weil, "Methoden der Organischen Chemie", Thieme-Verlag, Stuttgart; Jerry March, "Advanced Organic Chemistry", 5ª edición, Wiley & Sons, y la literatura que se cita en dicha publicación; y R. Larock, "Comprehensive Organic Transformations", 2ª edición, Weinheim, 1999, y la literatura que se cita en dicha publicación. Los compuestos de fórmula VI pueden prepararse de manera análoga a métodos conocidos, por ejemplo, sobre la base de una reacción de Wittig. Los compuestos de fórmula VII también pueden prepararse de manera análoga a métodos conocidos. Por ejemplo, los compuestos de fórmula VII donde A' es $CR^{3b}R^{3c}$ pueden prepararse por medio de la ciclopropanación de los compuestos de fórmula VI, sobre la base de una reacción de Simmon-Smith.

Las reacciones usualmente se llevan a cabo en un solvente orgánico, lo que abarca un solvente orgánico aprótico, por ejemplo, una amida, una lactama o una urea sustituida, por ejemplo, la dimetilformamida, la dimetilacetamida, la N-metilpirrolidona o la tetrametil urea, un éter cíclico, tal como el dioxano o el tetrahidrofurano, un hidrocarburo halógenoado, tal como el diclorometano, o una mezcla de éstos con un C_1-C_6-alcanol y/o agua.

Las reacciones que se describieron con anterioridad usualmente se llevarán a cabo a una temperatura que variará entre -10°C y 100°C, en función de la reactividad de los compuestos usados.

Las mezclas de reacción se recogen de una manera convencional, por ejemplo mezclándolas con agua, separando las fases y, donde sea apropiado, purificando los productos en bruto por cromatografía. Los intermediarios y productos finales en algunos casos se obtienen en la forma de aceites viscosos incoloros o de color amarronado pálido, que se liberan de volátiles o se purifican bajo presión reducida y a una temperatura moderadamente alta. Si los intermediarios y productos finales se obtienen como sólidos, la purificación también se puede realizar por recristalización o digestión.

Debido a su capacidad de inhibir la PDE10A en concentraciones bajas, los compuestos de fórmula I, sus N-óxidos, sus hidratos, sus tautómeros, sus prodrogas o sus sales farmacéuticamente aceptables son particularmente apropiados para tratar los trastornos o las afecciones que pueden tratarse por medio de la inhibición de la fosfodiesterasa del tipo 10A. En la presente invención, el término "tratamiento" hace referencia al tratamiento curativo de la causa de una enfermedad o de un trastorno, al tratamiento de los síntomas asociados a una enfermedad o a un trastorno, es decir, al control de la enfermedad o del trastorno, o a la mejora de las condiciones o los síntomas asociados a una enfermedad o a un trastorno, así como al tratamiento profiláctico, que

tiene por objeto reducir el riesgo de que se desarrolle una enfermedad o un trastorno.

Los trastornos neurológicos y las afecciones o los trastornos psiquiátricos que pueden tratarse por medio de la inhibición de la PDE10A, lo que abarca el tratamiento curativo, el control, la mejora y la profilaxis, incluyen los trastornos en el SNC, particularmente la esquizofrenia, la depresión, los trastornos bipolares, las disfunciones cognitivas asociadas a la esquizofrenia, las disfunciones cognitivas asociadas a la enfermedad de Alzheimer, la enfermedad de Huntington (la corea de Huntington), la ansiedad y los trastornos relacionados con las sustancias, especialmente los trastornos relacionados con el uso de sustancias y las afecciones asociadas a la tolerancia a las sustancias o a la abstinencia de las sustancias. Los trastornos o las afecciones que pueden tratarse por medio de la inhibición de la PDE10A, lo que abarca el tratamiento curativo, el control, la mejora y la profilaxis, también incluyen la obesidad inducida por la dieta.

En este contexto, la invención se relaciona con el uso de los compuestos de fórmula I o de sus N-óxidos, sus hidratos, sus tautómeros, sus prodrogas o sus sales farmacéuticamente aceptables en el tratamiento de los trastornos o las afecciones que pueden tratarse por medio de la inhibición de la fosfodiesterasa del tipo 10A, es decir, la invención se relaciona con el uso de estos compuestos en el tratamiento curativo de una enfermedad o un trastorno como los que se han mencionado, en su control, en la mejora de sus síntomas o en la disminución del riesgo de que se desarrollen.

La presente invención también se relaciona con un método con el que puede tratarse un trastorno médico seleccionado entre los trastornos neurológicos y los trastornos psiquiátricos que pueden tratarse por medio de la inhibición de la fosfodiesterasa del tipo 10A, donde dicho método comprende administrarle a un mamífero que lo necesita una cantidad eficaz de al menos un compuesto que se selecciona entre los compuestos de fórmula I, sus N-óxidos, sus hidratos, sus tautómeros, sus prodrogas o sus sales farmacéuticamente aceptables.

En particular, la presente invención se relaciona con los artículos que se detallan a continuación.

- Un método para tratar, controlar o mejorar la esquizofrenia en un mamífero, o para reducir el riesgo de que se desarrolle.
- Un método para tratar, controlar o mejorar las alteraciones cognitivas asociadas a la esquizofrenia en un mamífero, o para reducir el riesgo de que se desarrollen.
- Un método para tratar, controlar o mejorar la depresión en un mamífero, o para reducir el riesgo de que se desarrolle.
- Un método para tratar, controlar o mejorar los trastornos bipolares en un mamífero,

o para reducir el riesgo de que se desarrollen.

- Un método para tratar los trastornos relacionados con el uso de sustancias en un mamífero, o para mejorar sus síntomas.
- Un método para tratar la obesidad inducida por la dieta en un mamífero, o para mejorar sus síntomas.
- Un método para tratar, controlar o mejorar las alteraciones cognitivas asociadas a la enfermedad de Alzheimer en un mamífero, o para reducir el riesgo de que se desarrollen.
- Un método para tratar, controlar o mejorar los síntomas de la enfermedad de Alzheimer que se manifiestan en el comportamiento, o para reducir el riesgo de que se desarrollen.
- Un método para tratar, controlar o mejorar la ansiedad en un mamífero, o para reducir el riesgo de que se desarrolle.
- Un método para tratar, controlar o mejorar la enfermedad de Huntington en un mamífero, o para reducir el riesgo de que se desarrolle.

Todos estos métodos comprenden administrarle al mamífero que lo necesita una cantidad eficaz de al menos un compuesto que se selecciona entre los compuestos de fórmula I, sus N-óxidos, sus hidratos, sus tautómeros, sus prodrogas o sus sales farmacéuticamente aceptables.

El sujeto que se trata en los presentes métodos generalmente es un mamífero, y preferiblemente es un ser humano, es decir, un hombre o una mujer, en el que se desea inhibir la PDE10A. Los términos "cantidad eficaz" y "cantidad eficaz para el uso terapéutico" hacen referencia a la cantidad de un compuesto de acuerdo con la presente invención que da como resultado la respuesta biológica o médica (en un tejido, en un sistema o en un animal, y particularmente en un ser humano) que es buscada por el investigador, por el veterinario o por el doctor en medicina o en otra disciplina clínica. Aquellos versados en la técnica han de reconocer que los trastornos neurológicos y los trastornos psiquiátricos pueden modificarse tratando los pacientes que los padecen o que se encuentran en riesgo de contraerlos con una cantidad eficaz de un compuesto de acuerdo con la presente invención. Tal como se lo emplea en la presente, el término "tratamiento" abarca cualquier proceso que da como resultado la demora, la interrupción, la detención o el control del progreso de cualquiera de los trastornos que se describen en la presente, aunque esto no implica necesariamente la eliminación de todos los síntomas de dichos trastornos. Por otra parte, el término también abarca la terapia profiláctica de las afecciones mencionadas, particularmente en los pacientes que se encuentran en riesgo de contraerlas. El término "composición", tal como se lo emplea en la presente,

abarca aquellos productos que comprenden los ingredientes especificados en las cantidades especificadas, así como aquellos productos que se obtienen a partir de la combinación directa o indirecta de los ingredientes especificados en las cantidades especificadas. El término "composición farmacéutica" abarca aquellos productos que comprenden uno o más ingredientes activos y uno o más ingredientes inertes, que constituyen el vehículo, así como aquellos productos que se obtienen a partir de la combinación directa o indirecta o la agregación de dos o más de dichos ingredientes, de la formación de complejos con dos o más de dichos ingredientes, de la disociación de dos o más de dichos ingredientes o de otros tipos de reacciones entre dos o más de dichos ingredientes. Por ende, las composiciones farmacéuticas de la presente invención abarcan las composiciones que pueden obtenerse combinando un compuesto de acuerdo con la presente invención y un vehículo farmacéuticamente aceptable. "Aceptable para uso farmacéutico" significa que el vehículo, diluyente o excipiente debe ser compatible con los otros ingredientes de la formulación y no perjudicial para quien los recibe.

El término "administración de un compuesto" hace referencia a la aplicación de un compuesto de acuerdo con la invención o de una prodroga de un compuesto de acuerdo con la invención a un individuo que necesita el tratamiento.

En una forma de realización preferida de la presente invención, se provee un método para tratar la esquizofrenia, que comprende administrarle a un paciente que lo necesita una cantidad eficaz de al menos un compuesto que se selecciona entre los compuestos de fórmula I, sus N-óxidos, sus hidratos, sus tautómeros, sus prodrogas o sus sales farmacéuticamente aceptables.

En otra forma de realización preferida, en la presente invención se provee un método para tratar las alteraciones cognitivas asociadas a la esquizofrenia, que comprende administrarle a un paciente que lo necesita una cantidad eficaz de al menos un compuesto que se selecciona entre los compuestos de fórmula I, sus N-óxidos, sus hidratos, sus tautómeros, sus prodrogas o sus sales farmacéuticamente aceptables. En la actualidad, en la cuarta edición del Manual de Diagnóstico y Estadísticas de los Trastornos Mentales (DSM-IV, 1994, Asociación de Psiquiatría Americana, Washington, DC) se provee un criterio para el diagnóstico de la esquizofrenia y de otros trastornos psicóticos. Éstos abarcan los trastornos que se caracterizan por síntomas psicóticos, donde, el término "psicótico" hace referencia al delirio, a una alucinación prominente, a una desorganización en el habla o a un comportamiento desorganizado o catatónico. Los trastornos de este tipo abarcan la esquizofrenia paranoica, desorganizada, catatónica, no diferenciada o residual, los trastornos similares a la esquizofrenia, los trastornos esquizoafectivos, los trastornos relacionados con el delirio, el trastorno psicótico breve, el

trastorno psicótico compartido, el trastorno psicótico debido a una afección médica general, el trastorno psicótico inducido por una sustancia y el trastorno psicótico de naturaleza inespecífica. Aquellos versados en la técnica han de reconocer que hay nomenclaturas, nosologías y sistemas de clasificación alternativos para los trastornos neurológicos y para los trastornos psiquiátricos, y particularmente para la esquizofrenia, y que estos sistemas pueden evolucionar con el progreso científico en el área de la medicina. Por lo tanto, el término "esquizofrenia" ha de abarcar los trastornos similares que se describen en otras fuentes relacionadas con el diagnóstico.

En otra forma de realización preferida, en la presente invención se provee un método para tratar los trastornos relacionados con las sustancias, que comprende administrarle a un paciente que lo necesita una cantidad eficaz de al menos un compuesto que se selecciona entre los compuestos de fórmula I, sus N-óxidos, sus hidratos, sus tautómeros, sus prodrogas o sus sales farmacéuticamente aceptables.

En otra forma de realización preferida, en la presente invención se provee un método para tratar la ansiedad, que comprende administrarle a un paciente que lo necesita una cantidad eficaz de al menos un compuesto que se selecciona entre los compuestos de fórmula I, sus N-óxidos, sus hidratos, sus tautómeros, sus prodrogas o sus sales farmacéuticamente aceptables. En la actualidad, en la cuarta edición del Manual de Diagnóstico y Estadísticas de los Trastornos Mentales (DSM-IV, 1994, Asociación de Psiquiatría Americana, Washington, DC) se provee un criterio para el diagnóstico de la ansiedad y de los trastornos relacionados. Éstos incluyen el trastorno de pánico, con agorafobia o sin ella, la agorafobia sin un historial de trastorno de pánico, las fobias específicas, las fobias sociales, el trastorno obsesivo-compulsivo, el trastorno de estrés post-traumático, el trastorno de estrés agudo, el trastorno de ansiedad generalizada, el trastorno de ansiedad debida a una afección médica general, el trastorno de ansiedad inducida por una sustancia y los trastornos de ansiedad de naturaleza inespecífica. Tal como se lo emplea en la presente, el término "tratamiento de la ansiedad" abarca el tratamiento de los trastornos de ansiedad y los trastornos relacionados que se describen en el DSM-IV. Aquellos versados en la técnica han de reconocer que hay nomenclaturas, nosologías y sistemas de clasificación alternativos para los trastornos neurológicos y para los trastornos psiquiátricos, y particularmente para la ansiedad, y que estos sistemas pueden evolucionar con el progreso científico en el área de la medicina. Por lo tanto, el término "ansiedad" ha de abarcar los trastornos similares que se describen en otras fuentes relacionadas con el diagnóstico.

En otra forma de realización preferida, en la presente invención se provee un método para tratar la depresión, que comprende administrarle a un paciente que lo

necesita una cantidad eficaz de al menos un compuesto que se selecciona entre los compuestos de fórmula I, sus N-óxidos, sus hidratos, sus tautómeros, sus prodrogas o sus sales farmacéuticamente aceptables. En la actualidad, en la cuarta edición del Manual de Diagnóstico y Estadísticas de los Trastornos Mentales (DSM-IV, 1994, Asociación de Psiquiatría Americana, Washington, DC) se provee un criterio para el diagnóstico de la depresión y de los trastornos relacionados. Los trastornos depresivos incluyen, por ejemplo, los trastornos depresivos mayores en episodios únicos o recurrentes, los trastornos distímicos, la neurosis depresiva, la depresión neurótica, la depresión melancólica (lo que abarca la anorexia, la pérdida de peso, el insomnio y el caminar temprano), la demora psicomotora, la depresión atípica (o depresión reactiva, que abarca el apetito incrementado, el hipersomnio, la agitación psicomotora, la irritabilidad, la ansiedad y las fobias), el trastorno afectivo estacional, los trastornos bipolares y la depresión maníaca (que abarca, por ejemplo, el trastorno bipolar I, el trastorno bipolar II y el trastorno ciclotímico). Tal como se lo emplea en la presente el término "tratamiento de la depresión" abarca el tratamiento de los trastornos de depresión y los trastornos relacionados que se describen en el DSM-IV.

En otra forma de realización preferida, en la presente invención se provee un método para tratar los trastornos relacionados con las sustancias, especialmente la dependencia de las sustancias, el abuso de las sustancias, la tolerancia a las sustancias y la abstinencia de las sustancias, que comprende administrarle a un paciente que lo necesita una cantidad eficaz al menos un compuesto que se selecciona entre los compuestos de fórmula I, sus N-óxidos, sus hidratos, sus tautómeros, sus prodrogas o sus sales farmacéuticamente aceptables. En la actualidad, en la cuarta edición del Manual de Diagnóstico y Estadísticas de los Trastornos Mentales (DSM-IV, 1994, Asociación de Psiquiatría Americana, Washington, DC) se provee un criterio para el diagnóstico de los trastornos relacionados con el abuso de drogas (incluyendo el alcohol), de los efectos colaterales de una medicación y de la exposición a una toxina. Las sustancias abarcan el alcohol, las anfetaminas, los simpatomiméticos con una acción similar, la cafeína, la marihuana, la cocaína, los alucinógenos, los inhalables, la nicotina, los opiáceos, la fenciclidina (PCP), las arilciclohexilaminas con una acción similar, los sedantes, los hipnóticos y los ansiolíticos. También se incluyen las dependencias a más de una sustancia y otros trastornos desconocidos relacionados con las sustancias. Aquellos versados en la técnica han de reconocer que hay nomenclaturas, nosologías y sistemas de clasificación alternativos para los trastornos neurológicos y para los trastornos psiquiátricos, y particularmente para los trastornos relacionados con las sustancias, y que estos sistemas pueden evolucionar con el progreso científico en el área de la medicina.

Por lo tanto, el término "trastornos relacionados con las sustancias" ha de abarcar los trastornos similares que se describen en otras fuentes relacionadas con el diagnóstico.

En el contexto de la prevención, el tratamiento, el control o la mejora de las afecciones que pueden tratarse por medio de la inhibición de la PDE10A, o de la reducción del riesgo de que se desarrollen, un nivel de dosificación apropiado generalmente será de entre aproximadamente 0,01 y aproximadamente 500 mg por kg de peso corporal del paciente por día, y la administración podrá realizarse a través de una sola dosis o a través de múltiples dosis. Preferentemente, el nivel de dosificación comprenderá entre aproximadamente 0.1 y aproximadamente 250 mg/kg por día; más preferentemente entre aproximadamente 0.5 y aproximadamente 100 mg/kg por día. Un nivel de dosificación apropiado puede ser de entre aproximadamente 0,01 y aproximadamente 250 mg/kg por día, entre aproximadamente 0,05 y aproximadamente 100 mg/kg por día, o entre aproximadamente 0,1 y aproximadamente 50 mg/kg por día. Dentro de este rango, la dosis podrá ser de entre 0,05 y 0,5, entre 0,5 y 5 o entre 5 y 50 mg/kg por día. Para la administración oral, las composiciones preferiblemente se proveen en la forma de tabletas que contienen entre 1,0 y 1000 miligramos del ingrediente activo, en particular 1,0, 5,0, 10,0, 15,0, 20,0, 25,0, 50,0, 75,0, 100,0, 150,0, 200,0, 250,0, 300,0, 400,0, 500,0, 600,0, 750,0, 800,0, 900,0, y 1000,0 miligramos del ingrediente activo para el ajuste sintomático de la dosificación al paciente que se debe tratar. Los compuestos pueden administrarse según un régimen de 1 a 4 veces por día, preferentemente una vez o dos veces por día. En el contexto de la prevención, el tratamiento, el control o la mejora de las enfermedades o las afecciones que pueden tratarse con los compuestos de acuerdo con la presente invención, o de la reducción del riesgo de que se desarrollen, generalmente se obtendrán resultados satisfactorios cuando los compuestos de acuerdo con la presente invención se administren en una dosis diaria de entre aproximadamente 0,1 miligramo y aproximadamente 100 miligramos por kilogramo de peso corporal del animal, preferiblemente en una sola dosis diaria, aunque también será posible administrarlos a través de entre dos y seis dosis divididas por día o en formas de liberación sostenida. Para la mayoría de los mamíferos grandes, la dosis diaria total será de entre aproximadamente 1,0 miligramos y aproximadamente 1000 miligramos, y preferiblemente será de entre aproximadamente 1 miligramo y aproximadamente 50 miligramos. En el caso de un ser humano adulto de 70 kg, la dosis diaria total generalmente será de entre aproximadamente 7 miligramos y aproximadamente 350 miligramos. Este régimen de dosificación podrá ajustarse de manera tal de obtener la respuesta terapéutica óptima. Se comprenderá, sin embargo, que el nivel de dosis específico y la frecuencia de dosis para cualquier paciente en particular puede variar, y

que dependerá de una variedad de factores que incluyen la actividad del compuesto específico que se emplee, la estabilidad metabólica y la duración de la acción de ese compuesto, la edad, el peso corporal, la salud general, el sexo, la dieta el modo y tiempo de administración, la tasa de excreción, la combinación de drogas, la severidad de la condición en particular, y la terapia que se esté llevando a cabo sobre el paciente.

Los compuestos de acuerdo con la presente invención pueden administrarse por vías de administración convencionales, tales como la vía parenteral (lo que abarca, por ejemplo, una inyección, una infusión o un implante intramuscular, intraperitoneal, intravenoso, ICV o subcutáneo), la vía oral, la inhalación de una atomización, la vía nasal, la vía vaginal, la vía rectal, la vía sublingual o la vía tópica.

Los compuestos de acuerdo con la presente invención, en combinación con otros agentes, también podrán ser útiles en un método para prevenir, tratar, controlar o mejorar las enfermedades, los trastornos y las afecciones que se mencionaron con anterioridad, o para disminuir el riesgo de que se desarrollen.

Los compuestos de acuerdo con la presente invención podrán usarse en combinación con una o más drogas diferentes en el tratamiento, la prevención, el control o la mejora de las enfermedades o las afecciones que puedan ser tratadas con los compuestos de fórmula I o con las otras drogas, o para reducir el riesgo de que se desarrollen, donde la combinación con estas otras drogas podrá resultar más segura o más eficaz que cualquiera de sus elementos por separado. Estas otras drogas podrán administrarse a través de una ruta y en una cantidad de uso habitual, de manera simultánea o consecutiva con un compuesto de fórmula I. Cuando un compuesto de fórmula I se emplee de manera simultánea con una o más drogas diferentes, se preferirá el uso de una composición farmacéutica que tome la forma de dosificaciones individuales que contengan el compuesto de fórmula I y las drogas adicionales mencionadas. Por otro lado, una terapia combinada también podrá basarse en la administración de un compuesto de fórmula I y de una o más drogas diferentes con cronogramas distintos pero superpuestos. Cuando se emplee una combinación con uno o más ingredientes activos adicionales, también se contempla la posibilidad de usar los compuestos de acuerdo con la presente invención y los otros ingredientes activos en dosis más bajas que las que serían necesarias si se los administrara por separado. Por lo tanto, las composiciones farmacéuticas de acuerdo con la presente invención abarcan aquellas que, además de un compuesto de fórmula I, contienen uno o más ingredientes activos diferentes adicionales. Las combinaciones anteriores abarcan las combinaciones que comprenden un compuesto de acuerdo con la presente invención y un compuesto activo adicional, así como las combinaciones que comprenden un compuesto de acuerdo con la presente invención y

dos o más compuestos activos diferentes.

Asimismo, los compuestos de acuerdo con la presente invención pueden usarse en combinación con otras drogas apropiadas para prevenir, tratar, controlar o mejorar las enfermedades o las afecciones que pueden tratarse con los compuestos de acuerdo con la presente invención, o para reducir el riesgo de que se desarrollen. Estas otras drogas podrán administrarse a través de una ruta y en una cantidad de uso habitual, de manera simultánea o consecutiva con un compuesto de acuerdo con la presente invención. Cuando un compuesto de acuerdo con la presente invención se emplee de manera simultánea con una o más drogas diferentes, se preferirá el uso de una composición farmacéutica que tome la forma de dosificaciones individuales que contengan el compuesto de acuerdo con la presente invención y las drogas adicionales mencionadas. De esta manera, las composiciones farmacéuticas de acuerdo con la presente invención también abarcarán aquellas que contengan uno o más ingredientes activos diferentes, además de un compuesto de acuerdo con la presente invención.

La relación en peso del compuesto de la presente invención con el segundo ingrediente activo puede variarse y dependerá de la dosis efectiva de cada ingrediente. Por lo general, se usará una dosis efectiva de cada uno. Por consiguiente, por ejemplo, cuando un compuesto de acuerdo con la presente invención se combine con otro agente, la proporción en peso entre el compuesto de acuerdo con la presente invención y el otro agente generalmente variará entre aproximadamente 1000:1 y aproximadamente 1:1000, y preferiblemente variará entre aproximadamente 200:1 y aproximadamente 1:200. Las combinaciones que comprendan un compuesto de acuerdo con la presente invención y otros ingredientes activos generalmente también podrán presentar las proporciones que se mencionaron con anterioridad, con la salvedad de que en cada caso se emplee una dosis eficaz de cada uno de los ingredientes activos. En estas combinaciones, el compuesto de acuerdo con la presente invención y los otros agentes activos podrán administrarse por separado o combinados. Además, la administración de un elemento podrá realizarse antes de la administración de los elementos restantes, de manera simultánea con ella o después de ella.

La presente invención también se relaciona con composiciones farmacéuticas (es decir, medicamentos) que comprenden al menos un compuesto de la presente invención y, cuando fuera apropiado, uno o más excipientes adecuados.

Estos excipientes/vehículos para la droga se seleccionan de acuerdo con la forma farmacéutica y el modo de administración deseado.

Los compuestos de acuerdo con la presente invención pueden usarse para manufacturar composiciones farmacéuticas que pueden administrarse por vía parenteral

(lo que abarca, por ejemplo, una inyección, una infusión o un implante intramuscular, intraperitoneal, intravenoso, ICV o subcutáneo), oral, sublingual, intratraqueal, intranasal, tópica, transdérmica, vaginal o rectal. La administración en los animales o en los seres humanos puede realizarse con formas de dosificación individuales, en combinación con vehículos farmacéuticos convencionales, y puede tener el objeto de prevenir o tratar los trastornos y las enfermedades que se mencionaron con anterioridad.

En las composiciones farmacéuticas, el al menos un compuesto de acuerdo con la presente invención puede formularse por sí solo o en combinación con otros compuestos activos, en formulaciones en forma de dosis individuales apropiadas, que pueden contener excipientes convencionales, los cuales generalmente no son tóxicos y/o resultan farmacéuticamente aceptables. Los vehículos, los excipientes o los medios pueden ser materiales sólidos, semisólidos o líquidos que pueden servir para transportar el compuesto activo. Los excipientes apropiados se enumeran en las monografías de especialistas en medicina. Además, las formulaciones pueden comprender vehículos farmacéuticamente aceptables o sustancias auxiliares comunes, tales como deslizantes; agentes humectantes; agentes emulsionantes y de suspensión; conservantes; antioxidantes; antiirritantes; agentes quelantes; auxiliares de recubrimiento; estabilizadores de emulsión; formadores de película; formadores de gel; agentes enmascaradores del olor; correctores del sabor; resinas; hidrocoloides; solventes; solubilizantes; agentes neutralizadores; aceleradores de la difusión; pigmentos; compuestos de amonio cuaternario; agentes para agregar grasa nuevamente o agregar grasa en exceso; materiales en bruto para ungüentos, cremas o aceites; derivados de silicona; auxiliares de dispersión; estabilizadores; esterilizantes; bases para supositorios; auxiliares para tabletas, tales como aglutinantes, rellenos, deslizantes, desintegrantes o recubrimientos; propelentes; agentes desecantes; opacantes; espesantes; ceras; plastificantes y aceites minerales blancos. En este aspecto, una formulación se basa en el conocimiento especializado, como se describe, por ejemplo, en Fiedler, H.P., *Lexikon der Hilfsstoffe für Pharmazie, Kosmetik und angrenzende Gebiete*, 4ª edición, Aulendorf: ECV-Editio-Kantor-Verlag, 1996.

Las formas de dosis unitarias que son apropiadas incluyen formas para administración oral, como por ejemplo tabletas, cápsulas de gelatina, polvos, gránulos y soluciones o suspensiones para administración oral, formas para administración sublingual, bucal, intratraqueal o intranasal; aerosoles, implantaes, formas de administración subcutánea, intramuscular o intravenosa y formas de administración rectal.

Los compuestos de la invención se pueden utilizar en cremas, ungüentos o lociones para administración tópica.

Si se prepara una composición sólida en la forma de tabletas, el ingrediente principal se mezcla con un vehículo farmacéutico tal como gelatina, almidón, lactosa, estearato de magnesio, talco, dióxido de silicio, etc.

Las tabletas se pueden recubrir con sacarosa, un derivado de celulosa u otra sustancia apropiada o se pueden tratar de otra manera para que muestren una actividad prolongada o retrasada y para liberar de manera continua una cantidad predeterminada del ingrediente activo básico.

Se obtiene una preparación en la forma de cápsulas de gelatina mezclando el ingrediente activo con una carga y recogiendo la mezcla resultante en cápsulas de gelatina blanda o dura.

Una preparación en la forma de un jarabe o elixir o para administrar en la forma de gotas puede comprender ingredientes activos junto con un endulzante, que preferiblemente es sin calorías; metilparabeno o propilparabeno como antisépticos, un saborizante y un colorante apropiado.

Los polvos o gránulos dispersables en agua pueden comprender a los ingredientes activos mezcladas con dispersantes, agentes humectantes o agentes de suspensión tales como polivinilpirrolidonas, y endulzantes o mejoradores del sabor.

La administración rectal se consigue mediante el uso de supositorios que se preparan con aglutinantes que funden a la temperatura rectal, por ejemplo manteca de cacao o polietilenglicoles. La administración parenteral se realiza usando suspensiones acuosas, soluciones salinas isotónicas o soluciones estériles e inyectables que comprenden dispersantes y/o agentes humectantes apropiados para uso farmacológico, por ejemplo propilenglicol o polietilenglicol.

El ingrediente activo básico también se puede formular como microcápsulas o liposomas/centrosomas, de ser apropiado con uno o más vehículos o aditivos.

Además de los compuestos de la fórmula general I, sus prodrogas, sus N-óxidos, sus tautómeros, sus hidratos o sus sales farmacéuticamente aceptables, las composiciones de acuerdo con la invención podrán comprender ingredientes activos básicos que sean útiles para tratar los trastornos y las enfermedades que se mencionaron con anterioridad.

Por lo tanto, la presente invención se refiere además a composiciones farmacéuticas donde hay presentes varios ingredientes activos básicos juntos, donde por lo menos uno de los cuales es un compuesto de la invención.

Cuando se producen las composiciones, farmacéuticas, los compuestos de acuerdo con la invención se mezclan o se diluyen opcionalmente con uno o más vehículos.

Los compuestos de la invención también incluyen a aquellos compuestos en los cuales uno o más átomos han sido reemplazados por sus isótopos estables, no radioactivos, por ejemplo, un átomo de hidrógeno reemplazado por deuterio.

Los isótopos estables (por ejemplo, deuterio, ^{13}C, ^{15}N, ^{18}O) son isótopos no radioactivos que contienen un neutrón adicional respecto del isótopo normal más abundante del respectivo átomo. Los compuestos deuterados han sido utilizados en la investigación farmacéutica para investigar el destino metabólico *in vivo* de los compuestos por evaluación del mecanismo de acción y la vía metabólica del compuesto de origen no deuterado (Blake et al. *J. Pharm. Sci.* 64, 3, 367-391 (1975)). Dichos estudios metabólicos son importantes en el diseño del fármacos terapéuticas seguras y efectivas, ya sea porque el compuesto activo administrado *in vivo* al paciente o porque los metabolitos producidos a partir del compuesto progenitor han demostrado ser tóxicos o carcinogénicos (Foster et al., *Advances in Drug Research*, Vol. 14. 2-36, Academic press, Londres, 1985; Kato et al., J. *Labelled Comp. Radiopharmaceut.*, 36(10):927-932 (1995); Kushner et al., *Can. J. Physiol. Pharmacol.*, 77, 79-88 (1999).

La incorporación de un átomo pesado, en particular sustituyendo al hidrógeno por deuterio, puede originar a un efecto isotópico que podría alterar la farmacocinética de la droga. Este efecto usualmente es insignificante si el marcador está situado en una posición metabólicamente inerte de las moléculas.

Una marcación estable con isótopos de un fármaco altera sus propiedades fisicoquímicas tales como pKa y solubilidad de lípidos. Dichos cambios pueden influir sobre el destino de la droga en diferentes pasos durante su paso por el cuerpo. Su absorción, su distribución, su metabolismo o su excreción pueden cambiar. La absorción y distribución son procesos que en principio dependen del tamaño molecular y del carácter lipofílico de la sustancia. Estos efectos y alteraciones pueden afectar la respuesta farmacodinámica de la molécula del fármaco si la sustitución isotópica afecta una región comprometida en una interacción de ligando-receptor.

El metabolismo de la droga puede originar un gran efecto isotópico si la ruptura de una unión química con un átomo de deuterio es el paso limitante de la velocidad en el proceso. Mientras que algunas de las propiedades físicas de una molécula marcada con un isótopo estable son diferentes de las de aquellas no marcadas, las propiedades químicas y biológicas son las mismas, con una importante excepción: debido a la mayor masa del isótopo pesado, toda unión que involucre al isótopo pesado y otro átomo será más fuerte que la misma unión entre el isótopo liviano y dicho átomo. En cualquier reacción en la cual la ruptura de dicha unión sea el paso limitante de la velocidad, la reacción procederá más lentamente para las moléculas con el isótopo pesado debido al

"efecto cinético isotópico". Una reacción en la que se destruye un enlace C--D puede tener una velocidad de hasta 1/700 de la velocidad de una reacción similar en la que se destruye un enlace C--H. Si ningún enlace C--D participa en los pasos que dan como resultado el metabolito, es posible que no se altere el comportamiento de la droga. Si se pone un deuterio en un sitio relacionado con el metabolismo de una droga, se observará un efecto isotópico solo si la ruptura de la unión C--D es el paso limitante de la velocidad. Existe evidencia que sugiere que siempre que ocurre la ruptura de una unión C--H alifática, usualmente por oxidación catalizada por una oxidasa de función mixta, el reemplazo del hidrógeno por deuterio hará que se obtenga un efecto isotópico observable. También es importante comprender que la incorporación de deuterio en el sitio del metabolismo hace más lenta su velocidad hasta el punto en que otro metabolito producido por ataque en un átomo de carbono no sustituido por deuterio pasa a ser la principal vía metabólica, en un proceso que se denomina "intercambio metabólico (switch metabólico)".

Los trazadores de deuterio, como por ejemplo drogas y dosificaciones marcadas con deuterio, en algunos casos repetidamente, de miles de miligramos de agua deuterada, también se utilizan en humanos saludables de todas las edades, incluyendo neonatos y mujeres embarazadas, sin que se hayan informado incidentes (por ejemplo Pons G y Rey E, Pediatrics 1999 104: 633; Coward W A et al., Lancet 1979 7: 13; Schwarcz H P, Control. Clin. Trials 1984 5(4 Suppl): 573; Rodewald L E et al., J. Pediatr. 1989 114: 885; Butte N F et al. Br. J. Nutr. 1991 65: 3; MacLennan A H et al. Am. J. Obstet Gynecol. 1981 139: 948). Por lo tanto, queda claro que cualquier cantidad de deuterio que se libere, por ejemplo, durante el metabolismo de los compuestos de la presente invención no presenta un riesgo para la salud.

El porcentaje en peso del hidrógeno en un mamífero (aproximadamente 9%) y la abundancia natural del deuterio (aproximadamente 0,015%) indican que un humano de 70 kg normalmente contiene casi un gramo de deuterio. Además, se ha efectuado y mantenido el reemplazo de hasta aproximadamente 15% del hidrógeno normal por deuterio durante un período de días a semanas en mamíferos, incluso en roedores y perros, observándose un mínimo de efectos adversos (Czajka D M y Finkel A J, Ann. N.Y. Acad. Sci. 1960 84: 770; Thomson J F, Ann. New York Acad. Sci 1960 84: 736; Czakja D M et al., Am. J. Physiol. 1961 201: 357). Mayores concentraciones de deuterio, usualmente mayores del 20%, pueden ser tóxicas en animales. Sin embargo, se descubrió que un reemplazo agudo de hasta un 15%-23% del hidrógeno por deuterio en los fluidos humanos no causó toxicidad (Blagojevic N et al. en "Dosimetry & Treatment Planning for Neutron Capture Therapy", Zamenhof R, Solares G y Harling O Eds. 1994. Advanced Medical Publishing, Madison Wis. Pp, 125-134; Diabetes Metab. 23: 251

(1997)).

El aumento de la cantidad de deuterio presente en un compuesto por sobre su abundancia natural se denomina enriquecimiento o enriquecimiento en deuterio. Los ejemplos de cantidad de enriquecimiento incluyen entre aproximadamente 0,5, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 12, 16, 21, 25, 29, 33, 37, 42, 46, 50, 54, 58, 63, 67, 71, 75, 79, 84, 88, 92, 96, hasta aproximadamente 100% mol.

Los hidrógenos presentes en un compuesto orgánico en particular tienen diferentes capacidades de ser intercambiados por deuterio. Ciertos átomos de hidrógeno se pueden intercambiar fácilmente en condiciones fisiológicas y, si son reemplazados por átomos de deuterio, se espera que los mismos se intercambien fácilmente por protones después de ser administrados a un paciente. Ciertos átomos de hidrógeno pueden ser intercambiados por átomos de deuterio por la acción de un ácido deutérico tal como D_2SO_4/D_2O. Como alternativa, los átomos de deuterio se pueden incorporar en diversas combinaciones durante la síntesis de los compuestos de la invención. Ciertos átomos de hidrógeno no se intercambian fácilmente por átomos de deuterio. Sin embargo, los átomos de deuterio en las posiciones restantes se pueden incorporar usando de materias primas o intermediarios deuterados durante la construcción de los compuestos de la invención.

Los compuestos deuterados y enriquecidos en deuterio de la invención se pueden preparar usando métodos conocidos descritos en la literatura. Dichos métodos se pueden llevar a cabo utilizando los correspondientes reactivos y/o intermediarios deuterados y opcionalmente, otros reactivos y/o intermediarios que contienen el isótopo para sintetizar los compuestos que se delinean aquí, o invocando protocolos de síntesis estándar conocidos en el arte para introducir átomos isotópicos en una estructura química. Los procedimientos e intermediarios relevantes se divulgan, por ejemplo, en Lizondo, J et al., *Drugs Fut*, 21(11), 1116 (1996); Brickner, S J *et al., J Med Chem*, 39(3), 673 (1996); Mallesham, B et al., *Org Lett*, 5(7), 963 (2003); publicaciones de PCT WO1997010223, WO2005099353, WO1995007271, WO2006008754; Patentes de los EE.UU. Nº: 7538189; 7534814; 7531685; 7528131; 7521421; 7514068; 7511013; y las publicaciones de Solicitudes de Patente de los EE.UU. Nº: 20090137457; 20090131485; 20090131363; 20090118238; 20090111840; 20090105338; 20090105307; 20090105147; 20090093422; 20090088416; y 20090082471, los métodos se incorporan en la presente a modo de referencia.

Los ejemplos más adelante se proveen con el objeto de ilustrar la presente invención.

A continuación se detallan las abreviaturas que usan en las descripciones de los

esquemas y de los ejemplos. BINAP representa 2,2'-bis (difenilfosfino)-1,1'-binaftilo. DCM representa diclorometano. DEAD representa azodicarboxilato de dietilo. DIAD representa azodicarboxilato de diisopropilo. DMF representa dimetilformamida. EA representa acetato de etilo. EDCI representa 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida. Et representa etilo. Ej. representa ejemplo. HMPA representa hexametilfosforamida. HOBT representa hidroxibenzotriazol. i-Pr representa isopropilo. LDA representa diisopropilamida de litio. MeOH representa metanol. PE representa éter de petróleo. $Pd_2(dba)_3$ representa tris (dibencilidenoacetona)dipaladio(0). $PdCl_2(dppf)$ representa dicloruro de 1,1'-bis (difenilfosfino)ferroceno-paladio(II). R_t representa tiempo de retención. TEA representa trietilamina. THF representa tetrahidrofurano. TMEDA representa N,N,N',N'-tetrametil 1,2-etanodiamina. TMSCl representa cloruro de trimetilsililo.

Las mediciones de LC-MS se realizaron en un sistema Agilent 1200 HPLC/6100 SQ.

En algunas instancias, los compuestos de fórmula I de acuerdo con la invención se purificaron por medio de una HPLC preparativa, en cuyo caso se los obtuvo en forma de sales.

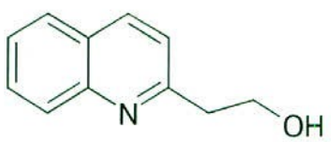
Ejemplos de Preparación

I. Preparación de intermediarios

Los materiales de partida usados en los ejemplos están disponibles comercialmente o pueden ser sintetizados por un especialista en química orgánica siguiendo la práctica de laboratorio de rutina según se desribe, por ejemplo en los ejemplos a continuación.

a) Preparación de compuestos de la fórmula general Het-A^1-OH

a1) 2-Quinolin-2-il-etanol



a1.1) etiléster de quinolin-2-il-acético ácido

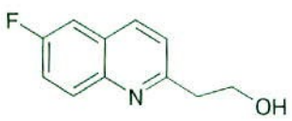
A una suspensión de polvo de Zn secado al vacío (6,0 g, 93,8 mmol) en THF seco (100 mL) se agregó TMSCl (0,5 mL) por goteo a lo largo de 5 min bajo atmósfera de N_2 y bajo agitación. La mezcla se agitó durante 30 min y se calentó a 45°C. Se agregó bromoacetato de etilo (5,2 mL, 46,9 mmol) por goteo a través de una jeringa. Después de la adición, la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 1 h. Después de dejarse reposar a temperatura ambiente durante 2 h, se formó una solución transparente anaranjada. La solución anaranjada (50 mL) se succionó cuidadosamente con una jeringa a través de una aguja larga y se agregó a una mezcla de 2-bromoquinolina (2,0 g, 9,6

mmol) y $PdCl_2$(dppf) (200 mg, 0,27 mmol) en un recipiente de tres bocas. La mezcla se sometió a reflujo bajo N_2 durante 3 h. La reacción se monitoreó con LC-MS. Se agregó acetato de etilo (200 mL) para diluir la mezcla y se agregó agua (50 mL) para detener la reacción. La mezcla se filtró a través de una almohadilla de celite. La filtración se particionó entre salmuera y acetato de etilo. La fase orgánica se separó, se lavó con salmuera (100 mL), se secó sobre sulfato de sodio y se concentró. El residuo se purificó en columna de sílice (PE/EA=3: 1) para dar el compuesto del título como un aceite anaranjado (1,0 g, 48%). LC-MS (ESI+): m/e 216 $(M+H)^+$, R_t: 0,62 min.

a1.2) 2-Quinolin-2-il-etanol

A una solución fría (0 °C) del compuesto del Ejemplo a1.1a (10 g, 45 mmol) en THF (200 mL) se agregó $LiAlH_4$ (2,65 mg, 70 mmol) en pequeñas porciones durante un período de 5 min. La mezcla resultante se agitó durante 1h. Se agregó agua por goteo muy lentamente. Luego se agregaron más agua y EA. La fase orgánica se recogió, se secó y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice (PE/EA=2: 1) para dar el compuesto del título como un sólido amarillo (2,5 g, 30%). LC-MS (ESI+): m/e 174 $(M+H)^+$, R_t: 0,75 min.

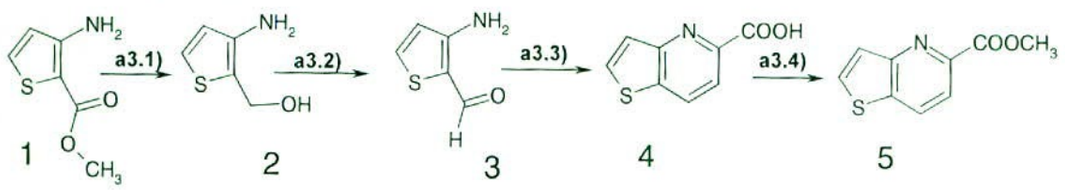
a2) 2-(6-Fluoroquinolin-2-il)-etanol

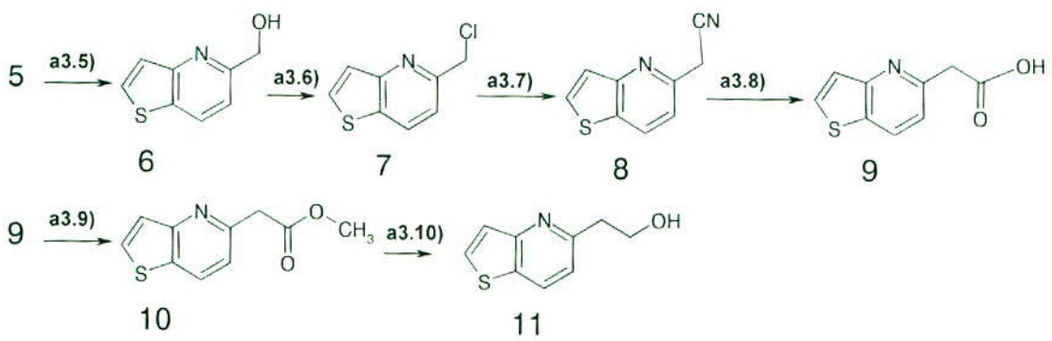


Se agregó 6-fluoro-2-metilquinolina (1,00 g, 6,20 mmol) e hidróxido de sodio en forma secuencial a la mezcla de HCHO en agua. Luego se agregaron 2 mL de EtOH a la mezcla. La solución resultante se agitó a aproximadamente 85 °C durante la noche. La fase orgánica se extrajo con EA (3 x 10 mL), se recogió y se secó con Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró para dar un aceite rosado. El material crudo se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice (eluyente: PE/EA=6/1) y luego se purificó adicionalmente por cromatografía Combi-flash (NH_4HCO_3/H_2O, MeOH/H_2O=40%~60%) para dar 360 mg del producto del título (rendimiento: 30,3%).

LC-MS: m/e (M+H): 192,7, R_t: 1,63 min.

a3) 2-Tieno[3,2-b]piridin-5-il-etanol





a3.1) Compuesto (2)

A una suspensión de $LiAlH_4$ (1,39 g, 36,58 mmol) en THF anhidro (30 mL) se agregó una solución de 3-aminotiofen-2-carboxilato de metilo (compuesto 1, 5,00 g, 31,81 mmol) por goteo a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Se agregó agua (4 mL) por goteo para detener la reacción. La mezcla se agitó durante 30 min. y luego se agregó más agua (10 mL). El sólido se retiró por filtración y luego se lavó con solución de NaOH (50 mL, 5 *N*). El material filtrado se concentró al vacío y el residuo se disolvió en EtOAc (200 mL). La solución se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se concentró al vacío. El sólido crudo se usó en el siguiente paso sin purificación adicional (2,71 g, rendimiento 66%). LC-MS (ESI+): m/e 130 $(M+H)^+$, R_t: 1,57 min.

a3.2) Compuesto (3)

Una mezcla del compuesto **2** (8,14 g, 63,00 mmol) y MnO_2 (32,8 g, 0,378 mol) en EtOAc (100 mL) se agitó a 30°C durante 48 h. La mezcla se filtró y el material filtrado se concentró al vacío. El residuo se usó en el siguiente paso sin purificación adicional (6,82 g, rendimiento 85%). LC-MS (ESI+): m/e 128 $(M+H)^+$, R_t: 1,55 min.

a1.3) Compuesto (4)

A una solución del compuesto **3** (6,82 g, 53,62 mmol) en EtOH (70 mL) se agregó una mezcla de ácido pirúvico (9,44 g, 0,107 mol) y NaOH (10,7 g, 0,268 mol) en H_2O (70 mL) en una porción. La mezcla se calentó a 60 °C durante 2 h, luego se enfrió y se extrajo con Et_2O/EtOAc (1: 1, 30 mL). La fase acuosa se acidificó con HCl (2 *N*) hasta pH = 3 a 0°C y el agua se retiró bajo presión reducida. El residuo se coevaporó con tolueno (50 mL×3) y luego se usó en el siguiente paso sin purificación adicional. LC-MS (ESI+): m/e 180 $(M+H)^+$, R_t: 1,50 min.

a3.4) Compuesto (5)

A una mezcla del compuesto crudo **4** (7 g, 39 mmol) en metanol (60 mL) se agregó cloruro de tionilo (10 mL) por goteo a 0°C. La mezcla de reacción luego se calentó a 65 °C durante 3 h. El exceso del solvente se eliminó bajo presión reducida. El residuo se diluyó con EtOAc (100 mL) y se lavó con solución acuosa saturada de $NaHCO_3$ (30 mL×4) y

salmuera (30 mL). La fase orgánica se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó en una columna de sílice (PE/EtOAc = 5: 1, v/v) para dar el producto del título como un sólido blanco opaco (715 mg, rendimiento total 9,5%). LC-MS (ESI+): m/e 194 $(M+H)^+$, R_t: 1,78 min.

a3.5) Compuesto (6)

A una solución del compuesto 5 (100 mg, 0,52 mmol) en THF (2 mL) se agregó $LiBH_4$ (11 mg) en una porción. La mezcla se dejó agitar a temperatura ambiente durante la noche. La reacción se detuvo con solución saturada de NH_4Cl, y luego se extrajo con EtOAc (20 mL). La fase orgánica se lavó con salmuera (10 mL), se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se concentró al vacío. El residuo amarillo se usó en el siguiente paso sin purificación adicional. LC-MS (ESI+): m/e 166 $(M+H)^+$, R_t: 1,44 min.

a3.6) Compuesto (7)

Una mezcla del compuesto **6** (100 mg, crude) y cloruro de tionilo (1 mL) en DCM (3 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. La mezcla se concentró al vacío. El residuo se diluyó con EtOAc (20 mL) y se lavó con solución saturada de $NaHCO_3$ (6 mL×4) y salmuera (6 mL). La fase orgánica se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se concentró al vacío. El residuo color rojo se usó en el siguiente paso sin purificación adicional. LC-MS (ESI+): m/e 184 $(M+H)^+$, R_t: 1,88 min.

a3.7) Compuesto (8)

Una mezcla del compuesto **7** (580 mg, 3,157 mmol) y NaCN (170 mg, 3,473 mmol) en EtOH (12 mL) y H_2O (4 mL) se agitó a 50 °C durante 60 h. La mezcla se diluyó con EtOAc (50 mL) y se lavó con salmuera (15 mL×4). La fase orgánica se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó en una columna de sílice (PE/EtOAc = 10: 1, v/v) para dar el producto del título como un sólido blanco opaco (280 mg, rendimiento 51%). LC-MS (ESI+): m/e 175 $(M+H)^+$, R_t: 1,89 min.

a3.8) Compuesto **(9)**

Una mezcla del compuesto **8** (200 mg, 1,148 mmol), hidróxido de sodio (459 mg, 11,48 mmol) en EtOH (4 mL) y agua (0,5 mL) se agitó a 70 °C durante la noche. El solvente se concentró, el residuo se ajustó a pH=3. La solución se concentró. El producto se usó en el siguiente paso sin purificación adicional

LC-MS (ESI+): m/e 194 $(M+H)^+$, R_t: 1,16 min

a3.9) Compuesto (**10**)

A una mezcla de ácido 2-(tieno[3,2-b]piridin-5-il)acético del Ejemplo a3.8 (77 mg, 0,399 mmol) en MeOH (5 mL) se agregó $SOCl_2$ (0,5 mL, 6,85 mmol) por goteo a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 5h. El exceso del solvente se eliminó bajo presión reducida. El residuo se diluyó con EtOAc (100 mL) y se lavó con

solución acuosa saturada de $NaHCO_3$ (5 mL×2) y salmuera (30 mL). La fase orgánica se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante Pre-TLC (PE/EtOAc = 2:1, v/v) para dar el producto del título como un aceite (55 mg, rendimiento 65%).

