

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 620 531**

51 Int. Cl.:

C07D 401/14 (2006.01)
C07D 413/14 (2006.01)
C07D 417/14 (2006.01)
C07D 471/04 (2006.01)
C07D 491/048 (2006.01)
C07D 495/04 (2006.01)
C07D 519/00 (2006.01)
A61K 31/519 (2006.01)
A61P 25/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **08.11.2012 PCT/EP2012/072150**

87 Fecha y número de publicación internacional: **16.05.2013 WO2013068470**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **08.11.2012 E 12784578 (2)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **04.01.2017 EP 2776418**

54 Título: **Inhibidores de la fosfodiesterasa tipo 10A**

30 Prioridad:

09.11.2011 US 201161557874 P

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

28.06.2017

73 Titular/es:

ABBVIE DEUTSCHLAND GMBH & CO KG (50.0%)
Max-Planck-Ring 2a
65205 Wiesbaden, DE y
ABBVIE INC. (50.0%)

72 Inventor/es:

GENESTE, HERVÉ;
OCHSE, MICHAEL;
DRESCHER, KARLA;
TURNER, SEAN;
BEHL, BERTHOLD;
LAPLANCHE, LOIC;
DINGES, JÜRGEN;
JAKOB, CLARISSA;
BLACK, LAWRENCE A. y
JANTOS, KATJA.

74 Agente/Representante:

CARPINTERO LÓPEZ, Mario

ES 2 620 531 T3

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

DESCRIPCIÓN

Inhibidores de la fosfodiesterasa tipo 10A

5 La presente invención se refiere a nuevos compuestos que son inhibidores de la fosfodiesterasa tipo 10A y a su uso para la fabricación de un medicamento y que por lo tanto son adecuados para el tratamiento o el control de trastornos médicos elegidos entre trastornos neurológicos y trastornos psiquiátricos, para paliar los síntomas asociados a estas enfermedades y para reducir el riesgo de padecer dichos trastornos.

10 Antecedentes de la invención

La fosfodiesterasa tipo 10A (en adelante PDE10A) es una fosfodiesterasa de sustrato dual que puede convertir tanto a AMPc a AMP como a cGMP a GMP. PDE10A es muy prominente en el cerebro de los mamíferos. En la rata, así como en otras especies de mamíferos, existe gran concentración de PDE10A y del ARNm de PDE10A en las neuronas de proyección espinosa media GABAérgicas (NPEM) del complejo estriado (núcleo caudado, núcleo accumbens y tubérculo olfatorio) donde la salida es regulada por el efecto de PDE10A sobre las cascadas de señalización de AMPc y GMPc (véase por ejemplo J. C. Schmidt et al, *The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics* 325 (2008) 681-690, A. Nishi, *The Journal of Neuroscience* 2008, 28, 10450-10471).

20 Las NPEM expresan dos clases de neuronas funcionales: la clase D₁ que expresa los receptores de dopamina D₁ y la clase D₂ que expresa los receptores de dopamina D₂. La clase D₁ de las neuronas es parte de la vía de salida 'directa' del cuerpo estriado, que funciona ampliamente para facilitar las respuestas conductuales. La clase D₂ de las neuronas es parte de la vía de salida 'indirecta' del cuerpo estriado, que actúa para suprimir las respuestas conductuales que compiten con las que son facilitadas por la vía "directa". La regulación por PDE10A de la señalización de AMPc y/o GMPc en el compartimiento dendrítico de estas neuronas puede estar implicada en la filtración de la entrada cortico/talámica en la NPEM. Además, PDE10A puede estar involucrada en la regulación de la liberación de GABA en la sustancia negra y el globo pálido (Seeger, T.F. et al. *Brain Research*, 2003, 985, 1 13-126). La inhibición de PDE10A resulta en la activación del cuerpo estriado y la supresión conductual como una locomoción disminuida, la inhibición de la respuesta condicionada de evitación (RCE) y la actividad en el modelo de estimulación auditiva en rata, lo que sugiere que los inhibidores de la fosfodiesterasa tipo 10A representan una nueva clase de antipsicóticos.

Las hipótesis en torno a la función fisiológica de PDE10A y la utilidad terapéutica de los inhibidores de PDE10A derivan en parte de los estudios con papaverina (J. A. Siuciak et al. loc. cit.), la primera herramienta farmacológica ampliamente perfilada para este objetivo. La papaverina inhibidora de PDE10A demostró ser activa en varios modelos de antipsicóticos. La papaverina potenció el efecto cataleptico del antagonista del receptor D₂ haloperidol en ratas, pero no causó catalepsia por sí misma (WO 03/093499). La papaverina redujo la hiperactividad en ratas inducida por PCP, mientras que la reducción de la hiperactividad inducida por anfetaminas fue insignificante (WO 03/093499). Estos modelos sugieren que la inhibición de PDE10A tiene el potencial antipsicótico clásico que se esperaría de las consideraciones teóricas. La papaverina, sin embargo tiene limitaciones significativas en este sentido con relativamente pobres potencia y selectividad y una semivida de exposición muy corta después de la administración sistémica. Se encontró que la inhibición de PDE10A invierte los déficits subcrónicos inducidos por PCP en ejercicios de cambio de atención en ratas lo que sugiere que los inhibidores de PDE10A podrían aliviar los déficits cognitivos asociados a la esquizofrenia. (Rodefer et al., *Eur. J. Neurosci.*, 4 (2005) 1070-1076).

El descubrimiento de una nueva clase de inhibidores de PDE10A con mayor potencia, selectividad y propiedades farmacocinéticas, brindó una oportunidad para explorar más a fondo la fisiología de PDE10A y la potencial utilidad terapéutica de inhibir esta enzima. La nueva clase de inhibidores es ejemplificada por MP-10 (PF-2545920: 2-{4-[1-metilpiridina-4-il-1-H-pirazol-3-il]fenoximetil}-quinolina) y TP-10, es decir, 2-{4-[piridina-4-il-1-(2,2,2-trifluoroetil)-1-H-pirazol-3-il]fenoximetil}-quinolina. Los compuestos ofrecen un enfoque terapéutico al tratamiento de la esquizofrenia (véase C. J. Schmidt et al., loc cit.; S.M. Grauer et al., *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, fast forward DOI 10.1124 JPET.109.155994). Las señales positivas en los modelos de esquizofrenia en roedores incluyen: la atenuación de la respuesta condicionada de evitación (RCE), la inhibición de la hiperactividad causada por la liberación de dopamina inducida por anfetaminas o el bloqueo de los receptores NMDA mediado por fenciclidina (PCP), la atenuación del comportamiento social o del reconocimiento de objetos, deteriorados farmacológicamente, y el antagonismo del comportamiento de escalada inducido por apomorfina. Tomados en conjunto, estos datos sugieren una amplia supresión de todos los 3 grupos de síntomas (síntomas positivos, síntomas negativos y disfunciones cognitivas) vinculados a la esquizofrenia (véase C. J. Schmidt et al., loc cit.; S.M. Grauer et al., loc. cit).

Además de la esquizofrenia, los inhibidores selectivos de PDE10 pueden tener el potencial para el tratamiento de la enfermedad de Huntington (S. H. Francis et al., *Physiol. Rev.*, 91 (2011) 651-690) y pueden ser una opción terapéutica para trastornos de drogadicción (F. Sotty et al., *J. Neurochem.*, 109 (2009) 766-775). Además, se ha sugerido que los inhibidores de PDE10A pueden ser útiles para el tratamiento de la obesidad y la diabetes no dependiente de insulina (véase por ejemplo WO 2005/120514, WO 2005/012485, Cantin et al, *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters* 17 (2007) 2869-2873).

En resumen, los inhibidores de PDE10A ofrecen un prometedor enfoque terapéutico para el tratamiento o la prevención de trastornos neurológicos y psiquiátricos, en particular la esquizofrenia y los trastornos relacionados, incluidos los síntomas vinculados a la esquizofrenia como la disfunción cognitiva.

Se han descrito en el área varias clases de compuestos que son inhibidores de PDE10A, los grupos recientes de compuestos son:

Pirido[3,2-e]piridazinas - véase WO 2007/137819, WO 2007/137820, WO 2009/068246, WO 2009/068320, WO 2009/070583 y WO 2009/070584;
 Ftalazinas y quinazolininas 4-sustituidas WO 2007/085954, WO 2007/022280, WO 2007/096743, WO 2007/103370, WO 2008/020302, WO 2008/006372 y WO 2009/036766;
 Cinazolininas 4-sustituidas - véase WO 2006/028957, WO 2007/098169, WO 2007/098214, WO 2007/103554, WO 2009/025823 y WO 2009/025839;
 Isoquinolininas e isoquinolinonas - véase WO 2007/100880 y WO 2009/029214
 MP10 y compuestos tipo MP10: US 2007/0155779, WO 2008/001182 y WO 2008/004117; y
 Benzodiazepinas - véase WO 2007/082546.

Por una revisión más profunda véase también T. Chappie et al. *Current Opinion in Drug Discovery & Development* 12(4), (2009) 458-467 y la bibliografía citada en este documento.

Aunque se sabe que alguno de los compuestos del estado de la técnica inhiben eficazmente a PDE10A con valores de CI_{50} inferiores a 50 nM, sigue existiendo una necesidad continua de compuestos que inhiban a PDE10A. En particular, existe una necesidad continua de compuestos que tengan una de las características siguientes:

Inhibición selectiva de PDE10A, en particular frente a la inhibición de las otras diez familias de fosfodiesterasas PDE1-9, 11 y sus diferentes variantes genéticas; adecuada selectividad con respecto a receptores moleculares, canales transportadores, enzimas u otras biomoléculas cuya interacción con el ligando de PDE10A podría causar efectos secundarios no deseados;

ii. estabilidad metabólica, en particular estabilidad microsómica, por ejemplo, medida in vitro en microsomas hepáticos de diversas especies (por ejemplo rata o humanos) en las células humanas, como los hepatocitos;

iii. no inhibición o solamente baja inhibición de las enzimas del citocromo P450 (CYP): citocromo P450 (CYP) es el nombre de una superfamilia de hemoproteínas con actividad enzimática (oxidasa). También son especialmente importantes para la degradación (metabolismo) de sustancias extrañas como fármacos o xenobióticos en los organismos mamíferos. Los principales representantes de los tipos y subtipos de CYP en el cuerpo humano son: CYP 1A2, CYP 2C9, CYP 2D6 y CYP 3A4. Si los inhibidores de CYP 3A4 (por ejemplo, jugo de pomelo, cimetidina, eritromicina) se utilizan al mismo tiempo como sustancias medicinales que son degradadas por este sistema enzimático y por lo tanto compiten por el mismo sitio de unión en la enzima, su degradación puede ser retrasada y por lo tanto los efectos y efectos secundarios de la sustancia medicinal administrada se pueden potenciar indeseablemente;

iv. una adecuada solubilidad en agua (en mg/ml);

v. farmacocinética adecuada (variación en el tiempo de la concentración del compuesto de la invención en el plasma o en el tejido, por ejemplo en el cerebro). La farmacocinética se puede describir mediante los parámetros siguientes: semivida, volumen de distribución (en $l \cdot kg^{-1}$), depuración plasmática (en $l \cdot h^{-1} \cdot kg^{-1}$), AUC (área bajo la curva, el área bajo la curva concentración-tiempo (en $ng \cdot h \cdot l^{-1}$), biodisponibilidad oral (la relación entre la dosis normalizada de AUC después de la administración oral y de AUC después de la administración intravenosa), la relación denominada cerebro-plasma (la relación entre AUC en el tejido cerebral y AUC en el plasma);

(vi) no bloqueo o solamente bajo bloqueo del canal hERG: los compuestos que bloquean el canal hERG pueden causar una prolongación del intervalo QT y así llevar a trastornos graves del ritmo cardiaco (por ejemplo el denominado "torsade de pointes"). El potencial del compuesto para bloquear el canal hERG puede ser determinado por medio del ensayo de desplazamiento con dofetilida radiomarcada que se describe en la bibliografía (G. J. Diaz et al., *Journal of Pharmacological and Toxicological Methods*, 50 (2004), 187-199). Una CI_{50} menor en este ensayo de dofetilida significa una mayor probabilidad de potente bloqueo de hERG. Además, el bloqueo del canal hERG se puede medir mediante los experimentos electrofisiológicos en células que han sido transfectadas con el canal hERG, mediante el denominado pinza de parche y de célula completa (G. J. Diaz et al., *Journal of Pharmacological and Toxicological Methods*, 50 (2004), 187-199).

vii. alta fracción libre en el cerebro, es decir, la fracción del compuesto unida a las proteínas debe ser baja.

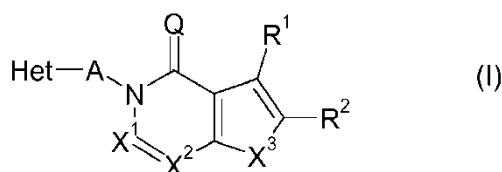
viii. baja lipofiliidad.

Breve descripción de la invención

La presente invención se basa por lo tanto en el objetivo de proporcionar compuestos que inhiban a PDE10A a bajas concentraciones.

Se pretende que los compuestos exhiban además al menos una de las propiedades i. a viii. mencionadas antes, en particular alta selectividad con respecto a la inhibición de PDE10A, alta selectividad en relación con otras fosfodiesterasas como por ejemplo, mayor estabilidad metabólica, en particular estabilidad microsómica y/o citosólica, baja afinidad por el receptor de HERG, baja inhibición de las enzimas del citocromo P450 (CYP), adecuada solubilidad en agua y adecuada farmacocinética.

Este objetivo y otros objetivos se logran mediante los compuestos de fórmula general I que se describen a continuación, los N-óxidos, los profármacos, los hidratos y los tautómeros de éstos y sus sales farmacéuticamente adecuadas:



en los que

- 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 lleva a R^2 , o - X^5 =C(R^9)-, donde X^5 está unido al átomo de carbono que lleva a R^2 ;
 X^4 es N o C- R^9 ;
 X^5 es N;
 Het se elige entre

- i. hetarilo monocíclico de 6 integrantes unido por C con 1 o 2 átomos de nitrógeno como integrantes del anillo, que no está sustituido o puede llevar 1, 2, 3 o 4 sustituyentes R^x idénticos o diferentes,
 ii. hetarilo bicíclico fusionado con 1 o 2 átomos de nitrógeno y opcionalmente otro heteroátomo elegido entre O, S y N como integrantes del anillo, benzotienilo o benzofurilo, donde el hetarilo bicíclico, benzotienilo y benzofurilo, independientemente unos de otros, no están sustituidos o pueden llevar 1, 2, 3 o 4 sustituyentes R^x idénticos o diferentes, y
 fenilo, que lleva un radical hetarilo monocíclico con 1 o 2 átomos de nitrógeno y opcionalmente otro heteroátomo elegido entre O, S y N como integrantes del anillo, el cual además del hetarilo monocíclico, puede llevar 1, 2 o 3 sustituyentes R^x iguales o diferentes,

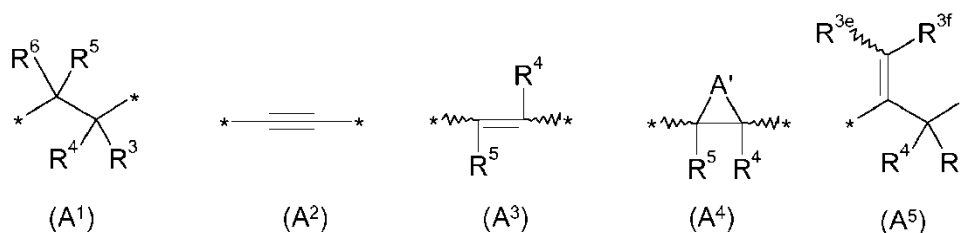
donde

R^x se elige del grupo que consiste en H, halógeno, C₁-C₄-alquilo, C₁-C₄-alcoxi, C₁-C₄-fluoroalquilo, C₁-C₄-fluoroalcoxi, C₃-C₆-cicloalquilo, C₁-C₄-alcoxi-C₁-C₄-alcoxi, C₁-C₄-alcoxi-C₁-C₄-alquilo, OH, hidroxí-C₁-C₄-alquilo, O-C₃-C₆-cicloalquilo, benciloxi, C(O)O-(C₁-C₄-alquilo), O-(C₁-C₄-alquilo)-CO₂H, N(R^{x1})(R^{x2}), C(O)N(R^{x1})(R^{x2}), C₁-C₄-alquil-N(R^{x1})(R^{x2}), -NR^{x3}-C(O)-N(R^{x1})(R^{x2}), NR^{x3}-C(O)O-(C₁-C₄-alquil), -N(R^{x3})-SO₂- R^{x4} , fenilo, CN, -SF₅, -OSF₅, -SO₂ R^{x4} , -SR^{x4} y trimetilsililo, donde R^{x1} , R^{x2} , R^{x3} y R^{x4} , se eligen independientemente unos de otros del grupo que consiste en hidrógeno, C₁-C₄-alquilo, C₁-C₄-fluoroalquilo y C₃-C₆-cicloalquilo o R^{x1} y R^{x2} junto con el átomo de N al cual están unidos forman un heterociclo de nitrógeno de 3 a 7 integrantes, que puede tener 1, 2 o 3 heteroátomos idénticos o diferentes o grupos que contienen heteroátomos elegidos del grupo de O, N, S, SO y SO₂ como integrantes del anillo, y pueden llevar 1, 2, 3, 4, 5 o 6 sustituyentes elegidos entre C₁-C₄-alquilo,

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

R^1 es una fracción Y¹-Cyc¹;

R^2 se elige del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, OH, C₁-C₄-alquilo, trimetilsililo, C₁-C₄-alcoxi-C₁-C₄-alquilo, C₁-C₄-alcoxi, C₁-C₄-alcoxi-C₁-C₄-alcoxi, C₂-C₄-alqueniloxi, C₁-C₄-fluoroalquilo, C₁-C₄-fluoroalcoxi, ciclopropilo, opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 grupos metilo, ciclopropilo fluorado, CN y NR^{x1} R^{x2} ;
 A representa uno de los grupos siguientes A¹, A², A³, A⁴ o A⁵:



donde * indica los puntos de unión a Het y al átomo de nitrógeno, respectivamente;

R³, R⁴, R⁵, R⁶, independientemente unos de otros, se eligen del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, C₁-C₄-alquilo, trimetilsililo, C₁-C₄-fluoroalquilo, C₁-C₄-fluoroalcoxi, C₃-C₆-cicloalquilo, o los radicales junto con los átomos de carbono a los cuales están unidos forman un carbociclo saturado de 3 a 6 integrantes o un heterociclo saturado de 3 a 6 integrantes con 1 o 2 heteroátomos que no son adyacentes como integrantes del anillo, donde el carbociclo y el heterociclo no están sustituidos o pueden llevar 1, 2, 3 o 4 sustituyentes elegidos entre flúor y metilo o bien los radicales R³, R⁴ o los radicales R⁵, R⁶ junto con el átomo de carbono al cual están unidos forman un carbociclo saturado de 3 a 6 integrantes o un heterociclo saturado de 3 a 6 integrantes con 1 o 2 heteroátomos que no son adyacentes como integrantes del anillo, donde el carbociclo y el heterociclo no están sustituidos o pueden llevar 1, 2, 3 o 4 sustituyentes elegidos entre flúor y metilo;

A' es un O, NR^{3a}, CR^{3b}R^{3c} o un C₂-C₃-alcanodiilo, donde una de las porciones CH₂ del C₂-C₃-alcanodiilo puede ser reemplazada por oxígeno o NR^{3a}, y donde 1, 2, 3 o 4 de los átomos de hidrógeno de C₂-C₃-alcanodiilo pueden ser reemplazados por un radical R^{3d}, donde

R^{3a} es hidrógeno o C₁-C₄-alquilo,

R^{3b}, R^{3c}, independientemente uno de otro, se eligen del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, C₁-C₄-alquilo o R^{3b} y R^{3c} forman juntos C₂-C₃-alcanodiilo;

R^{3d} se elige del grupo que consiste en halógeno y C₁-C₄-alquilo;

R^{3e}, R^{3f}, independientemente uno de otro, se eligen del grupo que consiste en hidrógeno y C₁-C₄-alquilo;

R⁷ se elige del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, OH, C₁-C₄-alquilo, trimetilsililo, C₁-C₄-alquilsulfonilo, C₁-C₄-alcoxi-C₁-C₄-alquilo, C₁-C₄-alcoxi, C₁-C₄-alcoxi-C₁-C₄-alcoxi, C₁-C₄-alquilsulfonilo-C₁-C₄-alcoxi, C₂-C₄-alquenilo, C₁-C₄-fluoroalquilo, C₁-C₄-fluoroalcoxi, ciclopropilo, opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 grupos metilo, ciclopropilo fluorado, CN, NR^{x1}R^{x2}, NR^{x1}R^{x2}-C₁-C₄-alcoxi y la fracción Y²-Cyc²;

R⁸ se elige del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, OH, C₁-C₄-alquilo, trimetilsililo, C₁-C₄-alcoxi-C₁-C₄-alquilo, C₁-C₄-alcoxi, C₁-C₄-alcoxi-C₁-C₄-alcoxi, C₂-C₄-alquenilo, C₁-C₄-fluoroalquilo, C₁-C₄-fluoroalcoxi, ciclopropilo, opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 grupos metilo, ciclopropilo fluorado, CN y NR^{x1}R^{x2};

R⁹ se elige del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, OH, C₁-C₄-alquilo, trimetilsililo, C₁-C₄-alquilsulfonilo, C₁-C₄-alcoxi-C₁-C₄-alquilo, C₁-C₄-alcoxi, C₁-C₄-alcoxi-C₁-C₄-alcoxi, C₁-C₄-alquilsulfonilo-C₁-C₄-alcoxi, C₂-C₄-alquenilo, C₁-C₄-fluoroalquilo, C₁-C₄-fluoroalcoxi, ciclopropilo, opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 grupos metilo, ciclopropilo fluorado, CN, NR^{x1}R^{x2}, NR^{x1}R^{x2}-C₁-C₄-alcoxi y la fracción Y³-Cyc³;

Y¹, Y², Y³, independientemente unos de otros, se eligen entre un enlace químico, CH₂, O, O-CH₂, NR^y, NR^y-CH₂, NR^y-S(O)₂, S, S(O), S(O)₂, 1,2-hetanodiilo, 1,2-etenodiilo o 1,2-etinodiilo, donde R^y se elige del grupo que consiste en hidrógeno, C₁-C₄-alquilo, C₁-C₄-alquilcarbonilo, C₁-C₄-alquilsulfonilo, C₁-C₄-fluoroalquilsulfonilo;

Cyc¹, Cyc², Cyc³, independientemente unos de otros, se eligen del grupo que consiste en fenilo, naftilo, radicales heteromonocíclicos saturados o parcialmente insaturados de 4 a 8 integrantes, radicales heterobicíclicos saturados o parcialmente insaturados de 7 a 10 integrantes, hetarilo monocíclico de 5 o 6 integrantes, hetarilo bicíclico de 8 a 10 integrantes, donde los radicales heteromonocíclicos y heterobicíclicos saturados o parcialmente insaturados tienen 1, 2, 3 o 4 heteroátomos o grupos que contienen heteroátomos como integrantes del anillo, que se eligen entre O, S, SO, SO₂ y N, y donde el hetarilo monocíclico de 5 o 6 integrantes y el hetarilo bicíclico de 8 a 10 integrantes tienen 1, 2, 3 heteroátomos como integrantes del anillo, que se eligen entre O, S y N, donde fenilo, naftilo, los radicales heteromonocíclicos y heterobicíclicos saturados o parcialmente insaturados y los radicales heteroaromáticos mono y bicíclicos no están sustituidos o llevan 1, 2, 3, 4 o 5 radicales R^{C1} o un radical Y¹-R^{C2} y 0, 1, 2, 3 o 4 radicales R^{C1}; donde

R^{C1} se elige entre hidrógeno, halógeno, OH, CN, NO₂, C₁-C₄-alquilo, C₁-C₄-alcoxi, C₁-C₄-alquilsulfonilo, hidroxi-C₁-C₄-alquilo, C₁-C₄-alcoxi-C₁-C₄-alquilo, C₁-C₄-alcoxi-C₁-C₄-alcoxi, ciano-C₁-C₄-alquilo, C₁-C₄-fluoroalquilo, C₁-C₄-fluoroalcoxi, C₁-C₄-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 elige del grupo que consiste en C₁-C₄-alquilo y C₁-C₄-fluoroalquilo,

R^b se elige del grupo que consiste en hidrógeno, C₁-C₄-alquilo, C₂-C₄-alquenilo y C₁-C₄-fluoroalquilo,

R^c, R^d se elige del grupo que consiste en hidrógeno, C₁-C₄-alquilo, C₁-C₄-fluoroalquilo, C₁-C₄-alcoxi y C₁-C₄-fluoroalcoxi,

R^e, R^f se elige del grupo que consiste en hidrógeno, C₁-C₄-alquilo, C₁-C₄-fluoroalquilo, C₁-C₄-alcoxi y C₁-C₄-fluoroalcoxi,

Z es un enlace covalente o C₁-C₄-alcanodiilo,

o dos radicales R^{C1} que están unidos a átomos de carbono adyacentes pueden formar un radical carbocíclico saturado de 5 o 6 integrantes o un radical heterocíclico fusionado de 5 o 6 integrantes con 1, 2 o 3 heteroátomos como integrantes del anillo, que se eligen 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 integrantes o un radical heterocíclico espiro de 5 o 6 integrantes con 1, 2 o 3 heteroátomos como integrantes del anillo, que se eligen 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 fusionado y espiro no están sustituidos o llevan 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 elige del 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 elegido del grupo que consiste en fenilo, radicales monocarbocíclicos saturados o parcialmente insaturados de 3 a 7 integrantes, radicales heteromonocíclicos saturados o parcialmente insaturados de 3 a 7 integrantes, con 1, 2 o 3 heteroátomos como integrantes del anillo, que se eligen entre O, S y N, y radicales heteroaromáticos de 5 o 6 integrantes, con 1, 2 o 3 heteroátomos como integrantes del anillo, que se eligen entre O, S y N, donde el radical carbocíclico y el radical heterocíclico no están sustituidos o llevan 1, 2, 3, 4 o 5 radicales R^{C3} ;

R^{C3} se elige 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, $Z-C(O)OR^b$, $Z-C(O)NR^cR^d$, $S(O)_2NR^eR^f$ y $Z-NR^eR^f$, donde, Z, R^a , R^b , R^c , R^d , R^e y R^f son los definidos antes, o dos radicales R^{C3} que están unidos al mismo átomo pueden formar un átomo de oxígeno;

siempre que cuando X^3 es $X^4=C(R^8)$, uno o dos de los radicales R^1 , R^7 y R^9 sean una fracción Y^1-Cyc^1 , Y^2-Cyc^2 o Y^3-Cyc^3 , respectivamente;

además siempre que cuando X^3 es $X^4=C(R^9)$, uno o dos de los radicales R^1 , R^7 y R^9 sean una fracción Y^1-Cyc^1 , Y^2-Cyc^2 o Y^3-Cyc^3 , respectivamente;

y los N-óxidos, los profármacos, los tautómeros y los hidratos de éstos, y sus sales farmacéuticamente aceptables, donde los profármacos son derivados de los compuestos de fórmula I que llevan un grupo OH- o NH_2 -, donde uno de los átomos de hidrógeno del grupo OH- o NH_2 - es sustituido por un grupo C_1 - C_4 -alquilcarbonilo, por un grupo benzoilo o por un grupo acilo derivado de un aminoácido, que está unido al oxígeno o al nitrógeno del grupo OH o NH_2 a través del grupo carbonilo del aminoácido; o donde los profármacos son alquilcarboniloxialquil carbonatos o carbamatos de los compuestos I que llevan un grupo OH- o NH_2 - en el que uno de los átomos de hidrógeno del grupo OH- o NH_2 - ha sido reemplazado por un grupo de fórmula $-C(=O)-O-CH(R^p)-O-C(=O)-R^q$ en el que R^p y R^q son independientemente uno de otro C_1 - C_4 -alquilo;

excepto para 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.

La presente invención se refiere por lo tanto a los compuestos de fórmula general I, a los tautómeros y los hidratos de éstos, las sales farmacéuticamente adecuadas de los compuestos de fórmula I, los profármacos de los compuestos de fórmula I y las sales farmacéuticamente adecuadas de dichos profármacos, tautómeros o hidratos de los compuestos de fórmula I.

Los compuestos de fórmula I, sus sales, sus profármacos, sus hidratos y sus tautómeros inhiben eficazmente a PDE10A incluso a bajas concentraciones. Se distinguen además por una alta selectividad en relación con la inhibición de PDE10A con respecto a la inhibición de otra fosfodiesterasa, como PDE3 o PDE4. Los compuestos de la invención pueden tener además una o más de las propiedades ii. a viii. mencionadas antes.

Los compuestos de fórmula I, sus sales, sus profármacos, sus hidratos y sus tautómeros son por lo tanto particularmente adecuados para tratar trastornos y afecciones en criaturas, especialmente criaturas humanas, que pueden ser tratadas o controladas mediante inhibición de la fosfodiesterasa tipo 10A.

La invención se refiere por lo tanto al uso de compuestos carboxamida de fórmula I, sus tautómeros, sus hidratos y sus sales farmacéuticamente adecuadas para la fabricación de un medicamento, en particular de un medicamento adecuado para el tratamiento de un trastorno o una afección que pueden ser tratados por inhibición de la fosfodiesterasa tipo 10A.

La invención se refiere además a un medicamento, en particular a un medicamento que es adecuado para el tratamiento de un trastorno o una afección que pueden ser tratados por inhibición de la fosfodiesterasa tipo 10A. El

medicamento comprende al menos un compuesto de fórmula I, según se describe en este documento, o un tautómero o un hidrato o un profármaco de dicho compuesto I, o una sal farmacéuticamente adecuada del compuesto de fórmula I o una sal farmacéuticamente adecuada del tautómero, el hidrato o el profármaco del compuesto de fórmula I.

5

Descripción detallada de la invención

Las expresiones "compuesto de fórmula I" y "compuestos I" se usan como sinónimos.

10 El término "profármacos" significa compuestos que se metabolizan in vivo a los compuestos I de la invención. Los ejemplos típicos de profármaco se describen en C.G. Wermuth (editor): The Practice of Medicinal Chemistry, Academic Press, San Diego, 1996, páginas 671-715. Éstos incluyen por ejemplo fosfatos, carbamatos, aminoácidos, ésteres, amidas, péptidos, ureas y similares. Los profármacos adecuados en el presente caso, son derivados de los compuestos I que llevan un grupo OH- o NH₂-, donde el grupo OH- o NH₂- forma una unión éster/amida/péptido, es
15 decir donde uno de los átomos de hidrógeno del grupo OH- o NH₂- es sustituido por un grupo C₁-C₄-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 NH₂- a través del grupo carbonilo del aminoácido. Otros profármacos adecuados son alquilcarboniloxialquil carbonatos o carbamatos de los compuestos I que llevan un grupo OH- o NH₂- en el que uno de los átomos de hidrógeno del grupo OH- o NH₂- ha sido
20 reemplazado por un grupo de fórmula -C(=O)-O-CHR^p-O-C(=O)-R^q en la que R^p y R^q son independientemente uno de otro C₁-C₄-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 entonces ser eliminados en condiciones metabólicas y resultan en los compuestos I. Por consiguiente, dichos profármacos y sus sales
25 farmacéuticamente aceptables también son parte de la invención.

La expresión "sales farmacéuticamente aceptables" se refiere a compuestos salinos catiónicos o aniónicos, en los que el contraión se deriva de bases o ácidos atóxicos farmacéuticamente aceptables que incluyen bases inorgánicas u orgánicas y ácidos inorgánicos u orgánicos.

30

Cuando el compuesto de fórmula I o su profármaco o N-óxido es ácido, las sales se pueden preparar a partir de bases atóxicas farmacéuticamente aceptables, que incluyen bases inorgánicas y orgánicas. Las sales derivadas de bases inorgánicas incluyen sales, en las que el contraión es un ión aluminio, amonio, calcio, cobre, férrico, ferroso, litio, magnesio, mangánico, manganoso, potasio, sodio, zinc y similares. Las sales particularmente preferidas son las
35 de iones amonio, calcio, magnesio, potasio y sodio. Las sales derivadas de bases orgánicas atóxicas farmacéuticamente aceptables incluyen sales de aminas primarias, secundarias y terciarias, aminas sustituidas incluidas las aminas de origen natural, aminas cíclicas, y resinas básicas de intercambio iónico, como arginina, betaína, cafeína, colina, dibenciletilenodiamina, dietilamina, 2-dietilaminoetanol, 2-dimetilaminoetanol, etanolamina, etilenodiamina, N-etil-morfolina, N-etilpiperidina, glucamina, glucosamina, histidina, hidrabamina, isopropilamina, lisina, metilglucamina, morfolina, piperazina, piperidina, resinas de poliamina, procaína, purinas, teobromina, trietilamina, trimetilamina, tripropilamina, trometamina, y similares.

40

Cuando el compuesto de fórmula I o su profármaco o N-óxido es básico, las sales se pueden preparar a partir de ácidos atóxicos farmacéuticamente aceptables, que incluyen ácidos inorgánicos y orgánicos. Dichos ácidos incluyen
45 ácido acético, trifluoroacético, bencenosulfónico, benzoico, canforsulfónico, cítrico, etanosulfónico, fumárico, glucónico, glutámico, bromhídrico, clorhídrico, isetiónico, láctico, maleico, málico, mandélico, metanosulfónico, mícico, 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. Se entenderá que, según se usa en este documento, las referencias a los compuestos de fórmula I pretenden también
50 incluir las sales farmacéuticamente aceptables.

Los compuestos de la invención pueden estar en forma de una mezcla de diastereoisómeros, o de la mezcla de diastereoisómeros enriquecida en uno de los dos diastereoisómeros, o de compuestos esencialmente diastereoisoméricamente puros (exceso diastereoisomérico > 90%). Los compuestos están preferentemente en
55 forma de compuestos esencialmente diastereoisoméricamente puros (exceso diastereoisomérico > 90%). Los compuestos I de la invención pueden estar además en forma de una mezcla de enantiómeros (por ejemplo como racemato), o de una mezcla de enantiómeros enriquecida en uno de los dos enantiómeros, o esencialmente en compuestos enantioméricamente puros (exceso enantiomérico de ee > 90%). Se prefiere emplear los compuestos enantioméricamente puros o diastereoisoméricamente puros.

60

La presente invención se refiere además a compuestos como los definidos en este documento, en los que uno o más de los átomos representados en la fórmula I han sido reemplazados por su isótopo estable, preferentemente no radiactivo, (por ejemplo hidrógeno por deuterio, ¹²C por ¹³C, ¹⁴N por ¹⁵N, ¹⁶O por ¹⁸O) y preferentemente donde al menos un átomo de hidrógeno ha sido reemplazado por un átomo de deuterio. Por supuesto, los compuestos según
65 la invención contienen más del isótopo respectivo de lo que ocurre naturalmente y por lo tanto está de todas maneras presente en los compuestos I.

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

En el contexto de la presente descripción, a menos que se indique lo contrario, los términos "alquilo", "alquenilo", "alcoxi", "alquenilo", "fluoroalquilo", "fluoroalcoxi", "cicloalquilo", "cicloalquilo fluorado", "alquileo", "alcanodiilo", "hetarilo" y los radicales derivados de ellos, como "alquilcarbonilo", "alquilsulfanilo", "alquilsulfonilo", "fluoroalquilsulfonilo", "hidroxilalquilo", "cianoalquilo", "alcoxialquilo", "alcoxialcoxi", "alquilsulfanilalquilo", "alquilsulfanilalcoxi" y "hetarilmetilo" representan grupos de radicales individuales. Los grupos de radicales no cíclicos "alquilo", "alquenilo", "alcoxi", "alquenilo", "fluoroalquilo", "fluoroalcoxi", "alquileo", "alcanodiilo", y los grupos de radicales derivados de ellos siempre incluyen "alquilo", "alquenilo", "alcoxi", "alquenilo", "fluoroalquilo", "fluoroalcoxi", "alquileo" y "alcanodiilo" tanto lineales como ramificados, respectivamente.

El prefijo C_n-C_m - indica el número respectivo de carbonos en la unidad del hidrocarburo. A menos que se indique lo contrario, los sustituyentes fluorados tienen preferentemente uno a cinco átomos de flúor, idénticos o diferentes.

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

Los ejemplos de otros significados son:

Alquilo, y las fracciones alquilo por ejemplo en alquilcarbonilo, alquilsulfanilo, alquilsulfonilo, alquilsulfanilalquilo y alquilsulfanilalcoxi: radicales hidrocarburo saturados, de cadena lineal o ramificada, que tienen uno o más átomos de C, por ejemplo 1 a 4 átomos de carbono, por ejemplo C_1 - C_4 -alquilo como metilo, etilo, propilo, 1-metiletilo, n-butilo, 1-metilpropilo, 2-metilpropilo y 1,1-dimetiletilo.

Fluoroalquilo y las fracciones fluoroalquilo por ejemplo en fluoroalquilsulfonilo: un radical alquilo que tiene comúnmente 1 a 4 átomos de C, en particular 1 o 2 átomos de C (C_1 - C_2 -fluoroalquilo) como se mencionó antes, cuyos átomos de hidrógeno son parcial o completamente reemplazados por átomos de flúor 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 las fracciones cicloalquilo por ejemplo en cicloalcoxi cicloalquil- C_1 - C_4 -alquilo: grupos hidrocarburo saturados, monocíclicos que tienen tres o más átomos de C, por ejemplo 3, 4, 5, 6 o 7 carbonos integrantes del anillo, como ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo y cicloheptilo.

Cicloalquilo fluorado: grupos hidrocarburo saturados, monocíclicos, que tienen tres o más átomos de C, por ejemplo 3, 4, 5, 6 o 7 carbonos integrantes del anillo, como ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo y cicloheptilo, donde al menos uno, por ejemplo 1, 2, 3, 4, 5 o 6 de los átomos de hidrógeno son reemplazados por átomos de flúor, los ejemplos incluyen 1-fluorociclopropilo, 2-fluorociclopropilo, 2,2-difluorociclopropilo, 1,2-difluorociclopropilo, 2,3-difluorociclopropilo, etc.

Cicloalcoxi: un radical cicloalquilo como el definido antes que está unido a través de un átomo de oxígeno, por ejemplo ciclopropiloxi, ciclobutiloxi, ciclopentiloxi o ciclohexiloxi.

Cicloalquilalquilo: un radical cicloalquilo como el definido antes que está unido a través de un grupo alquileo, en particular a través de un metileno, un grupo 1,1-etileno o 1,2-etileno, por ejemplo ciclopropilmetilo, ciclobutilmetilo, ciclopentilmetilo o ciclohexilmetilo.

Alquenilo y fracciones alquenilo por ejemplo en alquenilo: radicales hidrocarburo monoinsaturados, de cadena lineal o ramificada que tienen dos o más átomos de C, por ejemplo 2 a 4 átomos de carbono y un doble enlace $C=C$ en cualquier posición, por ejemplo C_2 - C_4 -alquenilo como 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.

Alcoxi o fracciones alcoxi por ejemplo en alcoxialquilo y alcoxialcoxi:

un radical alquilo como el definido antes que tiene preferentemente de 1 a 4 átomos de C, que está conectado al resto de la molécula a través de un átomo de O: por ejemplo metoxi, etoxi, n-propoxi, 1-metiletox, butoxi, 1-metilpropoxi, 2-metilpropoxi o 1,1-dimetiletox.

Fluoroalcoxi: alcoxi como el que se describió antes, en el que los átomos de hidrógeno de estos grupos son parcial o completamente reemplazados por átomos de flúor, es decir por ejemplo C_1 - C_4 -fluoroalcoxi, en particular C_1 - C_2 -fluoroalcoxi, como fluorometoxi, difluorometoxi, trifluorometoxi, 2-fluoroetoxi, 2,2-difluoroetoxi, 2,2,2-difluoroetoxi, 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 tiene comúnmente de 1 a 4 átomos de C, en el que un átomo de hidrógeno es reemplazado por un radical OH. Los ejemplos son CH₂-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 tiene comúnmente de 1 a 4 átomos de C, en el que un átomo de hidrógeno es reemplazado por un radical CN. Los ejemplos son CH₂-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 tiene comúnmente de 1 a 4 átomos de C, en el que un átomo de hidrógeno es reemplazado por un radical alcoxi que tiene comúnmente de 1 a 4 átomos de C. Los ejemplos son CH₂-OCH₃, CH₂-OC₂H₅, n-propoximetilo, CH₂-OCH(CH₃)₂, n-butoximetilo, (1-metilpropoxi)metilo, (2-metilpropoxi)metilo, CH₂-OC(CH₃)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 el definido antes que tiene comúnmente de 1 a 4 átomos de C tanto en la fracción alcoxi como en la fracción alquilo el cual está conectado al resto de la molécula través de un átomo de O: Los ejemplos son OCH₂-OCH₃, OCH₂-OC₂H₅, n-propoximetoxi, OCH₂-OCH(CH₃)₂, n-butoximetoxi, (1-metilpropoxi)metoxi, (2-metilpropoxi)metoxi, OCH₂-OC(CH₃)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 el definido antes preferentemente con 1 a 4 átomos de C, que está conectado a través de un grupo carbonilo al resto de la molécula, por ejemplo acetilo, propionilo, butirilo, isobutirilo, pentanoilo, pivaloilo y similares.

Alquilsulfanilo y los radicales alquilsulfanilo en alquilsulfanilalquilo y alquilsulfanilalcoxi: alquilo como el definido antes preferentemente con 1 a 4 átomos de C, que está conectado a través de un átomo de S al resto de la molécula, por ejemplo metilsulfanilo, etilsulfanilo, n-propilsulfanilo y similares.

Alquilsulfonilo: alquilo como el definido antes preferentemente con 1 a 4 átomos de C, que está conectado a través de un grupo SO₂ al resto de la molécula, por ejemplo metilsulfonilo, etilsulfonilo, n-propilsulfonilo y similares.

Fluoroalquilsulfanilo: fluoroalquilo como el definido antes preferentemente con 1 a 4 átomos de C, que está conectado 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 el definido antes preferentemente con 1 a 4 átomos de C, que está conectado a través de un grupo SO₂ 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 tiene comúnmente de 1 a 4 átomos de C, en el que un átomo de hidrógeno es reemplazado por un radical alquilsulfanilo que tiene comúnmente de 1 a 4 átomos de C. Los ejemplos son CH₂-SCH₃, CH₂-SC₂H₅, n-propilsulfanilmetilo, CH₂-SCH(CH₃)₂, n-butilsulfanilmetilo, (1-metilpropilsulfanil)metilo, (2-metilpropilsulfanil)metilo, CH₂-OC(CH₃)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-dimeteilsulfanil)butilo, 3-(metilsulfanil)butilo, 3-(etilsulfanil)butilo, 3-(n-propilsulfanil)butilo, 3-(1-meteilsulfanil)butilo, 3-(n-butilsulfanil)butilo, 3-(1-metilpropilsulfanil)butilo, 3-(2-metilpropilsulfanil)butilo, 3-(1,1-dimetil-etilsulfanil)butilo, 4-(metilsulfanil)butilo, 4-(etilsulfanil)butilo, 4-(n-propilsulfanil)butilo, 4-(1-meteilsulfanil)butilo, 4-(n-butilsulfanil)butilo, 4-(1-metilpropilsulfanil)butilo, 4-(2-metilpropilsulfanil)butilo, 4-(1,1-dimeteilsulfanil)butilo, etc.

"Alquileo" o "alcanodiilo": una cadena de hidrocarburo saturado que tiene comúnmente de 1 a 4 átomos de carbono, como metileno ($-\text{CH}_2-$), 1,2-etileno ($-\text{CH}_2\text{CH}_2-$), 1,1-etanodiilo ($-\text{CH}(\text{CH}_3)-$), 1,2-propanodiilo, 1,3-propanodiilo, 1,4-butanodiilo, 1,2-butanodiilo, 1,3-butanodiilo, 1-metil-1,2-propanodiilo, 2-metil-1,3-propanodiilo, 1-metil-1,1-etanodiilo, 1-metil-1,2-propanodiilo, etc.

Radicales monocarbocíclicos saturados o parcialmente insaturados de 4 a 7 integrantes que incluyen cicloalquilo como el definido antes y cicloalqueno que tienen comúnmente de 4 a 7 átomos de carbono como integrantes 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.

Radicales bicarbocíclicos saturados o parcialmente insaturados de 7 a 10 integrantes que incluyen radicales carbocíclicos bicíclicos que tienen comúnmente de 7 a 10 átomos de carbono como integrantes del anillo y que son saturados o tienen uno o más, por ejemplo uno o dos dobles enlaces $\text{C}=\text{C}$, o que incluyen un carbociclo monoinsaturado en el que el doble enlace 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 monocíclico heterocíclico que tiene comúnmente 3, 4, 5, 6, 7 u 8 átomos en el anillo o un radical heterobicíclico que tiene comúnmente 7, 8, 9 o 10 átomos en el anillo, en el que comúnmente 1, 2, 3 o 4, en particular 1, 2 o 3, de los átomos del anillo son heteroátomos como N, S u O, o grupos de heteroátomos como $\text{S}(\text{=O})$ o $\text{S}(\text{=O})_2$ además de los átomos de carbono como integrantes del anillo.

Los ejemplos de heteromonociclos saturados son en particular:

Radical heteromonocíclico saturado que tiene comúnmente 3, 4, 5, 6 o 7 átomos en el anillo, en el que comúnmente 1, 2 o 3 átomos del anillo son heteroátomos como N, S o O, además de los átomos de carbono como integrantes del anillo. Estos incluyen por ejemplo:

Anillos saturados de 3 o 4 integrantes, unidos por C, como 2-oxiranilo, 2-oxetanilo, 3-oxetanilo, 2-aziridinilo, 3-tietanilo, 1-azetidínilo, 2-azetidínilo.

Anillos saturados de 5 integrantes, unidos por C, como 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 integrantes, unidos por C, como:

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-oxatían-2-ilo, 1,3-oxatían-4-ilo, 1,3-oxatían-5-ilo, 1,3-oxatían-6-ilo, 1,4-oxatían-2-ilo, 1,4-oxatían-3-ilo, 1,2-ditian-3-ilo, 1,2-ditian-4-ilo, hexahidropirimidin-2-ilo, hexahidropirimidin-4-ilo, hexahidropirimidin-5-ilo, hexahidropirazin-2-ilo, hexahidropiridin-3-ilo, hexahidropiridin-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 integrantes, unidos por N, como: 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 integrantes, unidos por N, como:

piperidin-1-ilo, hexahidropirimidin-1-ilo, hexahidropirazin-1-ilo, hexahidro-piridazin-1-ilo, tetrahydro-1,3-oxazin-3-ilo, tetrahydro-1,3-tiazin-3-ilo, tetrahydro-1,4-tiazin-4-ilo, tetrahydro-1,4-oxazin-4-ilo, tetrahydro-1,2-oxazin-2-ilo.

Radicales heteromonocíclicos insaturados que tiene comúnmente 4, 5, 6 o 7 átomos en el anillo, en el que comúnmente 1, 2 o 3 átomos del anillo son heteroátomos como N, S o O, además de los átomos de carbono como integrantes del anillo. Estos incluyen por ejemplo:

Anillos parcialmente insaturados de 5 integrantes, unidos por C, como: 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 integrantes, unidos por C, como: 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, 3,4,5,6-tetrahidropiridazin-5-ilo, 3,4,5,6-tetrahidropiridazin-6-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-3-ilo, 1,2,3,4-tetrahidropiridin-4-ilo, 1,2,3,4-tetrahidropiridin-5-ilo, 1,2,3,4-tetrahidropiridin-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 integrantes, unidos por N, como: 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 integrantes, unidos por N, como: 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 or 3,4-dihidropirimidin-3-ilo.