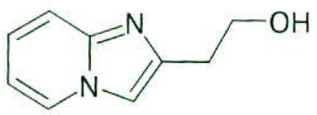
LC-MS (ESI+): m/e 208 $(M+H)^+$, R_t: 1,69 min.

a3.10) 2-Tieno[3,2-b]piridin-5-il-etanol

A una solución de 2-(tieno[3,2-b]piridin-5-il)acetato de metilo (70 mg, 0,338 mmol) del Ejemplo a3.9) en THF (4 mL) se agregó $LiBH_4$ (8,09 mg, 0,372 mmol) en una porción. La mezcla se dejó agitar a temperatura ambiente durante la noche. La reacción se detuvo con solución saturada de NH_4Cl, y luego se extrajo con EtOAc (3×10 mL). La fase orgánica se lavó con salmuera (10 mL), se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se concentró al vacío. El residuo amarillo se usó en el siguiente paso sin purificación adicional.

LC-MS (ESI+): m/e 180 $(M+H)^+$, R_t: 1,57 min

a4) 2-(Imidazo[1,2-a]piridin-2-il)etanol



a4.1) 2-(imidazo[1,2-a]piridin-2-il)acetato de etilo

Una mezcla de 4-cloro-3-oxobutanoato de etilo (15 g, 91 mmol) y piridin-2-amina (8,58 g, 91 mmol) en THF (80 mL) se sometió a reflujo durante la noche. Luego, la mezcla de reacción se concentró y el residuo se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice (PE:EA=1:1) para dar 2-(imidazo[1,2-a] piridin-2-il)acetato de etilo (5 g, rendimiento 26,9 %).

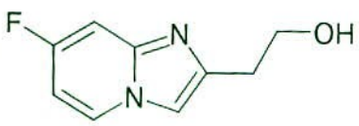
LC-MS (ESI+): m/e 205 $(M+H)^+$, R_t: 0,54 min.

a4.2) 2-(Imidazo[1,2-a]piridin-2-il)etanol

A una solución de 2-(imidazo[1,2-a]piridin-2-il)acetato de etilo (3,1 g, 15,18 mmol) en THF (30 mL), se agregó $LiBH_4$ (0,661 g, 30,4 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Se agregó NH_4Cl saturado por goteo para detener la reacción. La solución se extrajo con EA (3×100 mL). La fase orgánica se recogió, se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se concentró. El compuesto del título se usó sin purificación adicional en el siguiente paso.

LC-MS (ESI+): m/e 163 $(M+H)^+$, R_t: 1,35 min

a5) 2-(7-Fluoroimidazo[1,2-a]piridin-2-il)etanol



a5.1) 4-Fluoropiridin-2-amina

Una mezcla de N-(difenilmetilen)-4-fluoropiridin-2-amina (2,0 g, 7,24 mmol) en THF (50 mL) y HCl 1N (aq) (50 mL) se agitó a aproximadamente temperatura ambiente durante la noche. La fase acuosa se ajustó a pH>10 con NaOH 5N. La fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (3x50 mL), se concentró. La mezcla se purificó mediante cromatografía en columna (PE/EA=4/1) para dar el compuesto del título (300 mg, rendimiento: 37%).

LC-MS: m/e 113 (M+H) ; R_t:1,36 min. ^{1}H RMN ($CDCl_3$) : 4,62 (s, 2H), 6,16 (dd, J=10,8 Hz, 2,4, 1H) 6,38-6,42 (m, 1H), 8,00 (dd, J=9,2 Hz, 6 Hz, 1H).

a5.2) 2-(7-fluoroimidazo[1,2-a]piridin-2-il)acetato de etilo

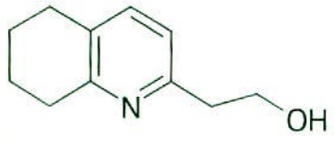
Una mezcla de 4-fluoropiridin-2-amina (1,0 g, 8,92 mmol) y 4-cloro-3-oxobutanoato de etilo (1,46 mL, 10,7 mmol) en THF (20 mL) se agitó a aproximadamente temperatura de reflujo durante la noche. El residuo se concentró y se cromatografió sobre un sistema C18 ISCO Combiflash usando el siguiente gradiente: A: Agua (0,1% NH_4HCO_3); B: Metanol; 10%B a 60% B a lo largo de 20 min para dar 350 mg de producto como un aceite marrón (350 mg, rendimiento: 17,6%).

LC-MS: m/e 223 (M+H); R_t:1,62 min; ^{1}H RMN ($CDCl_3$): 1,29 (t, 3H), 3,84 (s, 2H), 4,21 (q, 2H), 7,66-7,69 (m, 1H), 7,19 (dd, J=8,2, 2,4 Hz, 1H), 7,56 (s, 1H), 8,01-8,04 (m, 1H).

a5.3) 2-(7-Fluoroimidazo[1,2-a]piridin-2-il)etanol

Se agregó $LiAlH_4$ (0,171 g, 4,50 mmol) a la solución de 2-(7-fluoroimidazo[1,2-a]piridin-2-il)acetato de etilo (0,5 g, 2,25 mmol) en THF (15 mL) y la reacción se agitó durante aproximadamente 2 h. La reacción se detuvo con H_2O y se concentró. El residuo se diluyó con metanol (3 mL) y se filtró. El material filtrado se purificó mediante un sistema C18 ISCO Combiflash usando el siguiente gradiente: A: Agua (0,1% NH_4HCO_3); B: Metanol; 10%B a 50%B a lo largo de 20 min (100 mg, rendimiento:24,6%).

a6) 2-(5,6,7,8-Tetrahidroquinolin-2-il)etanol



a6.1) 2-(5,6,7,8-tetrahidroquinolin-2-il)acetato de etilo

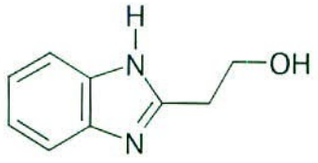
Una solución de 7,56 g (74,7 mmol) de diisopropilamina en 100 mL de THF libre de agua se enfrió a -30°C y se agregó n-BuLi (31,9 g, 15% solución en n-hexano, 74,7 mmol mmol) a través de una jeringa. La mezcla se dejó agitar durante 30 min. Luego de enfriar a -70°C, se agregaron 8,68 g (74,7 mmol) tetrametiletilendiamina en 20mL de THF y la mezcla se dejó a -70°C durante 1 h. Luego, se agregaron 5 g (34,00 mmol) de 2-metil-

5,6,7,8-tetrahidroquinolina y 3,87 g (35,7 mmol) de carbonocloridato de etilo. La mezcla se dejó calentar a temperatura ambiente durante 2 h mientras se mantenía la agitación. La mezcla de reacción se volcó sobre solución acuosa concentrada fría de cloruro de amonio y se extrajo con EA (3 veces). La fase orgánica combinada se extrajo una vez con una solución saturada de cloruro de amonio, se lavó con una solución saturada de bicarbonato de sodio y se secó (sulfato de magnesio). Después de eliminar el solvente, el producto crudo se purificó mediante cromatografía flash en columna (eluyente: heptano/EA 1/2) para dar 2,16 g (29%) del compuesto del título).

a6.2) 2-(5,6,7,8-Tetrahidroquinolin-2-il)etanol

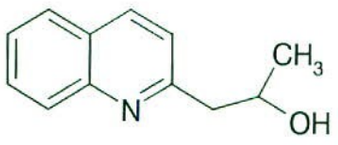
Bajo N_2, se enfriaron 4,56 mL (4,56 mmol) de hidruro de litio y aluminio (1M en THF) a 0°C y se agregó 2-(5,6,7,8-tetrahidroquinolin-2-il)acetato de etilo (1 g, 4,56 mmol) disuelto en una pequeña cantidad de THF lentamente. La mezcla se dejó agitar durante 1,5 h. A la mezcla de reacción se agregaron 173 mg de H_2O en THF,173 mg de NaOH al 10% y 3x 173 mg de H_2O. La mezcla luego se agitó durante 30 min. Se agregó sulfato de magnesio. Después de eliminar el solvente, el producto crudo (0,78 g, 96%) se purificó mediante cromatografía (eluyente: EA/heptano 3/1) para dar el compuesto del título.

a7) 2-(1H-benzo[d]imidazol-2-il)etanol



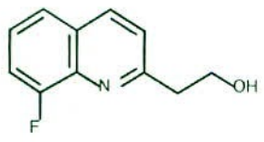
Disponible comercialmente de Sigma-Aldrich.

a8) 1-(quinolin-2-il)propan-2-ol



Nro. CAS: 156538-90-8, disponible comercialmente de Enamina (Ucrania, Kiew, número de orden EN300-95420.

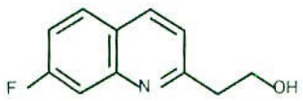
a9) 2-(8-fluoroquinolin-2-il)etanol



A una solución de formaldehído y paraformaldehído (0,187 g, 6,20 mmol) en 2 mL de agua se agregó -fluoro-2-metilquinolina (1 g, 6,20 mmol) y luego hidróxido de sodio

(0,37 g, 9,31 mmol) disuelto en 2 mL de agua. Luego se agregaron 2-3 mL de etanol. La mezcla se agitó a 85°C durante 48 horas. Luego de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se volcó sobre hielo-agua. La mezcla de reacción se mezcló con DCM y agua. La fase orgánica se lavó con agua, se secó y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía (eluyente: DCM/metanol) para dar 0,316 g (26,6%) del compuesto del título como un compuesto aceitoso color amarillo intenso.

a10) 2-(7-fluoroquinolin-2-il)etanol



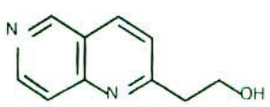
a10.1) 2-(7-fluoroquinolin-2-ilo) acetato de tert-butilo

A una solución de diisopropilamina (0,753 g, 7,45 mmol) en THF se agregó a -78°C n-butillitio (0,437 g, 6,82 mmol, 2,5 molar) durante un periodo de 15 min. Luego la mezcla se agitó durante otros 30 min a -78°C. Se agregó una solución de 7-fluoro-2-metilquinolina (1 g, 6,20 mmol) en 2 mL de THF a -78°C. Luego de agitar durante otra hora se agregó solución de dicarbonato de di-tert-butilo (1,49 g, 6,82 mmol) en 1 mL de THF. La mezcla de reacción se dejó calentar hasta temperatura ambiente durante un periodo de 2 h. La mezcla de reacción se mezcló con agua y EA. La fase acuosa se extrajo con EA. Las fases orgánicas combinadas se secaron y se concentró para dar el compuesto del título (790 mg, 48,7%) como un aceite de color rojo.

a10.2) 2-(7-fluoroquinolin-2-il)etanol

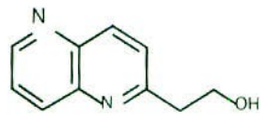
A 3,03 mL de hidruro de litio y aluminio en THF (1 molar, 115 mg, 3,03 mmol) se agregó el compuesto del ejemplo a10.1 a 0°C. Luego la mezcla se agitó durante 2 h a 0°C y luego se agitó a temperatura ambiente durante 20 h. La mezcla de reacción se mezcló con agua y solución acuosa de NaOH 10% en peso. La mezcla se agitó durante 30 min, se secó y se concentró para dar 250 mg del compuesto del título (43,2%).

a11) 2-(1,6-naftiridin-2-il)etanol



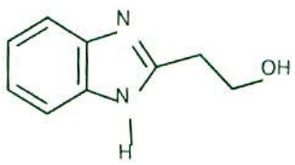
El compuesto del título se preparó de manera análoga al método descrito en el ejemplo a9).

a12) 2-(1,5-naftiridin-2-il)etanol



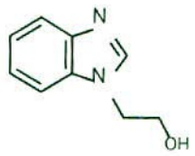
El compuesto del título se preparó de manera análoga al método descrito en el ejemplo a9).

a13) 2-(1H-benzo[d]imidazol-2-il)etanol



Disponible comercialmente de Matrix Scientific, número de catálogo 27653

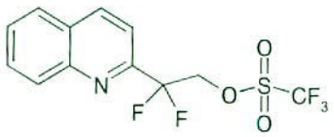
a14) 2-(1H-benzo[d]imidazol-1-il)etanol



Disponible comercialmente de Matrix Scientific, número de catálogo 054768.

b) Preparación de compuestos de la fórmula general Het-A^1-$OS(O)_2CF_3$

b1) 2,2-difluoro-2-quinolin-2-ilo etiléster de ácido trifluorometansulfónico



b1.1) etiléster de ácido difluoroquinolin-2-ilacético

Se agitaron 2-bromoquinolina (5,0 g, 24,0 mmol), etilo 2-bromodifluoroacetato de (5,8 g, 28,8 mmol) y polvo de cobre (3,5 g, 55,2 mmol) en DMSO (20 mL) a 55°C durante 5 horas. El sólido se retiró por filtración, se agregaron agua (100 mL) y EA (150 mL). La fase orgánica se separó, se secó sobre sulfato de sodio y se concentró para dar el compuesto del título como un aceite amarillo (4,2 g, 70%), que se usó en el siguiente paso sin purificación adicional. LC-MS (ESI+): m/e 252 $(M+H)^+$, R_t: 0,93 min.

b1.2) 2,2-Difluoro-2-quinolin-2-iletanol

A una solución de etiléster de ácido difluoroquinolin-2-ilacético (2 g, 7,9 mmol) en etanol (20 mL) se agregó $NaBH_4$ (317 mg, 1,0 mmol) a 0°C bajo N_2. La mezcla se agitó durante 1 hora y luego a temperatura ambiente durante 1,5 horas. La solución se detuvo con HCl diluido (0,1 N, 20 mL). La mezcla se neutralizó con solución saturada de $NaHCO_3$

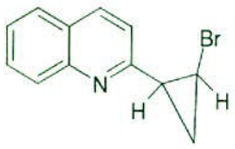
y se extrajo con EtOAc (3*100 mL). La fase orgánica combinada se secó sobre sulfato de sodio. El solvente se evaporó y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (PE: EA=10: 1) para dar el compuesto del título como un sólido amarillo (0,7 g, 44%). LC-MS (ESI+): m/e 210 $(M+H)^+$, R_t: 0,75 min.

b1.3) 2,2-difluoro-2-quinolin-2-ilo etiléster de ácido trifluorometansulfónico

A una solución de 2,2-difluoro-2-quinolin-2-iletanol (300 mg, 1,4 mmol) y trietilamina (217 mg, 2,1 mmol) en DCM anhidro (5 mL) se agregó por goteo anhidruro trifluorometansulfónico (606 mg, 2,1 mmol) a -70 °C. La mezcla de reacción se agitó durante 1 hora. La solución resultante se calentó lentamente a temperatura ambiente y se agitó durante 1 hora. El sólido se retiró mediante filtración. Se agregó agua (5 mL) y DCM (30 mL), la fase orgánica se separó, se secó sobre sulfato de sodio y se evaporó para dar el compuesto del título crudo como un aceite anaranjado (450 mg, 92%), que se usó en el siguiente paso sin purificación adicional. LC-MS (ESI+): m/e 342 $(M+H)^+$, R_t: 1,01 min.

c) Preparación de compuestos de la fórmula general Het-A^4-Br

c1) syn-2-(2-Bromociclopropil)quinolina



c1.1) (Z)-2-(2-Bromovinil)quinolina

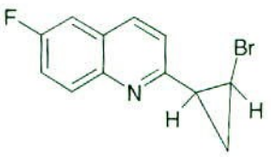
Una suspensión de 24,97 g (57,3 mmol) de bromuro de (bromometil)trifenilfosfonio en 160 mL de THF se enfrió a -70°C bajo argón. Luego, se agregaron 6,43 g (57,3 mmol) de tert-butóxido de potasio en porciones y la suspensión se dejó agitar a esta temperatura durante 1 h. Una solución de 7,5 g de (47,7 mmol) quinolin-2-carbaldehído en 40 mL de THF se agregó lentamente por goteo. La mezcla se dejó agitar a -75°C durante otras 5 horas y luego se calentó a temperatura ambiente durante la noche. Se agregaron 160 mL de PE. El precipitado formado se retiró por succión. Las aguas madre se evaporaron y el residuo se agitó con diisopropiléter. El residuo formado se retiró por succión. La purificación mediante cromatografía (heptano/EA 3/1) dio 6,6 g (59,1%) del compuesto del título.

c1.2) syn 2-(2-Bromociclopropil)quinolina

Una solución de dietilzinc en hexano (5,54 g, 44,9 mL, 44,9 mmol) se enfrió a 0°C bajo argón. Se agregó ácido trifluoroacético (5,11 g, 3,46 mL, 44,9 mmol) por goteo a lo largo de 20 minutos. La mezcla se agitó durante otros 20 minutos a 0° C. Luego, una solución de diiodometano (12,01 g, 3,62 mL, 44,9 mmol) en diclorometano se agregó a 0°C durante un período de 20 minutos. Se agregó una solución de (Z)-2-(2-

bromovinil)quinolina (2,1 g, 8,97 mmol) en DCM por goteo y la mezcla se agitó durante la noche a temperatura ambiente. La cantidad total de DCM fue 350 mL. La mezcla de reacción se detuvo mediante la adición de cloruro de amonio acuoso saturado y luego se extrajo con DCM. La fase orgánica se lavó con agua. Las fases orgánicas combinadas se evaporaron. El residuo se agitó con EA. Se agregó carbón activado y la mezcla se agitó durante otros minutos adicionales. Los sólidos se retiraron por filtración y el material filtrado se concentró. La purificación mediante cromatografía (CombiFlash Rf, cromatografía en fase normal, gradiente de elución usando ciclohexano en EA hasta una concentración de 15%) dio 0,78 g (34,8%) del compuesto del título.

c2) syn 2-(2-bromociclopropil)-6-fluoroquinolina



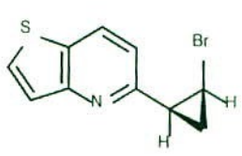
c2.1) (Z)-2-(2-bromovinil)-6-fluoroquinolina

A una suspensión de bromuro de (bromometil)trifenilfosfonio (14,94 g, 34,3 mmol) en 100 mL de THF se agregó tert-butóxido de potasio (3,84 g, 34,3 mmol) en porciones bajo Ar. Luego la mezcla de reacción se agitó durante 1 h a esta temperatura. Se agregó 6-Fluoroquinolin-2-carbaldehído (5 g, 28,5 mmol) en 40 mL de THF. La mezcla de reacción resultante se agitó durante 5 h a -75°C y se dejó calentar durante la noche. La mezcla de reacción se diluyó con éter de petróleo y el sólido se succionó. El líquido madre se concentró, se agregó éter de diisopropilo y el precipitado formado se succionó. El líquido madre se purificó mediante cromatografía en columna (ciclohexano/EA) para dar 4,7 g (65,3%) del compuesto del título como un sólido color marrón. LC-MS: m/e 254,0.

c2.2) syn 2-(2-bromociclopropil)-6-fluoroquinolina

El compuesto del título se preparó de manera análoga al método descrito para el ejemplo c1.2. LC-MS: 268,0

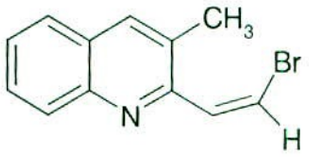
c3) syn 5-(2-bromociclopropil)tieno[3,2-b]piridina



El compuesto del título se preparó de manera análoga al método descrito en el ejemplo c1.2 comenzando con (Z)-5-(2-bromovinil)tieno[3,2-b]piridina. LC-MSM m/e 255,9 $(M+H)^+$

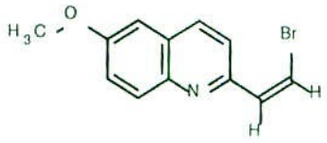
d) Preparación de compuestos de la fórmula general Het-A^3-Br

d1) (Z)-2-(2-bromovinil)-3-metilquinolina



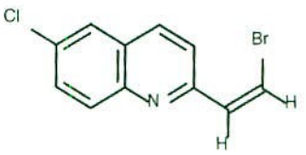
A una suspensión de bromuro de (bromometil)trifenilfosfonio (3,06 g, 7,01 mmol) en 30 mL de THF, se agregó tert-butóxido de potasio (0,78 g, 7,01 mmol) en porciones a -75°C bajo argón. Una vez completa la adición, la mezcla se agitó durante 1 h a -75°C. Luego, se agregó una solución de 3-metilquinolin-2-carbaldehído (1 g, 5,84 mmol) en 20 mL de THF. La mezcla de reacción se agitó durante 5 h a -75°C y luego se dejó calentar hasta temperatura ambiente durante la noche. Para el tratamiento posterior, la mezcla de reacción se diluyó con éter de diisopropilo (1:1) y el precipitado formado se succionó. El material filtrado se concentró y se trituró en éter de diisopropilo. El precipitado se succionó. El material filtrado se purificó mediante cromatografía en columna (fase normal, eluyente: ciclohexano/EA) para dar 492,5 mg (34%) del compuesto del título como un sólido amarillo. LC-MS: m/e 248,0 $(M+H)^+$; Rt 1,561 min.

d2) (Z)-2-(2-bromovinil)-6-metoxiquinolina



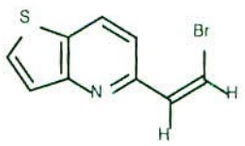
El compuesto del título se preparó de manera análoga al método descrito en el ejemplo d1 pero usando 6-metoxiquinolin-2-carbaldehído en lugar de 3-metilquinolin-2-carbaldehído. LC-MS: m/e 265,1 $(M+H)^+$; Rt 1,78 min

d3) (Z)-2-(2-bromovinil)-6-cloroquinolina



El compuesto del título se preparó de manera análoga al método descrito en el ejemplo d1 pero usando 6-cloroquinolin-2-carbaldehído en lugar de 3-metilquinolin-2-carbaldehído.LC-MS: m/e 268,1 Rt 4,609 min.

d4) (Z)-5-(2-bromovinil)tieno[3,2-b]piridina

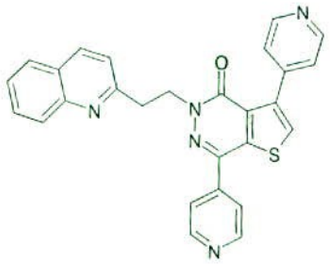


El compuesto del título se preparó de manera análoga al método descrito en el ejemplo d1 pero usando tieno[3,2-b]piridin-5-carbaldehído. LC-MS: m/e 239,9.

II. Preparación de compuestos de la fórmula I

II.1 Preparación de compuestos de la fórmula I en donde A es A^1, X^1 es N y X^3 es S

EJEMPLO 1: 3,7-Di(piridin-4-il)-5-[2-(quinolin-2-il)etil]tieno[2,3-d]piridazin-4(5H)-ona



1.1 ácido 4-bromotiofen-3-carboxílico

A una mezcla de Mg (1,4 g, 60 mmol) y I_2 (0,1 g) en THF anhidro (2 mL) se agregó por goteo una solución de 2-bromo-propano (7,4 g, 60 mmol) en THF anhidro (60 mL) a temperatura ambiente bajo nitrógeno durante un período de 30 min. Luego de la adición, la mezcla se sometió a reflujo hasta haberse consumido la mayor parte del magnesio. El reactivo de Grignard resultante se agregó por goteo a una solución de 3,4-dibromo-tiofeno (12,1 g, 50 mmol) en THF anhidro (60 mL) a 0 °C bajo nitrógeno durante aproximadamente 30 min. La mezcla se dejó agitar a 0 °C durante 1,5 h. Se purgó la mezcla con un exceso de CO_2 a -30 °C y la mezcla de reacción se agitó hasta alcanzar la temperatura ambiente. Luego la reacción se detuvo con agua (30 mL) y se basificó con solución acuosa de NaOH 8% hasta pH 11 y se lavó con acetato de etilo (3×60 mL). La fase acuosa se acidificó con HCl acuoso 5% hasta pH 1~2, el precipitado se filtró y se secó para dar el compuesto del título como un sólido blanco opaco (5,8 g, rendimiento 56%).

LC-MS (ESI+): m/e 209 $(M+H)^+$, R_t: 0,69 min.

1.2 ácido 4-bromo-2-isonicotinoiltiofen-3-carboxílico

A una solución de diisopropilamina (5,3 g, 53 mmol) en THF anhidro (40 mL) a –30°C se agregó n-BuLi (23,2 mL, 58 mmol, 2,5M en hexanos) por goteo. La mezcla se agitó a la misma temperatura durante 0,5 h, luego se enfrió a -78 °C y se agregó HMPA (0,86 g, 4,8 mmol) lentamente. Luego la solución de ácido 4-bromotiofen-3-carboxílico (5,0 g, 24 mmol) en THF anhidro (50 mL) se agregó lentamente. La mezcla se agitó a la

misma temperatura durante 1 h, se agregó *N*-metoxi-*N*-metil-4-piridincarboxamida (8,0 g, 48 mmol) por goteo a la mezcla en agitación a –78°C. La mezcla de reacción se agitó durante otra hora a temperatura ambiente y luego se detuvo con H_2O (10 mL). La fase acuosa se acidificó con HCl acuoso 5% hasta pH 1~2, el precipitado se recogió mediante filtración. La almohadilla de filtrado se lavó con DCM (10*50 mL). El compuesto del título se disolvió en DCM; el sólido insoluble en DCM era el subproducto. El material filtrado se extrajo con DCM (3×200 mL). Las fases orgánicas se secaron sobre Na_2SO_4 y se concentró bajo presión reducida. El producto crudo se lavó con DCM para dar el compuesto del título (0,8 g, rendimiento 10,7 %) como un sólido amarillo.

LC-MS (ESI+): m/e 312 $(M+H)^+$, R_t: 1,45 min.

1.3 4-bromo-2-isonicotinoiltiofen-3-carboxilato de etilo

A una solución del compuesto del Ejemplo 1.2 (2,5 g, 8 mmol) y Cs_2CO_3 (5,2 g, 16 mmol) en CH_3CN (500 mL) se agregó CH_3CH_2I (3,0 g, 19,2 mmol) por goteo . La mezcla se agitó a 30 °C durante 48 h. La mezcla se filtró y se concentró para dar el compuesto del título como un aceite amarillo (2 g, 73,5% de rendimiento).

LC-MS (ESI+): m/e 340 $(M+H)^+$, R_t: 0,81 min

1.4 2-isonicotinoil-4-(piridin-4-il)tiofen-3-carboxilato de etilo

Una mezcla del compuesto del Ejemplo 1.3 (500 mg, 1,47 mmol), ácido 4-piridinborónico (271 mg, 2,21 mmol), Na_2CO_3 (390 mg, 3,68 mmol) y $Pd(dppf)Cl_2$ (122 mg, 0,15 mmol) en dioxano/H_2O (3:1) (12 mL) se agitó a 100°C bajo argón durante 2 h. La mezcla se concentró y el residuo se purificó mediante HPLC preparativa para dar el producto del título como un sólido blanco (318 mg, 64 % de rendimiento).

LC-MS (ESI+): m/e 339 $(M+H)^+$, R_t: 0,61 min

1.5 3,7-Di(piridin-4-il)tieno[2,3-d]piridazin-4(5H)-ona

Una mezcla del compuesto del Ejemplo 1.4 (200 mg, 0,59 mmol) en $NH_2NH_2 \cdot H_2O$ (2 mL) y EtOH (10 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. La mezcla se filtró y el sólido se secó para obtener el compuesto del título como un sólido blanco (150 mg, 83,1%). LC-MS (ESI+): m/e 307 $(M+H)^+$, R_t: 1,56 min.

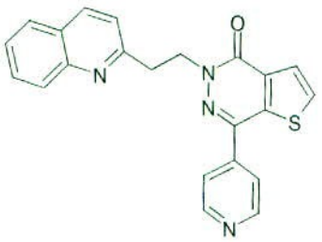
1.6 3,7-Di(piridin-4-il)-5-[2-(quinolin-2-il)etil]tieno[2,3-d]piridazin-4(5H)-ona

A una solución de 3,7-di(piridin-4-il)tieno[2,3-d]piridazin-4(5H)-ona del Ejemplo 1.5 (100 mg, 0,32 mmol), 2-quinolin-2-il-etanol del Ejemplo a1 (58 mg, 0,33 mmol) y PPh_3 (256 mg, 0,98 mmol) en DCM (10 mL), se agregó DIAD (198 mg, 0,98 mmol) por goteo. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3h, se concentró y el residuo se purificó mediante HPLC preparativa para dar el compuesto del título como un sólido blanco (26 mg, 17,6% de rendimiento).

LC-MS (ESI+): m/e 462 $(M+H)^+$, R_t: 2,00 min; ^{1}H-RMN(DMSO-*d*, 400MHz): δ 3,46 (t,

J = 7,2 Hz, 2H), 4,71 (t, *J* = 7,2 Hz, 2H), 7,49-7,51 (m, 3H), 7,54-7,57 (m, 1 H), 7,62 (dd, *J* = 4,4, 1,6 Hz, 2H), 7,68-7,72 (m, 1 H), 7,84 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,94 (d, *J* = 7,2 Hz, 1H), 8,28-8,30 (m, 2H), 8,60 (dd, *J* = 4,6, 1,6 Hz, 2H), 8,70 (dd, *J* = 4,6, 1,6 Hz, 2H).

EJEMPLO 2: 7-(Piridin-4-il)-5-[2-(quinolin-2-il)etil]tieno[2,3-d]piridazin-4(5H)-ona



2.1 ácido 2-isonicotinoiltiofen-3-carboxílico

A una solución de diisopropilamina (5,2 g, 51,5 mmol) en THF anhidro (40 mL) a –30°C se agregó n-BuLi (23,2 mL, 56,2 mmol, 2,5M en THF) por goteo. La mezcla se agitó a la misma temperatura durante 0,5 h, luego se enfrió a -78°C y se agregó HMPA (0,8 g, 4,7 mmol) lentamente. Luego una solución de ácido tiofen-3-carboxílico (3,0 g, 23,4 mmol) en THF anhidro (50 mL) se agregó lentamente. La mezcla se agitó a la misma temperatura durante 1 h, se agregó *N*-metoxi-*N*-metil-4-piridincarboxamida (5,0 g, 46,9 mmol) por goteo a la mezcla en agitación a –78°C. La mezcla de reacción se agitó durante otra hora a temperatura ambiente y luego se detuvo con H_2O (10 mL). La fase acuosa se acidificó con HCl acuoso 5% hasta pH 1~2, el precipitado se recogió mediante filtración. La almohadilla de filtrado se lavó con DCM y el material filtrado se extrajo con DCM (3×200 mL). Las fases orgánicas se secaron sobre Na_2SO_4 y se concentró bajo presión reducida. El producto crudo se lavó con DCM para dar el producto del título (2,2 g, rendimiento 40 %) como un sólido blanco.

LC-MS (ESI+): m/e 234 $(M+H)^+$, R_t: 0,57 min.

2.2 2-isonicotinoiltiofen-3-carboxilato de etilo

A una solución de ácido 2-isonicotinoiltiofen-3-carboxílico (2,2 g, 9,4 mmol) del Ejemplo 2.1 y Cs_2CO_3 (6,2 g, 18,9 mmol) en CH_3CN (500 mL) se agregó CH_3CH_2I (2,9 g, 18,9 mmol) por goteo. La mezcla se agitó a 30 °C durante 48 h. La mezcla se filtró y se concentró para dar el compuesto del título como un aceite amarillo (2,1 g, 85,5% de rendimiento).

LC-MS (ESI+): m/e 340 $(M+H)^+$, R_t: 0,81 min

2.3 7-(Piridin-4-il)tieno[3,2-d]piridazin-4(5H)-ona

La mezcla de 2-isonicotinoiltiofen-3-carboxilato de etilo (200 mg, 0,77 mmol) del Ejemplo 2.2 en $NH_2NH_2 \cdot H_2O$ (2 mL) y EtOH (10 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. La mezcla se filtró y el sólido se secó para obtener el compuesto del título

(150 mg, 85,1% de rendimiento).

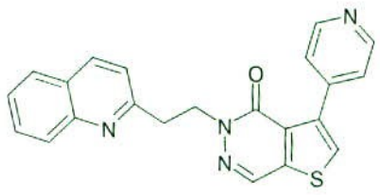
LC-MS (ESI+): m/e 230 $(M+H)^+$, R_t: 1,52 min.

2.4 7-(Piridin-4-il)-5-[2-(quinolin-2-il)etil]tieno[2,3-d]piridazin-4(5H)-ona

A una solución de 7-(piridin-4-il)tieno[3,2-d]piridazin-4(5H)-ona (100 mg, 0,44 mmol) del Ejemplo 2.3, 2-quinolin-2-il-etanol del Ejemplo a1 (83 mg, 0,48 mmol) y PPh_3 (343 mg, 1,31 mmol) en DCM (10 mL), se agregó DEAD (228 mg, 1,31 mmol) por goteo. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 h, se concentró y se purificó por HPLC preparativa para dar el compuesto del título como un sólido blanco (20 mg, 11,8% de rendimiento).

LC-MS (ESI+): m/e 385 $(M+H)^+$, R_t: 1,87 min; ^{1}H-RMN (DMSO-*d6*, 400 MHz): δ 3,49 (t, *J* = 7,2 Hz, 2H), 4,76 (t, *J* = 7,2 Hz, 2H), 7,49-7,57 (m, 2H), 7,58 (dd, *J* = 4,4, 1,6 Hz, 2H), 7,67-7,72 (m, 1 H), 7,78 (d, *J* = 5,2 Hz, 1H), 7,85 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,93 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 8,21 (d, *J* = 5,2 Hz, 1H), 7,93 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 8,66 (dd, *J* = 4,2, 1,6 Hz, 2H).

EJEMPLO 3: 3-(Piridin-4-il)-5-[2-(quinolin-2-il)etil]tieno[2,3-d]piridazin-4(5H)-ona



3.1 ácido 4-bromo-2-formil-tiofen-3-carboxílico

A una solución de $(i\text{-}Pr)_2NH$ (1,09 g, 10,8 mmol) en THF anhidro (15 mL) se agregó por goteo n-BuLi (5,0 mL, 12,5 mmol, 2,5M en hexano) a -30°C. La mezcla se agitó a la misma temperatura durante 0,5 h. Luego, la mezcla se enfrió a -78°C y la solución de ácido 4-bromotiofen-3-carboxílico del Ejemplo 1.1 (1,0 g, 4,85 mmol) y HMPA (0,17 g, 0,95 mmol) en THF anhidro (20 mL) se agregó lentamente. La mezcla se agitó a la misma temperatura durante 1 h, se agregó DMF anhidro (0,6 g, 8,22 mmol) por goteo a la mezcla en agitación a –78°C. La mezcla de reacción se agitó durante otros 45 min a temperatura ambiente y luego se detuvo con agua. La fase acuosa se acidificó con HCl acuoso 5% hasta pH 1~2, el precipitado se recogió mediante filtración, el material filtrado se extrajo con DCM (3×50 mL). Las fases orgánicas se secaron sobre Na_2SO_4 y se concentró bajo presión reducida. El producto crudo se lavó con CH_2Cl_2 para dar el producto del título (0,68 g, 60,2 %) como un sólido.

LC-MS: m/e $(M+H)^+$: 235,7; R_t: 0,64 min.

3.2 etiléster de ácido 4-bromo-2-formil-tiofen-3-carboxílico

Se agitaron ácido 4-bromo-2-formil-tiofen-3-carboxílico (0,16 g, 0,68 mmol), K_2CO_3 (0,188 g, 1,36 mmol), y 4 mL de DMF anhidro a temperatura ambiente durante 10 min,

luego se agregó iodoetano (0,128 g, 0,8 mmol) por goteo. La solución de la reacción se agitó a 50 °C durante 3h. La mezcla de reacción se enfrió, se extrajo con EA (3 x 50 mL), se concentró y el residuo se purificó mediante TLC (PE/EA =8/1) para dar 0,4 g del compuesto del título (rendimiento: 63,5%).

LC-MS: m/e $(M+H)^+$: 263,7, R_t: 0,88 min.

3.3 3-Bromo-5H-tieno[2,3-d]piridazin-4-ona

Se sometió etiléster de ácido 4-bromo-2-formil-tiofen-3-carboxílico (1,0 g, 3,8 mmol), $NH_2NH_2 \cdot H_2O$ (0,27 g, 4,58 mmol) y 20 mL de EtOH a reflujo bajo nitrógeno durante 5h. La mezcla de reacción se enfrió y se formó un precipitado, luego se filtró para dar el compuesto del título (0,2 g, rendimiento: 23%).

LC-MS: m/e $(M+H)^+$: 231,7, R_t: 1,29 min

3.4 3-Bromo-5-[2-(quinolin-2-il)etil]tieno[2,3-d]piridazin-4(5H)-ona

A una solución agitada de PPh_3 (977 mg, 3,73 mmol) y DEAD (1,13 mL) en 15 mL de THF anhidro se agregó una solución de 3-bromo-5H-tieno[2,3-d]piridazin-4-ona (429 mg, 1,86 mmol) y 2-quinolin-2-il-etanol del Ejemplo a1 (355 mg, 2,05 mmol) en 15 mL de THF anhidro enfriándose con un baño de hielo. Luego la mezcla resultante se agitó en atmósfera de nitrógeno a 45°C durante la noche. La mezcla de reacción se concentró y el producto se recristalizó desde EA para dar el compuesto del título (370 mg, 53,6%).

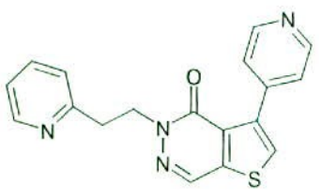
LC-MS: m/e $(M+H)^+$: 386,7, R_t: 2,02 min

3.5 3-(Piridin-4-il)-5-[2-(quinolin-2-il)etil]tieno[2,3-d]piridazin-4(5H)-ona

Se disolvieron 3-bromo-5-[2-(quinolin-2-il)etil]tieno[2,3-d]piridazin-4(5H)-ona (130 mg, 0,33 mmol), ácido piridin-4-ilborónico (45,7 mg, 0,37 mmol), $Pd(dppf)Cl_2$ (15 mg) y K_2CO_3 (93 mg, 0,67 mmol) en dioxano/H_2O (3/1, 2,8 mL). La mezcla se agitó en atmósfera de nitrógeno a 120°C durante 1h en un tubo de microondas. La solución se concentró y se purificó mediante TLC (DCM/MeOH =10/1) y se recristalizó desde MeOH para dar el producto del título (90 mg, 69,4%).

LC-MS: m/e $(M+H)^+$: 385,7, R_t: 1,90 min. ^1H RMN (DMSO, 400MHz) δ: 8,48-8,45 (m, 3H), 8,25 (d, J= 8,4Hz, 1H), 8,02 (s, 1H), 7,93-7,88 (m, 2H), 7,72 (t, J= 8,4Hz, 1H), 7,58 (t, J=7,2Hz, 1H), 7,48-7,42 (m, 3H), 4,72 (t, J= 7,0 Hz, 2H), 3,49 (t, J= 7,0 Hz, 2H)

EJEMPLO 4: 3-(Piridin-4-il)-5-[2-(piridin-2-il)etil]tieno[2,3-d]piridazin-4(5H)-ona



4.1 3-Bromo-5-(2-piridin-2-il-etil)-5H-tieno[2,3-d]piridazin-4-ona

El compuesto del título se preparó de manera análoga al proceso descrito en el Ejemplo 3.4 comenzando con 3-bromo-5H-tieno[2,3-d]-piridazin-4-ona y 2-piridin-2-il-etanol. Rendimiento: 76,3%.

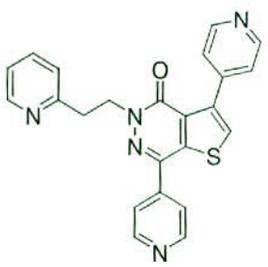
LC-MS: m/e $(M+H)^+$: 336,7, R_t: 1,51 min

4.2 3-(Piridin-4-il)-5-[2-(piridin-2-il)etil]tieno[2,3-d]piridazin-4(5H)-ona

El compuesto del título se preparó de manera análoga al proceso descrito en el Ejemplo 3.5 comenzando con 3-bromo-5-(2-piridin-2-il-etil)-5H-tieno[2,3-d]piridazin-4-ona y ácido piridin-4-ilborónico. Rendimiento: 33,1%.

LC-MS: m/e (M+H): 335,7, R_t: 1,69 min. ^{1}H RMN (DMSO, 400MHz) δ: 8,60 (d, J= 5,2Hz, 2H), 8,47 (d, J= 4,4Hz, 1H), 8,16 (s, 1H), 7,53-7,48 (m, 2H), 7,43 (d, J=5,2Hz, 2H), 7,11-7,04 (m, 2H), 4,57 (t, J= 7,6 Hz, 2H), 3,24 (t, J= 7,4 Hz, 2H).

EJEMPLO 5: 3,7-Di(piridin-4-il)-5-[2-(piridin-2-il)etil]tieno[2,3-d]piridazin-4(5H)-ona



5.1 3-Bromo-7-piridin-4-il-5H-tieno[2,3-d]piridazin-4-ona

El compuesto del título se preparó de manera análoga al proceso descrito en el Ejemplo 3.3 comenzando con 4-bromo-2-isonicotinoil-tiofen-3-carboxilato de etilo del Ejemplo 1.3. Rendimiento: 56,8%.

LC-MS: m/e $(M+H)^+$:308,7, R_t: 1,59 min.

5.2 3-Bromo-7-piridin-4-il-5-[2-(piridin-2-il)etil]tieno[2,3-d]piridazin-4(5H)-ona

El compuesto del título se preparó de manera análoga al proceso descrito en el Ejemplo 3.4 comenzando con 3-bromo-7-piridin-4-il-5H-tieno[2,3-d]piridazin-4-ona y 2-piridin-2-il-etanol. Rendimiento: 70%.

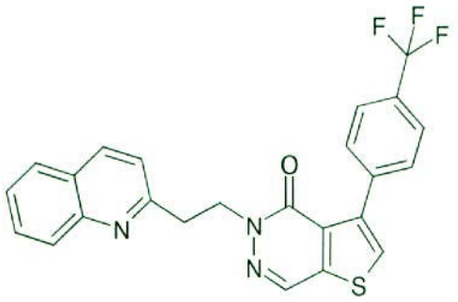
LC-MS: m/e $(M+H)^+$: 413,7; R_t: 1,84 min.

5.3 3,7-Di(piridin-4-il)-5-[2-(piridin-2-il)etil]tieno[2,3-d]piridazin-4(5H)-ona

El compuesto del título se preparó de manera análoga al proceso descrito en el Ejemplo 3.5 comenzando con 3-bromo-7-piridin-4-il-5-[2-(piridin-2-il)etil]tieno[2,3-d]piridazin-4(5H)-ona y ácido piridin-4-ilborónico. Rendimiento: 75,2%.

LC-MS: m/e $(M+H)^+$: 412,7, R_t: 1,71 min; ^{1}H RMN (DMSO, 400MHz) δ: 8,78 (d, J= 5,2Hz, 2H), 8,71 (d, J= 4,4Hz, 2H), 8,56 (d, J= 4,8Hz, 1H), 7,70-7,67 (m, 3H), 7,60 (t, J=7,6Hz, 1H), 7,51 (d, J= 5,2 Hz, 2H), 7,21 (d, J= 7,6 Hz, 1H), 7,17-7,14 (m, 1H), 4,75 (t, J= 7,6 Hz, 2H), 3,37 (t, J= 7,4 Hz, 2H).

EJEMPLO 6: 5-[2-(Quinolin-2-il)etil]-3-[4-(trifluorometil)fenil]tieno[2,3-d]piridazin-4(5H)-ona



Se disolvió 3-bromo-5-[2-(quinolin-2-il)etil]tieno[2,3-d]piridazin-4(5H)-ona Ejemplo 3.4 (100 mg, 0,26 mmol), ácido 4-(trifluorometil)fenilborónico (0,26 mmol), $Pd(dppf)Cl_2$ (12,7 mg) y K_2CO_3 (72 mg, 0,527 mmol) en dioxano/H_2O (3/1, 2,8 mL). La mezcla se agitó a 110°C durante 0,5 h en un tubo de microondas. La solución se concentró y se purificó mediante TLC preparativa para dar el producto del título.

LC-MS: m/e $(M+H)^+$: 452, R_t: 2,36,^{1}H RMN ($CDCl_3$, 400 MHz) δ: 3,50 (t, 2H, J=7,6 Hz), 4,75 (t, 2H, J=7,6 Hz), 7,33 (d, 1H, J=4,4 Hz), 7,48-7,53 (m, 2H), 7,59-7,69 (m, 5H), 7,78 (d,1H, J=7,6 Hz), 8,00 (d, 1H, J=8,0), 8,06 (d, 1H, J=8,0 Hz), 8,23 (s, 1H)

Los ejemplos 7 a 92 se prepararon de manera análoga al método descrito para el Ejemplo 6.