Los ejemplos de heterobiciclos saturados o parcialmente insaturados son en particular radicales que corresponden a radicales bicarbocíclicos saturados o parcialmente insaturados, en los que 1, 2 o 3 fracciones CH o CH₂ han sido reemplazadas por N, NH, O, S, S(=O) O S(=O)₂, como 2-oxa-6-azaspiro-[3,4]octilo, 2-azabicyclo[2.2.1]heptilo, 5-azabicyclo[2.2.1]heptilo, 2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptilo, 3-azabicyclo[3.2.1]octilo, 8-azabicyclo[3.2.1]octilo, 3,8-diazabicyclo[3.2.1]octilo, dihidroindolilo, dihidroindolizino, dihidroisoindolilo, dihidroquinolino, dihidroisoquinolino, cromo y cromano.

Hetarilo: un radical aromático heteromonocíclico de 5 o 6 integrantes (también denominado hetarilo monocíclico de 5 o 6 integrantes) que tiene comúnmente 1, 2, 3 o 4 heteroátomos como integrantes del anillo, que se eligen entre O, S y N, y que tiene en particular 1, 2, 3 o 4 átomos de nitrógeno o un heteroátomo elegido entre oxígeno y azufre y, si corresponde, 1 o 2 átomos de nitrógeno como integrantes del anillo además de los átomos de carbono como integrantes del anillo y un radical aromático heterobicíclico de 8 a 10 integrantes (también denominado hetarilo bicíclico de 8 a 10 integrantes) que tiene comúnmente 1, 2, 3 o 4 heteroátomos como integrantes del anillo, que se eligen entre O, S y N, y que tienen en particular 1, 2, 3 o 4 átomos de nitrógeno o un heteroátomo elegido entre oxígeno y azufre y, si corresponde, 1 o 2 átomos de nitrógeno como integrantes del anillo además de los átomos de carbono como integrantes del anillo: por ejemplo:

Hetarilo monocíclico de 5 integrantes, unido por C, que tiene 1, 2 o 3 o 4 átomos de nitrógeno o un heteroátomo elegido entre oxígeno y azufre y, si corresponde, que tiene 1, 2 o 3 átomos de nitrógeno como integrantes del anillo, como:

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-tiadiazol-2-ilo, 1,2,3-triazol-4-ilo, 1,2,4-triazol-3-ilo, tetrazol-5-ilo.

Hetarilo monocíclico de 6 integrantes, unido por C, con 1, 2 o 3 átomos de nitrógeno como integrantes del anillo, como:

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 integrantes, unidos por N, con 1, 2, 3 o 4 átomos de nitrógeno como integrantes del anillo, como:

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 8 a 10 integrantes, hetarilo hetarilo que tiene uno de los anillos heteroaromáticos de 5 o 6 integrantes mencionados previamente y otro carbociclo aromático o heterociclo de 5 o 6 integrantes fusionado a éste, por ejemplo un anillo de benceno, tiofeno, furano, pirrol, pirazol, imidazol, piridina o pirimidina fusionado. Estos hetarilo bicíclicos incluyen por ejemplo quinolino, isoquinolino, cinolino, indolilo, indolizino, isoindolilo, indazolilo, benzofurilo, benzotienilo,

benzo[b]tiazolilo, benzoxazolilo, benzotiazolilo, 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 el definido antes que está unido a través de un grupo alquileo, en particular a través de un metileno, un grupo 1,1-etileno o 1,2-etileno, al resto de la molécula.

La expresión "opcionalmente sustituido(a)" en el contexto de la presente invención significa que la fracción respectiva no está sustituida o tiene 1, 2 o 3, en particular 1, sustituyente que se elige entre halógeno, C₁-C₄-alquilo, C₁-C₄-haloalquilo, OH, SH, CN, CF₃, O-CF₃, COOH, O-CH₂-COOH, C₁-C₆-alcoxi, C₁-C₄-haloalcoxi, C₁-C₆-alquiltio, C₃-C₇-cicloalquilo, COO-C₁-C₆-alquilo, CONH₂, CONH-C₁-C₆-alquilo, SO₂NH-C₁-C₆-alquilo, CON-(C₁-C₆-alquil)₂, SO₂N-(C₁-C₆-alkyl)₂, NH-SO₂-C₁-C₆-alquilo, NH-CO-C₁-C₆-alquilo, SO₂-C₁-C₆-alquilo, O-fenilo, O-CH₂-fenilo, CONH-fenilo, SO₂NH-fenilo, CONH-hetarilo, SO₂NH-hetarilo, SO₂-fenilo, NH-SO₂-fenilo, NH-CO-fenilo, NH-SO₂-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 elegidos entre halógeno, C₁-C₄-alquilo, C₁-C₄-haloalquilo, C₁-C₄-alcoxi C₁-C₄-haloalcoxi.

En relación con su uso como inhibidores de PDE10A, las variables Het, A, A', Q, X¹, X², X³, Y¹, Y², Y³, R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷, R⁸, R⁹, Cyc¹, Cyc² y Cyc³ tienen preferentemente los significados siguientes, donde estos representan, tanto considerados en sí mismo y en combinación con al menos otro o todos, configuraciones especiales de los compuestos de fórmula I:

En una realización particular, Het no está sustituido o puede llevar 1, 2, 3 o 4 sustituyentes R^x idénticos o diferentes. A este respecto, R^x se elige del grupo que consiste en H, halógeno, C₁-C₄-alquilo, C₁-C₄-alcoxi, C₁-C₄-fluoroalquilo, C₁-C₄-fluoroalcoxi, C₃-C₆-cicloalquilo, C₁-C₄-alcoxi-C₁-C₄-alcoxi, C₁-C₄-alcoxi-C₁-C₄-alquilo, OH, hidroxi-C₁-C₄-alquilo, O-C₃-C₆-cicloalquilo, benciloxi, C(O)O-(C₁-C₄-alquilo), O-(C₁-C₄-alquilo)-CO₂H, N(R^{x1})(R^{x2}), C(O)N(R^{x1})(R^{x2}), C₁-C₄-alquil-N(R^{x1})(R^{x2}), -NR^{x3}-C(O)-N(R^{x1})(R^{x2}), NR^{x3}-C(O)O-(C₁-C₄-alquil), -N(R^{x3})-SO₂-R^{x4}, fenilo, CN, -SF₅, -OSF₅, -SO₂R^{x4}, -SR^{x4} y trimetilsililo, donde R^{x1}, R^{x2}, R^{x3} y R^{x4}, se eligen independientemente unos de otros del grupo que consiste en hidrógeno, C₁-C₄-alquilo, C₁-C₄-fluoroalquilo y C₃-C₆-cicloalquilo o R^{x1} y R^{x2} junto con el átomo de N al cual están unidos forman un heterociclo de nitrógeno de 3 a 7 integrantes, que puede tener 1, 2 o 3 heteroátomos idénticos o diferentes, o grupos que contienen heteroátomos, elegidos del grupo de O, N, S, SO y SO₂ como integrantes del anillo, y pueden llevar 1, 2, 3, 4, 5 o 6 sustituyentes elegidos entre C₁-C₄-alquilo.

Het se elige preferentemente del grupo que consiste en hetarilo monocíclico de 6 integrantes, unido por C, con 1 o 2 átomos de nitrógeno como integrantes del anillo, y hetarilo bicíclico fusionado, unido por C, con 1 o 2 átomos de nitrógeno como integrantes del anillo y opcionalmente otro heteroátomo elegido entre O, S y N como integrante del anillo, donde el hetarilo monocíclico y el hetarilo bicíclico pueden no estar sustituidos o pueden llevar 1, 2, 3 o 4 sustituyentes R^x, en particular 0, 1 o 2 sustituyentes R^x. A este respecto, R^x se elige preferentemente entre halógeno, C₁-C₄-alquilo, C₁-C₂-fluoroalquilo, C₁-C₄-alcoxi, C₁-C₂-fluoroalcoxi, fenilo y C₃-C₆-cicloalquilo. A este respecto, R^x se elige en particular entre flúor, cloro, metilo, fluorometilo, difluorometilo, trifluorometilo, metoxi, fluorometoxi, difluorometoxi, trifluorometoxi, fenilo y ciclopropilo.

En una realización particular de la invención, Het se elige entre hetarilo bicíclico fusionado, con 1 o 2 átomos de nitrógeno como integrantes del anillo y opcionalmente otro heteroátomo elegido entre O, S y N como integrante del anillo y que puede no estar sustituido o llevar 1, 2, 3 o 4 sustituyentes R^x, en particular 0, 1 o 2 sustituyentes R^x. A este respecto, R^x se elige preferentemente entre halógeno, C₁-C₄-alquilo, C₁-C₂-fluoroalquilo, C₁-C₄-alcoxi, C₁-C₂-fluoroalcoxi y C₃-C₆-cicloalquilo. A este respecto, R^x se elige en particular entre flúor, cloro, metilo, fluorometilo, difluorometilo, trifluorometilo, metoxi, fluorometoxi, difluorometoxi, trifluorometoxi y ciclopropilo.

En otra realización particular de la invención, Het se elige entre hetarilo monocíclico de 6 integrantes, que puede no estar sustituido o llevar 1, 2, 3 o 4 sustituyentes R^x, en particular 0, 1 o 2 sustituyentes R^x. A este respecto, R^x se elige preferentemente entre halógeno, C₁-C₄-alquilo, C₁-C₂-fluoroalquilo, C₁-C₄-alcoxi, C₁-C₂-fluoroalcoxi, fenilo y C₃-C₆-cicloalquilo. A este respecto, R^x se elige en particular entre flúor, cloro, metilo, fluorometilo, difluorometilo, trifluorometilo, metoxi, fluorometoxi, difluorometoxi, trifluorometoxi y ciclopropilo o uno o más R^x también pueden ser fenilo.

Se da particular preferencia a los radicales Het que tienen al menos un nitrógeno imino como integrante del anillo, que está ubicado en la posición adyacente al átomo de carbono que está unido a A. Se da particular preferencia a los radicales Het que tienen al menos un nitrógeno imino como integrante del anillo, ubicado en la posición adyacente al átomo de carbono que está unido a tA y que se eligen del grupo que consiste en hetarilo monocíclico de 6 integrantes, unido por C, con 1 o 2 átomos de nitrógeno como integrantes del anillo, benzofurilo y hetarilo bicíclico fusionado, unido por C, con 1 o 2 átomos de nitrógeno como integrantes del anillo y opcionalmente otro heteroátomo elegido entre O, S y N como integrante del anillo, donde el hetarilo monocíclico, el benzofurilo y el hetarilo bicíclico pueden estar sustituidos o llevar 1, 2, 3 o 4 sustituyentes R^x, en particular 0, 1 o 2 sustituyentes R^x. A este respecto, R^x se elige preferentemente entre halógeno, C₁-C₄-alquilo, C₁-C₂-fluoroalquilo, C₁-C₄-alcoxi, C₁-C₂-fluoroalcoxi, fenilo y C₃-C₆-cicloalquilo. A este respecto, R^x se elige en particular entre flúor, cloro, metilo, fluorometilo, difluorometilo, trifluorometilo, metoxi, fluorometoxi, difluorometoxi, trifluorometoxi, fenilo y ciclopropilo.

- Los ejemplos particulares de Het se eligen del 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-2-ilo, benzoxazol-2-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]piridine-2-ilo, donde los radicales mencionados previamente no están sustituidos o pueden llevar 1, 2 o 3 radicales R^x como el definido antes, que en particular se eligen del grupo que consiste en flúor, cloro, metilo, fluorometilo, difluorometilo, trifluorometilo, metoxi, fluorometoxi, difluorometoxi, trifluorometoxi y ciclopropilo.
- En una realización particular de la invención, Het tiene al menos un nitrógeno imino como integrante del anillo, que está ubicado en la posición adyacente al átomo de carbono que está unido a A y Het se elige del grupo que consiste en un hetarilo bicíclico fusionado, con 1 o 2 átomos de nitrógeno como integrantes del anillo y opcionalmente otro heteroátomo elegido entre O, S y N como integrante del anillo, donde el hetarilo bicíclico puede no estar sustituido o llevar 1, 2, 3 o 4 sustituyentes R^x , en particular 0, 1 o 2 sustituyentes R^x . A este respecto, R^x se elige preferentemente entre halógeno, C_1 - C_4 -alquilo, C_1 - C_2 -fluoroalquilo, C_1 - C_4 -alcoxi, C_1 - C_2 -fluoroalcoxi y C_3 - C_6 -cicloalquilo. A este respecto, R^x se elige en particular entre flúor, cloro, metilo, fluorometilo, difluorometilo, trifluorometilo, metoxi, fluorometoxi, difluorometoxi, trifluorometoxi y ciclopropilo. Los ejemplos particulares de Het de esta realización son 2-quinolinilo, 3-isoquinolinilo, 2-quinazolinilo, 2-quinoxalinilo, 1,5-naftiridin-2-ilo, 1,8-naftiridin-2-ilo, benzotiazol-2-ilo, benzoxazol-2-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 previamente no están sustituidos o pueden llevar 1, 2 o 3 radicales R^x como el definido antes, que en particular se eligen del grupo que consiste en flúor, cloro, metilo, fluorometilo, difluorometilo, trifluorometilo, metoxi, fluorometoxi, difluorometoxi, trifluorometoxi y ciclopropilo.
- Se da particular preferencia a los compuestos en los que Het es 2-quinolinilo, 1,8-naftiridin-2-ilo, benzotiazol-2-ilo, benzoxazol-2-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 esos radicales no están sustituidos o pueden llevar 1, 2 o 3 radicales R^x como el definido antes, que en particular se eligen del grupo que consiste en flúor, cloro, metilo, fluorometilo, difluorometilo, trifluorometilo, metoxi, fluorometoxi, difluorometoxi, trifluorometoxi y ciclopropilo.
- En realizaciones particulares de la invención, la variable X^1 es CH. En estas realizaciones particulares, X^2 es preferentemente $C-R^7$, donde R^7 es el definido antes y en particular H o Y^2 -Cyc². En estas realizaciones particulares, X^3 es preferentemente S o $C(R^9)=C(R^8)$.
- En otras realizaciones particulares de la invención, la variable X^1 es N. En estas realizaciones particulares, X^2 es preferentemente $C-R^7$, donde R^7 es el definido antes y en particular H o Y^2 -Cyc². En estas realizaciones particulares, X^3 es preferentemente S o $C(R^9)=C(R^8)$.
- En realizaciones particulares de la invención, la variable X^2 es $C-R^7$. En estas realizaciones particulares R^7 es el definido antes y en particular H o Y^2 -Cyc². En estas realizaciones, X^1 es CH o preferentemente N. En estas realizaciones particulares, X^3 es preferentemente S o $C(R^9)=C(R^8)$.
- En otras realizaciones particulares de la invención, la variable X^2 es N. En esta realización, X^1 es preferentemente CH. En estas realizaciones particulares, X^3 es preferentemente $C(R^9)=C(R^8)$.
- En realizaciones 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 lleva a R^2 .
- En realizaciones particulares de la invención X^3 es S. En estas realizaciones, X^1 es CH o preferentemente N y X^2 es preferentemente $C-R^7$, donde R^7 es el definido antes y en particular H o Y^2 -Cyc².
- En realizaciones particulares de la invención X^3 es O. En estas realizaciones, X^1 es N o preferentemente CH, X^2 es preferentemente $C-R^7$, donde R^7 es el definido antes y en particular H o Y^2 -Cyc² y R^1 es el definido antes.
- En otras realizaciones particulares de la invención, la variable X^3 es $C(R^9)=C(R^8)$. En estas realizaciones, X^1 es CH o preferentemente N y X^2 es preferentemente $C-R^7$, donde R^7 es el definido antes y en particular H o Y^2 -Cyc².
- En otras realizaciones particulares de la invención, la variable X^3 es $N=C(R^9)$. En estas realizaciones, X^1 es CH o preferentemente N y X^2 es preferentemente $C-R^7$, donde R^7 es el definido antes y en particular H y R^1 es el definido antes.
- En las realizaciones de la invención, en las que X^3 es $N=C(R^9)$, R^9 es preferentemente H.
- En otras realizaciones particulares de la invención, la variable X^3 es $N=C(R^8)$. En estas realizaciones, X^1 es preferentemente CH y X^2 es preferentemente $C-R^7$, donde R^7 es el definido antes y en particular H o Y^2 -Cyc².

En las realizaciones de la invención, en las que X^2 es $C-R^7$, R^7 es preferentemente H o Y^2-Cyc^2 .

En las realizaciones de la invención, en las que 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 realizaciones de la invención, en las que X^3 es $N=C(R^8)$, R^8 es preferentemente H.

En las realizaciones de la invención, en las que X^2 es $C-R^7$, y en las que 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, o bien 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 diferente de Y^2-Cyc^2 o Y^3-Cyc^3 , respectivamente, o ambos R^7 y R^9 son diferentes de Y^2-Cyc^2 o Y^3-Cyc^3 .

A este respecto, esos radicales R^7 y R^9 , que son diferentes de Y^2-Cyc^2 , Y^3-Cyc^3 , respectivamente, se eligen en particular, independientemente uno de otro, del grupo que consiste en hidrógeno, flúor, C_1-C_4 -alquilo, C_1-C_2 -alquilo fluorado, C_1-C_4 -alcoxi, C_1-C_2 -alcoxi fluorado, ciclopropilo, opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 grupos metilo, y ciclopropilo fluorado. Esos radicales R^7 y R^9 , que son diferentes de Y^2-Cyc^2 , Y^3-Cyc^3 , respectivamente, son muy preferentemente hidrógeno.

En realizaciones particulares preferidas de la invención, X^1 es CH o preferentemente N y X^2 es preferentemente $C-R^7$, donde R^7 es el definido antes y en particular H o Y^2-Cyc^2 . En estas realizaciones, se da particular preferencia a los compuestos, en los que 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 la fracción Y^1-Cyc^1 , Y^1 se elige preferentemente entre O, NH y un enlace químico. En particular Y^1 es un enlace químico.

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

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

Preferentemente, Cyc^1 se elige entre los grupos de

(i) heteromonociclos saturados de 4, 5, 6, 7 u 8 integrantes o un heterobiciclo saturado de 7, 8, 9 o 10 integrantes, donde el heteromonociclo y el heterobiciclo tienen un átomo de nitrógeno o de oxígeno como integrante del anillo y pueden tener otro heteroátomo o grupo de heteroátomos como integrante del anillo, que se elige del 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 llevan 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} e Y' son los definidos antes y donde Y' , si está presente, es preferentemente un enlace químico u O; y

(ii) fenilo o un hetarilo monocíclico de 5 o 6 integrantes, que tiene un heteroátomo, elegido entre O, S y N como integrante del anillo y opcionalmente uno o dos heteroátomos como integrantes del anillo, y que en particular se elige del grupo que consiste en piridilo, pirimidinilo, furilo, tienilo, pirrolilo, imidazolilo, pirazolilo, oxazolilo y tiazolilo, hetarilo bicíclico de 9 o 10 integrantes 9 que tiene un heteroátomo, elegido entre O, S y N como integrante del anillo y opcionalmente uno o dos heteroátomos más como integrantes del anillo, y que se elige en particular del grupo que consiste en indolilo, quinolinilo, isoquinolinilo, quinazolinilo, bencimidazolilo, benzotriazolilo, benzopirazolilo y benzofurilo, donde fenilo y hetarilo no están sustituidos o llevan 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} e Y' son los definidos en este documento y donde Y' , si está presente, es preferentemente un enlace químico u O.

A este respecto, R^{C1} se elige preferentemente del 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 de fenilo al cual están unidos, forman un radical bicíclico heterocíclico, que se elige entre 5- o 6-indolilo, 5- o 6-bencimidazolilo, 5- o 6-benzopirazolilo, 5- o 6-benzotriazolilo, 5- o 6-benzofuranilo, 2,3-dihidrobenzofuranil-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.

A este respecto, R^{C2} se elige preferentemente del 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 integrantes, con 1, 2 o 3 heteroátomos como integrantes del anillo, que se eligen entre O, S y N, donde fenilo y el radical heteromonocíclico saturado no están sustituidos o llevan 1, 2 o 3 radicales R^{C3} , que se eligen preferentemente entre flúor, cloro, CN, metilo, difluorometilo, trifluorometilo, metoxi y NH_2 .

En particular, Cyc^1 se elige entre los grupos de

(i) heteromonociclos saturados de 4, 5, 6 o 7 integrantes, donde el heteromonociclo tiene un átomo de nitrógeno u oxígeno como integrante del anillo y puede tener otro heteroátomo o grupo de heteroátomos como integrante del anillo, que se elige del 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 llevan 1, 2 o 3 radicales R^{C1}, donde R^{C1} es el definido en este documento; y

(ii) fenilo o un hetarilo de 5 o 6 integrantes, elegido entre piridilo, pirimidinilo, furilo, tienilo, pirrolilo, imidazolilo, pirazolilo, oxazolilo y tiazolilo, donde fenilo y el hetarilo de 5 o 6 integrantes no están sustituidos o llevan 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} e Y' son los definidos en este documento y donde Y', si está presente, es preferentemente un enlace químico u O.

En realizaciones particulares de la invención, Cyc¹ se elige del grupo que consiste en heteromonociclos saturados de 4, 5, 6 o 7 integrantes o un heterobiciclo saturado de 7, 8, 9 o 10 integrantes, donde el heteromonociclo y el heterobiciclo tienen un átomo de nitrógeno u oxígeno como integrante del anillo y pueden tener otro heteroátomo o grupo de heteroátomos como integrante del anillo, que se elige del 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 llevan 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} e Y' son los definidos en este documento y donde Y', si está presente, es preferentemente un enlace químico u O.

En realizaciones especiales de la invención, Cyc¹ se elige del grupo que consiste en heteromonociclos saturados de 4, 5, 6 o 7 integrantes, donde el heteromonociclo tiene un átomo de nitrógeno u oxígeno como integrante del anillo y puede tener otro heteroátomo o grupo de heteroátomos como integrante del anillo, que se elige del 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 llevan 1, 2 o 3 radicales R^{C1}, donde R^{C1} es el definido en este documento.

En esta realización particular y especial, Y¹ se elige preferentemente entre O, NH y un enlace químico, dando particular preferencia a que Y¹ sea un enlace químico.

En esta realización particular y especial Y¹-Cyc¹ se elige por ejemplo del 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-azaspiro-[3,4]octilo, 2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptan-2-ilo, 3,8-diazabicyclo[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 del 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 realizaciones particulares de la invención, Cyc¹ es fenilo o un radical heteroaromático de 5 o 6 integrantes, que tiene un heteroátomo, elegido entre O, S y N como integrante del anillo y opcionalmente uno o dos heteroátomos más como integrantes del anillo, y que en particular se elige del grupo que consiste en piridilo, pirimidinilo, furilo, tienilo, pirrolilo, imidazolilo, pirazolilo, oxazolilo y tiazolilo, donde fenilo y el radical heteroaromático de 5 o 6 integrantes no están sustituidos o llevan, independientemente uno de otro, 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} e Y' son los definidos en este documento y donde Y', si está presente, es preferentemente un enlace químico u O.

En realizaciones especiales de la invención, Cyc¹ se elige del grupo que consiste en fenilo o un hetarilo de 5 o 6 integrantes, elegido entre piridilo, pirimidinilo, furilo, tienilo, pirrolilo, imidazolilo, pirazolilo, oxazolilo y tiazolilo, donde fenilo y el hetarilo de 5 o 6 integrantes no están sustituidos o llevan 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} e Y' son los definidos en este documento y donde Y', si está presente, es preferentemente un enlace químico u O.

En particular Cyc¹ se elige del grupo que consiste en fenilo y hetarilo de 5 o 6 integrantes elegido del grupo que consiste en piridilo, pirimidinilo, furilo, tienilo, pirrolilo, imidazolilo, pirazolilo, oxazolilo y tiazolilo, donde fenilo y hetarilo no están sustituidos o llevan 1, 2 o 3 radicales R^{C1} que se eligen del grupo que consiste en flúor, cloro, CN, metilo, difluorometilo, trifluorometilo, metoxi y NH₂, o, si Cyc¹ es fenilo, dos radicales R^{C1} que están unidos a átomos de carbono adyacentes, junto con el anillo de fenilo al cual están unidos, forman un radical cíclico heterocíclico, que se elige 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 éstos, se da particular preferencia los compuestos en los que Y¹ es un enlace químico. Entre éstos, se da particular preferencia a los compuestos, en los que Cyc¹ se elige del grupo que consiste en fenilo y hetarilo de 5 o 6 integrantes elegido del grupo que consiste en piridilo, pirimidinilo, furilo, tienilo, pirrolilo, imidazolilo, pirazolilo, oxazolilo y tiazolilo, donde fenilo y hetarilo no están sustituidos o llevan 1, 2 o 3 radicales R^{C1} que se eligen del grupo que consiste en flúor, cloro, CN, metilo, difluorometilo, trifluorometilo, metoxi y NH₂.

Preferentemente, Cyc^2 y Cyc^3 se eligen, independientemente uno de otro, de los grupos de

(i) heteromonociclos saturados de 4, 5, 6, 7 u 8 integrantes o un heterobiciclo saturado de 7, 8, 9 o 10 integrantes, donde el heteromonociclo y el heterobiciclo tienen un átomo de nitrógeno o de oxígeno como integrante del anillo y pueden tener otro heteroátomo o grupo de heteroátomos como integrante del anillo, que se elige del 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 llevan 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} e Y' son los definidos antes y donde Y' , si está presente, es preferentemente un enlace químico u O; y

(ii) fenilo o un hetarilo monocíclico de 5 o 6 integrantes, que tiene un heteroátomo, elegido entre O, S y N como integrante del anillo y opcionalmente uno o dos heteroátomos como integrantes del anillo, y que en particular se elige del grupo que consiste en piridilo, pirimidinilo, furilo, tienilo, pirrolilo, imidazolilo, pirazolilo, oxazolilo y tiazolilo, hetarilo bicíclico de 9 o 10 integrantes 9 que tiene un heteroátomo, elegido entre O, S y N como integrante del anillo y opcionalmente uno o dos heteroátomos más como integrantes del anillo, y que se elige en particular del grupo que consiste en indolilo, quinolinilo, isoquinolinilo, quinazolinilo, bencimidazolilo, benzotriazolilo, benzopirazolilo y benzofurilo, donde fenilo y hetarilo no están sustituidos o llevan 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} e Y' son los definidos en este documento y donde Y' , si está presente, es preferentemente un enlace químico u O.

A este respecto, R^{C1} se elige preferentemente del 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 de fenilo al cual están unidos, forman un radical bicíclico heterocíclico, que se elige entre 5- o 6-indolilo, 5- o 6-bencimidazolilo, 5- o 6-benzopirazolilo, 5- o 6-benzotriazolilo, 5- o 6-benzofuranilo, 2,3-dihidrobenzofuranil-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.

A este respecto, R^{C2} se elige preferentemente del 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 integrantes, con 1, 2 o 3 heteroátomos como integrantes del anillo, que se eligen entre O, S y N, donde fenilo y el radical heteromonocíclico saturado no están sustituidos o llevan 1, 2 o 3 radicales R^{C3} , que se eligen preferentemente entre flúor, cloro, CN, metilo, difluorometilo, trifluorometilo, metoxi y NH_2 .

En particular, Cyc^2 y Cyc^3 se eligen, independientemente uno de otro, de los grupos de

(i) heteromonociclos saturados de 4, 5, 6 o 7 integrantes, donde el heteromonociclo tiene un átomo de nitrógeno u oxígeno como integrante del anillo y puede tener otro heteroátomo o grupo de heteroátomos como integrante del anillo, que se elige del 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 llevan 1, 2 o 3 radicales R^{C1} , donde R^{C1} es el definido en este documento; y

(ii) fenilo o un hetarilo de 5 o 6 integrantes, elegido entre piridilo, pirimidinilo, furilo, tienilo, pirrolilo, imidazolilo, pirazolilo, oxazolilo y tiazolilo, donde fenilo y el hetarilo de 5 o 6 integrantes no están sustituidos o llevan 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} e Y' son los definidos en este documento y donde Y' , si está presente, es preferentemente un enlace químico u O.

En realizaciones particulares de la invención, Cyc^2 y Cyc^3 se eligen, independientemente uno de otro, del grupo que consiste en heteromonociclos saturados de 4, 5, 6 o 7 integrantes o un heterobiciclo saturado de 7, 8, 9 o 10 integrantes, donde el heteromonociclo y el heterobiciclo tienen un átomo de nitrógeno u oxígeno como integrante del anillo y pueden tener otro heteroátomo o grupo de heteroátomos como integrante del anillo, que se elige del 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 llevan 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} e Y' son los definidos en este documento y donde Y' , si está presente, es preferentemente un enlace químico u O.

En realizaciones especiales de la invención, Cyc^2 y Cyc^3 se eligen, independientemente uno de otro, del grupo que consiste en heteromonociclos saturados de 4, 5, 6 o 7 integrantes, donde el heteromonociclo tiene un átomo de nitrógeno u oxígeno como integrante del anillo y puede tener otro heteroátomo o grupo de heteroátomos como integrante del anillo, que se elige del 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 llevan 1, 2 o 3 radicales R^{C1} , donde R^{C1} es el definido en este documento.

En esta realización particular y especial Y^2 e Y^3 se eligen, independientemente uno de otro, entre O, NH y un enlace químico, dando particular preferencia a que Y^2 e Y^3 sean un enlace químico.

En esta realización particular y especial Cyc^2 y Cyc^3 se eligen, independientemente uno de otro, por ejemplo del 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-azaspiro-[3,4]octilo, 2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptan-2-ilo, 3,8-diazabicyclo[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 del 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 realizaciones particulares de la invención, Y^2-Cyc^2 e Y^3-Cyc^3 son, independientemente uno de otro, fenilo o un radical heteroaromático de 5 o 6 integrantes, que tiene un heteroátomo elegido entre O, S y N como integrante del anillo, y opcionalmente uno o dos heteroátomos más como integrantes del anillo, y que en particular se elige del grupo que consiste en piridilo, pirimidinilo, furilo, tienilo, pirrolilo, imidazolilo, pirazolilo, oxazolilo y tiazolilo, donde fenilo y el radical heteroaromático de 5 o 6 integrantes no están sustituidos o llevan, independientemente uno de otro, 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} e Y' son los definidos en este documento y donde Y' , si está presente, es preferentemente un enlace químico u O.

En realizaciones especiales de la invención, Y^2-Cyc^2 e Y^3-Cyc^3 se eligen, independientemente uno de otro, del grupo que consiste en fenilo o un hetarilo de 5 o 6 integrantes, elegido entre piridilo, pirimidinilo, furilo, tienilo, pirrolilo, imidazolilo, pirazolilo, oxazolilo y tiazolilo, donde fenilo y el hetarilo de 5 o 6 integrantes no están sustituidos o llevan 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} e Y' son los definidos en este documento y donde Y' , si está presente, es preferentemente un enlace químico u O.

En particular Y^2-Cyc^2 e Y^3-Cyc^3 se eligen, independientemente uno del otro, del grupo que consiste en fenilo y hetarilo de 5 o 6 integrantes elegido del grupo que consiste en piridilo, pirimidinilo, furilo, tienilo, pirrolilo, imidazolilo, pirazolilo, oxazolilo y tiazolilo, donde fenilo y hetarilo no están sustituidos o llevan 1, 2 o 3 radicales R^{C1} que se eligen del grupo que consiste en flúor, cloro, CN, metilo, difluorometilo, trifluorometilo, metoxi y NH_2 , o, si uno o ambos de Y^2-Cyc^2 e Y^3-Cyc^3 son fenilo, dos radicales R^{C1} que están unidos a átomos de carbono adyacentes, junto con el anillo de fenilo al cual están unidos, forman un radical bicíclico heterocíclico, que se elige 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 éstos, se da particular preferencia a los compuestos, en los que Y^2-Cyc^2 e Y^3-Cyc^3 se eligen, independientemente uno del otro, del grupo que consiste en fenilo y hetarilo de 5 o 6 integrantes elegido del grupo que consiste en piridilo, pirimidinilo, furilo, tienilo, pirrolilo, imidazolilo, pirazolilo, oxazolilo y tiazolilo, donde fenilo y hetarilo no están sustituidos o llevan 1, 2 o 3 radicales R^{C1} que se eligen del grupo que consiste en flúor, cloro, CN, metilo, difluorometilo, trifluorometilo, metoxi y NH_2 .

Con respecto a Cyc^1 , Cyc^2 y Cyc^3 , y en particular con respecto a las realizaciones particulares o especiales mencionadas previamente de Cyc^1 , Cyc^2 y Cyc^3 , R^{C1} se elige preferentemente del grupo que consiste en flúor, cloro, CN, metilo, difluorometilo, trifluorometilo, metoxi y NH_2 .

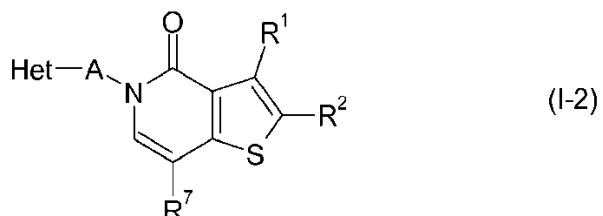
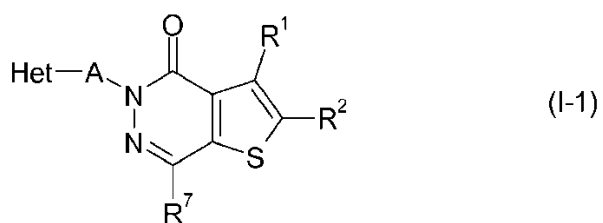
Con respecto a Cyc^1 , Cyc^2 y Cyc^3 , y en particular con respecto a las realizaciones particulares o especiales mencionadas previamente de Cyc^1 , Cyc^2 y Cyc^3 , R^{C2} se elige preferentemente del grupo que consiste en fenilo, C_3 - C_6 -cicloalquilo, opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 grupos metilo, C_3 - C_6 -cicloalquilo fluorado y radicales heteromonocíclicos saturados de 5 o 6 integrantes, con 1, 2 o 3 heteroátomos como integrantes del anillo, que se eligen entre O, S y N, donde fenilo y el radical heteromonocíclico saturado no están sustituidos o llevan 1, 2 o 3 radicales R^{C3} , que se eligen preferentemente entre flúor, cloro, CN, metilo, difluorometilo, trifluorometilo, metoxi y NH_2 .

Independientemente de las realizaciones mencionadas previamente, R^2 se elige preferentemente del 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 metilos, y ciclopropilo fluorado.

Independientemente de las realizaciones mencionadas previamente, R^2 es en particular hidrógeno.

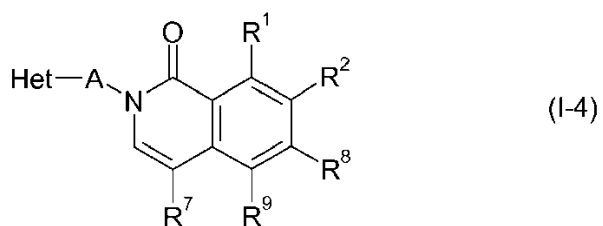
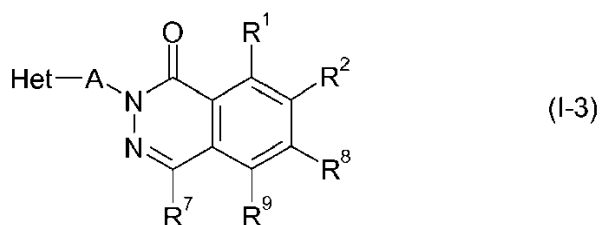
Independientemente de las realizaciones mencionadas previamente, Q es en particular oxígeno.

Realizaciones particulares de la invención se refieren a los compuestos de las fórmulas I-1 e I-2 siguientes:



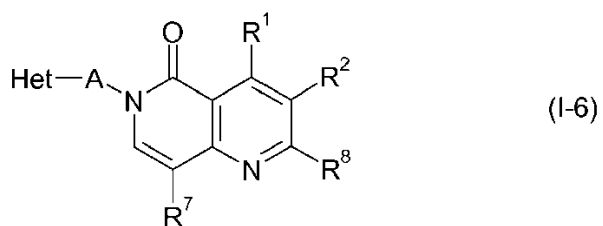
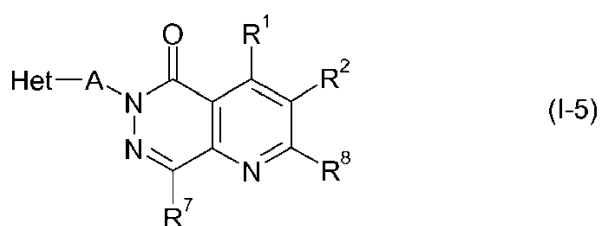
5 donde Het, A, R¹, R² y R⁷ son los definidos en este documento y en las reivindicaciones.

Otras realizaciones particulares de la invención se refieren a los compuestos de las fórmulas I-3 e I-4 siguientes:



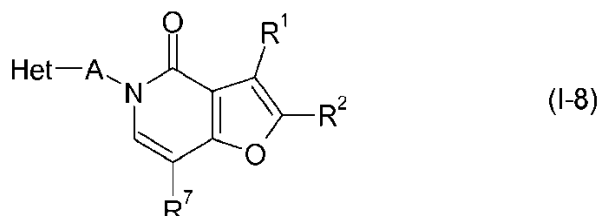
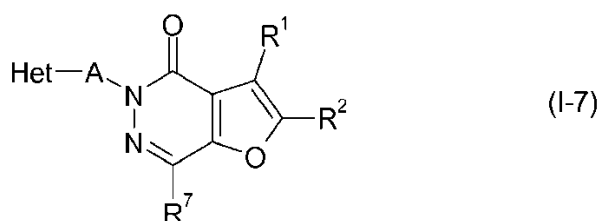
10 donde Het, A, R¹, R², R⁷, R⁸ y R⁹ son los definidos en este documento y en las reivindicaciones.

15 Otras realizaciones particulares de la invención se refieren a los compuestos de las fórmulas I-5 e I-6 siguientes:



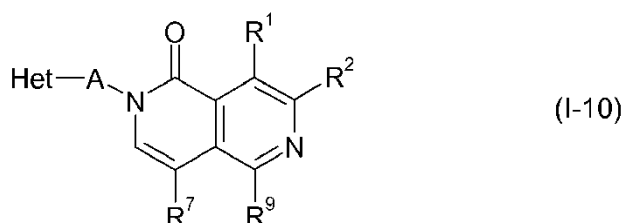
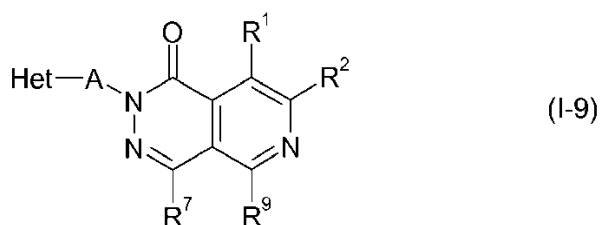
20 donde Het, A, R¹, R², R⁷ y R⁸ son los definidos en este documento y en las reivindicaciones.

Realizaciones particulares de la invención se refieren a los compuestos de las fórmulas I-7 e I-8 siguientes:



5 donde Het, A, R¹, R² y R⁷ son los definidos en este documento y en las reivindicaciones.

Otras realizaciones particulares de la invención se refieren a los compuestos de las fórmulas I-9 e I-10 siguientes:



10 donde Het, A, R¹, R², R⁷ y R⁹ son los definidos en este documento y en las reivindicaciones. En una realización particular de la invención, A en la fórmula I es A¹, A², A³ o A⁴.

15 En una realización particular de la invención, A en la fórmula I, y asimismo las fórmulas I-1, I-2, I-3, I-4, I-5, I-6, I-7, I-8, I-9 e I-10 es un radical bivalente A¹. Se da preferencia a los compuestos de fórmula I, y asimismo a los compuestos de fórmulas I-1, I-2, I-3, I-4, I-5, I-6, I-7, I-8, I-9 e I-10, en los que R³, R⁴ se eligen entre hidrógeno y flúor y en particular a aquellos compuestos, en los que ambos R³ y R⁴ son hidrógeno. Se da preferencia a los compuestos de fórmula I, en los que R⁵ y R⁶ se eligen, independientemente uno de otro, del grupo que consiste en hidrógeno, flúor y metilo, y en particular a los compuestos, en los que ambos R⁵ y R⁶ son hidrógeno.

20 En otra realización particular de la invención, A en la fórmula I, y asimismo en las fórmulas I-1, I-2, I-3, I-4, I-5, I-6, I-7, I-8, I-9 e I-10 es un radical bivalente A².

25 En otra realización particular de la invención, A en la fórmula I, y asimismo en las fórmulas I-1, I-2, I-3, I-4, I-5, I-6, I-7, I-8, I-9 e I-10 es un radical bivalente A³. Se da preferencia a los compuestos de fórmula I, y asimismo a los compuestos de fórmulas I-1, I-2, I-3, I-4, I-5, I-6, I-7, I-8, I-9 e I-10, en los que R⁴, R⁵ se eligen entre hidrógeno y flúor. En particular, ambos, R⁴ y R⁵ son hidrógeno.

30 En otra realización particular de la invención, A en la fórmula I, y asimismo en las fórmulas I-1, I-2, I-3, I-4, I-5, I-6, I-7, I-8, I-9 e I-10 es un radical bivalente A⁴. Se da preferencia a los compuestos de fórmula I, y asimismo a los compuestos de fórmulas I-1, I-2, I-3, I-4, I-5, I-6, I-7, I-8, I-9 e I-10, en los que R⁴, R⁵ se eligen entre hidrógeno y flúor y en particular a aquellos compuestos, en los que ambos R⁴ y R⁵ son hidrógeno. En el radical bivalente A⁴ la fracción A' es preferentemente CR^{3b}R^{3c}, donde R^{3b} y R^{3c} se eligen independientemente uno de otro del grupo que consiste en hidrógeno, flúor y metilo o juntos forman CH₂CH₂ y donde R^{3b} y R^{3c} se eligen en particular, independientemente uno de otro, del grupo que consiste en hidrógeno y flúor. Se da particular preferencia a los compuestos de fórmula I, y asimismo a los compuestos de fórmulas I-1, I-2, I-3, I-4, I-5, I-6, I-7, I-8, I-9 e I-10, en los que A es un radical

bivalente A^4 , en el que la fracción A' es $CR^{3b}R^{3c}$, donde R^{3b} y R^{3c} son los definidos en este documento y donde R^{3b} y R^{3c} se eligen en particular, independientemente uno de otro, del grupo que consiste en hidrógeno, flúor y metilo o juntos forman CH_2CH_2 y especialmente donde ambos R^{3b} y R^{3c} son hidrógeno o flúor.

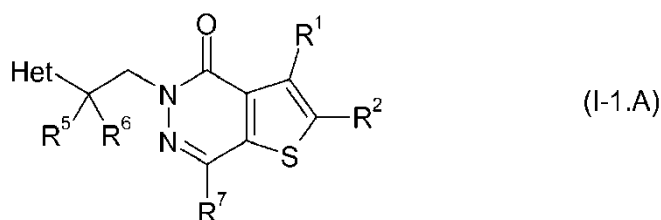
5 En otra realización particular de la invención, A en la fórmula I, y asimismo en las fórmulas I-1, I-2, I-3, I-4, I-5, I-6, I-7, I-8, I-9 e I-10 es un radical bivalente A^4 , donde A' es O.

10 En otra realización particular de la invención, A en la fórmula I, y asimismo en las fórmulas I-1, I-2, I-3, I-4, I-5, I-6, I-7, I-8, I-9 e I-10 es un radical bivalente A^4 , donde A' es NR^{3a} siendo R^{3a} el definido antes, en particular hidrógeno o C_1 - C_4 -alquilo.

15 En otra realización particular, A en la fórmula I, y asimismo en las fórmulas I-1, I-2, I-3, I-4, I-5, I-6, I-7, I-8, I-9 e I-10, es un radical bivalente A^4 , en el que A' es C_2 - C_3 -alcanodiilo lineal, donde una de las fracciones CH_2 de C_2 - C_3 -alcanodiilo puede ser reemplazada por oxígeno o NR^{3a} , y donde 1, 2, 3, o 4 de los átomos de hidrógeno de C_2 - C_3 -alcanodiilo pueden ser reemplazados por un radical R^{3d} . R^{3d} se elige preferentemente entre halógeno y C_1 - C_4 -alquilo.

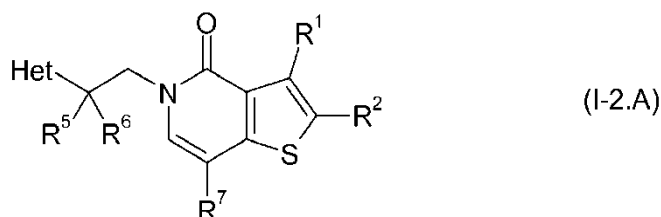
20 En otra realización particular de la invención, A en la fórmula I, y asimismo en las fórmulas I-1, I-2, I-3, I-4, I-5, I-6, I-7, I-8, I-9 e I-10 es un radical bivalente A^5 . Se da preferencia a los compuestos de fórmula I, y asimismo a los compuestos de fórmulas I-1, I-2, I-3, I-4, I-5, I-6, I-7, I-8, I-9 e I-10, en los que R^{3e} y R^{3f} se eligen del grupo que consiste en hidrógeno y metilo y en particular a aquellos compuestos, en los que ambos R^{3e} y R^{3f} son hidrógeno. Se da preferencia los compuestos de fórmula I, en los que R^5 y R^6 se eligen, independientemente uno de otro, del grupo que consiste en hidrógeno, flúor y metilo, y en particular a los compuestos, en los que ambos R^5 y R^6 son hidrógeno.

25 Una realización particular preferida de la invención se refiere a los compuestos de fórmula I-1.A, que se describen más adelante, a los N-óxidos, los profármacos, los hidratos y los tautómeros de éstos y a sus sales farmacéuticamente adecuadas:



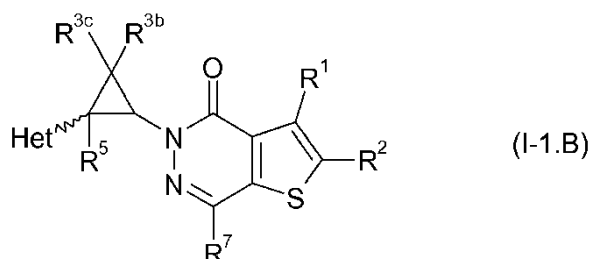
30 donde Het, R^1 , R^2 , R^5 , R^6 y R^7 son los definidos en este documento y en las reivindicaciones.

35 Otra realización particular preferida de la invención se refiere a los compuestos de fórmula I-2.A, que se describen más adelante, a los N-óxidos, los profármacos, los hidratos y los tautómeros de éstos y a sus sales farmacéuticamente adecuadas:



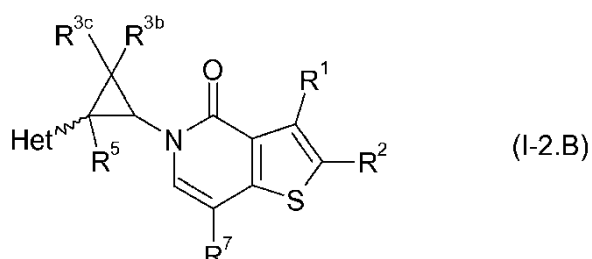
40 donde Het, R^1 , R^2 , R^5 , R^6 y R^7 son los definidos en este documento y en las reivindicaciones.

Otra realización particular preferida de la invención se refiere a los compuestos de fórmula I-1.B, que se describen más adelante, a los N-óxidos, los profármacos, los hidratos y los tautómeros de éstos y a sus sales farmacéuticamente adecuadas:



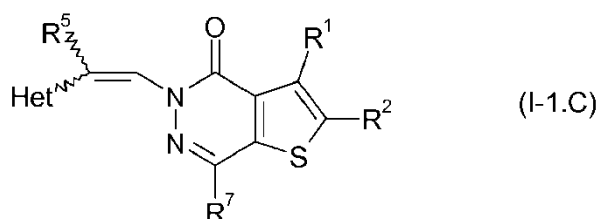
donde Het, R^1 , R^2 , R^{3b} , R^{3c} , R^5 y R^7 son los definidos en este documento y en las reivindicaciones y donde R^5 es en particular hidrógeno.

Otra realización particular preferida de la invención se refiere a los compuestos de fórmula I-2.B, que se describen más adelante, a los N-óxidos, los profármacos, los hidratos y los tautómeros de éstos y a sus sales farmacéuticamente adecuadas:



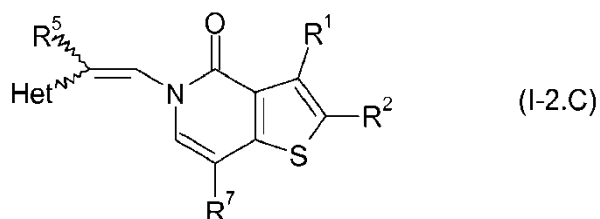
donde Het, R^1 , R^2 , R^{3b} , R^{3c} , R^5 y R^7 son los definidos en este documento y en las reivindicaciones y donde R^5 es en particular hidrógeno. En las fórmulas I-1.B e I-2.B, las variables R^{3b} y R^{3c} se eligen en particular, independientemente uno de otro, del grupo que consiste en hidrógeno, flúor y metilo o juntos forman CH_2CH_2 . Se da particular preferencia a los compuestos de fórmulas I-1.B e I-2.B, donde ambos R^{3b} y R^{3c} son hidrógeno o flúor.

Otra realización particular preferida de la invención se refiere a los compuestos de fórmula I-1.C, que se describen más adelante, a los N-óxidos, los profármacos, los hidratos y los tautómeros de éstos y a sus sales farmacéuticamente adecuadas:



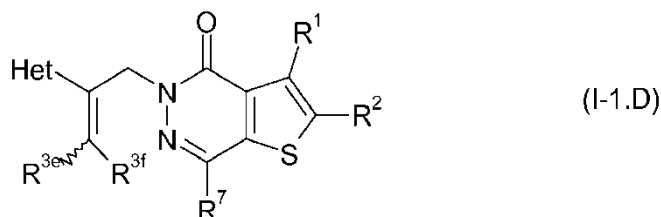
donde Het, R^1 , R^2 , R^5 y R^7 son los definidos en este documento y en las reivindicaciones y donde R^5 es en particular hidrógeno.

Otra realización particular preferida de la invención se refiere a los compuestos de fórmula I-2.C, que se describen más adelante, a los N-óxidos, los profármacos, los hidratos y los tautómeros de éstos y a sus sales farmacéuticamente adecuadas:



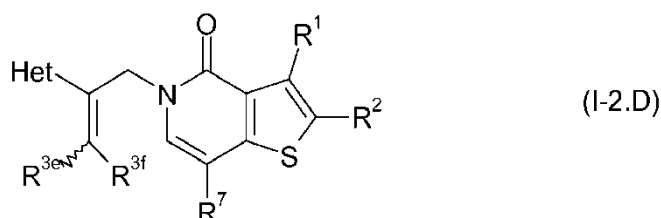
donde Het, R^1 , R^2 , R^5 y R^7 son los definidos en este documento y en las reivindicaciones y donde R^5 es en particular hidrógeno.

Una realización particular preferida de la invención se refiere a los compuestos de fórmula I-1.D, que se describen más adelante, a los N-óxidos, los profármacos, los hidratos y los tautómeros de éstos y a sus sales farmacéuticamente adecuadas:



donde Het, R¹, R², R^{3e}, R^{3f} y R⁷ son los definidos en este documento y en las reivindicaciones y donde R^{3e} y R^{3f} son en particular ambos hidrógeno.

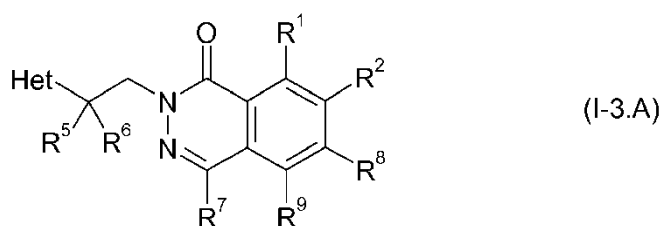
10 Otra realización particular preferida de la invención se refiere a los compuestos de fórmula I-2.D, que se describen más adelante, a los N-óxidos, los profármacos, los hidratos y los tautómeros de éstos y a sus sales farmacéuticamente adecuadas:



donde Het, R¹, R², R^{3e}, R^{3f} y R⁷ son los definidos en este documento y en las reivindicaciones y donde R^{3e} y R^{3f} son en particular ambos hidrógeno.

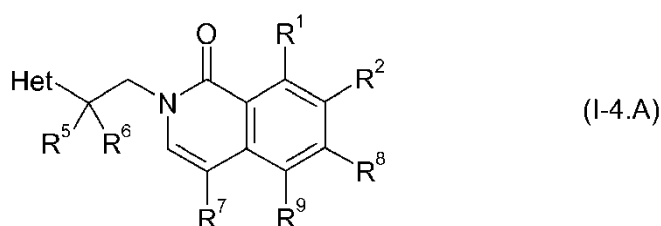
20 Realizaciones particulares de la invención se refieren a los compuestos de fórmulas I-1, I-2, I-1.A, I-2.A, I-1.B, I-2.B, I-1.C, I-2.C, I-1.D e I-2.D descritas antes, a los N-óxidos, los profármacos, los hidratos y los tautómeros de estos y a sus sales farmacéuticamente adecuadas, donde R¹ es un radical Y¹-Cyc¹ y R⁷ es el definido antes y en particular se elige del grupo que consiste en hidrógeno, flúor, C₁-C₄-alquilo, C₁-C₂-fluoroalquilo, C₁-C₄-alcoxi, C₁-C₂-fluoroalcoxi, ciclopropilo, opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 grupos metilo, ciclopropilo fluorado e Y²-Cyc², especialmente del grupo que consiste en hidrógeno e Y²-Cyc².

25 Otra realización particular preferida de la invención se refiere a los compuestos de fórmula I-3.A, que se describen más adelante, a los N-óxidos, los profármacos, los hidratos y los tautómeros de éstos y a sus sales farmacéuticamente adecuadas:



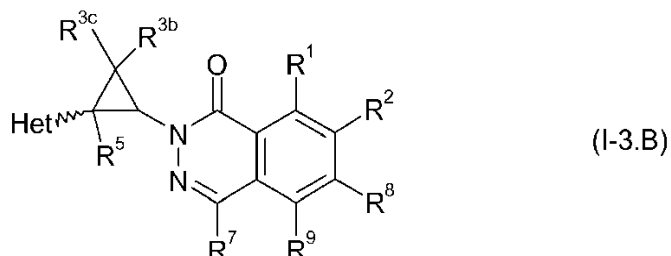
donde Het, R¹, R², R⁵, R⁶, R⁷, R⁸ y R⁹ son los definidos en este documento y en las reivindicaciones.

35 Otra realización particular preferida de la invención se refiere a los compuestos de fórmula I-4.A, que se describen más adelante, a los N-óxidos, los profármacos, los hidratos y los tautómeros de éstos y a sus sales farmacéuticamente adecuadas:



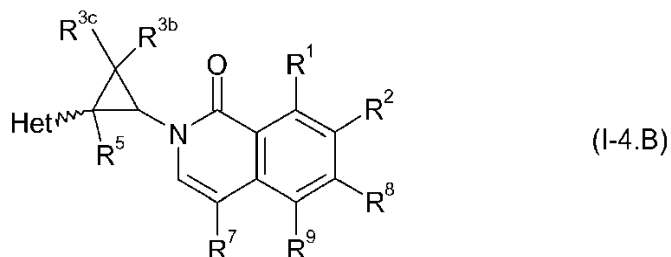
donde Het, R¹, R², R⁵, R⁶, R⁷, R⁸ y R⁹ son los definidos en este documento y en las reivindicaciones.

- 5 Otra realización particular preferida de la invención se refiere a los compuestos de fórmula I-3.B, que se describen más adelante, a los N-óxidos, los profármacos, los hidratos y los tautómeros de éstos y a sus sales farmacéuticamente adecuadas:



- 10 donde Het, R¹, R², R^{3b}, R^{3c}, R⁷, R⁸ y R⁹ son los definidos en este documento y en las reivindicaciones y donde R⁵ es en particular hidrógeno.

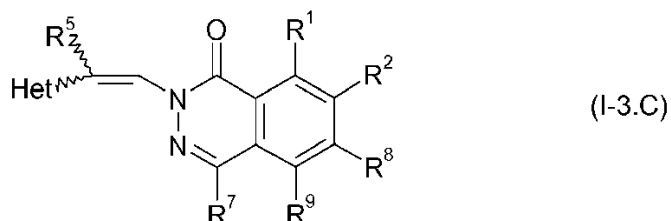
- 15 Otra realización particular preferida de la invención se refiere a los compuestos de fórmula I-4.B, que se describen más adelante, a los N-óxidos, los profármacos, los hidratos y los tautómeros de éstos y a sus sales farmacéuticamente adecuadas:



- 20 donde Het, R¹, R², R^{3b}, R^{3c}, R⁷, R⁸ y R⁹ son los definidos en este documento y en las reivindicaciones y donde R⁵ es en particular hidrógeno.

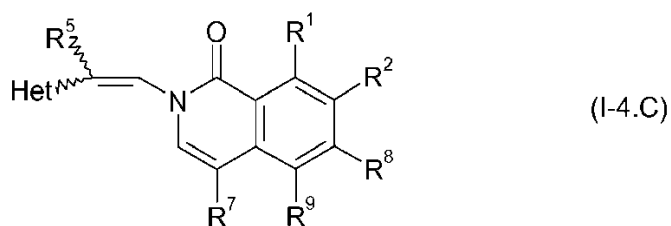
- 25 En las fórmulas I-3.B e I-4.B, las variables R^{3b} y R^{3c} se eligen en particular, independientemente uno de otro, del grupo que consiste en hidrógeno, flúor y metilo o juntos forman CH₂CH₂. Se da particular preferencia a los compuestos de fórmulas I-3.B e I-4.B, donde ambos R^{3b} y R^{3c} son hidrógeno o flúor.

- 30 Otra realización particular preferida de la invención se refiere a los compuestos de fórmula I-3.C, que se describen más adelante, a los N-óxidos, los profármacos, los hidratos y los tautómeros de éstos y a sus sales farmacéuticamente adecuadas:



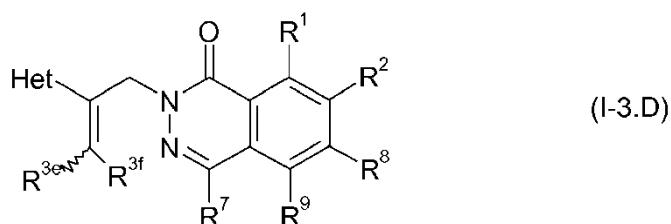
- 35 donde Het, R¹, R², R⁵, R⁷, R⁸ y R⁹ son los definidos en este documento y en las reivindicaciones y donde R⁵ es en particular hidrógeno.

- Otra realización particular preferida de la invención se refiere a los compuestos de fórmula I-4.C, que se describen más adelante, a los N-óxidos, los profármacos, los hidratos y los tautómeros de éstos y a sus sales farmacéuticamente adecuadas:



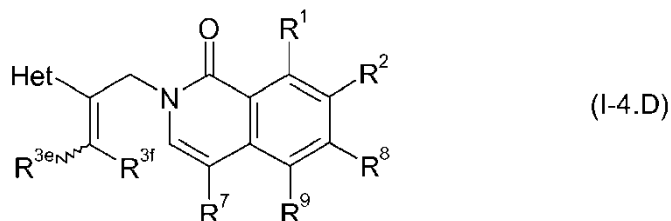
donde Het, R¹, R², R⁵, R⁷, R⁸ y R⁹ son los definidos en este documento y en las reivindicaciones y donde R⁵ es en particular hidrógeno.

Otra realización particular preferida de la invención se refiere a los compuestos de fórmula I-3.D, que se describen más adelante, a los N-óxidos, los profármacos, los hidratos y los tautómeros de éstos y a sus sales farmacéuticamente adecuadas:



donde Het, R¹, R², R^{3e}, R^{3f}, R⁷, R⁸ y R⁹ son los definidos en este documento y en las reivindicaciones y donde R^{3e} y R^{3f} son en particular ambos hidrógeno.

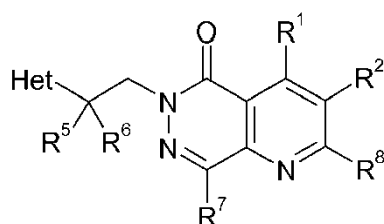
Otra realización particular preferida de la invención se refiere a los compuestos de fórmula I-4.D, que se describen más adelante, a los N-óxidos, los profármacos, los hidratos y los tautómeros de éstos y a sus sales farmacéuticamente adecuadas:



donde Het, R¹, R², R^{3e}, R^{3f}, R⁷, R⁸ y R⁹ son los definidos en este documento y en las reivindicaciones y donde R^{3e} y R^{3f} son en particular ambos hidrógeno.

Realizaciones particulares de la invención se refieren a los compuestos de 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 e I-4.D, descritos antes, a los N-óxidos, los profármacos, los hidratos y los tautómeros de éstos y a sus sales farmacéuticamente adecuadas, donde R¹ es un radical Y¹-Cyc¹ y R⁷, R⁸ y R⁹ son los definidos antes y donde R⁷ se elige en particular del grupo que consiste en hidrógeno, flúor, C₁-C₄-alquilo, C₁-C₂-fluoroalquilo, C₁-C₄-alcoxi, C₁-C₂-fluoroalcoxi, ciclopropilo, opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 grupos metilo, ciclopropilo fluorado e Y²-Cyc², especialmente del grupo que consiste en hidrógeno e Y²-Cyc² y donde R⁸ se elige en particular del grupo que consiste en hidrógeno, flúor, C₁-C₄-alquilo, C₁-C₂-fluoroalquilo, C₁-C₄-alcoxi, C₁-C₂-fluoroalcoxi, ciclopropilo, opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 grupos metilo, ciclopropilo fluorado e Y³-Cyc³, especialmente del grupo que consiste en hidrógeno e Y³-Cyc³, siempre que ninguno o sólo uno de R⁷ y R⁹ sea una fracción Y³-Cyc³ o Y³-Cyc³, respectivamente. R⁷ y R⁹ son en particular hidrógeno.

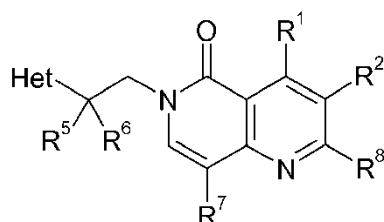
Otra realización particular preferida de la invención se refiere a los compuestos de fórmula I-5.A, que se describen más adelante, a los N-óxidos, los profármacos, los hidratos y los tautómeros de éstos y a sus sales farmacéuticamente adecuadas:



(I-5.A)

donde Het, R¹, R², R⁵, R⁶, R⁷ y R⁸ son los definidos en este documento y en las reivindicaciones.

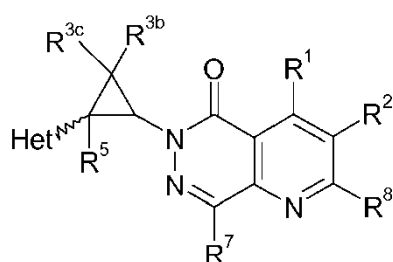
- 5 Otra realización particular preferida de la invención se refiere a los compuestos de fórmula I-6.A, que se describen más adelante, a los N-óxidos, los profármacos, los hidratos y los tautómeros de éstos y a sus sales farmacéuticamente adecuadas:



(I-6.A)

10 donde Het, R¹, R², R⁵, R⁶, R⁷ y R⁸ son los definidos en este documento y en las reivindicaciones.

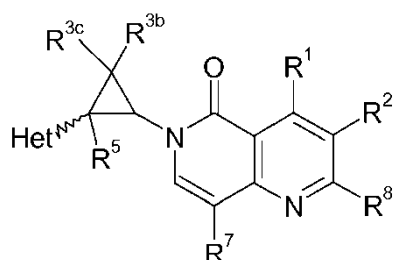
Otra realización particular preferida de la invención se refiere a los compuestos de fórmula I-5.B, que se describen más adelante, a los N-óxidos, los profármacos, los hidratos y los tautómeros de éstos y a sus sales farmacéuticamente adecuadas:



(I-5.B)

20 donde Het, R¹, R², R^{3b}, R^{3c}, R⁵, R⁷ y R⁸ son los definidos en este documento y en las reivindicaciones y donde R⁵ es en particular hidrógeno.

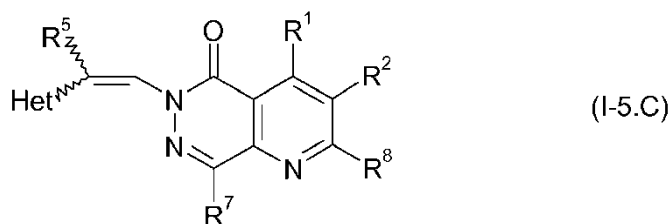
Otra realización particular preferida de la invención se refiere a los compuestos de fórmula I-6.B, que se describen más adelante, a los N-óxidos, los profármacos, los hidratos y los tautómeros de éstos y a sus sales farmacéuticamente adecuadas:



(I-6.B)

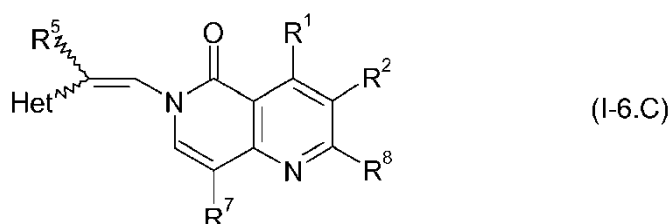
25 donde Het, R¹, R², R^{3a}, R^{3b}, R⁵, R⁷ y R⁸ son los definidos en este documento y en las reivindicaciones y donde R⁵ es en particular hidrógeno. En las fórmulas I-5.B e I-6.B, las variables R^{3b} y R^{3c} se eligen en particular, independientemente uno de otro, del grupo que consiste en hidrógeno, flúor y metilo o juntos forman CH₂CH₂. Se da particular preferencia a los compuestos de fórmulas I-5.B e I-6.B, donde ambos R^{3b} y R^{3c} son hidrógeno o flúor.

Otra realización particular preferida de la invención se refiere a los compuestos de fórmula I-5.C, que se describen más adelante, a los N-óxidos, los profármacos, los hidratos y los tautómeros de éstos y a sus sales farmacéuticamente adecuadas:



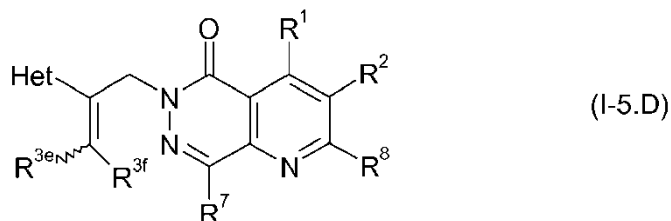
donde Het, R¹, R², R⁵, R⁷ y R⁸ son los definidos en este documento y en las reivindicaciones y donde R⁵ es en particular hidrógeno.

Otra realización particular preferida de la invención se refiere a los compuestos de fórmula I-6.C, que se describen más adelante, a los N-óxidos, los profármacos, los hidratos y los tautómeros de éstos y a sus sales farmacéuticamente adecuadas:



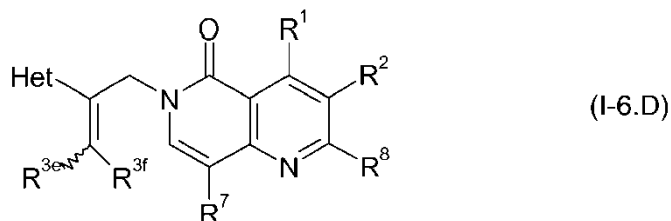
donde Het, R¹, R², R⁵, R⁷ y R⁸ son los definidos en este documento y en las reivindicaciones y donde R⁵ es en particular hidrógeno.

Otra realización particular preferida de la invención se refiere a los compuestos de fórmula I-5.D, que se describen más adelante, a los N-óxidos, los profármacos, los hidratos y los tautómeros de éstos y a sus sales farmacéuticamente adecuadas:



donde Het, R¹, R², R^{3e}, R^{3f}, R⁷, R⁸ y R⁹ son los definidos en este documento y en las reivindicaciones y en particular, R^{3e} y R^{3f} son ambos hidrógeno.

Otra realización particular preferida de la invención se refiere a los compuestos de fórmula I-6.D, que se describen más adelante, a los N-óxidos, los profármacos, los hidratos y los tautómeros de éstos y a sus sales farmacéuticamente adecuadas:

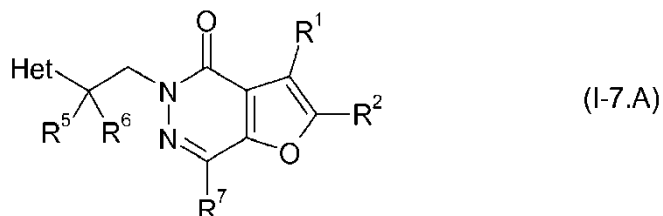


donde Het, R¹, R², R^{3e}, R^{3f}, R⁷, R⁸ y R⁹ son los definidos en este documento y en las reivindicaciones y en particular, R^{3e} y R^{3f} son ambos hidrógeno.

Realizaciones particulares de la invención se refieren a los compuestos de 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 e I-6.D, descritas antes, a los N-óxidos, los profármacos, los hidratos y los tautómeros de estos y a sus sales farmacéuticamente adecuadas, donde R¹ es un radical Y¹-Cyc¹ y R⁷ es el definido antes y en particular se elige del grupo que consiste en hidrógeno, flúor, C₁-C₄-alquilo, C₁-C₂-fluoroalquilo, C₁-C₄-alcoxi, C₁-C₂-fluoroalcoxi,

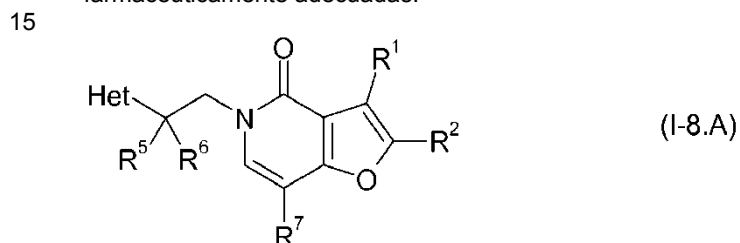
ciclopropilo, opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 grupos metilo, ciclopropilo fluorado e Y²-Cyc², especialmente del grupo que consiste en hidrógeno e Y²-Cyc².

- 5 Una realización particular preferida de la invención se refiere a los compuestos de fórmula I-7.A, que se describen más adelante, a los N-óxidos, los profármacos, los hidratos y los tautómeros de éstos y a sus sales farmacéuticamente adecuadas:



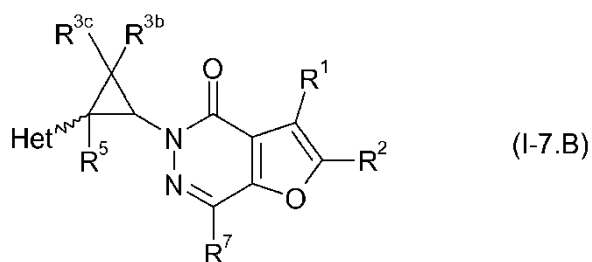
- 10 donde Het, R¹, R², R⁵, R⁶ y R⁷ son los definidos en este documento y en las reivindicaciones.

Otra realización particular preferida de la invención se refiere a los compuestos de fórmula I-8.A, que se describen más adelante, a los N-óxidos, los profármacos, los hidratos y los tautómeros de éstos y a sus sales farmacéuticamente adecuadas:



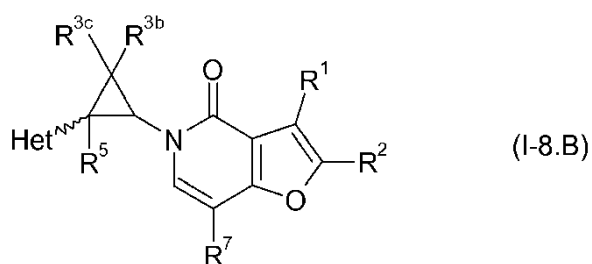
donde Het, R¹, R², R⁵, R⁶ y R⁷ son los definidos en este documento y en las reivindicaciones.

- 20 Otra realización particular preferida de la invención se refiere a los compuestos de fórmula I-7.B, que se describen más adelante, a los N-óxidos, los profármacos, los hidratos y los tautómeros de éstos y a sus sales farmacéuticamente adecuadas:



- 25 donde Het, R¹, R², R^{3b}, R^{3c}, R⁵ y R⁷ son los definidos en este documento y en las reivindicaciones y donde R⁵ es en particular hidrógeno.

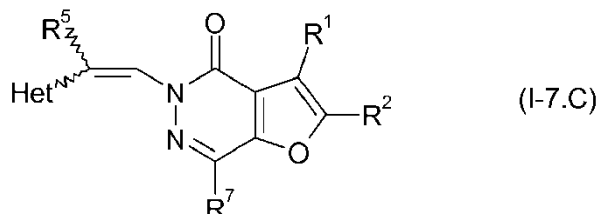
- 30 Otra realización particular preferida de la invención se refiere a los compuestos de fórmula I-8.B, que se describen más adelante, a los N-óxidos, los profármacos, los hidratos y los tautómeros de éstos y a sus sales farmacéuticamente adecuadas:



- 35 donde Het, R¹, R², R^{3b}, R^{3c}, R⁵ y R⁷ son los definidos en este documento y en las reivindicaciones y donde R⁵ es en particular hidrógeno.

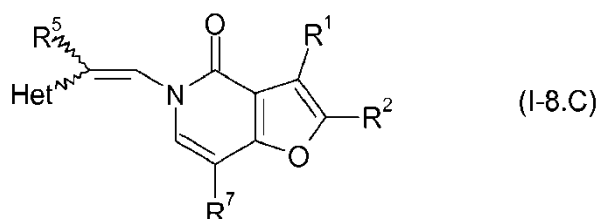
En las fórmulas I-7.B e I-8.B, las variables R^{3b} y R^{3c} se eligen en particular, independientemente uno de otro, del grupo que consiste en hidrógeno, flúor y metilo o juntos forman CH_2CH_2 . Se da particular preferencia a los compuestos de fórmulas I-7.B e I-8.B, donde ambos R^{3b} y R^{3c} son hidrógeno o flúor.

Otra realización particular preferida de la invención se refiere a los compuestos de fórmula I-7.C, que se describen más adelante, a los N-óxidos, los profármacos, los hidratos y los tautómeros de éstos y a sus sales farmacéuticamente adecuadas:



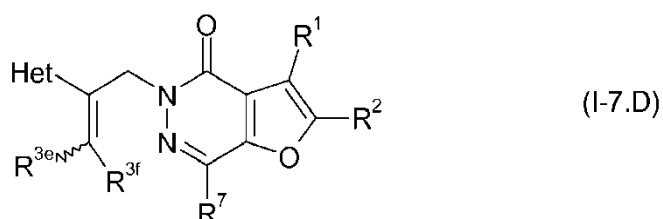
donde Het, R^1 , R^2 , R^5 y R^7 son los definidos en este documento y en las reivindicaciones y donde R^5 es en particular hidrógeno.

Otra realización particular preferida de la invención se refiere a los compuestos de fórmula I-8.C, que se describen más adelante, a los N-óxidos, los profármacos, los hidratos y los tautómeros de éstos y a sus sales farmacéuticamente adecuadas:



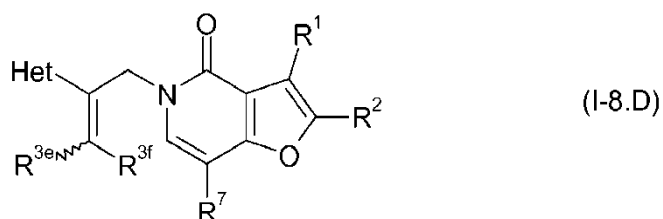
donde Het, R^1 , R^2 , R^5 y R^7 son los definidos en este documento y en las reivindicaciones y donde R^5 es en particular hidrógeno.

Una realización particular preferida de la invención se refiere a los compuestos de fórmula I-7.D, que se describen más adelante, a los N-óxidos, los profármacos, los hidratos y los tautómeros de éstos y a sus sales farmacéuticamente adecuadas:



donde Het, R^1 , R^2 , R^{3f} , R^{3e} y R^7 son los definidos en este documento y en las reivindicaciones y donde R^{3e} y R^{3f} son en particular ambos hidrógeno.

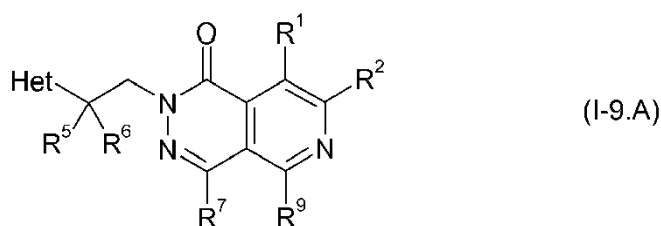
Otra realización particular preferida de la invención se refiere a los compuestos de fórmula I-8.D, que se describen más adelante, a los N-óxidos, los profármacos, los hidratos y los tautómeros de éstos y a sus sales farmacéuticamente adecuadas:



donde Het, R¹, R², R^{3f}, R^{3e} y R⁷ son los definidos en este documento y en las reivindicaciones y donde R^{3e} y R^{3f} son en particular ambos hidrógeno.

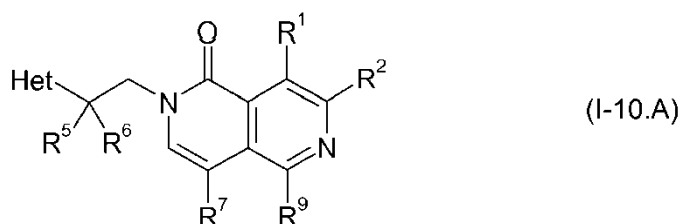
Realizaciones particulares de la invención se refieren a los compuestos de fórmulas I-7, I-8, I-7.A, I-8.A, I-7.B, I-8.B, I-7.C, I-8.C, I-7.D e I-8.D descritas antes, a los N-óxidos, los profármacos, los hidratos y los tautómeros de estos y a sus sales farmacéuticamente adecuadas, donde R¹ es un radical Y¹-Cyc¹ y R⁷ es el definido antes y en particular se elige del grupo que consiste en hidrógeno, flúor, C₁-C₄-alquilo, C₁-C₂-fluoroalquilo, C₁-C₄-alcoxi, C₁-C₂-fluoroalcoxi, ciclopropilo, opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 grupos metilo, ciclopropilo fluorado e Y²-Cyc², especialmente del grupo que consiste en hidrógeno e Y²-Cyc².

Otra realización particular preferida de la invención se refiere a los compuestos de fórmula I-9.A, que se describen más adelante, a los N-óxidos, los profármacos, los hidratos y los tautómeros de éstos y a sus sales farmacéuticamente adecuadas:



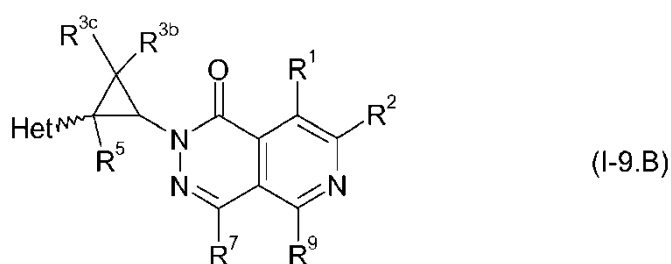
donde Het, R¹, R², R⁵, R⁶, R⁷ y R⁹ son los definidos en este documento y en las reivindicaciones.

Otra realización particular preferida de la invención se refiere a los compuestos de fórmula I-10.A, que se describen más adelante, a los N-óxidos, los profármacos, los hidratos y los tautómeros de éstos y a sus sales farmacéuticamente adecuadas:



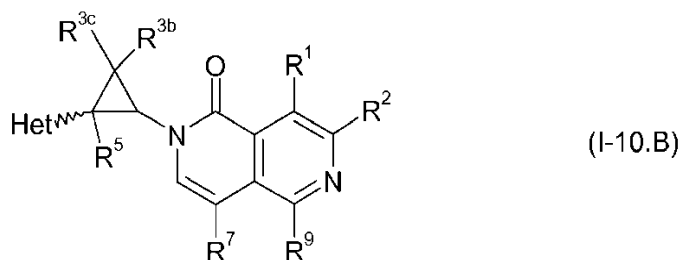
donde Het, R¹, R², R⁵, R⁶, R⁷ y R⁹ son los definidos en este documento y en las reivindicaciones.

Otra realización particular preferida de la invención se refiere a los compuestos de fórmula I-9.B, que se describen más adelante, a los N-óxidos, los profármacos, los hidratos y los tautómeros de éstos y a sus sales farmacéuticamente adecuadas:



donde Het, R¹, R², R^{3b}, R^{3c}, R⁷ y R⁹ son los definidos en este documento y en las reivindicaciones y donde R⁵ es en particular hidrógeno.

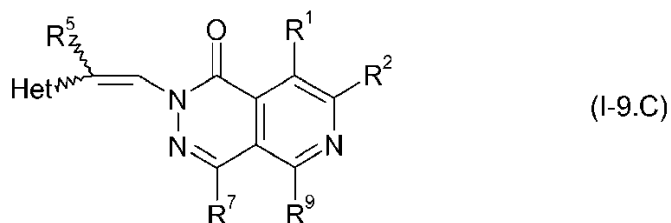
Otra realización particular preferida de la invención se refiere a los compuestos de fórmula I-10.B, que se describen más adelante, a los N-óxidos, los profármacos, los hidratos y los tautómeros de éstos y a sus sales farmacéuticamente adecuadas:



donde Het, R¹, R², R^{3b}, R^{3c}, R⁷ y R⁹ son los definidos en este documento y en las reivindicaciones y donde R⁵ es en particular hidrógeno.

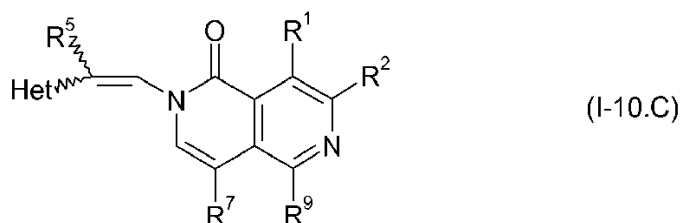
En las fórmulas I-9.B e I-10.B, las variables R^{3b} y R^{3c} se eligen en particular, independientemente una de otra, del grupo que consiste en hidrógeno, flúor y metilo o juntas forman CH₂CH₂. Se da particular preferencia a los compuestos de fórmulas I-3.B e I-4.B, donde ambas R^{3b} y R^{3c} son hidrógeno o flúor.

Otra realización particular preferida de la invención se refiere a los compuestos de fórmula I-9.C, que se describen más adelante, a los N-óxidos, los profármacos, los hidratos y los tautómeros de éstos y a sus sales farmacéuticamente adecuadas:



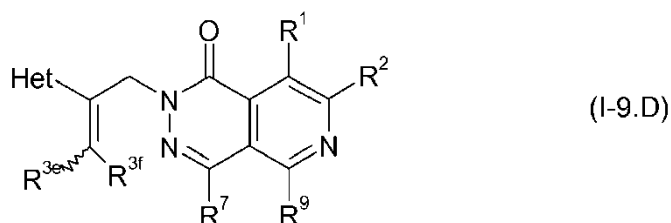
donde Het, R¹, R², R⁵, R⁷ y R⁹ son los definidos en este documento y en las reivindicaciones y donde R⁵ es en particular hidrógeno.

Otra realización particular preferida de la invención se refiere a los compuestos de fórmula I-10.C, que se describen más adelante, a los N-óxidos, los profármacos, los hidratos y los tautómeros de éstos y a sus sales farmacéuticamente adecuadas:



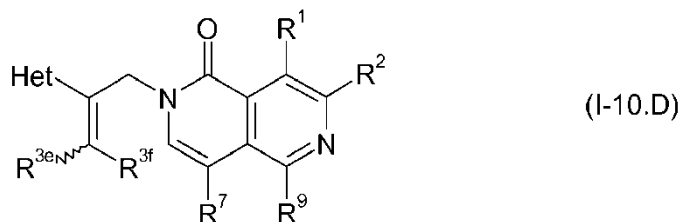
donde Het, R¹, R², R⁵, R⁷ y R⁹ son los definidos en este documento y en las reivindicaciones y donde R⁵ es en particular hidrógeno.

Otra realización particular preferida de la invención se refiere a los compuestos de fórmula I-9.D, que se describen más adelante, a los N-óxidos, los profármacos, los hidratos y los tautómeros de éstos y a sus sales farmacéuticamente adecuadas:



donde Het, R¹, R², R^{3e}, R^{3f}, R⁷ y R⁹ son los definidos en este documento y en las reivindicaciones y donde R^{3e} y R^{3f} son en particular ambos hidrógeno.

Otra realización particular preferida de la invención se refiere a los compuestos de fórmula I-10.D, que se describen más adelante, a los N-óxidos, los profármacos, los hidratos y los tautómeros de éstos y a sus sales farmacéuticamente adecuadas:



donde Het, R¹, R², R³ᵉ, R³ᶠ, R⁷ y R⁹ son los definidos en este documento y en las reivindicaciones y donde R³ᵉ y R³ᶠ son en particular ambos hidrógeno.

Realizaciones particulares de la invención se refieren a los compuestos de 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 e I-10.D, descritos antes, a los N-óxidos, los profármacos, los hidratos y los tautómeros de éstos y a sus sales farmacéuticamente adecuadas, donde R¹ es un radical Y¹-Cyc¹ y R⁷ y R⁹ son los definidos antes y donde R⁷ se elige en particular del grupo que consiste en hidrógeno, flúor, C₁-C₄-alquilo, C₁-C₂-fluoroalquilo, C₁-C₄-alcoxi, C₁-C₂-fluoroalcoxi, ciclopropilo, opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 grupos metilo, ciclopropilo fluorado e Y²-Cyc², especialmente del grupo que consiste en hidrógeno e Y²-Cyc² y donde R⁹ se elige en particular del grupo que consiste en hidrógeno, flúor, C₁-C₄-alquilo, C₁-C₂-fluoroalquilo, C₁-C₄-alcoxi, C₁-C₂-fluoroalcoxi, ciclopropilo, opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 grupos metilo, ciclopropilo fluorado e Y³-Cyc³, especialmente del grupo que consiste en hidrógeno e Y³-Cyc³, siempre que ninguno o sólo uno de R⁷ y R⁹ sea una fracción Y³-Cyc³ o Y³-Cyc³, respectivamente. R⁷ y R⁹ son 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.A, I-9.B, I-10.B, I-9.C, I-10.C, I-9.D e I-10.D, R² se elige preferentemente del grupo que consiste en hidrógeno, flúor, C₁-C₄-alquilo, C₁-C₂-fluoroalquilo, C₁-C₄-alcoxi, C₁-C₂-fluoroalcoxi, ciclopropilo, opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 grupos metilo y ciclopropilo fluorado. R² es en particular hidrógeno.

Se da preferencia a los compuestos de 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-5.D, I-6.D, 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 e I-10.C, en los que R³ᵇ, R³ᶜ, R⁵ y R⁶, si están presentes, se eligen, independientemente unos de otros, del grupo que consiste en hidrógeno, flúor y metilo, y en particular a los compuestos, en los que R⁵ y R⁶ son 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, R⁸ es en particular hidrógeno.

Con respecto a las fórmulas I-1, I-2, I-3, I-5, I-4, 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 e I-10.D, la variable Het es la definida antes y se elige preferentemente del grupo que consiste en hetarilo monocíclico de 6 miembros unido por C, con 1 o 2 átomos de nitrógeno como integrantes del anillo, y hetarilo bicíclico fusionado unido por C, con 1 o 2 átomos de nitrógeno como integrantes del anillo y opcionalmente otro heteroátomo elegido entre O, S y N como integrante del anillo, donde el hetarilo monocíclico y el hetarilo bicíclico pueden no estar sustituidos o pueden llevar 1, 2, 3 o 4 sustituyentes Rˣ, en particular 0, 1 o 2 sustituyentes Rˣ. A este respecto, Rˣ se elige preferentemente entre halógeno, C₁-C₄-alquilo, C₁-C₂-fluoroalquilo, C₁-C₄-alcoxi, C₁-C₂-fluoroalcoxi, fenilo y C₃-C₆-cicloalquilo. A este respecto, Rˣ se elige en particular entre flúor, cloro, metilo, fluorometilo, difluorometilo, trifluorometilo, metoxi, fluorometoxi, difluorometoxi, trifluorometoxi, fenilo y ciclopropilo.

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 e I-10.D, Het se elige en particular del grupo que consiste en hetarilo bicíclico fusionado, con 1 o 2 átomos de nitrógeno como integrantes del anillo y opcionalmente otro heteroátomo elegido entre O, S y N como integrante del anillo y que puede no estar sustituido o puede llevar 1, 2, 3 o 4 sustituyentes Rˣ, en particular 0, 1 o 2 sustituyentes Rˣ. A este respecto, Rˣ se elige preferentemente entre halógeno, C₁-C₄-alquilo, C₁-C₂-fluoroalquilo, C₁-C₄-alcoxi, C₁-C₂-fluoroalcoxi y C₃-C₆-cicloalquilo. A este respecto, Rˣ se elige en particular entre flúor, cloro, metilo, fluorometilo, difluorometilo, trifluorometilo, metoxi, fluorometoxi, difluorometoxi, trifluorometoxi y ciclopropilo.

En otras realizaciones 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 e I-10.D Het se elige entre hetarilo monocíclico de 6 integrantes, que puede no estar sustituido o puede llevar 1, 2, 3 o 4 sustituyentes R^x, en particular 0, 1 o 2 sustituyentes R^x. A este respecto, R^x se elige preferentemente entre halógeno, C₁-C₄-alquilo, C₁-C₂-fluoroalquilo, C₁-C₄-alcoxi, C₁-C₂-fluoroalcoxi, fenilo y C₃-C₆-cicloalquilo. A este respecto, R^x se elige en particular entre flúor, cloro, metilo, fluorometilo, difluorometilo, trifluorometilo, metoxi, fluorometoxi, difluorometoxi, trifluorometoxi y ciclopropilo o un R^x también pueden ser fenilo.

Se da particular preferencia a los compuestos de 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 e I-10.D, a los N-óxidos, los profármacos, los hidratos y los tautómeros de éstos y a sus sales farmacéuticamente adecuadas, donde el radical Het tiene al menos un nitrógeno imino como integrante del anillo, que está ubicado en la posición adyacente al átomo de carbono que está unido al grupo CR⁵. Entre éstos, se da particular preferencia a aquellos, en los que el radical Het tiene al menos un nitrógeno imino como integrante del anillo, que está ubicado en la posición adyacente al átomo de carbono unido al grupo CR⁵ y que se elige del grupo que consiste en hetarilo monocíclico de 6 integrantes unido por C, con 1 o 2 átomos de nitrógeno como integrantes del anillo, y hetarilo bicíclico fusionado unido por C, con 1 o 2 átomos de nitrógeno como integrantes del anillo y opcionalmente otro heteroátomo elegido entre O, S y N como integrante del anillo, donde el hetarilo monocíclico y el hetarilo bicíclico pueden no estar sustituidos o pueden llevar 1, 2, 3 o 4 sustituyentes R^x, en particular 0, 1 o 2 sustituyentes R^x. A este respecto, R^x se elige preferentemente entre halógeno, C₁-C₄-alquilo, C₁-C₂-fluoroalquilo, C₁-C₄-alcoxi, C₁-C₂-fluoroalcoxi, fenilo y C₃-C₆-cicloalquilo. A este respecto, R^x se elige en particular entre flúor, cloro, metilo, fluorometilo, difluorometilo, trifluorometilo, metoxi, fluorometoxi, difluorometoxi, trifluorometoxi, fenilo y ciclopropilo.

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 e I-10.D se eligen del 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-2-ilo, benzoxazol-2-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 previamente no están sustituidos o pueden llevar 1, 2 o 3 radicales Rx como los definidos antes, que en particular se eligen del grupo que consiste en flúor, cloro, metilo, fluorometilo, difluorometilo, trifluorometilo, metoxi, fluorometoxi, difluorometoxi, trifluorometoxi y ciclopropilo.

En una realización particular de los compuestos de 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 e I-10.D Het tiene al menos un nitrógeno imino como integrante del anillo, que está ubicado en la posición adyacente al átomo de carbono unido al grupo CR⁵ y Het se elige del grupo que consiste en hetarilo bicíclico fusionado, con 1 o 2 átomos de nitrógeno como integrantes del anillo y opcionalmente otro heteroátomo elegido entre O, S y N como integrante del anillo, donde el hetarilo bicíclico puede no estar sustituido o puede llevar 1, 2, 3 o 4 sustituyentes R^x, en particular 0, 1 o 2 sustituyentes R^x. A este respecto, R^x se elige preferentemente entre halógeno, C₁-C₄-alquilo, C₁-C₂-fluoroalquilo, C₁-C₄-alcoxi, C₁-C₂-fluoroalcoxi y C₃-C₆-cicloalquilo. A este respecto, R^x se elige en particular entre flúor, cloro, metilo, fluorometilo, difluorometilo, trifluorometilo, metoxi, fluorometoxi, difluorometoxi, trifluorometoxi y ciclopropilo. Los ejemplos particulares de Het de esta realización son 2-quinolinilo, 3-isoquinolinilo, 2-quinazolinilo, 2-quinoxalinilo, 1,5-naftiridin-2-ilo, 1,8-naftiridin-2-ilo, benzotiazol-2-ilo, benzoxazol-2-ilo, bencimidazol-2-ilo, 1-metilobencimidazol-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 previamente no están sustituidos o pueden llevar 1, 2 o 3 radicales R^x como el definido antes, que en particular se eligen del grupo que consiste en flúor, cloro, metilo, fluorometilo, difluorometilo, trifluorometilo, metoxi, fluorometoxi, difluorometoxi, trifluorometoxi y ciclopropilo.

Se da particular preferencia a los compuestos, en los que 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 e I-10.D se elige del grupo que consiste en 2-quinolinilo, 1,8-naftiridin-2-ilo, benzotiazol-2-ilo, benzoxazol-2-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 esos radicales no están sustituidos o pueden llevar 1, 2 o 3 radicales R^x como los definidos antes, que en particular se eligen del grupo que consiste en flúor, cloro, metilo, fluorometilo, difluorometilo, trifluorometilo, metoxi, fluorometoxi, difluorometoxi, trifluorometoxi y ciclopropilo.

Con respecto 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 e I-10.D, las variables Y¹, Y², Cyc¹ y Cyc² son las definidas antes y en particular tienen los significados preferidos.

En particular, Cyc¹, si está 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 e I-10.D se elige entre los grupos de

(i) heteromonociclos saturados de 4, 5, 6 o 7 integrantes, donde el heteromonociclo tiene un átomo de nitrógeno u oxígeno como integrante del anillo y puede tener otro heteroátomo o grupo de heteroátomos como integrante del anillo, que se elige del 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 llevan 1, 2 o 3 radicales R^{C1}, donde R^{C1} es el definido en este documento; y

(ii) fenilo o un hetarilo de 5 o 6 integrantes, elegido entre piridilo, pirimidinilo, furilo, tienilo, pirrolilo, imidazolilo, pirazolilo, oxazolilo y tiazolilo, donde fenilo y el hetarilo de 5 o 6 integrantes no están sustituidos o llevan 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} e Y' son los definidos en este documento y donde Y', si está presente, es preferentemente un enlace químico u O.