EJ.	Nombre	LC-MS: m/ e $(M+H)^+$ / R_t [min]	^{1}H RMN ($CDCl_3$) δ:
7	3-(4-metilfenil)-5-[2-(quinolin-2-il)etil]tieno[2,3-d]piridazin-4(5H)-ona	398 / 2,32	2,40 (s, 3H), 3,50 (t, 2H, J=7,6 Hz), 4,73 (t, 2H, J=7,6 Hz), 7,22 (d, 2H, J=8,0 Hz), 7,32 (d, 1H, J=7,6 Hz),7,40 (d, 2H,J=7,6 Hz), 7,45 (s,1H), 7,49 (t, 1H,J=7,2 Hz),7,67 (t, 1H, J=7,2 Hz), 7,77 (d, 1H, J=7,6 Hz),8,01-8,06 (m, 2H), 8,19 (s,1H)
8	3-[4-(propan-2-il)fenil]-5-[2-(quinolin-2-il)etil]tieno[2,3-d]piridazin-4(5H)-ona	426 / 2,46	1,29 (d, 6H, J=6,8 Hz), 2,95 (m, 1H), 3,49 (t, 2H, J=7,6 Hz), 4,75 (t, 2H, J=8 Hz), 7,27~7,31 (m, 3H), 7,44~7,49 (m, 4H), 7,66 (t, 1H, J=8,4 Hz), 7,75 (d, 1H, J=8 Hz), 8,01~8,04 (m, 2H), 8,18 (s, 1H)

EJ.	Nombre	LC-MS: m/ e $(M+H)^+$ / R_t [min]	^1H RMN ($CDCl_3$) δ:
9	3-(4-etilfenil)-5-[2-(quinolin-2-il)etil]tieno[2,3-d]piridazin-4(5H)-ona	412 / 2,34	1,28 (t, 3H, J=7,6 Hz), 2,70 (q, 2H, J=7,6 Hz), 3,49 (t, 2H, J=7,6 Hz), 4,74 (t, 2H, J=7,6 Hz), 7,25 (d, 2H, J=8,0 Hz), 7,31 (d, 1H, J=8,4 Hz), 7,44-7,50 (m, 4H), 7,65-7,69 (m, 1H), 7,77 (d, 1H, J=8,4 Hz), 8,00-8,05 (m, 2H), 8,19 (s, 1H)
10	4-{4-oxo-5-[2-(quinolin-2-il)etil]-4,5-dihidrotieno[2,3-d]piridazin-3-il}benzonitrilo	409 / 2,11	3,49 (t, 2H, J=7,6 Hz), 4,74 (t, 2H, J=7,6 Hz), 7,33 (d, 1H, J=8,0 Hz), 7,50-7,58 (m, 4H), 7,66-7,68 (m, 3H), 7,79 (d, 1H, J=7,6 Hz), 7,98 (d, 1H, J=8,0 Hz), 8,07 (d, 1H, J=8,0 Hz), 8,25 (s, 1H)
11	3-(4-metoxifenil)-5-[2-(quinolin-2-il)etil]tieno[2,3-d]piridazin-4(5H)-ona	414 / 2,18	3,50 (t, 2H, J=7,6 Hz), 3,85 (s, 3H), 4,74 (t, 2H, J=7,6 Hz), 6,94 (d, 2H, J=8,4 Hz), 7,31 (d, 1H, J=8,4 Hz), 7,42-7,51 (m, 4H), 7,65-7,69 (m, 1H), 7,77 (d, 1H, J=8,4 Hz), 8,00-8,06 (m, 2H), 8,19 (s, 1H)
12	3-(4-fluorofenil)-5-[2-(quinolin-2-il)etil]tieno[2,3-d]piridazin-4(5H)-ona	402 / 2,21	3,50 (t, 2H, J=7,6 Hz), 4,74 (t, 2H, J=7,6 Hz), 7,06-7,11 (m, 2H), 7,32 (d, 1H, J=8,4 Hz), 7,45-7,52 (m, 4H), 7,65-7,69 (m, 1H), 7,78 (d, 1H, J=8,4 Hz), 8,01 (d, 1H, J=8,4 Hz), 8,06 (d, 1H, J=8,4 Hz), 8,21 (s, 1H)
13	3-(4-etoxifenil)-5-[2-(quinolin-2-il)etil]tieno[2,3-d]piridazin-4(5H)-ona	428 / 2,26	1,44 (t, 3H, J=6,8 Hz), 3,49 (t, 2H, J=7,6 Hz), 4,05~4,11 (m, 2H), 4,74 (t, 2H, J=7,6 Hz), 6,93 (d, 2H, J=8,4 Hz), 7,32 (d, 1H, J=8,4 Hz), 7,42~7,51 (m, 4H), 7,67 (t, 1H, J=7,6 Hz), 7,77 (d, 1H, J=8 Hz), 8,00~8,06 (m, 2H), 8,19 (s, 1H)

EJ.	Nombre	LC-MS: m/ e $(M+H)^+$ / R_t [min]	^1H RMN ($CDCl_3$) δ:
14	3-[4-(dimetilamino)fenil]-5-[2-(quinolin-2-il)etil]tieno[2,3-d]piridazin-4(5H)-ona	427 / 2,26	2,99 (s, 6H), 3,50 (t, 2H, J=7,6 Hz), 4,75 (t, 2H, J=7,6 Hz), 6,77 (d, 2H, J=8,8 Hz), 7,31 (d, 1H, J=8,8 Hz), 7,38 (s, 1H), 7,43-7,51 (m, 3H), 7,65-7,69 (m, 1H), 7,77 (d, 1H, J=8,0 Hz), 8,01-8,05 (m, 2H), 8,16 (s, 1H).
15	(4-{4-oxo-5-[2-(quinolin-2-il)etil]-4,5-dihidrotieno[2,3-d]piridazin-3-il}fenil)acetonitrilo	423 / 2,10	3,49 (t, 2H, J=7,6 Hz), 3,79 (s, 3H), 4,73 (t, 2H, J=7,6 Hz), 7,31-7,37 (m, 3H), 7,48-7,51 (m, 4H), 7,65-7,69 (m, 1H), 7,99 (d, 1H, J=8,4 Hz), 8,05 (d, 1H, J=8,4 Hz), 8,22 (s, 1H)
16	3-(4-hidroxifenil)-5-[2-(quinolin-2-il)etil]tieno[2,3-d]piridazin-4(5H)-ona	400 / 2,00	2,17 (s, 1H), 3,53 (t, 2H, J=7,6 Hz), 4,77 (t, 2H, J=7,6 Hz), 7,80 (d, 2H, J=8,8 Hz), 7,33~7,42 (m, 4H), 7,51 (t, 1H, J=7,2 Hz), 7,69 (t, 1H, J=7,2 Hz), 7,79 (d, 1H, J=7,6 Hz), 8,08 (d, 2H, J=8,4 Hz), 8,22 (s, 1H)
17	3-(2-clorofenil)-5-[2-(quinolin-2-il)etil]tieno[2,3-d]piridazin-4(5H)-ona	418 / 2,22	3,47 (t, 2H, J=7,6 Hz), 4,71 (t, 2H, J=7,6 Hz), 7,28-7,36 (m, 4H), 7,46-7,50 (m, 3H), 7,64-7,68 (m, 1H), 7,76 (d, 1H, J=8,0 Hz), 8,00-8,04 (m, 2H), 8,21 (s, 1H).
18	3-(2-metilfenil)-5-[2-(quinolin-2-il)etil]tieno[2,3-d]piridazin-4(5H)-ona	398 / 2,29	2,09 (s, 3H),3,48 (t, 2H, J=7,6 Hz), 4,69 (t, 2H, J=7,6 Hz), 7,17-7,33 (m, 5H), 7,37 (s, 1H), 7,49 (t, 1H, J=7,2 Hz), 7,67 (t, 1H, J=7,2 Hz), 7,76 (d, 1H, J=8,0 Hz), 7,99-8,05 (m, 2H), 8,22 (s, 1H)
19	3-(2-etilfenil)-5-[2-(quinolin-2-il)etil]tieno[2,3-d]piridazin-4(5H)-ona	412 / 2,36	1,02 (t, 3H, J=7,6 Hz), 2,36~2,49 (m, 2H), 3,47 (t, 2H, J=7,6 Hz), 4,65~4,71 (m, 2H), 7,15 (d, 1H, J=7,2 Hz), 7,02~7,38 (m, 6H), 7,49 (m, 1H, J=7,6 Hz), 7,77 (d, 1H, J=8 Hz), 7,99~8,04 (m, 2H), 8,22 (s, 1H)

EJ.	Nombre	LC-MS: m/ e $(M+H)^+$ / R_t [min]	^1H RMN ($CDCl_3$) δ:
20	3-(2-fluorofenil)-5-[2-(quinolin-2-il)etil]tieno[2,3-d]piridazin-4(5H)-ona	402 / 2,16	3,49 (t, 2H, J=7,6 Hz), 4,73 (t, 2H, J=7,6 Hz), 7,14~7,21 (m, 2H), 7,26~7,31 (m, 1H), 7,38 (t, 2H, J=7,6 Hz), 7,48 (t, 1H, J=7,6 Hz), 7,54 (s, 1H), 7,67 (t, 1H, J=7,6 Hz), 7,76 (d, 1H, J=8 Hz), 8,02 (t, 2H, J=7,6 Hz), 8,20 (s, 1H)
21	3-(2-metoxifenil)-5-[2-(quinolin-2-il)etil]tieno[2,3-d]piridazin-4(5H)-ona	414 / 2,22	3,47 (t, 2H, J=7,2Hz), 3,74(s, 3H), 4,69 (t, 2H, J=7,6Hz), 6,97~7,02 (m, 2H), 7,28 (t, 2H, J=8,4Hz), 7,38 (t, 1H, J=8Hz), 7,48 (t, 2H, J=7,6Hz), 7,67 (t, 1H, J=7,6Hz), 7,76 (d, 1H, J=8Hz), 8,03 (d, 2H, J=8,4Hz), 8,17 (s, 1H)
22	3-(2-etoxifenil)-5-[2-(quinolin-2-il)etil]tieno[2,3-d]piridazin-4(5H)-ona	428 / 2,31	1,18 (t, 3H, J=6,8 Hz), 3,47 (t, 2H, J=7,6 Hz), 4,01~4,06 (m, 2H), 4,69 (t, 2H, J=7,6 Hz), 6,96~7,01 (m, 2H), 7,27~7,36 (m, 3H), 7,48 (t, 2H, J=8,8 Hz), 7,67 (t, 1H, J=7,2 Hz), 7,76 (d, 1H, J=8,4 Hz), 8,03 (d, 2H, J=8 Hz), 818 (s, 1H)
23	3-(2-hidroxifenil)-5-[2-(quinolin-2-il)etil]tieno[2,3-d]piridazin-4(5H)-ona	400 / 2,04	3,52 (t, 2H, J=7,6 Hz), 4,83 (t, 2H, J=7,6 Hz), 7,05 (t, 1H, J=8 Hz), 7,17 (d, 1H, J=7,6 Hz), 7,27~7,38 (m, 3H), 7,48~7,55 (m, 2H), 7,68 (t, 1H, J=7,6 Hz), 7,78 (d, 1H, J=7,2 Hz), 8,01~8,08 (m, 2H), 8,32 (s, 1H), 8,71 (s, 1H)
24	5-[2-(quinolin-2-il)etil]-3-[2-(trifluorometil)fenil]tieno[2,3-d]piridazin-4(5H)-ona	452 / 2,30	3,47 (t, 2H, J=7,6 Hz), 4,67 (t, 2H,J=7,6 Hz), 7,25-7,29 (m, 2H), 7,47-7,57 (m, 4H), 7,66-7,58 (m, 3H), 8,02=8,04 (m, 2H), 8,22 (s, 1H)

EJ.	Nombre	LC-MS: m/ e $(M+H)^+$ / R_t [min]	^1H RMN ($CDCl_3$) δ:
25	3-[3-(metoximetil)fenil]-5-[2-(quinolin-2-il)etil]tieno[2,3-d]piridazin-4(5H)-ona	428 / 2,16	3,42 (s,1H), 3,49 (t,2H,J=7,6Hz),4,52 (s,2H),3,79 (s,3H),4,74(t,2H,J=7,6Hz),7,31 (d,1H,J=8,4Hz), 7,35-7,51 (m,6H),7,65-7,69 (m,1H), 7,77 (d,1H,J=8,0Hz),7,99-8,05 (m,2H), 8,20 (s,1H)
26	3-(3-metoxifenil)-5-[2-(quinolin-2-il)etil]tieno[2,3-d]piridazin-4(5H)-ona	414 / 2,19	3,50 (t, 2H, J=7,6 Hz), 3,83 (s, 3H), 4,74 (t, 2H, J=7,6 Hz), 6,92-6,95 (m, 1H), 7,07-7,12 (m, 2H), 7,31-7,35 (m, 2H), 7,47-7,51 (m, 2H), 7,66-7,70 (m, 1H), 7,77 (d, 1H, J=8,4 Hz), 8,01-8,06 (m, 2H), 8,20 (s, 1H)
27	3-(3-etoxifenil)-5-[2-(quinolin-2-il)etil]tieno[2,3-d]piridazin-4(5H)-ona	428 / 2,27	1,43 (t, 3H, J=6,8 Hz), 3,50 (t, 2H, J=7,2 Hz), 4,06 (q, 2H, J=6,8 Hz), 4,74 (t, 2H, J=7,2 Hz), 6,91-6,94 (m, 2H), 7,07-7,09 (m, 2H), 7,29-7,33 (m, 2H), 7,47-7,51 (m, 2H), 7,65-7,78 (m, 2H), 8,01-8,06 (m, 2H), 8,20 (s, 1H)
28	3-[3-(dimetilamino)fenil]-5-[2-(quinolin-2-il)etil]tieno[2,3-d]piridazin-4(5H)-ona	427 / 2,26	2,97 (s, 6H), 3,49 (t, 2H, J=7,2 Hz), 4,73 (t, 2H, J=7,6 Hz), 6,77 (dd, 1H, J=2,4 Hz, J=8,4 Hz), 6,85-6,88 (m, 2H), 7,26-7,32 (m, 2H), 7,47-7,51 (m, 2H), 7,65-7,77 (m, 2H), 8,03 (t, 2H, J=7,6 Hz), 8,19 (s, 1H)
29	3-[4-Oxo-5-(2-quinolin-2-il-etil)-4,5-dihidro-tieno[2,3-d]piridazin-3-il}-benzonitrilo	409 / 2,11	3,49 (t, 2H, J=7,6 Hz), 4,74 (t, 2H, J=7,6 Hz), 7,35 (d, 1H, J=8,4 Hz), 7,47~7,52 (m, 3H), 7,65~7,73 (m, 4H), 7,79 (d, 1H, J=8 Hz), 7,97 (d, 1H, J=8,4 Hz), 8,08 (d, 1H, J=8,4 Hz), 8,24 (s, 1H)

EJ.	Nombre	LC-MS: m/ e $(M+H)^+$ / R_t [min]	^1H RMN ($CDCl_3$) δ:
30	3-(3-fluorofenil)-5-[2-(quinolin-2-il)etil]tieno[2,3-d]piridazin-4(5H)-ona	402 / 2,21	3,49 (t, 2H, J=7,6 Hz), 4,47 (t, 2H, J=7,6 Hz), 7,06-7,11 (m, 1H), 7,20-7,24 (m, 1H), 7,27-7,39 (m, 3H), 7,47-7,51 (m, 2H), 7,65-7,69 (m, 1H), 7,77 (d, 1H, J=8,0 Hz), 8,00 (d, 1H, J=8,4 Hz), 8,06 (d, 1H, J=8,4 Hz), 8,21 (s, 1H)
31	3-(3-hidroxifenil)-5-[2-(quinolin-2-il)etil]tieno[2,3-d]piridazin-4(5H)-ona	400 / 2,00	3,51 (t, 2H, J=7,6 Hz), 3,76 (s, 1H), 4,72 (t, 2H, J=7,6 Hz), 6,85 (d,1H,J=1,6 Hz, J=8,0 Hz), 6,99-7,02 (m, 2H), 7,23 (t, 1H, J=8,0 Hz), 7,34 (d, 1H, J=8,8 Hz), 7,48-7,53 (m, 2H), 7,66-7,70 (m, 1H), 7,78 (d, 1H, J=8,0 Hz), 8,03-8,08 (m, 2H), 8,21 (s, 1H)
32	N,N-dimetil-3-{4-oxo-5-[2-(quinolin-2-il)etil]-4,5-dihidrotieno[2,3-d]piridazin-3-il}benzamida	455 / 1,97	3,09 (d, 6H, J=17,6 Hz), 3,50 (t, 2H, J=7,6 Hz), 4,74 (t, 2H, J=7,6 Hz), 7,31 (d, 1H, J=8,4 Hz), 7,43~7,51 (m, 6H), 7,65~7,69 (m, 1H), 7,78 (d, 1H, J=8,4 Hz), 8,00 (d, 1H, J=8,4 Hz), 8,06 (d, 1H, J=8,4 Hz), 8,21 (s, 1H)
33	3-(3-metilfenil)-5-[2-(quinolin-2-il)etil]tieno[2,3-d]piridazin-4(5H)-ona	398 / 2,08	2,40 (s,3H), 3,49 (t, 2H, J=7,6 Hz), 4,74 (t, 2H, J=7,6 Hz), 7,19-7,21 (m, 1H), 7,30-7,33 (m, 4H), 7,45 (s, 1H), 7,49 (t, 1H, J=7,6 Hz), 7,65-7,69 (m, 1H), 7,77 (d, 1H, J=7,6 Hz), 8,01 (d, 1H, J=8,4 Hz), 8,04 (d, 1H, J=8,4 Hz), 8,19 (s, 1H)
34	5-[2-(quinolin-2-il)etil]-3-(tiofen-2-il)tieno[2,3-d]piridazin-4(5H)-ona	390 / 1,53	3,92 (t, 2H, J=6,4 Hz), 4,81 (t, 2H, J=6,4 Hz), 7,02-7,04 (m, 1H), 7,32 (d, 1H, J=3,6 Hz), 7,38 (d,1H, J=3,6 Hz), 7,62 (s, 1H), 7,71 (d, 1H, J=8,4 Hz), 7,82 (t, 1H, J=7,6 Hz), 8,01-8,05 (m, 2H), 8,17 (s, 1H), 8,52 (d, 1H, J=8,4 Hz), 8,64 (d, 1H, J=8,4 Hz)

EJ.	Nombre	LC-MS: m/ e $(M+H)^+$ / R_t [min]	^1H RMN ($CDCl_3$) δ:
35	3-(1-metil-1H-indol-5-il)-5-(2-quinolin-2-il-etil)-5H-tieno[2,3-d]piridazin-4-ona	437 / 2,23	3,49 (t, 2H, J=7,8 Hz), 3,82 (s, 3H), 4,73 (t, 2H, J=8 Hz), 6,51 (d, 1H, J=2,8 Hz), 7,07 (d, 1H, J=2,8 Hz), 7,26~7,48 (m, 5H), 7,65~7,77 (m, 3H), 8,01~8,04 (m, 2H), 8,20 (s, 1H)
36	3-(1H-indol-6-il)-5-[2-(quinolin-2-il)etil]tieno[2,3-d]piridazin-4(5H)-ona	423 / 2,14	3,49 (t, 2H, J=7,6 Hz), 4,74 (t, 2H, J=7,6 Hz), 6,57 (s, 1H), 7,25-7,32 (m, 2H), 7,48-7,52 (m, 2H), 7,59 (s, 1H), 7,65-7,70 (m, 2H), 7,78 (d, 1H, J=8,0 Hz), 8,04 (t, 2H, J=8,4 Hz), 8,22 (s, 1H), 8,28 (s, 1H)
37	3-(pirimidin-5-il)-5-[2-(quinolin-2-il)etil]tieno[2,3-d]piridazin-4(5H)-ona	386 / 1,73,	3,50 (t, 2H, J=7,6 Hz), 4,76 (t, 2H, J=7,6 Hz),7,34 (d, 1H, J=8,4 Hz), 7,49 (t, 1H, J=8,0 Hz), 7,61 (s, 1H), 7,66 (t, 1H, J=8,0 Hz), 7,78 (d, 2H, J=8,4 Hz), 7,96 (d, 1H, J=8,4 Hz), 8,07 (d, 1H, J=8,4 Hz), 8,26 (s, 1H), 8,76 (s, 2H), 9,22 (s, 1H)
38	3-(2-metoxipiridin-3-il)-5-[2-(quinolin-2-il)etil]tieno[2,3-d]piridazin-4(5H)-ona	415 / 2,06	3,48 (t, 2H, J=7,6Hz), 3,90 (s, 3H), 4,71 (t, 2H, J=7,6 Hz), 6,93-6,96 (m, 1H), 7,30 (d, 1H, J=8,4 Hz), 7,49 (t, 1H,J=7,6 Hz), 7,56-7,59 (m, 2H), 7,67 (t, 2H, J=7,6 Hz), 7,77 (d, 1H, J=8,0 Hz), 8,00-8,05 (m, 2H), 8,19 (s, 1H), 8,21 (dd, 1H, J=1,2, J=5,2 Hz)
39	3-(piridin-3-il)-5-[2-(quinolin-2-il)etil]tieno[2,3-d]piridazin-4(5H)-ona	385 / 1,91	3,49 (t, 2H, J=7,6 Hz), 4,75 (t, 2H, J=7,6 Hz), 7,32-7,36 (m, 2H), 7,49 (t, 1H, J=8,0 Hz), 7,55 (s, 1H), 7,64-7,69 (m, 1H), 7,77 (d, 1H, J=8,0 Hz), 7,88 (d, 1H, J=8,0 Hz), 8,06 (d, 1H, J=8,8 Hz), 8,23 (s, 1H), 8,62 (br, 1H), 8,73 (br, 1H).

EJ.	Nombre	LC-MS: m/ e $(M+H)^+$ / R_t [min]	^1H RMN ($CDCl_3$) δ:
40	3-(4-metoxipiridin-3-il)-5-[2-(quinolin-2-il)etil]tieno[2,3-d]piridazin-4(5H)-ona	415 / 1,90	3,47 (t, 2H, J=7,6 Hz), 3,79 (s, 3H), 4,70 (t, 2H, J=7,6 Hz), 6,91 (d, 1H, J=5,6 Hz), 7,30 (d, 1H, J=8 Hz), 7,47~7,51 (m, 2H), 7,68 (t, 1H, J=7,2Hz), 7,77 (d, 1H, J=7,6 Hz), 8,00~8,06 (m, 2H), 8,20 (s, 1H), 8,37 (s, 1H), 8,54 (d, 1H, J=5,6 Hz)
41	3-(furan-3-il)-5-[2-(quinolin-2-il)etil]tieno[2,3-d]piridazin-4(5H)-ona	374 / 2,14	3,53 (t, 2H, J=7,6 Hz), 4,77 (t, 2H, J=7,6 Hz), 6,76 (d, 1H, J=1,2 Hz), 7,35 (d, 1H, J=8,8 Hz), 7,46~7,52 (m, 3H), 7,68 (t, 1H, J=7,6 Hz), 7,78 (d, 1H, J=8 Hz), 8,02~8,08 (m, 2H), 8,15 (s, 1H), 8,23 (s, 1H)
42	3-(quinolin-3-il)-5-[2-(quinolin-2-il)etil]tieno[2,3-d]piridazin-4(5H)-ona	435 / 1,93	3,50 (t, 2H, J=7,6 Hz), 4,76 (t, 2H, J=7,6 Hz), 7,32 (d, 1H, J=8,4 Hz), 7,49 (t, 1H, J=7,6 Hz), 7,57 (t, 1H, J=7,6 Hz), 7,65-7,69 (m, 4H), 7,85 (d, 1H, J=8,4 Hz), 7,99 (d, 1H, J=8,4 Hz), 8,05 (d, 1H, J=8,4 Hz), 8,14 (d, 1H, J=8,4 Hz), 8,31 (s,1H), 9,06 (s, 1H)
43	3-(isoquinolin-4-il)-5-[2-(quinolin-2-il)etil]tieno[2,3-d]piridazin-4(5H)-ona	435 / 1,89	3,42 (t, 2H,J=7,6 Hz), 4,62-4,68 (m, 2H), 7,25 (d, 1H, J=8,0 Hz),7,47-7,68 (m, 7H), 7,76 (d, 1H, J=8,4 Hz), 7,95-8,04 (m, 3H), 8,29 (s, 1H), 8,45 (s, 1H), 8,30 (s, 1H)
44	3-(isoquinolin-5-il)-5-[2-(quinolin-2-il)etil]tieno[2,3-d]piridazin-4(5H)-ona	435 / 1,87	3,43 (t, 2H, J=7,6 Hz), 4,65 (t, 2H, J=7,6 Hz), 7,25-7,30 (m, 2H), 7,47-7,51 (m, 1H), 7,56 (s, 1H), 7,63-7,68 (m, 3H), 7,76 (d, 1H, J=8,0 Hz), 7,95-8,05 (m, 2H), 8,30 (s, 1H), 8,36 (d, 1H, J=7,0 Hz), 8,30 (s,1H)

EJ.	Nombre	LC-MS: m/ e $(M+H)^+$ / R_t [min]	^1H RMN ($CDCl_3$) δ:
45	3-(1H-indol-4-il)-5-(2-quinolin-2-il-etil)-5H-tieno[2,3-d]piridazin-4-ona	423 / 2,10	3,47 (t, 2H, J=7,6 Hz), 4,71 (t, 2H, J=7,6 Hz), 6,26 (s, 1H), 7,05 (s, 1H, J=2,4 Hz), 7,15~7,33 (m, 4H), 7,46 (t, 1H, J=7,2 Hz),7,61~7,67 (m, 2H), 7,74 (d, 1H, J=8,4 Hz), 8,00 (d, 2H, J=8,4 Hz), 8,22 (s, 1H), 8,49 (s, 1H)
46	3-(2,3-dihidrobenzofuran-5-il)-5-(2-quinolin-2-il-etil)-5H-tieno[2,3-d]piridazin-4-ona	426 / 2,19	3,26 (t, 2H, J=8,4 Hz), 3,50 (t, 2H, J=7,6 Hz), 4,61 (t, 2H, J=8,8 Hz), 4,74 (t, 2H, J=7,6 Hz), 6,81 (d, 1H, J=8,4 Hz), 7,23~7,40 (m, 4H), 7,49 (t, 1H, J=7,6 Hz), 7,67 (t, 1H, J=7,6 Hz), 7,77 (d, 1H, J=8 Hz), 8,00~8,06 (m, 2H), 8,19 (s, 1H)
47	3-(quinolin-5-il)-5-[2-(quinolin-2-il)etil]tieno[2,3-d]piridazin-4(5H)-ona	435 / 1,88	3,43 (t, 2H, J=7,6 Hz), 3,98 (s, 3H), 4,74 (t, 2H, J=7,6 Hz), 7,21-7,27 (m, 2H), 7,47-7,51 (m, 2H), 7,55 (s, 1H), 7,64-7,77 (m, 3H), 7,83 (d, 1H, J=8,4 Hz), 7,97 (d, 1H, J=8,4 Hz), 8,01 (d, 1H, J=8,4 Hz), 8,18 (d, 1H, J=8,8 Hz), 8,29 (s, 1H), 8,90 (d, 1H, J=2,8 Hz)
48	3-(3,5-dimetil-1,2-oxazol-4-il)-5-[2-(quinolin-2-il)etil]tieno[2,3-d]piridazin-4(5H)-ona	403 / 2,01	2,07 (s, 3H), 2,25 (s, 3H), 3,49 (t, 2H, J=7,6 Hz), 4,71~4,75 (m, 2H), 7,35 (t, 2H, J=8,4 Hz), 7,49 (t, 1H, J=8 Hz), 7,66 (t, 1H, J=8,4 Hz), 7,77 (d, 1H, J=8,4 Hz), 7,98 (d, 1H, J=8 Hz), 8,06 (d, 1H, J=8,4 Hz), 8,22 (s, 1H)
49	3-(6-metoxipiridin-3-il)-5-[2-(quinolin-2-il)etil]tieno[2,3-d]piridazin-4(5H)-ona	415 / 2,09	3,49 (t, 2H, J=7,6 Hz), 4,65 (t, 2H, J=7,6 Hz), 6,79 (d, 1H, J=8,4 Hz), 7,33 (d, 1H, J=8,8 Hz), 7,47-7,52 (m, 2H), 7,65-7,69 (m, 2H), 7,75-7,79 (m, 2H), 8,00 (d, 1H, J=8,4 Hz), 8,06 (d, 1H, J=8,4 Hz), 8,22 (s, 1H), 8,28 (d, 1H, J=2,0 Hz)

EJ.	Nombre	LC-MS: m/ e $(M+H)^+$ / R_t [min]	^1H RMN ($CDCl_3$) δ:
50	3-(2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-6-il)-5-[2-(quinolin-2-il)etil]tieno[2,3-d]piridazin-4(5H)-ona	442 / 2,17	3,50 (t, 2H, J=7,6 Hz), 4,30 (s, 4H), 4,74 (t, 2H, J=7,6 Hz), 6,90 (d, 1H, J=8,8 Hz), 7,00~7,02 (m, 1H), 7,08 (d, 1H, J=2 Hz), 7,32 (d, 1H, J=8 Hz), 7,42 (s, 1H), 7,49 (t, 1H, J=8Hz), 7,67 (t, 1H, J=6,8 Hz), 7,77 (d, 1H, J=8 Hz), 8,01~8,06 (m, 2H), 8,18 (s, 1H)
51	3-(2-metilpiridin-4-il)-5-[2-(quinolin-2-il)etil]tieno[2,3-d]piridazin-4(5H)-ona	399 / 1,97	2,61 (s, 3H), 3,50 (t, 2H, J=7,6 Hz), 4,75 (t, 2H, J=7,6 Hz), 7,22-7,28 (m, 2H), 7,33 (d, 1H, J=8,0 Hz), 7,47-7,51 (m, 1H), 7,56 (s, 1H), 7,65-7,69 (m, 1H), 7,78 (d, 1H, J=7,6 Hz), 7,98 (d, 1H, J=8,4 Hz), 8,06 (d, 1H, J=8,4 Hz), 8,23 (s, 1H), 8,52 (d, 1H, J=5,2 Hz).
52	3-(5-metoxipiridin-3-il)-5-[2-(quinolin-2-il)etil]tieno[2,3-d]piridazin-4(5H)-ona	415 / 1,96	3,50 (t, 2H, J=7,6 Hz), 3,87 (s,3H), 4,75 (t, 2H, J=7,6 Hz), 7,45-7,51 (m, 2H), 7,57 (s, 1H), 7,67 (t, 1H, J=7,6 Hz), 7,77 (d, 1H, J=8,0 Hz), 7,99 (d, 1H, J=8,4 Hz), 8,05 (d, 1H, J=8,4 Hz), 8,23 (s,1H), 8,33 (m, 2H)
53	3-[6-(morfolin-4-il)piridin-3-il]-5-[2-(quinolin-2-il)etil]tieno[2,3-d]piridazin-4(5H)-ona	470 / 2,05	3,50 (t, 2H, J=7,6Hz), 3,58 (t, 4H, J=4,8 Hz), 3,84 (t, 4H, J=4,8 Hz), 4,75 (t, 2H, J=7,6 Hz), 6,69 (d, 1H, J=8,8 Hz), 7,32 (d, 1H, J=8,4 Hz), 7,44 (s, 1H), 7,49 (t, 1H, J=7,2 Hz), 7,68 (m, 1H, J=8,4 Hz), 7,76~7,79 (m, 2H), 8,00~8,07 (m, 2H), 8,20 (s, 1H), 8,33 (d, 1H, J=2 Hz)
54	3-(1,3-benzodioxol-5-il)-5-[2-(quinolin-2-il)etil]tieno[2,3-d]piridazin-4(5H)-ona	428 / 2,16	3,50 (t, 2H, J=7,6Hz), 4,74(t, 2H, J=7,6Hz), 6,00 (s, 2H), 6,84 (d, 1H, J=8Hz), 6,95~7,01 (m, 2H), 7,33 (d, 1H, J=8,4Hz), 7,42 (s, 1H), 7,49 (t, 1H, J=7,6Hz), 7,67 (t, 1H, J=7,2Hz), 7,77 (d, 1H, J=8,4Hz), 8,00~8,06 (m, 2H), 8,19 (s, 1H)

EJ.	Nombre	LC-MS: m/ e $(M+H)^+$ / R_t [min]	^1H RMN ($CDCl_3$) δ:
55	3-(quinolin-6-il)-5-[2-(quinolin-2-il)etil]tieno[2,3-d]piridazin-4(5H)-ona	435 / 2,03	3,50 (t, 2H, J=7,6 Hz), 3,95 (d, 2H, J=7,2 Hz), 4,75 (t, 2H, J=7,6 Hz), 7,21 (d, 1H, J=8,4 Hz), 7,40-7,50 (m, 2H), 7,60 (s, 1H), 7,65-7,69 (m, 1H), 7,77-7,84 (m, 2H), 7,94 (d, 1H, J=2,4 Hz),7,99 (d, 1H, J=8,4 Hz), 8,05 (d, 1H, J=8,4 Hz), 8,12 (d, 1H, J=8,4 Hz), 8,17 (d, 1H, J=8,0 Hz), 8,25 (s, 1H), 8,93-8,94 (m, 1H)
56	3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-5-[2-(quinolin-2-il)etil]tieno[2,3-d]piridazin-4(5H)-ona	388 / 1,93	3,52 (t, 2H, J=7,6 Hz), 3,95 (s, 3H), 4,77 (t, 2H, J=7,6 Hz), 7,34 (d, 1H, J=8,4 Hz), 7,48-7,55 (m, 2H), 7,66-7,71 (m, 1H),7,77-7,80 (m, 2H), 8,02-8,08 (m, 2H), 8,16 (s, 1H), 8,23 (s, 1H)
57	3-[1-(2-metilpropil)-1H-pirazol-4-il]-5-[2-(quinolin-2-il)etil]tieno[2,3-d]piridazin-4(5H)-ona	430 / 2,17	0,95 (d, 6H, J=6,8 Hz), 2,26 (m, 1H), 3,54 (t, 2H, J=7,6 Hz), 3,95 (d, 2H, J=7,2 Hz), 4,78 (t, 2H, J=7,6 Hz), 7,34 (d, 1H, J=8,4 Hz), 7,50-7,54 (m, 2H), 7,69 (t, 1H, J=7,6 Hz), 7,78 (d, 1H, J=8,4 Hz), 7,82 (s,1H), 8,02-8,08 (m, 2H), 8,14 (s, 1H), 8,28 (s, 1H)
58	2-{4-oxo-5-[2-(quinolin-2-il)etil]-4,5-dihidrotieno[2,3-d]piridazin-3-il}-1H-pirrol-1-carboxilato de tert-butilo	473 / 2,11	1,35 (s, 9H), 3,46 (t, 2H, J=7,6 Hz), 4,68 (t, 2H, J=7,6 Hz), 6,23~6,28 (m, 2H), 7,29 (d, 1H, J=8,4 Hz), 7,45~7,51 (m, 3H), 7,69 (t, 1H, J=8 Hz), 7,77 (d, 1H, J=7,6 Hz), 8,05 (d, 2H, J=8 Hz), 8,15 (s, 1H)

EJ.	Nombre	LC-MS: m/ e $(M+H)^+$ / R_t [min]	^1H RMN ($CDCl_3$) δ:
59	3-(2-metoxipirimidin-5-il)-5-[2-(quinolin-2-il)etil]tieno[2,3-d]piridazin-4(5H)-ona	416 / 1,95	3,50 (t, 2H, J=7,6 Hz), 4,07 (s, 3H), 4,75 (t, 2H, J=7,6 Hz), 7,35 (d, 1H, J=8,4 Hz), 7,54 (s, 1H), 7,67 (t, 2H, J=9,2 Hz), 7,79 (d, 1H, J=7,6 Hz), 7,98 (d, 1H, J=8,4 Hz), 8,07 (d, 1H, J=8,4 Hz), 8,24 (s, 1H), 8,67 (s, 2H)
60	5-[2-(quinolin-2-il)etil]-3-(2,3,4-trifluorofenil)tieno[2,3-d]piridazin-4(5H)-ona	438 / 1,60	3,88 (t, 2H, J=6,0 Hz), 4,76 (t, 2H, J=6,0 Hz), 6,88-7,02 (m, 2H), 7,55 (s, 1H), 7,68 (d, 1H, J=7,6 Hz), 7,82 (t, 1H, J=7,6 Hz), 7,98-8,06 (m, 2H), 8,24 (s, 1H), 8,48 (d, 1H, J=8,4 Hz), 8,63 (d,1H,J=8,4 Hz)
61	3-(4-fluoro-3-metilfenil)-5-[2-(quinolin-2-il)etil]tieno[2,3-d]piridazin-4(5H)-ona	416 / 2,28	2,24 (d, 3H, J=1,6 Hz), 3,42 (t, 2H, J=7,6 Hz), 4,66 (t, 2H, J=7,6 Hz), 6,95 (t, 1H, J=8,8 Hz), 7,19~7,24 (m, 3H), 7,35 (s, 1H), 7,44 (t, 1H, J=6,8 Hz), 7,58~7,62 (m, 1H), 7,70 (d, 1H, J=8,4 Hz), 7,93~7,99 (m, 2H), 8,13 (s, 1H)
62	3-(4-fluoro-2-metilfenil)-5-[2-(quinolin-2-il)etil]tieno[2,3-d]piridazin-4(5H)-ona	416 / 1,61	3,87 (t, 2H, J=6,0 Hz), 4,73 (t, 2H, J=6,0 Hz), 6,78-7,03 (m, 3H), 7,38 (s, 1H), 7,68 (d, 1H, J=8,4 Hz), 7,82 (t, 1H, J=7,6 Hz), 7,98-8,04 (m, 2H), 8,25 (s, 1H), 8,48 (d, 1H, J=8,4 Hz), 8,60 (d, 1H, J=8,4 Hz)
63	3-(3-cloro-4-fluorofenil)-5-[2-(quinolin-2-il)etil]tieno[2,3-d]piridazin-4(5H)-ona	436 / 2,09	3,50 (t, 2H, J=7,6 Hz), 4,74 (t, 2H, J=7,6 Hz), 7,15 (t, 1H, J=8,8 Hz), 7,33-7,38 (m, 2H), 7,47-7,53 (m, 3H), 7,68 (t, 1H, J=7,6 Hz), 7,79 (d, 1H, J=7,6 Hz), 7,99-8,08 (m, 2H), 8,22 (s, 1H)

EJ.	Nombre	LC-MS: m/ e $(M+H)^+$ / R_t [min]	^1H RMN ($CDCl_3$) δ:
64	3-(2-cloro-4-fluorofenil)-5-[2-(quinolin-2-il)etil]tieno[2,3-d]piridazin-4(5H)-ona	436 / 2,24	3,47 (t, 2H,J=7,6 Hz), 4,71 (t, 2H, J=7,6 Hz), 6,99-7,04 (m, 1H), 7,31-7,44 (m, 2H), 7,47-7,51 (m, 2H), 7,64-7,69 (m, 1H), 7,76 (d, 1H, J=8,0 Hz), 7,98 (d, 1H, J=8,8 Hz), 8,03 (d, 1H, J=8,8 Hz), 8,22 (s, 1H)
65	3-(3,4-dimetilfenil)-5-[2-(quinolin-2-il)etil]tieno[2,3-d]piridazin-4(5H)-ona	412 / 2,13,	2,30 (s, 6H), 3,49 (t, 2H, J=7,6 Hz), 4,73 (t, 2H, J=7,6 Hz), 7,18 (d, 1H, J=7,6 Hz), 7,24-7,27 (m, 2H), 7,31 (d, 1H, J=8,4 Hz), 7,43 (s, 1H), 7,46-7,50 (m, 1H), 7,65-7,69 (m, 1H), 7,77 (d, 1H, J=8,4 Hz), 8,03 (t, 2H, J=8,8 Hz), 8,18 (s, 1H).
66	3-(2,4-dimetilfenil)-5-[2-(quinolin-2-il)etil]tieno[2,3-d]piridazin-4(5H)-ona	412 / 2,12	2,05 (s, 3H), 2,36 (s, 3H), 3,47 (t, 2H, J=7,6 Hz), 4,69 (t, 2H, J=7,6 Hz), 7,02~7,08 (m, 4H), 7,29 (d, 1H, J=8,8 Hz), 7,35 (s, 1H), 7,48 (t, 1H, J=7,2 Hz), 7,66 (t, 1H, J=7,2 Hz), 7,76 (d, 1H, J=8 Hz), 8,01 (t, 1H, J=8,8 Hz), 8,21 (s, 1H)
67	3-(2,4-difluorofenil)-5-[2-(quinolin-2-il)etil]tieno[2,3-d]piridazin-4(5H)-ona	420 / 2,19	3,48 (t, 2H, J=7,6 Hz),4,73 (t, 2H, J=7,6 Hz), 6,89-6,94 (m, 2H), 7,29-7,36 (m, 2H), 7,47-7,53 (m, 2H), 7,67-7,69 (m, 1H) 7,76 (d, 1H, J=8,0 Hz), 8,00 (d, 1H, J=8,4 Hz), 8,04 (d, 1H, J=8,4 Hz), 8,21 (s, 1H)
68	3-(2,4-dimetoxifenil)-5-[2-(quinolin-2-il)etil]tieno[2,3-d]piridazin-4(5H)-ona	444 / 2,17	3,47 (t, 2H, J=7,6 Hz), 3,72 (s,3H), 3,84 (s, 3H), 4,69 (t, 2H, J=7,6 Hz), 6,52-6,55 (m, 2H), 7,19 (s, 1H, J=8,0 Hz), 7,30 (d, 1H, J=8,0 Hz), 7,44 (s, 1H) 7,46-7,50 (m, 1H), 7,65-7,77 (m, 2H), 8,03 (d, 2H, J=8,4 Hz), 8,16 (s, 1H)

EJ.	Nombre	LC-MS: m/ e $(M+H)^+$ / R_t [min]	^1H RMN ($CDCl_3$) δ:
69	3-(2,5-dimetoxifenil)-5-[2-(quinolin-2-il)etil]tieno[2,3-d]piridazin-4(5H)-ona	444 / 2,16	3,46~3,50 (m, 2H), 3,69 (s, 3H), 3,79 (s, 3H), 4,69 (t, 2H, J=7,6 Hz), 6,87 (d, 1H, J=2 Hz), 6,91 (s, 2H), 7,30 (d, 1H, J=8,4 Hz), 7,49 (t, 2H, J=6,8 Hz), 7,68 (t, 1H, J=8,4 Hz), 7,76 (d, 1H, J=8,4 Hz), 8,02~8,05 (m, 2H), 8,17 (s, 1H)
70	3-(2,3-difluorofenil)-5-[2-(quinolin-2-il)etil]tieno[2,3-d]piridazin-4(5H)-ona	420 / 2,19	3,50 (t, 2H, J=7,6 Hz), 4,73 (t, 2H,J=7,6 Hz), 7,10-7,13 (m, 2H), 7,18-7,23 (m, 1H), 7,31 (d, 1H, J=8,4 Hz), 7,49 (t, 1H, J=7,6 Hz), 7,57 (s,1H), 7,68 (t, 1H, J=7,6 Hz), 7,77 (d, 1H, J=7,6 Hz), 8,01-8,06 (m, 2H), 8,22 (s, 1H)
71	3-(3,4-dimetoxifenil)-5-[2-(quinolin-2-il)etil]tieno[2,3-d]piridazin-4(5H)-ona	444 / 1,95,	3,50 (t, 2H, J=7,6 Hz), 3,88 (s, 3H), 3,92 (s, 3H), 4,75 (t, 2H, J=7,6 Hz), 6,92 (d, 1H, J=8,4 Hz), 7,09~7,11 (m, 2H), 7,32 (d, 1H, J=8,4Hz), 7,46~7,51 (m, 2H), 7,68 (t, 1H, J=7,6Hz), 7,77 (d, 1H, J=7,6 Hz), 8,04 (t, 2H, J=8,8 Hz), 8,20 (s, 1H)
72	3-(3,4-difluorofenil)-5-[2-(quinolin-2-il)etil]tieno[2,3-d]piridazin-4(5H)-ona	420 / 2,22	3,49 (t, 2H, J=7,6 Hz), 4,74 (t, 2H, J=7,6 Hz), 7,15-7,21 (m, 2H), 7,28-7,35 (m, 2H), 7,47 (s, 1H), 7,50 (d, 1H, J=7,2 Hz), 7,65-7,69 (m, 1H), 7,78 (d, 1H, J=8,0 Hz), 7,98 (d, 1H, J=8,4 Hz), 8,06 (d, 1H, J=8,0 Hz), 8,22 (s, 1H)
73	3-(5-fluoro-2-metoxifenil)-5-[2-(quinolin-2-il)etil]tieno[2,3-d]piridazin-4(5H)-ona	432 / 2,19	3,48 (t, 2H, J=7,6 Hz), 3,71 (s, 1H), 4,71 (t, 2H, J=7,6 Hz), 6,87-7,08 (m, 3H), 7,30 (d, 1H, J=8,8 Hz), 7,47-7,51 (m, 2H), 7,68 (t, 1H, J=7,6 Hz), 7,77 (d, 1H, J=8,4 Hz), 8,03 (t, 2H, J=8,0 Hz), 8,18 (s, 1H).

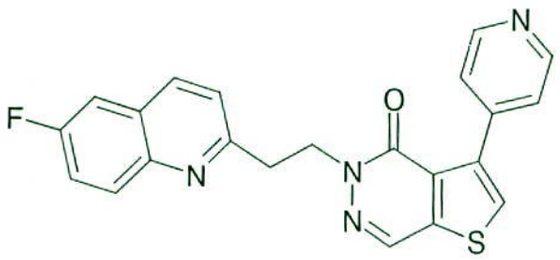
EJ.	Nombre	LC-MS: m/ e $(M+H)^+$ / R_t [min]	^1H RMN ($CDCl_3$) δ:
74	3-(4-fluoro-2-metoxifenil)-5-[2-(quinolin-2-il)etil]tieno[2,3-d]piridazin-4(5H)-ona	432 / 2,01,	3,47 (t,2H, J=7,6Hz),3,72 (s, 3H), 4,70 (t, 2H, J=7,6 Hz), 6,70-6,72 (m, 2H), 7,18-7,22 (m, 1H), 7,44 (s,1H),7,49 (t, 1H, J=7,6 Hz), 7,67 (d, 1H, J=7,6 Hz), 7,77 (d, 1H, J=8,4 Hz),7,99 (d, 1H, J=8,4 Hz), 8,02 (t, 2H, J=8,8 Hz), 8,17 (s,1H)
75	3-(3,5-dimetoxifenil)-5-[2-(quinolin-2-il)etil]tieno[2,3-d]piridazin-4(5H)-ona	444 / 2,20	3,50 (t, 2H, J=7,6 Hz), 4,74 (t, 2H, J=7,6 Hz), 6,50 (t, 1H, J=2,4 Hz), 6,68 (d, 2H, J=2,4 Hz), 7,31 (d, 1H, J=7,6 Hz), 7,46-7,50 (m, 2H), 7,65-7,69 (m, 1H), 7,76 (d, 1H, J=8,4 Hz), 8,00-8,05 (m, 2H), 8,19 (s, 1H)
76	3-(2,5-difluorofenil)-5-[2-(quinolin-2-il)etil]tieno[2,3-d]piridazin-4(5H)-ona	420 / 2,19	3,49 (t, 2H, J=6,0 Hz), 4,73 (t, 2H, J=6,0 Hz), 7,06-7,11 (m,3H), 7,31 (d, 1H, J=8,4 Hz), 7,48 (t,1H, J=8,4 Hz), 7,56 (s, 1H), 7,64-7,69 (m, 1H), 7,76 (d, 1H, J=8,0 Hz), 8,00 (d, 1H, J=8,4 Hz), 8,04 (d, 1H, J=8,4 Hz), 8,21 (s, 1H)
77	3-(2,3-dimetoxifenil)-5-[2-(quinolin-2-il)etil]tieno[2,3-d]piridazin-4(5H)-ona	444 / 2,15	3,48 (t, 2H, J=7,6 Hz), 3,59 (s, 3H), 3,89 (s, 3H), 4,71 (t, 2H, J=7,6 Hz), 6,86 (dd, 1H, J=1,2 Hz, J=7,6 Hz), 6,97 (d, 1H, J=8,0 Hz), 7,05-7,09 (m, 1H), 7,30 (d, 1H, J=8,0 Hz), 7,47-7,51 (m, 2H), 7,67 (t, 1H, J=7,6 Hz), 7,76 (d, 1H, J=8,0 Hz), 8,00-8,04 (m, 2H), 8,20 (s, 1H)
78	3-(3-fluoro-4-metoxifenil)-5-[2-(quinolin-2-il)etil]tieno[2,3-d]piridazin-4(5H)-ona	432 / 2,19	3,50 (t, 2H, J=7,6 Hz), 3,93 (s, 3H), 4,74(t, 2H, J=7,6 Hz), 6,99 (t, 1H, J=8,4 Hz), 7,23-7,27 (m, 2H), 7,33 (d, 1H, J=8,4 Hz), 7,44 (s, 1H), 7,49 (t, 1H, J=7,6 Hz), 7,65-7,69 (m, 1H), 7,78 (d, 1H, J=8,0 Hz), 8,00 (d, 1H, J=8,0 Hz), 8,05 (d, 1H, J=8,4 Hz), 8,19 (s, 1H)

EJ.	Nombre	LC-MS: m/ e $(M+H)^+$ / R_t [min]	^{1}H RMN ($CDCl_3$) δ:
79	3-(2-fluoro-3-metoxifenil)-5-[2-(quinolin-2-il)etil]tieno[2,3-d]piridazin-4(5H)-ona	432 / 2,17	3,48 (t, 2H, J=7,6 Hz), 3,92 (s,3H), 4,72 (t,2H,J=7,6 Hz), 6,93-7,13 (m, 3H), 7,29 (d, 1H, J=8,0 Hz), 7,46-7,50 (m, 1H), 7,55 (s, 1H), 7,65-7,69 (m, 1H), 7,77 (d, 1H, J=8,0 Hz), 8,01-8,04 (m, 2H), 8,19 (s, 1H)
80	3-(3,5-difluorofenil)-5-[2-(quinolin-2-il)etil]tieno[2,3-d]piridazin-4(5H)-ona	420 / 2,24	3,50 (t, 2H, J=7,6 Hz), 4,75 (t, 2H, J=7,6 Hz), 6,81-6,85 (m, 1H), 7,01-7,03 (m, 2H), 7,34 (d,1H, J=8,4 Hz), 7,47-7,51 (m, 2H), 7,66 (t, 1H, J=8,4 Hz), 7,77 (d, 1H, J=8,4 Hz), 7,98 (d, 1H, J=8,4 Hz), 8,06 (d, 1H, J=8,4 Hz), 8,21 (s, 1H)
81	3-(3-fluoro-5-metoxifenil)-5-[2-(quinolin-2-il)etil]tieno[2,3-d]piridazin-4(5H)-ona	432 / 2,23	3,51 (t, 2H, J=7,6 Hz), 3,81 (s, 1H), 4,75 (t, 2H, J=7,6 Hz), 6,63-6,67 (m, 1H), 6,79-6,82 (m, 1H), 6,87 (s, 1H), 7,33 (d, 1H, J=8,4 Hz), 7,47-7,51 (m, 2H), 7,67 (t, 1H, J=7,6 Hz), 7,78 (d, 1H, J=8,0 Hz), 8,00-8,07 (m, 2H), 8,20 (s, 1H).
82	3-(2-metoxi-5-metilfenil)-5-[2-(quinolin-2-il)etil]tieno[2,3-d]piridazin-4(5H)-ona	428 / 1,61	2,21 (s, 3H), 3,59 (s, 3H), 3,78 (t, 2H, J=6,0 Hz), 4,66 (t, 2H, J=6,0 Hz), 6,77 (d, 1H, J=8,4 Hz), 6,94 (s, 1H), 7,07 (d, 1H, J=8,4 Hz), 7,37 (s, 1H),7,50 (d, 1H, J=8,4 Hz), 7,69 (t, 1H, J=7,6 Hz), 7,86-7,92 (m, 2H), 8,05 (s,1H), 8,45 (m, 2H)
83	3-(2,5-diclorofenil)-5-[2-(quinolin-2-il)etil]tieno[2,3-d]piridazin-4(5H)-ona	452 / 2,09	3,48 (t, 2H, J=7,6 Hz), 4,72 (t, 2H, J=7,6 Hz), 7,29~7,33 (m, 3H), 7,39 (d, 1H, J=8 Hz), 7,48 (t, 2H, J=6,4 Hz), 7,66 (t, 1H, J=7,2 Hz), 7,76 (d, 1H, J=8 Hz), 7,98~8,04 (m, 2H), 8,22 (s, 1H)

EJ.	Nombre	LC-MS: m/ e $(M+H)^+$ / R_t [min]	^1H RMN ($CDCl_3$) δ:
84	3-(naftalen-2-il)-5-[2-(quinolin-2-il)etil]tieno[2,3-d]piridazin-4(5H)-ona	434 / 2,11	3,55 (t, 2H, J=7,6 Hz), 4,75 (t, 2H, J=7,6 Hz), 7,35 (d, 1H, J=8,4 Hz), 7,48~7,63 (m, 5H), 7,71 (t, 1H, J=7,2 Hz), 7,79~7,87 (m, 4H), 7,94 (s, 1H), 8,09 (t, 2H, J=8,4 Hz), 8,23 (s, 1H)
85	3-fenil-5-[2-(quinolin-2-il)etil]tieno[2,3-d]piridazin-4(5H)-ona	384 / 2,19	3,50 (t, 2H, J=7,6 Hz), 4,74 (t, 2H, J=7,6 Hz), 7,32 (d, 1H, J=8,4 Hz), 7,39~7,53 (m, 7 H), 7,67 (t, 1H, J=7,6 Hz), 7,77 (d, 1H, J=7,6 Hz), 8,04 (t, 2H, J=8,8 Hz), 8,20 (s, 1H)
86	3-(1-benzofuran-2-il)-5-[2-(quinolin-2-il)etil]tieno[2,3-d]piridazin-4(5H)-ona	423 / 1,70	3,75 (t, 2H, J=6,8 Hz),4,79 (t, 2H, J=6,8 Hz), 7,14-7,18 (m,1H), 7,24 (t, 1H,J=7,2 Hz), 7,07 (d,1H, J=8,4 Hz), 7,40-7,61 (m, 4H), 7,77-7,85 (m, 2H), 8,00 (s, 1H), 8,10 (s, 2H), 8,30-8,34 (m, 2H)
87	3-(1H-indazol-5-il)-5-[2-(quinolin-2-il)etil]tieno[2,3-d]piridazin-4(5H)-ona	424 / 2,00	3,50 (t, 2H, J=7,6 Hz), 4,75 (t, 2H, J=7,6 Hz), 7,32 (d, 1H, J=8,4 Hz), 6,63-6,67 (m, 1H), 6,79-6,82 (m, 1H), 6,87 (s, 1H), 7,33 (d, 1H, J=8,4 Hz), 7,47-7,51 (m, 2H), 7,67 (t, 1H, J=7,6 Hz), 7,78 (d, 1H, J=8,0 Hz), 8,00-8,07 (m, 2H), 8,20 (s, 1H).
88	3-(1-metil-1H-pirazol-5-il)-5-[2-(quinolin-2-il)etil]tieno[2,3-d]piridazin-4(5H)-ona	388 / 1,89	3,49 (t, 2H, J=7,6 Hz), 3,56 (s, 3H), 4,73 (t, 2H, J=7,6 Hz), 6,31 (d, 1H, J=2,0 Hz), 7,34 (d, 1H, J=8,0 Hz), 7,47-7,52 (m, 2H), 7,56 (s, 1H), 7,64-7,69 (m, 1H), 7,77 (d, 1H, J=8,0 Hz), 7,96 (d, 1H, J=8,8 Hz), 8,06 (d, 1H, J=8,4 Hz), 8,25 (s, 1H)

EJ.	Nombre	LC-MS: m/ e $(M+H)^+$ / R_t [min]	^1H RMN ($CDCl_3$) δ:
89	3-(4,5-difluoro-2-metoxifenil)-5-[2-(quinolin-2-il)etil]tieno[2,3-d]piridazin-4(5H)-ona	450 / 2,22	3,47 (t, 2H, J=7,6Hz), 3,60 (s, 3H), 4,70 (t, 2H, J=7,6Hz), 6,75~6,80 (m, 1H), 7,07 (t, 1H, J=7,6 Hz), 7,30 (d, 1H, J=8,4 Hz), 7,45~7,50 (m, 2H), 7,67 (t, 1H, J=7,2 Hz), 7,77 (d, 1H, j=8 Hz), 7,99~8,05 (m, 2H), 8,18 (s, 1H)
90	3-(2-fluoro-4-metilfenil)-5-[2-(quinolin-2-il)etil]tieno[2,3-d]piridazin-4(5H)-ona	416 / 1,60	2,26 (s, 3H), 3,77 (t, 2H, J=6,0 Hz), 4,68 (t, 2H, J=6,0 Hz), 6,73 (d, 1H, J=8,4 Hz), 6,83 (d, 1H, J=8,0 Hz), 7,05 (t, 1H, J=8,0 Hz), 7,44(s,1H),7,60 (d, 1H, J=8,4 Hz), 7,75 (t,1 H, J=8,0 Hz),7,90-7,99 (m, 2H), 8,14 (s, 1H), 8,28 (d, 1H, J=8,4 Hz), 8,59 (d, 1H, J=8,4 Hz)
91	3-(2-fluoro-5-metoxifenil)-5-[2-(quinolin-2-il)etil]tieno[2,3-d]piridazin-4(5H)-ona	432 / 2,18	3,49 (t, 2H, J=7,6 Hz), 3,80 (s, 3H), 4,73 (t, 2H, J=7,6 Hz), 6,88-6,93 (m, 2H), 7,08 (t, 1H, J=8,8 Hz), 7,30 (d, 1H, J=8,4 Hz), 7,46-7,51 (m, 1H), 7,65-7,69 (m, 1H), 7,55 (s, 1H), 7,65-7,69 (m, 1H), 7,76 (d, 1H, J=8,4 Hz), 8,03 (t, 2H, J=8,0 Hz), 8,20 (s, 1H).
92	3-metil-4-{4-oxo-5-[2-(quinolin-2-il)etil]-4,5-dihidrotieno[2,3-d]piridazin-3-il}benzonitrilo	423 / 1,54	1,99 (s, 3H), 3,84 (t, 2H, J=6,0 Hz), 4,73 (t,2H,J=6,0 Hz), 7,15 (d, 1H, J=8,0 Hz), 7,39-7,46 (m, 3H), 7,77 (d, 1H, J=8,4 Hz), 7,87 (t, 1H, J=8,0 Hz), 8,02-8,09 (m, 2H), 8,32 (s, 1H), 8,36 (d, 1H, J=8,4 Hz), 8,69 (d, 1H, J=8,4 Hz)

EJEMPLO 93: 5-[2-(6-Fluoroquinolin-2-il)etil]-3-(piridin-4-il)tieno[2,3-d]piridazin-4(5H)-ona



93.1 3-Bromo-5-(2-(6-fluoroquinolin-2-il)etil)tieno[2,3-*d*]piridazin-4(5*H*)-ona

Se disolvió 2-(6-fluoroquinolin-2-il)etanol (182 mg, 0,952 mmol) del Ejemplo a2) y 3-bromo-5H-tieno[2,3-d]piridazin-4(5H)-ona (200 mg, 0,865 mmol) del Ejemplo 3.3 en THF (10 mL) y se agitó durante aproximadamente 10 min. Luego se agregó Ph_3P (342 mg, 1,305 mmol) y DEAD (226 mg, 1,298 mmol) en forma secuencial rápidamente a la solución. La mezcla de reacción se agitó bajo una atmósfera de nitrógeno durante la noche. La solución de la reacción se concentró y se purificó mediante TLC (PE/EA=1/1). El producto crudo se recristalizó a partir de metanol (130 mg, rendimiento: 37,1%). LC-MS: m/e $(M+H)^+$; temperatura ambiente : 1,90 min.

93,2 5-[2-(6-Fluoroquinolin-2-il)etil]-3-(piridin-4-il)tieno[2,3-d]piridazin-4(5H)-ona

Se disolvió 3-bromo-5-(2-(6-fluoroquinolin-2-il)etil)tieno[2,3-*d*]piridazin-4(5*H*)-ona (66 mg, 0,163 mmol) en dioxano (2,1 mL) y H_2O (0,7 mL), se agregó ácido piridin-4-ilborónico (20,07 mg, 0,163 mmol), K_2CO_3 (45,1 mg, 0,327 mmol) y $Pd(dppf)Cl_2$ (7,23 mg, 9,80 µmol) en forma secuencial a la suspensión. La suspensión se calentó en un tubo de microondas a aproximadamente 110 °C durante 1 h. El producto crudo se purificó mediante TLC (EA) para dar el compuesto del título (45 mg, rendimiento: 68,5%).

LC-MS: m/e $(M+H)^+$: 403,7, R_t: 1,81 min; ^1H RMN ($CDCl_3$, 400 MHz) δ: 8,65 (d, J = 6,0 Hz, 2H), 8,24 (s, 1H), 8,02-7,96 (m, 2H), 7,61 (s, 1H), 7,46-7,42 (m, 3H), 7,41-7,38 (m, 1H), 7,34 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 4,75 (t, J = 7,4 Hz, 2H), 3,48 (t, J = 7,4 Hz, 2H).

EJEMPLO 94: 5-[2,2-Difluoro-2-(quinolin-2-il)etil]-3-(piridin-4-il)tieno[2,3-d]piridazin-4(5H)-ona



94.1 3-Bromo-5-(2,2-difluoro-2-(quinolin-2-il)etil)tieno[2,3-*d*]piridazin-4(5*H*)-ona

Una mezcla de 3-bromotieno[2,3-d]piridazin-4(5H)-ona (10mg, 0,043 mmol) del Ejemplo 3.3, 2,2-difluoro-2-quinolin-2-iletiléster de ácido trifluorometansulfónico (14,77 mg, 0,043 mmol) del Ejemplo b1 y Cs_2CO_3 (28,2 mg, 0,087 mmol) en DMF (0,5 mL) se agitó a

temperatura ambiente durante 5 h. La solución se purificó mediante TLC preparativa (PE/EA =1/2) para dar un aceite color amarillo oscuro (4 mg, rendimiento 22%).

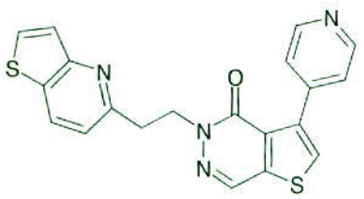
LC-MS (ESI+): m/e 422 $(M+H)^+$, R_t: 1,96 min.

94,2 5-[2,2-Difluoro-2-(quinolin-2-il)etil]-3-(piridin-4-il)tieno[2,3-d]piridazin-4(5H)-ona

Una mezcla de 3-bromo-5-(2,2-difluoro-2- (quinolin-2-il)etil)tieno[2,3-*d*]piridazin-4(5*H*)-ona (0,118 mmol), ácido piridin-4-ilborónico (0,118 mmol), Na_2CO_3 (31,4 mg, 0,296 mmol) y aducto $PdCl_2(dppf)$-CH_2Cl_2 (9,67 mg, 0,012 mmol) en dioxano (1,5 mL) y agua (0,5 mL) se agitó a 100 °C durante 2h. El solvente se evaporó y el residuo se purificó mediante TLC preparativa (PE/EA=1/1) para dar un sólido crudo color amarillo. El sólido se disolvió en DCM (1,5 mL) y se filtró. El compuesto del título se obtuvo como un sólido blanco (40 mg, rendimiento 80%).

LC-MS (ESI+): m/e 421 $(M+H)^+$, R_t: 2,00 min; ^{1}H RMN ($CDCl_3$, 400MHz) δ: 8,70 (s, 1H), 8,61 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 8,50 (dd, *J* = 4,4 Hz, 1,2Hz, 1H), 8,22 (s, 1H), 8,13 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 8,03 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,88-7,84 (m, 1H), 7,80 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,76-7,73 (m, 1H), 7,30 (dd, *J* = 4,4 Hz, 2,0Hz, 2H), 5,15 (t, *J* = 14 Hz, 2H).

EJEMPLO 95: 3-(Piridin-4-il)-5-[2-(tieno[3,2-b]piridin-5-il)etil]tieno[2,3-d]piridazin-4(5H)-ona



95.1 3-Bromo-5-[2-(tieno[3,2-b]piridin-5-il)etil]tieno[2,3-d]piridazin-4(5H)-ona

A una mezcla de 3-bromotieno[2,3-d]piridazin-4(5H)-ona (100 mg, 0,433 mmol) del Ejemplo 3.3 y trifenilfosfina (227 mg, 0,866 mmol) en THF (2 mL) se agregó (E)- diazen-1,2-dicarboxilato de dietilo (151 mg, 0,866 mmol) por goteo a 0°C. Luego de la adición, la mezcla se agitó durante 1h a 0°C. Luego se agregó 2-(tieno[3,2-b]piridin-5-il)etanol del Ejemplo a3 (78 mg, 0,433 mmol) en THF(1 mL) por goteo. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La solución se filtró para obtener el compuesto del título (80 mg, rendimiento 47,1 %).

LC-MS (ESI+): m/e 392 $(M+H)^+$, R_t: 1,60 min; ^{1}H RMN ($CDCl_3$, 400MHz) δ: 8,67 (d, *J* = 4,4 Hz, 2H), 8,24 (s, 1H), 8,09 (d, *J* = 6,4 Hz, 1H), 7,72 (d, *J* = 4,4 Hz, 1H), 7,60 (s, 1H), 7,49 (d, *J* = 4,4 Hz, 1H), 7,45 (d, *J* = 4,8 Hz, 2H), 7,17 (d, *J* = 6,4 Hz, 1H), 4,7 (t, *J* = 6,4 Hz, 2H), 3,44 (t, *J* = 6,0 Hz, 2H).

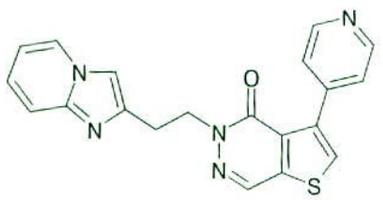
95.2 3-(Piridin-4-il)-5-[2-(tieno[3,2-b]piridin-5-il)etil]tieno[2,3-d]piridazin-4(5H)-ona

Una mezcla de ácido piridin-4-ilborónico (37,6 mg, 0,306 mmol), el compuesto del

Ejemplo 95.1 (80 mg, 0,204 mmol), Na_2CO_3 (54,0 mg, 0,510 mmol) y $PdCl_2(dppf)$-CH_2Cl_2 aducto (16,65 mg, 0,020 mmol) en dioxano (3 mL) y agua (1 mL) se agitó a 100 °C en un microondas durante 10 min. El solvente se evaporó y el residuo se lavó con metanol, se filtró, el material filtrado se concentró y se purificó mediante HPLC para dar el compuesto del título (59 mg, rendimiento 74,1 %) como un sólido blanco.

LC-MS (ESI+): m/e 391 $(M+H)^+$, R_t: 1,86 min.

EJEMPLO 96: 5-[2-(Imidazo[1,2-a]piridin-2-il)etil]-3-(piridin-4-il)tieno[2,3-d]piridazin-4(5H)-ona



96.1 2-(2-Cloroetil)imidazo[1,2-a]piridine

Una mezcla de 2-(imidazo[1,2-a]piridin-2-il)etanol (400mg, 2,466 mmol) del Ejemplo a4) y $SOCl_2$ (2 mL, 27,4 mmol) en DCM (10 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 2 días. La mezcla se concentró al vacío. El residuo se diluyó con EtOAc (3×100 mL) y se lavó con solución saturada de $NaHCO_3$ (6 mL×4) y salmuera (6 mL). La fase orgánica se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante TLC preparativa (PE/EA=1/1, v/v) para dar el compuesto del título como un aceite (300 mg, rendimiento 70%).

LC-MS (ESI+): m/e 181 $(M+H)^+$, R_t: 1,68 min.

96.2 3-Bromo-5-[2-(imidazo[1,2-a]piridin-2-il)etil]-5H-tieno[2,3-d]piridazin-4(5H)-ona

Una mezcla de 2-(2-cloroetil)imidazo[1,2-a]piridina (90 mg, 0,498 mmol), 3-bromotieno[2,3-d]piridazin-4(5H)-ona del Ejemplo 3.4 (115 mg, 0,498 mmol) y Cs_2CO_3 (325 mg, 0,996 mmol) en DMF (3 mL) se agitó a 60 °C durante 16h. El solvente se evaporó. El residuo se purificó mediante TLC preparativa (PE/EA=1/2, v/v) para dar el compuesto del título como un aceite (140 mg, rendimiento 80%).

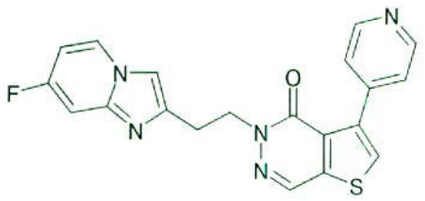
LC-MS (ESI+): m/e 374 $(M+H)^+$, R_t: 1,79 min.

96.3 5-[2-(Imidazo[1,2-a]piridin-2-il)etil]-3-(piridin-4-il)tieno[2,3-d]piridazin-4(5H)-ona

Una mezcla de ácido piridin-4-ilborónico (29,5 mg, 0,240 mmol), el compuesto del Ejemplo 96.2 (60 mg, 0,160 mmol), Na_2CO_3 (42,4 mg, 0,400 mmol) y $PdCl_2(dppf)$-CH_2Cl_2 aducto (13,06 mg, 0,016 mmol) en dioxano (3 mL) y agua (1 mL) se agitó a 100 °C en un microondas durante 10 min. El solvente se evaporó y el residuo se purificó mediante TLC preparativa (PE/EA=1/4) y se purificó mediante HPLC para dar el producto del título como un sólido blanco (45 mg, rendimiento 75%).

LC-MS (ESI+): m/e 374 $(M+H)^+$, R_t: 1,70 min; ^1H RMN (DMSO-d_6, 400MHz): 8,68 (s, 1H), 8,60 (d, *J* = 6,0 Hz, 2H), 8,46 (d, *J* = 6,4 Hz, 1H), 8,21 (s,1H), 7,74 (s, 1H), 7,75 (d, *J* = 6,0 Hz, 2H), 7,46 (d, *J* = 9,2 Hz, 1H), 7,19-7,15 (m, 1H), 6,84-6,80 (m, 1H), 4,47 (t, *J* = 7,6 Hz, 2H), 3,13 (t, *J* = 7,6 Hz, 2H).

EJEMPLO 97: 5-[2-(7-Fluoroimidazo[1,2-a]piridin-2-il)etil]-3-(piridin-4-il)tieno[2,3-d]piridazin-4(5H)-ona



97.1 3-Bromo-5-(2-(7-fluoroimidazo[1,2-a]piridin-2-il)etil)tieno[2,3-d]piridazin-4(5H)-ona

Una mezcla de 3-bromotieno[2,3-d]piridazin-4(5H)-ona del Ejemplo 3.4 (231 mg, 1 mmol), 2-(7-fluoroimidazo[1,2-a]piridin-2-il)etanol del Ejemplo a5 (180 mg, 1,00 mmol) y Ph_3P (525 mg, 2,00 mmol) se disolvió en THF (6 mL). Luego se agregó DEAD (0,317 mL, 2,00 mmol) en THF (1 mL). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente bajo nitrógeno durante la noche. La mezcla se concentró y se purificó en un sistema ISCO Combiflash usando una columna C-18 de 40g usando el siguiente gradiente: A: Agua(0,1%NH_4HCO_3); B: Metanol; 30%B a 80%B a lo largo de 20 min (160 mg, rendimiento:17,7%).

LC-MS: m/e 393 $(M+H)^+$; R_t:1,74 min; ^1H RMN(DMSO-d_6) δ: 3,12(t, 2H), 4,44 (t, 2H), 6,88-6,92 (m, 1H), 7,32 (dd, J=10, 2, 1H), 7,74(s, 1H), 8,17 (s, 1H), 8,52-8,56 (m, 1H), 8,62 (s,1H).

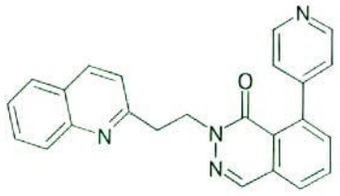
97.2 5-[2-(7-Fluoroimidazo[1,2-a]piridin-2-il)etil]-3-(piridin-4-il)tieno[2,3-d]piridazin-4(5H)-ona

Una mezcla de 3-bromo-5-(2-(7-fluoroimidazo[1,2-a]piridin-2-il)etil)tieno[2,3-d]piridazin-4(5H)-ona (80 mg, 0,203 mmol), ácido piridin-4-ilborónico (37,5 mg, 0,305 mmol), $PdCl_2$(dppf)-CH_2Cl_2 aducto (16,61 mg, 0,020 mmol) y Cs_2CO_3 (133 mg, 0,407 mmol) en 1,4-dioxano (3 mL) y agua(1,5mL) se calentó bajo microondas a aproximadamente 110 °C durante aproximadamente 15min. La mezcla se concentró y se cromatografió sobre un sistema ISCO Combiflash usando una columna C-18 de gel de sílice Silicicle SiliaSep de 40 g usando el siguiente gradiente: A: Agua(0,1%NH_4HCO_3); B: Metanol; 30%B a 80%B a lo largo de 20 min (15 mg, 18,8%).

LC-MS: m/e 392(M+H) ; R_t:1,74 min; ^1H RMN($CDCl_3$) δ: 3,30 (t, 2H), 4,64 (t, 2H), 6,61-6,65 (m, 1H), 7,15 (dd, J=9,6 Hz, 2,4 Hz, 1H), 7,38 (s, 1H), 7,50 (d, J=6 Hz, 2H), 7,61 (s, 1H), 7,96-7,99 (m, 1H), 8,26 (s, 1H), 8,68 (d, J=6 Hz, 2H).

II.2 Preparación de compuestos de la fórmula I en donde A es A^1, X^1 es N, R^1 es Y^1-Cyc^1 y X^3 es $-C(R^9)=C(R^8)-$

EJEMPLO 98: 8-(Piridin-4-il)-2-[2-(quinolin-2-il)etil]ftalazin-1(2H)-ona



98.1 N-tert-Butil-2-clorobenzamida

La mezcla de ácido 2-clorobenzoico (20 g, 128 mmol), HOBT (34,6 g, 256 mmol), EDCI (48,8 g, 256 mmol), 2-metilpropan-2-amina (9,3 g, 128 mmol) y TEA (25,9 g, 256 mmol) en THF (600 mL) se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Después de la evaporación del solvente, la mezcla se diluyó con acetato de etilo (600 mL) y se lavó con agua (3 x 300 mL). La fase orgánica se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice, eluyendo con EtOAc/PE (1:5) para dar el producto del título como un sólido blanco (23,9 g, rendimiento: 88,5%).

LC-MS: *m/e* = 212 $(M+H)^+$; R_t=0,85 min.

98.2 2-tert-Butil-7-cloro-3-hidroxi-2,3-dihidroisoindol-1-ona

Se disolvió N-tert-butil-2-clorobenzamida (5,4 g, 25,6 mmol) en THF (280 mL) y a la solución se agregó TMEDA (12,4 mL, 81,9 mmol) y luego se agregó solución de sec-butillitio-hexano (1,0 mol/L, 82,7 mL, 81,9 mmol) por goteo a -78°C durante 40 minutos bajo atmósfera de argón, y luego se agitó a la misma temperatura durante 2,5 horas. Luego, a la mezcla se agregó DMF (4,36 mL, 56,3 mmol) y se calentó desde -78°C hasta temperatura ambiente durante 2 horas. A la mezcla de reacción se agregó agua (200 mL), y se extrajo con acetato de etilo (100 mL*3). La fase orgánica se lavó con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El solvente se evaporó bajo presión reducida y el residuo se purificó mediante cristalización usando diisopropiléter para obtener el producto 3 (5,0 g, Rendimiento: 81%).

LC-MS: *m/e* =240 $(M+H)^+$; R_t=1,74 min; ^{1}H RMN (400MHz, DMSO-*d*6): δ 7,58-7,54 (m, 1H), 7,49-7,45 (m, 2H), 6,35 (d, J=8,4 Hz, 1H), 5,98 (d, J=8,4 Hz, 1H), 1,52 (s, 9H).

98.3 8-Cloro-2H-ftalazin-1-ona

El compuesto del Ejemplo 98.2 (5 g, 21 mmol) se suspendió en 20 mL de ácido acético bajo nitrógeno. La suspensión espesa resultante se calentó a 90°C. A aproximadamente 80°C, se obtuvo una solución homogénea. Se agregó monohidrato de hidrazina (64%, 3,2 mL, 63 mmol) por goteo (reacción exotérmica), manteniendo la

temperatura interna entre 90 y 93°C durante aproximadamente 4 h. La suspensión resultante se mantuvo en agitación a 90°C y la conversión del material de partida se monitoreó mediante LC (<1%). Se agregó agua (40 mL) precalentada a 80°C, manteniendo la mezcla a 80-90°C y luego disminuyendo hasta 20°C durante aproximadamente 3h. En este punto, la suspensión resultante se transfirió a un filtro. La almohadilla de filtrado se enjuagó con agua (10mL*3). El producto húmedo se secó al aire durante la noche para dar el producto del título (2,6 g, Rendimiento: 69%).

LC-MS: *m/e* =181 $(M+H)^+$; R_t=1,51 min; ^{1}H RMN (400MHz, DMSO-*d*6) δ: 12,61 (s, 1H), 8,32 (s, 1H), 7,88-7,83 (m, 3H).

98.4 8-Cloro-2-(2-quinolin-2-il-etil)-2H-ftalazin-1-ona

A una solución de trifenilfosfina (9,00 g, 34,3 mmol) en THF (100 mL), se agregó DEAD (5,44 mL, 34,3 mmol) a 0°C. Luego de agitar durante 15 min, se agregó 2-(quinolin-2-il)etanol del Ejemplo a1 (2,97 g, 17,17 mmol). Después de otros 15 min, se agregó 8-cloroftalazin-1(2H)-ona (3,1 g, 17,17 mmol). La mezcla se agitó durante la noche a temperatura ambiente; el análisis por LC-MS indicó la conversión completa al producto. Se agregó HCl 1 N (pH= 4). La mezcla se extrajo con EtOAc (3 x 50 mL), las fases en EtOAc se descartaron. La fase acuosa se neutralizó con $NaHCO_3$ acuoso y se extrajo con acetato de etilo (3 x 500 mL). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secó sobre Na_2SO_4, se filtró, y se concentró bajo presión reducida. El producto crudo se suspendió en EtOAc. El sólido se filtró a través de un embudo Büchner. La pureza del producto del título fue 95%.

LC-MS: *m/e* = 336 $(M+H)^+$; R_t=1,54 min; ^{1}H RMN (400MHz, DMSO-d_6) δ: =8,35 (s, 1H), 8,29-8,26 (d, *J*=8,8Hz, 1H), 7,94-7,90 (m, 2H), 7,88-7,86 (m, 3H), 7,73-7,69 (m, 1H), 7,57-7,55 (m, 1H), 7,48-7,46 (m, 1H), 4,58-4,55 (t, *J*=5,4 Hz, 2H), 3,42-3,38 (t, *J*=5,4 Hz, 2H).

98.5 8-(Piridin-4-il)-2-[2-(quinolin-2-il)etil]ftalazin-1(2H)-ona

Un tubo de ensayos se cargó con ácido piridin-4-ilborónico (0,223 mmol), K_2CO_3 (61,7 mg, 0,447 mmol) bajo una atmósfera seca de nitrógeno. Se agregó una solución de 8-cloro-2-(2-quinolin-2-il-etil)-2H-ftalazin-1-ona (50 mg, 0,186 mmol) en 1,4-dioxano (5 mL) junto con $PdCl_2$(dppf) (5,45 mg, 7,45 µmol). Después de la adición de agua (1 mL), la mezcla resultante se calentó a 100°C durante la noche. Después de la eliminación del solvente bajo presión reducida, el compuesto del título se obtuvo como un producto crudo. Se purificó mediante HPLC preparativa.

LC-MS *m/e*=379,1 $(M+H)^+$; R_t=1,80 min; ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 8,58 (s, 2 H), 8,18 (s, 1 H), 8,04 (d, *J*=8,0 Hz, 1 H), 7,94 (d, *J*=8,0 Hz, 1H), 7,74-7,78 (m, 3 H), 7,66 (d, *J*=1,6 Hz, 1 H), 7,46-7,52 (m, 2 H), 7,30 (d, *J*=8,4 Hz, 1 H), 7,11 (d, *J*= 5,2 Hz, 2 H),

4,65 (t, *J*=7,4 Hz, 2 H), 3,45 (t, *J*=7,4 Hz, 2 H).

Los ejemplos 99 a 164 se prepararon de manera análoga al método del Ejemplo 98.

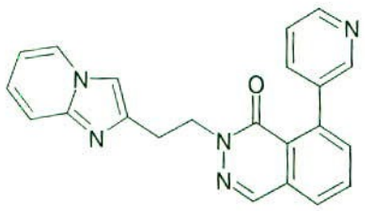
EJ.	Nombre	LC-MS: m/ e $(M+H)^+$ / Rt [min]
99	2-[2-(Quinolin-2-il)etil]-8-[4-(trifluoro-metil)fenil]ftalazin-1(2H)-ona	446 / 2,34
100	8-(4-Metilfenil)-2-[2-(quinolin-2-il)etil]ftalazin-1(2H)-ona	392 / 2,30
101	8-[4-(Propan-2-il)fenil]-2-[2-(quinolin-2-il)etil]ftalazin-1(2H)-ona	420 / 2,45
102	8-(4-Etilfenil)-2-[2-(quinolin-2-il)etil]ftalazin-1(2H)-ona	406 / 2,15
103	4-{4-Oxo-3-[2-(quinolin-2-il)etil]-3,4-dihidroftalazin-5-il}benzonitrilo	403 / 1,96
104	8-(4-Metoxifenil)-2-[2-(quinolin-2-il)etil]ftalazin-1(2H)-ona	408 / 2,19
105	8-(4-Fluorofenil)-2-[2-(quinolin-2-il)etil]ftalazin-1(2H)-ona	396 / 2,22
106	(4-{4-Oxo-3-[2-(quinolin-2-il)etil]-3,4-dihidroftalazin-5-il}fenil)acetonitrilo	417 / 2,11
107	8-(4-Hidroxifenil)-2-[2-(quinolin-2-il)etil]ftalazin-1(2H)-ona	394 / 1,99
108	8-(2-clorofenil)-2-[2-(quinolin-2-il)etil]ftalazin-1(2H)-ona	412 / 2,06
109	8-(2-Metilfenil)-2-[2-(quinolin-2-il)etil]ftalazin-1(2H)-ona	392 / 2,08
110	8-(2-Etilfenil)-2-[2-(quinolin-2-il)etil]ftalazin-1(2H)-ona	406 / 2,35
111	8-(2-Fluorofenil)-2-[2-(quinolin-2-il)etil]ftalazin-1(2H)-ona	396 / 2,20
112	8-(2-Metoxifenil)-2-[2-(quinolin-2-il)etil]ftalazin-1(2H)-ona	408 / 2,20
113	8-(3-Metoxifenil)-2-[2-(quinolin-2-il)etil]ftalazin-1(2H)-ona	408 / 2,02
114	3-{4-Oxo-3-[2-(quinolin-2-il)etil]-3,4-dihidroftalazin-5-il}benzonitrilo	403 / 1,96

EJ.	Nombre	LC-MS: m/ e $(M+H)^+$ / Rt [min]
115	8-(3-Fluorofenil)-2-[2-(quinolin-2-il)etil]ftalazin-1(2H)-ona	396 / 2,04
116	8-(3-Hidroxifenil)-2-[2-(quinolin-2-il)etil]ftalazin-1(2H)-ona	394 / 1,87
117	N,N-Dimetil-3-{4-oxo-3-[2-(quinolin-2-il)etil]-3,4-dihidroftalazin-5-il}benzamida	449 / 1,98
118	8-(3-Metilfenil)-2-[2-(quinolin-2-il)etil]ftalazin-1(2H)-ona	392 / 2,10
119	2-[2-(Quinolin-2-il)etil]-8-(tiofen-2-il)ftalazin-1(2H)-ona	384 / 2,19
120	8-(1-Metil-1H-indol-5-il)-2-[2-(quinolin-2-il)etil]ftalazin-1(2H)-ona	431 / 2,26
121	8-(3,5-Dimetil-1H-pirazol-4-il)-2-[2-(quinolin-2-il)etil]ftalazin-1(2H)-ona	396 / 1,90
122	8-(1H-Indol-5-il)-2-[2-(quinolin-2-il)etil]ftalazin-1(2H)-ona	417 / 1,97
123	8-(1H-Indol-6-il)-2-[2-(quinolin-2-il)etil]ftalazin-1(2H)-ona	417 / 1,98
124	8-(Pirimidin-5-il)-2-[2-(quinolin-2-il)etil]ftalazin-1(2H)-ona	380 / 1,82
125	8-(2-Metoxipiridin-3-il)-2-[2-(quinolin-2-il)etil]ftalazin-1(2H)-ona	409 / 2,07
126	8-(Piridin-3-il)-2-[2-(quinolin-2-il)etil]ftalazin-1(2H)-ona	379 / 1,81
127	8-(Furan-3-il)-2-[2-(quinolin-2-il)etil]ftalazin-1(2H)-ona	368 / 1,95
128	8-(Quinolin-3-il)-2-[2-(quinolin-2-il)etil]ftalazin-1(2H)-ona	439
129	8-(1H-Indol-4-il)-2-[2-(quinolin-2-il)etil]ftalazin-1(2H)-ona	417 / 2,12
130	8-(2,3-Dihidro-1-benzofuran-5-il)-2-[2-(quinolin-2-il)etil]ftalazin-1(2H)-ona	420 / 2,19
131	8-(3,4-Dihidro-2H-1,5-benzodioxepin-7-il)-2-[2-(quinolin-2-il)etil]ftalazin-1(2H)-ona	450 / 2,19

EJ.	Nombre	LC-MS: m/ e $(M+H)^+$ / Rt [min]
132	8-(1-Benzofuran-5-il)-2-[2-(quinolin-2-il)etil]ftalazin-1(2H)-ona	418 / 2,25
133	8-(6-Metoxipiridin-3-il)-2-[2-(quinolin-2-il)etil]ftalazin-1(2H)-ona	409 / 2,10
134	8-(2,3-Dihidro-1,4-benzodioxin-6-il)-2-[2-(quinolin-2-il)etil]ftalazin-1(2H)-ona	436 / 1,99
135	8-(2-Metilpiridin-4-il)-2-[2-(quinolin-2-il)etil]ftalazin-1(2H)-ona	393 / 1,95
136	8-(5-Metoxipiridin-3-il)-2-[2-(quinolin-2-il)etil]ftalazin-1(2H)-ona	409 / 1,97
137	8-(5-Fluoropiridin-3-il)-2-[2-(quinolin-2-il)etil]ftalazin-1(2H)-ona	397 / 2,00
138	8-(1,3-Benzodioxol-5-il)-2-[2-(quinolin-2-il)etil]ftalazin-1(2H)-ona	422 / 2,00
139	8-(1-Metil-1H-pirazol-4-il)-2-[2-(quinolin-2-il)etil]ftalazin-1(2H)-ona	382 / 1,90
140	8-[1-(2-Metilpropil)-1H-pirazol-4-il]-2-[2-(quinolin-2-il)etil]ftalazin-1(2H)-ona	424 / 2,14
141	tert-butilo 2-{4-oxo-3-[2-(quinolin-2-il)etil]-3,4-dihidroftalazin-5-il}-1H-pirrol-1-carboxilato de	467 / 2,34
142	8-(3-Cloro-4-fluorofenil)-2-[2-(quinolin-2-il)etil]ftalazin-1(2H)-ona	430 / 2,32
143	8-(2-Cloro-4-fluorofenil)-2-[2-(quinolin-2-il)etil]ftalazin-1(2H)-ona	430 / 2,28
144	8-(3,4-dimetilfenil)-2-[2-(quinolin-2-il)etil]ftalazin-1(2H)-ona	406 / 2,37
145	8-(2,4-Dimetoxifenil)-2-[2-(quinolin-2-il)etil]ftalazin-1(2H)-ona	438 / 2,20
146	8-(2,5-Dimetoxifenil)-2-[2-(quinolin-2-il)etil]ftalazin-1(2H)-ona	438 / 2,18
147	8-(2,3-Difluorofenil)-2-[2-(quinolin-2-il)etil]ftalazin-1(2H)-ona	414 / 2,23
148	8-(3,4-Dimetoxifenil)-2-[2-(quinolin-2-	438 / 2,11

EJ.	Nombre	LC-MS: m/ e $(M+H)^+$ / Rt [min]
	il)etil]ftalazin-1(2H)-ona	
149	8-(3,4-difluorofenil)-2-[2-(quinolin-2-il)etil]ftalazin-1(2H)-ona	414 / 2,25
150	8-(5-Fluoro-2-metoxifenil)-2-[2-(quinolin-2-il)etil]ftalazin-1(2H)-ona	426 / 2,21
151	8-(4-Fluoro-2-metoxifenil)-2-[2-(quinolin-2-il)etil]ftalazin-1(2H)-ona	426 / 2,22
152	8-(3,5-Fimetoxifenil)-2-[2-(quinolin-2-il)etil]ftalazin-1(2H)-ona	438 / 2,21
153	8-(2,5-Difluorofenil)-2-[2-(quinolin-2-il)etil]ftalazin-1(2H)-ona	414 / 2,23
154	8-(3-Fluoro-4-metoxifenil)-2-[2-(quinolin-2-il)etil]ftalazin-1(2H)-ona	426 / 2,20
155	8-(2-Fluoro-3-metoxifenil)-2-[2-(quinolin-2-il)etil]ftalazin-1(2H)-ona	426 / 2,19
156	8-(3,5-Difluorofenil)-2-[2-(quinolin-2-il)etil]ftalazin-1(2H)-ona	414 / 2,06
157	8-(3-Fluoro-5-metoxifenil)-2-[2-(quinolin-2-il)etil]ftalazin-1(2H)-ona	426 / 2,25
158	8-(Naftalen-2-il)-2-[2-(quinolin-2-il)etil]ftalazin-1(2H)-ona	428 / 2,35
159	8-Fenil-2-[2-(quinolin-2-il)etil]ftalazin-1(2H)-ona	378 / 2,21
160	8-(1-Benzofuran-2-il)-2-[2-(quinolin-2-il)etil]ftalazin-1(2H)-ona	418 / 2,29
161	clorhidrato de 8-(1-Metil-1H-pirazol-5-il)-2-[2-(quinolin-2-il)etil]ftalazin-1(2H)-ona	382 / 1,90
162	8-(4,5-Difluoro-2-metoxifenil)-2-[2-(quinolin-2-il)etil]ftalazin-1(2H)-ona	434
163	8-(2-Fluoro-4-metilfenil)-2-[2-(quinolin-2-il)etil]ftalazin-1(2H)-ona	410 / 2,28
164	8-(2-Fluoro-5-metoxifenil)-2-[2-(quinolin-2-il)etil]ftalazin-1(2H)-ona	442

EJEMPLO 165: 2-[2-(Imidazo[1,2-a]piridin-2-il)etil]-8-(piridin-3-il)ftalazin-1(2H)-ona



165.1 8-Cloro-2-(2-imidazo[1,2-a]piridin-2-il)etil]ftalazin-1(2H)-ona

A una solución de trifenilfosfina (5,81 g, 22,15 mmol) en THF (150 mL), se agregó DIAD (7,54 mL, 38,8 mmol) a 0°C. Luego de agitar durante 15 min, se agregó 2-(imidazo[1,2-a]piridin-2-il)etanol del Ejemplo a4 (2,00 g, 11,07 mmol). Después de otros 15 min, se agregó 8-cloroftalazin-1(2H)-ona del Ejemplo 98.3 (1,80 g, 11,07 mmol). La mezcla se agitó durante la noche a temperatura ambiente. El análisis por LC-MS indicó la conversión completa al producto. Se agregó HCl 1 N (pH= 4). La mezcla se extrajo con EtOAc, las fases en EtOAc se descartaron. La fase acuosa se neutralizó con $NaHCO_3$ acuoso y se extrajo con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secó sobre Na_2SO_4, se filtró, y se concentró bajo presión reducida. El producto del título crudo se recristalizó a partir de acetato de etilo para dar 3,1 g (rendimiento: 86%) de un sólido color beige intenso.

165.2 2-[2-(Imidazo[1,2-a]piridin-2-il)etil]-8-(piridin-3-il)ftalazin-1(2H)-ona

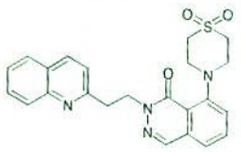
Un tubo de ensayos se cargó con 8-cloro-2-(2-imidazo[1,2-a]piridin-2-il)etil]ftalazin-1(2H)-ona (80 mg, 0,246 mmol) y una mezcla de 1,5 mL de etanol y 1,5 mL de tolueno bajo argón. A esta suspensión, se agregaron ácido piridin-3-ilborónico (30,3 mg, 0,246 mmol) y Na_2CO_3 (39,2 mg, 0,369 mmol). Luego, se agregó tetrakis(trifenilfosfin)paladio (28,5 mg (0,025 mmol). La mezcla de reacción se calentó en un microondas Biotage a aproximadamente 130 °C durante aproximadamente 30 min. La reacción se monitoreó mediante TLC (DCM/metanol = 9:1). Una vez completa la reacción, se agregó EA y luego se agregó HCl 1 N. La mezcla se extrajo dos veces con EtOAc. La fase acuosa se basificó con NaOH 2N y se extrajo tres veces con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secó sobre $MgSO_4$, se filtró, y se concentró bajo presión reducida. El producto crudo se trituró con acetato de etilo para dar el compuesto del título como un sólido blanco (12 mg, 13,26%).

LC-MS: m/e = 368,1 $(M+H)^+$

Los compuestos de los Ejemplos 166-172 se prepararon de manera análoga al método descrito en el Ejemplo 165.2.

EJ.	Nombre	LC-MS: m/ e $(M+H)^+$
166	2-[2-(Imidazo[1,2-a]piridin-2-il)etil]-8-(piridin-4-il)ftalazin-1(2H)-ona	368,1
167	2-[2-(Imidazo[1,2-a]piridin-2-il)etil]-8-(3-metoxipiridin-4-il)ftalazin-1(2H)-ona	398,1
168	2-[2-(Imidazo[1,2-a]piridin-2-il)etil]-8-(pirimidin-5-il)ftalazin-1(2H)-ona	368,8
169	2-[2-(Imidazo[1,2-a]piridin-2-il)etil]-8-(1-metil-1H-pirazol-3-il)ftalazin-1(2H)-ona	371,1
170	8-(Furan-3-il)-2-[2-(Imidazo[1,2-a]piridin-2-il)etil]ftalazin-1(2H)-ona	357,1
171	2-[2-(Imidazo[1,2-a]piridin-2-il)etil]-8-(2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-6-il)ftalazin-1(2H)-ona	422,1
172	8-(3,4-Dihidro-2H-cromen-6-il)-2-[2-(imidazo[1,2-a]piridin-2-il)etil]ftalazin-1(2H)-ona	423,2

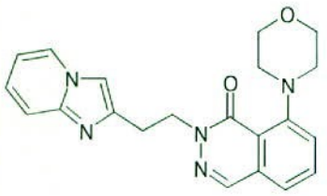
EJEMPLO 173: 8-(1,1-Dioxidotiomorfolin-4-il)-2-[2-(quinolin-2-il)etil]ftalazin-1(2H)-ona



Un vial de reacción para microondas se cargó con 8-cloro-2-(2-(quinolin-2-il)etil)ftalazin-1(2H)-ona del Ejemplo 98.4 (100 mg, 0,30 mmol), Cs_2CO_3 (194 mg, 0,59 mmol), $Pd_2(dba)_3$ (5,45 mg, 5,96 µmol) y BINAP (11,13 mg, 0,018 mmol). Los sólidos se purgaron con argón durante 1 h. Un recipiente separado se cargó con tolueno (993 µl) y 1,1-dióxido de tiomorfolina (48,3 mg, 0,36 mmol), se desgasificó con argón durante 1 h y luego se transfirió al vial de reacción para microondas bajo condiciones inertes. La mezcla de reacción resultante se calentó en un microondas a 100 °C durante 20 h. La mezcla de reacción se volcó en agua y se extrajo con DCM. Los sólidos se eliminaron. La fase orgánica se lavó con agua, se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó en una columna de sílice (eluyente: DCM/metanol) y luego se recristalizó desde EA para dar el producto del título (87 mg, 67,2%).

LC-MS: m/e = 435,1 $(M+H)^+$

EJEMPLO 174: 2-[2-(Imidazo[1,2-a]piridin-2-il)etil]-8-(morfolin-4-il)ftalazin-1(2H)-ona



Un vial de reacción para microondas se cargó con 8-cloro-2-(2-imidazo[1,2-a]piridin-2-il)etil]ftalazin-1(2H)-ona del Ejemplo 165.1 (100 mg, 0,31 mmol), Cs_2CO_3 (201 mg, 0,62 mmol), $Pd_2(dba)_3$ (5,64 mg, 6,16 µmol) y BINAP (11,50 mg, 0,018 mmol). Los sólidos se purgaron con argón durante 1 h. Un recipiente separado se cargó con tolueno (993 µl) y morfolina (32,2 mg, 0,37 mmol), se desgasificó con argón durante 1 h y luego se transfirió al vial de reacción para microondas bajo condiciones inertes. La mezcla de reacción resultante se calentó en un microondas a 100 °C durante 20 h. La mezcla de reacción se volcó en agua y se extrajo con DCM. Los sólidos se eliminaron. La fase orgánica se lavó con agua, se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó en una columna de sílice (eluyente: DCM/metanol) y luego se recristalizó desde EA para dar el producto del título (11 mg, 9,52 %).

LC-MS: m/e = 376,1 $(M+H)^+$

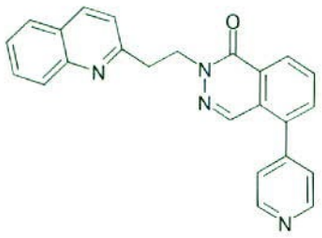
Los compuestos de los Ejemplos 175 a 191 se prepararon de manera análoga al método descrito en el Ejemplo 174.

EJ.	Nombre	LC-MS: m/ e $(M+H)^+$
175	8-(1,1-Dioxidotiomorfolin-4-il)-2-[2-(imidazo[1,2-a]piridin-2-il)etil]ftalazin-1(2H)-ona	424,1
176	clorhidrato de 2-[2-(Imidazo[1,2-a]piridin-2-il)etil]-8-(tetrahidro-1H-furo[3,4-c]pirrol-5(3H)-il)ftalazin-1(2H)-ona	402,2
177	clorhidrato de 8-(5,5-Difluorohexahidrociclopenta[c]pirrol-2(1H)-il)-2-[2-(imidazo[1,2-a]piridin-2-il)etil]ftalazin-1(2H)-ona	436,2
178	clorhidrato de 2-[2-(Imidazo[1,2-a]piridin-2-il)etil]-8-(piperazin-1-il)ftalazin-1(2H)-ona	375,2
179	8-(4,4-Difluoropiperidin-1-il)-2-[2-(imidazo[1,2-a]piridin-2-il)etil]ftalazin-1(2H)-ona	410,2

EJ.	Nombre	LC-MS: m/ e $(M+H)^+$
180	clorhidrato de 8-[4-(Clorometil)-4-(hidroximetil)piperidin-1-il]-2-[2-(imidazo[1,2-a]piridin-2-il)etil]ftalazin-1(2H)-ona	451,9
181	2-[2-(Imidazo[1,2-a]piridin-2-il)etil]-8-(piperidin-1-il)ftalazin-1(2H)-ona clorhidrato de	374,2
182	clorhidrato de 8-(2,3-Dihidro-4H-1,4-benzoxazin-4-il)-2-[2-(imidazo[1,2-a]piridin-2-il)etil]ftalazin-1(2H)-ona	424,1
183	clorhidrato de 2-[2-(Imidazo[1,2-a]piridin-2-il)etil]-8-[4-(trifluorometil)piperidin-1-il]ftalazin-1(2H)-ona	442,2
184	clorhidrato de 2-[2-(Imidazo[1,2-a]piridin-2-il)etil]-8-(4-metilpiperazin-1-il)ftalazin-1(2H)-ona	389,2
185	8-(1,3-Dihidro-2H-isoindol-2-il)-2-[2-(imidazo[1,2-a]piridin-2-il)etil]ftalazin-1(2H)-ona	408,2
186	clorhidrato de 8-(7-Bencil-2,7-diazaespiro[4,4]non-2-il)-2-[2-(imidazo[1,2-a]piridin-2-il)etil]ftalazin-1(2H)-ona	505,3
187	clorhidrato de 8-({[(3aR,4S,6aS)-2-benciloctahidro-ciclopenta[c]pirrol-4-il]metil}amino)-2-[2-(imidazo[1,2-a]piridin-2-il)etil]ftalazin-1(2H)-ona	519,3
188	(3R)-3-({3-[2-(imidazo[1,2-a]piridin-2-il)etil]-4-oxo-3,4-dihidroftalazin-5-il}amino)pirrolidin-1-carboxilato de tert-butilo	475,2
189	clorhidrato de 8-(2,6-Dimetilmorfolin-4-il)-2-[2-(imidazo[1,2-a]piridin-2-il)etil]ftalazin-1(2H)-ona	404,2
190	clorhidrato de 2-[2-(Imidazo[1,2-a]piridin-2-il)etil]-8-(1,4-oxazepan-4-il)ftalazin-1(2H)-ona	390,2
191	4-{3-[2-(imidazo[1,2-a]piridin-2-il)etil]-4-oxo-3,4-dihidroftalazin-5-il}-3,6-dihidropiridin-1(2H)-carboxilato de tert-butilo	472,2

II.3 Preparación de compuestos de la fórmula I en donde A es A^1, X^1 es N y X^3 es $-C(R^9)=C(R^8)-$ donde R^9 es Y^3-Cyc^3

EJEMPLO 192: clorhidrato de 5-(Piridin-4-il)-2-[2-(quinolin-2-il)etil]ftalazin-1(2H)-ona



192.1 4-Bromo-3-hidroxi-3H-isobenzofuran-1-ona

A una solución agitada de *n*-butillitio 1,6 M en hexanos (17,5 mL, 28,1 mmol) se agregó a –20 °C bajo argón 2,2,6,6-tetrametilpiperidina (4,7 mL, 28,1 mmol) en THF anhidro (40 mL). Luego de enfriar (–50 °C), se agregó ácido 3-bromobenzoico (2,54 g, 12,8 mmol) en THF anhidro (10 mL) por goteo y la mezcla se agitó durante 1 h. La mezcla luego se trató con un exceso de DMF (3,7 g, 50,4 mmol). La solución resultante se dejó calentar hasta temperatura ambiente, después de lo cual se agregó agua. La fase acuosa se lavó con éter dietílico, y luego se acidificó con HCl 4M. La mezcla se diluyó con éter dietílico y la fase orgánica se separó y se secó con $MgSO_4$. El residuo se purificó mediante cristalización usando con EtOAc/PE para dar el producto del título crudo (1,18 g, rendimiento: 41 %).