En realizaciones particulares de los compuestos de 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 e I-10.D, Cyc¹, si está presente, se elige del grupo que consiste en heteromonociclos saturados de 4, 5, 6 o 7 integrantes o un heterobiciclo saturado de 7, 8, 9 o 10 integrantes, donde el heteromonociclo y el heterobiciclo tienen un átomo de nitrógeno u oxígeno como integrante del anillo y pueden tener otro heteroátomo o grupo de heteroátomos como integrante del anillo, que se elige del 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 llevan 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} e Y' son los definidos en este documento y donde Y', si está presente, es preferentemente un enlace químico u O.

En realizaciones especiales de los compuestos de 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 e I-10.D, Cyc¹ se elige del grupo que consiste en heteromonociclos saturados de 4, 5, 6 o 7 integrantes, donde el heteromonociclo tiene un átomo de nitrógeno u oxígeno como integrante del anillo y puede tener otro heteroátomo o grupo de heteroátomos como integrante del anillo, que se elige del 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 llevan 1, 2, o 3 radicales R^{C1}, donde R^{C1} es el definido en este documento.

En estas realizaciones particulares y especiales de los compuestos de 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 e I-10.D, Y¹, si está presente, se elige preferentemente entre O, NH y un enlace químico, dando particular preferencia a que Y¹ sea un enlace químico.

En estas realizaciones particulares y especiales de los compuestos de 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 e I-10.D, Y¹-Cyc¹ se elige por ejemplo del 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-azaspiro[3,4]octilo, 2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptan-2-ilo, 3,8-diazabicyclo[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 del 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 realizaciones particulares de los compuestos de 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 e I-10.D, Cyc¹ es fenilo o un radical heteroaromático de 5 o 6 integrantes, que tiene un heteroátomo elegido entre O, S y N como integrante del anillo y opcionalmente uno o dos heteroátomos más como integrantes del anillo, y que en particular se elige del grupo que consiste en piridilo, pirimidinilo, furilo, tienilo, pirrolilo, imidazolilo, pirazolilo, oxazolilo y tiazolilo, donde fenilo y el radical heteroaromático de 5 o 6 integrantes no están sustituidos o llevan, independientemente uno de otro, 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} e Y' son los definidos en este documento y donde Y', si está presente, es preferentemente un enlace químico u O.

En otras realizaciones especiales de los compuestos de fórmula 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 e I-10.D, Cyc¹ se elige del grupo que consiste en fenilo o un hetarilo de 5 o 6 integrantes, elegido entre piridilo, pirimidinilo, furilo, tienilo, pirrolilo, imidazolilo, pirazolilo, oxazolilo y tiazolilo, donde fenilo y el hetarilo de 5 o 6 integrantes no están sustituidos o llevan 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} e Y' son los definidos en este documento y donde Y', si está presente, es preferentemente un enlace químico u O.

Más particularmente, Cyc¹, si está 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 e I-10.D, se elige del grupo que consiste en fenilo y hetarilo de 5 o 6 integrantes elegido del grupo que consiste en piridilo, pirimidinilo, furilo, tienilo, pirrolilo, imidazolilo, pirazolilo, oxazolilo y tiazolilo, donde fenilo y hetarilo no están sustituidos o llevan 1, 2 o 3 radicales R^{C1} que se eligen del grupo que consiste en flúor, cloro, CN, metilo, difluorometilo, trifluorometilo, metoxi y NH₂, o, si Cyc¹ es fenilo, dos radicales R^{C1} que están unidos a átomos de carbono adyacentes, junto con el anillo de fenilo al cual están unidos, forman un radical bicíclico heterocíclico, que se elige 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 éstos, se da particular preferencia los compuestos en los que Y¹ es un enlace químico. Entre éstos, se da particular preferencia a los compuestos, en los que Cyc¹ 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 e I-10.D, se elige del grupo que consiste en fenilo y hetarilo de 5 o 6 integrantes elegido del grupo que consiste en piridilo, pirimidinilo, furilo, tienilo, pirrolilo, imidazolilo, pirazolilo, oxazolilo y tiazolilo, donde fenilo y hetarilo no están sustituidos o llevan 1, 2 o 3 radicales R^{C1} que se eligen del grupo que consiste en flúor, cloro, CN, metilo, difluorometilo, trifluorometilo, metoxi y NH₂.

En particular, Cyc² y Cyc³, si están 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 e I-10.D, se eligen, independientemente uno de otro, entre los grupos de

(i) heteromonociclos saturados de 4, 5, 6 o 7 integrantes, donde el heteromonociclo tiene un átomo de nitrógeno u oxígeno como integrante del anillo y puede tener otro heteroátomo o grupo de heteroátomos como integrante del anillo, que se elige del 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 llevan 1, 2 o 3 radicales R^{C1}, donde R^{C1} es el definido en este documento; y

(ii) fenilo o un hetarilo de 5 o 6 integrantes, elegido entre piridilo, pirimidinilo, furilo, tienilo, pirrolilo, imidazolilo, pirazolilo, oxazolilo y tiazolilo, donde fenilo y el hetarilo de 5 o 6 integrantes no están sustituidos o llevan 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} e Y' son los definidos en este documento y donde Y', si está presente, es preferentemente un enlace químico u O.

En realizaciones particulares los compuestos de 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 e I-10.D, Y²-Cyc² e Y³-Cyc³, si están presentes, se eligen, independientemente uno de otro, del grupo que consiste en heteromonociclos saturados de 4, 5, 6 o 7 integrantes o un heterobiciclo saturado de 7, 8, 9 o 10 integrantes, donde el heteromonociclo y el heterobiciclo tienen un átomo de nitrógeno u oxígeno como integrante del anillo y pueden tener otro heteroátomo o grupo de heteroátomos como integrante del anillo, que se eligen del 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 llevan 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} e Y' son los definidos en este documento y donde Y', si está presente, es preferentemente un enlace químico u O.

En realizaciones especiales de los compuestos de 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 e I-10.D, Y²-Cyc² e Y³-Cyc³, si están presentes, se eligen, independientemente uno de otro, del grupo que consiste en heteromonociclos saturados de 4, 5, 6 o 7 integrantes, donde el heteromonociclo tiene un átomo de nitrógeno u oxígeno como integrante del anillo, y puede tener otro heteroátomo o grupo de heteroátomos como integrante del anillo, que se elige del 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 llevan 1, 2 o 3 radicales R^{C1}, donde R^{C1} es el definido en este documento.

En estas realizaciones particulares y especiales de los compuestos de 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 e I-10.D, $Y^2\text{-Cyc}^2$ e $Y^3\text{-Cyc}^3$, si están presentes, se eligen, independientemente uno de otro, entre O, NH y un enlace químico, dando particular preferencia a que Y^2 e Y^3 sean un enlace químico.

En estas realizaciones particulares y especiales de los compuestos de 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 e I-10.D, $Y^2\text{-Cyc}^2$ e $Y^3\text{-Cyc}^3$, si están presentes, se eligen, independientemente uno de otro, por ejemplo del 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-azaspiro[3,4]octilo, 2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptan-2-ilo, 3,8-diazabicyclo[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 del 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 realizaciones particulares de los compuestos de 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 e I-10.D, $Y^2\text{-Cyc}^2$ e $Y^3\text{-Cyc}^3$, si están presentes, se eligen, independientemente uno de otro, entre fenilo o un radical heteroaromático de 5 o 6 integrantes, que tiene un heteroátomo, elegido entre O, S y N como integrante del anillo y opcionalmente uno o dos heteroátomos más como integrantes del anillo, y que en particular se elige del grupo que consiste en piridilo, pirimidinilo, furilo, tienilo, pirrolilo, imidazolilo, pirazolilo, oxazolilo y tiazolilo, donde fenilo y el radical heteroaromático de 5 o 6 integrantes no están sustituidos o llevan, independientemente uno de otro, 1, 2, 3, 4 o 5, en particular 1, 2, otras 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} e Y' son los definidos en este documento y donde Y', si está presente, es preferentemente un enlace químico u O.

En realizaciones especiales de los compuestos de 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 e I-10.D, $Y^2\text{-Cyc}^2$ e $Y^3\text{-Cyc}^3$, si están presentes, se eligen, independientemente uno de otro, del grupo que consiste en fenilo o un hetarilo de 5 o 6 integrantes, elegido entre piridilo, pirimidinilo, furilo, tienilo, pirrolilo, imidazolilo, pirazolilo, oxazolilo y tiazolilo, donde fenilo y el hetarilo de 5 o 6 integrantes no están sustituidos o llevan 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} e Y' son los definidos en este documento y donde Y', si está presente, es preferentemente un enlace químico u O.

En particular, $Y^2\text{-Cyc}^2$ e $Y^3\text{-Cyc}^3$, si están 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 e I-10.D, $Y^2\text{-Cyc}^2$ e $Y^3\text{-Cyc}^3$, se eligen, independientemente uno de otro, del grupo que consiste en fenilo y hetarilo de 5 o 6 integrantes elegido del grupo que consiste en piridilo, pirimidinilo, furilo, tienilo, pirrolilo, imidazolilo, pirazolilo, oxazolilo y tiazolilo, donde fenilo y hetarilo no están sustituidos o llevan 1, 2 o 3 radicales R^{C1} que se eligen del grupo que consiste en flúor, cloro, CN, metilo, difluorometilo, trifluorometilo, metoxi y NH_2 , o, si uno o ambos de $Y^2\text{-Cyc}^2$ e $Y^3\text{-Cyc}^3$ son fenilo, dos radicales R^{C1} que están unidos a átomos de carbono adyacentes, junto con el anillo de fenilo al cual están unidos, forman un radical bicíclico heterocíclico, que se elige 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 éstos, se da particular preferencia a los compuestos, en los que $Y^2\text{-Cyc}^2$ e $Y^3\text{-Cyc}^3$ se eligen, independientemente uno del otro, del grupo que consiste en fenilo y hetarilo de 5 o 6 integrantes elegido del grupo que consiste en piridilo, pirimidinilo, furilo, tienilo, pirrolilo, imidazolilo, pirazolilo, oxazolilo y tiazolilo, donde fenilo y hetarilo no están sustituidos o llevan 1, 2 o 3 radicales R^{C1} que se eligen del grupo que consiste en flúor, cloro, CN, metilo, difluorometilo, trifluorometilo, metoxi y NH_2 .

Una realización particular de la invención se refiere a los compuestos de fórmula I, a los N-óxidos, los profármacos, los hidratos y los tautómeros de éstos y a sus sales farmacéuticamente adecuadas, donde los compuestos de fórmula I se eligen del 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)acetonnitrilo;
 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;
 5-(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;
 5 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;
 10 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;
 15 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;
 20 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;
 25 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;
 30 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)acetonnitrilo;
 35 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;
 40 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;
 45 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;
 50 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;
 55 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;
 60 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;
 65 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;
 5 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;
 10 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;
 15 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;
 20 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;
 25 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;
 30 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;
 35 8-(1,1-dioxidotiormofolin-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-dioxidotiormofolin-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;
 40 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;
 45 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-isoidol-2-il)-2-[2-(imidazo[1,2-a]piridin-2-il)etil]ftalazin-1(2H)-ona;
 8-(7-bencil-2,7-diazaspiro[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-
 50 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)pirrolidina-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;
 55 4-{3-[2-(imidazo[1,2-a]piridin-2-il)etil]-4-oxo-3,4-dihidroftalazin-5-il}-3,6-dihidropiridina-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;
 60 5-(1,1-dioxidotiormofolin-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)ftalazin-1(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;
 65 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(5H)-ona;
 3-(piridin-4-il)-5-[2-(quinolin-2-il)etil]tieno[3,2-d]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-d]piridin-4(5H)-ona;
 4-(4-oxo-5-(2-quinolin-2-il)etil)-4,5-dihidrotieno[3,2-c]piridin-3-il)-5,6-dihidropiridina-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)-piperidina-1-carboxilato de tert-butilo;
 3-(piperidin-4-il)-5-[2-(quinolin-2-il)etil]tieno[3,2-d]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)pirrolidina-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, los profármacos, los tautómeros y los hidratos de éstos, y sus sales farmacéuticamente aceptables.

Otras realizaciones particulares de la invención se refieren a los compuestos de fórmula I, donde los compuestos de fórmula I se eligen del grupo que consiste en:

7-(piridin-4-il)-5-[2-(quinolin-2-il)etil]furo[3,2-d]piridin-4(5H)-ona;
 3-(piridin-4-il)-5-(2-(quinolin-2-il)etil)furo[3,2-d]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;
 sin 8-(piridin-4-il)-2-(2-(quinolin-2-il)ciclopropil)isoquinolin-1(2H)-ona;
 sin 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;
 sin 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;
 sin 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;
 sin 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;
 sin 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;
 sin 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;
 sin 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;
 sin 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;
 sin 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;
 sin 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;

- sin 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;
 sin 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;
 5 sin 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;
 sin 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;
 sin 8-morfolino-2-(2-(quinolin-2-il)ciclopropil)isoquinolin-1(2H)-ona;
 10 anti 1-(1-oxo-2-(2-(quinolin-2-il)ciclopropil)-1,2-dihidroisoquinolin-8-il)piperidina-4-carbonitrilo;
 sin 1-(1-oxo-2-(2-(quinolin-2-il)ciclopropil)-1,2-dihidroisoquinolin-8-il)piperidina-4-carbonitrilo;
 anti 8-((3R,4R)-4-fluoro-3-hidroxipiperidin-1-il)-2-(2-(quinolin-2-il)ciclopropil)isoquinolin-1(2H)-ona;
 sin 8-((3R,4R)-4-fluoro-3-hidroxipiperidin-1-il)-2-(2-(quinolin-2-il)ciclopropil)isoquinolin-1(2H)-ona;
 15 anti 8-((3S)-3-hidroxipirrolidin-1-il)-2-(2-(quinolin-2-il)ciclopropil)isoquinolin-1(2H)-ona;
 sin 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;
 sin 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;
 sin 8-(metil(oxetan-3-il)amino)-2-(2-(quinolin-2-il)ciclopropil)isoquinolin-1(2H)-ona;
 20 anti 8-(4-metoxipiperidin-1-il)-2-(2-(quinolin-2-il)ciclopropil)isoquinolin-1(2H)-ona;
 sin 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;
 sin 8-(4-hidroxipiperidin-1-il)-2-(2-(quinolin-2-il)ciclopropil)isoquinolin-1(2H)-ona;
 25 anti 8-(1-acetilpiperidin-4-ilamino)-2-(2-(quinolin-2-il)ciclopropil)isoquinolin-1(2H)-ona;
 sin 8-(1-acetilpiperidin-4-ilamino)-2-(2-(quinolin-2-il)ciclopropil)isoquinolin-1(2H)-ona;
 anti 8-(piperidin-4-ilamino)-2-(2-(quinolin-2-il)ciclopropil)isoquinolin-1(2H)-ona;
 sin 8-(piperidin-4-ilamino)-2-(2-(quinolin-2-il)ciclopropil)isoquinolin-1(2H)-ona;
 anti 2-(2-(quinolin-2-il)ciclopropil)-8-(tetrahydro-2H-piran-4-il)isoquinolin-1(2H)-ona;
 sin 2-(2-(quinolin-2-il)ciclopropil)-8-(tetrahydro-2H-piran-4-il)isoquinolin-1(2H)-ona;
 30 anti 2-(2-(quinolin-2-il)ciclopropil)-8-(2-oxa-6-azaspiro[3.4]octan-6-il)isoquinolin-1(2H)-ona;
 sin 2-(2-(quinolin-2-il)ciclopropil)-8-(2-oxa-6-azaspiro[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;
 sin 8-(dihidro-1H-furo[3,4-c]pirrol-5(3H,6H,6aH)-il)-2-(2-(quinolin-2-il)ciclopropil)isoquinolin-1(2H)-ona;
 35 anti 8-(4,4-difluoropiperidin-1-il)-2-(2-(quinolin-2-il)ciclopropil)isoquinolin-1(2H)-ona;
 sin 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;
 sin 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;
 sin 8-(3-(difluorometil)pirrolidin-1-il)-2-(2-(quinolin-2-il)ciclopropil)isoquinolin-1(2H)-ona;
 40 anti 8-((1R,5S)-3-oxa-8-azabicyclo[3.2.1]octan-8-il)-2-(2-(quinolin-2-il)ciclopropil)isoquinolin-1(2H)-ona;
 sin 8-((1R,5S)-3-oxa-8-azabicyclo[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;
 sin 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;
 45 sin 8-(3-(fluorometil)pirrolidin-1-il)-2-(2-(quinolin-2-il)ciclopropil)isoquinolin-1(2H)-ona;
 anti 8-((1R,5S)-8-oxa-3-azabicyclo[3.2.1]octan-3-il)-2-(2-(quinolin-2-il)ciclopropil)isoquinolin-1(2H)-ona;
 sin 8-((1R,5S)-8-oxa-3-azabicyclo[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;
 sin 8-(4-fluorofenil)-2-(2-(quinolin-2-il)ciclopropil)isoquinolin-1(2H)-ona;
 50 anti 8-(furan-3-il)-2-(2-(quinolin-2-il)ciclopropil)isoquinolin-1(2H)-ona;
 sin 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;
 sin 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;
 55 sin 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;
 sin 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;
 sin 2-(2-(6-fluoroquinolin-2-il)ciclopropil)-8-(piridin-3-il)isoquinolin-1(2H)-ona;
 60 anti 2-(2-(6-fluoroquinolin-2-il)ciclopropil)-8-(pirimidin-5-il)isoquinolin-1(2H)-ona;
 sin 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;
 sin 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;
 65 sin 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;

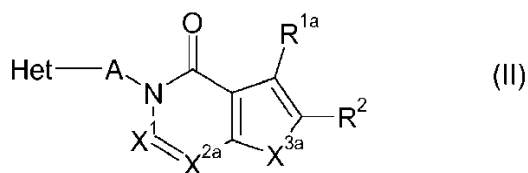
sin 4-cloro-8-(pirimidin-5-il)-2-(2-(quinolin-2-il)ciclopropil)isoquinolin-1(2H)-ona;
 anti 4-(piridin-4-il)-6-(2-(quinolin-2-il)ciclopropil)pirido[2,3-d]piridazin-5(6H)-ona;
 sin 4-(piridin-4-il)-6-(2-(quinolin-2-il)ciclopropil)pirido[2,3-d]piridazin-5(6H)-ona;
 anti 2-(2-(6-fluoroquinolin-2-il)ciclopropil)-8-(piridin-4-il)ftalazin-1(2H)-ona;
 5 sin 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;
 sin 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;
 sin 3-(2-fluoropiridin-4-il)-5-(2-(6-fluoroquinolin-2-il)ciclopropil)tieno[3,2-c]piridin-4(5H)-ona;
 10 anti 5-(2-(6-fluoroquinolin-2-il)ciclopropil)-3-(piridin-4-il)tieno[3,2-c]piridin-4(5H)-ona;
 sin 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;
 sin 3-(pirimidin-5-il)-5-(2-(quinolin-2-il)ciclopropil)tieno[3,2-c]piridin-4(5H)-ona;
 15 anti 3-(pirimidin-5-il)-5-(2-(quinolin-2-il)ciclopropil)tieno[3,2-c]piridin-4(5H)-ona;
 sin 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;
 sin 3-(pirimidin-5-il)-5-(2-(quinolin-2-il)ciclopropil)tieno[3,2-c]piridin-4(5H)-ona;
 20 anti 3-(6-fluoropiridin-3-il)-5-(2-(quinolin-2-il)ciclopropil)tieno[3,2-c]piridin-4(5H)-ona;
 sin 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;
 sin 3-(2-metilpirimidin-5-il)-5-(2-(quinolin-2-il)ciclopropil)tieno[3,2-c]piridin-4(5H)-ona;
 25 anti 3-(piridazin-4-il)-5-(2-(quinolin-2-il)ciclopropil)tieno[3,2-c]piridin-4(5H)-ona;
 sin 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;
 sin 3-(2-fluoropiridin-4-il)-5-(2-(quinolin-2-il)ciclopropil)tieno[3,2-c]piridin-4(5H)-ona;
 30 anti 3-(morfolin-4-il)-5-[2-(quinolin-2-il)ciclopropil]tieno[3,2-c]piridin-4(5H)-ona;
 sin 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;
 sin 3-(piridin-3-il)-5-[2-(tieno[3,2-b]piridin-5-il)ciclopropil]tieno[3,2-c]piridin-4(5H)-ona;
 35 anti 3-(piridin-3-il)-5-[2-(quinolin-2-il)ciclopropil]tieno[3,2-c]piridin-4(5H)-ona;
 sin 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;
 sin 3-(pirimidin-5-il)-5-[2-(quinolin-2-il)ciclopropil]tieno[2,3-d]piridazin-4(5H)-ona;
 40 anti 3-(piridin-4-il)-5-[2-(tieno[3,2-b]piridin-5-il)ciclopropil]tieno[2,3-d]piridazin-4(5H)-ona;
 sin 3-(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;
 sin 3-(piridin-4-il)-5-[2-(tieno[3,2-b]piridin-5-il)ciclopropil]tieno[3,2-c]piridin-4(5H)-ona;
 45 anti 3-(piridin-4-il)-5-[2-(quinolin-2-il)ciclopropil]tieno[3,2-c]piridin-4(5H)-ona;
 sin 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;
 sin 3-(piridin-4-il)-5-[2-(quinolin-2-il)ciclopropil]tieno[2,3-d]piridazin-4(5H)-ona;
 50 anti 5-(pirimidin-5-il)-2-[2-(quinolin-2-il)ciclopropil]isoquinolin-1(2H)-ona;
 sin 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;
 sin 5-(piridin-4-il)-2-[2-(quinolin-2-il)ciclopropil]isoquinolin-1(2H)-ona;
 55 anti 5-(morfolin-4-il)-2-[2-(quinolin-2-il)ciclopropil]isoquinolin-1(2H)-ona;
 sin 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;
 sin 4-fluoro-8-(pirimidin-5-il)-2-(2-(quinolin-2-il)ciclopropil)isoquinolin-1(2H)-ona;
 60 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;
 55 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;
 60 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;
 65 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-dimetil piridin-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]-5-(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-diazaspiro[5.6]dodec-9-il)ftalazin-1(2H)-ona;
 2-[-2-(imidazo[1,2-a]piridin-2-il)etil]-8-(2-oxa-7-azaspiro[3.5]non-7-il)ftalazin-1(2H)-ona;
 8-[(3R)-3-hidroxi piperidin-1-il]-2-[2-(imidazo[1,2-a]piridin-2-il)etil]ftalazin-1(2H)-ona;
 8-[(3S)-3-hidroxi 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-(2-oxa-6-azaspiro[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-(tetrahidrofuran-3-il)ftalazin-1(2H)-ona;
 2-[-2-(imidazo[1,2-a]piridin-2-il)etil]-8-(3-oxa-8-azabicyclo[3.2.1]oct-8-il)ftalazin-1(2H)-ona;
 2-[-2-(imidazo[1,2-a]piridin-2-il)etil]-8-(2-oxa-6-azaspiro[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-hidroxi 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-(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-azabicyclo[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-diazabicyclo[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-diazabicyclo[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-(hexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2(1H)-il)-2-[2-(imidazo[1,2-a]piridin-2-il)etil]ftalazin-1(2H)-ona;
 8-(2,7-diazaspiro[4.4]non-2-il)-2-[2-(imidazo[1,2-a]piridin-2-il)etil]ftalazin-1(2H)-ona;
 8-[(1S,4S)-2,5-diazabicyclo[2.2.1]hept-2-il]-2-[2-(imidazo[1,2-a]piridin-2-il)etil]ftalazin-1(2H)-ona;
 8-(2,7-diazaspiro[3.5]non-7-il)-2-[2-(imidazo[1,2-a]piridin-2-il)etil]ftalazin-1(2H)-ona;
 8-(2,6-diazaspiro[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-epiminoisindol-8-il]ftalazin-1(2H)-ona;
 8-[-5-(4-clorofenil)-2,5-diazabicyclo[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)-octahidropirrol[3,4-c]azepin-2(1H)-il]ftalazin-1(2H)-ona;
 2-[-2-(imidazo[1,2-a]piridin-2-il)etil]-8-[(3aS,8aR)-octahidropirrol[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-epiminoisindol-2-carboxilato de terc-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)-tetrahidrofuran-3-ilamino]ftalazin-1(2H)-ona;
 2-[-2-(imidazo[1,2-a]piridin-2-il)etil]-8-[(3R)-tetrahidrofuran-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-metilazetidino-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-(tetrahidrofuran-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[4,2-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)-ona;
 2-[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, los profármacos, los tautómeros y los hidratos de éstos, y sus sales farmacéuticamente aceptables.

Los compuestos de la invención de fórmula general I y los materiales de partida utilizados para prepararlos, se pueden preparar análogamente a procesos conocidos de química orgánica como los descritos en trabajos estándar de química orgánica, por ejemplo Houben-Weyl, "Methoden der Organischen Chemie", Thieme-Verlag, Stuttgart, Jerry March "Advanced Organic Chemistry", 5ª edición, Wiley & Sons y la bibliografía citada en esos documentos, y R. Larock, "Comprehensive Organic Transformations", 2ª edición, Weinheim, 1999 y la bibliografía citada en esos documentos. Los compuestos de la invención de fórmula general I se preparan ventajosamente por los métodos descritos a continuación y/o en la sección experimental.

Los compuestos de fórmula I, en los que Q es oxígeno, se pueden preparar por ejemplo haciendo reaccionar un compuesto de fórmula II



en la que

X^{2a} N o C-R^{7a};
 X^{3a} es S, O, N=C(R⁸), C(R^{9a})=C(R⁸) o N=C(R⁹);

Het, A, X¹, R², R⁶ y R⁸ son los definidos 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 o I-10.D;

R^{1a}, R^{7a}, R^{9a} se eligen, independientemente unos de otros, del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, C₁-C₄-alquilo, trimetilsililo, C₁-C₄-alquilsulfanilo, C₁-C₄-alcoxi-C₁-C₄-alquilo, C₁-C₄-alcoxi, C₁-C₄-alcoxi-C₁-C₄-alcoxi, C₁-C₄-alquilsulfanil-C₁-C₄-alcoxi, C₂-C₄-alquenilo, C₁-C₄-fluoroalquilo, C₁-C₄-fluoroalcoxi, CN, NR^{x1}R^{x2}, NR^{x1}R^{x2}-C₁-C₄-alcoxi;

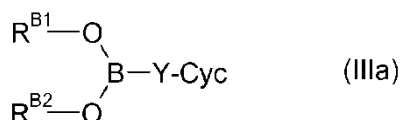
siempre que 1 o 2 de los radicales R^{1a}, R^{7a} y R^{9a}, en particular exactamente uno de esos radicales sea bromo o yodo, mientras que los otros sean distintos de bromo o yodo; con un compuesto de fórmula III,

M-Y-Cyc (III)

donde Y tiene uno de los significados indicados para Y¹, Y² y Y³ y Cyc tiene uno de los significados indicados para Cyc¹, Cyc² e Cyc³ 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, independientemente uno de otro, hidrógeno o C₁-C₄-alquilo o R^{B1} y R^{B2} juntos forman una fracción C₂-C₆-alcanodiilo, por ejemplo etan-1,2-diilo, propan-1,3-diilo o 1,1,2,2-tetrametiletano-1,2-diilo, y donde R^{Sn} es C₁-C₆-alquilo o C₃-C₆-cicloalquilo o fenilo.

Entre los compuestos de fórmula III, en los que Y es un enlace químico, se da particular preferencia a los compuestos de fórmula IIIa y, si R^{B1} y R^{B2} son hidrógeno, a sus trimeros.



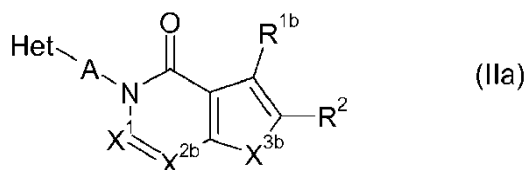
La reacción del compuesto II con el compuesto III se puede realizar por analogía con las reacciones de acoplamiento conocidas en presencia de catalizadores de metales de transición adecuados, en particular catalizadores de paladio. Las condiciones de reacción típicas son las del acoplamiento de Stille (véase por ejemplo Stille et al. Angew. Chem. Int. Ed. Engl. 1986, 25,508; J. Eluguero et al.; Synthesis 1997, 5, 563-566) o el acoplamiento de Suzuki (véase 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 fórmula I en los que Y¹, Y² o Y³ es NH o en los que Cyc¹-Y¹, Cyc²-Y² o Cyc³-Y³ (Y¹, Y² o Y³ son enlace simples) un heterociclo unido por nitrógeno N (Y¹, Y² o Y³ son enlace simples) se pueden preparar haciendo reaccionar un compuesto de fórmula II, como los definidos antes, con un compuesto de fórmula III'

H-Y-Cyc (III')

en los que Y y Cyc son los definidos para la fórmula III. La reacción de II con III' se lleva a cabo preferentemente en un solvente aprótico, como dimetilsulfóxido, acetonitrilo, N-metilpirrolidona, dimetilformamida, dimetilacetamida, tetrametil urea, o mezclas de éstos, o mezclas de éstos con hidrocarburos halogenados como diclorometano. La reacción se lleva a cabo preferentemente en presencia de una base adecuada, por ejemplo un carbonato de un metal alcalino como carbonato de litio, carbonato de sodio, carbonato de potasio o carbonato de cesio o un alcóxido de un metal alcalino.

Los compuestos de fórmula I, en los que Q es O, también se pueden preparar por ejemplo haciendo reaccionar un compuesto de fórmula IIa



en los que

X^{2b} es N o C-R^{7b};
X^{3b} es S, O, N=C(R⁸), C(R^{9b})=C(R⁸) o N=C(R⁹);

Het, A, X¹, R² y R⁸ son los definidos 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 o I-10.D;

R^{1b}, R^{7b}, R^{9b} se eligen, independientemente unos de otros, del grupo que consiste en hidrógeno, C₁-C₄-alquilo, trimetilsililo, C₁-C₄-alquilsulfanilo, C₁-C₄-alcoxi-C₁-C₄-alquilo, C₁-C₄-alcoxi, C₁-C₄-alcoxi-C₁-C₄-alcoxi, C₁-C₄-alquilsulfanil-C₁-C₄-alcoxi, C₂-C₄-alquenilo, C₁-C₄-fluoroalquilo, C₁-C₄-fluoroalcoxi, CN, NR^{x1}R^{x2}, NR^{x1}R^{x2}-C₁-C₄-alcoxi o una fracción M;

siempre que 1 o 2 de los radicales R^{1b}, R^{7b} y R^{9b}, en particular exactamente uno de esos radicales sea la fracción M, mientras que los otros sean distintos de M, donde M es la definida 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 los definidos en este documento y donde Hal es bromo o yodo.

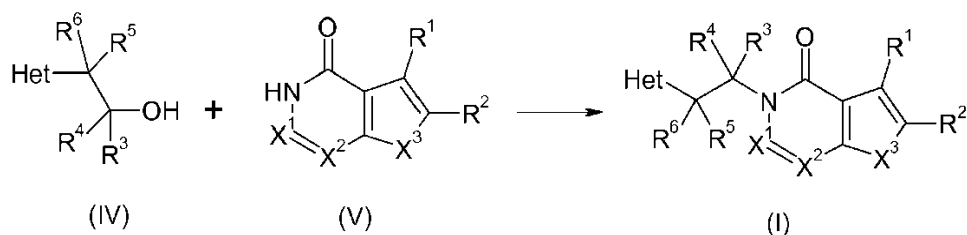
La reacción del compuesto IIa con el compuesto IIIb se puede realizar por analogía con la reacción del compuesto II con el compuesto III.

Los compuestos II, IIa, III, III', IIIa y IIIb son conocidos o se pueden preparar por métodos estándar de química orgánica.

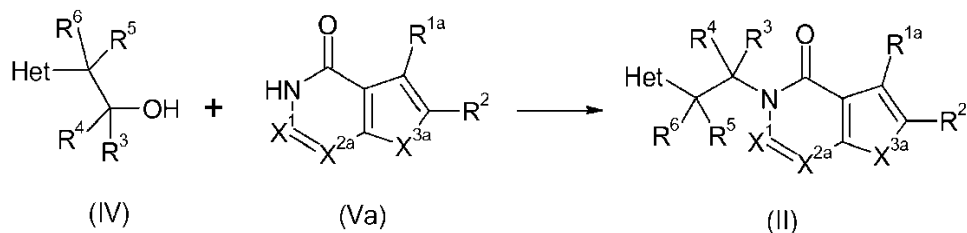
Los compuestos de fórmula I, en lo que Y¹-Cyc¹, Y²-Cyc² o Y³-Cyc³ es un radical unido por N se pueden obtener mediante una reacción de acoplamiento entre los compuestos II y la amina correspondiente en presencia de un catalizador de paladio en los términos de una reacción de Buchwald-Hartwig. Los catalizadores de paladio adecuados son por ejemplo tris-(dibenciliden-acetona)dipaladio(0) (Pd₂(dba)₃), [1,1-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloro-paladio(II) (PdCl₂(dppf)) o acetato de paladio (Pd(OAc)₂). La reacción se lleva a cabo habitualmente en presencia de una tri(sustituida)fosfina, por ejemplo una triarilfosfina como trifenilfosfina, tritolilfosfina o 2,2'-bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftaleno (BINAP), tri(ciclo)alquilfosfina como tris-n-butilfosfina, tris(tert-butil)fosfina o tris(ciclohexil)fosfina, o dicitclohexil-(2',4',6'-tri-isopropil-bifenil-2-il)-fosfano (X-Phos). Generalmente, la reacción se lleva a cabo en presencia de una base como un alcóxido de un metal alcalino, alcóxido de un alcalinoterreo, carbonato de un alcalino o carbonato de un alcalinoterreo como tert-butoxido de sodio o carbonato de cesio.

Los compuestos de fórmula I (o asimismo los compuestos II), en los que Q es O y A es un radical A¹ se pueden preparar según los esquemas de reacción 1 y 2 siguientes, haciendo reaccionar sucesivamente los compuestos de las fórmulas V o Va, respectivamente, con un compuesto hidroxil IV, en los términos de una reacción de Mitsunobu.

Esquema 1:



Esquema 2:



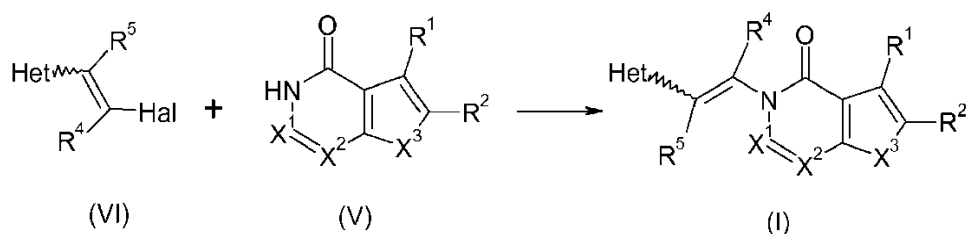
En los esquemas 1 y 2 X¹, X², X³, X^{2a}, X^{3a}, R¹, R^{1a}, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶ y Het son los definidos antes. Los compuestos de las fórmulas V y Va, respectivamente, se pueden preparar análogamente a métodos conocidos, por ejemplo

como los descritos en Natl. Symposium Vacuum Technol., Chicago, (Trans.), 161-3; 1956, Journal of Organic Chemistry, 74(10), 3849-3855; 2009, o Journal of Heterocyclic Chemistry, 8(1), 57-60; 1971.

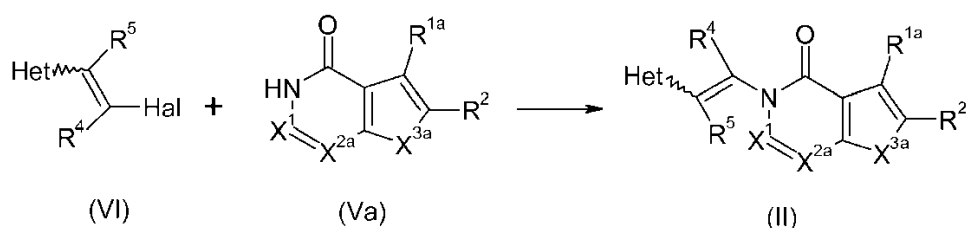
5 Alternativamente, los compuestos de fórmula I (o asimismo los compuestos II), en los que Q es O y A es un radical A¹ se pueden preparar por hidrogenación de los compuestos de fórmula I (o asimismo los compuestos II), en los que A es A³.

10 Los compuestos de fórmula I (o asimismo los compuestos II), en los que Q es O y A es un radical A³ se pueden preparar según los esquemas de reacción 3 y 4 siguientes haciendo reaccionar sucesivamente los compuestos de las fórmulas V o Va, respectivamente con un halo compuesto VI adecuado.

Esquema 3:



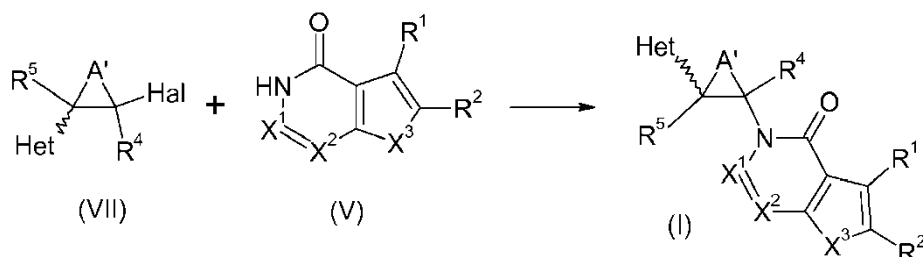
Esquema 4:



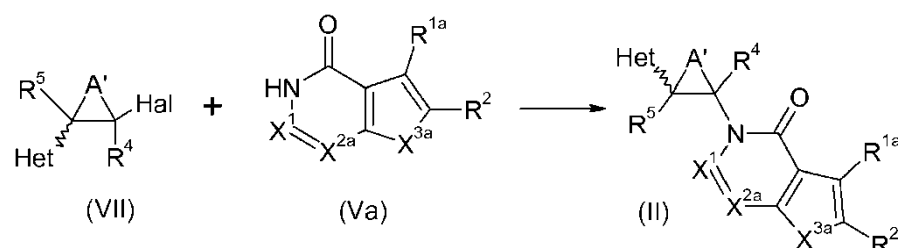
20 En los esquemas 3 y 4, X¹, X², X³, X^{2a}, X^{3a}, R¹, R^{1a}, R², R⁴, R⁵ y Het son los definidos antes. Hal es halógeno, preferentemente bromo o yodo. La reacción se realiza generalmente en presencia de una base. Las bases adecuadas son carbonatos e hidrógenocarbonatos de metales alcalinos o carbonatos e hidrógenocarbonatos de metales alcalinotérreos como carbonato de cesio.

25 Los compuestos de fórmula I (o asimismo los compuestos II), en los que Q es O y A es un radical A⁴ se pueden preparar según los esquemas de reacción 5 y 6 siguientes, haciendo reaccionar sucesivamente los compuestos de las fórmulas V o Va, respectivamente, con un halocompuesto VII adecuado.

Esquema 5:



5 Esquema 6:



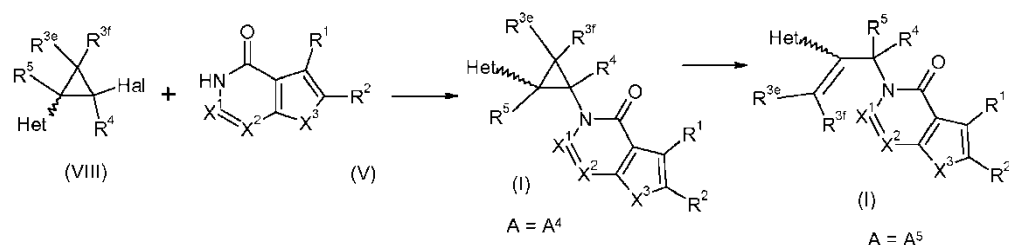
En los esquemas 5 y 6, X^1 , X^2 , X^3 , X^{2a} , X^{3a} , R^1 , R^{1a} , R^2 , R^4 , R^5 , A' y Het son los definidos antes. Hal es halógeno, preferentemente bromo o yodo. La reacción se realiza generalmente en presencia de una base. Las bases adecuadas son carbonatos e hidrógenocarbonatos de metales alcalinos o carbonatos e hidrógenocarbonatos de metales alcalinotérreos como carbonato de cesio.

Alternativamente, los compuestos de fórmula I (o asimismo los compuestos II), en los que Q es O y A es un radical A^4 siendo $A' CR^{3b}R^{3c}$ (R^{3b} y R^{3c} son los definidos antes) se pueden preparar por ciclopropanación de los compuestos de fórmula I (o asimismo los compuestos II), en los que A es A^3 en los términos de una reacción de Simmon-Smith. Los compuestos de fórmula I (o asimismo los compuestos II), en los que Q es O y A es un radical A^4 siendo A' un O, se pueden preparar por epoxidación de los compuestos de fórmula I (o asimismo los compuestos II), donde A es A^3 , empleando peróxido de hidrógeno.

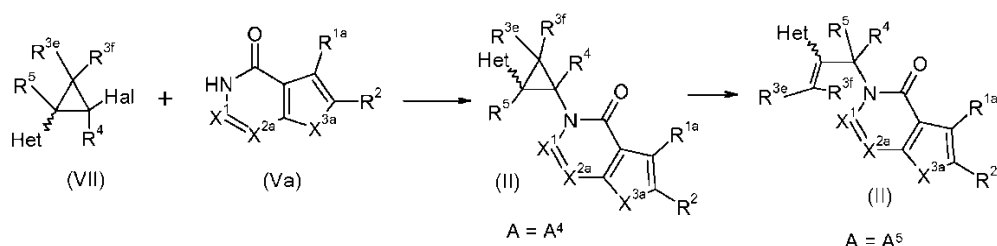
Los compuestos de fórmula I (o asimismo los compuestos II), en los que A es un radical A^4 se pueden obtener en forma de enantiómeros, por ejemplo como racemato, en forma de una mezcla de enantiómeros, como enantiómeros puros o en forma de diastereoisómeros.

Los compuestos de fórmula I (o asimismo los compuestos II), en los que Q es O y A es un radical A^5 se pueden preparar según los esquemas de reacción 7 y 8 siguientes haciendo reaccionar los compuestos de las fórmulas V o Va, respectivamente con un halocompuesto VIII adecuado, en condiciones básicas, durante un período más prolongado.

Esquema 7:



Esquema 8:



En los esquemas 7 y 8 X¹, X², X³, X^{2a}, X^{3a}, R¹, R^{1a}, R², R^{3e}, R^{3f}, R⁴, R⁵ y Het son los definidos antes. Hal es halógeno, preferentemente bromo o yodo. La reacción se realiza generalmente en presencia de una base. Las bases adecuadas son carbonatos e hidrógenocarbonatos de metales alcalinos o carbonatos e hidrógenocarbonatos de metales alcalinotérreos como carbonato de cesio. Aparte de eso, los compuestos de fórmula I y asimismo los compuestos de fórmula II, en los que Q es S se pueden preparar haciendo reaccionar sucesivamente los compuestos de las fórmulas I y II, en los que Q es O con un agente sulfurizante adecuado, como el reactivo de Lawenson o P₂S₅.

Los N-óxidos del compuesto I se pueden preparar a partir de los compuestos de fórmula I según los métodos de oxidación convencionales, por ejemplo tratando dichos compuestos con un perácido orgánico; como ácido metacloroperbenzoico o ácido 3-cloroperbenzoico [Journal of Medicinal Chemistry 38(11), 1892-1903 (1995), WO 03/64572]; o con oxidantes inorgánicos; como peróxido de hidrógeno [cf. Journal of Heterocyclic Chemistry 18 (7), 1305-1308 (1981)] u ozono [cf. Journal of the American Chemical Society 123(25), 5962-5973 (2001)]. La oxidación puede conducir a mono-N-óxidos puros o a una mezcla de diferentes N-óxidos, que se pueden separar por métodos convencionales; como cromatografía.

Los compuestos de fórmula IIa se pueden preparar a partir de compuestos de fórmula II mediante reacciones de intercambio metal-halógeno adecuadas.

Los compuestos de las fórmulas III, IIIa, IV, V y Va son bien conocidos y se pueden preparar por analogía con reacciones bien establecidas de síntesis de química orgánica o por analogía con los métodos como los descritos en trabajos estándar de química orgánica, por ejemplo.g. Houben-Weyl, "Methoden der Organischen Chemie", Thieme-Verlag, Stuttgart, Jerry March "Advanced Organic Chemistry", 5ª edición, Wiley & Sons y la bibliografía citada en esos documentos, y R. Larock, "Comprehensive Organic Transformations", 2ª edición, Weinheim, 1999 y la bibliografía citada en esos documentos. Los compuestos de fórmula VI se pueden preparar por analogía con métodos conocidos por ejemplo en los términos de una reacción de Wittig. Los compuestos de fórmula VII se pueden preparar por analogía con métodos conocidos. Por ejemplo, los compuestos de fórmula VII, en los que A' es CR^{3b}R^{3c} se pueden preparar por ciclopropanación de compuestos VI en los términos de una reacción de Simmon-Smith.

Las reacciones se realizan habitualmente en un solvente orgánico, incluidos solventes orgánicos apróticos, por ejemplo amidas sustituidas, lactamas y ureas; como dimetilformamida, dimetilacetamida, N-metilpirrolidona, tetrametil urea, éteres cíclicos; como dioxano, tetrahidrofurano, hidrocarburos halogenados; como diclorometano, y sus mezclas así como sus mezclas con C₁-C₆-alcoholes y/o agua.

Las reacciones descritas antes se realizarán generalmente a temperaturas entre -10 °C y 100 °C, dependiendo de la reactividad de los compuestos utilizados.

Las mezclas de reacción se procesan de manera convencional, por ejemplo mezclándolas con agua, separando las fases y, cuando corresponda, purificando los productos crudos por cromatografía. Los productos intermedios y los productos finales resultan en algunos casos en forma de aceites viscosos incoloros o de color marrón claro, liberados de volátiles o purificados a presión reducida y a una temperatura moderadamente elevada. Si los productos intermedios y los productos finales se obtienen como sólidos, la purificación también puede tener lugar por recristalización o digestión.

Debido a su capacidad para inhibir PDE10A a bajas concentraciones, los compuestos de fórmula I, sus N-óxidos, sus hidratos, sus tautómeros y sus profármacos y las sales farmacéuticamente aceptables de éstos, son particularmente adecuadas para tratar trastornos o afecciones, que pueden ser tratados por inhibición de la fosfodiesterasa tipo 10A. Los términos "tratar" y "tratamiento" en el contexto de la presente invención se debe entender que incluyen tanto el tratamiento curativo de la causa de una enfermedad o un trastorno, el tratamiento de los síntomas asociados a la enfermedad o el trastorno, es decir controlar la enfermedad o el trastorno o paliar las afecciones o síntomas asociados con una enfermedad o un trastorno, y el tratamiento profiláctico, es decir el tratamiento para reducir el riesgo de padecer una enfermedad o un trastorno.

Los trastornos, o afecciones, neurológicos y psiquiátricos que se pueden tratar por inhibición de PDE10A, incluidos el tratamiento curativo, el control o mejora y la profilaxis, incluyen trastornos del SNC, en particular esquizofrenia, depresión, trastornos bipolares, disfunciones cognitivas asociadas a esquizofrenia, disfunciones cognitivas asociadas a la enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Huntington (Huntington corea), trastornos de ansiedad y relacionados a sustancias, especialmente trastorno por el uso de sustancias, afecciones de tolerancia a sustancias asociadas a síndrome de abstinencia. Los trastornos o afecciones que pueden ser tratados por inhibición de PDE10A, que incluyen tratamiento curativo, control o mejora y profilaxis, también incluyen el tratamiento de la obesidad inducida por la dieta.

Por lo tanto, la invención se refiere al uso de compuestos de fórmula I, sus N-óxidos, sus hidratos, sus tautómeros y sus profármacos y las sales farmacéuticamente aceptables de éstos, para el tratamiento de trastornos o afecciones, que pueden ser tratados por inhibición de la fosfodiesterasa tipo 10A, es decir la invención se refiere al uso de dichos compuestos para el tratamiento curativo de una enfermedad o trastorno de ese tipo, controlar dicha enfermedad o trastorno, paliar los síntomas asociados a dicha enfermedad o trastorno y reducir el riesgo de padecer dicha enfermedad o dicho trastorno.

La presente invención también se refiere a un método para el tratamiento de un trastorno médico, elegido entre trastornos neurológicos y psiquiátricos que pueden ser tratados por inhibición de la fosfodiesterasa tipo 10A, donde dicho método comprende administrar una cantidad eficaz de al menos un compuesto, elegido del grupo de los compuestos de fórmula I, sus N-óxidos, sus hidratos, sus tautómeros, sus profármacos y las sales farmacéuticamente aceptables de éstos, a un mamífero que lo necesita.

La presente invención se refiere en particular a:

- un método para tratar, controlar, paliar o reducir el riesgo de padecer, la esquizofrenia en un mamífero;
- un método para tratar, controlar, paliar o reducir el riesgo de padecer, los trastornos cognitivos asociados a la esquizofrenia en un mamífero;
- un método para tratar, controlar, paliar o reducir el riesgo de padecer, la depresión en un mamífero;
- un método para tratar, controlar, paliar o reducir el riesgo de padecer, los trastornos bipolares en un mamífero;
- un método para tratar o paliar los síntomas asociados a trastornos por uso de sustancias adictivas en un mamífero;
- un método para tratar o paliar los síntomas asociados a trastornos asociados a la obesidad inducida por la dieta en un mamífero;
- un método para tratar, controlar, paliar o reducir el riesgo de padecer, los trastornos cognitivos asociados a la enfermedad de Alzheimer en un mamífero;
- un método para tratar, controlar, paliar o reducir el riesgo de padecer, los síntomas conductuales en la enfermedad de Alzheimer;
- un método para tratar, controlar, paliar o reducir el riesgo de padecer, la ansiedad en un mamífero;
- un método para tratar, controlar, paliar o reducir el riesgo de padecer, la enfermedad de Huntington en un mamífero;

dichos métodos comprenden administrar una cantidad eficaz de al menos un compuesto, elegido del grupo de los compuestos de fórmula I, sus N-óxidos, sus hidratos, sus tautómeros, sus profármacos y las sales farmacéuticamente aceptables de éstos, a un mamífero que lo necesita.

El sujeto tratado con los métodos de la presente es generalmente un mamífero, preferentemente un ser humano, masculino o femenino, en el cual se desea la inhibición de PDE10A. Las expresiones "cantidad eficaz" y "cantidad terapéuticamente eficaz" significan la cantidad del compuesto en cuestión que provocará la respuesta biológica o médica de un tejido, un sistema, un animal o un ser humano que está siendo buscada por el investigador, el veterinario, el médico u otro clínico. Se reconoce que un experto en el área puede afectar a los trastornos neurológicos y psiquiátricos tratando a un paciente aquejado en ese momento de los trastornos o tratando profilácticamente a un paciente aquejado de los trastornos, con una cantidad eficaz del compuesto de la presente invención. Según se usan en este documento, los términos "tratamiento" y "tratar" se refieren a todos los procesos, en los que puede haber enlentecimiento, interrupción, detención, control o parada del avance de los trastornos descritos en este documento, pero que no indican necesariamente una eliminación total de todos los síntomas del trastorno, así como la terapia profiláctica de las afecciones mencionadas, particularmente en un paciente que está predispuesto a dicha enfermedad o trastorno. El término "composición" según se usa en este documento intenta abarcar un producto que contiene los ingredientes especificados en las cantidades especificadas, así como cualquier producto que resulte, directa o indirectamente, de la combinación de los ingredientes especificados en las cantidades especificadas. Dicho término en relación con composición farmacéutica, pretende abarcar un producto que comprende el o los principios activos, y el o los ingredientes inactivos que constituyen el portador, así como cualquier producto que resulte, directa o indirectamente, de la combinación, la complejación o la agregación de cualquiera dos o más de los ingredientes, o de la disociación de uno o más de los ingredientes, o de otros tipos de

reacciones o interacciones de uno o más de los ingredientes. Concordantemente, las composiciones farmacéuticas de la presente invención abarcan cualquier composición elaborada mezclando un compuesto de la presente invención y un portador farmacéuticamente aceptable. Por "farmacéuticamente aceptable" se quiere dar a entender que el portador, diluyente o excipiente debe ser compatible con los otros ingredientes de la formulación y no debe ser perjudicial para el receptor.

Las expresiones "administración de" y/o "administrar" un compuesto se deben entender en el sentido de proporcionar un compuesto de la invención o un profármaco de un compuesto de la invención a un individuo que necesita tratamiento.

Una realización preferida de la presente invención proporciona un método para tratar la esquizofrenia, que comprende: administrar a un paciente que lo necesita, una cantidad eficaz de al menos un compuesto, elegido del grupo de los compuestos de fórmula I, sus N-óxidos, sus hidratos, sus tautómeros, sus profármacos y las sales farmacéuticamente aceptables de éstos.

En otra realización preferida, la presente invención proporciona un método para tratar trastornos cognitivos asociados a la esquizofrenia, que comprende: administrar a un paciente que lo necesita, una cantidad eficaz de al menos un compuesto, elegido del grupo de los compuestos de fórmula I, sus N-óxidos, sus hidratos, sus tautómeros, sus profármacos y las sales farmacéuticamente aceptables de éstos.

En la actualidad, la cuarta edición del manual Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM-IV) (1994, American Psychiatric Association, Washington, D.C.), proporciona una herramienta de diagnóstico que incluye esquizofrenia y otros trastornos psicóticos. Éstos incluyen: trastornos que tienen síntomas psicóticos como característica definitoria. El término psicóticos se refiere a delirios, alucinaciones prominentes, habla desorganizada, comportamiento desorganizado o catatónico. El trastorno incluye: esquizofrenia paranoide, desorganizada, catatónica, indiferenciada y residual, trastorno esquizofreniforme, trastorno esquizoafectivo, trastorno delirante, trastorno psicótico breve, trastorno psicótico compartido, trastorno psicótico debido a una afección médica general, trastorno psicótico inducido por sustancias y trastorno psicótico no especificado. El experto reconocerá que existen nomenclaturas, nosologías y sistemas de clasificación alternativos para los trastornos neurológicos y psiquiátricos, y en particular la esquizofrenia, y que estos sistemas evolucionan con el progreso de las ciencias médicas. Por lo tanto, el término "esquizofrenia" pretende incluir trastornos similares que se describen en otras fuentes de diagnóstico.

En otra realización preferida, la presente invención proporciona un método para tratar trastornos relacionados con sustancias, que comprende: administrar a un paciente que lo necesita, una cantidad eficaz de al menos un compuesto, elegido del grupo de los compuestos de fórmula I, sus N-óxidos, sus hidratos, sus tautómeros, sus profármacos y las sales farmacéuticamente aceptables de éstos.

En otra realización preferida, la presente invención proporciona un método para tratar la ansiedad, que comprende: administrar a un paciente que lo necesita, una cantidad eficaz de al menos un compuesto, elegido del grupo de los compuestos de fórmula I, sus N-óxidos, sus hidratos, sus tautómeros, sus profármacos y las sales farmacéuticamente aceptables de éstos. En la actualidad, la cuarta edición del manual Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM-IV) (1994, American Psychiatric Association, Washington, D.C.), proporciona una herramienta de diagnóstico que incluye ansiedad y trastornos relacionados. Éstos incluyen: trastornos de pánico con o sin agorafobia, agorafobia sin antecedentes de trastorno de pánico, fobia específica, fobia social, trastorno obsesivo-compulsivo, trastorno de estrés postraumático, trastorno de estrés agudo, trastorno de ansiedad generalizada, trastorno de ansiedad debido a una afección médica general, trastorno de ansiedad inducida por sustancias y trastorno de ansiedad no especificada. Según se usa en este documento el término "ansiedad" incluye el tratamiento de esos trastornos de ansiedad y trastornos relacionados descritos en DSM-IV. El experto reconocerá que existen nomenclaturas, nosologías y sistemas de clasificación alternativos para los trastornos neurológicos y psiquiátricos, y en particular la ansiedad, y que estos sistemas evolucionan con el progreso de las ciencias médicas. Por lo tanto, el término "ansiedad" pretende incluir trastornos similares que se describen en otras fuentes de diagnóstico.

En otra realización preferida, la presente invención proporciona un método para tratar la depresión, que comprende: administrar a un paciente que lo necesita, una cantidad eficaz de al menos un compuesto, elegido del grupo de los compuestos de fórmula I, sus N-óxidos, sus hidratos, sus tautómeros, sus profármacos y las sales farmacéuticamente aceptables de éstos. En la actualidad, la cuarta edición del manual Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM-IV) (1994, American Psychiatric Association, Washington, D.C.), proporciona una herramienta de diagnóstico que incluye depresión y trastornos relacionados. Los trastornos depresivos son, por ejemplo, de un solo episodio o trastornos depresivos mayores recurrentes y trastornos distímicos, neurosis depresiva y depresión neurótica; depresión melancólica como anorexia, pérdida de peso, insomnio y despertar temprano por la mañana, y retraso psicomotor; depresión atípica (o depresión reactiva), como aumento del apetito, hipersomnia, agitación psicomotora o irritabilidad, ansiedad y fobias; trastorno afectivo estacional; o trastornos bipolares o depresión maníaca, por ejemplo, trastorno bipolar I, trastorno bipolar II y trastorno ciclotímico. Según se

usa en este documento el término "depresión" incluye el tratamiento de esos trastornos depresivos y trastornos relacionados descritos en DSM-IV.

En otra realización preferida, la presente invención proporciona un método para tratar trastornos relacionados a sustancias, especialmente dependencia de sustancias, abuso de sustancias, tolerancia a sustancias y abstinencia de sustancias, que comprende: administrar a un paciente que lo necesita, una cantidad eficaz de al menos un compuesto, elegido del grupo de los compuestos de fórmula I, sus N-óxidos, sus hidratos, sus tautómeros, sus profármacos y las sales farmacéuticamente aceptables de éstos. En la actualidad, la cuarta edición del manual Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM-IV) (1994, American Psychiatric Association, Washington, D.C.), proporciona una herramienta de diagnóstico que incluye trastornos relacionados al consumo de sustancias adictivas (inclusive alcohol), a los efectos secundarios de una medicación y a la exposición a toxinas. Las sustancias adictivas incluyen alcohol, anfetaminas y simpaticomiméticos que actúan de manera similar, cafeína, cannabis, cocaína, alucinógenos, inhalantes, nicotina, opiáceos, fenciclidina (PCP) o arilciclohexilaminas que actúan de manera similar y sedantes, hipnóticos o ansiolíticos. También, se incluyen la dependencia de múltiples sustancias y otros trastornos desconocidos relacionados a sustancias. El experto reconocerá que existen nomenclaturas, nosologías y sistemas de clasificación alternativos para los trastornos neurológicos y psiquiátricos, y en particular para los trastornos relacionados a sustancias, y que estos sistemas evolucionan con el progreso de las ciencias médicas. Por lo tanto, la expresión "trastorno relacionado a sustancias" pretende incluir trastornos similares que se describen en otras fuentes de diagnóstico.

En el tratamiento, la prevención, el control, la mejora o la reducción del riesgo de padecer afecciones que requieren la inhibición de PDE10A un nivel de dosificación adecuado será generalmente de aproximadamente 0.01 a 500 mg por kg de peso corporal del paciente por día, que se puede administrar en una sola dosis o en múltiples dosis. Preferentemente, el nivel de dosificación será de aproximadamente 0.1 a aproximadamente 250 mg/kg por día; más preferentemente de aproximadamente 0.5 a aproximadamente 100 mg/kg por día. Un nivel de dosificación adecuado puede ser de aproximadamente 0.01 a 250 mg/kg por día, de aproximadamente 0.05 a 100 mg/kg por día, o de aproximadamente 0.1 a 50 mg/kg por día. Dentro de este rango la dosis puede ser de 0.05 a 0.5, de 0.5 a 5 o de 5 a 50 mg/kg por día. Para la administración oral, las composiciones se proporcionan preferentemente en forma de comprimidos que contienen de 1.0 a 1000 miligramos de principio activo, particularmente 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 de principio activo para el ajuste sintomático de la dosis al paciente que se va a tratar. Los compuestos se pueden administrar según un régimen de dosificación de 1 a 4 veces por día. Al tratar, prevenir, controlar, paliar o reducir el riesgo de padecer trastornos neurológicos y psiquiátricos u otras enfermedades para los cuales están indicados los compuestos de la presente invención, se obtienen resultados generalmente satisfactorios cuando los compuestos de la presente invención se administran en una dosis diaria de aproximadamente 0.1 miligramo a aproximadamente 100 miligramos por kilo de peso corporal del animal, preferentemente administrados como una única dosis diaria o en dosis fraccionadas de dos a seis veces al día, o en forma de liberación sostenida. Para la mayoría de los mamíferos más grandes, la dosis total diaria es de aproximadamente 1.0 miligramo a aproximadamente 1000 miligramos, preferentemente de aproximadamente 1 miligramo a aproximadamente 50 miligramos, en el caso de un adulto humano de 70 kg, la dosis diaria total será generalmente de aproximadamente 7 miligramos a aproximadamente 350 miligramos. Este régimen de dosificación se puede ajustar para proporcionar la respuesta terapéutica óptima. Sin embargo, se comprenderá que el nivel de dosificación y la frecuencia de dosificación específicos para cualquier paciente en particular, pueden variar y dependerán de diversos factores que incluyen la actividad del compuesto específico empleado, la estabilidad metabólica y la duración de la acción de ese compuesto, la edad, el peso corporal, el estado general de salud, el género, la dieta, el modo y la hora de administración, la velocidad de excreción, la combinación de fármacos, la gravedad de la afección particular y la terapia que esté recibiendo el huésped.

Los compuestos de la presente invención se pueden administrar por las vías de administración convencionales, que incluyen inyección o infusión parenteral (por ej., intramuscular, intraperitoneal, intravenosa, ICV, intracisternal, inyección subcutánea, o implante), oral, mediante aerosol para inhalar, nasal, vaginal, rectal, sublingual, o vías de administración tópicas.

Los compuestos según la presente invención son útiles además en un método para la prevención, el tratamiento, el control, la mejora o la reducción del riesgo de padecer las enfermedades, los trastornos y las afecciones mencionados previamente, en combinación con otros agentes.

Los compuestos de la presente invención se pueden utilizar en combinación con uno o más de otros fármacos en el tratamiento, la prevención, el control, la mejora o la reducción del riesgo de padecer enfermedades o afecciones para las cuales los compuestos de fórmula I o los otros fármacos pueden tener utilidad, donde la combinación de los fármacos es más segura o más eficaz que cada uno de los fármacos solo. Dichos otros fármacos se pueden administrar, por una vía y en una cantidad comúnmente utilizados para ese fin, simultánea o secuencialmente con un compuesto de fórmula I. Cuando un compuesto de fórmula I se usa simultáneamente con uno o más de otros fármacos, se prefiere una composición farmacéutica en una forma farmacéutica unitaria que contenga dichos fármacos y el compuesto de fórmula I. No obstante, la terapia de combinación puede también incluir terapias en las cuales el compuesto de fórmula I y uno o más de otros fármacos se administren en diferentes horarios

superpuestos. También está contemplado que cuando se usan en combinación con uno o más de otros principios activos, los compuestos de la presente invención y los otros principios activos se pueden usar en dosis menores que cuando se usa cada uno individualmente. Concordantemente, las composiciones farmacéuticas de la presente invención incluyen las que contienen uno o más principios activos, además de un compuesto de fórmula I. Las combinaciones anteriores incluyen combinaciones de un compuesto de la presente invención no sólo con otro principio activo, sino también con dos o más de otros principios activos.

Asimismo, los compuestos de la presente invención se pueden usar en combinación con otros fármacos utilizados en la prevención, el tratamiento, el control, la mejora o la reducción del riesgo de padecer las enfermedades o afecciones para las cuales son útiles los compuestos de la presente invención. Dichos otros fármacos se pueden administrar por una vía y en una cantidad comúnmente utilizadas con ese fin, simultánea o secuencialmente con un compuesto de la presente invención. Cuando un compuesto de la presente invención se usa simultáneamente con uno o más de otros fármacos, se prefiere una composición farmacéutica que contenga dichos otros fármacos además del compuesto de la presente invención. En consecuencia, las composiciones farmacéuticas de la presente invención incluyen las que también contienen uno o más de otros principios activos, además de un compuesto de la presente invención.

La relación en peso entre compuesto de la presente invención y el segundo principio activo puede variar y dependerá de la dosis eficaz de cada principio activo. Generalmente, se usará una dosis eficaz de cada uno. Así, por ejemplo, cuando se combina un compuesto de la presente invención con otro agente, la relación en peso entre compuesto de la presente invención y el otro agente variará generalmente entre aproximadamente 1000:1 y aproximadamente 1:1000, preferentemente entre aproximadamente 200:1 y aproximadamente 1:200. Las combinaciones de un compuesto de la presente invención y otros principios activos también estarán generalmente dentro del rango mencionado previamente, pero en cada caso, se debe usar una dosis eficaz de cada principio activo. En dichas combinaciones, el compuesto de la presente invención y otros principios activos se pueden administrar por separado o conjuntamente. Además, la administración de un elemento puede ser previa, simultánea o a continuación de la administración del otro u otros principios activos.

La presente invención también se refiere a composiciones farmacéuticas (es decir medicamentos) que contienen al menos un compuesto de la presente invención y, cuando sea apropiado, uno o más excipientes adecuados.

Estos excipientes/portadores de fármacos se eligen según la forma farmacéutica y el modo de administración deseados.

Los compuestos de la presente invención se pueden utilizar para fabricar composiciones farmacéuticas para administración parenteral (por ej., inyección o infusión intramuscular, intraperitoneal, intravenosa, ICV, intracisternal, inyección subcutánea, o implante), oral, sublingual, intratraqueal, intranasal, tópica, transdérmica, vaginal o rectal, y se pueden administrar a animales o humanos en formas farmacéuticas unitarias, mezcladas con portadores farmacéuticos convencionales, para la profilaxis o el tratamiento de las disfunciones o enfermedades anteriores.

En las composiciones farmacéuticas, el al menos un compuesto de la presente invención se puede formular solo o junto con otros principios activos, en formulaciones para unidades de dosificación adecuadas que contengan excipientes convencionales, los cuales serán generalmente atóxicos y/o farmacéuticamente aceptables. Los portadores o excipientes pueden ser materiales sólidos, semisólidos o líquidos que sirven como vehículos, portadores o medio para el principio activo. Los excipientes adecuados se listan en las monografías medicinales de los especialistas. Además, las formulaciones pueden contener portadores farmacéuticamente aceptables o sustancias auxiliares usuales, como deslizantes; humectantes; emulsionantes y suspendentes; conservantes; antioxidantes; antiirritantes; quelantes; auxiliares de recubrimiento; estabilizantes de emulsiones; formadores de película; formadores de gel; enmascarantes de olores; correctores del sabor; resina; hidrocoloides; solventes; solubilizantes; neutralizantes; aceleradores de la difusión; pigmentos; compuestos de amonio cuaternario; reengrasantes y sobreengrasantes; materias primas para pomadas, cremas o aceites; derivados de silicona; auxiliares de dispersión; estabilizantes; esterilizantes; bases de supositorios; auxiliares de comprimidos, como aglutinantes, rellenos, deslizantes, desintegrantes o recubrimientos; propelentes; desecantes; opacificantes; espesantes; ceras; plastificantes y aceites minerales blancos. Una formulación en este sentido se basa en el conocimiento de especialistas como se describe, por ejemplo, en Fiedler, H. P., Lexikon der Hilfsstoffe für Pharmazie, Kosmetik und angrenzende Gebiete [Encyclopedia of auxiliary substances for pharmacy, cosmetics and related fields], 4ª edición, Aulendorf: ECV-Editio-Kantor-Verlag, 1996.

Las formas farmacéuticas unitarias adecuadas incluyen formas para administración oral, como comprimidos, cápsulas de gelatina, polvos, gránulos y soluciones o suspensiones para ingestión oral, formas para administración sublingual, bucal, intratraqueal o intranasal, aerosoles, implantes, formas de administración subcutánea, intramuscular o intravenosa y formas de administración rectal.

Los compuestos de la invención se pueden usar en cremas, pomadas o lociones para administración tópica.

Si se prepara una composición sólida en forma de comprimidos el ingrediente principal se mezcla con un portador farmacéutico como gelatina, almidón, lactosa, estearato de magnesio, talco, dióxido de silicio o similares.

5 Los comprimidos se pueden recubrir con sacarosa, un derivado de la celulosa u otra sustancia adecuada o se pueden tratar de otra manera para que exhiban una actividad prolongada o retardada y para que liberen una cantidad predeterminada del principio activo básico de manera continua.

10 Una preparación en forma de cápsulas de gelatina se obtiene mezclando el principio activo con un diluyente y tomando la mezcla resultante en cápsulas de gelatina blanda o dura.

Una preparación en forma de un jarabe o elixir o para administración en forma de gotas puede contener principios activos junto con un edulcorante, que sea preferentemente exento de calorías, metilparabeno o propilparabeno como antisépticos, un saborizante y un colorante adecuado.

15 Los polvos o gránulos dispersables en agua pueden contener los principios activos mezclados con dispersantes, humectantes o suspendentes como polivinilpirrolidonas, y edulcorantes o mejoradores del sabor.

20 La administración rectal se logra mediante el uso de supositorios que se preparan con aglutinantes que se funden a la temperatura rectal, por ejemplo manteca de cacao o polietilenglicoles. La administración parenteral se efectúa utilizando suspensiones acuosas, soluciones salinas isotónicas o soluciones estériles inyectables que contienen dispersantes y/o humectantes farmacológicamente adecuados, por ejemplo propilenglicol o polietilenglicol.

25 El principio activo básico también se puede formular como microcápsulas o liposomas/centrosomas, si fuera adecuado con uno o más portadores o aditivos.

Además de los compuestos de fórmula general I, sus profármacos, sus N-óxidos, sus tautómeros, sus hidratos o sus sales farmacéuticamente adecuadas, las composiciones de la invención pueden contener otros principios activos básicos que pueden ser beneficiosos para el tratamiento de las insuficiencias o enfermedades indicadas antes.

30 La presente invención se refiere por lo tanto además a composiciones farmacéuticas en las cuales están presentes varios principios activos básicos juntos, donde al menos uno de ellos es un compuesto de la invención.

35 Al producir las composiciones farmacéuticas, los compuestos según la invención se mezclan o se diluyen opcionalmente con uno o más portadores.

Los compuestos de la invención también incluyen aquellos compuestos en los cuales uno o más átomos han sido reemplazados por sus isótopos estables, no radiactivos, por ejemplo un átomo de hidrógeno por un deuterio.

40 Los isótopos estables (por ej., deuterio, ^{13}C , ^{15}N , ^{18}O) son isótopos no radiactivos que contienen un neutrón más que el isótopo normalmente abundante del átomo respectivo. Se han utilizado compuestos deuterados en investigación farmacéutica para investigar el destino metabólico in vivo de los compuestos, mediante evaluación del mecanismo de acción y de la vía metabólica del compuesto original no deuterado (Blake et al. J. Pharm. Sci. 64, 3, 367-391 (1975)). Dichos estudios metabólicos son importantes en el diseño de fármacos terapéuticos seguros y eficaces, ya sea porque el principio activo administrado in vivo al paciente o porque los metabolitos producidos a partir del compuesto original han demostrado ser tóxicos o cancerígenos (Foster et al., Advances in Drug Research Vol. 14, pp. 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).

50 La incorporación de un átomo pesado, particularmente la sustitución de hidrógeno por deuterio, puede dar lugar a un efecto isotópico que podría alterar la farmacocinética del fármaco. Este efecto es habitualmente insignificante si el marcador se coloca en una posición metabólicamente inerte de la molécula.

55 El marcado estable con isótopo de un fármaco puede alterar sus propiedades fisicoquímicas como pKa y la liposolubilidad. Estos cambios pueden influir en el destino del fármaco en diferentes pasos a lo largo del pasaje a través del organismo. Pueden cambiar la absorción, la distribución, el metabolismo o la excreción. La absorción y la distribución son procesos que dependen principalmente del tamaño molecular y de la lipofilidad de la sustancia. Estos efectos y alteraciones pueden afectar a la respuesta farmacodinámica de la molécula farmacológica si la sustitución isotópica afecta a una región involucrada en una interacción ligando-receptor.

60 El metabolismo del fármaco puede dar lugar a un efecto isotópico importante si la ruptura de un enlace químico con un átomo de deuterio es el paso limitante de la velocidad en el proceso. Mientras alguna de las propiedades físicas de la molécula estable, marcada con isótopo, son diferentes de las de la molécula sin marcar, las propiedades químicas y biológicas son las mismas, con una importante excepción: debido a la mayor masa del isótopo pesado, cualquier enlace que involucre al isótopo pesado y a otro átomo será más fuerte que el mismo enlace entre el isótopo ligero y ese átomo. En cualquier reacción en la que la ruptura de este enlace sea el paso limitante de la velocidad, la reacción procederá más lento para la molécula con el isótopo pesado debido al "efecto isotópico

cinético". Una reacción que implique la ruptura de un enlace C--D puede ser hasta 700 por ciento más lenta que una reacción similar que implique la ruptura de un enlace C--H. Si el enlace C--D no está involucrado en ninguno de los pasos que conducen al metabolito, puede no haber ningún efecto que altere el comportamiento del fármaco. Si se coloca deuterio en un sitio involucrado en el metabolismo de un fármaco, se observará un efecto isotópico sólo si la ruptura del enlace C--D es el paso limitante de la velocidad. Existe evidencia que sugiere que siempre que se produzca la escisión de un enlace alifático C--H, habitualmente por oxidación catalizada por una oxidasa de función mixta, el reemplazo de hidrógeno por deuterio conducirá a un efecto isotópico observable. También es importante comprender que la incorporación de deuterio en el sitio del metabolismo disminuye su velocidad hasta el punto en que otro metabolito producido por ataque en un átomo de carbono no sustituido con deuterio se vuelve la vía principal, un proceso denominado "switching metabólico".

Los trazadores de deuterio, como los fármacos marcados con deuterio y las dosis, en algunos casos repetidamente, de miles de miligramos de agua deuterada, también se usan en humanos sanos de todas las edades, incluidos neonatos y embarazadas, sin que se hayan informado incidentes (e.g. 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, es claro que cualquier deuterio liberado, por ejemplo, durante el metabolismo de los compuestos de esta invención no presenta riesgo para la salud.

El porcentaje en peso del hidrógeno en un mamífero (aproximadamente 9%) y la abundancia natural de deuterio (aproximadamente 0.015%) indica que un humano de 70 kg contiene normalmente cerca de un gramo de deuterio. Además, se ha efectuado el reemplazo de hasta aproximadamente 15% del hidrógeno normal con deuterio y mantenido durante un período de días a semanas en mamíferos, incluidos roedores y perros, con mínimos efectos adversos observados (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; Czajka D M et al., *Am. J. Physiol.* 1961 201: 357). Concentraciones mayores de deuterio, usualmente en exceso de 20%, pueden ser tóxicas en los animales. Sin embargo, se encontró que el reemplazo agudo de tanto como 15%-23% del hidrógeno de los líquidos humanos con deuterio no causa toxicidad (Blagojevic N et al. in "Dosimetry & Treatment Planning for Neutron Capture Therapy", Zamenhof R, Solares G and Harling O Eds. 1994. Advanced Medical Publishing, Madison Wis. pp. 125-134; *Diabetes Metab.* 23: 251 (1997)).

Aumentar la cantidad de deuterio presente en un compuesto por encima de su abundancia natural se denomina enriquecimiento o enriquecimiento en deuterio. Los ejemplos de la 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 y aproximadamente 100 mol%.

Los hidrógenos presentes en un compuesto orgánico particular tienen diferentes capacidades de intercambio con deuterio. Ciertos átomos de hidrógeno son fácilmente intercambiables en condiciones fisiológicas y, si son reemplazados por átomos de deuterio, se espera que se intercambien fácilmente por protones después de la administración a un paciente. Ciertos átomos de hidrógeno se pueden intercambiar por átomos de deuterio mediante acción de un ácido deutérico como D₂SO₄/D₂O. Alternativamente, se pueden incorporar átomos de deuterio en varias combinaciones durante la síntesis de compuestos de la invención. Ciertos átomos de hidrógeno no son fácilmente intercambiables por átomos de deuterio. Sin embargo, los átomos de deuterio en las posiciones restantes pueden ser incorporados mediante el uso de materiales de partida o productos intermedios deuterados durante la construcción de los compuestos de la invención.

Los compuestos deuterados y enriquecidos en deuterio de la invención se pueden preparar utilizando métodos conocidos descritos en la bibliografía. Dichos métodos se pueden llevar a cabo utilizando los reactivos deuterados correspondientes y opcionalmente otros reactivos que contengan isótopos y/o productos intermedios, para sintetizar los compuestos delineados en este documento, o invocar protocolos de síntesis estándar conocidos en el área para introducir átomos isotópicos en una estructura química. Los procedimientos y productos intermedios pertinentes se dan a conocer, 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 PCT WO1997010223 WO2005099353, WO1995007271 WO2006008754; patentes de Estados Unidos N° 7538189; 7534814; 7531685; 7528131; 7521421; 7514068; 7511013; y publicaciones de solicitud de patente de Estados Unidos N° 20090137457; 20090131485; 20090131363; 20090118238; 20090111840; 20090105338; 20090105307; 20090105147; 20090093422; 20090088416; 20090082471, cuyos métodos se incorporan en este documento por referencia.

Los ejemplos siguientes están destinados a ilustrar aún más la presente invención.

Las abreviaturas que han sido utilizadas en las descripciones de los esquemas y los ejemplos que siguen son: BINAP por 2,2'-bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftilo; DCM por diclorometano; DEAD por azodicarboxilato de dietilo; DIAD por azodicarboxilato de diisopropilo; DMF por dimetilformamida; EA por acetato de etilo; EDCI por 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida; Et por etilo; EX. por EJEMPLO; HMPA for hexametilfosforamida; HOBT por hidroxibenzotriazol; i-Pr por isopropilo; LDA por diisopropilamida de litio; MeOH por metanol; PE por éter de petróleo; Pd₂(dba)₃ por tris (dibencilidenacetona)dipaladio(0); PdCl₂(dppf) por dicloruro de 1,1'-bis (difenilfosfino)ferroceno-

paladio(II); R_t por tiempo de retención; TEA por trietilamina; THF por tetrahidrofurano; TMEDA por N,N,N',N'-tetrametil-1,2-etanodiamina; TMSCl por cloruro de trimetilsililo.

Las mediciones de LC-MS se realizaron en un sistema Agilent 1200 HPLC/6100 SQ.

Los compuestos I de la invención se purificaron en algunos casos por HPLC preparativa. Los compuestos I resultaron entonces como sales.

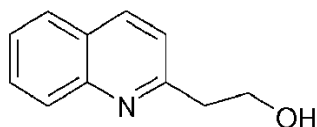
Ejemplos de preparación

I. Preparación de productos intermedios

Los materiales de partida utilizados en los ejemplos o bien se encuentran en el comercio o pueden ser sintetizados por personal técnico entrenado en química orgánica siguiendo la práctica de laboratorio de rutina como se indica, por ejemplo en los ejemplos siguientes.

a) Preparación de compuestos de fórmula general Het-A¹-OH

a1) 2-Quinolin-2-il-etanol



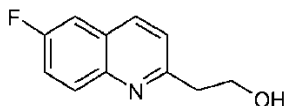
a1.1) Éster etílico del ácido quinolin-2-il-acético

A una suspensión de polvo de Zn secado al vacío (6.0 g, 93.8 mmol) en THF seco (100 mL) se le agregó gota a gota TMSCl (0.5 mL) en 5 min, bajo N₂, y con agitación. La mezcla se agitó durante 30 min y se calentó hasta 45 °C. Se le agregó gota a gota bromoacetato de etilo (5.2 mL, 46.9 mmol) a través de una jeringa. Después de la adición, la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 1 h. Después de la sedación a temperatura ambiente durante 2 h, se formó una solución anaranjada transparente. La solución anaranjada (50 mL) se aspiró con cuidado 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 PdCl₂ (dppf) (200 mg, 0.27 mmol) en un matraz de tres cuellos. La mezcla se calentó a reflujo bajo N₂ durante 3 h. La reacción se monitoreó por 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 solución saturada de cloruro de sodio y acetato de etilo. La capa orgánica se separó, se lavó con solución saturada de cloruro de sodio (100 mL), se secó en sulfato de sodio y se concentró. El residuo se purificó con columna de sílice (PE/EA=3:1) para dar el compuesto del título como 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

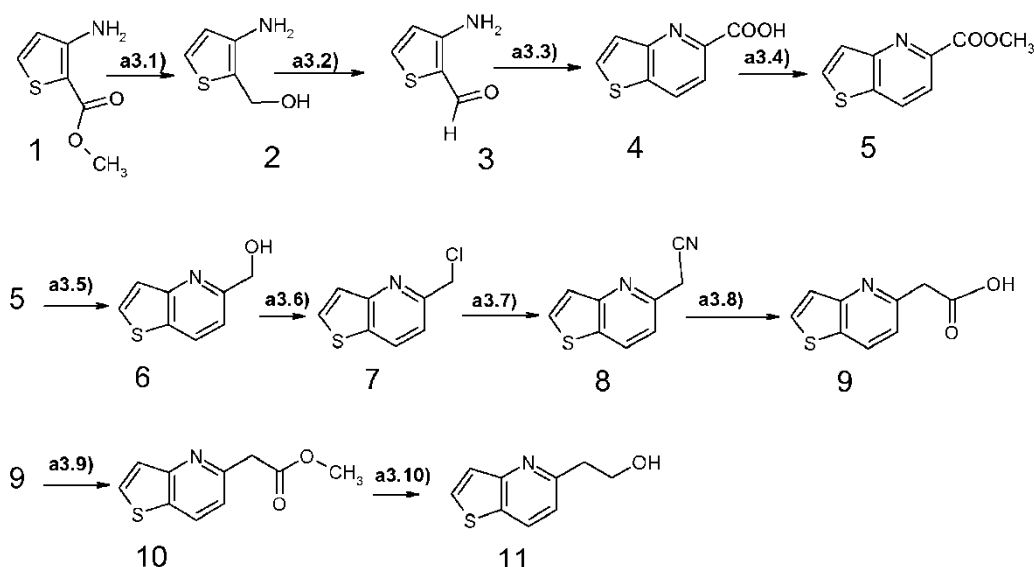
A una solución fría (0 °C) del compuesto del ejemplo a1.1 (10 g, 45 mmol) en THF (200 mL) se le agregó LiAlH₄ (2.65 mg, 70 mmol) en pequeñas porciones en un período de 5 min. La mezcla resultante se agitó durante 1 h. Se agregó agua gota a gota muy lentamente. Después se agregaron más agua y EA. Se recogió la fase orgánica, se secó y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en 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 agregaron secuencialmente 6-fluoro-2-metilquinolina (1.00 g, 6.20 mmol) e hidróxido de sodio a la mezcla de HCHO en agua. Después se agregaron 2 mL de EtOH a la mezcla. La solución resultante se agitó a aproximadamente 85 °C durante toda la noche. La capa orgánica se extrajo con EA (3 x 10 mL), se recogió y se secó con Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se concentró para producir un aceite rosado. El material crudo se purificó por cromatografía en gel de sílice (eluyente: PE/EA = 6/1) y después se purificó por cromatografía combiflash (NH₄HCO₃/H₂O, MeOH/H₂O = 40%~60%) para dar 360 mg del compuesto 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)

- 5 A una suspensión de LiAlH_4 (1.39 g, 36.58 mmol) en THF anhidro (30 mL) se le agregó gota a gota una solución de 3-aminotieno-2-carboxilato de metilo (compuesto 1, 5.00 g, 31.81 mmol) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante toda la noche. Se agregó agua gota a gota (4 mL) para detener la reacción. La mezcla se agitó durante 30 min y después se le agregó más agua (10 mL). El sólido se separó por filtración y después se lavó con solución de NaOH (50 mL, 5 N). El filtrado se concentró al vacío y el residuo se disolvió en EtOAc (200 mL). La solución se secó en Na_2SO_4 , se filtró y se concentró al vacío. El sólido crudo se usó en el paso siguiente sin purificación adicional (2.71 g, rendimiento 66%). LC-MS (ESI+): m/e 130 ($\text{M}+\text{H}$)⁺, R_t : 1.57 min.

a3.2) Compuesto (3)

- 15 Una mezcla de 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 filtrado se concentró al vacío. El residuo se usó en el paso siguiente sin purificación adicional (6.82 g, rendimiento 85%). LC-MS (ESI+): m/e 128 ($\text{M}+\text{H}$)⁺, R_t : 1.55 min.

a1.3) Compuesto (4)

- 20 A una solución del compuesto 3 (6.82 g, 53.62 mmol) en EtOH (70 mL) se le 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, después se enfrió y se extrajo con $\text{Et}_2\text{O}/\text{EtOAc}$ (1:1, 30 mL). La capa acuosa se acidificó con HCl (2 N) hasta pH = 3 a 0 °C y el agua se eliminó a presión reducida. El residuo se coevaporó con tolueno (50 mL × 3) y después se usó en el paso siguiente sin purificación adicional. LC-MS (ESI+): m/e 180 ($\text{M}+\text{H}$)⁺, R_t : 1.50 min.

a3.4) Compuesto (5)

- 30 A una mezcla de compuesto 4 crudo (7 g, 39 mmol) en metanol (60 mL) se le agregó gota a gota cloruro de tionilo (10 mL) a 0 °C. Después la mezcla de reacción se calentó a 65 °C durante 3 h. El exceso de solvente se eliminó a presión reducida. El residuo se diluyó con EtOAc (100 mL) y se lavó con solución acuosa saturada de NaHCO_3 (30 mL × 4) y solución saturada de cloruro de sodio (30 mL). La capa orgánica se secó en 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 obtener el producto del título como un sólido blancuzco (715 mg, rendimiento total 9.5%). LC-MS (ESI+): m/e 194 ($\text{M}+\text{H}$)⁺, R_t : 1.78 min.

a3.5) Compuesto (6)

- 35 A una solución de compuesto 5 (100 mg, 0.52 mmol) en THF (2 mL) se le agregó LiBH_4 (11 mg) en una porción. La mezcla se dejó en agitación a temperatura ambiente durante toda la noche. La reacción se detuvo con solución saturada de NH_4Cl , y después se extrajo con EtOAc (20 mL). La capa orgánica se lavó con solución saturada de cloruro de sodio (10 mL), se secó en Na_2SO_4 , se filtró y se concentró al vacío. El residuo amarillo se usó en el paso siguiente sin purificación adicional. LC-MS (ESI+): m/e 166 ($\text{M}+\text{H}$)⁺, R_t : 1.44 min.

a3.6) Compuesto (7)

- 45 Una mezcla de compuesto 6 (100 mg, crudo) 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 $\times$ 4) y solución saturada de cloruro de sodio (6 mL). La capa orgánica se secó en Na_2SO_4 , se filtró y se concentró al vacío. El residuo rojo se usó en el paso siguiente sin purificación adicional. LC-MS (ESI+): m/e 184 ($\text{M}+\text{H}$)⁺, R_t : 1.88 min.

5 a3.7) Compuesto (8)

Una mezcla de 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 solución saturada de cloruro de sodio (15 mL $\times$ 4). La capa orgánica se secó en 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 obtener el producto del título como un sólido blancuzco (280 mg, rendimiento 51%). LC-MS (ESI+): m/e 175 ($\text{M}+\text{H}$)⁺, R_t : 1.89 min.

10 a3.8) Compuesto (9)

15 Una mezcla de 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 toda la noche. El solvente se concentró, el residuo se ajustó hasta pH = 3. La solución se concentró. El producto se usó en el paso siguiente sin purificación adicional. LC-MS (ESI+): m/e 194 ($\text{M}+\text{H}$)⁺, R_t : 1.16 min

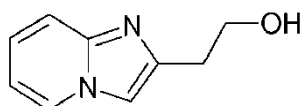
20 a3.9) Compuesto (10)

25 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 le agregó gota a gota SOCl_2 (0.5 mL, 6.85 mmol) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 5 h. El exceso de solvente se eliminó a presión reducida. El residuo se diluyó con EtOAc (100 mL) y se lavó con solución acuosa saturada de NaHCO_3 (5 mL $\times$ 2) y solución saturada de cloruro de sodio (30 mL). La capa orgánica se secó en Na_2SO_4 , se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó por TLC preparativa (PE/EtOAc = 2:1, v/v) para obtener el producto del título como un aceite (55 mg, rendimiento 65%). LC-MS (ESI+): m/e 208 ($\text{M}+\text{H}$)⁺, R_t : 1.69 min.

30 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 le agregó LiBH_4 (8.09 mg, 0.372 mmol) en una porción. La mezcla se dejó en agitación a temperatura ambiente durante toda la noche. La reacción se detuvo con solución saturada de NH_4Cl , y después se extrajo con EtOAc (3 $\times$ 10 mL). La capa orgánica se lavó con solución saturada de cloruro de sodio (10 mL), se secó en Na_2SO_4 , se filtró y se concentró al vacío. El residuo amarillo se usó en el paso siguiente sin purificación adicional. LC-MS (ESI+): m/e 180 ($\text{M}+\text{H}$)⁺, R_t : 1.57 min

40 a4) 2-(Imidazo[1,2-a]piridin-2-il)etanol



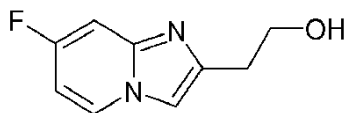
a4.1) 2-(imidazo[1,2-a]piridin-2-il)acetato de etilo

45 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 calentó a reflujo durante toda la noche. Después, la mezcla de reacción se concentró y el residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice (PE:EA = 1:1) para obtener 2-(imidazo[1,2-a]piridin-2-il)acetato de etilo (5 g, rendimiento 26.9 %). LC-MS (ESI+): m/e 205 ($\text{M}+\text{H}$)⁺, R_t : 0.54 min.

50 a4.2) 2-(Imidazo[1,2-a]piridin-2-il)etanol

55 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 le agregó LiBH_4 (0.661 g, 30.4 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante toda la noche. Se le agregó gota a gota NH_4Cl saturado para detener la reacción. La solución se extrajo con EA (3 $\times$ 100 mL). La fase orgánica se recogió, se secó en Na_2SO_4 , se filtró y se concentró. El compuesto del título se usó en el paso siguiente sin purificación adicional. LC-MS (ESI+): m/e 163 ($\text{M}+\text{H}$)⁺, R_t : 1.35 min

60 a5) 2-(7-Fluoroimidazo[1,2-a]piridin-2-il)etanol



a5.1) 4-Fluoropiridin-2-amina

- 5 Una mezcla de N-(difenilmetileno)-4-fluoropiridin-2-amina (2.0 g, 7.24 mmol) en THF (50 mL) y HCl (aq) 1 N (50 mL) se agitó a aproximadamente temperatura ambiente durante toda la noche. La capa acuosa se ajustó hasta pH>10 con NaOH 5 N. La capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (3 x 50 mL) y se concentró. La mezcla se purificó por cromatografía en columna (PE/EA = 4/1) para dar el compuesto del título (300 mg, rendimiento: 37%).
 10 LC-MS: m/e 113 (M+H); R_t: 1.36 min. ¹H RMN (CDCl₃): 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).

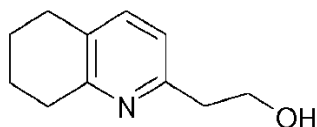
a5.2) 2-(7-Fluoroimidazo[1,2-a]piridin-2-il)acetato de etilo

- 15 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 la temperatura de reflujo durante toda la noche. El residuo se concentró y se sometió a cromatografía en el sistema C18 ISCO Combiflash empleando el gradiente siguiente: A: agua (NH₄HCO₃ al 0.1%); B: metanol; 10% de B a 60% de B en 20 min para dar 350 mg del producto como aceite marrón (350 mg, rendimiento: 17.6%).
 20 LC-MS: m/e 223 (M+H); R_t: 1.62 min; ¹H RMN (CDCl₃): 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

- 25 Se agregó LiAlH₄ (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 H₂O y se concentró. El residuo se diluyó con metanol (3 mL) y se filtró. El filtrado se purificó mediante el sistema C18 ISCO Combiflash empleando el gradiente siguiente: A: agua (NH₄HCO₃ al 0.1%); B: metanol; 10% de B a 50% de B en 20 min (100 mg, rendimiento: 24.6%).

a6) 2-(5,6,7,8-Tetrahydroquinolin-2-il)etanol



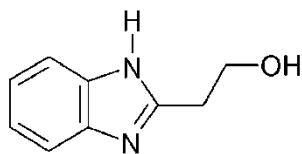
a6.1) 2-(5,6,7,8-Tetrahydroquinolin-2-il)acetato de etilo

- 35 Una solución de 7.56 g (74.7 mmol) de diisopropilamina en 100 mL de THF exento de agua se enfrió hasta -30 °C y se le agregó n-BuLi (31.9 g, solución al 15% en n-hexano, 74.7 mmol) a través de una jeringa. La mezcla se dejó en agitación durante 30 min. Después de enfriar hasta -70 °C, se le agregaron 8.68 g (74.7 mmol) de tetrametilendiamina en 20 mL de THF y la mezcla se dejó a -70 °C durante 1 h. Después, se le agregaron 5 g (34.00 mmol) de 2-metil-5,6,7,8-tetrahydroquinolina y 3.87 g (35.7 mmol) de carbonoclorhidrato de etilo. Se permitió que la mezcla alcanzara la temperatura ambiente en el transcurso de 2 horas mientras se agitaba. La mezcla de reacción se vertió sobre solución acuosa concentrada de cloruro de amonio fría y se extrajo con EA (3 veces). La fase orgánica combinada se extrajo una vez con solución saturada de cloruro de amonio, se lavó con solución saturada de bicarbonato de sodio y se secó (sulfato de magnesio). Después de eliminar el solvente, el producto crudo se purificó mediante cromatografía en columna por desorción súbita (eluyente: heptano/EA 1/2) para dar 2.16 g (29%) del compuesto del título).

a6.2) 2-(5,6,7,8-Tetrahydroquinolin-2-il)etanol

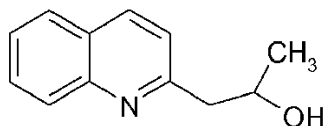
- 50 Se enfriaron hasta 0 °C, bajo atmósfera de N₂, 4.56 mL (4.56 mmol) de hidruro de litio y aluminio (1 M en THF) y se les agregó lentamente 2-(5,6,7,8-tetrahydroquinolin-2-il)acetato de etilo (1 g, 4.56 mmol) disuelto en una pequeña cantidad de THF. La mezcla se dejó en agitación durante 1.5 h. A la mezcla de reacción se le agregaron 173 mg de H₂O en THF, 173 mg de NaOH al 10% y 3 x 173 mg de H₂O. Después la mezcla se agitó durante 30 min. Se le agregó sulfato de magnesio. Luego de la eliminación del solvente, el producto crudo (0.78 g, 96%) se purificó por cromatografía (eluyente: EA/heptano 3/1) para dar el compuesto del título.

a7) 2-(1H-benzo[d]imidazol-2-il)etanol



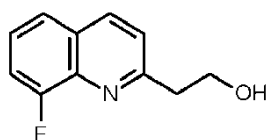
Comercializado por Sigma-Aldrich.

5 a8) 1-(Quinolin-2-il)propan-2-ol



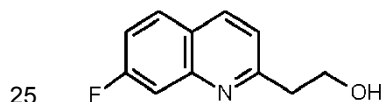
Nº CAS: 156538-90-8, comercializado por Enamine (Ucrania, Kiev, número de orden EN300-95420).