LC-MS: *m/e* = 229 $(M+H)^+$; R_t=1,47 min.

192.2 5-Bromo-2H-ftalazin-1-ona

El compuesto del Ejemplo 192.1 (1 g, 4,4 mmol) se suspendió en 5 mL de ácido acético bajo nitrógeno. La suspensión espesa resultante se calentó a 90°C. A aproximadamente 80°C, se obtuvo una solución homogénea. Se agregó monohidrato de hidrazina (64%, 0,66 mL, 13,2 mmol) por goteo (reacción exotérmica), manteniendo la temperatura interna entre 90 y 93°C durante aproximadamente 4h. La suspensión resultante se mantuvo en agitación a 90°C y la conversión del material de partida se monitoreó mediante LC (<1%). Se agregó agua (10 mL) precalentada a 80°C, manteniendo la mezcla a 80-90°C y luego enfriando a 20°C durante aproximadamente 2h. En este punto, la suspensión resultante se transfirió a un filtro. La almohadilla de filtrado se enjuagó con agua (10 mL*3). El producto húmedo se secó al aire durante la noche para dar el producto del título (570 mg, Rendimiento: 58 %).

LC-MS: *m/e* =227 $(M+H)^+$; R_t=1,65 min, ^{1}H RMN (400MHz, DMSO-*d*6): δ 12,94 (s, 1H), 8,41 (s, 1H), 8,25-8,19 (m, 2H), 7,77-7,73 (m, 1H).

192.3 5-Bromo-2-[2-(quinolin-2-il)etil]ftalazin-1(2H)-ona

A una mezcla de PPh_3 (699 mg, 2,67 mmol) en THF (50 mL) y DIAD (198 mg, 0,98 mmol), se agregaron 5-bromo-2H-ftalazin-1-ona (300 mg, 1,33 mmol) y luego 2-quinolin-2-

il-etanol del Ejemplo a1 (254 mg, 1,46 mmol) por goteo a 15°C bajo nitrógeno. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Se agregó agua y la mezcla se extrajo con EtOAc. La fase orgánica se lavó con HCl (1 *N*). La fase acuosa se basificó y se extrajo con DCM. La fase orgánica se lavó con a $NaHCO_3$-solución, se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se concentró. El producto crudo se recristalizó a partir de EA y se secó para dar el compuesto del título como un sólido color beige intenso (300 mg, 59,2% de rendimiento).

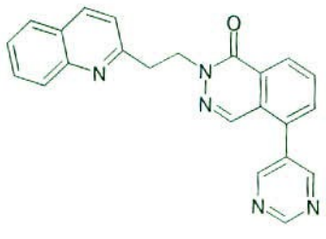
192.4 5-(Piridin-4-il)-2-[2-(quinolin-2-il)etil]ftalazin-1(2H)-ona clorhidrato de

Un tubo de ensayos se cargó con una solución de 5-bromo-2-[2-(quinolin-2-il)etil]ftalazin-1(2H)-ona (70 mg, 0,184 mmol) en 1,5 mL de etanol y 1,5 mL de tolueno bajo argón. A esta suspensión, se agregó ácido piridin-4-ilborónico (22,63 mg, 0,184 mmol) y una solución de Na_2CO_3 2M (39,2 mg, 0,369 mmol). Luego, se agregó tetrakis-(trifenilfosfin)paladio (21,27 mg, 0,018 mmol). La mezcla de reacción se calentó en un microondas Biotage a aproximadamente 130 °C durante aproximadamente 30 min. La reacción se monitoreó mediante TLC (DCM/metanol = 9:1). Una vez completa la reacción, se agregó EA y luego se agregó HCl 1 N. La mezcla se extrajo dos veces con EtOAc. La fase orgánica se basificó con $NaHCO_3$ y se extrajo con salmuera. Las fases orgánicas se secaron sobre $MgSO_4$, se filtró, y se concentró bajo presión reducida. El producto crudo se disolvió en isopropanol. Se agregó isopropanol que contenía HCl. El precipitado se retiró por succión y se recristalizó desde isopropanol caliente para dar un sólido color gris intenso (55 mg, 72,0%).

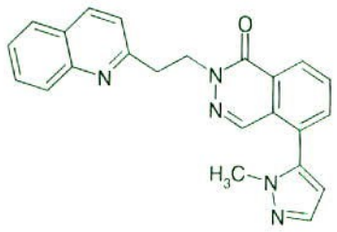
LC-MS: *m/e* = 379,1 $(M+H)^+$

EJEMPLO 193: clorhidrato de 5-(Pirimidin-5-il)-2-[2-(quinolin-2-il)etil]ftalazin-1(2H)-ona

El compuesto del título se preparó de manera análoga al método descrito en el Ejemplo 192. LC-MS: *m/e* = 380,1 $(M+H)^+$

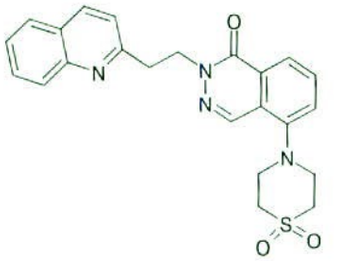


EJEMPLO 194: 5-(1-Metil-1H-pirazol-5-il)-2-[2-(quinolin-2-il)etil]ftalazin-1(2H)-ona



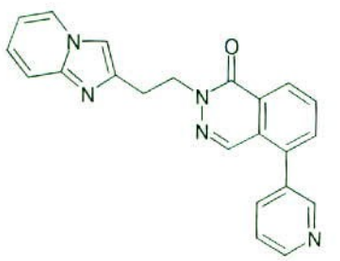
El compuesto del título se preparó de manera análoga al método descrito en el Ejemplo 192. LC-MS: *m/e* = 382,2 $(M+H)^+$

EJEMPLO 195: 5-(1,1-Dioxidotiomorfolin-4-il)-2-[2-(quinolin-2-il)etil]ftalazin-1(2H)-ona



El compuesto del título se preparó de manera análoga al método descrito en el Ejemplo 173 pero usando 5-bromo-2-[2-(quinolin-2-il)etil]ftalazin-1(2H)-ona en lugar de 8-cloro-2-(2-(quinolin-2-il)etil)ftalazin-1(2H)-ona. LC-MS: *m/e* = 435,1 $(M+H)^+$.

EJEMPLO 196: 2-[2-(Imidazo[1,2-a]piridin-2-il)etil]-5-(piridin-3-il)ftalazin-1(2H)-ona



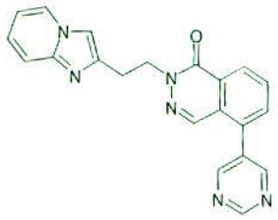
196.1 5-Bromo-2-[2-(imidazo[1,2-a]piridin-2-il)etil]ftalazin-1(2H)-ona

El compuesto del título se preparó de manera análoga al método descrito en el Ejemplo 192.3 pero usando 2-(imidazo[1,2-a]piridin-2-il)etanol del Ejemplo a4. Rendimiento: 84%.

196.2 2-[2-(Imidazo[1,2-a]piridin-2-il)etil]-5-(piridin-3-il)ftalazin-1(2H)-ona

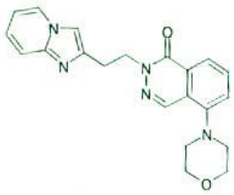
El compuesto del título se preparó de manera análoga al método descrito en el Ejemplo 192.4 pero usando 5-bromo-2-[2-(imidazo[1,2-a]piridin-2-il)etil]ftalazin-1(2H)-ona. LC-MS: *m/e* = 368,1 $(M+H)^+$

EJEMPLO 197: 2-[2-(Imidazo[1,2-a]piridin-2-il)etil]-5-(pirimidin-5-il)ftalazin1(2H)-ona



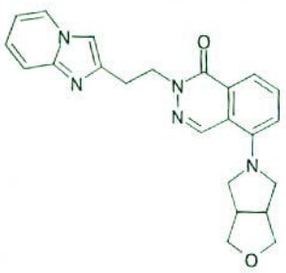
El compuesto del título se preparó de manera análoga al método descrito en el Ejemplo 196 pero usando 5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxoborolan-2-il)pirimidina. Rendimiento: 73,9%. LC-MS: *m/e* = 368,8 $(M+H)^+$

EJEMPLO 198: clorhidrato de 2-[2-(Imidazo[1,2-a]piridin-2-il)etil]-5-(morfolin-4-il)ftalazin-1(2H)-ona



El compuesto del título se preparó de manera análoga al método descrito en el Ejemplo 174 pero usando 5-bromo-2-[2-(imidazo[1,2-a]piridin-2-il)etil]ftalazin-1(2H)-ona del Ejemplo 196.1 en lugar de 8-cloro-2-(2-imidazo[1,2-a]piridin-2-il)etil]ftalazin-1(2H)-ona. Rendimiento: 2,1%. LC-MS: *m/e* = 376,2 $(M+H)^+$

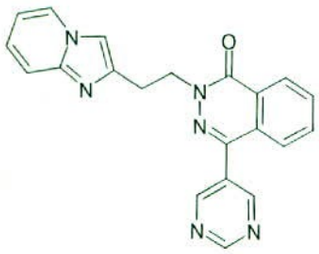
EJEMPLO 199: clorhidrato de 2-[2-(Imidazo[1,2-a]piridin-2-il)etil]-5-(tetrahidro-1H-furo[3,4-c]pirrol-5(3H)-il)ftalazin-1(2H)-ona



El compuesto del título se preparó de manera análoga al método descrito en el Ejemplo 176 pero usando 5-bromo-2-[2-(imidazo[1,2-a]piridin-2-il)etil]ftalazin-1(2H)-ona del Ejemplo 196.1 en lugar de 8-cloro-2-(2-imidazo[1,2-a]piridin-2-il)etil]ftalazin-1(2H)-ona. Rendimiento: 11,8%. LC-MS: *m/e* = 402,2 $(M+H)^+$

II.4 Preparación de compuestos de la fórmula I en donde A es A^1, X^1 es N, X^2 es C-R^7 donde R^7 es Y^2-Cyc^2 y X^3 es -$C(R^9)$=$C(R^8)$-

EJEMPLO 200: 2-[2-(Imidazo[1,2-a]piridin-2-il)etil]-4-(pirimidin-5-il)ftalazin-1(2H)-ona



200.1 4-Bromo-2-[2-(imidazo[1,2-a]piridin-2-il)etil]-ftalazin-1(2H)-ona

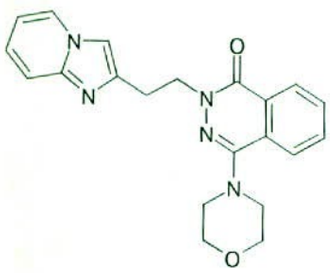
A una solución de trifenilfosfina (1165 mg, 4,44 mmol) en THF (60 mL), se agregó DIAD (1,5 mL, 7,78 mmol) a 0°C bajo nitrógeno. Luego de agitar durante 30 min, se agregó 4-bromoftalazin-1(2H)-1-ona (0,5 g, 2,22 mmol). Después de continuar la agitación, se agregó 2-(2-imidazo[1,2-a]piridin-2-etanol del Ejemplo a4 (396 mg, 2,44 mmol). La mezcla se agitó durante 12 h a temperatura ambiente. El análisis por LC-MS indicó la conversión completa al producto. Se agregaron EA y agua. La fase orgánica se lavó con HCl 1 N. Las fases en EtOAc se descartaron. La fase acuosa se neutralizó con $NaHCO_3$ acuoso y se extrajo con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secó sobre $MgSO_4$, se filtró, y se concentró bajo presión reducida. El producto del título crudo se recristalizó a partir de diisopropiléter/ EA (1:1) para dar 710 mg (rendimiento: 87%) de un sólido blanco.

200.2 2-[2-(Imidazo[1,2-a]piridin-2-il)etil]-4-(pirimidin-5-il)ftalazin-1(2H)-ona

El compuesto del título se preparó de manera análoga al método descrito en el Ejemplo 168 pero usando 4-bromo-2-[2-(imidazo[1,2-a]piridin-2-il)etil]-ftalazin-1(2H)-ona. Rendimiento: 35,1%. LC-MS: *m/e* = 369,1 $(M+H)^+$

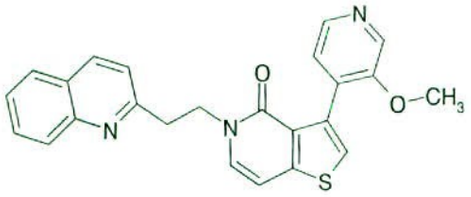
EJEMPLO 201: 2-[2-(Imidazo[1,2-a]piridin-2-il)etil]-4-(morfolin-4-il)ftalazin-1(2H)-ona

El compuesto del título se preparó de manera análoga al método descrito en el Ejemplo 198 pero usando 4-bromo-2-[2-(imidazo[1,2-a]piridin-2-il)etil]-ftalazin-1(2H)-ona. Rendimiento: 48,2%. LC-MS: *m/e* = 376,2 $(M+H)^+$



II.5 Preparación de compuestos de la fórmula I en donde A es A^1, X^1 es CH, R^1 es Y^1-Cyc^1 y X^3 es S

EJEMPLO 202: 3-(3-Metoxipiridin-4-il)-5-[2-(quinolin-2-il)etil]tieno[3,2-c]piridin-4(5H)-ona



202.1 ácido (E)-3-(4-Bromotiofen-2-il)acrílico

Se agregó piperidina (1,036 mL, 10,47 mmol) a una mezcla de 4-bromotiofen-2-carbaldehído (20 g, 105 mmol) y ácido malónico (13,07 g, 126 mmol) a 80°C bajo una atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se agitó durante 2 h a 100°C. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se extrajo con EA/agua. La fase orgánica se lavó con NaOH 2N. La fase acuosa se acidificó y un precipitado se formó. El sólido se agitó en una mezcla de DCM y diisopropiléter (1:1). El sólido se retiró por succión y se secó bajo presión reducida para dar un sólido color beige intenso (12,3 g, 50,4%).

202.2 azida de (E)-3-(4-Bromotiofen-2-il)acriloilo

A una solución de ácido (E)-3-(4-bromotiofen-2-il)acrílico (9,30 g, 39,9 mmol) en acetona (100 mL), se agregó trietilamina (4,24 g, 41,9 mmol) bajo una atmósfera de nitrógeno. a 0°C, se agregó cloroformiato de isobutilo (5,72 g, 41,9 mmol) lentamente y luego, la mezcla se agitó durante 1 h. Se agregaron 4,67 g (71,8 mmol) de azida de sodio disuelta en 10 mL de agua lentamente a 0°C, la mezcla se agitó a 0°C durante otra hora y luego se calentó hasta temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se extrajo con EA/agua. La fase orgánica se lavó solución acuosa de $NaHCO_3$ y luego con salmuera. La fase orgánica se secó sobre $MgSO_4$, se concentró hasta secar y el residuo se purificó mediante trituración con diisopropiléter para dar un sólido color beige intenso (9,00 g, 34,9 mmol). Rendimiento: 87%.

202.3 3-Bromotieno[3,2-c]piridin-4(5H)-ona

Se calentaron 100 mL de difeniléter a 210°C y luego se agregó una solución de azida de (E)-3-(4-bromotiofen-2-il)acriloilo (9,95 g, 38,6 mmol) en 50 mL de difeniléter bajo nitrógeno. La mezcla de reacción se mantuvo a esta temperatura durante 15 min. Luego de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se diluyó con 100 mL de ciclohexano. El precipitado se retiró por succión y se secó al vacío para dar 6,6 g (rendimiento: 74,4%) del compuesto del título como un sólido color marrón.

202.4 3-Bromo-5-[2-(quinolin-2-il)etil]tieno[3,2-c]piridin-4(5H)-ona

El compuesto del título se preparó de manera análoga al método descrito en el Ejemplo 192.3 pero usando 3-bromotieno[3,2-c]piridin-4(5H)-ona. Rendimiento: 26,6%. Como subproducto, se obtuvo 3-bromo-4-(2-quinolin-2-il)etoxi)tieno[3,2-c]piridina (rendimiento: 23,3%). Usando un sistema de cromatografía Companion® (fase normal,

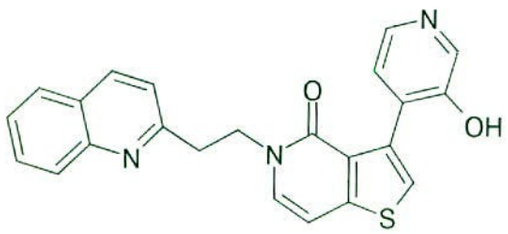
eluyente ciclohexano/acetato de etilo), se obtuvo el compuesto del título como un sólido color beige intenso.

202.5 3-(3-Metoxipiridin-4-il)-5-[2-(quinolin-2-il)etil]tieno[3,2-c]piridin-4(5H)-ona

Un tubo de ensayos se cargó con una solución de 3-bromo-5-[2-(quinolin-2-il)etil]tieno[3,2-c]piridin-4(5H)-ona (100 mg, 0,260 mmol) en 1,5 mL de etanol y 1,5 mL de tolueno bajo argón. A esta suspensión, se agregó ácido 3-metoxipiridin-4-ilborónico (39,7 mg, 0,260 mmol) y una solución de Na_2CO_3 2M (41,3 mg, 0,389 mmol). Luego, se agregó tetrakis(trifenilfosfin)paladio (30,0 mg, 0,026 mmol). La mezcla de reacción se calentó en un microondas Biotage a aproximadamente 130 °C durante aproximadamente 30 min. La reacción se monitoreó mediante TLC (DCM/metanol = 9:1). Una vez completa la reacción, se agregó EA y luego se agregó HCl 1 N. La mezcla se extrajo dos veces con EtOAc. La fase orgánica se basificó con $NaHCO_3$ y se extrajo con salmuera. Las fases orgánicas se secaron sobre $MgSO_4$, se filtró, y se concentró bajo presión reducida. El producto crudo se disolvió en isopropanol. Se agregó isopropanol que contenía HCl. El precipitado se retiró por succión y se recristalizó desde acetato de etilo caliente para dar un sólido blanco (32 mg, 29,8%).

LC-MS: *m/e* = 414,1 $(M+H)^+$

EJEMPLO 203: clorhidrato de 3-(3-Hidroxipiridin-4-il)-5-[2-(quinolin-2-il)etil]tieno[3,2-c]piridin-4(5H)-ona



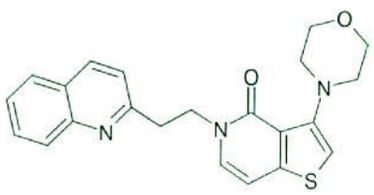
A 3-(3-metoxipiridin-4-il)-5-[2-(quinolin-2-il)etil]tieno[3,2-c]piridin-4(5H)-ona (50,0 mg, 0,121 mmol) en DCM (20 mL) se agregó BBr_3 en DCM 1M (0,363 mmol, 91 mg). La mezcla de reacción se agitó durante 2 h bajo nitrógeno. La mezcla de reacción se volcó sobre agua y se basificó con NaOH 1N, se extrajo con DCM y se secó. La fase orgánica se concentró hasta secar y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna (fase normal) sobre sílice usando DCM/metanol para dar el compuesto del título (13 mg, 0,030 mmol).

LC-MS: *m/e* = 400,1 $(M+H)^+$

Los compuestos de los Ejemplos 204 a 210 se prepararon de manera análoga al método que se ha descrito.

EJ.	Nombre	LC-MS: m/ e $(M+H)^+$
204	clorhidrato de 3-(1-Metil-1H-pirazol-5-il)-5-[2-(quinolin-2-il)etil]tieno[3,2-c]piridin-4(5)H-ona	387,1
205	clorhidrato de 3-(Piridin-4-il)-5-[2-(quinolin-2-il)etil]tieno[3,2-c]piridin-4(5H)-ona	384,1
206	3-(Pirimidin-5-il)-5-(2-quinolin-2-il)etil)tieno[3,2-c]piridin-4(5H)-ona	385,1
207	3-(2-Oxoindolin-6-il)-5-[2-(quinolin-2-il)etil]tieno[3,2-c]piridin-4(5H)-ona	438,1
208	clorhidrato de 3-(3-Hidroxifenil)-5-[2-(quinolin-2-il)etil]tieno[3,2-c]piridin-4(5H)-ona	399,1
209	clorhidrato de 5-[2-(5-Etilpiridin-2-il)etil]-3-(piridin-4-il)tieno[3,2-c]piridin-4(5H)-ona	362,1
210	clorhidrato de 5-[2-(Imidazo[1,2-a]piridin-2-il)etil]-3-(piridin-4-il)tieno[3,2-c]piridin-4(5H)-ona	373,1

EJEMPLO 211: clorhidrato de 3-(Morfolin-4-il)-5-[2-(quinolin-2-il)etil]tieno[3,2-c]piridin-4(5H)-ona



211.1 3-Morfolinotieno[3,2-c]piridin-4(5H)-ona

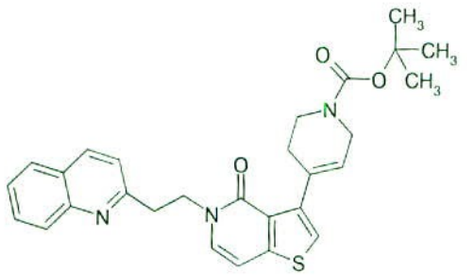
Se agitó 3-bromotieno[3,2-c]piridin-4(5H)-ona del Ejemplo 202.3 (411 mg, 1,786 mmol) y morfolina 81501 mg, 17,23 mmol) en un microondas durante 3 h a 220°C. La mezcla se volcó sobre agua y se extrajo con DCM. La fase orgánica se concentró y el residuo se recristalizó a partir de EA para dar 180 mg (rendimiento: 42,6%) del compuesto del título.

211.2clorhidrato de 3-(Morfolin-4-il)-5-[2-(quinolin-2-il)etil]tieno[3,2-c]piridin-4(5H)-ona

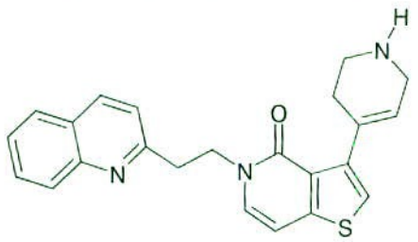
El compuesto del título se preparó de manera análoga al método descrito en el Ejemplo 1.6 pero usando THF como solvente. Rendimiento: 20,5%. LC-MS: *m/e* = 392,1 $(M+H)^+$

EJEMPLO 212: 4-(4-oxo-5-(2-quinolin-2-il)etil)-4,5-dihidrotieno[3,2-c]piridin-3-il)-5,6-dihidropiridin-1(2H)carboxilato de tert-butilo

El compuesto del título se preparó de manera análoga al método descrito en el Ejemplo 202.5.



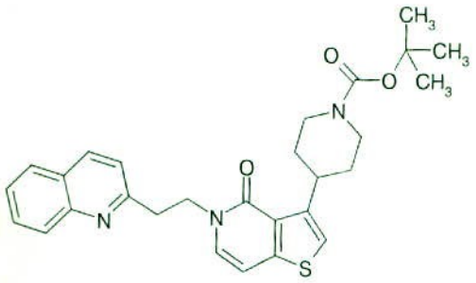
EJEMPLO 213: clorhidrato de 5-(2-(Quinolin-2-il)etil)-3-(1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)tieno[3,2-c]piridin-4(5H)-ona



Se agitó 4-(4-oxo-5-(2-quinolin-2-il)etil)-4,5-dihidrotieno[3,2-c]piridin-3-il)-5,6-dihidropiridin-1(2H)carboxilato de tert-butilo del Ejemplo 212 (120 mg, 0,246 mmol) en 1 mL de HCl que contenía isopropanol bajo nitrógeno durante 12 h a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se extrajo con DCM, la fase acuosa se basificó con NaOH 1N y se extrajo con DCM. La fase orgánica se secó, se concentró y el residuo se recristalizó a partir de HCl-isopropanol para dar el compuesto del título como la sal clorhidrato como un sólido amarillo (90 mg, 86%).

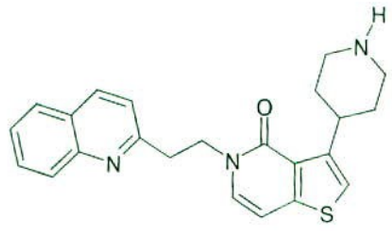
LC-MS: *m/e* = 388,1 $(M+H)^+$

EJEMPLO 214: 4-(4-oxo-5-(2-quinolin-2-il)etil)-4,5-dihidrotieno[3,2-c]piridin-3-il)-piperidin-1 carboxilato de tert-butilo



El compuesto del título se preparó de manera análoga al método descrito en el Ejemplo 202.5

EJEMPLO 215: trifluoroacetato de 3-(Piperidin-4-il)-5-[2-(quinolin-2-il)etil]tieno[3,2-c]piridin-4(5H)-ona



Ruta a)

Bajo nitrógeno, se hidrogenó clorhidrato de 5-(2-(quinolin-2-il)etil)-3-(1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)tieno[3,2-c]piridin-4(5H)-ona del Ejemplo 213 (80 mg, 0,189 mmol) en metanol (15 mL) a temperatura ambiente durante 12 h. El compuesto del título se obtuvo como la sal 2,2,2-trifluoroacetato como un sólido color beige intenso (4,1 mg, 4,32%) .

LC-MS: *m/e* = 390,2 $(M+H)^+$

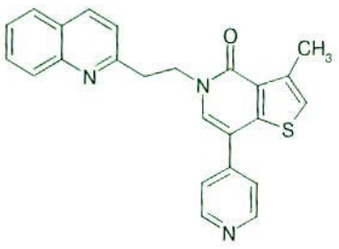
Ruta b)

El compuesto del título se preparó de manera análoga al método descrito en el Ejemplo 213 comenzando con 4-(4-oxo-5-(2-quinolin-2-il)etil)-4,5-dihidrotieno[3,2-c]piridin-3-il)-piperidin-1 carboxilato de tert-butilo del Ejemplo 214.

LC-MS: *m/e* = 390,2 $(M+H)^+$

II.6 Preparación de compuestos de la fórmula I en donde A es A^1, X^1 es CH, R^7 es Y^2-Cyc^2 y X^3 es S

EJEMPLO 216: 3-Metil-7-(piridin-4-il)-5-(2-(quinolin-2-il)etil)tieno[3,2-c]piridin-4(5H)-ona



216.1 7-iodo-3-metil-5-(2-quinolin-2-il)etil)tieno[3,2-c]piridin-4(5)H-ona

A una mezcla de trifenilfosfina (901 mg, 3,44 mmol) y DIAD (1,2 mL, 6,01 mmol) en THF (10 mL), se agregó 7-iodo-3-metil-tieno[3,2-c]piridin-4(5)H-ona (500 mg, 1,72 mmol) y luego se agregó 2-(quinolin-2-il)etanol del Ejemplo a1 (327 mg, 1,89 mmol) a 15°C bajo nitrógeno. La mezcla se agitó durante la noche a temperatura ambiente. La mezcla se extrajo con EtOAc/H_2O, las fases en EtOAc se lavaron con HCl 1N y luego se descartó. La fase acuosa se neutralizó con $NaHCO_3$ acuoso y se extrajo con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secó sobre $MgSO_4$, se filtró, y se concentró bajo presión reducida. El producto del título crudo se recristalizó a partir de acetato de etilo para dar el compuesto del título como un sólido color beige intenso (rendimiento: 14,35%). LC-MS: *m/e* = 447,0 $(M+H)^+$; R_t: 2,11 min.

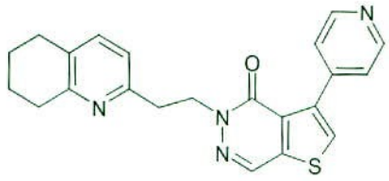
216.2 3-Metil-7-(piridin-4-il)-5-(2-(quinolin-2-il)etil)tieno[3,2-c]piridin-4(5H)-ona

El compuesto del título se preparó de manera análoga al método descrito en el Ejemplo 165.2 pero usando 7-iodo-3-metil-5-(2-quinolin-2-il)etil)tieno[3,2-c]piridin-4(5)H-ona (0,22 mmol) y ácido piridin-4-ilborónico (0,22 mmol). El compuesto del título se obtuvo como un sólido blanco (rendimiento: 22,9%).

LC-MS: *m/e* = 398,1 $(M+H)^+$

II.7 Preparación de compuestos de la fórmula I en donde A es A^1, X^1 es N, R^1 es Y^1-Cyc^1

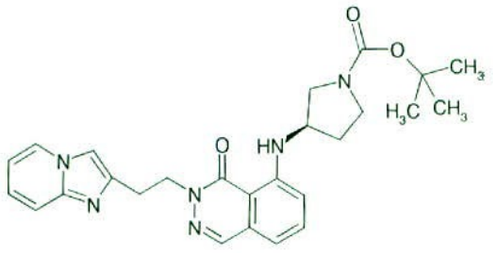
EJEMPLO 217: clorhidrato de 3-(Piridin-4-il)-5-[2-(5,6,7,8-tetrahidroquinolin-2-il)etil]tieno[2,3-d]piridazin-4(5H)-ona



El compuesto del título se preparó de manera análoga al método descrito en el Ejemplo 1.6 pero comenzando con 3-(piridin-4-il)tieno[2,3-d]piridazin-4(5H)-ona (obtenida por acoplamiento de Suzuki de 3-bromo-5H-tieno[2,3-d]piridazin-4-ona del Ejemplo 3.3 y ácido piridin-4-ilborónico como se describe precedentemente) y 2-(5,6,7,8-tetrahidroquinolin-2-il)etanol del Ejemplo a6). El compuesto del título se obtuvo como un sólido blanco.

LC-MS: *m/e* = 389,1 $(M+H)^+$

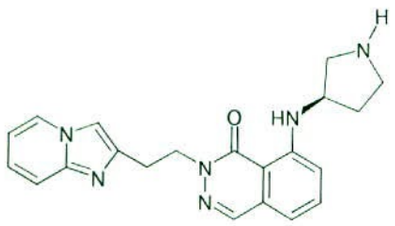
EJEMPLO 218: (R)- 3-(3-(2-(imidazo[1,2-a]piridin-2-il)etil)-4-oxo-3,4-dihidroftalazin-5-ilamino)pirrolidin-1-carboxilato de tert-butilo



Un tubo de ensayos se cargó con 8-cloro-2-(2-(imidazo[1,2-a]piridin-2-il)etil)ftalazin-1(2H)-ona (155 mg, 0,48 mmol), BINAP (17,83 mg, 0,029 mmol), tris(dibencilidenacetona)dipaladio(0) (8,74 mg, 9,55 µmol) y carbonato de cesio (311 mg, 0,955 mmol) en 1591 µl de tolueno. La mezcla se agitó durante 1 h bajo argón. A esta mezcla, se agregó (R)- 3-aminopirrolidin-1-carboxilato de tert-butilo (89 mg, 0,477 mmol). La mezcla de reacción se calentó en un microondas a 105 °C durante 20 h. Una vez completa la reacción, la mezcla de reacción se extrajo con agua y DCM. Las fases

orgánicas se lavaron con agua, se secó sobre $MgSO_4$, se filtró, y se concentró bajo presión reducida. El producto crudo se purificó mediante cromatografía en columna usando un sistema Companion® en fase normal (4 g Gold, gradiente de elución: DCM a 10% metanol). Rendimiento: 24,73%. LC-MS: *m/e* = 475,2 $(M+H)^+$.

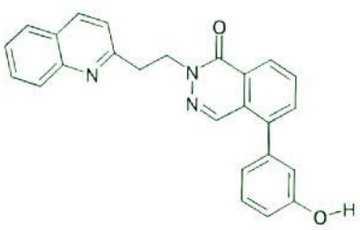
EJEMPLO 219: diclorhidrato de 2-[2-(Imidazo[1,2-a]piridin-2-il)etil]-8-[(3R)-pirrolidin-3-ilamino]ftalazin-1(2H)-ona



Una solución de (R)- 3-(3-(2-(imidazo[1,2-a]piridin-2-il)etil)-4-oxo-3,4-dihidroftalazin-5-ilamino)pirrolidin-1-carboxilato de tert-butilo del Ejemplo 218 (52 mg, 0,110 mmol) en 20 mL de DCM se mezcló con 1 mL de HCl que contenía isopropanol y la mezcla de reacción se agitó bajo nitrógeno durante 12 h a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se mezcló con diisopropiléter y el sobrenadante se descartó. Luego, el residuo se disolvió en isopropanol y se agregó diisopropiléter. El sobrenadante se descartó. El precipitado se secó para dar 24 mg de una sal color amarilo como una espuma sólida. LC-MS: *m/e* = 357,2 $(M+H)^+$

II.8 Preparación de compuestos de la fórmula I en donde A es A^1, X^1 es N, X^3 es $-C(R^9)=C(R^8)-$ donde R^9 es Y^3-Cyc^3

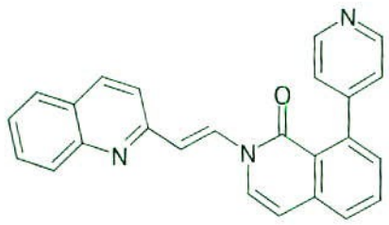
EJEMPLO 220: 5-(3-hidroxifenil)-2-[2-(quinolin-2-il)etil]ftalazin-1(2H)-ona



El compuesto del título se preparó de manera análoga al método descrito en el Ejemplo 192.

II.9 Preparación de compuestos de la fórmula I en donde A es A^3, X^1 es CH y R^1 es Y^1-Cyc^1

EJEMPLO 221: (E)-8-(Piridin-4-il)-2-(2-(quinolin-2-il)vinil)isoquinolin-1(2H)-ona



221.1 8-(Piridin-4-il)isoquinolin-1(2H)-ona

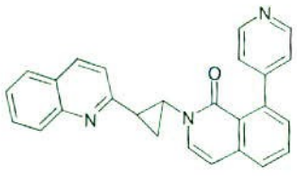
Un tubo de ensayos se cargó con 8-bromoisoquinolin-1(2H)-ona (1 g, 4,46 mmol) y una mezcla de 3 mL de etanol y 3 mL de tolueno bajo argón. A esto, se agregó una solución acuosa de bicarbonato de sodio (2 M, 710 mg, 3,35 mL, 6,69 mmol) y luego ácido piridin-4-ilborónico (549 mg, 4,46 mmol). Luego, se agregó tetrakis-(trifenilfosfin)paladio (516 mg, 4,46 mmol). La mezcla de reacción se calentó en un microondas Biotage a 130 °C durante 30 min. La reacción se monitoreó mediante TLC (DCM/metanol = 9:1). Una vez completa la reacción, la mezcla de reacción se mezcló con agua y diclorometano. El sólido se retiró por succión. La fase orgánica se lavó con una solución acuosa de $NaHCO_3$, salmuera, se secó ($MgSO_4$) y se evaporó. El residuo se colocó con EA y el precipitado se retiró por succión. El producto crudo se purificó mediante cromatografía (Campanion en fase normal, gradiente de elución 3-10% DCM en metanol) para dar 465 mg (46,9%) del compuesto del título.

221.2 (E)-8-(piridin-4-il)-2-(2-(quinolin-2-il)vinil)isoquinolin-1(2H)-ona

Se disolvió 8-(Piridin-4-il)isoquinolin-1(2H)-ona (40 mg, 0,180 mmol) y (E)-2-(2-bromovinil)quinolina (50,6 mg, 0,216 mmol) en 2 mL de DMF bajo argón. La mezcla de reacción se agitó durante 10 h a 115°C. Luego, se agregaron agua y EA. La fase orgánica se lavó con agua y salmuera, se secó ($MgSO_4$) y se concentró. El producto crudo se purificó mediante cromatografía (CombiFlash, fase normal, gradiente de elución 3-5% DCM en metanol) para dar el compuesto del título como un sólido amarillo (27 mg, 40,0%). LCMS: 376,1; Rt = 1,497.

II.10 Preparación de compuestos de la fórmula I en donde A es A^4, X^1 es CH y R^1 es Y^1-Cyc^1

EJEMPLO 222: anti (rac) 8-(Piridin-4-il)-2-(2-(quinolin-2-il)ciclopropil)isoquinolin-1(2H)-ona



Se disolvió 8-(piridin-4-il)isoquinolin-1(2H)-ona (200 mg, 0,900 mmol) y syn-2-(2-bromociclopropil)quinolina (223 mg, 0,900 mmol) del Ejemplo c1) en 10 mL de DMF bajo

argón. La mezcla de reacción se agitó durante 1 h a 115°C. Luego, se agregó una solución acuosa de cloruro de sodio y DCM. Las fases se separaron. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó ($MgSO_4$) y se evaporó. El producto crudo se colocó en una pequeña cantidad de EA. El precipitado formado se retiró por succión y se secó para dar anti (rac) 8-(piridin-4-il)-2-(2-(quinolin-2-il)ciclopropil)isoquinolin-1(2H)-ona como un sólido color beige intenso (248 mg, 70,8%). LCMS: 390,2.

Separación de anti (rac) 8-(piridin-4-il)-2-(2-(quinolin-2-il)ciclopropil)isoquinolin-1(2H)-ona

Se separaron 230 mg (0,591 mmol) de anti (rac) 8-(piridin-4-il)-2-(2-(quinolin-2-il)ciclopropil)isoquinolin-1(2H)-ona disueltos en 60 µl de ácido trifluoroacético mediante cromatografía (cromatografía quiral, Chiralpack AD-H, n-heptano/EtOH) para dar 76 mg (33,0%) del compuesto 222a con rotación positiva y 62 mg (27%) de compuesto 222b con rotación negativa.

Compuesto 222a: (+) 8-(piridin-4-il)-2-(2-(quinolin-2-il)ciclopropil)isoquinolin-1(2H)-ona

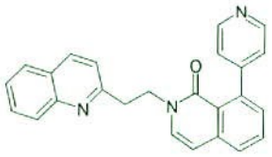
[α] = + 87,8° (metanol, 1 mg/mL); sólido amarillo.

Compuesto 222b: (-) 8-(piridin-4-il)-2-(2-(quinolin-2-il)ciclopropil)isoquinolin-1(2H)-ona

[α] = - 98,3° (metanol, 1 mg/mL); sólido amarillo intenso.

II.11 Preparación de compuestos de la fórmula I en donde A es A^1, X^1 es CH y R^1 es Y^1-Cyc^1

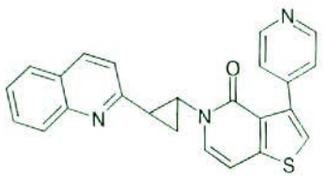
EJEMPLO 223: 8-(Piridin-4-il)-2-(2-quinolin-2-il-etil)isoquinolin-1(2H)-ona



Un recipiente se cargó con 8-(piridin-4-il)isoquinolin-1(2H)-ona (0,113 mmol, 50 mg) en NH_3/etanol (2 mol/L) (15 mL, 30,0 mmol). Luego, se agregó níquel Raney en agua (5 gotas). A temperatura ambiente, se activó el flujo de hidrógeno. La reacción dehidrogenación se detuvo después de 4 días. Bajo nitrógeno, la mezcla de reacción se filtró sobre Celite y se evaporó para dar 52 mg (80% de rendimiento) del producto del título crudo como un aceite sólido amarillo. El producto crudo se purificó mediante cromatografía Combi-flash (gradiente de elución usando metanol/DCM hasta una concentración de 10%). LC-MS: 378,2.

II.12 Preparación de compuestos de la fórmula I en donde A es A^4, X^1 es CH y R^1 es Y^1-Cyc^1

EJEMPLO 224: anti (rac) 3-(Piridin-4-il)-5-(2-(quinolin-2-il)ciclopropil)tieno[3,2-c]piridin-4(5H)-ona



224.1 3-(Piridin-4-il)tieno[3,2-c]piridin-4(5H)-ona

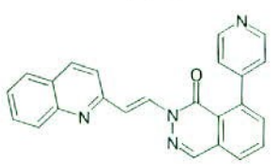
Se suspendió 3-bromotieno[3,2-c]piridin-4(5H)-ona (1000 mg, 4,35 mmol) del Ejemplo 202.3 en 2 mL de tolueno y 2 mL de etanol bajo argón. Luego, se agregó una solución acuosa de carbonato de sodio (691 mg, 6,52 mmol, 2 M). A la suspensión, se agregó ácido piridin-4-borónico (534 mg, 4,35 mmol) y luego tetrakis(trifenilfosfin)paladio(0) (502 mg, 0,435 mmol). La mezcla de reacción se calentó en un microondas Biotage a 130 °C durante 30 min. Se agregaron agua y EA. El precipitado formado se recogió para dar 480 mg del compuesto del título. El material filtrado se acidificó con HCl 2 M y se extrajo con EA (dos veces). La fase acuosa se basificó y se extrajo tres veces con EA. Las fases orgánicas se combinaron, se lavó con HCl, se secó ($MgSO_4$) y se evaporó para dar otros 43 mg del compuesto del título. Rendimiento total: 523 mg (52,4%). LCMS: 229,1 $[M+H]^+$; R_t: 0,427.

224.2 anti (rac) 3-(Piridin-4-il)-5-(2-(quinolin-2-il)ciclopropil)tieno[3,2-c]piridin-4(5H)-ona

El compuesto del título se preparó de manera análoga al método descrito en el Ejemplo 222. Rendimiento: 57,7%, LC-MS: 396,1.

II.13 Preparación de compuestos de la fórmula I en donde A es A^3, X^1 es N y R^1 es Y^1-Cyc^1

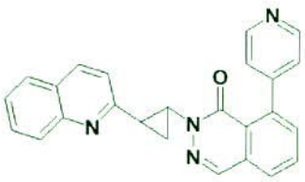
EJEMPLO 225: (E)-8-Piridin-4-il-2-((2-quinolin-2-il-vinil)-2H-ftalazin-1-ona



El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento general que se ha descrito pero comenzando con 8-piridin-4-il-2H-ftalazin-1-ona. Rendimiento: 5%. LC-MS: 377,1

II.14 Preparación de compuestos de la fórmula I en donde A es A^4, X^1 es N y R^1 es Y^1-Cyc^1

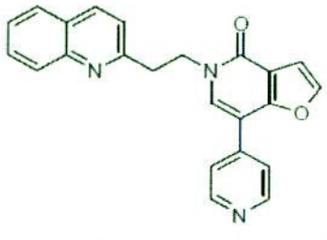
EJEMPLO 226: 2,2,2,-trifluoroacetato de anti (rac) 8-Piridin-4-il-2-(2-quinolin-2-il-ciclopropil)-2H-ftalazin-1-ona



Bajo argón, un recipiente se cargó con (E)-8-(piridin-4-il)-2-(2-(quinolin-2-il)vinil)ftalazin-1(2H)-ona (85 mg, 0,226 mmol) en dicloroetano completamente seco, (2,823 mL) a 0°C. Luego, se agregó dietilzinc (1mol/L en hexano) (1,129 mL, 1,129 mmol) durante 5min a entre -3 y 0°C. La mezcla de reacción se agitó durante 10 min a 0°C. Se agregó diiodometano (0,182 mL, 2,258 mmol) a 0°C durante 2 min. La mezcla de reacción se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante la noche a temperatura ambiente. Luego, se agregó otra porción de dietilzinc (1mol/L en hexano) (1,129 mL, 1,129 mmol) a 0°C seguida por otra porción de diidometano (0,182 mL, 2,259 mmol), y la mezcla de reacción se calentó a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó durante otros 3 días a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se volcó sobre una solución acuosa helada de $NaHCO_3$ (5%). La mezcla de reacción se extrajo con DCM (3 veces). La fase orgánica se lavó con salmuera, agua, se secó sobre sulfato de sodio y se evaporó. La purificación mediante HPLC preparativa dio 7,1 mg (6,23% de rendimiento) del compuesto del título. LC-MS: 391,1.

II.15 Preparación de compuestos de la fórmula I en donde A es A^1, X^1 es CH, R^7 es Y^2-Cyc^2 y X^3 es O

EJEMPLO 227: 7-(Piridin-4-il)-5-[2-(quinolin-2-il)etil]furo[3,2-c]piridin-4(5H)-ona



227.1 7-Bromo-5-(2-(quinolin-2-il)etil)furo[3,2-c]piridin-4(5H)-ona

Se agregó DIAD (4,91 mmol, 992 mg) por goteo a PPh_3 (753 mg, 2,80 mmol) en 20 mL de THF. La mezcla se agitó durante 30 min. Luego se agregó 7-bromofuro[3,2-c]piridin-4(5H)-ona (300 mg, 1,402 mmol) y luego se agregó 2-(quinolin-2-il)etanol (243 mg, 1,402 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante la noche a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se extrajo con agua/ acetato de etilo. La fase orgánica se extrajo con HCl 1N. La fase acuosa ácida se basificó con NaOH 1N y se extrajo con DCM. La fase orgánica se extrajo con agua, se secó sobre $MgSO_4$, se filtró, se concentró y se purificó mediante cromatografía para dar el compuesto del título como un sólido

blanco (119 mg, 23%).

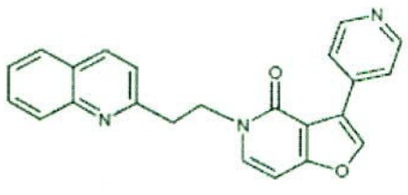
227.2 7-(Piridin-4-il)-5-[2-(quinolin-2-il)etil]furo[3,2-c]piridin-4(5H)-ona

El compuesto del título se preparó de manera análoga al método descrito en el ejemplo 165,2 pero usando 7-bromo-5-(2-(quinolin-2-il)etil)furo[3,2-c]piridin-4(5H)-ona (61,7 mg, 0,167 mmol) y ácido piridin-4-ilborónico (22,82 mg, 0,167 mmol mmol). Se obtuvo el compuesto del título como un sólido amarillento (rendimiento: 22 mg, 35,8,9%).

LC-MS: *m/e* = 368,1 $(M+H)^+$

II.16 Preparación de compuestos de la fórmula I en donde A es A^1, X^1 es CH, R^1 es Y^1-Cyc^1 y X^3 es O

EJEMPLO 228: clorhidrato de 3-(Piridin-4-il)-5-(2-(quinolin-2-il)etil)furo[3,2-c]piridin-4(5H)-ona



228.1 cloruro de (E)-3-(4-Bromofuran-2-il)acriloilo

A una solución de ácido (E)-3-(4-bromofuran-2-il)acrílico (3,8 g, 17,51 mmol) en 35 mL de triclorometano se agregó una solución de 2,6 mL de cloruro de tionilo en 200 µL de DMF. La mezcla de reacción se sometió a reflujo durante 1 h y luego de enfriar a temperatura ambiente se concentró para dar 4 g (97% de rendimiento) del compuesto del título como un aceite color marrón claro.

228.2 azida de (E)-3-(4-Bromofuran-2-il)acriloilo

Una solución de cloruro de (E)-3-(4-bromofuran-2-il)acriloilo (4,0 g, 16,99 mmol) en 10 mL de 1,4-dioxano se agregó a una solución de azida de sodio (2,21 g, 34,0 mmol) en 10 mL de agua y 10 mL de 1,4-dioxano. La mezcla de reacción se agitó durante 2,5 h a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se mezcló con acetato de etilo y agua. Se separaron las fases y la fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (dos veces). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secó, se filtró y se concentró para dar 4 g del compuesto del título (rendimiento: 97%).