10 a9) 2-(8-Fluoroquinolin-2-il)etanol



15 A una solución de formaldehído y paraformaldehído (0.187 g, 6.20 mmol) en 2 mL de agua se le agregó -fluoro-2-metilquinolina (1 g, 6.20 mmol) y después hidróxido de sodio (0.37 g, 9.31 mmol) disuelto en 2 mL de agua. Después se le agregaron 2-3 mL de etanol. La mezcla se agitó a 85 °C durante 48 horas. Después de enfriar hasta temperatura ambiente, la mezcla de reacción se vertió sobre agua helada. 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 por cromatografía (eluyente: DCM/metanol) para dar 0.316 g (26.6%) del compuesto del título como un compuesto oleoso amarillo brillante.

a10) 2-(7-Fluoroquinolin-2-il)etanol



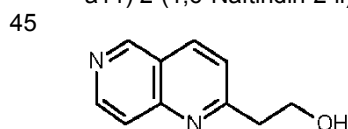
a10.1) 2-(7-Fluoroquinolin-2-il)acetato de tert-butilo

30 A una solución de diisopropilamina (0.753 g, 7.45 mmol) en THF se le agregó a -78 °C n-butilitio (0.437 g, 6.82 mmol, 2.5 molar) en un período de 15 min. Después la mezcla se agitó durante otros 30 min a -78 °C. Se le agregó una solución de 7-fluoro-2-metilquinolina (1 g, 6.20 mmol) en 2 mL de THF a -78 °C. Después de agitar durante otra hora se le agregó solución de dicarbonato de di-tert-butilo (1.49 g, 6.82 mmol) en 1 mL de THF. Se permitió que la mezcla de reacción alcanzara la temperatura ambiente en un período 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 concentraron para dar el compuesto del título (790 mg, 48.7%) como un aceite rojo.

a10.2) 2-(7-Fluoroquinolin-2-il)etanol

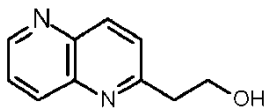
40 A 3.03 mL de hidruro de litio y aluminio en THF (1 molar, 115 mg, 3.03 mmol) se le agregó el compuesto del ejemplo a10.1 a 0 °C. Después la mezcla se agitó durante 2 h a 0 °C y después se agitó a temperatura ambiente durante 20 h. La mezcla de reacción se mezcló con agua y 10% en peso de solución acuosa de NaOH. 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



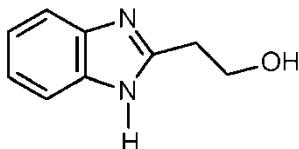
El compuesto del título se preparó análogamente al método descrito en el ejemplo a9).

a12) 2-(1,5-Naftiridin-2-il)etanol



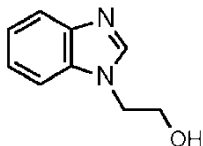
5 El compuesto del título se preparó análogamente al método descrito en el ejemplo a9).

a13) 2-(1H-benzo[d]imidazol-2-il)etanol



10 Comercializado por Matrix Scientific, número de catálogo 27653

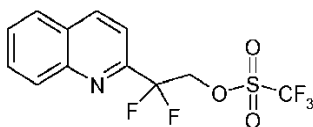
a14) 2-(1H-benzo[d]imidazol-1-il)etanol



15 Comercializado por Matrix Scientific, número de catálogo 054768.

b) Preparación de compuestos de fórmula general Het-A¹-OS(O)₂CF₃

20 b1) Éster 2,2-difluoro-2-quinolin-2-iletílico del ácido trifluorometanosulfónico



25 b1.1) Éster etílico del ácido difluoroquinolin-2-ilacético

30 Se agitaron 2-bromo quinolina (5.0 g, 24.0 mmol), 2-bromodifluoroacetato de etilo (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 separó por filtración, se agregaron agua (100 mL) y EA (150 mL). La capa orgánica se separó, se secó en 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 paso siguiente 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

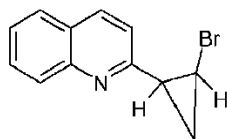
35 A una solución de éster etílico del ácido difluoroquinolin-2-ilacético (2 g, 7.9 mmol) en etanol (20 mL) se le agregó NaBH₄ (317 mg, 1.0 mmol) a 0 °C bajo N₂. La mezcla se agitó durante 1 hora y después a temperatura ambiente durante 1.5 horas. La solución se enfrió con HCl diluido (0.1 N, 20 mL). La mezcla se neutralizó con solución saturada de NaHCO₃ y se extrajo con EtOAc (3 × 100 mL). La capa orgánica combinada se secó en sulfato de sodio. El solvente se evaporó y el residuo se purificó por cromatografía en columna de 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) Éster 2,2-difluoro-2-quinolin-2-il etílico del ácido trifluorometanosulfónico

45 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 le agregó gota a gota anhídrido trifluorometanosulfónico (606 mg, 2.1 mmol) a -70 °C. La mezcla de reacción se agitó durante 1 hora. Se permitió que la solución resultante alcanzara lentamente la temperatura ambiente y se agitó durante 1 hora. El sólido se eliminó por filtración. Se agregaron agua (5 mL) y DCM (30 mL), la capa orgánica se separó, se secó en 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 paso siguiente sin purificación adicional. LC-MS (ESI⁺): m/e 342 (M+H)⁺, R_t: 1.01 min.

c) Preparación de compuestos de fórmula general Het-A⁴-Br

c1) sin-2-(2-Bromociclopropil)quinolina



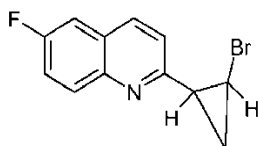
c1.1) (Z)-2-(2-Bromovinil)quinolina

Una suspensión de 24.97 g (57.3 mmol) de bromuro de (bromometil)trifenilfosfonio en 160 mL de THF se enfrió hasta -70 °C bajo argón. Después, se agregaron en porciones 6.43 g (57.3 mmol) de tert-butoxido de potasio y la suspensión se dejó en agitación a esta temperatura durante 1 h. Se le agregó gota a gota lentamente una solución de 7.5 g (47.7 mmol) de quinolina-2-carbaldehído en 40 mL de THF. La mezcla se dejó en agitación a -75 °C durante otras 5 horas y después se permitió que alcanzara la temperatura ambiente durante la noche. Se le agregaron 160 mL de PE. Se aspiró el precipitado formado. El licor madre se evaporó y el residuo se agitó con éter diisopropílico. Se aspiró el residuo formado. La purificación por cromatografía (heptano/EA 3/1) produjo 6.6 g (59.1%) del compuesto del título.

c1.2) sin 2-(2-Bromociclopropil)quinolina

Una solución de dietilcinc en hexano (5.54 g, 44.9 mL, 44.9 mmol) se enfrió hasta 0 °C bajo argón. Se le agregó gota a gota ácido trifluoroacético (5.11 g, 3.46 mL, 44.9 mmol) en el transcurso de 20 minutos. La mezcla se agitó durante otros 20 minutos a 0 °C. Después, se le agregó una solución de diyodometano (12.01 g, 3.62 mL, 44.9 mmol) en diclorometano a 0 °C en un período de 20 minutos. Se le agregó gota a gota una solución de (Z)-2-(2-bromovinil)quinolina (2.1 g, 8.97 mmol) en DCM y la mezcla se agitó durante toda la noche a temperatura ambiente. La cantidad total de DCM fue de 350 mL. La mezcla de reacción se detuvo por adición de solución acuosa saturada de cloruro de amonio y después se extrajo con DCM. La fase orgánica se lavó con agua. Las fases orgánicas combinadas se evaporaron. El residuo se agitó en EA. Se le agregó carbón activado y la mezcla se agitó durante algunos minutos más. Los sólidos se separaron por filtración y el filtrado se concentró. La purificación por cromatografía (CombiFlash Rf, cromatografía de fase normal, gradiente de elución usando ciclohexano en EA hasta una concentración de 15%) produjo 0.78 g (34.8%) del compuesto del título.

c2) sin 2-(2-Bromociclopropil)-6-fluoroquinolina



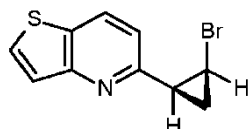
c2.1) (Z)-2-(2-Bromovinil)-6-fluoroquinolina

A una suspensión de bromuro de (bromometil)trifenilfosfonio (14.94 g, 34.3 mmol) en 100 mL de THF se le agregó en porciones tert-butoxido de potasio (3.84 g, 34.3 mmol) bajo Ar. Después la mezcla de reacción se agitó durante 1 h a esta temperatura. Se le agregó 6-fluoroquinolina-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 termostaticando toda la noche. La mezcla de reacción se diluyó con éter de petróleo y el sólido se aspiró. El licor madre se concentró, se le agregó éter diisopropílico y el precipitado formado se aspiró. El licor madre se purificó por cromatografía en columna (ciclohexano/EA) para dar 4.7 g (65.3%) del compuesto del título como un sólido marrón. LC-MS: m/e 254.0.

c2.2) sin 2-(2-bromociclopropil)-6-fluoroquinolina

El compuesto del título se preparó análogamente al método descrito para el ejemplo c1.2. LC-MS: 268.0

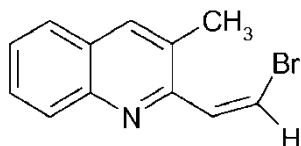
c3) sin 5-(2-bromociclopropil)tieno[3,2-b]piridina



El compuesto del título se preparó análogamente al método descrito en el ejemplo c1.2 partiendo de (Z)-5-(2-bromovinil)tieno[3,2-b]piridina. LC-MSM m/e 255.9 (M+H)⁺

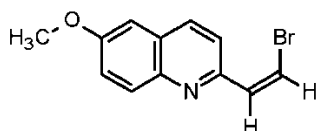
d) Preparación de compuestos de fórmula general Het-A³-Br

d1) (Z)-2-(2-Bromovinil)-3-metilquinolina



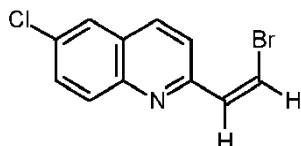
A una suspensión de bromuro de (bromometil)trifenilfosfonio (3.06 g, 7.01 mmol) en 30 mL de THF, se le agregó en porciones tert-butoxido de potasio (0.78 g, 7.01 mmol) a -75 °C bajo argón. Una vez completada la adición, la mezcla se agitó durante 1 h a -75 °C. Después se le agregó una solución de 3-metilquinolina-2-carbaldehído (1 g, 5.84 mmol) en 20 mL de THF. La mezcla de reacción se agitó durante 5 h a -75 °C y se permitió que alcanzara la temperatura ambiente durante toda la noche. Para la preparación, la mezcla de reacción se diluyó con éter diisopropílico (1:1) y el precipitado formado se aspiró. El filtrado se concentró y se trituró en éter diisopropílico. El precipitado se aspiró. El filtrado se purificó por 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)⁺; R_t 1.561 min.

d2) (Z)-2-(2-bromovinil)-6-metoxiquinolina



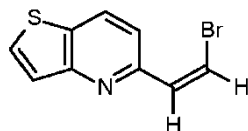
El compuesto del título se preparó análogamente al método descrito en el ejemplo d1 pero utilizando 6-metoxiquinolina-2-carbaldehído en vez de 3-metilquinolina-2-carbaldehído. LC-MS: m/e 265.1 (M+H)⁺; R_t 1.78 min

d3) (Z)-2-(2-Bromovinil)-6-cloroquinolina



El compuesto del título se preparó análogamente al método descrito en el ejemplo d1 pero utilizando 6-cloroquinolina-2-carbaldehído en vez de 3-metilquinolina-2-carbaldehído. LC-MS: m/e 268.1 R_t 4.609 min.

d4) (Z)-5-(2-Bromovinil)tieno[3,2-b]piridina

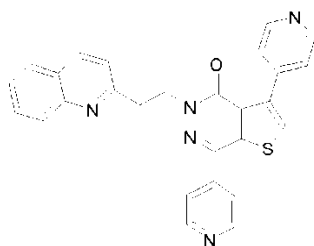


El compuesto del título se preparó análogamente al método descrito en el ejemplo d1 pero utilizando tieno[3,2-b]piridina-5-carbaldehído. LC-MS: m/e 239.9.

II. Preparación de los compuestos de fórmula I

II.1 Preparación de compuestos de fórmula I en los que A es A¹, X¹ es N y X³ 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-bromotiofeno-3-carboxílico

- 5 A una mezcla de Mg (1.4 g, 60 mmol) y I₂ (0.1 g) en THF anhidro (2 mL) se le agregó gota a gota 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. Después de la adición, la mezcla se calentó a reflujo hasta que se consumió la mayor parte del magnesio. El reactivo de Grignard resultante se agregó gota a gota a una solución de 3,4-dibromo-tiofeno (12.1 g, 50 mmol) en THF anhidro (60 mL) a 0 °C, bajo nitrógeno, en el transcurso de 30 min. La mezcla se dejó en agitación a 0 °C durante 1.5 h. El exceso de CO₂ se purgó en la mezcla a -30 °C y la mezcla de reacción se agitó hasta que la temperatura se elevó hasta temperatura ambiente. Después la reacción se detuvo con agua (30 mL) y se basificó con solución acuosa de NaOH al 8% hasta pH 11 y se lavó con acetato de etilo (3 × 60 mL). La capa acuosa se acidificó con HCl acuoso al 5% hasta pH 1-2, el precipitado se filtró y se secó para dar el compuesto del título como un sólido blancuzco (5.8 g, rendimiento 56%).
- 10 LC-MS (ESI+): m/e 209 (M+H)⁺, R_t: 0.69 min.
- 15

Ácido 1.2 4-bromo-2-isonicotinoilthiopheno-3-carboxílico

- 20 A una solución de diisopropilamina (5.3 g, 53 mmol) en THF anhidro (40 mL) a -30 °C se le agregó gota a gota n-BuLi (23.2 mL, 58 mmol, 2.5 M en hexanos). La mezcla se agitó a la misma temperatura durante 0.5 h, después se enfrió hasta -78 °C y se le agregó lentamente HMPA (0.86 g, 4.8 mmol). Después se le agregó lentamente la solución de ácido 4-bromotiofeno-3-carboxílico (5.0 g, 24 mmol) en THF anhidro (50 mL). La mezcla se agitó a la misma temperatura durante 1 h, se agregó gota a gota N-metoxi-N-metil-4-piridinacarboxamida (8.0 g, 48 mmol) en la mezcla en agitación a -78 °C. La mezcla de reacción se agitó durante 1 h más a temperatura ambiente y después se detuvo con H₂O (10 mL). La capa acuosa se acidificó con HCl acuoso al 5% hasta pH 1~2, el precipitado se recogió por filtración. La torta de filtración se lavó con DCM (10 × 50 mL). El compuesto del título se disolvió en DCM; el sólido insoluble en DCM fue el producto secundario. El filtrado se extrajo con DCM (3 x 200 mL). Las capas orgánicas se secaron en Na₂SO₄ y se concentraron a 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.
- 25 LC-MS (ESI+): m/e 312 (M+H)⁺, R_t: 1.45 min.
- 30

1.3 4-Bromo-2-isonicotinoilthiopheno-3-carboxilato de etilo

- 35 A una solución del compuesto del ejemplo 1.2 (2.5 g, 8 mmol) y Cs₂CO₃ (5.2 g, 16 mmol) en CH₃CN (500 mL) se le agregó gota a gota CH₃CH₂I (3.0 g, 19.2 mmol). 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

- 40 1.4 2-Isonicotinoil-4-(piridin-4-il)tiofeno3-carboxilato de etilo. Una mezcla del compuesto del ejemplo 1.3 (500 mg, 1.47 mmol), ácido 4-piridinborónico (271 mg, 2.21 mmol), Na₂CO₃ (390 mg, 3.68 mmol) y Pd(dppf)Cl₂ (122 mg, 0.15 mmol) en dioxano/H₂O (3:1) (12 mL) se agitó a 100 °C bajo argón durante 2 h. La mezcla se concentró y el residuo se purificó por 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
- 45

1.5 3,7-Di(piridin-4-il)tieno[2,3-d]piridazin-4(5H)-ona

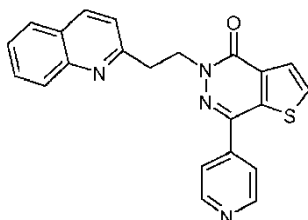
- 50 Una mezcla del compuesto del ejemplo 1.4 (200 mg, 0.59 mmol) en NH₂NH₂·H₂O (2 mL) y EtOH (10 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. La mezcla se filtró y el sólido se secó para obtener el compuesto del título como un sólido blanco (150 mg, 83.1%). LC-MS (ESI+): m/e 307 (M+H)⁺, R_t: 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

- 55 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 PPh₃ (256 mg, 0.98 mmol) en DCM (10 mL), se le agregó gota a gota DIAD (198 mg, 0.98 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 h, se concentró y el residuo se purificó por 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; ¹H-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).

5 Ejemplo 2: 7-(Piridin-4-il)-5-[2-(quinolin-2-il)etil]tieno[2,3-d]piridazin-4(5H)-ona



2.1 Ácido 2-isonicotinoiltiofeno-3-carboxílico

10 A una solución de diisopropilamina (5.2 g, 51.5 mmol) en THF anhidro (40 mL) a -30 °C se le agregó gota a gota n-BuLi (23.2 mL, 56.2 mmol, 2.5 M en THF). La mezcla se agitó a la misma temperatura durante 0.5 h, después se enfrió hasta -78 °C y se le agregó lentamente HMPA (0.8 g, 4.7 mmol). Después se le agregó lentamente una
 15 solución de ácido tiofeno-3-carboxílico (3.0 g, 23.4 mmol) en THF anhidro (50 mL). La mezcla se agitó a la misma temperatura durante 1 h, se agregó gota a gota N-metoxi-N-metil-4-piridinacarboxamida (5.0 g, 46.9 mmol) en la mezcla en agitación a -78 °C. La mezcla de reacción se agitó durante 1 h más a temperatura ambiente y después se detuvo con H₂O (10 mL). La capa acuosa se acidificó con HCl acuoso al 5% hasta pH 1~2, el precipitado se recogió por filtración. La torta de filtración se lavó con DCM y el filtrado se extrajo con DCM (3 × 200 mL). Las capas orgánicas se secaron en Na₂SO₄ y se concentraron a presión reducida. El producto crudo se lavó con DCM para dar
 20 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-Isonicotinoiltiofeno-3-carboxilato de etilo

25 A una solución de ácido 2-isonicotinoiltiofeno-3-carboxílico (2.2 g, 9.4 mmol) del ejemplo 2.1 y Cs₂CO₃ (6.2 g, 18.9 mmol) en CH₃CN (500 mL) se le agregó gota a gota CH₃CH₂I (2.9 g, 18.9 mmol). 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

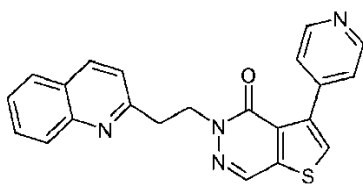
2.3 7-(Piridin-4-il)tieno[3,2-d]piridazin-4(5H)-ona

La mezcla de 2-isonicotinoiltiofeno-3-carboxilato de etilo (200 mg, 0.77 mmol) del ejemplo 2.2 en NH₂NH₂·H₂O (2 mL) y EtOH (10 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. La mezcla se filtró y el sólido se secó para
 35 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

40 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 PPh₃ (343 mg, 1.31 mmol) en DCM (10 mL), se le agregó gota a gota DEAD (228 mg, 1.31 mmol). 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; ¹H-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-tiofeno-3-carboxílico

A una solución de (i-Pr)₂NH (1.09 g, 10.8 mmol) en THF anhidro (15 mL) se le agregó gota a gota n-BuLi (5.0 mL, 12.5 mmol, 2.5 M en hexano) a -30 °C. La mezcla se agitó a la misma temperatura durante 0.5 h. Después, la mezcla se enfrió hasta -78 °C y se le agregó lentamente la solución de ácido 4-bromotiofeno-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). La mezcla se agitó a la misma temperatura durante 1 h, se agregó gota a gota DMF anhidra (0.6 g, 8.22 mmol) en la mezcla en agitación a -78 °C. La mezcla de reacción se agitó durante otros 45 min a temperatura ambiente y después se detuvo con agua. La capa acuosa se acidificó con HCl acuoso al 5% hasta pH 1~2, el precipitado se recogió por filtración, el filtrado se extrajo con DCM (3 x 50 mL). Las capas orgánicas se secaron en Na₂SO₄ y se concentraron a presión reducida. El producto crudo se lavó con CH₂Cl₂ 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 Éster etílico del ácido 4-bromo-2-formil-tiofeno-3-carboxílico

Se agitaron a temperatura ambiente ácido 4-bromo-2-formil-tiofeno-3-carboxílico (0.16 g, 0.68 mmol), K₂CO₃ (0.188 g, 1.36 mmol) y 4 mL de DMF anhidra durante 10 min, después se les agregó gota a gota yodoetano (0.128 g, 0.8 mmol). La solución de reacción se agitó a 50 °C durante 3 h. La mezcla de reacción se enfrió, se extrajo con EA (3 x 50 mL), se concentró y el residuo se purificó por 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 calentaron a reflujo éster etílico del ácido 4-bromo-2-formil-tiofeno-3-carboxílico (1.0 g, 3.8 mmol), NH₂NH₂·H₂O (0.27 g, 4.58 mmol) y 20 mL de EtOH bajo nitrógeno durante 5 h. La mezcla de reacción se enfrió y se formó el precipitado, después 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

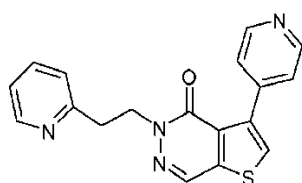
3.4 3-Bromo-5-[2-(quinolin-2-il)etil]tieno[2,3-d]piridazin-4(5H)-ona

A una solución agitada de PPh₃ (977 mg, 3.73 mmol) y DEAD (1.13 mL) en 15 mL de THF anhidro se le 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 mientras se enfriaba en un baño de hielo. Después la mezcla resultante se agitó en atmósfera de nitrógeno a 45 °C durante toda la noche. La mezcla de reacción se concentró y el producto se recrystalizó de 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 piridina-4-ilborónico (45.7 mg, 0.37 mmol), Pd(dppf)Cl₂ (15 mg) y K₂CO₃ (93 mg, 0.67 mmol) en dioxano/H₂O (3/1, 2.8 mL). La mezcla se agitó en atmósfera de nitrógeno a 120 °C durante 1 h en un tubo para microondas. La solución se concentró y se purificó por TLC (DCM/MeOH = 10/1) y se recrystalizó de 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

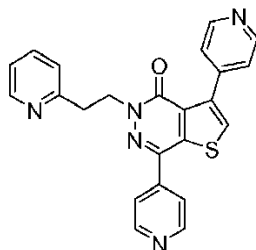
El compuesto del título se preparó análogamente al proceso descrito en el ejemplo 3.4 partiendo de 3-bromo-5H-tieno[2,3-d]piridazin-4-ona y 2-piridin-2-il-etanol. Rendimiento: 76.3%. LC-MS: m/e (M+H)⁺: 336.7, R_t: 1.51 min

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 análogamente al proceso descrito en el ejemplo 3.5 partiendo de 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. ¹H 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 análogamente al proceso descrito en el ejemplo 3.3 partiendo de ácido 4-bromo-2-isonicotinilo-tiéfeno-3-carboxílico 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 análogamente al proceso descrito en el ejemplo 3.4 partiendo de 3-bromo-7-piridin-4-il-5H-tieno[2,3-d]piridazin-4-ona y 2-piridin-2-il-etanol. Rendimiento: 70%.

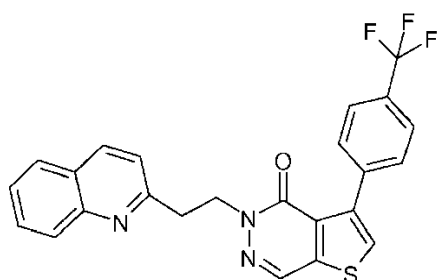
LC-MS: m/e (M+H)⁺: 413.7; R_t: 1.84 min.

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 análogamente al proceso descrito en el ejemplo 3.5 partiendo de 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; ¹H 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 disolvieron 3-bromo-5-[2-(quinolin-2-il)etil]tieno[2,3-d]piridazin-4(5H)-ona del ejemplo 3.4 (100 mg, 0.26 mmol), ácido 4-(trifluorometil)fenilborónico (0.26 mmol), Pd(dppf)Cl₂ (12.7 mg) y K₂CO₃ (72 mg, 0.527 mmol) en dioxano/H₂O (3/1, 2.8 mL). La mezcla se agitó a 110 °C durante 0.5 h en un tubo para microondas. La solución se concentró y se purificó por TLC preparativa para dar el producto del título.

LC-MS: m/e (M+H)⁺: 452, R_t: 2.36, ¹H RMN (CDCl₃, 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 análogamente 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-	398 / 2.32	2.40 (s, 3H), 3.50 (t, 2H, J=7.6 Hz), 4.73 (t, 2H, J=7.6

Ej.	Nombre	LC-MS: m/ e (M+H) ⁺ / R _t [min]	¹ H RMN (CDCl ₃) δ:
	il)etil]tieno[2,3-d]piridazin-4(5H)-ona		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)
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)
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}acetoneitrilo	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-hidroxi-fenil)-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,

Ej.	Nombre	LC-MS: m/ e (M+H) ⁺ / R _t [min]	¹ H RMN (CDCl ₃) δ:
			1H, J=8 Hz), 7.99-8.04 (m, 2H), 8.22 (s, 1H)
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), 8.18 (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)
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)
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,

Ej.	Nombre	LC-MS: m/ e (M+H) ⁺ / R _t [min]	¹ H RMN (CDCl ₃) δ:
			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)
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).
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-	435/1.89	3.42 (t, 2H,J=7.6 Hz), 4.62-4.68 (m, 2H), 7.25 (d, 1H,

Ej.	Nombre	LC-MS: m/ e (M+H) ⁺ / R _t [min]	¹ H RMN (CDCl ₃) δ:
	il)etil]tieno[2,3-d]piridazin-4(5H)-ona		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)
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)
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),

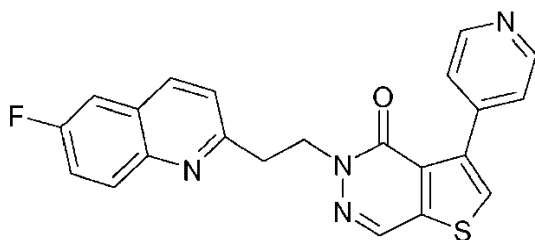
Ej.	Nombre	LC-MS: m/ e (M+H) ⁺ / R _t [min]	¹ H RMN (CDCl ₃) δ:
			7.67 (t, 1H, J=7.2Hz), 7.77 (d, 1H, J=8.4Hz), 8.00~8.06 (m, 2H), 8.19 (s, 1H)
55	3-(quinolin-6-il)-5-[2-(quinolin-2-il)etil]tieno[2,3-d]piridazin-4(5H)-ona	435 / 2.03	3.50 (t, 2H, J=7.6 Hz), 3.95 (d, 2H, J=7.2 Hz), 4.75 (t, 2H, J=7.6 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)
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)
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)

Ej.	Nombre	LC-MS: m/ e (M+H) ⁺ / R _t [min]	¹ H RMN (CDCl ₃) δ:
			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)
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=8.4 Hz), 7.46~7.51 (m, 2H), 7.68 (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)
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).
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=7.6 Hz), 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)

Ej.	Nombre	LC-MS: m/ e (M+H) ⁺ / R _t [min]	¹ H RMN (CDCl ₃) δ:
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)
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)
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)
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)

Ej.	Nombre	LC-MS: m/ e (M+H) ⁺ / R _t [min]	¹ H RMN (CDCl ₃) δ:
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



5

93.1 3-Bromo-5-(2-(6-fluoroquinolin-2-il)etil)tieno[2,3-d]piridazin-4(5H)-ona

Se disolvieron 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 agitaron durante aproximadamente 10 min. Después se agregaron a la solución, secuencialmente y rápidamente, Ph₃P (342 mg, 1.305 mmol) y DEAD (226 mg, 1.298 mmol). La mezcla de reacción se agitó bajo nitrógeno durante toda la noche. La solución de reacción se concentró y se purificó por TLC (PE/EA = 1/1). El producto crudo se recrystalizó de metanol (130 mg, rendimiento: 37.1%). LC-MS: m/e (M+H)⁺; R_t: 1.90 min.

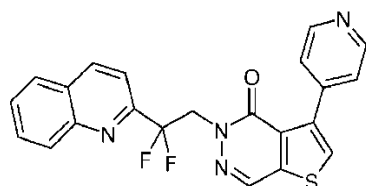
15 93.2 5-[2-(6-Fluoroquinolin-2-il)etil]-3-(piridin-4-il)tieno[2,3-d]piridazin-4(5H)-ona

Se disolvió 3-bromo-5-(2-(6-fluoroquinolin-2-il)etil)tieno[2,3-d]piridazin-4(5H)-ona (66 mg, 0.163 mmol) en dioxano (2.1 mL) y H₂O (0.7 mL), se agregaron secuencialmente a la suspensión ácido piridin-4-ilborónico (20.07 mg, 0.163 mmol), K₂CO₃ (45.1 mg, 0.327 mmol) y Pd(dppf)Cl₂ (7.23 mg, 9.80 μmol). La suspensión se calentó en un tubo para microondas a aproximadamente 110 °C durante 1 h. El producto crudo se purificó por 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 (CDCl₃, 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).

25

Ejemplo 94: 5-[2,2-Difluoro-2-(quinolin-2-il)etil]-3-(piridin-4-il)tieno[2,3-d]piridazin-4(5H)-ona;



30 94.1 3-Bromo-5-(2,2-difluoro-2-(quinolin-2-il)etil)tieno[2,3-d]piridazin-4(5H)-ona

Una mezcla de 3-bromotieno[2,3-d]piridazin-4(5H)-ona (10 mg, 0.043 mmol) del ejemplo 3.3, éster 2,2-difluoro-2-quinolin-2-iletílico del ácido trifluorometanosulfónico (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 por TLC preparativa (PE/EA = 1/2) para dar un aceite amarillo oscuro (4 mg, rendimiento 22%).

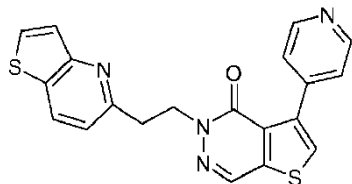
LC-MS (ESI⁺): m/e 422 (M+H)⁺, R_t: 1.96 min.

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(5H)-ona (0.118 mmol), ácido piridin-4-ilborónico (0.118 mmol), Na_2CO_3 (31.4 mg, 0.296 mmol) y aducto de $\text{dCl}_2(\text{dppf})\text{-CH}_2\text{Cl}_2$ (9.67 mg, 0.012 mmol) en dioxano (1.5 mL) y agua (0.5 mL) se agitó a 100 °C durante 2 h. El solvente se evaporó y el residuo se purificó por TLC preparativa (PE/EA = 1/1) para dar un sólido amarillo crudo. El sólido se disolvió en DCM (1.5 mL) y se filtró. El sólido blanco obtenido fue el compuesto del título (40 mg, rendimiento 80%).

LC-MS (ESI⁺): m/e 421 (M+H)⁺, R_t: 2.00 min; ¹H 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 le agregó gota a gota (E) diazeno-1,2-dicarboxilato de dietilo (151 mg, 0.866 mmol) a 0 °C. Después de la adición, la mezcla se agitó durante 1 h a 0 °C. Después se le agregó gota a gota 2-(tieno[3,2-b]piridin-5-il)etanol del ejemplo a3 (78 mg, 0.433 mmol) en THF (1 mL). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante toda la noche. La solución se filtró para obtener el compuesto del título (80 mg, rendimiento 47.1 %).

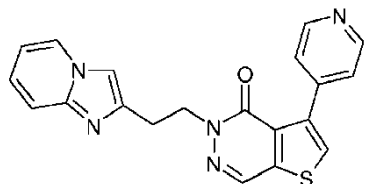
LC-MS (ESI⁺): m/e 392 (M+H)⁺, R_t: 1.60 min; ¹H RMN (CDCl_3 , 400MHz) δ : 8.67 (d, J = 4.4 Hz, 2H), 8.24 (s, 1H), 8.09 (d, J = 6.4 Hz, 1H), 7.72 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 7.60 (s, 1H), 7.49 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 7.45 (d, J = 4.8 Hz, 2H), 7.17 (d, J = 6.4 Hz, 1H), 4.7 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 3.44 (t, J = 6.0 Hz, 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 aducto de $\text{PdCl}_2(\text{dppf})\text{-CH}_2\text{Cl}_2$ (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 filtrado se concentró y se purificó por HPLC para obtener 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]piridina

Una mezcla de 2-(imidazo[1,2-a]piridin-2-il)etanol (400 mg, 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 x 100 mL) y se lavó con solución saturada de NaHCO_3 (6 mL x 4) y solución saturada de cloruro de sodio (6 mL). La capa orgánica se secó en Na_2SO_4 , se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó por 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 16 h. El solvente se evaporó. El residuo se purificó por TLC preparativa (PE/EA = 1/2, v/v) para dar el compuesto del título como un aceite (140 mg, rendimiento 80%).

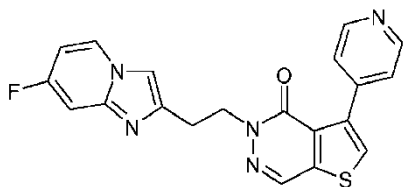
LC-MS (ESI+): m/e 374 (M+H)⁺, R_t: 1.79 min.

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 aducto de $\text{PdCl}_2(\text{dppf})\text{-CH}_2\text{Cl}_2$ (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 por TLC preparativa (PE/EA = 1/4) y se purificó por HPLC para obtener 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-d₆, 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). Después se le agregó DEAD (0.317 mL, 2.00 mmol) en THF (1 mL). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente bajo nitrógeno durante toda la noche. La mezcla se concentró y se purificó en el sistema ISCO Combiflash utilizando una columna C-18 de 40 g y empleando el gradiente siguiente: A: agua (NH_4HCO_3 al 0.1%); B: metanol; 30% de B a 80% de B en 20 min (160 mg, rendimiento: 17.7%).

LC-MS: m/e 393 (M+H)⁺, R_t: 1.74 min; ¹H RMN(DMSO-d₆) 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).

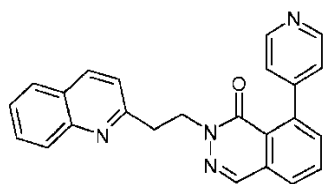
97.2 5-[2-(7-Fluoroimidazo[1,2-a]piridin-2-il)etil]-3-(piridin-4-il)tieno[2,3-d]piridazin-4(5H)-ona

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), aducto de $\text{PdCl}_2(\text{dppf})\text{-CH}_2\text{Cl}_2$ (16.61 mg, 0.020 mmol) y Cs_2CO_3 (133 mg, 0.407 mmol) en 1,4-dioxano (3 mL) y agua (1.5 mL) se calentó en microondas a aproximadamente 110 °C durante alrededor de 15 min. La mezcla se concentró y se sometió a cromatografía en el sistema ISCO Combiflash utilizando una columna C-18 Silicycle SiliaSep de gel de sílice de 40 g y empleando el gradiente siguiente: A: agua (NH_4HCO_3 al 0.1%); B: metanol; 30% de B a 80% de B en 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 fórmula I en los que A es A¹, X¹ es N, R¹ es Y¹-Cyc¹ y X³ es -C(R⁹)=C(R⁸)-

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-cloro benzoico (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 toda 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 capa orgánica se secó en Na_2SO_4 , se filtró y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna de 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-dihidroisindol-1-ona

Se disolvió N-tert-butil-2-clorobenzamida (5.4 g, 25.6 mmol) en THF (280 mL) y a la solución se le agregó TMEDA (12.4 mL, 81.9 mmol) y después se le agregó gota a gota solución de butilitio-hexano (1.0 mol/L, 82.7 mL, 81.9 mmol) a -78 °C durante 40 minutos en atmósfera de argón, seguido de agitación a la misma temperatura durante 2.5 horas. Después a la mezcla se le agregó DMF (4.36 mL, 56.3 mmol) y se calentó desde -78 °C hasta temperatura ambiente en el transcurso de 2 horas. A la mezcla de reacción se le agregó agua (200 mL) y se extrajo en acetato de etilo (100 mL x 3). La capa orgánica se lavó con solución saturada de cloruro de sodio y se secó en sulfato de sodio anhidro. El solvente se evaporó a presión reducida y el residuo se purificó por cristalización usando éter isopropílico para obtener el producto 3 (5.0 g, rendimiento: 81 %).

LC-MS: $m/e = 240$ (M+H)⁺; $R_t = 1.74$ min; ¹H 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 densa resultante se calentó hasta 90 °C. A aproximadamente 80 °C, se obtuvo una solución homogénea. Se le agregó gota a gota monohidrato de hidrazina (64%, 3.2 mL, 63 mmol) (exotérmica), manteniendo la temperatura interna entre 90 °C y 93 °C durante aproximadamente 4 h. La suspensión resultante se continuó agitando a 90 °C mientras se monitoreaba la conversión del material de partida por LC (<1%). Se le agregó agua (40 mL) precalentada a 80 °C, manteniendo la mezcla a 80-90 °C seguido de disminución hasta 20 °C en un tiempo de aproximadamente 3 h. En este punto, la suspensión resultante se transfirió a un filtro. La torta de filtración se enjuagó con agua (10 mL x 3). El producto húmedo se secó al aire durante toda la noche para obtener el producto del título (2.6 g, rendimiento: 69%).

LC-MS: $m/e = 181$ (M+H)⁺; $R_t = 1.51$ min; ¹H 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 trifetilfosfina (9.00 g, 34.3 mmol) en THF (100 mL), se le agregó DEAD (5.44 mL, 34.3 mmol) a 0 °C. Después de agitar durante 15 min, se le agregó 2-(quinolin-2-il)etanol del ejemplo a1 (2.97 g, 17.17 mmol). Después de otros 15 min, se le agregó 8-cloroftalazin-1(2H)-ona (3.1 g, 17.17 mmol). La mezcla se agitó durante toda la noche a temperatura ambiente; el análisis por LC-MS indicó la conversión completa en el producto. Se agregó HCl 1 N (pH = 4). La mezcla se extrajo con EtOAc (3 x 50 mL), las capas de EtOAc se descartaron. La capa acuosa se neutralizó con NaHCO_3 acuoso y se extrajo con acetato de etilo (3 x 500 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con solución saturada de cloruro de sodio, se secaron en Na_2SO_4 , se filtraron y se concentraron a 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 de 95%.

LC-MS: $m/e = 336$ (M+H)⁺; $R_t = 1.54$ min; ¹H 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

Se cargó un tubo de reacción con ácido piridin-4-ilborónico (0.223 mmol) y K_2CO_3 (61.7 mg, 0.447 mmol) en atmósfera de nitrógeno seco. Se le 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 $\text{PdCl}_2(\text{dppf})$ (5.45 mg, 7.45 mmol). Después de la adición de agua (1 mL), la mezcla resultante se calentó a 100 °C durante toda la noche. Después de la eliminación del solvente a presión reducida, el compuesto del título se obtuvo como un producto crudo. Se purificó por HCl se preparativa.

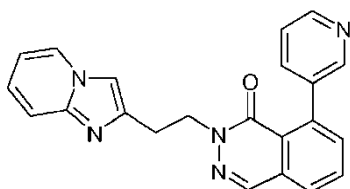
LC-MS $m/e = 379.1$ (M+H)⁺; $R_t = 1.80$ min; ¹H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 8.58 (s, 2 H), 8.18 (s, 1 H), 8.04 (d, J=8.0 Hz, 1 H), 7.94 (d, J=8.0 Hz, 1H), 7.74-7.78 (m, 3 H), 7.66 (d, J=1.6 Hz, 1 H), 7.46-7.52 (m, 2 H), 7.30 (d, J=8.4 Hz, 1 H), 7.11 (d, J= 5.2 Hz, 2 H), 4.65 (t, J=7.4 Hz, 2 H), 3.45 (t, J=7.4 Hz, 2 H).

Los ejemplos 99 a 164 se prepararon análogamente al método descrito para el ejemplo 98.

Ej.	Nombre	LC-MS: m/ e (M+H) ⁺ / R _t [min]
99	2-[2-(Quinolin-2-il)etil]-8-[4-(trifluorometil)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)acetónitrilo	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
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
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

Ej.	Nombre	LC-MS: m/e (M+H) ⁺ / R _t [min]
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	2-[4-Oxo-3-[2-(quinolin-2-il)etil]-3,4-dihidroftalazin-5-il]-1H-pirrol-1-carboxilato de tert-butilo	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-il)etil]ftalazin-1(2H)-ona	438 / 2.11
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-Dimetoxifenil)-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



5

165.1 8-Cloro-2-[2-imidazo[1,2-a]piridin-2-il)etil]ftalazin-1(2H)-ona

10

A una solución de trifenilfosfina (5.81 g, 22.15 mmol) en THF (150 mL), se le agregó DIAD (7.54 mL, 38.8 mmol) a 0 °C. Después de agitar durante 15 min, se le 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 le agregó 8-cloroftalazin-1(2H)-ona del ejemplo 98.3 (1.80 g, 11.07 mmol). La mezcla se agitó durante toda la noche a temperatura ambiente. El análisis por LC-MS indicó conversión completa en el producto. Se le agregó HCl 1 N (pH = 4). La mezcla se extrajo con EtOAc, las capas de EtOAc se descartaron. La capa acuosa se neutralizó con NaHCO₃ acuoso y se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con solución saturada de cloruro de sodio, se secaron en Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron a presión

reducida. El producto del título crudo se recrystalizó de acetato de etilo para dar 3.1 g (rendimiento: 86%) de un sólido beige brillante.

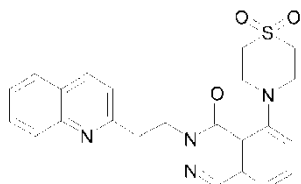
165.2 2-[2-(Imidazo[1,2-a]piridin-2-il)etil]-8-(piridin-3-il)ftalazin-1(2H)-ona

Se cargó un tubo de reacción con 8-cloro-2-(2-imidazo[1,2-a]piridin-2-il)etilftalazin-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 le agregaron ácido piridin-3-ilborónico (30.3 mg, 0.246 mmol) y Na_2CO_3 (39.2 mg, 0.369 mmol). Después, se le agregó tetrakis-(trifenilfosfina)paladio (28.5 mg, 0.025 mmol). La mezcla de reacción se calentó en un microondas Biotage a aproximadamente 130 °C durante alrededor de 30 min. La reacción se monitoreó por TLC (DCM/metanol = 9:1). Una vez completada la reacción, se le agregó EA seguido de HCl 1 N. La mezcla se extrajo dos veces con EtOAc. La capa acuosa se basificó con NaOH 2 N y se extrajo tres veces con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con solución saturada de cloruro de sodio, se secaron en MgSO_4 , se filtraron y se concentraron a presión reducida. El producto crudo se trituró de acetato de etilo para dar el compuesto del título como un sólido blanco (12 mg, 13.26%).
LC-MS: m/e = 368.1 ($\text{M}+\text{H}^+$)

Los compuestos de los ejemplos 166-172 se prepararon análogamente al método descrito en el ejemplo 165.2.

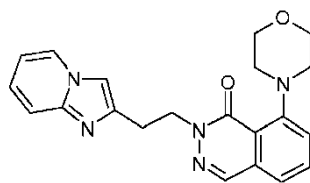
Ej.	Nombre	LC-MS: m/ e ($\text{M}+\text{H}^+$)
166	2-[2-(Imidazo[1,2-a]piridin-2-il)etil]-8-(piridin-4-il)ftalazin-1(2H)-ona	368.1
167	2-[2-(Imidazo[1,2-a]piridin-2-il)etil]-8-(3-metoxipiridin-4-il)ftalazin-1(2H)-ona	398.1
168	2-[2-(Imidazo[1,2-a]piridin-2-il)etil]-8-(pirimidin-5-il)ftalazin-1(2H)-ona	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



Se cargó un vial de reacción para microondas 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), $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (5.45 mg, 5.96 μmol) y BINAP (11.13 mg, 0.018 mmol). Los sólidos se purgaron con argón durante 1 h. Se cargó otro matraz con tolueno (993 μL) y tiomorfolin 1,1-dióxido (48.3 mg, 0.36 mmol), se desgasificó con argón durante 1 h y después se transfirió al vial de reacción para microondas en condiciones inertes. La mezcla de reacción resultante se calentó en microondas a 100 °C durante 20 h. La mezcla de reacción se vertió en agua y se extrajo con DCM. Se eliminaron los sólidos. La capa orgánica se lavó con agua, se secó en MgSO_4 , se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó en una columna de sílice (eluyente: DCM/metanol) y después se recrystalizó de EA para obtener el compuesto del título (87 mg, 67.2%).
LC-MS: m/e = 435.1 ($\text{M}+\text{H}^+$)

Ejemplo 174: 2-[2-(Imidazo[1,2-a]piridin-2-il)etil]-8-(morfolin-4-il)ftalazin-1(2H)-ona



Se cargó un vial de reacción para microondas con la 8-cloro-2-(2-imidazo[1,2-a]piridin-2-il)etilftalazin-1(2H)-ona del ejemplo 165.1 (100 mg, 0.31 mmol), Cs_2CO_3 (201 mg, 0.62 mmol), $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (5.64 mg, 6.16 μmol) y BINAP (11.50 mg, 0.018 mmol). Los sólidos se purgaron con argón durante 1 h. Se cargó otro matraz con tolueno (993 μL) y morfolina (32.2 mg, 0.37 mmol), se desgasificó con argón durante 1 h y después se transfirió al vial de reacción para microondas en condiciones inertes. La mezcla de reacción resultante se calentó en microondas a 100 °C durante 20

h. La mezcla de reacción se vertió en agua y se extrajo con DCM. Se eliminaron los sólidos. La capa orgánica se lavó con agua, se secó en MgSO_4 , se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó en una columna de sílice (eluyente: DCM/metanol) y después se recrystalizó de EA para obtener el compuesto del título (11 mg, 9.52 %).
LC-MS: m/e = 376.1 (M+H)⁺

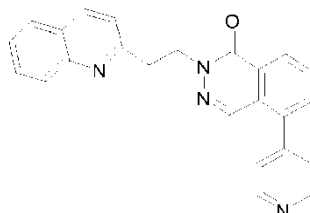
5

Los compuestos de los ejemplos 175 a 191 se prepararon análogamente al método descrito en el ejemplo 174.

Ej.	Nombre	LC-MS: m/ e (M+H) ⁺
175	8-(1,1-Dioxidiotiomorfolin-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-(tetrahydro-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
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	Clorhidrato de 2-[2-(imidazo[1,2-a]piridin-2-il)etil]-8-(piperidin-1-il)ftalazin-1(2H)-ona	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-diazaspiro[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)metilamino)-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)pirrolidina-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-dihidropiridina-1(2H)-carboxilato de tert-butilo	472.2

II.3 preparación de compuestos de fórmula I en los que A es A¹, X¹ es N y X³ es -C(R⁹)=C(R⁸)- siendo R⁹: Y³-Cyc³

10 Ejemplo 192: Clorhidrato de 5-(piridin-4-il)-2-[2-(quinolin-2-il)etil]ftalazin-1(2H)-ona



15 192.1 4-Bromo-3-hidroxi-3H-isobenzofuran-1-ona

A una solución en agitación de *n*-butillitio 1.6 M en hexanos (17.5 mL, 28.1 mmol) se le agregó, a -20 °C bajo argón, 2,2,6,6-tetrametilpiperidina (4.7 mL, 28.1 mmol) en THF anhidro (40 mL). Después de enfriar (-50 °C), se le agregó gota a gota ácido 3-bromobenzoico (2.54 g, 12.8 mmol) en THF anhidro (10 mL) y la mezcla se agitó durante 1 h. Después la mezcla se trató con un exceso de DMF (3.7 g, 50.4 mmol). Se permitió que la solución resultante alcanzara la temperatura ambiente, después de lo cual se le agregó agua. La capa acuosa se lavó con éter dietílico

20

y después se acidificó con HCl 4 M. La mezcla se diluyó con éter dietílico y la capa orgánica se separó y se secó con MgSO_4 . El residuo se purificó por cristalización utilizando EtOAc/PE para dar el producto del título crudo (1.18 g, rendimiento: 41 %).

LC-MS: $m/e = 229$ ($\text{M}+\text{H}$)⁺; $R_t=1.47$ min.

5

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 densa resultante se calentó hasta 90 °C. A aproximadamente 80 °C, se obtuvo una solución homogénea. Se le agregó gota a gota monohidrato de hidrazina (64%, 0.66 mL, 13.2 mmol) (exotérmica), manteniendo la temperatura interna entre 90 °C y 93 °C durante aproximadamente 4 h. La suspensión resultante se continuó agitando a 90 °C mientras se monitoreaba la conversión del material de partida por LC (<1%). Se le agregó agua (10 mL) precalentada a 80 °C, manteniendo la mezcla a 80-90 °C seguido de enfriamiento hasta 20 °C en un tiempo de aproximadamente 2 h. En este punto, la suspensión resultante se transfirió a un filtro. La torta de filtración se enjuagó con agua (10 mL $\times$ 3). El producto húmedo se secó al aire durante toda la noche para obtener el producto del título (570 mg, rendimiento: 58 %).

10

15

LC-MS: $m/e = 227$ ($\text{M}+\text{H}$)⁺; $R_t=1.65$ min, ^1H 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).

20

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 le agregaron gota a gota 5-bromo-2H-ftalazin-1-ona (300 mg, 1.33 mmol) y después 2-quinolin-2-il-etanol del ejemplo a1 (254 mg, 1.46 mmol) a 15 °C bajo nitrógeno. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante toda 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 una solución de NaHCO_3 , se secó en Na_2SO_4 , se filtró y se concentró. El producto crudo se recristalizó de EA y se secó para dar el compuesto del título como un sólido beige brillante (300 mg, 59.2% de rendimiento).

25

30

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

Se cargó un tubo de reacción 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 le agregaron ácido piridin-4-ilborónico (22.63 mg, 0.184 mmol) y solución de Na_2CO_3 2 M (39.2 mg, 0.369 mmol). Después, se le agregó tetrakis-(trifenilfosfina)paladio (21.27 mg, 0.018 mmol). La mezcla de reacción se calentó en un microondas Biotage a aproximadamente 130 °C durante alrededor de 30 min. La reacción se monitoreó por TLC (DCM/metanol = 9:1). Una vez completada la reacción, se le agregó EA seguido de HCl 1 N. La mezcla se extrajo dos veces con EtOAc. La capa orgánica se basificó con NaHCO_3 y se extrajo con solución saturada de cloruro de sodio. Las capas orgánicas se secaron en MgSO_4 , se filtraron y se concentraron a presión reducida. El producto crudo se disolvió en isopropanol. Se le agregó isopropanol que contenía HCl. El precipitado se aspiró y se recristalizó de isopropanol caliente para dar un sólido gris brillante (55 mg, 72.0%).

35

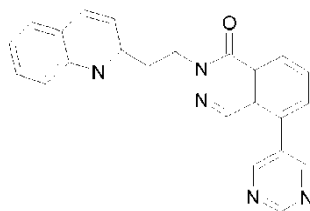
40

LC-MS: $m/e = 379.1$ ($\text{M}+\text{H}$)⁺

Ejemplo 193: Clorhidrato de 5-(pirimidin-5-il)-2-[2-(quinolin-2-il)etil]ftalazin-1(2H)-ona

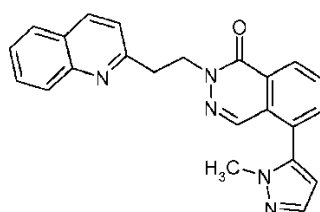
45

El compuesto del título se preparó análogamente al método descrito en el ejemplo 192. LC-MS: $m/e = 380.1$ ($\text{M}+\text{H}$)⁺



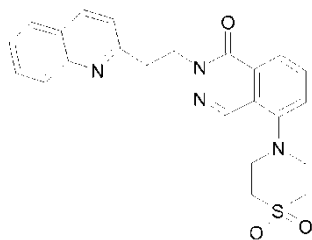
50

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 análogamente al método descrito en el ejemplo 192. LC-MS: *m/e* = 382.2 (M+H)⁺

Ejemplo 195: 5-(1,1-Dioxidiotiomorfolin-4-il)-2-[2-(quinolin-2-il)etil]ftalazin-1(2H)-ona

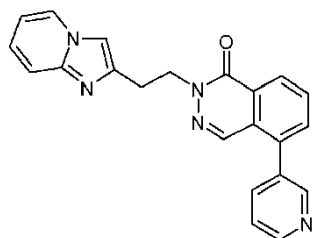


5

El compuesto del título se preparó análogamente al método descrito en el ejemplo 173 pero utilizando 5-bromo-2-[2-(quinolin-2-il)etil]ftalazin-1(2H)-ona en vez de 8-cloro-2-[2-(quinolin-2-il)etil]ftalazin-1(2H)-ona. LC-MS: *m/e* = 435.1 (M+H)⁺.

10

Ejemplo 196: 2-[2-(Imidazo[1,2-a]piridin-2-il)etil]-5-(piridin-3-il)ftalazin-1(2H)-ona



15 196.1 5-Bromo-2-[2-(imidazo[1,2-a]piridin-2-il)etil]ftalazin-1(2H)-ona

El compuesto del título se preparó análogamente al método descrito en el ejemplo 192.3 pero utilizando 2-(imidazo[1,2-a]piridin-2-il)etanol del ejemplo a4. Rendimiento: 84%.

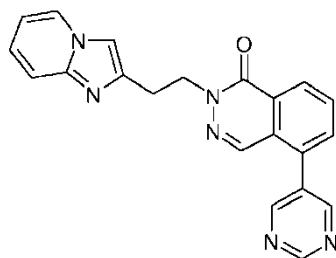
20 196.2 2-[2-(Imidazo[1,2-a]piridin-2-il)etil]-5-(piridin-3-il)ftalazin-1(2H)-ona

El compuesto del título se preparó análogamente al método descrito en el ejemplo 192.4 pero utilizando 5-bromo-2-[2-(imidazo[1,2-a]piridin-2-il)etil]ftalazin-1(2H)-ona.

LC-MS: *m/e* = 368.1 (M+H)⁺

25

Ejemplo 197: 2-[2-(Imidazo[1,2-a]piridin-2-il)etil]-5-(pirimidin-5-il)ftalazin-1(2H)-ona

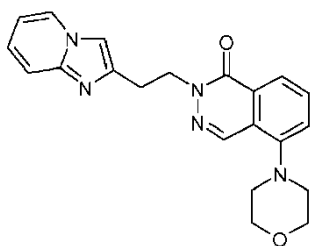


30 El compuesto del título se preparó análogamente al método descrito en el ejemplo 196 pero utilizando 5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)pirimidina. Rendimiento: 73.9%.

LC-MS: *m/e* = 368.8 (M+H)⁺

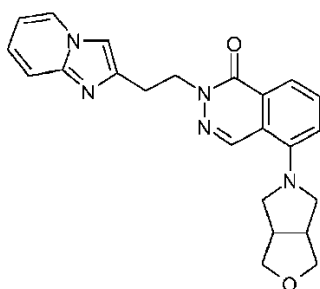
Ejemplo 198: Clorhidrato de 2-[2-(imidazo[1,2-a]piridin-2-il)etil]-5-(morfolin-4-il)ftalazin-1(2H)-ona

35



El compuesto del título se preparó análogamente al método descrito en el ejemplo 174 pero utilizando 5-bromo-2-[2-(imidazo[1,2-a]piridin-2-il)etil]ftalazin-1(2H)-ona del ejemplo 196.1 en vez de 8-cloro-2-(2-imidazo[1,2-a]piridin-2-il)etil]ftalazin-1(2H)-ona. Rendimiento: 2.1%. LC-MS: $m/e = 376.2$ ($M+H$)⁺

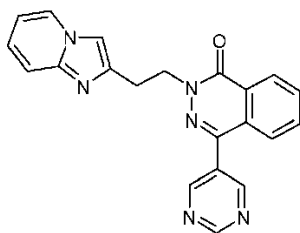
Ejemplo 199: Clorhidrato de 2-[2-(imidazo[1,2-a]piridin-2-il)etil]-5-(tetrahidro-1H-furo[3,4-c]pirrol-5(3H)-il)ftalazin-1(2H)-ona



El compuesto del título se preparó análogamente al método descrito en el ejemplo 176 pero utilizando 5-bromo-2-[2-(imidazo[1,2-a]piridin-2-il)etil]ftalazin-1(2H)-ona del ejemplo 196.1 en vez 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 fórmula I en los que A es A¹, X¹ es N, X² es C-R⁷ siendo R⁷: Y²-Cyc² y X³ es -C(R⁹)=C(R⁸)-

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

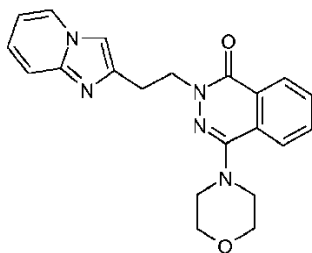
A una solución de trifenilfosfina (1165 mg, 4.44 mmol) en THF (60 mL), se le agregó DIAD (1.5 mL, 7.78 mmol) a 0 °C bajo nitrógeno. Después de agitar durante 30 min, se le agregó 4-bromoftalazin-1(2H)-ona (0.5 g, 2.22 mmol). Después de una agitación adicional, se le agregó 2-(2-imidazo[1,2-a]piridin-2-etanol del ejemplo a4 (396 mg, 2.44 mmol). La mezcla se agitó durante 12 h a temperatura ambiente. El análisis por LC-MS indicó conversión completa en el producto. Se le agregaron EA y agua. La fase orgánica se lavó con HCl 1 N. Las capas de EtOAc se descartaron. La capa acuosa se neutralizó con NaHCO₃ acuoso y se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con solución saturada de cloruro de sodio, se secaron en MgSO₄, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El producto del título crudo se recrystalizó de éter diisopropílico/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 análogamente al método descrito en el ejemplo 168 pero utilizando 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

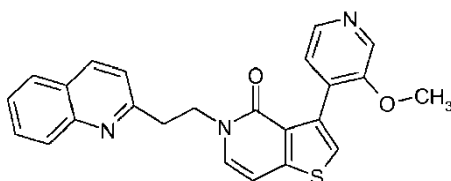
El compuesto del título se preparó análogamente al método descrito en el ejemplo 198 pero utilizando 4-bromo-2-[2-(imidazo[1,2-a]piridin-2-il)etil]ftalazin-1(2H)-ona. Rendimiento: 48.2%. LC-MS: *m/e* = 376.2 (M+H)⁺



5

II.5 Preparación de compuestos de fórmula I en los que A es A¹, X¹ es CH, R¹ es Y¹-Cyc¹ y X³ es S

Ejemplo 202: 3-(3-Metoxipiridin-4-il)-5-[2-(quinolin-2-il)etil]tieno[3,2-c]piridin-4(5H)-ona



10

202.1 Ácido (E)-3-(4-bromotiofen-2-il)acrílico

Se agregó piperidina (1.036 mL, 10.47 mmol) a una mezcla de 4-bromotiofeno-2-carbaldehído (20 g, 105 mmol) y ácido malónico (13.07 g, 126 mmol) a 80 °C en atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se agitó durante 2 h a 100 °C. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y se extrajo con EA/agua. La fase orgánica se lavó con NaOH 2 N. La fase acuosa se acidificó y se formó un precipitado. El sólido se agitó en una mezcla de DCM y éter diisopropílico (1:1). El sólido se aspiró y se secó a presión reducida para dar un sólido beige brillante (12.3 g, 50.4%).

15

20

202.2 (E)-3-(4-Bromotiofen-2-il)acrilolil azida

A una solución de ácido (E)-3-(4-bromotiofen-2-il)acrílico (9.30 g, 39.9 mmol) en acetona (100 mL), se le agregó trietilamina (4.24 g, 41.9 mmol) en atmósfera de nitrógeno. A 0 °C, se le agregó lentamente cloroformiato de isobutilo (5.72 g, 41.9 mmol) y después, la mezcla se agitó durante 1 h. Se le agregaron lentamente 4.67 g (71.8 mmol) de azida de sodio disueltos en 10 mL de agua a 0 °C, la mezcla se agitó a 0 °C por otra hora y después se le permitió que alcanzara la temperatura ambiente durante toda la noche. La mezcla de reacción se extrajo con EA/agua. La fase orgánica se lavó con solución acuosa de NaHCO₃ y después con solución saturada de cloruro de sodio. La fase orgánica se secó en MgSO₄, se concentró hasta sequedad y el residuo se purificó por trituración con éter diisopropílico para producir un sólido beige brillante (9.00 g, 34.9 mmol). Rendimiento: 87%.

25

30

202.3 3-Bromotieno[3,2-c]piridin-4(5H)-ona

Se calentaron 100 mL de difenil éter hasta 210 °C y después se les agregó bajo nitrógeno una solución de (E)-3-(4-bromotiofen-2-il)acrilolil azida (9.95 g, 38.6 mmol) en 50 mL de difenil éter. La mezcla de reacción se mantuvo a esta temperatura durante 15 min. Luego de enfriar hasta temperatura ambiente, la mezcla de reacción se diluyó con 100 mL de ciclohexano. El precipitado se aspiró y se secó al vacío para dar 6.6 g (rendimiento: 74.4%) del compuesto del título como un sólido marrón.

35

40

202.4 3-Bromo-5-[2-(quinolin-2-il)etil]tieno[3,2-c]piridin-4(5H)-ona

El compuesto del título se preparó análogamente al método descrito en el ejemplo 192.3 pero utilizando 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%). Empleando un sistema de cromatografía Companion® (fase normal, eluyente ciclohexano/acetato de etilo), el compuesto del título se obtuvo como un sólido beige brillante.

45

202.5 3-(3-Metoxipiridin-4-il)-5-[2-(quinolin-2-il)etil]tieno[3,2-c]piridin-4(5H)-ona

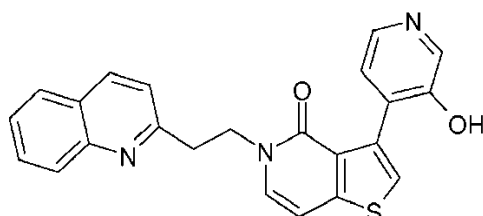
Se cargó un tubo de reacción con una solución de 3-bromo-5-[2-(quinolin-2-il)etil]tieno[3,2-c]piridin-4(5H)-ona (100 mg, 0.260 mmol) en 1.5 mL de etanol y 1.5 mL de tolueno bajo argón. A esta suspensión, se le agregaron ácido 3-metoxipiridin-4-ilborónico (39.7 mg, 0.260 mmol) y una solución de Na₂CO₃ 2 M (41.3 mg, 0.389 mmol). Después, se le agregó tetrakis-(trifenilfosfina)paladio (30.0 mg, 0.026 mmol). La mezcla de reacción se calentó en un microondas

50

Biotage a aproximadamente 130 °C durante alrededor de 30 min. La reacción se monitoreó por TLC (DCM/metanol = 9:1). Una vez completada la reacción, se le agregó EA seguido de HCl 1 N. La mezcla se extrajo dos veces con EtOAc. La capa orgánica se basificó con NaHCO₃ y se extrajo con solución saturada de cloruro de sodio. Las capas orgánicas se secaron en MgSO₄, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El producto crudo se disolvió en isopropanol. Se le agregó isopropanol que contenía HCl. El precipitado se aspiró y se recrystalizó de 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



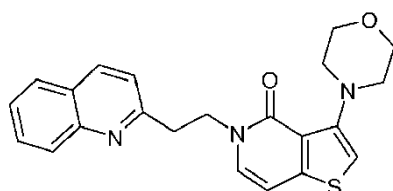
A 3-(3-metoxipiridin-4-il)-5-[2-(quinolin-2-il)etil]tieno[3,2-c]piridin-4(5H)-ona (50.0 mg, 0.121 mmol) en DCM (20 mL) se le agregó BBr₃ 1 M en DCM (0.363 mmol, 91 mg). La mezcla de reacción se agitó durante 2 h bajo nitrógeno. La mezcla de reacción se vertió en agua y se basificó con NaOH 1 N, se extrajo con DCM y se secó. La fase orgánica se concentró hasta sequedad y el residuo se purificó por cromatografía en columna (fase normal) de sílice utilizando 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 análogamente al método descrito antes.

Ej.	Nombre	LC-MS: <i>m/e</i> (M+H) ⁺
204	Clorhidrato de 3-(1-metil-1H-pirazol-5-il)-5-[2-(quinolin-2-il)etil]tieno[3,2-c]piridin-4(5H)-ona	387.1
205	Clorhidrato de 3-(piridin-4-il)-5-[2-(quinolin-2-il)etil]tieno[3,2-d]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-d]piridin-4(5H)-ona



211.1 3-Morfolinotieno[3,2-c]piridin-4(5H)-ona

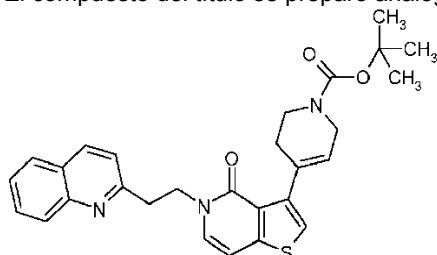
Se agitaron en un microondas 3-bromotieno[3,2-c]piridin-4(5H)-ona del ejemplo 202.3 (411 mg, 1.786 mmol) y morfina 81501 mg, 17.23 mmol) durante 3 h a 220 °C. La mezcla se vertió en agua y se extrajo con DCM. La fase orgánica se concentró y el residuo se recrystalizó de EA para dar 180 mg (rendimiento: 42.6%) del compuesto del título.

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

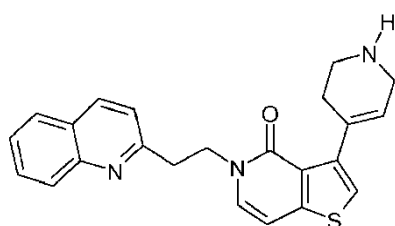
El compuesto del título se preparó análogamente al método descrito en el ejemplo 1.6 pero utilizando THF como solvente. Rendimiento: 20.5%. LC-MS: *m/e* = 392.1 (M+H)⁺

Ejemplo 212: 4-(4-Oxo-5-(2-quinolin-2-il)etil)-4,5-dihidrotieno[3,2-c]piridin-3-il)-5,6-dihidropiridina-1(2H)carboxilato de tert-butilo

El compuesto del título se preparó análogamente al método descrito en el ejemplo 202.5.



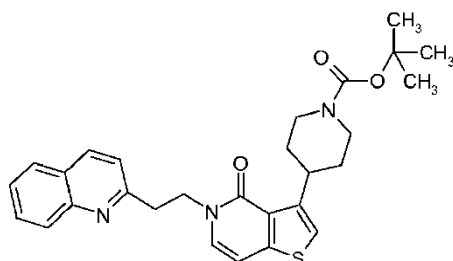
Ejemplo 213: Clorhidrato de 5-(2-(quinolin-2-il)etil)-3-(1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)tieno[3,2-c]piridin-4(5H)-ona



4-(4-Oxo-5-(2-quinolin-2-il)etil)-4,5-dihidrotieno[3,2-c]piridin-3-il)-5,6-dihidropiridina-1(2H)-carboxilato de tert-butilo del ejemplo 212 (120 mg, 0.246 mmol) en 1 mL de isopropanol que contenía HCl se agitó bajo nitrógeno durante 12 h a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se extrajo con DCM, la fase acuosa se basificó con NaOH 1 N y se extrajo con DCM. La fase orgánica se secó, se concentró y el residuo se recrystalizó de HCl-isopropanol para dar el compuesto del título como la sal de clorhidrato como un sólido amarillo (90 mg, 86%).

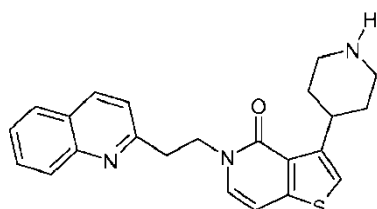
LC-MS: $m/e = 388.1$ ($M+H$)⁺

Ejemplo 214: 4-(4-Oxo-5-(2-quinolin-2-il)etil)-4,5-dihidrotieno[3,2-c]piridin-3-il)-piperidina-1 carboxilato de tert-butilo



El compuesto del título se preparó análogamente 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-d]piridin-4(5H)-ona



Ruta a)

Se hidrogenó bajo nitrógeno, 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 de 2,2,2-trifluoroacetato un sólido beige brillante (4.1 mg, 4.32%).

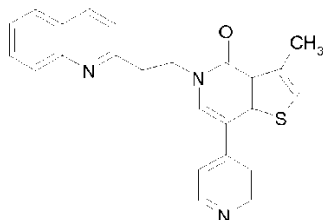
LC-MS: $m/e = 390.2$ ($M+H$)⁺

Ruta b)

El compuesto del título se preparó análogamente al método descrito en el ejemplo 213 partiendo de 4-(4-oxo-5-(2-quinolin-2-il)etil)-4,5-dihidrotieno[3,2-c]piridin-3-il)-piperidina-1-carboxilato de tert-butilo del ejemplo 214.
LC-MS: *m/e* = 390.2 (M+H)⁺

5 11.6 Preparación de compuestos de fórmula I en los que A es A¹, X¹ es CH, R⁷ es Y²-Cyc² y X³ es S

Ejemplo 216: 3-Metil-7-(piridin-4-il)-5-(2-(quinolin-2-il)etil)tieno[3,2-c]piridin-4(5H)-ona



10

216.1 7-Yodo-3-metil-5-(2-(quinolin-2-il)etil)tieno[3,2-c]piridin-4(5H)-ona

A una mezcla de trifenilfosfina (901 mg, 3.44 mmol) y DIAD (1.2 mL, 6.01 mmol) en THF (10 mL), se le agregó 7-yodo-3-metil-tieno[3,2-c]piridin-4(5H)-ona (500 mg, 1.72 mmol) seguido de la adición de 2-(quinolin-2-il)etanol del ejemplo a1 (327 mg, 1.89 mmol) a 15 °C bajo nitrógeno. La mezcla se agitó durante toda la noche a temperatura ambiente. La mezcla se extrajo con EtOAc/H₂O, las capas de EtOAc se lavaron con HCl 1 N y después se descargaron. La capa acuosa se neutralizó con NaHCO₃ acuoso y se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con solución saturada de cloruro de sodio, se secaron en MgSO₄, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El producto del título crudo se recrystalizó de acetato de etilo para dar el compuesto del título como un sólido beige brillante (rendimiento: 14.35%). LC-MS: *m/e* = 447.0 (M+H)⁺; R_t: 2.11 min.

20

216.2 3-Metil-7-(piridin-4-il)-5-(2-(quinolin-2-il)etil)tieno[3,2-c]piridin-4(5H)-ona

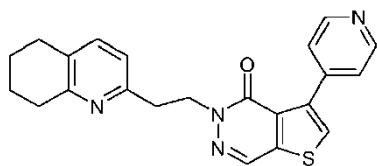
El compuesto del título se preparó análogamente al método descrito en el ejemplo 165.2 pero utilizando 7-yodo-3-metil-5-(2-(quinolin-2-il)etil)tieno[3,2-c]piridin-4(5H)-ona (0.22 mmol) y ácido piridin-4-ilborónico (0.22 mmol). El compuesto del título se obtuvo como un sólido blanco (rendimiento: 22.9%).
LC-MS: *m/e* = 398.1 (M+H)⁺

25

11.7 Preparación de compuestos de fórmula I en los que A es A¹, X¹ es N, R¹ es Y¹-Cyc¹

30

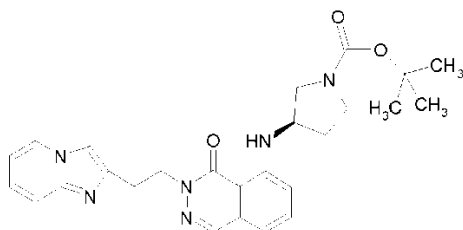
Ejemplo 217: Clorhidrato de 3-(piridin-4-il)-5-[2-(5,6,7,8-tetrahydroquinolin-2-il)etil]tieno[2,3-d]piridazin-4(5H)-ona



El compuesto del título se preparó análogamente al método descrito en el ejemplo 1.6 pero partiendo de 3-(piridin-4-il)tieno[2,3-d]piridazin-4(5H)-ona (obtenible por el 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 describió antes) y 2-(5,6,7,8-tetrahydroquinolin-2-il)etanol del ejemplo a6). El compuesto del título se obtuvo como un sólido blanco.
LC-MS: *m/e* = 389.1 (M+H)⁺

40

Ejemplo 218: (R) 3-(3-(2-(imidazo[1,2-a]piridin-2-il)etil)-4-oxo-3,4-dihidroftalazin-5-ilamino)pirrolidina-1-carboxilato de tert-butilo

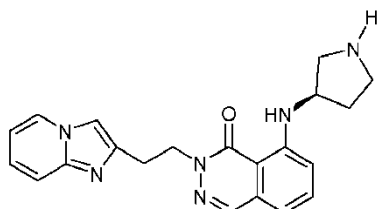


45

Se cargó un tubo de reacción 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 μ l de tolueno. La mezcla se agitó durante 1 h bajo argón. A esta mezcla, se le agregó (R 3-aminopirrolidina-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 completada la reacción, la mezcla de reacción se extrajo con agua y DCM. Las capas orgánicas se lavaron con agua, se secaron en $MgSO_4$, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El producto crudo se purificó por cromatografía en columna usando un sistema de fase normal Companion® (4 g de oro, gradiente de elución: DCM a 10% de metanol). Rendimiento: 24.73%. LC-MS: m/e = 475.2 (M+H)⁺.

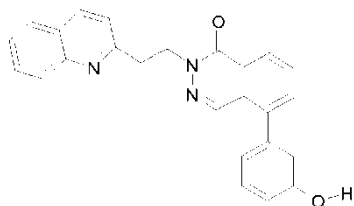
Ejemplo 219: Diclorhidrato de 2-[2-(imidazo[1,2-a]piridin-2-il)etil]-8-[(3R)-pirrolidin-3-ilamino]ftalazin-1(2H)-ona



Una solución de (R) 3-(3-(2-(imidazo[1,2-a]piridin-2-il)etil)-4-oxo-3,4-dihidroftalazin-5-ilamino)pirrolidina-1-carboxilato de tert-butilo del ejemplo 218 (52 mg, 0.110 mmol) en 20 mL de DCM se mezcló con 1 mL de isopropanol que contenía HCl y la mezcla de reacción se agitó bajo nitrógeno durante 12 h a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se mezcló con éter isopropílico y el sobrenadante se descargó. Después, el residuo se disolvió en isopropanol y se le agregó éter diisopropílico. El sobrenadante se descargó. El precipitado se secó para dar 24 mg de una sal amarilla como una espuma sólida. LC-MS: m/e = 357.2 (M+H)⁺

11.8 Preparación de compuestos de fórmula I en los que A es A¹, X¹ es N, X³ es -C(R⁹)=C(R⁸)- siendo R⁹: Y³-Cyc³

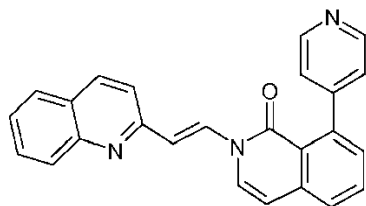
Ejemplo 220: 5-(3-Hidroxifenil)-2-[2-(quinolin-2-il)etil]ftalazin-1(2H)-ona



El compuesto del título se preparó análogamente al método descrito en el ejemplo 192.

11.9 Preparación de compuestos de fórmula I en los que A es A³, X¹ es CH y R¹ es Y¹-Cyc¹

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

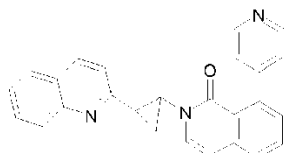
Se cargó un tubo de reacción con 8-bromoisoquinolin-1(2H)-ona (1 g, 4.46 mmol) y una mezcla de 3 mL de etanol y 3 mL de tolueno bajo argón. A esto, se le agregó una solución acuosa de bicarbonato de sodio (2 M, 710 mg, 3.35 mL, 6.69 mmol) y después ácido piridin-4-ilbórico (549 mg, 4.46 mmol). Después, se le agregó tetrakis-(trifenilfosfina)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 por TLC (DCM/metanol = 9:1). Una vez completada la reacción, la mezcla de reacción se mezcló con agua y diclorometano. El sólido se aspiró. La fase orgánica se lavó con una solución acuosa de $NaHCO_3$ y solución saturada de cloruro de sodio, se secó ($MgSO_4$) y se evaporó. El residuo se tomó con EA y el precipitado se aspiró. El producto crudo se purificó por cromatografía (Campanion fase normal, gradiente de elución, utilizando 3-10% de DCM en metanol) para obtener 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 disolvieron 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. Después se le agregaron agua y EA. La fase orgánica se lavó con agua y solución saturada de cloruro de sodio, se secó (MgSO₄) y se concentró. El producto crudo se purificó por cromatografía (CombiFlash, fase normal, gradiente de elución, utilizando 3-5% de DCM en metanol) para obtener el compuesto del título como un sólido amarillo (27 mg, 40.0%). LCMS: 376.1; R_t = 1.497.

II.10 Preparación de compuestos de fórmula I en los que A es A⁴, X¹ es CH y R¹ es Y¹-Cyc¹

Ejemplo 222: anti (rac) 8-(Piridin-4-il)-2-(2-(quinolin-2-il)ciclopropil)isoquinolin-1(2H)-ona



Se disolvieron 8-(piridin-4-il)isoquinolin-1(2H)-ona (200 mg, 0.900 mmol) y sin-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. Después se agregaron una solución acuosa de cloruro de sodio y DCM. Se separaron las fases. La fase orgánica se lavó con solución saturada de cloruro de sodio, se secó (MgSO₄) y se evaporó. El producto crudo se tomó en una pequeña cantidad de EA. El precipitado formado se aspiró para producir anti (rac) 8-(piridin-4-il)-2-(2-(quinolin-2-il)ciclopropil)isoquinolin-1(2H)-ona como un sólido beige brillante (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

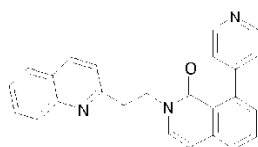
230 mg (0.591 mmol) de anti (rac) 8-(piridin-4-il)-2-(2-(quinolin-2-il)ciclopropil)isoquinolin-1(2H)-ona disueltos en 60 µl de ácido trifluoroacético se separaron por cromatografía (cromatografía quiral, Chiralpack AD-H, n-heptano/EtOH) para dar 76 mg (33.0%) del compuesto 222a con rotación positiva y 62 mg (27%) del 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 brillante.

II. 11 Preparación de compuestos de fórmula I en los que A es A¹, X¹ es CH y R¹ es Y¹-Cyc¹

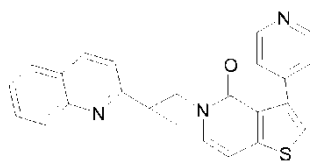
Ejemplo 223: 8-(Piridin-4-il)-2-[2-(quinolin-2-il)etil]isoquinolin-1(2H)-ona



Se cargó un matraz con 8-(piridin-4-il)isoquinolin-1(2H)-ona (0.113 mmol, 50 mg) en NH₃/etanol (2 mol/L) (15 mL, 30.0 mmol). Después, se agregó níquel Raney en agua (5 gotas). A temperatura ambiente, se encendió el flujo de hidrógeno. La reacción de hidrogenación se detuvo después de 4 días. Bajo nitrógeno, la mezcla de reacción se filtró en Celite y se evaporó para producir 52 mg (80% de rendimiento) del producto del título crudo como un aceite amarillo. El producto crudo se purificó por cromatografía Combi-flash (gradiente de elución utilizando metanol/DCM hasta una concentración de 10%). LC-MS: 378.2.

II.12 Preparación de compuestos de fórmula I en los que A es A⁴, X¹ es CH y R¹ es Y¹-Cyc¹

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

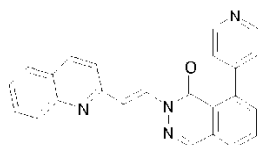
Se suspendió 3-bromotieno[3,2-c]piridin-4(5H)-ona (1000 mg, 4.35 mmol) del ejemplo 202.3 en 2 mL de tolueno y 2 mL de etanol bajo argón. Después, se le agregó una solución acuosa de carbonato de sodio (691 mg, 6.52 mmol, 2 M). A la suspensión se le agregaron ácido piridin-4-borónico (534 mg, 4.35 mmol) y después tetrakis(trifenilfosfina)paladio (0) (502 mg, 0.435 mmol). La mezcla de reacción se calentó en un microondas Biotage a 130 °C durante 30 min. Se le agregaron agua y EA. El precipitado formado se recogió para dar 480 mg del compuesto del título. El 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 lavaron con HCl, se secaron (MgSO₄) y se evaporaron para dar otros 43 mg del compuesto del título. Rendimiento total: 523 mg (52.4%). LC-MS: 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 análogamente al método descrito en el ejemplo 222. Rendimiento: 57.7%, LC-MS: 396.1.

II. 13 Preparación de compuestos de fórmula I en los que A es A³, X¹ es N y R¹ es Y¹-Cyc¹

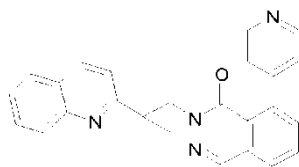
Ejemplo 225: (E)-8-(Piridin-4-il)-2-(2-(quinolin-2-il-vinil)-2H-ftalazin-1-ona



El compuesto del título se preparó según el procedimiento general descrito antes pero partiendo de 8-piridin-4-il-2H-ftalazin-1-ona. Rendimiento: 5%. LC-MS: 377.1

II.14 Preparación de compuestos de fórmula I en los que A es A⁴, X¹ es N y R¹ es Y¹-Cyc¹

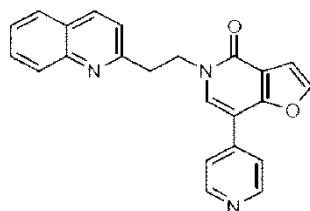
Ejemplo 226: anti (rac) 2,2,2-Trifluoroacetato de 8-(piridin-4-il)-2-(2-(quinolin-2-il-ciclopropil)-2H-ftalazin-1-ona



Bajo argón, se cargó un matraz con (E)-8-(piridin-4-il)-2-(2-(quinolin-2-il)vinil)ftalazin-1(2H)-ona (85 mg, 0.226 mmol) en dicloroetano, extra seco, (2,823 mL) a 0 °C. Después se le agregó dietilcinc (1mol/L en hexano) (1.129 mL, 1.129 mmol) en el transcurso de 5 min a una temperatura entre -3 y 0 °C. La mezcla de reacción se agitó durante 10 min a 0 °C. Se agregó diyodometano (0.182 mL, 2.258 mmol) a 0 °C en el transcurso de 2 min. Se permitió que la mezcla de reacción alcanzara la temperatura ambiente y se agitó toda la noche a temperatura ambiente. Después, se le agregó otra porción de dietilcinc (1mol/L en hexano) (1.129 mL, 1.129 mmol) a 0 °C seguido de otra porción de diyodometano (0.182 mL, 2.259 mmol) y se permitió que la mezcla de reacción alcanzara la temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó durante otros 3 días a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se vertió en solución acuosa helada de NaHCO₃ (5%). La mezcla de reacción se extrajo con DCM (3 veces). La fase orgánica se lavó con solución acuosa saturada de cloruro de sodio y agua, se secó en sulfato de sodio y se evaporó. La purificación por HPLC preparativa produjo 7.1 mg (6.23% de rendimiento) del compuesto del título. LC-MS: 391.1.

II. 15 Preparación de compuestos de fórmula I en los que A es A¹, X¹ es CH, R⁷ es Y²-Cyc² y X³ 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) gota a gota a PPh_3 (753 mg, 2.80 mmol) en 20 mL de THF. La mezcla se agitó durante 30 min. Después se le agregó 7-bromofuro[3,2-c]piridin-4(5H)-ona (300 mg, 1.402 mmol) seguido de la adición de 2-(quinolin-2-il)etanol (243 mg, 1.402 mmol). La mezcla de reacción se agitó toda la noche a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se extrajo con agua/acetato de etilo. La fase orgánica se extrajo con HCl 1 N. La fase acuosa ácida se basificó con NaOH 1 N y se extrajo con DCM. La fase orgánica se extrajo con agua, se secó en MgSO_4 , se filtró, se concentró y se purificó por cromatografía para dar el compuesto del título como un sólido blanco (119 mg, 23%).

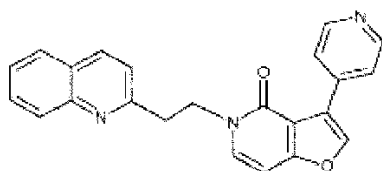
227.2 7-(Piridin-4-il)-5-[2-(quinolin-2-il)etil]furo[3,2-c]piridin-4(5H)-ona

El compuesto del título se preparó análogamente al método descrito en el ejemplo 165.2 pero utilizando 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). El compuesto del título se obtuvo como un sólido amarillento (rendimiento: 22 mg, 35.8.9%).

LC-MS: $m/e = 368.1$ ($\text{M}+\text{H}^+$)

II.16 Preparación de compuestos de fórmula I en los que A es A^1 , X^1 es CH, R^1 es $\text{Y}^1\text{-Cyc}^1$ y X^3 es O

Ejemplo 228: Clorhidrato de 3-(piridin-4-il)-5-(2-(quinolin-2-il)etil)furo[3,2-d]piridin-4(5H)-ona



228.1 Cloruro de (E)-3-(4-bromofuran-2-il)acrililoilo

A una solución de ácido (E)-3-(4-bromofuran-2-il)acrílico (3.8 g, 17.51 mmol) en 35 mL de trifluorometano se le agregó una solución de 2.6 mL de cloruro de tionilo en 200 μL de DMF. La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 1 h y después de enfriar hasta temperatura ambiente se concentró para dar 4 g (97% de rendimiento) del compuesto del título como un aceite marrón claro.

228.2 (E)-3-(4-Bromofuran-2-il)acrililoil azida

Una solución de cloruro de (E)-3-(4-bromofuran-2-il)acrililoilo (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 horas a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se mezcló con acetato de etilo y agua. Las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (dos veces). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con solución saturada de cloruro de sodio, se filtraron, se secaron y se concentraron para dar 4 g del compuesto del título (rendimiento: 97%).

228.3 3-Bromofuro[3,2-c]piridin-4(5H)-ona

Una solución de (E)-3-(4-bromofuran-2-il)acrililoil azida (4 g, 16.53 mmol) en 20 mL de difenil éter se agregó lentamente a 80 mL de difenil éter a 230 °C. La mezcla se agitó durante otros 15 min. La mezcla de reacción se dejó enfriar hasta temperatura ambiente. Se le agregaron 100 mL de ciclohexano y la mezcla de reacción se agitó durante toda la noche. Se formó un precipitado, se separó por filtración y se suspendió en 50 mL de ciclohexano. La mezcla se agitó durante 1 h a temperatura ambiente. El precipitado se separó por filtración para dar 2.76 g (78%) del compuesto del título como un sólido amarronado.

LC-MS: m/e 215.9 ($\text{M}+\text{H}^+$)

228.4 3-(Piridin-4-il)furo[3,2-c]piridin-4(5H)-ona

Se cargó un tubo de reacción 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 le agregaron ácido piridin-4-ilborónico (574 mg, 4.67 mmol) y una solución de Na_2CO_3 2 M (743 mg, 7.01 mmol) seguido de la adición de tetrakis(trifenilfosfina)paladio (540 mg, 0.467 mmol). La mezcla de reacción se calentó en un microondas Cem a aproximadamente 130 °C durante alrededor de 30 min. Una vez completada la reacción, se le agregó EA seguido de la adición de 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 solución saturada de cloruro de sodio, se secaron en MgSO_4 , se filtraron y se concentraron a presión reducida. El producto crudo se purificó por cromatografía para dar el compuesto del título como un sólido amarillo oscuro (430 mg, 43.4%).

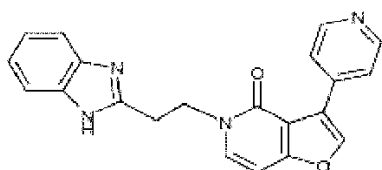
228.5 3-(Piridin-4-il)-5-(2-(quinolin-2-il)etil)furo[3,2-c]piridin-4(5H)-ona

A una solución de trifenilfosfina (247 mg, 0.942 mmol) en THF (10 mL), se le agregó DIAD (0.321 mL, 1.65 mmol). La mezcla se enfrió hasta 15 °C. Se le 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. Después de agitar toda la noche a temperatura ambiente, se le agregaron EA y HCl 2 M. Las fases se separaron y se extrajeron con EA. La fase orgánica se lavó con agua. La fase acuosa ácida se basificó con NaOH 2 M y se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con solución saturada de cloruro de sodio, se secaron en MgSO₄, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía para dar 69 mg del compuesto del título (36.3%) como la sal de clorhidrato como un sólido amarillo oscuro.

LC-MS: m/e 368.1 (M+H)⁺

Los compuestos de los ejemplos 229 a 231 se prepararon análogamente al método descrito en el ejemplo 228.

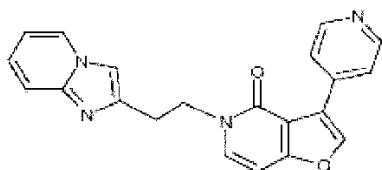
Ejemplo 229: Clorhidrato de 5-(2-(1H-benzo[d]imidazol-2-il)etil)-3-(piridin-4-il)furo[3,2-c]piridin-4(5H)-ona



El compuesto del título se obtuvo como un sólido gris (rendimiento: 3.46%).

LC-MS: m/e 357.1 (M+H)⁺

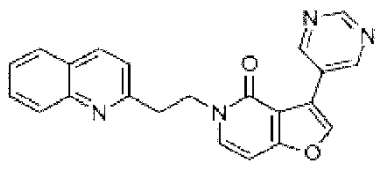
Ejemplo 230: Clorhidrato de 5-(2-(imidazo[1,2-a]piridin-2-il)etil)-3-(piridin-4-il)furo[3,2-c]piridin-4(5H)-ona



El compuesto del título se obtuvo 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

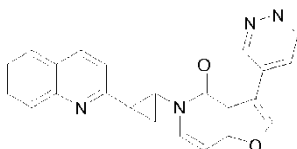


El compuesto del título se obtuvo como un sólido amarillo brillante (rendimiento: 28.1.3%)

LC-MS: m/e 369.1 (M+H)⁺

II.17 Preparación de compuestos de fórmula I en los que A es A⁴, X¹ es CH, R¹ es Y¹-Cyc¹ y X³ 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

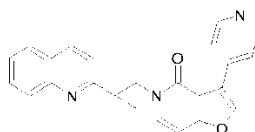
Un tubo de reacción para microondas se cargó con 3-bromofuro[3,2-c]piridin-4(5H)-ona (300 mg, 1.402 mmol) del ejemplo 228.3, sin 2-(2-bromociclopropil)quinolina (348 mg, 1.402 mmol) del ejemplo c1), carbonato de cesio (913 mg, 2.80 mmol) y 5 mL de DMF. La mezcla de reacción se agitó durante 1.5 h a 110 °C. Después se le agregaron EA y agua. Se separaron las fases. La fase acuosa se lavó con EA (dos veces). Las fases orgánicas se lavaron con solución saturada de cloruro de sodio, se secaron en MgSO₄, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El

producto crudo se purificó por cromatografía para dar 450 mg (84%) del compuesto del título como un sólido amarillo pardo 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. Después, se le agregó una solución acuosa de carbonato de sodio (41.7 mg, 0.39 mmol, 2 M). A la suspensión, se le agregaron 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridazina (54 mg, 0.26 mmol) y después tetrakis(trifenilfosfina)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 le agregaron agua y EA. La fase acuosa se extrajo dos veces con EA. Las fases orgánicas se combinaron, se lavaron con HCl, se secaron (MgSO₄) y se evaporaron. El residuo se purificó por cromatografía para dar 15.5 mg (rendimiento: 15.53%) del compuesto del título como un sólido amarronado claro. LC-MS: m/e 380.8 (M+H)⁺

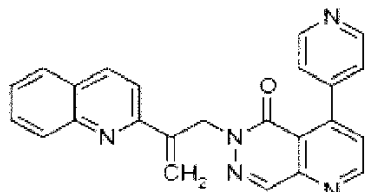
Ejemplo 233: anti 3-(Piridin-4-il)-5-(2-(quinolin-2-il)ciclopropil)furo[3,2-c]piridin-4(5H)-ona



El compuesto del título se preparó según el método descrito para el ejemplo 232.2. El compuesto del título se obtuvo como un sólido amarillo. LC-MS: m/e 379.9 (M+H)⁺

II.18 Preparación de compuestos de fórmula I en los que A es A⁵, X¹ es N, R¹ es Y¹-Cyc¹ y X³ es N=C(R⁸)

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 le agregó 0.874 g (11.80 mmol) de acetohidrazida a temperatura ambiente. Después, la mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 2 h. La mezcla de reacción se extrajo con agua/DCM. La fase orgánica se lavó con solución saturada de cloruro de sodio, 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

(E) 2-((2-acetilhidrazono)metil)-4-cloronicotinato de etilo (2850 mg, 10.57 mmol) en 15 mL de dioxano se mezcló 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. Después de enfriar hasta temperatura ambiente, el sólido se separó por filtración. El sólido se disolvió en metanol y el residuo se separó por filtración. El filtrado se concentró y se trituró con EA para dar 1.4 g (73.0%) del compuesto del título como un sólido marrón anaranjado.

234.3 4-(Piridin-4-il)pirido[3,2-d]piridazin-5(6H)-ona

Se cargó un tubo de reacción 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 le agregaron una solución de Na₂CO₃ 2 M (0.531 mmol) y ácido piridin-4-il borónico (0.354 mmol). Después, se le agregó tetrakis(trifenilfosfina)paladio (0.035 mmol). La mezcla de reacción se calentó en un microondas CEM a aproximadamente 130 °C durante alrededor de 20 min. La reacción se monitoreó por TLC (DCM/metanol = 9:1). Una vez completada la reacción, se le agregó EA seguido de la adición de agua. La capa orgánica se basificó con NaHCO₃. Las capas orgánicas se secaron en MgSO₄, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El producto crudo se purificó por cromatografía en columna (25.2%).

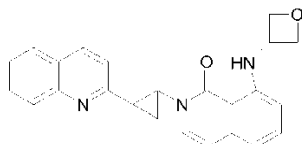
234.4 4-(Piridin-4-il)-6-(2-(quinolin-2-il)alil)pirido[2,3-d]piridazin-5(6H)-ona

Se cargó un tubo de reacción con 307 mg (1.369 mmol) de 4-(piridin-4-il)pirido[2,3-d]piridazin-5(6H)-ona, sin-2-(2-bromociclopropil)quinolina del ejemplo c1 y carbonato de cesio (892 mg, 2.74 mmol). La mezcla de reacción se calentó durante 6 h a 110 °C bajo argón. Después de enfriar hasta temperatura ambiente, se agregó EA seguido de

la adición de agua. La capa orgánica se basificó con NaHCO_3 . Las capas orgánicas se secaron en MgSO_4 , se filtraron y se concentraron a presión reducida. El producto crudo se purificó por cromatografía en columna para dar 106 mg del compuesto del título (rendimiento: 19.78%).