228.3 3-Bromofuro[3,2-c]piridin-4(5H)-ona

Una solución de azida de (E)-3-(4-bromofuran-2-il)acriloilo (4 g, 16,53 mmol) en 20 mL de difeniléter se agregó lentamente a 80 mL de difeniléter a 230°C. La mezcla se agitó durante otros 15 min. La mezcla de reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente. Se agregaron 100 mL de ciclohexano y la mezcla de reacción se agitó durante la noche. Se formó un precipitado, se retiró por filtración y se suspendió en 50 mL de ciclohexano. La

mezcla se agitó durante 1 h a temperatura ambiente. El precipitado se retiró por filtración para dar 2,76 g (78%) del compuesto del título como un sólido color parduzco.

LC-MS: m/e 215,9 $(M+H)^+$

228.4 3-(Piridin-4-il)furo[3,2-c]piridin-4(5H)-ona

Un tubo de ensayos se cargó con 3-bromofuro[3,2-c]piridin-4(5H)-ona (1000 mg, 4,67 mmol) y una mezcla de 1 mL de etanol y 1 mL de tolueno bajo argón. A esta mezcla, se agregaron ácido piridin-4-ilborónico (574 mg, 4,67 mmol) y una solución de Na_2CO_3 2 M (743 mg, 7,01 mmol) y luego se agregó tetrakis(trifenilfosfin)paladio (540 mg, 0,467 mmol). La mezcla de reacción se calentó en un microondas Cem a aproximadamente 130 °C durante aproximadamente 30 min. Una vez completa la reacción, se agregó EA y luego se agregó HCl 2 N. La mezcla se extrajo dos veces con EtOAc. La capa acuosa se extrajo tres veces con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secó sobre $MgSO_4$, se filtró, y se concentró bajo presión reducida. El producto crudo se purificó mediante cromatografía para dar el compuesto del título como un sólido color amarillo oscuro (430 mg, 43,4%).

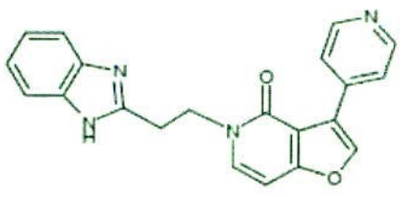
228.5 3-(Piridin-4-il)-5-(2-(quinolin-2-il)etil)furo[3,2-c]piridin-4(5H)-ona

A una solución de trifenilfosfina (247 mg, 0,942 mmol) en THF (10 mL), se agregó DIAD (0,321 mL, 1,65 mmol). La mezcla se enfrió a 15°C. Se agregaron 3-(piridin-4-il)furo[3,2-c]piridin-4(5H)-ona (100 mg, 0,471 mmol) y 2-(quinolin-2-il)etanol del ejemplo a1. Luego de agitar durante la noche a temperatura ambiente, se agregaron EA y HCl 2M. Las fases se separaron y se extrajo con EA. La fase orgánica se lavó con agua. La fase acuosa ácida se basificó con NaOH 2M y se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secó sobre $MgSO_4$, se filtró, y se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía para dar 69 mg del compuesto del título (36,3%) como la sal clorhidrato, como un sólido color amarillo oscuro.

LC-MS: m/e 368,1 $(M+H)^+$

Los compuestos de los ejemplos 229 a 231 se prepararon de manera análoga al método descrito en el ejemplo 228.

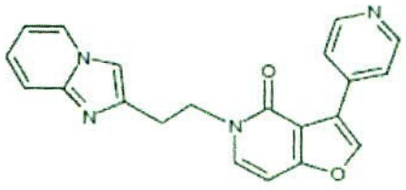
EJEMPLO 229: clorhidrato de 5-(2-(1H-Benzo[d]imidazol-2-il)etil)-3-(piridin-4-il)furo[3,2-c]piridin-4(5H)-ona



Se obtuvo el compuesto del título como un sólido gris (Rendimiento: 3,46%).

LC-MS: m/e 357,1 $(M+H)^+$

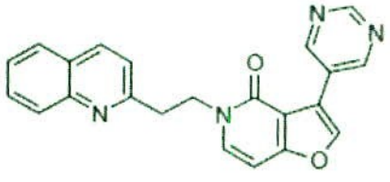
EJEMPLO 230: clorhidrato de 5-(2-(Imidazo[1,2-a]piridin-2-il)etil)-3-(piridin-4-il)furo[3,2-c]piridin-4(5H)-ona



Se obtuvo el compuesto del título como un sólido gris (Rendimiento: 30,3%)

LC-MS: m/e 357,1 $(M+H)^+$

EJEMPLO 231: 3-(Pirimidin-5-il)-5-(2-(quinolin-2-il)etil)furo[3,2-c]piridin-4(5H)-ona

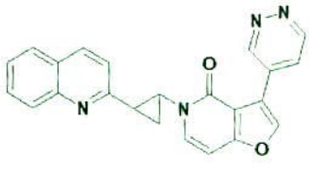


Se obtuvo el compuesto del título como un sólido color amarillo intenso (Rendimiento: 28,1,3%)

LC-MS: m/e 369,1 $(M+H)^+$

II.17 Preparación de compuestos de la fórmula I en donde A es A^4, X^1 es CH, R^1 es Y^1-Cyc^1 y X^3 es O

EJEMPLO 232: anti 3-(Piridazin-4-il)-5-(2-(quinolin-2-il)ciclopropil)furo[3,2-c]piridin-4(5H)-ona



232.1 anti 3-Bromo-5-(2-(quinolin-2-il)ciclopropil)furo[3,2-c]piridin-4(5H)-ona

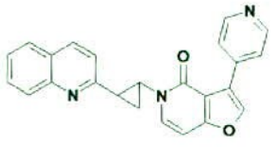
Un tubo de ensayos para microondas se cargó con 3-bromofuro[3,2-c]piridin-4(5H)-ona (300 mg, 1,402 mmol) del Ejemplo 228.3, syn 2-(2-bromociclopropil)quinolina (348 mg, 1,402 mmol) del Ejemplo c1), carbonato de cesio (913 mg, 2,80 mmol) y 5 mL de DMF. La mezcla de reacción se agitó durante 1,5 h a 110°C. Se agregaron EA y agua. Las fases se separaron. La fase acuosa se lavó con EA (dos veces). Las fases orgánicas se lavaron con salmuera, se secó sobre $MgSO_4$, se filtró, y se concentró bajo presión reducida. El producto crudo se purificó mediante cromatografía para dar 450 mg (84%) del compuesto del título como un sólido amarillo parduzco claro

232.2 anti 3-(piridazin-4-il)-5-(2-(quinolin-2-il)ciclopropil)furo[3,2-c]piridin-4(5H)-ona

El compuesto del Ejemplo 232.1 se suspendió en 1 mL de tolueno y 1 mL de metanol bajo argón. Luego, se agregó una solución acuosa de carbonato de sodio (41,7 mg, 0,39 mmol, 2 M). A la suspensión, se agregaron 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridazina (54 mg, 0,26 mmol) y luego tetrakis(trifenilfosfin)paladio(0) (30,3 mg, 0,026 mmol). La mezcla de reacción se calentó en un microondas Biotage a 130 °C durante 30 min. Se agregaron agua y EA. La fase acuosa se extrajo dos veces con EA. Las fases orgánicas se combinaron, se lavó con HCl, se secó ($MgSO_4$) y se evaporó. El residuo se purificó mediante cromatografía para dar 15,5 mg (rendimiento: 15,53%) del compuesto del título como un sólido color parduzco claro.

LC-MS: m/e 380,8 $(M+H)^+$

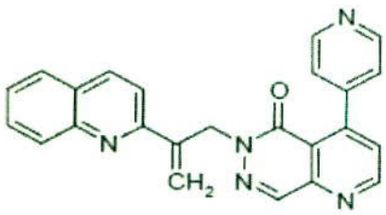
EJEMPLO 233: anti 3-(piridin-4-il)-5-(2-(quinolin-2-il)ciclopropil)furo[3,2-c]piridin-4(5H)-ona



El compuesto del título se preparó de acuerdo con el método descrito para el ejemplo 232.2. Se obtuvo el compuesto del título como un sólido amarillo. LC-MS: m/e 379,9 $(M+H)^+$

II.18 Preparación de compuestos de la fórmula I en donde A es A^5, X^1 es N, R^1 es Y^1-Cyc^1 y X^3 es $N=C(R^8)$

EJEMPLO 234: 4-(Piridin-4-il)-6-(2-(quinolin-2-il)alil)pirido[2,3-d]piridazin-5(6H)-ona



234.1 (E)- 2-((2-acetilhidrazono)metil)-4-cloronicotinato de etilo

A 2,1 g (9,83 mmol) de 4-cloro-2-formilnicotinato de etilo en 60 mL de etanol se agregó 0,874 g (11,80 mmol) de acetohidrazida de a temperatura ambiente. Luego, la mezcla de reacción se calentó bajo reflujo durante 2h. La mezcla de reacción se extrajo con agua/DCM. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó, se filtró y se concentró para dar 1,95 g (73,6%) del compuesto del título como un sólido blanco.

234.2 4-Cloropirido[3,2-d]piridazin-5(6H)-ona

Se mezcló (E)- 2-((2-acetilhidrazono)metil)-4-cloronicotinato de etilo (2850 mg, 10,57 mmol) en 15 mL de dioxano con NaOH acuoso (42,3 mg, 1,06 mmol, 2 M). La mezcla de

reacción se agitó en un microondas durante 60 min a 145°C. Luego de enfriar a temperatura ambiente, el sólido se retiró por filtración. El sólido se disolvió en metanol y el residuo se retiró por filtración. El material filtrado se concentró y se trituró con EA para dar 1,4 g (73,0%) del compuesto del título como un sólido color marrón anaranjado.

234.3 4-(Piridin-4-il)pirido[3,2-d]piridazin-5(6H)-ona

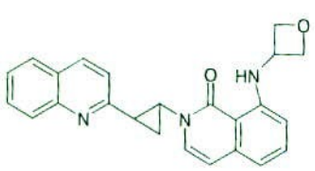
Un tubo de ensayos se cargó con una solución de 4-cloropirido[3,2-d]piridazin-5(6H)-ona (0,354 mmol) en 1 mL de etanol y 1 mL de tolueno bajo argón. A esta suspensión, se agregó una solución de Na_2CO_3 2M (0,531 mmol) y ácido piridin-4-ilborónico (0,354 mmol). Luego, se agregó tetrakis(trifenilfosfin)paladio (0,035 mmol). La mezcla de reacción se calentó en un microondas Cem a aproximadamente 130 °C durante aproximadamente 20 min. La reacción se monitoreó mediante TLC (DCM/metanol = 9:1). Una vez completa la reacción, se agregó EA y luego se agregó agua. La capa orgánica se basificó con $NaHCO_3$. Las capas orgánicas se secaron sobre $MgSO_4$, se filtró, y se concentró bajo presión reducida. El producto crudo se purificó mediante cromatografía en columna (25,2%).

234.4 4-(Piridin-4-il)-6-(2-(quinolin-2-il)alil)pirido[2,3-d]piridazin-5(6H)-ona

Un tubo de ensayos se cargó con 307 mg (1,369 mmol) de 4-(piridin-4-il)pirido[2,3-d]piridazin-5(6H)-ona, syn-2-(2-bromociclopropil)quinolina del Ejemplo c1 y carbonato de cesio (892 mg, 2,74 mmol). La mezcla de reacción se calentó durante 6h a 110°C bajo argón. Luego de enfriar a temperatura ambiente, se agregó EA y luego se agregó agua. La capa orgánica se basificó con $NaHCO_3$. Las capas orgánicas se secaron sobre $MgSO_4$, se filtró, y se concentró bajo presión reducida. El producto crudo se purificó mediante cromatografía en columna para dar 106 mg del compuesto del título (rendimiento: 19,78%).

II.19 Preparación de compuestos de la fórmula I en donde A es A^4

EJEMPLO 235: anti 8-(Oxetan-3-ilamino)-2-(2-(quinolin-2-il)ciclopropil)isoquinolin-1(2H)-ona



235.1 anti 8-bromo-2-(2-(quinolin-2-il)ciclopropil)isoquinolin-1(2H)-ona

Se disolvió 8-bromoisoquinolin-1(2H)-ona (300 mg, 1,339 mmol) y syn-2-(2-bromociclopropil)quinolina (332 mg, 1,339 mmol) del Ejemplo c1) en 4 mL de DMF bajo argón. Se agregó carbonato de cesio (873 mg, 2,68 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 1 h a 115°C. Luego, se agregó una solución acuosa de cloruro de sodio y

DCM. Las fases se separaron. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó ($MgSO_4$) y se evaporó. El producto crudo se colocó en una pequeña cantidad de EA. El precipitado formado se succionó y se secó para dar anti 8-bromo-2-(2-(quinolin-2-il)ciclopropil)isoquinolin-1(2H)-ona como un sólido color beige intenso (330 mg, 63,0%). LC-MS: 391,0 (M^+); R_t: 1,6 min.

Separación de anti 8-bromo-2-(2-(quinolin-2-il)ciclopropil)isoquinolin-1(2H)-ona

Se suspendieron 33g de anti 8-bromo-2-(2-(quinolin-2-il)ciclopropil)isoquinolin-1(2H)-ona en acetato de isopropilo/heptano 1:4 (5 mL/g). El racemato se separó por cromatografía quiral para dar 16,1 g de anti (+) 8-bromo-2-(2-(quinolin-2-il)ciclopropil)isoquinolin-1(2H)-ona (compuesto 235.1a) Rt = 4,885 min y 20,25 g de anti (-) 8-bromo-2-(2-(quinolin-2-il)ciclopropil)isoquinolin-1(2H)-ona (compuesto 235.1b), Rt = 9,253 min.

235.2 anti 8-(oxetan-3-ilamino)-2-(2-(quinolin-2-il)ciclopropil)isoquinolin-1(2H)-ona

Un vial de reacción para microondas se cargó con anti 8-bromo-2-(2-(quinolin-2-il)ciclopropil)isoquinolin-1(2H)-ona del Ejemplo 235.1 (70 mg, 0,18 mmol), Cs_2CO_3 (175 mg mg, 0,54 mmol), $Pd_2(dba)_3$ (3,28 mg mg, 3,58 µmol) y BINAP (6,68 mg, 10,73 µmol). Los sólidos se purgaron con argón durante 1 h. Un recipiente separado se cargó con tolueno (2 mL) y oxetan-3-amina (19,6 mg, 0,18 mmol), se desgasificó con argón durante 1 h y luego se transfirió al vial de reacción para microondas bajo condiciones inertes. La mezcla de reacción resultante se calentó en un microondas a 105 °C durante 48 h. La mezcla de reacción se volcó en agua y se extrajo con DCM. Los sólidos se eliminaron. La capa orgánica se lavó con agua, se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó en una columna de sílice (eluyente: DCM/metanol) y luego se trituró con EA para dar el producto del título (35 mg, 51,0 %).

LC-MS: m/e = 384,2 $(M+H)^+$.

Separación de anti 8-(oxetan-3-ilamino)-2-(2-(quinolin-2-il)ciclopropil)isoquinolin-1(2H)-ona

Se disolvieron 484 mg (0,591 mmol) de anti 8-(oxetan-3-ilamino)-2-(2-(quinolin-2-il)ciclopropil)isoquinolin-1(2H)-ona en 20 mL de etanol-DCM (mezcla 1:1) y 1 mL de la solución se sometió a cromatografía en una columna Whelk-O (R,R) 2 x 25 cm (partículas de 10 mkm) en EtOH (que contenía n-propilamina 0,1%) a 40 mL/min y detección a 254 nm. Los picos obtenidos se concentraron para dar el primer compuesto en eluir 235a (220 mg, pureza quiral 98,6%) y el segundo compuesto en eluir 235b (230 mg, pureza quiral 97,3%), recuperación ~93%.

Compuesto 235a: (+) anti 8-(oxetan-3-ilamino)-2-(2-(quinolin-2-il)ciclopropil)isoquinolin-1(2H)-ona

Compuesto 235b: (-) anti 8-(oxetan-3-ilamino)-2-(2-(quinolin-2-il)ciclopropil)isoquinolin-1(2H)-ona.

EJEMPLO 236: anti (-) 8-(piridazin-4-il)-2-(2-(quinolin-2-il)ciclopropil)isoquinolin-1(2H)-ona

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el método descrito en el ejemplo 232.2 comenzando con anti (-) 8-bromo-2-(2-(quinolin-2-il)ciclopropil)isoquinolin-1(2H)-ona (compuesto 235.1b). LC-MS: m/e = 391,2 $(M+H)^+$.

EJEMPLO 237: anti (-) 8-(6-fluoropiridin-3-il)-2-(2-(quinolin-2-il)ciclopropil)isoquinolin-1(2H)-ona

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el método descrito en el ejemplo 232 comenzando con anti (-) 8-bromo-2-(2-(quinolin-2-il)ciclopropil)isoquinolin-1(2H)-ona (compuesto 235.1b) y 2-fluoro-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridina. LC-MS: m/e = 408,2 $(M+H)^+$

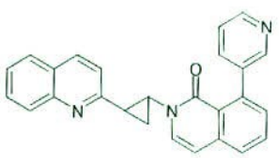
$[\alpha]$ = -107° (metanol)

EJEMPLO 238: anti (-) 8-(2-fluoropiridin-4-il)-2-(2-(quinolin-2-il)ciclopropil)isoquinolin-1(2H)-ona

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el método descrito en el ejemplo 232 comenzando con anti (-) 8-bromo-2-(2-(quinolin-2-il)ciclopropil)isoquinolin-1(2H)-ona (compuesto 235.1b) y ácido 2-fluoropiridin-4-ilborónico.

LC-MS: m/e = 408,2 $(M+H)^+$

EJEMPLO 239: clorhidrato de anti 8-(piridin-3-il)-2-(2-(quinolin-2-il)ciclopropil)isoquinolin-1(2H)-ona



El compuesto del título se preparó de acuerdo con el método descrito en el ejemplo 232 comenzando con anti 8-bromo-2-(2-(quinolin-2-il)ciclopropil)isoquinolin-1(2H)-ona y ácido piridin-3-ilborónico. LC-MS: m/e = 390,1 $(M+H)^+$

Separación de anti 8-(piridin-3-il)-2-(2-(quinolin-2-il)ciclopropil)isoquinolin-1(2H)-ona:

Se sometieron 320 mg de anti 8-(piridin-3-il)-2-(2-(quinolin-2-il)ciclopropil)isoquinolin-1(2H)-ona a cromatografía en una columna Chiralpak IC, eluyente: 500 partes de n-heptano, 450 partes de DCM, 50 partes de metanol y 1 parte de trietilamina para dar 105 mg del compuesto 239a (R_t: 4,74 min), 98,8% ee y 120 mg del compuesto 239b (R_t: 4,68 min), 97,6% ee.

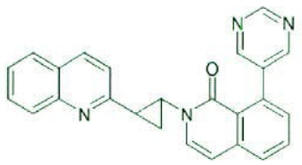
Compuesto 239a: (+) anti 8-(piridin-3-il)-2-(2-(quinolin-2-il)ciclopropil)isoquinolin-1(2H)-ona

[α] = + 108,5° (metanol)

Compuesto 239b: (-) anti 8-(piridin-3-il)-2-(2-(quinolin-2-il)ciclopropil)isoquinolin-1(2H)-ona

[α] = -94,8° (metanol)

EJEMPLO 240: anti 8-(pirimidin-5-il)-2-(2-(quinolin-2-il)ciclopropil)isoquinolin-1(2H)-ona



El compuesto del título se preparó de acuerdo con el método descrito en el ejemplo 232 comenzando con anti 8-bromo-2-(2-(quinolin-2-il)ciclopropil)isoquinolin-1(2H)-ona y ácido pirimidin-5-ilborónico.

LC-MS: m/e = 391,1 $(M+H)^+$

Separación de anti 8-(pirimidin-5-il)-2-(2-(quinolin-2-il)ciclopropil)isoquinolin-1(2H)-ona:

Se sometieron 330 mg de anti 8-(pirimidin-5-il)-2-(2-(quinolin-2-il)ciclopropil)isoquinolin-1(2H)-ona a cromatografía en una columna Chiralpak IC, eluyente: 500 partes de n-heptano, 450 partes de DCM, 50 partes de metanol y 1 parte de trietilamina para dar 112 mg del compuesto 240a (R_t: 9,80), 95,6% ee y 98 mg del compuesto 240b (R_t: 5,52), 81,2% ee.

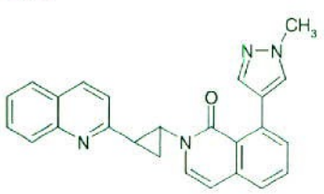
Compuesto 240a: anti (+) 8-(pirimidin-5-il)-2-(2-(quinolin-2-il)ciclopropil)isoquinolin-1(2H)-ona

[α] = + 118,3° (metanol)

Compuesto 240b: anti (-) 8-(pirimidin-5-il)-2-(2-(quinolin-2-il)ciclopropil)isoquinolin-1(2H)-ona

[α] = -120,4° (metanol)

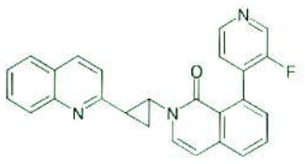
EJEMPLO 241: anti 8-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-2-(2-(quinolin-2-il)ciclopropil)isoquinolin-1(2H)-ona



El compuesto del título se preparó de acuerdo con el método descrito en el ejemplo 232 comenzando con anti 8-bromo-2-(2-(quinolin-2-il)ciclopropil)isoquinolin-1(2H)-ona y 1-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol.

LC-MS: m/e = 393,1 $(M+H)^+$

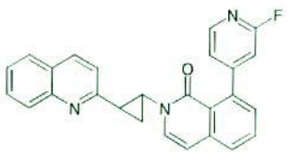
EJEMPLO 242: anti 8-(3-fluoropiridin-4-il)-2-(2-(quinolin-2-il)ciclopropil)isoquinolin-1(2H)-ona



El compuesto del título se preparó de acuerdo con el método descrito en el ejemplo 232 comenzando con anti 8-bromo-2-(2-(quinolin-2-il)ciclopropil)isoquinolin-1(2H)-ona y 3-fluoro-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridina.

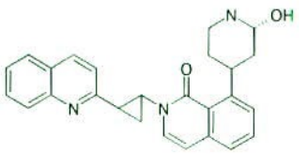
LC-MS: m/e = 408,1 $(M+H)^+$

EJEMPLO 243: anti 8-(2-fluoropiridin-4-il)-2-(2-(quinolin-2-il)ciclopropil)isoquinolin-1(2H)-ona



El compuesto del título se preparó de acuerdo con el método descrito en el ejemplo 232 comenzando con anti 8-bromo-2-(2-(quinolin-2-il)ciclopropil)isoquinolin-1(2H)-ona y ácido 2-fluoropiridin-4-ilborónico. LC-MS: m/e = 408,1 $(M+H)^+$

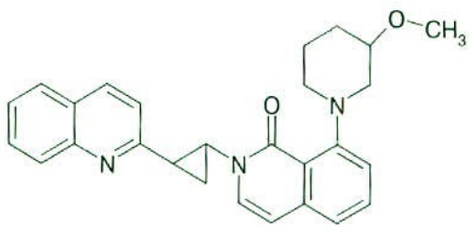
EJEMPLO 244: (2E)-but-2-endioato de anti 8-((3S)-3-hidroxipiperidin-1-il)-2-(2-(quinolin-2-il)ciclopropil)isoquinolin-1(2H)-ona



El compuesto del título se preparó de acuerdo con el método descrito en el ejemplo 173 comenzando con anti 8-bromo-2-(2-(quinolin-2-il)ciclopropil)isoquinolin-1(2H)-ona y (S)-piperidin-3-ol. El compuesto del título se convirtió a la sal fumarato. LC-MS: m/e = 412,2

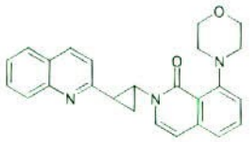
Los ejemplos 245 a 253 se prepararon de manera análoga al método descrito en el ejemplo 244.

EJEMPLO 245: (2E)-but-2-endioato de anti 8-(3-metoxipiperidin-1-il)-2-(2-(quinolin-2-il)ciclopropil)isoquinolin-1(2H)-ona



LC-MS: m/e = 426,2

EJEMPLO 246: anti 8-morfolino-2-(2-(quinolin-2-il)ciclopropil)isoquinolin-1(2H)-ona



LC-MS: m/e = 398,2 $(M+H)^+$

Separación de anti 8-morfolino-2-(2-(quinolin-2-il)ciclopropil)isoquinolin-1(2H)-ona:

Se sometieron 246 mg de anti 8-morfolino-2-(2-(quinolin-2-il)ciclopropil)isoquinolin-1(2H)-ona a cromatografía en una columna Chiralpak IC, eluyente: 500 partes de n-heptano, 450 partes de DCM, 50 partes de metanol y 1 parte de trietilamina para dar 95 mg del compuesto 246 a (R_t: 8,1), 90,2% ee y 74 mg del compuesto 246b (R_t: 9,4), 90,2% ee.

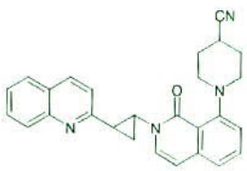
Compuesto 246a: anti (+) 8-morfolino-2-(2-(quinolin-2-il)ciclopropil)isoquinolin-1(2H)-ona

$[\alpha]$ = + 141,4° (metanol)

Compuesto 246b: anti (-) 8-morfolino-2-(2-(quinolin-2-il)ciclopropil)isoquinolin-1(2H)-ona

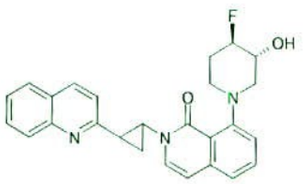
$[\alpha]$ = -142,0° (metanol)

Ejemplo 247: anti 1-(1-oxo-2-(2-(quinolin-2-il)ciclopropil)-1,2-dihidroisoquinolin-8-il)piperidin-4-carbonitrilo



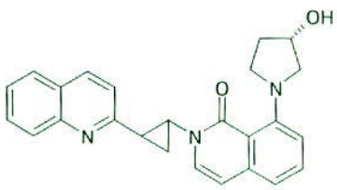
LC-MS: m/e = 421,2 $(M+H)^+$

EJEMPLO 248: anti 8-((3R,4R)-4-fluoro-3-hidroxipiperidin-1-il)-2-(2-(quinolin-2-il)ciclopropil)isoquinolin-1(2H)-ona



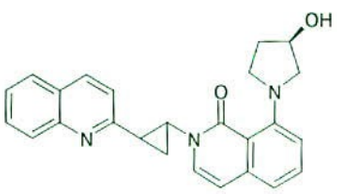
LC-MS: m/e = 430,2 $(M+H)^+$

EJEMPLO 249: di[(2E)-but-2-endioato] de anti 8-((3S)-3-hidroxipirrolidin-1-il)-2-(2-(quinolin-2-il)ciclopropil)isoquinolin-1(2H)-ona



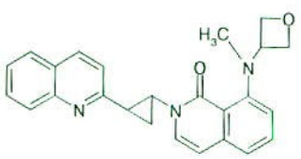
LC-MS: m/e = 398,2 $(M+H)^+$

EJEMPLO 250: (2E)-but-2-endioato de anti 8-((3R)-3-hidroxipirrolidin-1-il)-2-(2-(quinolin-2-il)ciclopropil)isoquinolin-1(2H)-ona



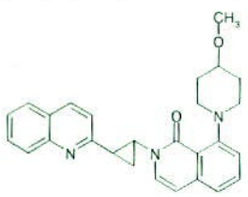
LC-MS: m/e = 398,2 $(M+H)^+$

EJEMPLO 251: anti 8-(metil(oxetan-3-il)amino)-2-(2-(quinolin-2-il)ciclopropil)isoquinolin-1(2H)-ona



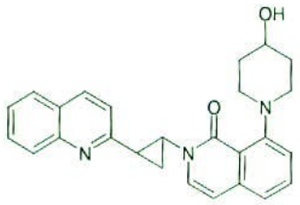
LC-MS: m/e = 398,1 $(M+H)^+$

EJEMPLO 252: (2E)-but-2-endioato de anti 8-(4-metoxipiperidin-1-il)-2-(2-(quinolin-2-il)ciclopropil)isoquinolin-1(2H)-ona



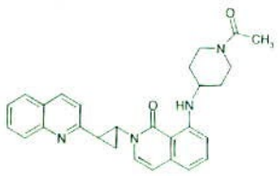
LC-MS: m/e = 426,2 $(M+H)^+$

EJEMPLO 253: (2E)-but-2-endioato de anti 8-(4-hidroxipiperidin-1-il)-2-(2-(quinolin-2-il)ciclopropil)isoquinolin-1(2H)-ona



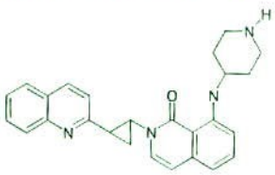
LC-MS: m/e = 412,2 $(M+H)^+$

EJEMPLO 254: anti 8-(1-acetilpiperidin-4-ilamino)-2-(2-quinolin-2-ciclopropil)isoquinolin-1(2H)-ona



El compuesto del título se preparó de manera análoga al método descrito en el ejemplo 235.

EJEMPLO 255: clorhidrato de anti 8-(piperidin-4-ilamino)-2-(2-(quinolin-2-il)ciclopropil)isoquinolin-1(2H)-ona



El compuesto del título se preparó de manera análoga al método descrito en el ejemplo 213 pero calentando durante 3 h bajo reflujo y el solvente usado fue etanol.

LC-MS: m/e = 411,2 $(M+H)^+$.

EJEMPLO 256: clorhidrato de syn 8-(piridin-4-il)-2-(2-(quinolin-2-il)ciclopropil)isoquinolin-1(2H)-ona

256.1 8-(piridin-4-il)-2-(2-(quinolin-2-il)ciclopropil)isoquinolin-1(2H)-ona

El compuesto del título se preparó como se describe en el ejemplo 222.

LC-MS: 390,1 $(M+H)^+$

256.2 Separación de 8-(piridin-4-il)-2-(2-(quinolin-2-il)ciclopropil)isoquinolin-1(2H)-ona:

Se disolvieron 2,8 g de 8-(piridin-4-il)-2-(2-(quinolin-2-il)ciclopropil)isoquinolin-1(2H)-ona en 50 mL de EA y se separó mediante cromatografía en columna, fase normal, eluyente: DCM/metanol para dar el compuesto 222 y el compuesto 256.

Compuesto 222: anti 8-(piridin-4-il)-2-(2-(quinolin-2-il)ciclopropil)isoquinolin-1(2H)-ona, rendimiento: 80%; LC-MS: 390,1 $(M+H)^+$, R_t: 1,128 min

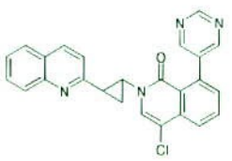
Compuesto 256: syn 8-(piridin-4-il)-2-(2-(quinolin-2-il)ciclopropil)isoquinolin-1(2H)-ona, rendimiento: 4,3%; LC-MS: 390,1 $(M+H)^+$, R_t: 1,127 min.

Los ejemplos 257 a 275 se prepararon de manera análoga a los métodos que se han descrito.

Ej.	Nombre	LC-MS: m/e $(M+H)^+$ / [α]
257	anti 2-(2-(quinolin-2-il)ciclopropil)-8-(tetrahidro-2H-piran-4-il)isoquinolin-1(2H)-ona	397,1
258	anti (-) 2-(2-(quinolin-2-il)ciclopropil)-8-(2-oxa-6-azaespiro[3,4]octan-6-il)isoquinolin-1(2H)-ona	424,2 / [α] = -194°
259	anti (-) 8-(dihidro-1H-furo[3,4-c]pirrol-5(3H,6H,6aH)-il)-2-(2-(quinolin-2-il)ciclopropil)isoquinolin-1(2H)-ona	424,2 / [α] = -193°
260	anti (-) 8-(4,4-difluoropiperidin-1-il)-2-(2-(quinolin-2-il)ciclopropil)isoquinolin-1(2H)-ona	432,2 /[α] = -162°
261	dimetansulfonato de anti 8-morfolino-2-(2-(quinolin-2-il)ciclopropil)isoquinolin-1(2H)-ona	398,1
262	trifluoroacetato de anti 8-(3-(difluorometil)pirrolidin-1-il)-2-(2-(quinolin-2-il)ciclopropil)isoquinolin-1(2H)-ona	432,2
263	anti 8-((1R,5S)-3-oxa-8-azabiciclo[3,2,1]octan-8-il)-2-(2-(quinolin-2-il)ciclopropil)isoquinolin-1(2H)-ona	424,2
264	anti 8-(4-metilpiperazin-1-il)-2-(2-(quinolin-2-il)ciclopropil)isoquinolin-1(2H)-ona,	411,2
265	trifluoroacetato de anti 8-(3-(fluorometil)pirrolidin-1-il)-2-(2-(quinolin-2-il)ciclopropil)isoquinolin-1(2H)-ona	414,2
266	8-((1R,5S)-8-oxa-3-azabiciclo[3,2,1]octan-3-il)-2-(2-(quinolin-2-il)ciclopropil)isoquinolin-1(2H)-ona,	424,2
267	anti 8-(4-fluorofenil)-2-(2-(quinolin-2-il)ciclopropil)isoquinolin-1(2H)-ona,	407,2
268	anti 8-(furan-3-il)-2-(2-(quinolin-2-il)ciclopropil)isoquinolin-1(2H)-ona	379,1
269	anti 8-(4,5-dihidrofuran-3-il)-2-(2-(quinolin-2-il)ciclopropil)isoquinolin-1(2H)-ona	381,2
270	anti (-) 8-(4-metoxifenil)-2-(2-(quinolin-2-	419,2 / [α] = -68°

Ej.	Nombre	LC-MS: m/e $(M+H)^+$ / [α]
	il)ciclopropil)isoquinolin-1(2H)-ona	
271	anti 2-(2-(6-fluoroquinolin-2-il)ciclopropil)-8-morfolinoisoquinolin-1(2H)-ona	416,2
272	anti 2-((2-(6-fluoroquinolin-2-il)ciclopropil)-8-(piridin-3-il)isoquinolin-1(2H)-ona	408,1
273	anti 2-(2-(6-fluoroquinolin-2-il)ciclopropil)-8-(pirimidin-5-il)isoquinolin-1(2H)-ona	409,1
274	anti 2-((2-(6-fluoroquinolin-2-il)ciclopropil)-8-(piridin-4-il)isoquinolin-1(2H)-ona	408,1
275	anti 4-fluoro-8-(piridin-4-il)-2-(2-(quinolin-2-il)ciclopropil)isoquinolin-1(2H)-ona	408,1

EJEMPLO 276: anti (-)-4-cloro-8-(pirimidin-5-il)-2-(2-(quinolin-2-il)ciclopropil)isoquinolin-1(2H)-ona

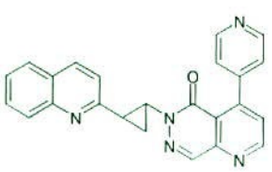


Se mezcló clorhidrato de anti (-)-8-(pirimidin-5-il)-2-(2-(quinolin-2-il)ciclopropil)isoquinolin-1(2H)-ona del Ejemplo 240b con solución de carbonato ácido de sodio y DCM. Las fases se separaron y la fase orgánica se secó. La purificación mediante cromatografía en columna (DCM/metanol) dio el compuesto del título (7,89% de rendimiento) como un sólido blanco. LC-MS: m/e = 425,1

Ejemplo 276a: clorhidrato de anti (-)-4-cloro-8-(pirimidin-5-il)-2-(2-(quinolin-2-il)ciclopropil)isoquinolin-1(2H)-ona

[α] = +217,7° (metanol)

EJEMPLO 277: anti 4-(piridin-4-il)-6-(2-(quinolin-2-il)ciclopropil)pirido[2,3-d]piridazin-5(6H)-ona



Se suspendió 4-(piridin-4-il)pirido[2,3-d]piridazin-5(6H)-ona (19 mg, 0,085 mmol) en 1 mL de DMF bajo argón. Luego, se agregó carbonato de cesio (55,2 mg, 0,169 mmol)) y

syn 2-(2-bromociclopropil)quinolina (22,08 mg , 0,089 mmol) del Ejemplo c1. La mezcla de reacción se calentó a 110 °C durante 3 h min. Se agregaron agua y EA. La fase acuosa se extrajo dos veces con EA. Las fases orgánicas se combinaron, se lavó con HCl, se secó ($MgSO_4$) y se evaporó. El residuo se purificó mediante cromatografía para dar 12 mg (rendimiento: 36,2%) del compuesto del título como un sólido color beige intenso. LC-MS: m/e 392,1 $(M+H)^+$

Los ejemplos 278 a 300 se prepararon de manera análoga a los métodos que se han descrito.

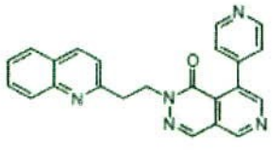
Ej.	Nombre	LC-MS: m/e $(M+H)^+$ / Rt [min / [α]
278	anti 2-(2-(6-fluoroquinolin-2-il)ciclopropil)-8-(piridin-4-il)ftalazin-1(2H)-ona	409,1
279	anti 7-fluoro-3-(piridin-4-il)-5-(2-(quinolin-2-il)ciclopropil)tieno[3,2-c]piridin-4(5H)-ona	414,1
280	anti 3-(2-fluoropiridin-4-il)-5-(2-(6-fluoroquinolin-2-il)ciclopropil)tieno[3,2-c]piridin-4(5H)-ona	432,1
281	anti 5-(2-(6-fluoroquinolin-2-il)ciclopropil)-3-(piridin-4-il)tieno[3,2-c]piridin-4(5H)-ona	414
282	anti 3-(pirimidin-5-il)-5-(2-(quinolin-2-il)ciclopropil)tieno[3,2-c]piridin-4(5H)-ona	397,1
282a	clorhidrato de anti 3-(pirimidin-5-il)-5-(2-(quinolin-2-il)ciclopropil)tieno[3,2-c]piridin-4(5H)-ona, enantiómero 1	397,1
282b	clorhidrato de anti 3-(pirimidin-5-il)-5-(2-(quinolin-2-il)ciclopropil)tieno[3,2-c]piridin-4(5H)-ona, enantiómero 2	397,1
283	clorhidrato de anti 3-(6-fluoropiridin-3-il)-5-(2-(quinolin-2-il)ciclopropil)tieno[3,2-c]piridin-4(5H)-ona	414,1
284	anti 3-(2-metilpirimidin-5-il)-5-(2-(quinolin-2-il)ciclopropil)tieno[3,2-c]piridin-4(5H)-ona	411,1
285	anti 3-(piridazin-4-il)-5-(2-(quinolin-2-	397,1

Ej.	Nombre	LC-MS: m/e $(M+H)^+$ / Rt [min / [α]
	il)ciclopropil)tieno[3,2-c]piridin-4(5H)-ona	
286	anti 3-(2-fluoropiridin-4-il)-5-[(2-(quinolin-2-il)ciclopropil]tieno[3,2-c]piridin-4(5H)-ona	414,1
287	anti 3-(morfolin-4-il)-5[2-(quinolin-2-il)ciclopropil]tieno[3,2-c]piridin-4(5H)-ona	404,1
288	anti 3-(piridin-3-il)-5-[2-(tieno[3,2-b]piridin-5-il)ciclopropil]tieno[3,2-c]piridin-4(5H)-ona	401,5
289	anti 3-(piridin-3-il)-5-[2-(quinolin-2-il)ciclopropil]tieno[3,2-c]piridin-4(5H)-ona	396,1
290	clorhidrato de anti 3-(pirimidin-5-il)-5-[2-(quinolin-2-il)ciclopropil]tieno[2,3-d]piridazin-4(5H)-ona	398,1
291	anti 3-(piridin-4-il)-5-[2-(tieno[3,2-b]piridin-5-il)ciclopropil]tieno[2,3-d]piridazin-4(5H)-ona	
292	anti 3-(piridin-4-il)-5-[2-(tieno[3,2-b]piridin-5-il)ciclopropil]tieno[3,2-c]piridin-4(5H)-ona	402,0
293	anti 3-(piridin-4-il)-5-[2-(quinolin-2-il)ciclopropil]tieno[3,2-c]piridin-4(5H)-ona	396,1
293a	anti (+) 3-(piridin-4-il)-5-[2-(quinolin-2-il)ciclopropil]tieno[3,2-c]piridin-4(5H)-ona	396,1
293b	anti (-) 3-(piridin-4-il)-5-[2-(quinolin-2-il)ciclopropil]tieno[3,2-c]piridin-4(5H)-ona	396,1/ [α] = -301,7° (metanol)
294	anti 3-(piridin-4-il)-5-[2-(quinolin-2-il)ciclopropil]tieno[2,3-d]piridazin-4(5H)-ona clorhidrato de	397,1/ Rt = 1,084
295	syn 3-(piridin-4-il)-5-[2-(quinolin-2-il)ciclopropil]tieno[2,3-d]piridazin-4(5H)-ona	397,4 / Rt = 0,998
296	anti 5-(pirimidin-5-il)-2-[2-(quinolin-2-	391,1

Ej.	Nombre	LC-MS: m/e $(M+H)^+$ / Rt [min / [α]
	il)ciclopropil]isoquinolin-1(2H)-ona	
297	anti 5-(piridin-4-il)-2-[2-(quinolin-2-il)ciclopropil]isoquinolin-1(2H)-ona	390,1
298	anti 5-(piridin-3-il)-2-[2-(quinolin-2-il)ciclopropil]isoquinolin-1(2H)-ona	390,2
299	anti 5-(morfolin-4-il)-2-[2-(quinolin-2-il)ciclopropil]isoquinolin-1(2H)-ona	398,2
300	anti (-) 4-fluoro-8-(pirimidin-5-il)-2-(2-(quinolin-2-il)ciclopropil)isoquinolin-1(2H)-ona	396,1

II.20 Preparación de compuestos de la fórmula I en donde A es A^1, Y^1-Cyc^1 y X^3 es $N=C(R^9)$

EJEMPLO 301: 8-(piridin-4-il)-2-[2-(quinolin-2-il)etil]pirido[3,4-d]piridazin-1(2H)-ona



301.1 3-cloro-5-formilisonicotinato de etilo

A una solución de 5-cloropiridin-3,4-dicarboxilato de dietilo (2,43 g, 9,43 mmol) en 100 mL de tolueno se agregó hidruro de diisobutilaluminio (2,68 g, 18,86 mL, 1 molar) en hexano a -70°C. La mezcla de reacción se agitó durante 2 h a esta temperatura. La mezcla de reacción se volcó en una solución acuosa de ácido acético 5% y luego se agregó EA. Las fases se separaron y la fase orgánica se lavó con solución acuosa de $NaHCO_3$. La fase orgánica se secó y se concentró para dar 2,02 g (100%) del compuesto del título como un aceite marrón.

301.2 (E)- 3-((2-acetilhidrazono)metil)-5-cloroisonicotinato de etilo

A 3-cloro-5-formilisonicotinato de etilo (2 g, 9,36 mmol) en 60 mL de etanol se agregó acetohidrazida (0,832 g, 11,24 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó durante 2 h. Luego, la mezcla de reacción se mezcló con DCM y agua. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó y se concentró. El compuesto del título crudo se purificó mediante cromatografía (eluyente: DCM/metanol) para dar 220 mg (8,7%) del compuesto del título como un aceite anaranjado.

301.3 8-cloropirido[4,3-d]piridazin-1(2H)-ona

Se agitaron (E)- 3-((2-acetilhidrazono)metil)-5-cloroisonicotinato de etilo (220 mg, 0,816 mmol) y solución acuosa de NaOH (3,26 mg, 0,082 mmol, 2 molar) en 5 mL de dioxano en un microondas a 165°C durante 60 min. Luego la mezcla de reacción se basificó mediante la adición de $NaHCO_3$ acuoso y se extrajo con DCM. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó y se concentró. El compuesto del título crudo se purificó mediante cromatografía (eluyente: DCM/metanol) para dar 25 mg (16,88%) del compuesto del título como un sólido color beige.

301.4 8-cloro-2-(2-(quinolin-2-il)etil)pirido[4,3-d]piridazin-1(2H)-ona

A 69,3 mg (0,264 mmol) en THF se agregó azodicarboxilato de diisopropilo (94 mg, 0,463 mmol) en THF bajo enfriamiento con hielo y bajo nitrógeno. Luego, la solución resultante se agitó durante 30 min a temperatura ambiente para dar una suspensión. Se agregó 8-cloropirido[4,3-d]piridazin-1(2H)-ona (24 mg, 0,132 mmol) en THF y luego 2-(quinolin-2-il)etanol (22,89 mg, 0,132 mmol) en THF y la mezcla de reacción se agitó durante la noche a temperatura ambiente. La cantidad total de THF fue 60 mL. Luego, la mezcla de reacción se mezcló con DCM y agua. La fase orgánica se lavó con HCl 1N y la fase orgánica se descargó. La fase acuosa se basificó con NaOH 1N y se extrajo con DCM. La fase orgánica se secó y se concentró para dar 34 mg (76%) del compuesto del título como un sólido color beige intenso. LC-MS: m/e 337,1 $(M+H)^+$.

301.5 8-(piridin-4-il)-2-[2-(quinolin-2-il)etil]pirido[3,4-d]piridazin-1(2H)-ona

Se suspendió 8-cloro-2-(2-(quinolin-2-il)etil)pirido[4,3-d]piridazin-1(2H)-ona (34 mg, 0,101 mmol) en 2 mL de tolueno y 2 mL de metanol bajo argón. Luego, se agregó una solución acuosa de carbonato de sodio (16,5 mg, 0,15 mmol, 2 M). A la suspensión, se agregó ácido piridin-4-borónico (13,79 mg, 0,101 mmol) y luego tetrakis(trifenilfosfin)paladio(0) (11,67 mg, 10,10 µmol). La mezcla de reacción se calentó en un microondas Cem a 130 °C durante 30 min. Se agregaron agua y EA. La fase orgánica se extrajo con agua, se secó ($MgSO_4$) y se evaporó. El residuo se purificó mediante cromatografía (eluyente: DCM/metanol) y luego se recristalizó desde EA/éter de diisopropilo (1:1) para dar 2,6 mg (rendimiento: 6,79%) del compuesto del título como un sólido blanco opaco. LC-MS: m/e 380,1 $(M+H)^+$

II.21 Preparación de compuestos de la fórmula I en donde A es A^1

Los compuestos de los ejemplos 302 a 409 se prepararon de manera análoga a los métodos que se han descrito.

Ej.	Nombre	LC-MS: m/e $(M+H)^+$ / R_t[min]
302	5-[2-(imidazo[1,2-a]piridin-2-il)etil]-7-(1-metil-1H-imidazol-4-il)-3-(piridin-4-il)tieno[2,3-d]piridazin-4(5H)-ona	454,0 / 1,69
303	5-[2-(imidazo[1,2-a]piridin-2-il)etil]-7-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-3-(piridin-4-il)tieno[2,3-d]piridazin-4(5H)-ona	
304	5-[2-(imidazo[1,2-a]piridin-2-il)etil]-7-(piridin-3-il)-3-(piridin-4-il)tieno[2,3-d]piridazin-4(5H)-ona	451,2 / 1,74
305	5-[2-(6-cloroquinolin-2-il)etil]-3-(piridin-4-il)tieno[3,2-c]piridin-4(5H)-ona	418,1
306	5-[2-(3-metilquinolin-2-il)etil]-3-(piridin-4-il)tieno[3,2-c]piridin-4(5H)-ona	398,1
307	5-[2-(8-fluoroquinolin-2-il)etil]-3-(piridin-4-il)tieno[3,2-c]piridin-4(5H)-ona	402,1
308	5-[2-(6-fluoroquinolin-2-il)etil]-3-(piridin-3-il)tieno[3,2-c]piridin-4(5H)-ona clorhidrato de	402,1
309	5-[2-(6-fluoroquinolin-2-il)etil]-3-(piridin-4-il)tieno[3,2-c]piridin-4(5H)-ona	402,1
310	5-[2-(imidazo[1,2-a]piridin-2-il)etil]-3-(piridin-3-il)tieno[3,2-c]piridin-4(5H)-ona	373,3
311	clorhidrato de 3-(piridin-4-il)-5-[2-(quinoxalin-2-il)etil]tieno[2,3-d]piridazin-4(5H)-ona	386,1
312	5-[2-(1,5-naftiridin-2-il)etil]-3-(piridin-4-il)tieno[2,3-d]piridazin-4(5H)-ona	386,1
313	5-[2-(1H-indazol-1-il)etil]-3-(piridin-4-il)tieno[2,3-d]piridazin-4(5H)-ona	374,1
314	3-(1-metil-1H-pirazol-3-il)-5-[2-(quinolin-2-il)etil]tieno[2,3-d]piridazin-4(5H)-ona clorhidrato de	388,1
315	3-(1H-pirazol-3-il)-5-[2-(quinolin-2-il)etil]tieno[2,3-d]piridazin-4(5H)-ona	374,1
316	5-[2-(1H-bencimidazol-1-il)etil]-3-(piridin-4-il)tieno[2,3-d]piridazin-4(5H)-ona	374,1

Ej.	Nombre	LC-MS: m/e $(M+H)^+$ / R_t[min]
317	5-[2-(1H-bencimidazol-2-il)etil]-3-(piridin-4-il)tieno[2,3-d]piridazin-4(5H)-ona clorhidrato de	374,1
318	clorhidrato de 5-[2-(6-cloroquinolin-2-il)etil]-3-(piridin-4-il)tieno[2,3-d]piridazin-4(5H)-ona	419,1
319	clorhidrato de 3-(piridin-3-iletinil)-5-[2-(quinolin-2-il)etil]tieno[2,3-d]piridazin-4(5H)-ona	409,1
320	clorhidrato de 3-(piridin-4-iletinil)-5-[2-(quinolin-2-il)etil]tieno[2,3-d]piridazin-4(5H)-ona	409,1
321	5-[2-(3,5-dimetilpiridin-2-il)etil]-3-(piridin-4-il)tieno[2,3-d]piridazin-4(5H)-ona	363,1
322	5-[2-(7-fluoroquinolin-2-il)etil]-3-(piridin-4-il)tieno[2,3-d]piridazin-4(5H)-ona	403,1
323	5-[2-(pirazin-2-il)etil]-3-(piridin-4-il)tieno[2,3-d]piridazin-4(5H)-ona	336,1
324	2-[2-(1,6-naftiridin-2-il)etil]-8-(piridin-4-il)isoquinolin-1(2H)-ona	379,1
325	2-[2-(8-fluoroquinolin-2-il)etil]-8-(piridin-4-il)isoquinolin-1(2H)-ona	396,1
326	8-(piridin-4-il)-2-[1-(quinolin-2-il)propan-2-il]isoquinolin-1(2H)-ona	392,1
327	2-[2-(3-metilquinolin-2-il)etil]-8-(piridin-4-il)isoquinolin-1(2H)-ona	392,2
328	2-[2-(imidazo[1,2-a]piridin-2-il)etil]-8-(1H-pirazol-3-il)ftalazin-1(2H)-ona	357,1
329	clorhidrato de 8-(morfolin-4-il)-2-[2-(quinolin-2-il)etil]ftalazin-1(2H)-ona	387,1
330	diclorhidrato de 2-[2-(imidazo[1,2-a]piridin-2-il)etil]-8-(1-oxa-4,9-diazaespiro[5,6]dodec-9-il)ftalazin-1(2H)-ona	459,2
331	(2E)-but-2-endioato de 2-[2-(imidazo[1,2-a]piridin-2-il)etil]-8-(2-oxa-7-azaespiro[3,5]non-7-il)ftalazin-1(2H)-ona	
332	8(2E)-but-2-endioato de -[(3R)-3-hidroxipiperidin-1-il]-2-[2-(imidazo[1,2-a]piridin-2-	390,2

Ej.	Nombre	LC-MS: m/e $(M+H)^+$ / R_t[min]
	il)etil]ftalazin-1(2H)-ona (sal)	
333	(2E)-but-2-endioato de 8-[(3S)-3-hidroxipiperidin-1-il]-2-[2-(imidazo[1,2-a]piridin-2-il)etil]ftalazin-1(2H)-ona (sal)	390,2
334	2-[2-(imidazo[1,2-a]piridin-2-il)etil]-8-(2-oxa-6-azaespiro[3,3]hept-6-il)ftalazin-1(2H)-ona	388,1
335	2-[2-(imidazo[1,2-a]piridin-2-il)etil]-8-(1,2-oxazolidin-2-il)ftalazin-1(2H)-ona	362,1
336	8-(hexahidrociclopenta[b][1,4]oxazin-4(4aH)-il)-2-[2-(imidazo[1,2-a]piridin-2-il)etil]ftalazin-1(2H)-ona	416,2
337	2-[2-(imidazo[1,2-a]piridin-2-il)etil]-8-(tetrahidrofurano-3-il)ftalazin-1(2H)-ona	361,2
338	2-[2-(imidazo[1,2-a]piridin-2-il)etil]-8-(3-oxa-8-azabiciclo[3,2,1]oct-8-il)ftalazin-1(2H)-ona	402,2
339	2-[2-(imidazo[1,2-a]piridin-2-il)etil]-8-(2-oxa-6-azaespiro[3,4]oct-6-il)ftalazin-1(2H)-ona	402,2
340	2-[2-(imidazo[1,2-a]piridin-2-il)etil]-8-(2,2,6,6-tetrafluoromorfolin-4-il)ftalazin-1(2H)-ona	448,1
341	8-(4-hidroxipiperidin-1-il)-2-[2-(imidazo[1,2-a]piridin-2-il)etil]ftalazin-1(2H)-ona	390,1
342	2-[2-(imidazo[1,2-a]piridin-2-il)etil]-8-(2-metilpirimidin-5-il)ftalazin-1(2H)-ona	383,2
343	8-(2-ciclopropilpirimidin-5-il)-2-[2-(imidazo[1,2-a]piridin-2-il)etil]ftalazin-1(2H)-ona	409,1
344	2-[2-(imidazo[1,2-a]piridin-2-il)etil]-8-(piridazin-4-il)ftalazin-1(2H)-ona	369,1
345	clorhidrato de 8-(5-fluoropiridin-3-il)-2-[2-(imidazo[1,2-a]piridin-2-il)etil]ftalazin-1(2H)-ona	386,2
346	clorhidrato de 8-[2-(3-fluorofenil)morfolin-4-il]-2-[2-(imidazo[1,2-a]piridin-2-il)etil]ftalazin-1(2H)-ona	470,2
347	2-[2-(imidazo[1,2-a]piridin-2-il)etil]-8-(2-metoxipirimidin-5-il)ftalazin-1(2H)-ona	399,1
348	2-[2-(imidazo[1,2-a]piridin-2-il)etil]-8-[2-	436,1

Ej.	Nombre	LC-MS: m/e $(M+H)^+$ / R_t[min]
	(trifluorometil)piridin-4-il]ftalazin-1(2H)-ona	
349	2-[2-(imidazo[1,2-a]piridin-2-il)etil]-8-(8-oxa-3-azabiciclo[3,2,1]oct-3-il)ftalazin-1(2H)-ona	402,2
350	clorhidrato de 2-[2-(imidazo[1,2-a]piridin-2-il)etil]-8-[2-(trifluorometil)morfolin-4-il]ftalazin-1(2H)-ona	444,2
351	clorhidrato de 8-(2,2-dimetilmorfolin-4-il)-2-[2-(imidazo[1,2-a]piridin-2-il)etil]ftalazin-1(2H)-ona	404,2
352	clorhidrato de 8-[2-(4-clorofenil)morfolin-4-il]-2-[2-(imidazo[1,2-a]piridin-2-il)etil]ftalazin-1(2H)-ona	486,2
353	8-[2-(3,4-difluorofenil)morfolin-4-il]-2-[2-(imidazo[1,2-a]piridin-2-il)etil]ftalazin-1(2H)-ona	488,2
354	clorhidrato de 2-[2-(imidazo[1,2-a]piridin-2-il)etil]-8-(piperidin-4-il)ftalazin-1(2H)-ona	374,2
355	2-[2-(imidazo[1,2-a]piridin-2-il)etil]-8-(tetrahidro-2H-piran-4-il)ftalazin-1(2H)-ona	375,2
356	diclorhidrato de 8-(2,6-diazabiciclo[3,2,1]oct-6-il)-2-[2-(imidazo[1,2-a]piridin-2-il)etil]ftalazin-1(2H)-ona	401,2
357	clorhidrato de 8-[(1S,5S)-3,6-diazabiciclo[3,2,0]hept-3-il]-2-[2-(imidazo[1,2-a]piridin-2-il)etil]ftalazin-1(2H)-ona	387,2
358	clorhidrato de 8-(furan-2-il)-2-[2-(imidazo[1,2-a]piridin-2-il)etil]ftalazin-1(2H)-ona	357,1
359	clorhidrato de 2-[2-(imidazo[1,2-a]piridin-2-il)etil]-8-(1-metil-1H-pirazol-4-il)ftalazin-1(2H)-ona	371,2
360	diclorhidrato de 8-(hexahidropirrolo[3,4-c]pirrol-2(1H)-il)-2-[2-(imidazo[1,2-a]piridin-2-il)etil]ftalazin-1(2H)-ona	401,2
361	diclorhidrato de 8-(2,7-diazaespiro[4,4]non-2-il)-2-[2-(imidazo[1,2-a]piridin-2-il)etil]ftalazin-1(2H)-ona	415,2
362	trifluoroacetato de 8-[(1S,4S)-2,5-diazabiciclo[2,2,1]hept-2-il]-2-[2-(imidazo[1,2-a]piridin-2-il)etil]ftalazin-1(2H)-ona	387,2

Ej.	Nombre	LC-MS: m/e $(M+H)^+$ / R_t[min]
363	clorhidrato de 8-(2,7-diazaespiro[3,5]non-7-il)-2-[2-(imidazo[1,2-a]piridin-2-il)etil]ftalazin-1(2H)-ona	415,2
364	clorhidrato de 8-(2,6-diazaespiro[3,5]non-6-il)-2-[2-(imidazo[1,2-a]piridin-2-il)etil]ftalazin-1(2H)-ona	415,2
365	clorhidrato de 8-(piperidin-4-il)-2-[2-(5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,2-a]piridin-2-il)etil]ftalazin-1(2H)-ona	378,2
366	trifluoroacetato de 8-[2-(aminometil)-4-cloropirrolidin-1-il]-2-[2-(imidazo[1,2-a]piridin-2-il)etil]ftalazin-1(2H)-ona	423,2
367	2-[2-(imidazo[1,2-a]piridin-2-il)etil]-4,8-di(piridin-4-il)ftalazin-1(2H)-ona	445,2
368	diclorhidrato de 2-[2-(imidazo[1,2-a]piridin-2-il)etil]-8-[(3aR,4S,7R,7aS)-octahidro-1H-4,7-epiminoisoindol-8-il]ftalazin-1(2H)-ona	427,2
369	8-[5-(4-clorofenil)-2,5-diazabiciclo[2,2,1]hept-2-il]-2-[2-(imidazo[1,2-a]piridin-2-il)etil]ftalazin-1(2H)-ona	497,2
370	4-bromo-2-[2-(imidazo[1,2-a]piridin-2-il)etil]-8-(piridin-4-il)ftalazin-1(2H)-ona	448
371	diclorhidrato de 2-[2-(imidazo[1,2-a]piridin-2-il)etil]-8-[(3aS,8aS)-octahidropirrolo[3,4-c]azepin-2(1H)-il]ftalazin-1(2H)-ona	429,2
372	diclorhidrato de 2-[2-(imidazo[1,2-a]piridin-2-il)etil]-8-[(3aS,8aR)-octahidropirrolo[3,4-c]azepin-2(1H)-il]ftalazin-1(2H)-ona	429,2
373	(3aR,4S,7R,7aS)-8-{3-[2-(imidazo[1,2-a]piridin-2-il)etil]-4-oxo-3,4-dihidroftalazin-5-il}octahidro-2H-4,7-epiminoisoindol-2-carboxilato de tert-butilo	527,3
374	clorhidrato de 8-(hexahidro-5H-furo[2,3-c]pirrol-5-il)-2-[2-(imidazo[1,2-a]piridin-2-il)etil]ftalazin-1(2H)-ona	402,2
375	clorhidrato de 2-[2-(imidazo[1,2-a]piridin-2-il)etil]-	372,2

Ej.	Nombre	LC-MS: m/e $(M+H)^+$ / R_t[min]
	8-(1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)ftalazin-1(2H)-ona	
376	2-[2-(imidazo[1,2-a]piridin-2-il)etil]-8-[(3S)-tetrahidrofurano-3-ilamino]ftalazin-1(2H)-ona	
377	2-[2-(imidazo[1,2-a]piridin-2-il)etil]-8-[(3R)-tetrahidrofurano-3-ilamino]ftalazin-1(2H)-ona	
378	8-{[5-(hidroximetil)-1,4-dioxan-2-il]metoxi}-2-[2-(imidazo[1,2-a]piridin-2-il)etil]ftalazin-1(2H)-ona	437,1
379	2-[2-(imidazo[1,2-a]piridin-2-il)etil]-8-(oxetan-3-iloxi)ftalazin-1(2H)-ona	363,1
380	2-[2-(imidazo[1,2-a]piridin-2-il)etil]-8-(piridin-4-ilmetoxi)ftalazin-1(2H)-ona	398,1
381	2-[2-(imidazo[1,2-a]piridin-2-il)etil]-8-(morfolin-4-ilmetil)ftalazin-1(2H)-ona	390,2
382	2-[2-(imidazo[1,2-a]piridin-2-il)etil]-8-(piridin-3-iloxi)ftalazin-1(2H)-ona	384,1
383	2-[2-(imidazo[1,2-a]piridin-2-il)etil]-8-[(oxetan-3-ilmetil)amino]ftalazin-1(2H)-ona	376,2
384	2-[2-(imidazo[1,2-a]piridin-2-il)etil]-8-(tetrahidro-2H-piran-4-ilamino)ftalazin-1(2H)-ona	390,2
385	2-[2-(imidazo[1,2-a]piridin-2-il)etil]-8-[(1-metilazetidin-3-il)amino]ftalazin-1(2H)-ona	375,2
386	2-[2-(imidazo[1,2-a]piridin-2-il)etil]-8-(1,3-oxazol-2-ilamino)ftalazin-1(2H)-ona	372,3
387	2-[2-(imidazo[1,2-a]piridin-2-il)etil]-8-[metil(oxetan-3-il)amino]ftalazin-1(2H)-ona	376,2
388	diclorhidrato de 2-[2-(imidazo[1,2-a]piridin-2-il)etil]-8-(piperidin-4-ilamino)ftalazin-1(2H)-ona	389,2
389	clorhidrato de 8-[(1-acetilpiperidin-3-il)amino]-2-[2-(imidazo[1,2-a]piridin-2-il)etil]ftalazin-1(2H)-ona	431,2
390	8-[(1-acetilpiperidin-4-il)amino]-2-[2-(imidazo[1,2-a]piridin-2-il)etil]ftalazin-1(2H)-ona	431,2
391	2-[2-(imidazo[1,2-a]piridin-2-il)etil]-8-(tetrahidrofurano-3-ilamino)ftalazin-1(2H)-ona	376,2
392	clorhidrato de 2-[2-(imidazo[1,2-a]piridin-2-il)etil]-	390,2

Ej.	Nombre	LC-MS: m/e $(M+H)^+$ / R_t[min]
	8-(tetrahidro-2H-piran-3-ilamino)ftalazin-1(2H)-ona	
393	diclorhidrato de 2-[2-(imidazo[1,2-a]piridin-2-il)etil]-8-(piperidin-3-ilamino)ftalazin-1(2H)-ona	389,2
394	2-[2-(imidazo[1,2-a]piridin-2-il)etil]-8-{metil[(3-metiloxetan-3-il)metil]amino}ftalazin-1(2H)-ona	404,2
395	2-[2-(imidazo[1,2-a]piridin-2-il)etil]-8-(oxetan-3-ilamino)ftalazin-1(2H)-ona	362,2
396	clorhidrato de 8-{[(3aS,4S,6aS)-octahidrociclopenta[c]pirrol-4-ilmetil]amino}-2-[2-(5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,2-a]piridin-2-il)etil]ftalazin-1(2H)-ona	433,3
397	clorhidrato de 5-(morfolin-4-il)-2-[2-(quinolin-2-il)etil]ftalazin-1(2H)-ona	387,2
398	2-[2-(1H-bencimidazol-2-il)etil]-5-(piridin-4-il)ftalazin-1(2H)-ona	368,1
399	4-(piridin-3-il)-2-[2-(quinolin-2-il)etil]ftalazin-1(2H)-ona	379,1
400	diclorhidrato de 5-(1,4-dihidropirimidin-5-il)-2-[2-(5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,2-a]piridin-2-il)etil]ftalazin-1(2H)-ona	375,2
401	2-[2-(imidazo[1,2-a]piridin-2-il)etil]-5-(piridin-4-il)ftalazin-1(2H)-ona	368,1
402	5-(piridin-3-il)-2-[2-(quinolin-2-il)etil]ftalazin-1(2H)-ona	379,2
403	2-[2-(imidazo[1,2-a]piridin-2-il)etil]-8-{[(3-metiloxetan-3-il)metil]amino}ftalazin-1(2H)-ona	390,2
404	4-(piridin-4-il)-6-[2-(quinolin-2-il)etil]pirido[2,3-d]piridazin-5(6H)-ona	380,1
405	4-(morfolin-4-il)-6-[2-(quinolin-2-il)etil]pirido[2,3-d]piridazin-5(6H)-ona	388,2
406	4-(oxetan-3-ilamino)-6-[2-(quinolin-2-il)etil]pirido[2,3-d]piridazin-5(6H)-ona	374,1
407	2-[2-(6-metoxipiridin-2-il)etil]-8-(piridin-4-	358,1

Ej.	Nombre	LC-MS: m/e $(M+H)^+$ / R_t[min]
	il)isoquinolin-1(2H)-ona	
408	2-[2-(1,3-benzotiazol-2-il)etil]-8-(piridin-4-il)isoquinolin-1(2H)-ona	384,1
409	2-[2-(5-metilpiridin-2-il)etil]-8-(piridin-4-il)isoquinolin-1(2H)-ona	342,1

II.22 Preparación de compuestos de la fórmula I en donde A es A^3

Los compuestos de los ejemplos 410 a 415 se prepararon de manera análoga a los métodos que se han descrito.

Ej.	Nombre	LC-MS: m/e $(M+H)^+$
410	5-[(E)-2-(6-metoxiquinolin-2-il)etenil]-3-(piridin-4-il)tieno[3,2-c]piridin-4(5H)-ona	412,8
411	8-(piridin-4-il)-2-[(E)-2-(quinazolin-2-il)etenil]isoquinolin-1(2H)-ona	377,1
412	5-[(E)-2-(6-cloroquinolin-2-il)etenil]-3-(piridin-4-il)tieno[3,2-c]piridin-4(5H)-ona	416,1
413	5-[(E)-2-(3-metilquinolin-2-il)etenil]-3-(piridin-4-il)tieno[3,2-c]piridin-4(5H)-ona	396,1
414	8-(piridin-4-il)-2-[(E)-2-(quinolin-2-il)etenil]isoquinolin-1(2H)-ona	376,1
415	5-[(E)-2-(1,3-benzotiazol-2-il)etenil]-3-(piridin-4-il)tieno[3,2-c]piridin-4(5H)-ona	388
416	3-(piridin-4-il)-5-[(E)-2-(quinolin-2-il)etenil]tieno[3,2-c]piridin-4(5H)-ona	382,1

Análisis biológicos

a) Medición de la actividad de la PDE

Se usaron proteínas PDE recombinantes en una reacción enzimática in vitro para determinar su actividad. Estas proteínas recombinantes, que incluyeron la PDE10A (se usaron PDE10 humanas, de rata y de ratón) y las isoformas de 1, 3, 4 y 5 de la PDE, se adquirieron en el proveedor comercial BPS Bioscience. La actividad de las enzimas PDE se determinó con un conjunto de elementos para medir el AMPc de CisBio (IBA), que está basado en la tecnología HTRF.

La reacción con las enzimas PDE se llevó a cabo en un amortiguador apropiado para el ensayo (que comprendió Tris-HCl 20 mM, con un pH de 7,5, $MgCl_2$ 10 mM y 0,1%

de albúmina de suero bovino), al que se le agregó la enzima y el sustrato. La concentración de las enzimas PDE varió entre 10 pM y 250 pM, en función de su actividad respectiva. La concentración del nucleótido cíclico que se usó como sustrato (AMPc o GMPc) en el ensayo fue de 20 nM para la PDE10 y de 100 nM para las otras PDE. El efecto inhibidor de cada compuesto se determinó incubando diversas concentraciones del inhibidor en el ensayo con las enzimas. Típicamente, el compuesto fue sometido a una dilución en serie en DMSO y luego fue diluido en el amortiguador del ensayo. Después, se mezcló cada concentración de cada compuesto con la enzima PDE. La reacción se inició agregando el nucleótido cíclico que hizo las veces de sustrato, se incubó a 29°C durante 60 minutos y se detuvo agregando el amortiguador de lisis del conjunto de elementos empleado. Sobre la base del criptato de AMPc-d2 o de anti-AMPc en el amortiguador de lisis, se determinó el nivel de AMPc que subsistió después de la reacción de hidrólisis con la PDE. La actividad de la PDE está correlacionada de manera inversa con la cantidad de AMPc que subsiste en la reacción, y es posible expresarla como el porcentaje de la actividad en un control no inhibido (100%). De esta manera, el valor de la IC_{50} de cada inhibidor puede obtenerse representando la concentración del inhibidor en función de la actividad de la PDE que se obtiene con ella.

Los resultados se muestran en la Tabla 1.

Tabla 1:

Ej.	IC_{50} [1)]
1	+++
2	+++
3	+++
5	+++
7	+
8	+++
10	+++
11	++
12	+++
15	+
16	+++
17	++
18	+
20	+++
23	+++
26	+
29	+++
30	++
31	++
32	+
34	++
36	+++
37	+++
38	+
39	+++
41	+++
44	+
45	++
46	+++
47	++
48	+++
49	++
50	+
51	+++
52	++
54	++
55	+++
56	+++
57	+
59	+++
60	+
62	+
64	+
67	++
70	++
71	+
72	++
76	++
78	+

Ej.	IC_{50} [1)]
79	+
80	++
85	++
87	+++
88	+++
90	+
91	++
93	+++
94	+++
95	+++
96	+++
97	+++
98	+++
100	+
103	+++
104	++
105	++
106	+++
107	+++
108	+
109	+
111	+++
113	++
114	++
115	+++
116	+++
117	++
119	+
121	++
122	+
123	+
124	+++
125	+
126	+++
127	+++
130	+
133	+++
135	+++
136	+++
137	+++
138	+
139	+++
140	+
143	+
147	+++
148	++
149	+
152	+
153	++
154	+

Ej.	IC_{50} [1)]
156	++
157	+
159	+++
161	+++
163	+
164	++
165	+
166	+++
167	+
168	+++
169	+
170	+++
171	+++
173	+++
174	+++
175	++
176	+++
179	++
181	+
190	++
191	+
192	+++
193	+++
194	+++
195	++
196	+++
197	+++
198	+++
199	+++
200	+++
201	+
203	+
204	+++
205	+++
206	+++
207	+++
208	+++
209	+
210	+++
211	+
213	+
215	++
216	+++
219	+++
220	+++
221	+++
222	+++
222a	+++
222b	+++
223	+++

Ej.	IC_{50} [1)]
224	+++
225	+++
226	+++
228	+++
229	+++
230	++
231	+++
232	+++
233	+++
234	+++
235	+++
235a	+++
235b	+++
236	+++
237	+++
238	+++
239	+++
239a	++
239b	+++
240	+++
240a	+++
240b	+++
241	+++
242	+++
243	+++
244	+++
246	+++
246a	+++
246b	+++
247	+++
249	+
250	++
252	+++
253	+++
256	+++
257	+++
258	+++
259	+++
260	+++
262	++
263	+++
266	+++
267	+++
268	+++
269	+++
270	+++
271	+++
272	+++
273	+++
274	+++

Ej.	IC_{50}[1)]
275	+++
276	+++
277	+++
278	+++
279	+++
280	+++
281	+++
282	+++
282a	+++
282b	+++
283	+++
284	+++
285	+++
286	+++
287	+++
288	+++
289	+++
290	+++
291	+++
292	+++
293	+++
293a	+++
293b	+++
295	+++
296	++
297	+++
298	++
299	+++
300	+++
301	+++
302	+++
303	+++
304	+++
306	+++
307	+
308	+++
309	+++
310	+++
311	++
312	+++
315	+++
317	+++
318	+
319	+++
320	+
321	++
322	+
327	+++
328	+
329	+++

Ej.	IC_{50} [1)]
330	+
332	+
333	+++
334	++
337	+++
338	+++
339	+++
341	+++
342	++
343	+
344	++
345	++
347	++
348	++
349	+++
354	+++
355	+++
358	++
359	+++
365	+++
366	+++
367	+++
370	+++
374	+
375	+++
376	+++
377	+++
378	+
380	++
382	+++
383	+++
384	++
385	+
387	+++
388	+++
389	++
390	+
391	+++
392	+++
393	+++
394	+
395	+++
397	+++
398	++
399	+++
401	+++
402	+++
403	+++
404	+++
405	+++

Ej.	IC_{50} [1)]
406	+++
410	+++
411	++
412	+++
413	+++
414	+++
415	+++
416	+++

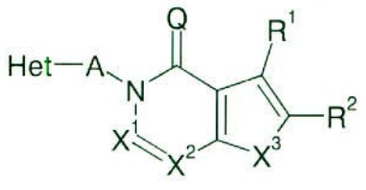
1) +++: $IC_{50} < 100$ nM

++: $100 \text{ nM} \leq IC_{50} \leq 200$ nM

+: $200 \text{ nM} < IC_{50} < 500$ nM

REIVINDICACIONES PARA SOLICITUD DIVISIONAL DEL EXPEDIENTE 14 119455 PRESENTADO CON LA RESPUESTA AL EXAMEN DE FONDO DE LA SOLICITUD MADRE

1. Un compuesto CARACTERIZADO PORQUE es de fórmula I



(I)

donde

Q es O o S;

X^1 es N o CH;

X^2 es N o C-R^7;

X^3 es O o S;

Het se selecciona entre

i. hetarilo unido a C monocíclico de seis miembros con 1 o 2 átomos de nitrógeno como miembros del anillo, que no está sustituido o puede tener 1, 2, 3 o 4 sustituyentes idénticos o diferentes R^x,

ii. hetarilo bicíclico fusionado con 1 o 2 átomos de nitrógeno y opcionalmente un heteroátomo adicional seleccionado entre O, S y N como miembros del anillo, benzotienilo o benzofurilo, donde hetarilo bicíclico, benzotienilo y benzofurilo, en forma independiente entre sí, no están sustituidos o pueden tener 1, 2, 3 o 4 sustituyentes idénticos o diferentes R^x, y

iii. fenilo, que se une a un radical hetarilo monocíclico con 1 o 2 átomos de nitrógeno y opcionalmente un heteroátomo adicional seleccionado entre O, S y N como miembros del anillo, que además de hetarilo monocíclico, puede tener 1, 2 o 3 sustituyentes idénticos o diferentes R^x,

donde

R^x se selecciona entre el grupo que consiste en H, halógeno, C_1-C_4-alquilo, C_1-C_4-alcoxi, C_1-C_4-fluoroalquilo, C_1-C_4-fluoroalcoxi, C_3-C_6-cicloalquilo, C_1-C_4-alcoxi-C_1-C_4-alcoxi, C_1-C_4-alcoxi-C_1-C_4-alquilo, OH, hidroxi-C_1-C_4-alquilo, O-C_3-C_6-cicloalquilo, benciloxi,

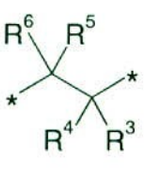
$C(O)O$-(C_1-C_4-alquilo), O-(C_1-C_4-alquil)-CO_2H, $N(R^{x1})(R^{x2})$, $C(O)N(R^{x1})(R^{x2})$, C_1-C_4-alquil-$N(R^{x1})(R^{x2})$, $-NR^{x3}$-$C(O)$-$N(R^{x1})(R^{x2})$, NR^{x3}-$C(O)O$-(C_1-C_4-alquilo), $-N(R^{x3})$-SO_2-R^{x4}, fenilo, CN, $-SF_5$, $-OSF_5$, $-SO_2R^{x4}$, $-SR^{x4}$ y trimetilsililo, donde R^{x1}, R^{x2}, R^{x3} y R^{x4}, en forma independiente entre sí se seleccionan entre el grupo que consiste en hidrógeno, C_1-C_4-alquilo, C_1-C_4-fluoroalquilo y C_3-C_6-cicloalquilo o R^{x1} y R^{x2} forman junto con el átomo de N al cual están unidos un heterociclo con nitrógeno de entre 3 y 7 miembros que puede tener 1, 2 o 3 heteroátomos o grupos que contienen heteroátomos adicionales diferentes o idénticos seleccionados entre el grupo de O, N, S, SO y SO_2 como miembros del anillo y que puede tener 1, 2, 3, 4, 5 o 6 sustituyentes seleccionados entre C_1-C_4-alquilo;

o dos radicales R^x que se unen a átomos de carbono adyacentes pueden formar un radical carbocíclico fusionado saturado de 5 o 6 miembros o un radical heterocíclico fusionado de 5 o 6 miembros con 1, 2 o 3 heteroátomos como miembros del anillo, que se seleccionan entre O, S y N;

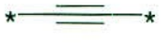
R^1 es una porción Y^1-Cyc^1;

R^2 se selecciona entre el grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, OH, C_1-C_4-alquilo, trimetilsililo, C_1-C_4-alcoxi-C_1-C_4-alquilo, C_1-C_4-alcoxi, C_1-C_4-alcoxi-C_1-C_4-alcoxi, C_2-C_4-alqueniloxi, C_1-C_4-fluoroalquilo, C_1-C_4-fluoroalcoxi, ciclopropilo, opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 grupos metilo, ciclopropilo fluorado, CN y $NR^{x1}R^{x2}$;

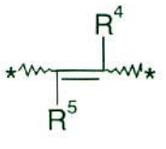
A representa uno de los siguientes grupos A^1, A^2, A^3, A^4 o A^5:



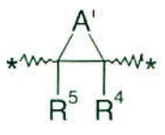
(A^1)



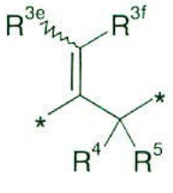
(A^2)



(A^3)



(A^4)



(A^5)

donde * indica el punto de unión a Het y al átomo de nitrógeno, respectivamente,

R^3, R^4, R^5, R^6 en forma independiente entre sí se seleccionan entre el grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, C_1-C_4-alquilo, trimetilsililo, C_1-C_4-fluoroalquilo, C_1-C_4-fluoroalcoxi, C_3-C_6-cicloalquilo, o los radicales

junto con los átomos de carbono a los cuales están unidos forman un carbociclo saturado de entre 3 y 6 miembros o un heterociclo saturado de entre 3 y 6 miembros con 1 o 2 heteroátomos no adyacentes como miembros del anillo, donde el carbociclo y el heterociclo no están sustituidos o pueden tener 1, 2, 3 o 4 sustituyentes seleccionados entre flúor y metilo o los radicales R^3, R^4 o los radicales R^5, R^6 junto con el átomo de carbono a los cuales están unidos forman un carbociclo saturado de entre 3 y 6 miembros o un heterociclo saturado de entre 3 y 6 miembros con 1 o 2 heteroátomos no adyacentes como miembros del anillo, donde el carbociclo y el heterociclo no están sustituidos o pueden tener 1, 2, 3 o 4 sustituyentes seleccionados entre flúor y metilo;

A' es un O, NR^{3a}, $CR^{3b}R^{3c}$ o C_2-C_3-alcandiilo lineal, donde una de las porciones CH_2 de C_2-C_3-alcandiilo puede reemplazarse por oxígeno o NR^{3a}, y donde 1, 2, 3, o 4 de los átomos de hidrógeno de C_2-C_3-alcandiilo puede reemplazarse por un radical R^{3d}, donde

R^{3a} es hidrógeno o C_1-C_4-alquilo,

R^{3b}, R^{3c} en forma independiente entre sí se seleccionan entre el grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, C_1-C_4-alquilo o R^{3b} y R^{3c} juntos forman C_2-C_3-alcandiilo;

R^{3d} se selecciona entre el grupo que consiste en halógeno y C_1-C_4-alquilo;

R^{3e}, R^{3f} en forma independiente entre sí se seleccionan entre el grupo que consiste en hidrógeno y C_1-C_4-alquilo;

R^7 se selecciona entre el grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, OH, C_1-C_4-alquilo, trimetilsililo, C_1-C_4-alquilsulfanilo, C_1-C_4-alcoxi-C_1-C_4-alquilo, C_1-C_4-alcoxi, C_1-C_4-alcoxi-C_1-C_4-alcoxi, C_1-C_4-alquilsulfanil-C_1-C_4-alcoxi, C_2-C_4-alqueniloxi, C_1-C_4-fluoroalquilo, C_1-C_4-fluoroalcoxi, ciclopropilo, opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 grupos metilo, ciclopropilo fluorado, CN, $NR^{x1}R^{x2}$, $NR^{x1}R^{x2}$-C_1-C_4-alcoxi y la porción Y^2-Cyc^2;

Y^1, Y^2, en forma independiente entre sí se seleccionan entre un enlace químico, CH_2, O, O-CH_2, NR^y, NR^y-CH_2, NR^y-$S(O)_2$, S, S(O), $S(O)_2$, 1,2-etandiilo, 1,2-etendiilo o 1,2-etindiilo, donde R^y se selecciona entre el grupo que consiste en hidrógeno, C_1-C_4-alquilo, C_1-C_4-alquilcarbonilo, C_1-C_4-alquilsulfonilo, C_1-C_4-fluoroalquilsulfonilo;

Cyc^1, Cyc^2, en forma independiente entre sí se seleccionan entre el

grupo que consiste en fenilo, naftilo, radicales heteromonocíclicos saturados o parcialmente insaturados de entre 4 y 8 miembros, radicales heterobicíclicos saturados o parcialmente insaturados de entre 7 y 10 miembros, hetarilo monocíclico de 5 o 6 miembros, y hetarilo bicíclico de entre 8 y 10 miembros, donde los radicales heteromonocíclicos y heterobicíclicos saturados o parcialmente insaturados tienen 1, 2, 3 o 4 heteroátomos o grupos que contienen heteroátomos como miembros del anillo, que se seleccionan entre O, S, SO, SO_2 y N, y donde el hetarilo monocíclico de 5 o 6 miembros y el hetarilo bicíclico de entre 8 y 10 miembros tiene 1, 2, 3 o 4 heteroátomos como miembros del anillo, que se seleccionan entre O, S y N, donde fenilo, naftilo, los radicales heteromonocíclicos y heterobicíclicos saturados o parcialmente insaturados y los radicales heteroaromáticos monocíclicos y bicíclicos no están sustituidos o tienen 1, 2, 3, 4 o 5 radicales R^{C1} o un radical Y'-R^{C2} y 0, 1, 2, 3 o 4 radicales R^{C1}; donde

R^{C1} se selecciona entre hidrógeno, halógeno, OH, CN, NO_2, C_1-C_4-alquilo, C_1-C_4-alcoxi, C_1-C_4-alquilsulfanilo, hidroxi-C_1-C_4-alquilo, C_1-C_4-alcoxi-C_1-C_4-alquilo, C_1-C_4-alcoxi-C_1-C_4-alcoxi, ciano-C_1-C_4-alquilo, C_1-C_4-fluoroalquilo, C_1-C_4-fluoroalcoxi, C_1-C_4-alquilsulfonilo, $C(O)R^a$, Z-$C(O)OR^b$, Z-$C(O)NR^cR^d$, $S(O)_2NR^cR^d$ y Z-NR^eR^f, donde

R^a se selecciona entre el grupo que consiste en C_1-C_4-alquilo y C_1-C_4-fluoroalquilo,

R^b se selecciona entre el grupo que consiste en hidrógeno, C_1-C_4-alquilo, C_2-C_4-alquenilo y C_1-C_4-fluoroalquilo,

R^c, R^d se selecciona entre el grupo que consiste en hidrógeno, C_1-C_4-alquilo, C_1-C_4-fluoroalquilo, C_1-C_4-alcoxi y C_1-C_4-fluoroalcoxi,

R^e, R^f se selecciona entre el grupo que consiste en hidrógeno, C_1-C_4-alquilo, C_1-C_4-fluoroalquilo, C_1-C_4-alcoxi y C_1-C_4-fluoroalcoxi,

Z es un enlace covalente o C_1-C_4-alcandiilo,

o dos radicales R^{C1} que están unidos a átomos de carbono adyacentes pueden formar un radical carbocíclico fusionado de 5 o 6 miembros o un radical heterocíclico fusionado de 5 o 6 miembros con 1, 2 o 3 heteroátomos como miembros del anillo, que se

seleccionan entre O, S y N;

o dos radicales R^{C1} que están unidos al mismo átomo de carbono pueden formar un radical carbocíclico espiro de 5 o 6 miembros o un radical heterocíclico espiro de 5 o 6 miembros con 1 o 2 heteroátomos como miembros del anillo, que se seleccionan entre O, S y N,

o dos radicales R^{C1} que están unidos al mismo átomo de carbono pueden formar un átomo de oxígeno,

donde los radicales fusionados y espiro no están sustituidos o tienen 1, 2, 3 o 4 radicales R^{C3};

Y' es un enlace químico, CH_2, O, O-CH_2, $S(O)_2$, $NR^{y'}$, $NR^{y'}$-CH_2 o $NR^{y'}$-$S(O)_2$, donde $R^{y'}$ se selecciona entre el grupo que consiste en hidrógeno, C_1-C_4-alquilo, C_1-C_4-alquilcarbonilo, C_1-C_4-alquilsulfonilo, C_1-C_4-fluoroalquilsulfonilo;

R^{C2} es un radical carbocíclico o heterocíclico seleccionado entre el grupo que consiste en fenilo, radicales monocarbocíclicos saturados o parcialmente insaturados de entre 3 y 7 miembros, radicales heteromonocíclicos saturados o parcialmente insaturados de entre 3 y 7 miembros, con 1, 2 o 3 heteroátomos como miembros del anillo, que se seleccionan entre O, S y N, y radicales heteroaromáticos de 5 o 6 miembros, con 1, 2 o 3 heteroátomos como miembros del anillo, que se seleccionan entre O, S y N, donde el radical carbocíclico y heterocíclico no está sustituido o tiene 1, 2, 3, 4 o 5 radicales R^{C3};

R^{C3} se selecciona entre hidrógeno, halógeno, OH, CN, C_1-C_4-alquilo, C_1-C_4-alcoxi, hidroxi-C_1-C_4-alquilo, C_1-C_4-alcoxi-C_1-C_4-alquilo, ciano-C_1-C_4-alquilo, C_1-C_4-fluoroalquilo, C_1-C_4-fluoroalcoxi, C_2-C_6-alquenilo, $C(O)R^a$, bencilo, Z-$C(O)OR^b$, Z-$C(O)NR^cR^d$, $S(O)_2NR^cR^d$ y Z-NR^eR^f, donde, Z, R^a, R^b, R^c, R^d, R^e y R^f son como se definen precedentemente o dos radicales R^{C3} que están unidos al mismo átomo pueden formar un átomo de oxígeno;

y los N-óxidos, las prodrogas, los tautómeros y los hidratos del mismo, y sus sales farmacéuticamente aceptables,

exceptuando los compuestos siguientes:

6-Metil-5-fenil-3-[2-(2-piridinil)etil]-tieno[2,3-d]pirimidin-4-(3H)-ona,

5-Fenil-3-[2-(4-piridinil)etil]-tieno[2,3-d]pirimidin-4-(3H)-ona,

5-(4-Metilfenil)-3-[2-(2-piridinil)etil]-tieno[2,3-d]pirimidin-4-(3H)-ona,
5-(2-Furanil)-3-[1-metil-2-(3-piridinil)etil]-tieno[2,3-d]pirimidin-4-(3H)-ona,
5-(2-Tienil)-3-[1-metil-2-(3-piridinil)etil]-tieno[2,3-d]pirimidin-4-(3H)-ona,
5-(3,4-Dimetilfenil)-3-[2-(2-piridinil)etil]-tieno[2,3-d]pirimidin-4-(3H)-ona,
5-(4-Metilfenil)-3-[2-(4-piridinil)etil]-tieno[2,3-d]pirimidin-4-(3H)-ona,
5-Fenil-3-[2-(2-piridinil)etil]-tieno[2,3-d]pirimidin-4-(3H)-ona, y
5-Fenil-3-[2-(4-oxo-5-feniltieno[2,3-d]pirimidin-(3H)-3-il)etil]-tieno[2,3-d]pirimidin-4-(3H)-ona.

2. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1,
donde

Het se selecciona entre

i. hetarilo unido a C monocíclico de seis miembros con 1 o 2 átomos de nitrógeno como miembros del anillo, que no está sustituido o puede tener 1, 2, 3 o 4 sustituyentes idénticos o diferentes R^x,

ii. hetarilo bicíclico fusionado con 1 o 2 átomos de nitrógeno y opcionalmente otro heteroátomo seleccionado entre O, S y N como miembros del anillo, benzotienilo o benzofurilo, donde hetarilo bicíclico, benzotienilo y benzofurilo, en forma independiente entre sí, no están sustituidos o pueden tener 1, 2, 3 o 4 sustituyentes idénticos o diferentes R^x, y

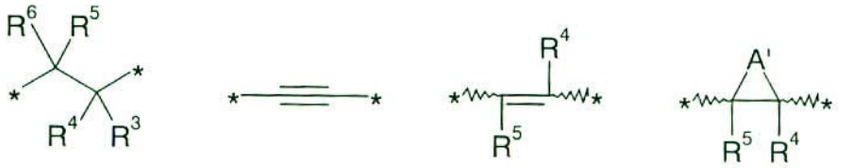
iii. fenilo, que se une a un radical hetarilo monocíclico con 1 o 2 átomos de nitrógeno y opcionalmente otro heteroátomo seleccionado entre O, S y N como miembros del anillo, que además de hetarilo monocíclico, puede tener 1, 2 o 3 sustituyentes idénticos o diferentes R^x,

donde

R^x se selecciona entre el grupo que consiste en H, halógeno, C_1-C_4-alquilo, C_1-C_4-alcoxi, C_1-C_4-fluoroalquilo, C_1-C_4-fluoroalcoxi, C_3-C_6-cicloalquilo, C_1-C_4-alcoxi-C_1-C_4-alcoxi, C_1-C_4-alcoxi-C_1-C_4-alquilo, OH, hidroxi-C_1-C_4-alquilo, O-C_3-C_6-cicloalquilo, benciloxi, C(O)O-(C_1-C_4-alquilo), O-(C_1-C_4-alquil)-CO_2H, $N(R^{x1})(R^{x2})$, $C(O)N(R^{x1})(R^{x2})$, C_1-C_4-alquil-$N(R^{x1})(R^{x2})$, $-NR^{x3}$-$C(O)$-$N(R^{x1})(R^{x2})$, NR^{x3}-C(O)O-(C_1-C_4-alquilo), $-N(R^{x3})$-SO_2-R^{x4}, fenilo, CN, $-SF_5$, $-OSF_5$, $-SO_2R^{x4}$, $-SR^{x4}$ y trimetilsililo, donde R^{x1}, R^{x2}, R^{x3} y R^{x4}, en forma independiente entre sí se seleccionan entre el grupo que

consiste en hidrógeno, C_1-C_4-alquilo, C_1-C_4-fluoroalquilo y C_3-C_6-cicloalquilo o R^{x1} y R^{x2} forman junto con el átomo de N al cual están unidos un heterociclo con nitrógeno de entre 3 y 7 miembros, que puede tener 1, 2 o 3 heteroátomos o grupos que contienen heteroátomos adicionales idénticos o diferentes seleccionados entre el grupo de O, N, S, SO y SO_2 como miembros del anillo y que puede tener 1, 2, 3, 4, 5 o 6 sustituyentes seleccionados entre C_1-C_4-alquilo;

A representa uno de los siguientes grupos A^1, A^2, A^3 o A^4:



(A^1) (A^2) (A^3) (A^4)

donde * indica los puntos de unión a Het y al átomo de nitrógeno, respectivamente,

R^3, R^4, R^5, R^6 en forma independiente entre sí se seleccionan entre el grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, C_1-C_4-alquilo, trimetilsililo, C_1-C_4-fluoroalquilo, C_1-C_4-fluoroalcoxi, C_3-C_6-cicloalquilo, o los radicales junto con los átomos de carbono a los cuales están unidos forman un carbociclo saturado de entre 3 y 6 miembros o un heterociclo saturado de entre 3 y 6 miembros con 1 o 2 heteroátomos no adyacentes como miembros del anillo, donde el carbociclo y el heterociclo no están sustituidos o pueden tener 1, 2, 3 o 4 sustituyentes seleccionados entre flúor y metilo o los radicales R^3, R^4 o los radicales R^5, R^6 junto con el átomo de carbono al cual están unidos forman un carbociclo saturado de entre 3 y 6 miembros o un heterociclo saturado de entre 3 y 6 miembros con 1 o 2 heteroátomos no adyacentes como miembros del anillo, donde el carbociclo y el heterociclo no están sustituidos o pueden tener 1, 2, 3 o 4 sustituyentes seleccionados entre flúor y metilo;

A' es O, NR^{3a}, $CR^{3b}R^{3c}$ o C_2-C_3-alcandiilo lineal, donde una de las unidades CH_2 de C_2-C_3-alcandiilo puede reemplazarse por oxígeno o NR^{3a}, y donde 1, 2, 3, o 4 de los átomos de hidrógeno de C_2-C_3-alcandiilo puede reemplazarse por un radical R^{3d}, donde

R^{3a} es hidrógeno o C_1-C_4-alquilo,

R^{3b}, R^{3c} en forma independiente entre sí se seleccionan entre el

grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, C_1-C_4-alquilo o R^{3b} y R^{3c} juntos forman C_2-C_3-alcandiilo;

R^{3d} se selecciona entre el grupo que consiste en halógeno y C_1-C_4-alquilo.

3. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 o 2, CARACTERIZADO PORQUE X^2 es C-R^7.

4. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 3, CARACTERIZADO PORQUE R^7 es hidrógeno o Y^2-Cyc^2.

5. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, CARACTERIZADO PORQUE X^1 es N.

6. El compuesto de acuerdo con la reivindicación entre 1 y 4, CARACTERIZADO PORQUE X^1 es CH.

7. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, CARACTERIZADO PORQUE X^3 es S.

8. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, donde X^3 es O.

9. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, CARACTERIZADO PORQUE R^2 se selecciona entre el grupo que consiste en hidrógeno, flúor, C_1-C_4-alquilo, C_1-C_2-fluoroalquilo, C_1-C_4-alcoxi, C_1-C_2-fluoroalcoxi, ciclopropilo, opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 grupos metilo, y ciclopropilo fluorado.

10. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 9, CARACTERIZADO PORQUE R^2 es hidrógeno.

11. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, CARACTERIZADO PORQUE A es A^1.

12. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 11, CARACTERIZADO PORQUE R^3, R^4 se seleccionan entre hidrógeno y flúor.

13. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 11 o 12, CARACTERIZADO PORQUE R^5 y R^6, en forma independiente entre sí, se seleccionan entre el grupo que consiste en hidrógeno, flúor y metilo.

14. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, CARACTERIZADO PORQUE A es A^2.

15. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, CARACTERIZADO PORQUE A es A^3.

16. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 15, CARACTERIZADO PORQUE R^4, R^5 se seleccionan entre hidrógeno y flúor.

17. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, CARACTERIZADO PORQUE A es A^4.

18. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 17, CARACTERIZADO PORQUE A' es $CR^{3b}R^{3c}$, donde R^{3b} y R^{3c} se seleccionan en forma independiente entre sí entre el grupo que consiste en hidrógeno, flúor y metilo o juntos forman CH_2CH_2.

19. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 18, CARACTERIZADO PORQUE R^{3b} y R^{3c} son hidrógeno.

20. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, CARACTERIZADO PORQUE A es A^5.

21. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 20, CARACTERIZADO PORQUE R^{3e}, R^{3f}, R^4 y R^5 son en cada caso hidrógeno.

22. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, CARACTERIZADO PORQUE Het se selecciona entre el grupo que consiste en hetarilo monocíclico de 6 miembros unido por C, que tiene 1 o 2 átomos de nitrógeno como miembros del anillo, benzofurilo y hetarilo bicíclico fusionado unido por C, que tiene 1 o 2 átomos de nitrógeno como miembros del anillo y opcionalmente un heteroátomo adicional seleccionado entre O, S y N como miembro del anillo;
donde hetarilo monocíclico, benzofurilo y hetarilo bicíclico pueden no estar sustituidos o pueden tener 1, 2, 3 o 4 sustituyentes R^x.

23. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 22, CARACTERIZADO PORQUE Het tiene al menos un nitrógeno de imino como miembro del anillo que se ubica en la posición adyacente al átomo de carbono que está unido a A.

24. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 23, CARACTERIZADO PORQUE Het se selecciona entre el grupo que consiste en 2-piridilo, 2-pirimidinilo, 4-pirimidinilo, 2-pirazinilo, 3-piridazinilo, 2-quinolinilo, 3-isoquinolinilo, 2-quinazolinilo, 2-quinoxalinilo, 1,5-naftiridin-2-ilo, 1,8-naftiridin-2-ilo, benzotiazol-1-ilo, benzoxazol-1-ilo, bencimidazol-2-ilo, 1-metilbencimidazol-2-ilo, imidazo[1,2-a]piridin-2-ilo, tieno[3,2-b]piridin-5-ilo, imidazo-[2,1-b]-tiazol-6-ilo y 1,2,4-triazolo[1,5-a]piridin-2-ilo, donde los radicales mencionados pueden tener 1, 2 o 3 radicales seleccionado entre flúor, cloro, metilo, fluorometilo, difluorometilo, trifluorometilo, metoxi, fluorometoxi, difluorometoxi, trifluorometoxi, ciclopropilo, opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 grupos metilo, y ciclopropilo fluorado.

25. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, CARACTERIZADO PORQUE Y^1y Y^2, en forma independiente entre sí, se seleccionan entre el grupo que consiste en un enlace químico, O y NH.

26. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, CARACTERIZADO PORQUE Y^1 y Y^2 son cada uno un enlace químico.

27. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, CARACTERIZADO PORQUE Q es O.

28. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, CARACTERIZADO PORQUE es de las fórmulas I-1.A o I-2.A



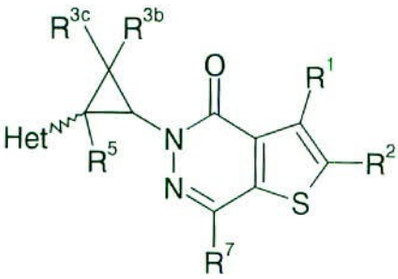
(I-1.A)



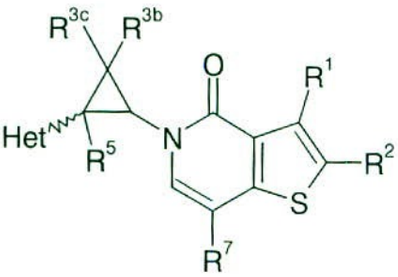
(I-2.A)

donde Het, R^1, R^2, R^5, R^6 y R^7 son como se definen en cualquiera de las reivindicaciones precedentes.

29. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 27, CARACTERIZADO PORQUE es de las fórmulas I-1.B o I-2.B



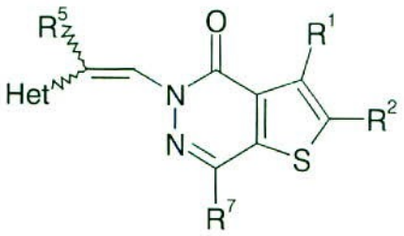
(I-1.B)



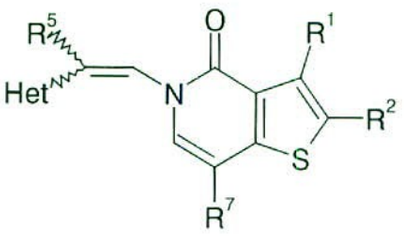
(I-2.B)

donde Het, R^1, R^2, R^{3b}, R^{3c} y R^7 son como se definen en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 27 y R^5 es hidrógeno.

30. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 27, CARACTERIZADO PORQUE es de las fórmulas I-1.C o I-2.C



(I-1.C)



(I-2.C)

donde Het, R^1, R^2, R^5, y R^7 son como se definen en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 27.

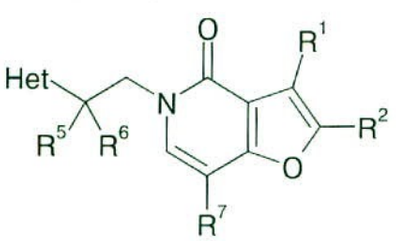
31. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 28, 29 ó 30, CARACTERIZADO PORQUE R^1 es un radical Y^1-Cyc^1 y R^7 se selecciona entre el grupo que consiste en hidrógeno, flúor, C_1-C_4-alquilo, C_1-C_2-fluoroalquilo, C_1-C_4-alcoxi, C_1-C_2-fluoroalcoxi, ciclopropilo, opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 grupos metilo, ciclopropilo fluorado y Y^2-Cyc^2.

32. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 28, 29 ó 30, CARACTERIZADO PORQUE R^1 se selecciona entre el grupo que consiste en hidrógeno, flúor, C_1-C_4-alquilo, C_1-C_2-fluoroalquilo, C_1-C_4-alcoxi, C_1-C_2-fluoroalcoxi, ciclopropilo, opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 grupos metilo y ciclopropilo fluorado y R^7 es una porción Y^2-Cyc^2.

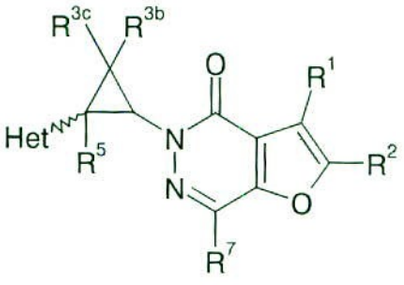
33. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 27, que es de las fórmulas I-7.A, I-8.A, I-7.B, I-8.B, I-7.C, I-8.C,



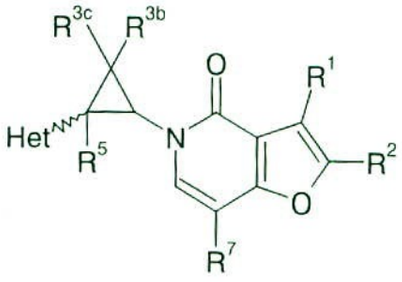
(I-7.A)



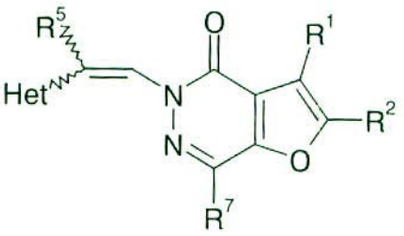
(I-8.A)



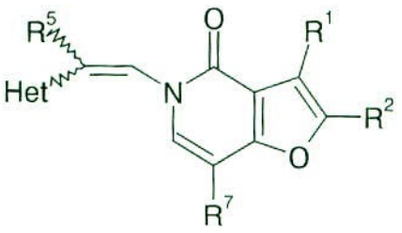
(I-7.B)



(I-8.B)



(I-7.C)

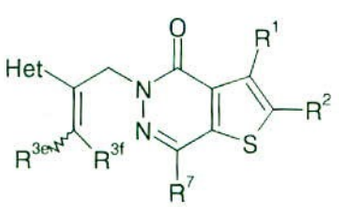


(I-8.C)

donde Het, R^1, R^2, R^{3b}, R^{3c}, R^5, R^6, R^7 y R^8 son como se definen en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 27.

34. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 50, donde R^1 es un radical Y^1-Cyc^1 y R^7 se selecciona entre el grupo que consiste en hidrógeno, flúor, C_1-C_4-alquilo, C_1-C_2-fluoroalquilo, C_1-C_4-alcoxi, C_1-C_2-fluoroalcoxi, ciclopropilo, opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 grupos metilo, ciclopropilo fluorado y Y^2-Cyc^2.

35. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 34, que es de las fórmulas I-1.D, I-2.D, I-7.D, I-8.D,



(I-1.D)



(I-2.D)



(I-7.D)



(I-8.D)

donde Het, R^1, R^2, R^{3e}, R^{3f}, R^7, R^8 y R^9 son como se definen en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 27.

36. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 35, donde R^1 es un radical Y^1-Cyc^1 y R^7 se selecciona entre el grupo que consiste en hidrógeno, flúor, C_1-C_4-alquilo, C_1-C_2-fluoroalquilo, C_1-C_4-alcoxi, C_1-C_2-fluoroalcoxi, ciclopropilo, opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 grupos metilo, ciclopropilo fluorado y Y^2-Cyc^2.

37. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 28 a 36, CARACTERIZADO PORQUE R^{3b}, R^{3c}, R^5, R^6, si se encuentran presentes, son hidrógeno.

38. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, CARACTERIZADO PORQUE Cyc^1 se selecciona entre el grupo que consiste en heteromonociclos saturados de 4, 5, 6, 7 u 8 miembros y heterobiciclos saturados de 7, 8, 9 o 10 miembros, donde los heteromonociclos y los heterobiciclos tienen un átomo de nitrógeno u oxígeno como miembro del anillo y pueden tener otro heteroátomo o grupo heteroaromático como miembro del anillo, que se selecciona entre el grupo que consiste en O, S, S(=O), $S(=O)_2$ y N, donde el heteromonociclo saturado y el heterobiciclo saturado no están sustituidos o tienen 1, 2, 3, 4 o 5 radicales R^{C1} o un radical Y'-R^{C2} y 0, 1, 2, 3 o 4 radicales R^{C1}, donde R^{C1}, R^{C2} y Y' son como se definen en la reivindicación 1.

39. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, CARACTERIZADO PORQUE Y^1-Cyc^1, se selecciona entre el grupo que consiste en 1-piperidinilo, 4,4-difluoro-1-piperidinilo, 4-piperidinilo, 1-metil-4-piperidinilo, 1-piperazinilo, 4-metil-1-piperazinilo, morfolin-4-ilo, azepane-1-ilo, 1,4-oxazepan-4-ilo, hexahidrofuro[3,4-c]pirrol-5-ilo, 2,5-diazabiciclo[2,2,1]heptan-2-ilo, 3,8-diazabiciclo[3,2,1]octan-8-ilo, tiomorfolin-4-ilo, 1-oxotiomorfolin-4-ilo, N-(oxetan-3-il)amino, 1,1-dioxotiomorfolin-4-ilo y oxetan-3-ilamino.

40. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 37, CARACTERIZADO PORQUE Cyc^1 se selecciona entre el grupo que consiste en fenilo, hetarilo de 5 o 6 miembros monocíclico, y hetarilo bicíclico de 9 o 10 miembros, donde hetarilo tiene un heteroátomo, seleccionado entre O, S y N como miembro del anillo y opcionalmente uno o dos átomos de nitrógeno adicionales como miembros del anillo,

donde fenilo y el hetarilo radical no están sustituidos o tienen, en forma independiente entre sí, 1, 2, 3, 4 o 5 radicales R^{C1}.

41. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 40, CARACTERIZADO PORQUE Y^1 es un enlace químico y Cyc^1 se selecciona entre el grupo que consiste en fenilo, hetarilo monocíclico de 5 o 6 miembros seleccionado entre el grupo que consiste en piridilo, pirimidinilo, furilo, tienilo, pirrolilo, imidazolilo, pirazolilo, oxazolilo y tiazolilo, hetarilo bicíclico de 9 o 10 miembros seleccionado entre el grupo que consiste en indolilo, quinolinilo, isoquinolinilo, quinazolinilo, bencimidazolilo, benzotriazolilo, benzopirazolilo y benzofurilo, donde fenilo y hetarilo no están sustituidos o tienen 1, 2 o 3 radicales R^{C1} que se seleccionan entre el grupo que consiste en flúor, cloro, CN, metilo, difluorometilo, trifluorometilo, metoxi y NH_2, o, si Cyc^1 es fenilo, dos radicales R^{C1} que están unidos a átomos de carbono adyacentes, junto con el anillo fenilo al cual están unidos, forman un radical heterocíclico bicíclico, que se selecciona entre 2,3-dihidrobenzofuran-5-ilo, 2,3-dihidrobenzofuran-6-ilo, 1,3-dihidroindol-2-on-5-ilo, 1,3-dihidroindol-2-on-6-ilo, benzo-1,3-dioxolan-5-ilo, benzo-1,3-dioxolan-6-ilo, benzo-1,4-dioxan-5-ilo, benzo-1,4-dioxan-6-ilo, benzo-1,5-dioxepan-6-ilo y benzo-1,4-dioxepan-7-ilo.

42. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, CARACTERIZADO PORQUE Cyc^2 y Cyc^3, en forma independiente entre sí, se seleccionan entre el grupo que consiste en heteromonociclos saturados de 4, 5, 6, 7 u 8 miembros y heterobiciclos saturados de 7, 8, 9 o 10 miembros, donde los heteromonociclos y los heterobiciclos tienen un átomo de nitrógeno u oxígeno como miembro del anillo y pueden tener otro heteroátomo o grupo heteroaromático como miembro del anillo, que se selecciona entre el grupo que consiste en O, S, S(=O), $S(=O)_2$ y N, donde el heteromonociclo saturado y el heterobiciclo saturado no están sustituidos o tienen 1, 2, 3, 4 o 5 radicales R^{C1} o un radical Y'-R^{C2} y 0, 1, 2, 3 o 4 radicales R^{C1}, donde R^{C1}, R^{C2} y Y' son como se definen en la reivindicación 1.

43. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 42, CARACTERIZADO PORQUE Y^2-Cyc^2 y Y^3-Cyc^3, en forma independiente entre sí, se seleccionan entre el grupo que consiste en fenilo, hetarilo monocíclico de 5 o 6 miembros seleccionado entre el grupo que consiste en piridilo, pirimidinilo, furilo, tienilo, pirrolilo, imidazolilo, pirazolilo, oxazolilo y tiazolilo, hetarilo bicíclico de 9 o 10 miembros seleccionado entre el grupo que consiste en indolilo, quinolinilo, isoquinolinilo, quinazolinilo, bencimidazolilo, benzotriazolilo, benzopirazolilo y benzofurilo, donde fenilo y hetarilo no están sustituidos o tienen 1, 2 o 3 radicales R^{C1} que se seleccionan entre el grupo que consiste en flúor, cloro, CN, metilo, difluorometilo, trifluorometilo, metoxi y NH_2, o, si Cyc^2 o Cyc^3 son fenilo, dos radicales R^{C1} que están unidos a átomos de carbono adyacentes, junto con el anillo fenilo al cual están

unidos, forman un radical heterocíclico bicíclico, que se selecciona entre 2,3-dihidrobenzofuran-5-ilo, 2,3-dihidrobenzofuran-6-ilo, 1,3-dihidroindol-2-on-5-ilo, 1,3-dihidroindol-2-on-6-ilo, benzo-1,3-dioxolan-5-ilo, benzo-1,3-dioxolan-6-ilo, benzo-1,4-dioxan-5-ilo, benzo-1,4-dioxan-6-ilo, benzo-1,5-dioxepan-6-ilo y benzo-1,4-dioxepan-7-ilo.

44. Un compuesto, CARACTERIZADO PORQUE se selecciona entre el grupo que consiste en

3,7-di(piridin-4-il)-5-[2-(quinolin-2-il)etil]tieno[2,3-d]piridazin-4(5H)-ona;

7-(piridin-4-il)-5-[2-(quinolin-2-il)etil]tieno[2,3-d]piridazin-4(5H)-ona;

3-(piridin-4-il)-5-[2-(quinolin-2-il)etil]tieno[2,3-d]piridazin-4(5H)-ona;

3-(piridin-4-il)-5-[2-(piridin-2-il)etil]tieno[2,3-d]piridazin-4(5H)-ona;

3,7-di(piridin-4-il)-5-[2-(piridin-2-il)etil]tieno[2,3-d]piridazin-4(5H)-ona;

5-[2-(quinolin-2-il)etil]-3-[4-(trifluorometil)fenil]tieno[2,3-d]piridazin-4(5H)-ona;

3-(4-metilfenil)-5-[2-(quinolin-2-il)etil]tieno[2,3-d]piridazin-4(5H)-ona;

3-[4-(propan-2-il)fenil]-5-[2-(quinolin-2-il)etil]tieno[2,3-d]piridazin-4(5H)-ona;

3-(4-etilfenil)-5-[2-(quinolin-2-il)etil]tieno[2,3-d]piridazin-4(5H)-ona;

4-{4-oxo-5-[2-(quinolin-2-il)etil]-4,5-dihidrotieno[2,3-d]piridazin-3-il}benzonitrilo;

3-(4-metoxifenil)-5-[2-(quinolin-2-il)etil]tieno[2,3-d]piridazin-4(5H)-ona;

3-(4-fluorofenil)-5-[2-(quinolin-2-il)etil]tieno[2,3-d]piridazin-4(5H)-ona;

3-(4-etoxifenil)-5-[2-(quinolin-2-il)etil]tieno[2,3-d]piridazin-4(5H)-ona;

3-[4-(dimetilamino)fenil]-5-[2-(quinolin-2-il)etil]tieno[2,3-d]piridazin-4(5H)-ona;

(4-{4-oxo-5-[2-(quinolin-2-il)etil]-4,5-dihidrotieno[2,3-d]piridazin-3-il}fenil)acetonitrilo;

3-(4-hidroxifenil)-5-[2-(quinolin-2-il)etil]tieno[2,3-d]piridazin-4(5H)-ona;

3-(2-clorofenil)-5-[2-(quinolin-2-il)etil]tieno[2,3-d]piridazin-4(5H)-ona;

3-(2-metilfenil)-5-[2-(quinolin-2-il)etil]tieno[2,3-d]piridazin-4(5H)-ona;

3-(2-etilfenil)-5-[2-(quinolin-2-il)etil]tieno[2,3-d]piridazin-4(5H)-ona;

3-(2-fluorofenil)-5-[2-(quinolin-2-il)etil]tieno[2,3-d]piridazin-4(5H)-ona;

3-(2-metoxifenil)-5-[2-(quinolin-2-il)etil]tieno[2,3-d]piridazin-4(5H)-ona;

3-(2-etoxifenil)-5-[2-(quinolin-2-il)etil]tieno[2,3-d]piridazin-4(5H)-ona;

3-(2-hidroxifenil)-5-[2-(quinolin-2-il)etil]tieno[2,3-d]piridazin-4(5H)-ona;

5-[2-(quinolin-2-il)etil]-3-[2-(trifluorometil)fenil]tieno[2,3-d]piridazin-4(5H)-ona;

3-[3-(metoximetil)fenil]-5-[2-(quinolin-2-il)etil]tieno[2,3-d]piridazin-4(5H)-ona;

3-(3-metoxifenil)-5-[2-(quinolin-2-il)etil]tieno[2,3-d]piridazin-4(5H)-ona;

3-(3-etoxifenil)-5-[2-(quinolin-2-il)etil]tieno[2,3-d]piridazin-4(5H)-ona;

3-[3-(dimetilamino)fenil]-5-[2-(quinolin-2-il)etil]tieno[2,3-d]piridazin-4(5H)-ona;

3-[4-Oxo-5-(2-quinolin-2-il-etil)-4,5-dihidro-tieno[2,3-d]piridazin-3-il}-benzonitrilo;

3-(3-fluorofenil)-5-[2-(quinolin-2-il)etil]tieno[2,3-d]piridazin-4(5H)-ona;

3-(3-hidroxifenil)-5-[2-(quinolin-2-il)etil]tieno[2,3-d]piridazin-4(5H)-ona;

N,N-dimetil-3-{4-oxo-5-[2-(quinolin-2-il)etil]-4,5-dihidrotieno[2,3-d]piridazin-3-il}benzamida;

3-(3-metilfenil)-5-[2-(quinolin-2-il)etil]tieno[2,3-d]piridazin-4(5H)-ona;

5-[2-(quinolin-2-il)etil]-3-(tiofen-2-il)tieno[2,3-d]piridazin-4(5H)-ona;

3-(1-metil-1H-indol-5-il)-5-(2-quinolin-2-il-etil)-5H-tieno[2,3-d]piridazin-4-ona;

3-(1H-indol-6-il)-5-[2-(quinolin-2-il)etil]tieno[2,3-d]piridazin-4(5H)-ona;

3-(pirimidin-5-il)-5-[2-(quinolin-2-il)etil]tieno[2,3-d]piridazin-4(5H)-ona;

3-(2-metoxipiridin-3-il)-5-[2-(quinolin-2-il)etil]tieno[2,3-d]piridazin-4(5H)-ona;

3-(piridin-3-il)-5-[2-(quinolin-2-il)etil]tieno[2,3-d]piridazin-4(5H)-ona;

3-(4-metoxipiridin-3-il)-5-[2-(quinolin-2-il)etil]tieno[2,3-d]piridazin-4(5H)-ona;

3-(furan-3-il)-5-[2-(quinolin-2-il)etil]tieno[2,3-d]piridazin-4(5H)-ona;

3-(quinolin-3-il)-5-[2-(quinolin-2-il)etil]tieno[2,3-d]piridazin-4(5H)-ona;

3-(isoquinolin-4-il)-5-[2-(quinolin-2-il)etil]tieno[2,3-d]piridazin-4(5H)-ona;

3-(isoquinolin-5-il)-5-[2-(quinolin-2-il)etil]tieno[2,3-d]piridazin-4(5H)-ona;

3-(1H-indol-4-il)-5-(2-quinolin-2-il-etil)-5H-tieno[2,3-d]piridazin-4-ona;

3-(2,3-dihidrobenzofuran-5-il)-5-(2-quinolin-2-il-etil)-5H-tieno[2,3-d]piridazin-4-ona;

3-(quinolin-5-il)-5-[2-(quinolin-2-il)etil]tieno[2,3-d]piridazin-4(5H)-ona;

3-(3,5-dimetil-1,2-oxazol-4-il)-5-[2-(quinolin-2-il)etil]tieno[2,3-d]piridazin-4(5H)-ona;

3-(6-metoxipiridin-3-il)-5-[2-(quinolin-2-il)etil]tieno[2,3-d]piridazin-4(5H)-ona;

3-(2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-6-il)-5-[2-(quinolin-2-il)etil]tieno[2,3-d]piridazin-4(5H)-ona;

3-(2-metilpiridin-4-il)-5-[2-(quinolin-2-il)etil]tieno[2,3-d]piridazin-4(5H)-ona;

3-(5-metoxipiridin-3-il)-5-[2-(quinolin-2-il)etil]tieno[2,3-d]piridazin-4(5H)-ona;

3-[6-(morfolin-4-il)piridin-3-il]-5-[2-(quinolin-2-il)etil]tieno[2,3-d]piridazin-4(5H)-ona;

3-(1,3-benzodioxol-5-il)-5-[2-(quinolin-2-il)etil]tieno[2,3-d]piridazin-4(5H)-ona;

3-(quinolin-6-il)-5-[2-(quinolin-2-il)etil]tieno[2,3-d]piridazin-4(5H)-ona;

3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-5-[2-(quinolin-2-il)etil]tieno[2,3-d]piridazin-4(5H)-ona;

3-[1-(2-metilpropil)-1H-pirazol-4-il]-5-[2-(quinolin-2-il)etil]tieno[2,3-d]piridazin-4(5H)-ona;

2-{4-oxo-5-[2-(quinolin-2-il)etil]-4,5-dihidrotieno[2,3-d]piridazin-3-il}-1H-pirrol-1-carboxilato de tert-butilo;

3-(2-metoxipirimidin-5-il)-5-[2-(quinolin-2-il)etil]tieno[2,3-d]piridazin-4(5H)-ona;

5-[2-(quinolin-2-il)etil]-3-(2,3,4-trifluorofenil)tieno[2,3-d]piridazin-4(5H)-ona;

3-(4-fluoro-3-metilfenil)-5-[2-(quinolin-2-il)etil]tieno[2,3-d]piridazin-4(5H)-ona;

3-(4-fluoro-2-metilfenil)-5-[2-(quinolin-2-il)etil]tieno[2,3-d]piridazin-4(5H)-ona;

3-(3-cloro-4-fluorofenil)-5-[2-(quinolin-2-il)etil]tieno[2,3-d]piridazin-4(5H)-ona;

3-(2-cloro-4-fluorofenil)-5-[2-(quinolin-2-il)etil]tieno[2,3-d]piridazin-4(5H)-ona;

3-(3,4-dimetilfenil)-5-[2-(quinolin-2-il)etil]tieno[2,3-d]piridazin-4(5H)-ona;

3-(2,4-dimetilfenil)-5-[2-(quinolin-2-il)etil]tieno[2,3-d]piridazin-4(5H)-ona;
3-(2,4-difluorofenil)-5-[2-(quinolin-2-il)etil]tieno[2,3-d]piridazin-4(5H)-ona;
3-(2,4-dimetoxifenil)-5-[2-(quinolin-2-il)etil]tieno[2,3-d]piridazin-4(5H)-ona;
3-(2,5-dimetoxifenil)-5-[2-(quinolin-2-il)etil]tieno[2,3-d]piridazin-4(5H)-ona;
3-(2,3-difluorofenil)-5-[2-(quinolin-2-il)etil]tieno[2,3-d]piridazin-4(5H)-ona;
3-(3,4-dimetoxifenil)-5-[2-(quinolin-2-il)etil]tieno[2,3-d]piridazin-4(5H)-ona;
3-(3,4-difluorofenil)-5-[2-(quinolin-2-il)etil]tieno[2,3-d]piridazin-4(5H)-ona;
3-(5-fluoro-2-metoxifenil)-5-[2-(quinolin-2-il)etil]tieno[2,3-d]piridazin-4(5H)-ona;
3-(4-fluoro-2-metoxifenil)-5-[2-(quinolin-2-il)etil]tieno[2,3-d]piridazin-4(5H)-ona;
3-(3,5-dimetoxifenil)-5-[2-(quinolin-2-il)etil]tieno[2,3-d]piridazin-4(5H)-ona;
3-(2,5-difluorofenil)-5-[2-(quinolin-2-il)etil]tieno[2,3-d]piridazin-4(5H)-ona;
3-(2,3-dimetoxifenil)-5-[2-(quinolin-2-il)etil]tieno[2,3-d]piridazin-4(5H)-ona;
3-(3-fluoro-4-metoxifenil)-5-[2-(quinolin-2-il)etil]tieno[2,3-d]piridazin-4(5H)-ona;
3-(2-fluoro-3-metoxifenil)-5-[2-(quinolin-2-il)etil]tieno[2,3-d]piridazin-4(5H)-ona;
3-(3,5-difluorofenil)-5-[2-(quinolin-2-il)etil]tieno[2,3-d]piridazin-4(5H)-ona;
3-(3-fluoro-5-metoxifenil)-5-[2-(quinolin-2-il)etil]tieno[2,3-d]piridazin-4(5H)-ona;
3-(2-metoxi-5-metilfenil)-5-[2-(quinolin-2-il)etil]tieno[2,3-d]piridazin-4(5H)-ona;
3-(2,5-diclorofenil)-5-[2-(quinolin-2-il)etil]tieno[2,3-d]piridazin-4(5H)-ona;
3-(naftalen-2-il)-5-[2-(quinolin-2-il)etil]tieno[2,3-d]piridazin-4(5H)-ona;
3-fenil-5-[2-(quinolin-2-il)etil]tieno[2,3-d]piridazin-4(5H)-ona;
3-(1-benzofuran-2-il)-5-[2-(quinolin-2-il)etil]tieno[2,3-d]piridazin-4(5H)-ona;
3-(1H-indazol-5-il)-5-[2-(quinolin-2-il)etil]tieno[2,3-d]piridazin-4(5H)-ona;
3-(1-metil-1H-pirazol-5-il)-5-[2-(quinolin-2-il)etil]tieno[2,3-d]piridazin-4(5H)-ona;
3-(4,5-difluoro-2-metoxifenil)-5-[2-(quinolin-2-il)etil]tieno[2,3-d]piridazin-4(5H)-ona;
3-(2-fluoro-4-metilfenil)-5-[2-(quinolin-2-il)etil]tieno[2,3-d]piridazin-4(5H)-ona;
3-(2-fluoro-5-metoxifenil)-5-[2-(quinolin-2-il)etil]tieno[2,3-d]piridazin-4(5H)-ona;
3-metil-4-{4-oxo-5-[2-(quinolin-2-il)etil]-4,5-dihidrotieno[2,3-d]piridazin-3-il}benzonitrilo;
5-[2-(6-fluoroquinolin-2-il)etil]-3-(piridin-4-il)tieno[2,3-d]piridazin-4(5H)-ona;
5-[2,2-difluoro-2-(quinolin-2-il)etil]-3-(piridin-4-il)tieno[2,3-d]piridazin-4(5H)-ona;
3-(piridin-4-il)-5-[2-(tieno[3,2-b]piridin-5-il)etil]tieno[2,3-d]piridazin-4(5H)-ona;
5-[2-(imidazo[1,2-a]piridin-2-il)etil]-3-(piridin-4-il)tieno[2,3-d]piridazin-4(5H)-ona;
5-[2-(7-fluoroimidazo[1,2-a]piridin-2-il)etil]-3-(piridin-4-il)tieno[2,3-d]piridazin-4(5H)-ona;
3-(3-metoxipiridin-4-il)-5-[2-(quinolin-2-il)etil]tieno[3,2-c]piridin-4(5H)-ona;
3-(3-hidroxipiridin-4-il)-5-[2-(quinolin-2-il)etil]tieno[3,2-c]piridin-4(5H)-ona;
3-(1-metil-1H-pirazol-5-il)-5-[2-(quinolin-2-il)etil]tieno[3,2-c]piridin-4(5)H-ona;
3-(piridin-4-il)-5-[2-(quinolin-2-il)etil]tieno[3,2-c]piridin-4(5H)-ona;

3-(pirimidin-5-il)-5-(2-quinolin-2-il)etil)tieno[3,2-c]piridin-4(5H)-ona;

3-(2-oxoindolin-6-il)-5-[2-(quinolin-2-il)etil]tieno[3,2-c]piridin-4(5H)-ona;

3-(3-hidroxifenil)-5-[2-(quinolin-2-il)etil]tieno[3,2-c]piridin-4(5H)-ona;

5-[2-(5-etilpiridin-2-il)etil]-3-(piridin-4-il)tieno[3,2-c]piridin-4(5H)-ona;

5-[2-(imidazo[1,2-a]piridin-2-il)etil]-3-(piridin-4-il)tieno[3,2-c]piridin-4(5H)-ona;

3-(morfolin-4-il)-5-[2-(quinolin-2-il)etil]tieno[3,2-c]piridin-4(5H)-ona;

4-(4-oxo-5-(2-quinolin-2-il)etil)-4,5-dihidrotieno[3,2-c]piridin-3-il)-5,6-dihidropiridin-1(2H) carboxilato de tert-butilo;

5-(2-(quinolin-2-il)etil)-3-(1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)tieno[3,2-c]piridin-4(5H)-ona;

4-(4-oxo-5-(2-quinolin-2-il)etil)-4,5-dihidrotieno[3,2-c]piridin-3-il)-piperidin-1 carboxilato de tert-butilo;

3-(piperidin-4-il)-5-[2-(quinolin-2-il)etil]tieno[3,2-c]piridin-4(5H)-ona;

3-metil-7-(piridin-4-il)-5-(2-(quinolin-2-il)etil)tieno[3,2-c]piridin-4(5H)-ona;

3-(piridin-4-il)-5-[2-(5,6,7,8-tetrahidroquinolin-2-il)etil]tieno[2,3-d]piridazin-4(5H)-ona;

anti (rac) 3-(piridin-4-il)-5-(2-(quinolin-2-il)ciclopropil)tieno[3,2-c]piridin-4(5H)-ona;

anti (+) 3-(piridin-4-il)-5-(2-(quinolin-2-il)ciclopropil)tieno[3,2-c]piridin-4(5H)-ona;

anti (-) 3-(piridin-4-il)-5-(2-(quinolin-2-il)ciclopropil)tieno[3,2-c]piridin-4(5H)-ona;

y los N-óxidos, las prodrogas, los tautómeros y los hidratos del mismo, y las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

45. Un compuesto, que se selecciona entre el grupo que consiste en

7-(piridin-4-il)-5-[2-(quinolin-2-il)etil]furo[3,2-c]piridin-4(5H)-ona;

3-(piridin-4-il)-5-(2-(quinolin-2-il)etil)furo[3,2-c]piridin-4(5H)-ona;

5-(2-(1H-benzo[d]imidazol-2-il)etil)-3-(piridin-4-il)furo[3,2-c]piridin-4(5H)-ona;

5-(2-(imidazo[1,2-a]piridin-2-il)etil)-3-(piridin-4-il)furo[3,2-c]piridin-4(5H)-ona;

3-(pirimidin-5-il)-5-(2-(quinolin-2-il)etil)furo[3,2-c]piridin-4(5H)-ona;

syn 3-(piridin-4-il)-5-(2-(quinolin-2-il)ciclopropil)tieno[3,2-c]piridin-4(5H)-ona;

anti 3-(piridazin-4-il)-5-(2-(quinolin-2-il)ciclopropil)furo[3,2-c]piridin-4(5H)-ona;

syn 3-(piridazin-4-il)-5-(2-(quinolin-2-il)ciclopropil)furo[3,2-c]piridin-4(5H)-ona;

anti 3-(piridin-4-il)-5-(2-(quinolin-2-il)ciclopropil)furo[3,2-c]piridin-4(5H)-ona;

syn 3-(piridin-4-il)-5-(2-(quinolin-2-il)ciclopropil)furo[3,2-c]piridin-4(5H)-ona;

anti 7-fluoro-3-(piridin-4-il)-5-(2-(quinolin-2-il)ciclopropil)tieno[3,2-c]piridin-4(5H)-ona;

syn 7-fluoro-3-(piridin-4-il)-5-(2-(quinolin-2-il)ciclopropil)tieno[3,2-c]piridin-4(5H)-ona;

anti 3-(2-fluoropiridin-4-il)-5-(2-(6-fluoroquinolin-2-il)ciclopropil)tieno[3,2-c]piridin-4(5H)-ona;

syn 3-(2-fluoropiridin-4-il)-5-(2-(6-fluoroquinolin-2-il)ciclopropil)tieno[3,2-c]piridin-4(5H)-ona;

anti 5-(2-(6-fluoroquinolin-2-il)ciclopropil)-3-(piridin-4-il)tieno[3,2-c]piridin-4(5H)-ona;
syn 5-(2-(6-fluoroquinolin-2-il)ciclopropil)-3-(piridin-4-il)tieno[3,2-c]piridin-4(5H)-ona;
anti 3-(pirimidin-5-il)-5-(2-(quinolin-2-il)ciclopropil)tieno[3,2-c]piridin-4(5H)-ona;
syn 3-(pirimidin-5-il)-5-(2-(quinolin-2-il)ciclopropil)tieno[3,2-c]piridin-4(5H)-ona;
anti 3-(pirimidin-5-il)-5-(2-(quinolin-2-il)ciclopropil)tieno[3,2-c]piridin-4(5H)-ona;
syn 3-(pirimidin-5-il)-5-(2-(quinolin-2-il)ciclopropil)tieno[3,2-c]piridin-4(5H)-ona;
anti 3-(pirimidin-5-il)-5-(2-(quinolin-2-il)ciclopropil)tieno[3,2-c]piridin-4(5H)-ona;
syn 3-(pirimidin-5-il)-5-(2-(quinolin-2-il)ciclopropil)tieno[3,2-c]piridin-4(5H)-ona;
anti 3-(6-fluoropiridin-3-il)-5-(2-(quinolin-2-il)ciclopropil)tieno[3,2-c]piridin-4(5H)-ona;
syn 3-(6-fluoropiridin-3-il)-5-(2-(quinolin-2-il)ciclopropil)tieno[3,2-c]piridin-4(5H)-ona;
anti 3-(2-metilpirimidin-5-il)-5-(2-(quinolin-2-il)ciclopropil)tieno[3,2-c]piridin-4(5H)-ona;
syn 3-(2-metilpirimidin-5-il)-5-(2-(quinolin-2-il)ciclopropil)tieno[3,2-c]piridin-4(5H)-ona;
anti 3-(piridazin-4-il)-5-(2-(quinolin-2-il)ciclopropil)tieno[3,2-c]piridin-4(5H)-ona;
syn 3-(piridazin-4-il)-5-(2-(quinolin-2-il)ciclopropil)tieno[3,2-c]piridin-4(5H)-ona;
anti 3-(2-fluoropiridin-4-il)-5-(2-(quinolin-2-il)ciclopropil]tieno[3,2-c]piridin-4(5H)-ona;
syn 3-(2-fluoropiridin-4-il)-5-(2-(quinolin-2-il)ciclopropil]tieno[3,2-c]piridin-4(5H)-ona;
anti 3-(morfolin-4-il)-5[2-(quinolin-2-il)ciclopropil]tieno[3,2-c]piridin-4(5H)-ona;
syn 3-(morfolin-4-il)-5[2-(quinolin-2-il)ciclopropil]tieno[3,2-c]piridin-4(5H)-ona;
anti 3-(piridin-3-il)-5-[2-(tieno[3,2-b]piridin-5-il)ciclopropil]tieno[3,2-c]piridin-4(5H)-ona;
syn 3-(piridin-3-il)-5-[2-(tieno[3,2-b]piridin-5-il)ciclopropil]tieno[3,2-c]piridin-4(5H)-ona;
anti 3-(piridin-3-il)-5-[2-(quinolin-2-il)ciclopropil]tieno[3,2-c]piridin-4(5H)-ona;
syn 3-(piridin-3-il)-5-[2-(quinolin-2-il)ciclopropil]tieno[3,2-c]piridin-4(5H)-ona;
anti 3-(pirimidin-5-il)-5-[2-(quinolin-2-il)ciclopropil]tieno[2,3-d]piridazin-4(5H)-ona;
syn 3-(pirimidin-5-il)-5-[2-(quinolin-2-il)ciclopropil]tieno[2,3-d]piridazin-4(5H)-ona;
anti 3-(piridin-4-il)-5-[2-(tieno[3,2-b]piridin-5-il)ciclopropil]tieno[2,3-d]piridazin-4(5H)-ona;
syn -(piridin-4-il)-5-[2-(tieno[3,2-b]piridin-5-il)ciclopropil]tieno[2,3-d]piridazin-4(5H)-ona;
anti 3-(piridin-4-il)-5-[2-(tieno[3,2-b]piridin-5-il)ciclopropil]tieno[3,2-c]piridin-4(5H)-ona;
syn 3-(piridin-4-il)-5-[2-(tieno[3,2-b]piridin-5-il)ciclopropil]tieno[3,2-c]piridin-4(5H)-ona;
anti 3-(piridin-4-il)-5-[2-(quinolin-2-il)ciclopropil]tieno[3,2-c]piridin-4(5H)-ona;
syn 3-(piridin-4-il)-5-[2-(quinolin-2-il)ciclopropil]tieno[3,2-c]piridin-4(5H)-ona;
anti 3-(piridin-4-il)-5-[2-(quinolin-2-il)ciclopropil]tieno[2,3-d]piridazin-4(5H)-ona;
syn 3-(piridin-4-il)-5-[2-(quinolin-2-il)ciclopropil]tieno[2,3-d]piridazin-4(5H)-ona;

5-[2-(imidazo[1,2-a]piridin-2-il)etil]-7-(1-metil-1H-imidazol-4-il)-3-(piridin-4-il)tieno[2,3-d]piridazin-4(5H)-ona;

5-[2-(imidazo[1,2-a]piridin-2-il)etil]-7-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-3-(piridin-4-il)tieno[2,3-d]piridazin-4(5H)-ona;

5-[2-(imidazo[1,2-a]piridin-2-il)etil]-7-(piridin-3-il)-3-(piridin-4-il)tieno[2,3-d]piridazin-4(5H)-ona;

5-[2-(6-cloroquinolin-2-il)etil]-3-(piridin-4-il)tieno[3,2-c]piridin-4(5H)-ona;

5-[2-(3-metilquinolin-2-il)etil]-3-(piridin-4-il)tieno[3,2-c]piridin-4(5H)-ona;

5-[2-(8-fluoroquinolin-2-il)etil]-3-(piridin-4-il)tieno[3,2-c]piridin-4(5H)-ona;

5-[2-(6-fluoroquinolin-2-il)etil]-3-(piridin-3-il)tieno[3,2-c]piridin-4(5H)-ona;

5-[2-(6-fluoroquinolin-2-il)etil]-3-(piridin-4-il)tieno[3,2-c]piridin-4(5H)-ona;

5-[2-(imidazo[1,2-a]piridin-2-il)etil]-3-(piridin-3-il)tieno[3,2-c]piridin-4(5H)-ona;

3-(piridin-4-il)-5-[2-(quinoxalin-2-il)etil]tieno[2,3-d]piridazin-4(5H)-ona;

5-[2-(1,5-naftiridin-2-il)etil]-3-(piridin-4-il)tieno[2,3-d]piridazin-4(5H)-ona;

5-[2-(1H-indazol-1-il)etil]-3-(piridin-4-il)tieno[2,3-d]piridazin-4(5H)-ona;

3-(1-metil-1H-pirazol-3-il)-5-[2-(quinolin-2-il)etil]tieno[2,3-d]piridazin-4(5H)-ona;

3-(1H-pirazol-3-il)-5-[2-(quinolin-2-il)etil]tieno[2,3-d]piridazin-4(5H)-ona;

5-[2-(1H-bencimidazol-1-il)etil]-3-(piridin-4-il)tieno[2,3-d]piridazin-4(5H)-ona;

5-[2-(1H-bencimidazol-2-il)etil]-3-(piridin-4-il)tieno[2,3-d]piridazin-4(5H)-ona;

5-[2-(6-cloroquinolin-2-il)etil]-3-(piridin-4-il)tieno[2,3-d]piridazin-4(5H)-ona;

3-(piridin-3-iletinil)-5-[2-(quinolin-2-il)etil]tieno[2,3-d]piridazin-4(5H)-ona;

3-(piridin-4-iletinil)-5-[2-(quinolin-2-il)etil]tieno[2,3-d]piridazin-4(5H)-ona;

5-[2-(3,5-dimetilpiridin-2-il)etil]-3-(piridin-4-il)tieno[2,3-d]piridazin-4(5H)-ona;

5-[2-(7-fluoroquinolin-2-il)etil]-3-(piridin-4-il)tieno[2,3-d]piridazin-4(5H)-ona;

5-[2-(pirazin-2-il)etil]-3-(piridin-4-il)tieno[2,3-d]piridazin-4(5H)-ona;

5-[(E)-2-(6-metoxiquinolin-2-il)etenil]-3-(piridin-4-il)tieno[3,2-c]piridin-4(5H)-ona;

5-[(E)-2-(6-cloroquinolin-2-il)etenil]-3-(piridin-4-il)tieno[3,2-c]piridin-4(5H)-ona;

5-[(E)-2-(3-metilquinolin-2-il)etenil]-3-(piridin-4-il)tieno[3,2-c]piridin-4(5H)-ona;

5-[(E)-2-(1,3-benzotiazol-2-il)etenil]-3-(piridin-4-il)tieno[3,2-c]piridin-4(5H)-ona;

3-(piridin-4-il)-5-[(E)-2-(quinolin-2-il)etenil]tieno[3,2-c]piridin-4(5H)-ona;

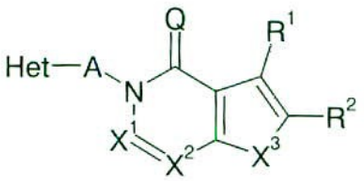
y los enantiómeros, los N-óxidos, las prodrogas, los tautómeros y los hidratos del mismo, y las sales aceptables farmacéuticamente del mismo.

46. Una composición farmacéutica CARACTERIZADA PORQUE comprende al menos un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 45 y al menos un excipiente farmaceuticamente aceptable.

NUEVOS COMPUESTOS INHIBIDORES DE LA FOSFODIESTERASA DEL TIPO 10A

RESUMEN

Nuevos compuestos de fórmula I, que son inhibidores de la fosfodiesterasa del tipo 10A. Su uso en la manufactura de un medicamento. Dichos compuestos son apropiados para tratar o controlar trastornos médicos que se seleccionan entre los trastornos neurológicos y los trastornos psiquiátricos, para mejorar los síntomas asociados a dichos trastornos y para reducir el riesgo de que se desarrollen.



(I)

En la fórmula I,

Q es O o S;

X^1 es N o CH;

X^2 es N o C-R^7;

X^3 es O;

S -X^4=C(R^8)-, donde C(R^8) está unido al átomo de carbono que comprende el radical R^2, o -X^5=C(R^9)-, donde X^5 está unido al átomo de carbono que se une a R^2;

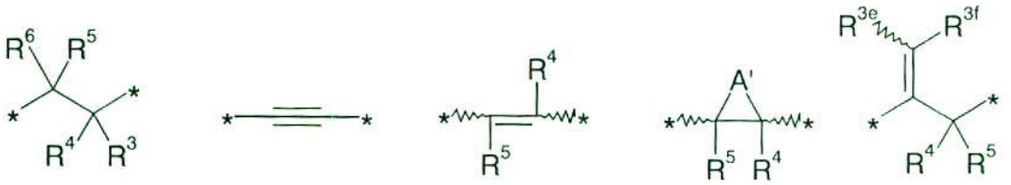
X^4 es N o C-R^9; X^5 es N;

Het se selecciona entre un fenilo opcionalmente sustituido, un hetarilo monocíclico o un hetarilo bicíclico fusionado;

R^1 se selecciona entre otros, entre el hidrógeno, un halógeno, OH, un C_1-C_4-alquilo, un trimetilsililo, un C_1-C_4-alquilsulfanilo, un C_1-C_4-alcoxi-C_1-C_4-alquilo, un C_1-C_4-alcoxilo, un C_1-C_4-alcoxi-C_1-C_4-alcoxilo o la unidad Y^1-Cic^1;

R^2 se selecciona entre el hidrógeno, un halógeno, OH, un C_1-C_4-alquilo, un radical trimetilsililo, un C_1-C_4-alquilsulfanilo, un C_1-C_4-alcoxi-C_1-C_4-alquilo, un C_1-C_4-alcoxilo, un C_1-C_4-alcoxi-C_1-C_4-alcoxilo o un C_2-C_4-alqueniloxilo, entre otros;

A representa uno de los siguientes grupos A^1, A^2, A^3, A^4 o A^5:



(A^1) (A^2) (A^3) (A^4) (A^5)

donde *, en cada caso, representa los puntos de unión a Het y al átomo de nitrógeno;

y donde R^3, R^9, R^{3e}, R^{3f}, A', Y^1 y Cic^1 son como se los define en las reivindicaciones.

4217
230

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
NIT : 800.176.089-2
- / -

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

RECIBO DE CAJA

No. 15 - 106912

Bogotá D.C., Septiembre 30 de 2015 - 15:04:49

RECIBIDO DE : CASTELLANOS Y Y CO NI 800.174.641

*** Soporte del Pago ***

TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR.PAGO
CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	708600185	30/09/2015	2.706.000.00

*** Conceptos Pagados ***

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	Vr.UNDITARIO	Vr.CONCEPTO
1	50005-01-01 SOLICITUDES	2205 DIVISIONAL SOLICITUD DE PATENTE DE INVENCION CONT. DERE	478.000.00	478.000.00
				$478.000.00

SON: **CUATROCIENTOS SETENTA Y OCHO MIL PESOS MONEDA CORRIENTE*

Responsable: _____
-*********-

Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
No. 14-119455- -00007-0000
Fecha: 2015-10-02 12:05:43 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 379 FASENACIONALII
Act. 851 DIVISIONAL Folios: ~~231~~ - 232

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO6
No. 15-234235- -00000-0000
Fecha: 2015-10-02 12:05:43 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 379 FASENACIONALII
Act. 411 PRESENTACION Folios: ~~231~~ - 232

231

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
NIT : 800.176.089-2
- / -

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

RECIBO DE CAJA

No. 15 - 106920

Bogotá D.C., Septiembre 30 de 2015 - 15:07:11

RECIBIDO DE : CASTELLANOS Y Y CO NI 800.174.641

*** Soporte del Pago ***

TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR.PAGO
CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	708600782	29/09/2015	2.706.000.00

*** Conceptos Pagados ***

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	Vr.UNDITARIO	Vr.CONCEPTO
36	50005-01-01 SOLICITUDES	1607 REIVINDICACION PATENTE UNITARIA ADICIONAL A LAS 10 INIC	32.000.00	1.152.000.00
				$1.152.000.00

SON: **UN MILL&OACUTE;N CIENTO CINCUENTA Y DOS MIL PESOS MONEDA CORRIENTE*

Responsable: _____
-********-

Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
No. 15-234235- -00000-0000
Fecha: 2015-10-02 12:05:43 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 379 FASENACIONALII
Act. 411 PRESENTACION Folios: ~~231~~ -232

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
No. 14-119455- -00007-0000
Fecha: 2015-10-02 12:05:43 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 379 FASENACIONALII
Act. 851 DIVISIONAL Folios: ~~231~~ -232

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

No. 14-119455- -00007-0000

Fecha: 2015-10-02 12:05:43 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 379 FASENACIONALII
Act. 851 DIVISIONAL Folios 231 -232

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

No. 15-234235- -00000-0000

Fecha: 2015-10-02 12:05:43 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 379 FASENACIONALII
Act. 411 PRESENTACION Folios 231 232

232

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

LISTA DE CHEQUEO
ADMISIÓN A TRÁMITE – NUEVAS CREACIONES

PATENTE DE INVENCIÓN ☐ **MODELO DE UTILIDAD** ☐ **Art 33 Decisión 486/00**

- ☐ Indicación que se solicita una patente.
- ☐ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud
- ☐ Descripción de la invención
- ☐ Dibujos de ser estos pertinentes
- ☐ Comprobante de pago de las tasas establecidas (De ser el caso formato de descuento)

Completa ☐ Incompleta ☐

PATENTE DE INVENCIÓN PCT ☐ **MODELO DE UTILIDAD PCT** ☐ **Art.33 Decisión 486/00, Circular Única**

- ☐ Indicación que se solicita una PCT
- ☐ Copia de la solicitud en español, tal como fue presentada inicialmente (capítulo descriptivo, reivindicatorio, resumen)
- ☐ Dibujos de ser estos pertinentes
- ☐ Comprobante de pago de las tasas establecidas (de ser el caso formato de descuento)

Completa ☐ Incompleta ☐

DISEÑO INDUSTRIAL ☐ **(Art. 119 Decisión 486/00)**

- ☐ Indicación que se solicita Diseño industrial
- ☐ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud
- ☐ Representación gráfica y fotográfica del Diseño industrial o muestra del material que incorpora el diseño
- ☐ Comprobante de pago de las tasas establecidas

Completa ☐ Incompleta ☐

ESQUEMA DE TRAZADO ☐ **(Art. 92 Decisión 486/00)**

- ☐ Indicación que se solicita un esquema de trazado
- ☐ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud
- ☐ Representación gráfica de un esquema de trazado
- ☐ Comprobante de pago de las tasas establecidas

Completa ☐ Incompleta ☐