5 II.19 Preparación de compuestos de fórmula I en los que A es A^4

Ejemplo 235: anti 8-(Oxetan-3-ilamino)-2-(2-(quinolin-2-il)ciclopropil)isoquinolin-1(2H)-ona



10 235.1 anti 8-Bromo-2-(2-(quinolin-2-il)ciclopropil)isoquinolin-1(2H)-ona

Se disolvieron 8-bromoisoquinolin-1(2H)-ona (300 mg, 1.339 mmol) y sin-2-(2-bromociclopropil)quinolina (332 mg, 1.339 mmol) del ejemplo c1) en 4 mL de DMF bajo argón. Se les agregó carbonato de cesio (873 mg, 2.68 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 1 h a 115 °C. Después se agregaron una solución acuosa de cloruro de sodio y DCM. Se separaron las fases. La fase orgánica se lavó con solución saturada de cloruro de sodio, se secó (MgSO_4) y se evaporó. El producto crudo se tomó en una pequeña cantidad de EA. El precipitado formado se aspiró para producir anti 8-bromo-2-(2-(quinolin-2-il)ciclopropil)isoquinolin-1(2H)-ona como un sólido beige brillante (330 mg, 63.0%). LC-MS: 391.0 (M^+); R_t : 1.6 min.

20 Separación de anti 8-Bromo-2-(2-(quinolin-2-il)ciclopropil)isoquinolin-1(2H)-ona

Se suspendieron 33 g 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) R_t = 4.885 min y 20.25 g de anti (-) 8-bromo-2-(2-(quinolin-2-il)ciclopropil)isoquinolin-1(2H)-ona (compuesto 235.1b), R_t = 9.253 min.

30 235.2 anti 8-(Oxetan-3-ilamino)-2-(2-(quinolin-2-il)ciclopropil)isoquinolin-1(2H)-ona

Un vial de reacción para microondas se cargó con la 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, 0.54 mmol), $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (3.28 mg, 3.58 μmol) y BINAP (6.68 mg, 10.73 μmol). Los sólidos se purgaron con argón durante 1 h. Se cargó otro matraz con tolueno (2 mL) y oxetan-3-amina (19.6 mg, 0.18 mmol), se desgasificó con argón durante 1 h y después se transfirió al vial de reacción para microondas en condiciones inertes. La mezcla de reacción resultante se calentó en microondas a 105 °C durante 48 h. La mezcla de reacción se vertió en agua y se extrajo con DCM. Se eliminaron los sólidos. La capa orgánica se lavó con agua, se secó en MgSO_4 , se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó en una columna de sílice (eluyente: DCM/metanol) y después se trituró con EA para obtener el producto del título (35 mg, 51.0%). LC-MS: m/e = 384.2 ($\text{M}+\text{H}^+$).

40 Separación de anti 8-(Oxetan-3-ilamino)-2-(2-(quinolin-2-il)ciclopropil)isoquinolin-1(2H)-ona

Se sometieron a cromatografía 484 mg (0.591 mmol) de anti 8-(oxetan-3-ilamino)-2-(2-(quinolin-2-il)ciclopropil)isoquinolin-1(2H)-ona disueltos en 20 mL de etanol-DCM (mezcla 1:1) y 1 mL de la solución en una columna Whelk-O (R,R) 2 x 25 cm (partículas 10 μm) en EtOH (que contenía 0.1% de n-propilamina) a 40 mL/min y detección a 254 nm. Los picos obtenidos se concentraron para dar el compuesto que eluía en primer lugar 235a (220 mg, pureza quiral 98.6%) y el compuesto que eluía en segundo lugar 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.

50 Ejemplo 236: anti (-) 8-(Piridazin-4-il)-2-(2-(quinolin-2-il)ciclopropil)isoquinolin-1(2H)-ona

El compuesto del título se preparó según el método descrito en el ejemplo 232.2 partiendo de anti (-) 8-bromo-2-(2-(quinolin-2-il)ciclopropil)isoquinolin-1(2H)-ona (compuesto 235.1b). LC-MS: m/e = 391.2 ($\text{M}+\text{H}^+$).

60 Ejemplo 237: anti (-) 8-(6-Fluoropiridin-3-il)-2-(2-(quinolin-2-il)ciclopropil)isoquinolin-1(2H)-ona

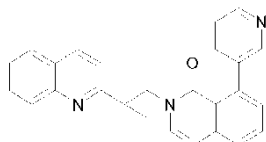
El compuesto del título se preparó según el método descrito en el ejemplo 232 partiendo de anti (-) 8-bromo-2-(2-(quinolin-2-il)ciclopropil)isoquinolin-1(2H)-ona (compuesto 235.1b) y 2-fluoro-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridina. LC-MS: m/e = 408.2 ($\text{M}+\text{H}^+$).

$[\alpha] = -107^\circ$ (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 según el método descrito en el ejemplo 232 partiendo de 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 según el método descrito en el ejemplo 232 partiendo de 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)⁺

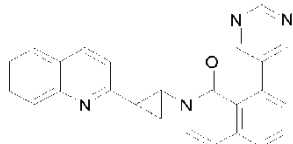
Separación de anti 8-(Piridin-3-il)-2-(2-(quinolin-2-il)ciclopropil)isoquinolin-1(2H)-ona:

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% de ee y 120 mg del compuesto 239b (R_t: 4.68 min), 97.6% de ee.

Compuesto 239a: (+) anti 8-(piridin-3-il)-2-(2-(quinolin-2-il)ciclopropil)isoquinolin-1(2H)-ona
 $[\alpha] = +108.5^\circ$ (metanol)

Compuesto 239b: (-) anti 8-(piridin-3-il)-2-(2-(quinolin-2-il)ciclopropil)isoquinolin-1(2H)-ona
 $[\alpha] = -94.8^\circ$ (metanol)

Ejemplo 240: anti 8-(Pirimidin-5-il)-2-(2-(quinolin-2-il)ciclopropil)isoquinolin-1(2H)-ona



El compuesto del título se preparó según el método descrito en el ejemplo 232 partiendo de 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)⁺

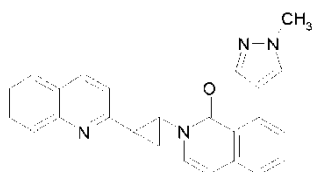
Separación de anti 8-(Pirimidin-5-il)-2-(2-(quinolin-2-il)ciclopropil)isoquinolin-1(2H)-ona:

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% de ee y 98 mg del compuesto 240b (R_t: 5.52), 81.2% de ee.

Compuesto 240a: anti (+) 8-(pirimidin-5-il)-2-(2-(quinolin-2-il)ciclopropil)isoquinolin-1(2H)-ona
 $[\alpha] = +118.3^\circ$ (metanol)

Compuesto 240b: anti (-) 8-(pirimidin-5-il)-2-(2-(quinolin-2-il)ciclopropil)isoquinolin-1(2H)-ona
 $[\alpha] = -120.4^\circ$ (metanol)

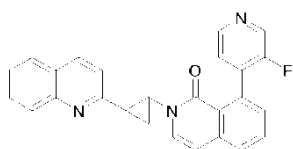
Ejemplo 241: anti 8-(1-Metil-1H-pirazol-4-il)-2-(2-(quinolin-2-il)ciclopropil)isoquinolin-1(2H)-ona



El compuesto del título se preparó según el método descrito en el ejemplo 232 partiendo de anti 8-bromo-2-(2-(quinolin-2-yl)cyclopropyl)isoquinolin-1(2H)-ona y 1-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-1H-pirazol.

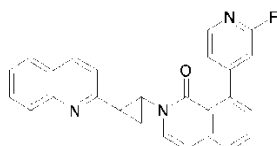
5 LC-MS: m/e = 393.1 (M+H)⁺

Ejemplo 242: anti 8-(3-Fluoropiridin-4-yl)-2-(2-(quinolin-2-yl)cyclopropyl)isoquinolin-1(2H)-ona



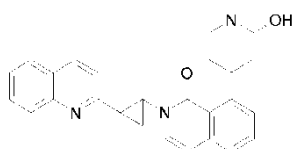
10 El compuesto del título se preparó según el método descrito en el ejemplo 232 partiendo de anti 8-bromo-2-(2-(quinolin-2-yl)cyclopropyl)isoquinolin-1(2H)-ona y 3-fluoro-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)piridina.
LC-MS: m/e = 408.1 (M+H)⁺

15 Ejemplo 243: anti 8-(2-Fluoropiridin-4-yl)-2-(2-(quinolin-2-yl)cyclopropyl)isoquinolin-1(2H)-ona



20 El compuesto del título se preparó según el método descrito en el ejemplo 232 partiendo de anti 8-bromo-2-(2-(quinolin-2-yl)cyclopropyl)isoquinolin-1(2H)-ona y ácido 2-fluoropiridin-4-ilborónico. LC-MS: m/e = 408.1 (M+H)⁺

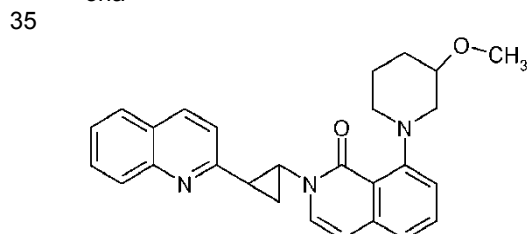
Ejemplo 244: (2E)-But-2-enodioato de anti 8-((3S)-3-hidroxipiperidin-1-yl)-2-(2-(quinolin-2-yl)cyclopropyl)isoquinolin-1(2H)-ona



25 El compuesto del título se preparó según el método descrito en el ejemplo 173 partiendo de anti 8-bromo-2-(2-(quinolin-2-yl)cyclopropyl)isoquinolin-1(2H)-ona y (S)-piperidin-3-ol. El compuesto del título se convirtió en la sal de fumarato. LC-MS: m/e = 412.2

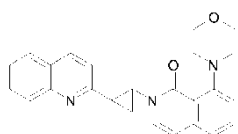
30 Los ejemplos 245 a 253 se prepararon análogamente al método descrito en el ejemplo 244.

Ejemplo 245: (2E)-But-2-enodioato de anti 8-(3-metoxipiperidin-1-yl)-2-(2-(quinolin-2-yl)cyclopropyl)isoquinolin-1(2H)-ona



LC-MS: m/e = 426.2

40 Ejemplo 246: anti 8-Morfolino-2-(2-(quinolin-2-yl)cyclopropyl)isoquinolin-1(2H)-ona



LC-MS: $m/e = 398.2 (M+H)^+$

5 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_f : 8.1), 90.2% de ee y 74 mg del compuesto 246b (R_f : 9.4), 90.2% de ee.

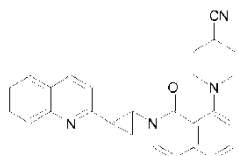
Compuesto 246a: anti (+) 8-morfolino-2-(2-(quinolin-2-il)ciclopropil)isoquinolin-1(2H)-ona

$[\alpha] = +141.4^\circ$ (metanol)

Compuesto 246b: anti (-) 8-morfolino-2-(2-(quinolin-2-il)ciclopropil)isoquinolin-1(2H)-ona

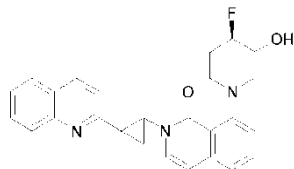
$[\alpha] = -142.0^\circ$ (metanol)

Ejemplo 247: anti 1-(1-Oxo-2-(2-(quinolin-2-il)ciclopropil)-1,2-dihidroisoquinolin-8-il)piperidina-4-carbonitrilo



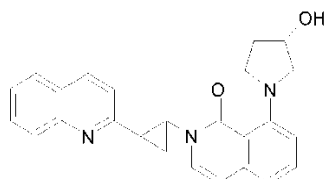
20 LC-MS: $m/e = 421.2 (M+H)^+$

Ejemplo 248: anti 8-((3R,4R)-4-Fluoro-3-hidroxipiperidin-1-il)-2-(2-(quinolin-2-il)ciclopropil)isoquinolin-1(2H)-ona



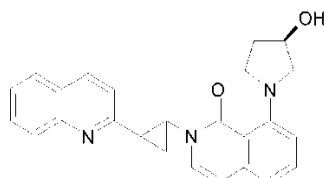
25 LC-MS: $m/e = 430.2 (M+H)^+$

Ejemplo 249: di[(2E)-But-2-enodioato] de anti 8-((3S)-3-hidroxipirrolidin-1-il)-2-(2-(quinolin-2-il)ciclopropil)isoquinolin-1(2H)-ona



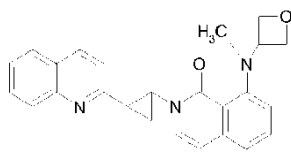
30 LC-MS: $m/e = 398.2 (M+H)^+$

Ejemplo 250: (2E)-But-2-enodioato de anti 8-((3R)-3-hidroxipirrolidin-1-il)-2-(2-(quinolin-2-il)ciclopropil)isoquinolin-1(2H)-ona



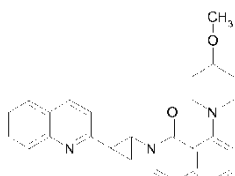
LC-MS: $m/e = 398.2 (M+H)^+$

Ejemplo 251: anti 8-(Metil(oxetan-3-il)amino)-2-(2-(quinolin-2-il)ciclopropil)isoquinolin-1(2H)-ona



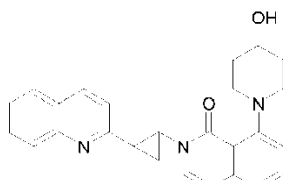
LC-MS: $m/e = 398.1 (M+H)^+$

5 Ejemplo 252: (2E)-But-2-enodioato de anti 8-(4-metoxipiperidin-1-il)-2-(2-(quinolin-2-il)ciclopropil)isoquinolin-1(2H)-ona



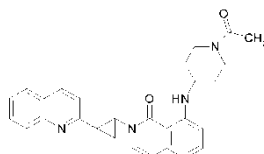
LC-MS: $m/e = 426.2 (M+H)^+$

10 Ejemplo 253: (2E)-But-2-enodioato de anti 8-(4-hidroxipiperidin-1-il)-2-(2-(quinolin-2-il)ciclopropil)isoquinolin-1(2H)-ona



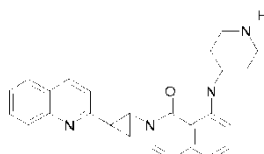
LC-MS: $m/e = 412.2 (M+H)^+$

15 Ejemplo 254: anti 8-(1-Acetilpiperidin-4-ilamino)-2-(2-(quinolin-2-il)ciclopropil)isoquinolin-1(2H)-ona



20 El compuesto del título se preparó análogamente 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



25 El compuesto del título se preparó análogamente al método descrito en el ejemplo 213 pero calentando durante 3 h a reflujo y el solvente utilizado fue etanol.
LC-MS: $m/e = 411.2 (M+H)^+$.

30 Ejemplo 256: Clorhidrato de sin 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.

35 LC-MS: $390.1 (M+H)^+$

256.2 Separación de 8-(Piridin-4-il)-2-(2-(quinolin-2-il)ciclopropil)isoquinolin-1(2H)-ona:

40 2.8 g de 8-(piridin-4-il)-2-(2-(quinolin-2-il)ciclopropil)isoquinolin-1(2H)-ona se disolvieron en 50 mL de EA y se separaron por cromatografía en columna, fase normal, eluyente: DCM/metanol para dar el compuesto 222 y el compuesto 256.

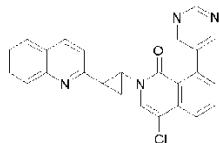
Compuesto 222: anti 8-(piridin-4-il)-2-(2-(quinolin-2-il)ciclopropil)isoquinolin-1(2H)-ona, rendimiento: 80%; LC-MS: 390.1 (M+H)⁺, R_t: 1.128 min

Compuesto 256: sin 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 análogamente a los métodos descritos antes.

Ej.	Nombre	LC-MS: m/e (M+H) ⁺ / [α]
257	anti 2-(2-(quinolin-2-il)ciclopropil)-8-(tetrahydro-2H-piran-4-il)isoquinolin-1(2H)-ona	397.1
258	anti (-) 2-(2-(quinolin-2-il)ciclopropil)-8-(2-oxa-6-azaspiro[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	dimetilsulfonato 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-azabicyclo[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-azabicyclo[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-il)ciclopropil)isoquinolin-1(2H)-ona	419.2 / [α] = -68°
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

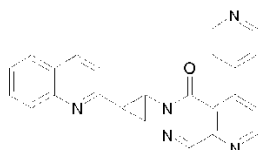
10 Ejemplo 276: anti (-)-4-cloro-8-(pirimidin-5-il)-2-(2-(quinolin-2-il)ciclopropil)isoquinolin-1(2H)-ona



15 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 bicarbonato de sodio y DCM. Las fases se separaron y se secó la fase orgánica. La purificación por cromatografía en columna (DCM/metanol) dio el compuesto del título (7.89% de rendimiento) como un sólido blanco. LC-MS: m/e = 425.1

20 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. Después, se le agregaron carbonato de cesio (55.2 mg, 0.169 mmol) y sin 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. Se le agregaron agua y EA. La fase acuosa se extrajo dos veces con EA. Las fases orgánicas se combinaron, se lavaron con HCl, se secaron (MgSO₄) y se evaporaron. El residuo se purificó por cromatografía para dar 12 mg (rendimiento: 36.2 %) del compuesto del título como un sólido beige brillante. LC-MS: m/e 392.1 (M+H)⁺

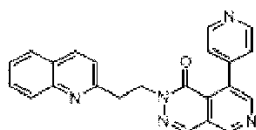
10 Los ejemplos 278 a 300 se prepararon análogamente a los métodos descritos antes.

Ej.	Nombre	LC-MS: m/e (M+H) ⁺ / R _t [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-il)ciclopropil)tieno[3,2-c]piridin-4(5H)-ona	397.1
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	clorhidrato de anti 3-(piridin-4-il)-5-[2-(quinolin-2-il)ciclopropil]tieno[2,3-d]piridazin-4(5H)-ona	397.1 / R _t = 1.084
295	sin 3-(piridin-4-il)-5-[2-(quinolin-2-il)ciclopropil]tieno[2,3-d]piridazin-4(5H)-ona	397.4 / R _t = 0.998

Ej.	Nombre	LC-MS: m/e (M+H) ⁺ / R _t [min / [α]
296	anti 5-(pirimidin-5-il)-2-[2-(quinolin-2-il)ciclopropil]isoquinolin-1(2H)-ona	391.1
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 fórmula I en los que A es A¹, Y¹-Cyc¹ y X³ es N=C(R⁹)

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

10 A una solución de 5-cloropiridina-3,4-dicarboxilato de dietilo (2.43 g, 9.43 mmol) en 100 mL de tolueno se le agregó hidruro de diisobutiraluminio (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 vertió en solución de ácido acético al 5% seguido de adición de EA. Se separaron las fases y la fase orgánica se lavó con solución acuosa de NaHCO₃. 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

20 A 3-cloro-5-formilisonicotinato de etilo (2 g, 9.36 mmol) en 60 mL de etanol se le agregó acetohidrazida (0.832 g, 11.24 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó durante 2 h. Después, la mezcla de reacción se mezcló con DCM y agua. La fase orgánica se lavó con solución saturada de cloruro de sodio, se secó y se concentró. El compuesto del título crudo se purificó por 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

25 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. Después la mezcla de reacción se basificó por adición de NaHCO₃ acuoso y se extrajo con DCM. La fase orgánica se lavó con solución saturada de cloruro de sodio, se secó y se concentró. El compuesto del título crudo se purificó por cromatografía (eluyente: DCM/metanol) para dar 25 mg (16.88 %) del compuesto del título como un sólido beige.

301.4 8-Cloro-2-(2-(quinolin-2-il)etil)pirido[4,3-d]piridazin-1(2H)-ona

35 A 69.3 mg (0.264 mmol) en THF se le agregó azodicarboxilato de diisopropilo (94 mg, 0.463 mmol) en THF bajo enfriamiento con hielo y bajo nitrógeno. Después, la solución resultante se agitó durante 30 min a temperatura ambiente para dar una suspensión. Se agregaron 8-cloropirido[4,3-d]piridazin-1(2H)-ona (24 mg, 0.132 mmol) en THF y después 2-(quinolin-2-il)etanol (22.89 mg, 0.132 mmol) en THF y la mezcla de reacción se agitó toda la noche a temperatura ambiente. La cantidad total de THF fue de 60 mL. Después, la mezcla de reacción se mezcló con DCM y agua. La fase orgánica se lavó con HCl 1 N y la fase orgánica se descargó. La fase acuosa se basificó con NaOH 1 N 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 beige brillante. 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

45 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. Después, se le agregó una solución acuosa de carbonato de sodio (16.5 mg, 0.15 mmol, 2 M). A la suspensión se le agregaron ácido piridin-4-borónico (13.79 mg, 0.101 mmol) y después tetrakis(trifenilfosfina)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 le agregaron agua y EA. La fase orgánica se extrajo con agua, se secó (MgSO₄) y se evaporó. El residuo se purificó por cromatografía (eluyente: DCM/metanol) y después se recristalizó de EA/éter diisopropílico (1:1) para dar 2.6 mg (rendimiento: 6.79 %) del compuesto del título como un sólido blancuzco. LC-MS: m/e 380.1 (M+H)⁺

II.21 Preparación de compuestos de fórmula I en los que A es A¹

Los compuestos de los ejemplos 302 a 409 se prepararon análogamente a los métodos descritos antes.

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	clorhidrato de 5-[2-(6-fluoroquinolin-2-il)etil]-3-(piridin-3-il)tieno[3,2-c]piridin-4(5H)-ona	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	clorhidrato de 3-(1-metil-1H-pirazol-3-il)-5-[2-(quinolin-2-il)etil]tieno[2,3-d]piridazin-4(5H)-ona	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
317	clorhidrato de 5-[2-(1H-bencimidazol-2-il)etil]-3-(piridin-4-il)tieno[2,3-d]piridazin-4(5H)-ona	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-dimetil piridin-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-diazaspiro[5.6]dodec-9-il)ftalazin-1(2H)-ona	459.2
331	(2E)-but-2-enodioato de 2-[2-(imidazo[1,2-a]piridin-2-il)etil]-8-(2-oxa-7-azaspiro[3.5]non-7-il)ftalazin-1(2H)-ona	
332	(2E)-but-2-enodioato de 8-[(3R)-3-hidroxipiperidin-1-il]-2-[2-(imidazo[1,2-a]piridin-2-il)etil]ftalazin-1(2H)-ona (sal)	390.2
333	(2E)-but-2-enodioato de 8-[(3S)-3-hidroxipiperidin-1-il]-2-[2-(imidazo[1,2-a]piridin-2-il)etil]ftalazin-1(2H)-ona (sal)	390.2

Ej.	Nombre	LC-MS: m/ e (M+H) ⁺ / R _t [min]
334	2-[2-(imidazo[1,2-a]piridin-2-il)etil]-8-(2-oxa-6-azaspiro[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-(tetrahidrofuran-3-il)ftalazin-1(2H)-ona	361.2
338	2-[2-(imidazo[1,2-a]piridin-2-il)etil]-8-(3-oxa-8-azabicyclo[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-azaspiro[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-(trifluorometil)piridin-4-il]ftalazin-1(2H)-ona	436.1
349	2-[2-(imidazo[1,2-a]piridin-2-il)etil]-8-(8-oxa-3-azabicyclo[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-diclorofenil)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	dihidroclorhidrato de 8-(2,6-diazabicyclo[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-diazabicyclo[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-(hexahidropirrol[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-diazaspiro[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-diazabicyclo[2.2.1]hept-2-il]-2-[2-(imidazo[1,2-a]piridin-2-il)etil]ftalazin-1(2H)-ona	387.2
363	clorhidrato de 8-(2,7-diazaspiro[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-diazaspiro[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-	378.2

Ej.	Nombre	LC-MS: m/ e (M+H) ⁺ / R _t [min]
	1(2H)-ona	
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-epiminoisindol-8-il]ftalazin-1(2H)-ona	427.2
369	8-[5-(4-clorofenil)-2,5-diazabicyclo [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)-octahidropirrol[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)-octahidropirrol[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-epiminoisindol-2-carboxilato de terc-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]-8-(1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)ftalazin-1(2H)-ona	372.2
376	2-[2-(imidazo[1,2-a]piridin-2-il)etil]-8-[(3S)-tetrahidrofuran-3-ilamino]ftalazin-1(2H)-ona	
377	2-[2-(imidazo[1,2-a]piridin-2-il)etil]-8-[(3R)-tetrahidrofuran-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-metilazetidín-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-(tetrahidrofuran-3-ilamino)ftalazin-1(2H)-ona	376.2
392	clorhidrato de 2-[2-(imidazo[1,2-a]piridin-2-il)etil]-8-(tetrahidro-2H-piran-3-ilamino)ftalazin-1(2H)-ona	390.2
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

Ej.	Nombre	LC-MS: m/ e (M+H) ⁺ / R _t [min]
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-il)isoquinolin-1(2H)-ona	358.1
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 fórmula I en los que A es A³

Los compuestos de los ejemplos 410 a 415 se prepararon análogamente a los métodos descritos antes.

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

5

Pruebas biológicas

a) Medición de la actividad de PDE

10 Las proteínas recombinantes PDE se usan en reacciones enzimáticas in vitro para la medición de la actividad de PDE. Estas proteínas recombinantes, incluyen PDE10A (PDE10 humana, de rata y de ratón), y las isoformas de las PDE 1, 3, 4 y 5, se obtuvieron del vendedor comercial BPS Bioscience. La actividad enzimática de las PDE se determinó mediante el kit de medición de AMPc de CisBio (IBA) empleando tecnología de fluorescencia homogénea resuelta en el tiempo (HTRF).

15 La reacción enzimática de PDE se llevó a cabo en un tampón de ensayo (Tris-HCl 20 mM pH 7.5, MgCl₂ 10 mM, 0.1% de seroalbúmina bovina) que contenía enzima y sustrato. La concentración de las enzimas PDE varió entre 10 pM y 250 pM, dependiendo de la actividad enzimática específica de cada una. La concentración del sustrato nucleótido cíclico (AMPc o GMPc) utilizada en el ensayo fue de 20 nM para PDE10 y de 100 nM para las otras PDE.

20 El efecto inhibitorio del compuesto se determinó incubando varias concentraciones del inhibidor en el ensayo enzimático. En general, el compuesto se diluyó en serie en DMSO y después se diluyó adicionalmente en el tampón del ensayo. Luego, el compuesto a diversas concentraciones se mezcló con la enzima PDE. La reacción se inició por adición de sustrato nucleótido cíclico y se incubó durante 60 minutos a 29 °C. La reacción se detuvo por adición de tampón de lisis del kit del ensayo. El criptato de AMPc-d2 y de anti-AMPc del tampón de lisis detectaron el nivel

25 de AMPc que quedó de la reacción de hidrólisis de PDE. La actividad de PDE se correlaciona inversamente con la cantidad de AMPc que queda en la reacción y puede ser convertida a la actividad porcentual de un control sin inhibir

(100%). Por lo tanto, el valor de CI_{50} del inhibidor se puede obtener graficando la concentración del inhibidor frente la actividad de PDE a esa concentración. Los resultados se muestran en la tabla 1.

Tabla 1

Ex.	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	+++

Ex.	IC ₅₀ ¹⁾
38	+
39	+++
41	+++
44	+
45	++
46	+++
47	++
48	+++
49	++
50	+
51	+++
52	++
54	++
55	+++
56	+++
57	+
59	+++
60	+
62	+
64	+
67	++
70	++
71	+

Ex.	IC ₅₀ ¹⁾
72	++
76	++
78	+
79	+
80	++
85	++
87	+++
88	+++
90	+
91	++
93	+++
94	+++
95	+++
96	+++
97	+++
98	+++
100	+
103	+++
104	++
105	++
106	+++
107	+++
108	+

ES 2 620 531 T3

Ex.	IC ₅₀ ¹⁾
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	+
156	++
157	+
159	+++
161	+++
163	+
164	++
165	+
166	+++
167	+
168	+++
169	+
170	+++
171	+++
173	+++
174	+++
175	++

Ex.	IC ₅₀ ¹⁾
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	+++
224	+++
225	+++
226	+++
228	+++
229	+++
230	++
231	+++
232	+++
233	+++
234	+++
235	+++
235a	+++

Ex.	IC ₅₀ ¹⁾
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	+++
275	+++
276	+++
277	+++
278	+++
279	+++
280	+++
281	+++
282	+++

Ex.	IC ₅₀ ¹⁾
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	+++

Ex.	IC ₅₀ ¹⁾
318	+
319	+++
320	+
321	++
322	+
327	+++
328	+
329	+++
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	+++

Ex.	IC ₅₀ ¹⁾
377	+++
378	+
380	++
382	+++
383	+++
384	++
385	+
387	+++
388	+++
389	++
390	+
391	+++
392	+++
393	+++
394	+
395	+++
397	+++
398	++
399	+++
401	+++
402	+++
403	+++
404	+++
405	+++
406	+++
410	+++
411	++
412	+++
413	+++
414	+++
415	+++
416	+++

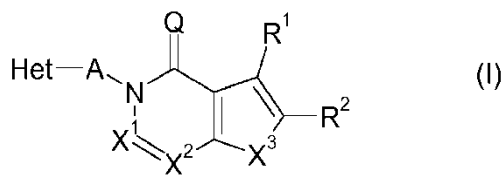
1) +++: IC₅₀ < 100 nM

++: 100 nM ≤ IC₅₀ ≤ 200 nM

+: 200 nM < IC₅₀ < 500 nM

REIVINDICACIONES

1. Compuesto de fórmula I



en el que

Q es O o S;

X¹ es N o CH;

X² es N o C-R⁷;

X³ es O, S, -X⁴=C(R⁸)-, donde C(R⁸) está unido al átomo de carbono que lleva a R², o -X⁵=C(R⁹)-, donde X⁵ está unido al átomo de carbono que lleva a R²;

X⁴ es N o C-R⁹;

X⁵ es N;

Het se elige entre

i. hetarilo monocíclico de 6 integrantes unido por C con 1 o 2 átomos de nitrógeno como integrantes del anillo, que no está sustituido o puede llevar 1, 2, 3 o 4 sustituyentes R^x idénticos o diferentes,

ii. hetarilo bicíclico fusionado con 1 o 2 átomos de nitrógeno y opcionalmente otro heteroátomo elegido entre O, S y N como integrantes del anillo, benzotienilo o benzofurilo, donde el hetarilo bicíclico, benzotienilo y benzofurilo, independientemente unos de otros, no están sustituidos o pueden llevar 1, 2, 3 o 4 sustituyentes R^x idénticos o diferentes, y

fenilo, que lleva un radical hetarilo monocíclico con 1 o 2 átomos de nitrógeno y opcionalmente otro heteroátomo elegido entre O, S y N como integrantes del anillo, el cual además del hetarilo monocíclico, puede llevar 1, 2 o 3 sustituyentes R^x iguales o diferentes,

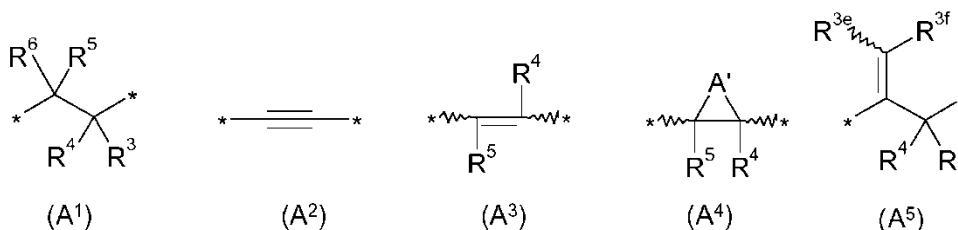
donde

R^x se elige del grupo que consiste en H, halógeno, C₁-C₄-alquilo, C₁-C₄-alcoxi, C₁-C₄-fluoroalquilo, C₁-C₄-fluoroalcoxi, C₃-C₆-cicloalquilo, C₁-C₄-alcoxi-C₁-C₄-alcoxi, C₁-C₄-alcoxi-C₁-C₄-alquilo, OH, hidroxil-C₁-C₄-alquilo, O-C₃-C₆-cicloalquilo, benciloxi, C(O)O-(C₁-C₄-alquilo), O-(C₁-C₄-alquilo)-CO₂H, N(R^{x1})(R^{x2}), C(O)N(R^{x1})(R^{x2}), C₁-C₄-alquil-N(R^{x1})(R^{x2}), -NR^{x3}-C(O)-N(R^{x1})(R^{x2}), NR^{x3}-C(O)O-(C₁-C₄-alquil), -N(R^{x3})-SO₂-R^{x4}, fenilo, CN, -SF₅, -OSF₅, -SO₂R^{x4}, -SR^{x4} y trimetilsililo, donde R^{x1}, R^{x2}, R^{x3} y R^{x4}, se eligen independientemente unos de otros del grupo que consiste en hidrógeno, C₁-C₄-alquilo, C₁-C₄-fluoroalquilo y C₃-C₆-cicloalquilo o R^{x1} y R^{x2} junto con el átomo de N al cual están unidos forman un heterociclo de nitrógeno de 3 a 7 integrantes, que puede tener 1, 2 o 3 heteroátomos idénticos o diferentes o grupos que contienen heteroátomos elegidos del grupo de O, N, S, SO y SO₂ como integrantes del anillo y puede llevar 1, 2, 3, 4, 5 o 6 sustituyentes elegidos entre C₁-C₄-alquilo, o dos radicales R^x que están unidos a átomos de carbono adyacentes pueden formar un radical carbocíclico saturado fusionado de 5 o 6 integrantes o un radical heterocíclico fusionado de 5 o 6 integrantes con 1, 2 o 3 heteroátomos como integrantes del anillo, que se eligen entre O, S y N;

R¹ es una fracción de Y¹-Cyc¹;

R² se elige del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, OH, C₁-C₄-alquilo, trimetilsililo, C₁-C₄-alcoxi-C₁-C₄-alquilo, C₁-C₄-alcoxi, C₁-C₄-alcoxi-C₁-C₄-alcoxi, C₂-C₄-alqueniloxi, C₁-C₄-fluoroalquilo, C₁-C₄-fluoroalcoxi, ciclopropilo, opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 grupos metilo, ciclopropilo fluorado, CN y NR^{x1}R^{x2};

A representa uno de los grupos siguientes A¹, A², A³, A⁴ o A⁵:



donde * indica los puntos de unión a Het y al átomo de nitrógeno, respectivamente;

R³, R⁴, R⁵, R⁶ independientemente unos de otros se eligen del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, C₁-C₄-alquilo, trimetilsililo, C₁-C₄-fluoroalquilo, C₁-C₄-fluoroalcoxi, C₃-C₆-cicloalquilo, o los radicales junto con los

átomos de carbono a los cuales están unidos forman un carbociclo saturado de 3 a 6 integrantes o un heterociclo saturado de 3 a 6 integrantes con 1 o 2 heteroátomos que no son adyacentes como integrantes del anillo, donde el carbociclo y el heterociclo no están sustituidos o pueden llevar 1, 2, 3 o 4 sustituyentes elegidos entre flúor y metilo o bien 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 3 a 6 integrantes o un heterociclo saturado de 3 a 6 integrantes con 1 o 2 heteroátomos que no son adyacentes como integrantes del anillo, donde el carbociclo y el heterociclo no están sustituidos o pueden llevar 1, 2, 3 o 4 sustituyentes elegidos entre flúor y metilo;
A' es un O, NR^{3a} , $CR^{3b}R^{3c}$ o un C₂-C₃-alcanodiilo lineal, donde una de las porciones CH₂ del C₂-C₃-alcanodiilo puede ser reemplazada por oxígeno o NR^{3a} , y donde 1, 2, 3 o 4 de los átomos de hidrógeno de C₂-C₃-alcanodiilo pueden ser reemplazados por un radical R^{3d} , donde

R^{3a} es hidrógeno o C₁-C₄-alquilo,

R^{3b} , R^{3c} independientemente unos de otros se eligen del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, C₁-C₄-alquilo o R^{3b} y R^{3c} forman juntos C₂-C₃-alcanodiilo;

R^{3d} se elige del grupo que consiste en halógeno y C₁-C₄-alquilo;

R^{3e} , R^{3f} independientemente uno de otro se eligen del grupo que consiste en hidrógeno y C₁-C₄-alquilo;

R^7 se elige del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, OH, C₁-C₄-alquilo, trimetilsililo, C₁-C₄-alquilsulfanilo, C₁-C₄-alcoxi-C₁-C₄-alquilo, C₁-C₄-alcoxi, C₁-C₄-alcoxi-C₁-C₄-alcoxi, C₁-C₄-alquilsulfanilo-C₁-C₄-alcoxi, C₂-C₄-alquenilo, C₁-C₄-fluoroalquilo, C₁-C₄-fluoroalcoxi, ciclopropilo, opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 grupos metilo, ciclopropilo fluorado, CN, $NR^{x1}R^{x2}$, $NR^{x1}R^{x2}$ -C₁-C₄-alcoxi y la fracción Y^2 -Cyc²;

R^8 se elige del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, OH, C₁-C₄-alquilo, trimetilsililo, C₁-C₄-alcoxi-C₁-C₄-alquilo, C₁-C₄-alcoxi, C₁-C₄-alcoxi-C₁-C₄-alcoxi, C₂-C₄-alquenilo, C₁-C₄-fluoroalquilo, C₁-C₄-fluoroalcoxi, ciclopropilo, opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 grupos metilo, ciclopropilo fluorado, CN y $NR^{x1}R^{x2}$;

R^9 se elige del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, OH, C₁-C₄-alquilo, trimetilsililo, C₁-C₄-alquilsulfanilo, C₁-C₄-alcoxi-C₁-C₄-alquilo, C₁-C₄-alcoxi, C₁-C₄-alcoxi-C₁-C₄-alcoxi, C₁-C₄-alquilsulfanilo-C₁-C₄-alcoxi, C₂-C₄-alquenilo, C₁-C₄-fluoroalquilo, C₁-C₄-fluoroalcoxi, ciclopropilo, opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 grupos metilo, ciclopropilo fluorado, CN, $NR^{x1}R^{x2}$, $NR^{x1}R^{x2}$ -C₁-C₄-alcoxi y la fracción Y^3 -Cyc³;

Y^1 , Y^2 , Y^3 independientemente unos de otros se eligen entre un enlace químico, CH₂, O, O-CH₂, NR^y , NR^y -CH₂, NR^y -S(O)₂, S, S(O), S(O)₂, 1,2-hetanodiilo, 1,2-etenodiilo o 1,2-etinodiilo, donde R^y se elige del grupo que consiste en hidrógeno, C₁-C₄-alquilo, C₁-C₄-alquilcarbonilo, C₁-C₄-alquilsulfonilo, C₁-C₄-fluoroalquilsulfonilo;

Cyc¹, Cyc², Cyc³ independientemente unos de otros se eligen del grupo que consiste en fenilo, naftilo, radicales heteromonocíclicos saturados o parcialmente insaturados de 4 a 8 integrantes, radicales heterobicíclicos saturados o parcialmente insaturados de 7 a 10 integrantes, hetarilo monocíclico de 5 o 6 integrantes y hetarilo bicíclico de 8 a 10 integrantes, donde los radicales heteromonocíclico y heterobicíclico saturados o parcialmente insaturados tienen 1, 2, 3 o 4 heteroátomos o grupos que contienen heteroátomos como integrantes del anillo, que se eligen entre O, S, SO, SO₂ y N, y donde el hetarilo monocíclico de 5 o 6 integrantes y el hetarilo bicíclico de 8 a 10 integrantes tienen 1, 2, 3 o 4 heteroátomos como integrantes del anillo que se eligen entre O, S y N,

donde fenilo, naftilo, los radicales heteromonocíclicos y heterobicíclicos saturados o parcialmente insaturados, y los radicales heteroaromáticos mono y bicíclicos no están sustituidos o llevan 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 elige entre hidrógeno, halógeno, OH, CN, NO₂, C₁-C₄-alquilo, C₁-C₄-alcoxi, C₁-C₄-alquilsulfanilo, hidroxi-C₁-C₄-alquilo, C₁-C₄-alcoxi-C₁-C₄-alquilo, C₁-C₄-alcoxi-C₁-C₄-alcoxi, ciano-C₁-C₄-alquilo, C₁-C₄-fluoroalquilo, C₁-C₄-fluoroalcoxi, C₁-C₄-alquilsulfonilo, C(O) R^a , Z-C(O)OR^b, Z-C(O)NR^c R^d , S(O)₂NR^c R^d y Z-NR^e R^f , donde

R^a se elige del grupo que consiste en C₁-C₄-alquilo y C₁-C₄-fluoroalquilo,

R^b se elige del grupo que consiste en hidrógeno, C₁-C₄-alquilo, C₂-C₄-alquenilo y C₁-C₄-fluoroalquilo, R^c , R^d se elige del grupo que consiste en hidrógeno, C₁-C₄-alquilo, C₁-C₄-fluoroalquilo, C₁-C₄-alcoxi y C₁-C₄-fluoroalcoxi,

R^e , R^f se elige del grupo que consiste en hidrógeno, C₁-C₄-alquilo, C₁-C₄-fluoroalquilo, C₁-C₄-alcoxi y C₁-C₄-fluoroalcoxi,

Z es un enlace covalente o C₁-C₄-alcanodiilo,

o dos radicales R^{C1} que están unidos a átomos de carbono adyacentes pueden formar un radical carbocíclico fusionado de 5 o 6 integrantes o un radical heterocíclico fusionado de 5 o 6 integrantes con 1, 2 o 3 heteroátomos como integrantes del anillo, que se eligen 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 integrantes o un radical heterocíclico espiro de 5 o 6 integrantes con 1 o 2 heteroátomos como integrantes del anillo, que se eligen 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 fusionado y espiro no están sustituidos o llevan 1, 2, 3 o 4 radicales R^{C3} ;

Y' es un enlace químico, CH₂, O, O-CH₂, S(O)₂, NR^{Y'}, NR^{Y'}-CH₂ o NR^{Y'}-S(O)₂, donde R^{Y'} se elige del grupo que consiste en hidrógeno, C₁-C₄-alquilo, C₁-C₄-alquilcarbonilo, C₁-C₄-alquilsulfonilo, C₁-C₄-fluoroalquilsulfonilo;

R^{C2} es un radical carbocíclico o heterocíclico elegido del grupo que consiste en fenilo, radicales monocarbocíclicos saturados o parcialmente insaturados de 3 a 7 integrantes, radicales heteromonocíclicos saturados o parcialmente insaturados de 3 a 7 integrantes, con 1, 2 o 3 heteroátomos como integrantes del anillo, que se eligen entre O, S y N, y radicales heteroaromáticos de 5 o 6 integrantes, con 1, 2 o 3 heteroátomos como integrantes del anillo, que se eligen entre O, S y N, donde el radical carbocíclico y el radical heterocíclico no están sustituidos o llevan 1, 2, 3, 4 o 5 radicales R^{C3};

R^{C3} se elige entre hidrógeno, halógeno, OH, CN, C₁-C₄-alquilo, C₁-C₄-alcoxi, hidroxi-C₁-C₄-alquilo, C₁-C₄-alcoxi-C₁-C₄-alquilo, ciano-C₁-C₄-alquilo, C₁-C₄-fluoroalquilo, C₁-C₄-fluoroalcoxi, C₂-C₆-alqueno, 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 los definidos antes o dos radicales R^{C3} que están unidos al mismo átomo pueden formar un átomo de oxígeno;

siempre que cuando X³ es X⁴=C(R⁸), uno o dos de los radicales R¹, R⁷ y R⁹ sean una fracción Y¹-Cyc¹, Y²-Cyc² o Y³-Cyc³, respectivamente;

además siempre que cuando X³ es X⁴=C(R⁹), uno o dos de los radicales R¹, R⁷ y R⁹ sean una fracción Y¹-Cyc¹, Y²-Cyc² o Y³-Cyc³, respectivamente;

y los N-óxidos, los profármacos, los tautómeros y los hidratos de éstos, y sus sales farmacéuticamente aceptables; donde los profármacos son derivados de los compuestos de fórmula I que llevan un grupo OH- o NH₂-, donde uno de los átomos de hidrógeno del grupo OH- o NH₂- es sustituido por un grupo C₁-C₄-alquilcarbonilo, por un grupo benzoilo, o por un grupo acilo derivado de un aminoácido, que está unido al oxígeno o al nitrógeno del grupo OH o NH₂ a través del grupo carbonilo del aminoácido; o donde los profármacos son alquilcarboniloxialquil carbonatos o carbamatos de los compuestos I que llevan un grupo OH- o NH₂- en el que uno de los átomos de hidrógeno del grupo OH- o NH₂- ha sido reemplazado por un grupo de fórmula -C(=O)-O-CH(R^p)-O-C(=O)-R^q en el que R^p y R^q son independientemente uno de otro C₁-C₄-alquilo; excepto para 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. Un compuesto como el que se reivindica en la reivindicación 1, en el que

X³ es O, S o -X⁴=C(R⁸)-, donde C(R⁸) está unido al átomo de carbono que lleva a R²;

X⁴ es N o C-R⁹;

Het se elige entre

- hetarilo monocíclico de 6 integrantes unido por C, con 1 o 2 átomos de nitrógeno como integrantes del anillo, que no está sustituido o puede llevar 1, 2, 3 o 4 sustituyentes R^x idénticos o diferentes,
- hetarilo bicíclico fusionado con 1 o 2 átomos de nitrógeno y opcionalmente otro heteroátomo elegido entre O, S y N como integrantes del anillo, benzotienilo o benzofurilo, donde el hetarilo bicíclico, benzotienilo y benzofurilo, independientemente unos de otros, no están sustituidos o pueden llevar 1, 2, 3 o 4 sustituyentes R^x idénticos o diferentes, y fenilo, que lleva un radical hetarilo monocíclico con 1 o 2 átomos de nitrógeno y opcionalmente otro heteroátomo elegido entre O, S y N como integrantes del anillo, el cual además del hetarilo monocíclico, puede llevar 1, 2 o 3 sustituyentes R^x iguales o diferentes,

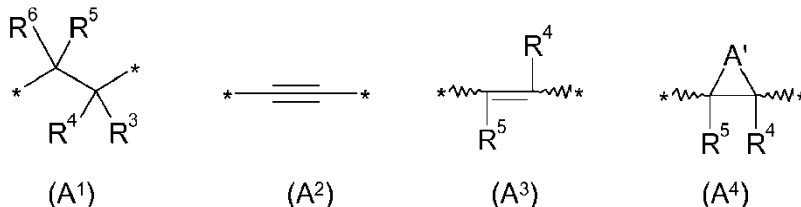
donde

R^x se elige del grupo que consiste en H, halógeno, C₁-C₄-alquilo, C₁-C₄-alcoxi, C₁-C₄-fluoroalquilo, C₁-C₄-fluoroalcoxi, C₃-C₆-cicloalquilo, C₁-C₄-alcoxi-C₁-C₄-alcoxi, C₁-C₄-alcoxi-C₁-C₄-alquilo, OH, hidroxi-C₁-C₄-alquilo, O-C₃-C₆-cicloalquilo, benciloxi, C(O)O-(C₁-C₄-alquilo), O-(C₁-C₄-alquilo)-CO₂H, N(R^{x1})(R^{x2}), C(O)N(R^{x1})(R^{x2}), C₁-C₄-alquil-N(R^{x1})(R^{x2}), -NR^{x3}-C(O)-N(R^{x1})(R^{x2}), NR^{x3}-C(O)O-(C₁-C₄-alquil), -N(R^{x3})-SO₂-R^{x4}, fenilo, CN, -SF₅, -OSF₅, -SO₂R^{x4}, -SR^{x4} y trimetilsililo, donde R^{x1}, R^{x2}, R^{x3} y R^{x4}, se eligen independientemente unos de otros del grupo que consiste en hidrógeno, C₁-C₄-alquilo, C₁-C₄-fluoroalquilo y C₃-C₆-cicloalquilo o R^{x1} y R^{x2} junto con el átomo de N al cual están unidos forman un heterociclo de nitrógeno de 3 a 7 integrantes, que puede llevar 1, 2 o 3 heteroátomos idénticos o diferentes o grupos que

contienen heteroátomos elegidos del grupo de O, N, S, SO y SO₂ como integrantes del anillo y pueden llevar 1, 2, 3, 4, 5 o 6 sustituyentes elegidos entre C₁-C₄-alquilo;

A representa uno de los grupos siguientes A¹, A², A³ o A⁴:

5



donde * indica los puntos de unión a Het y al átomo de nitrógeno, respectivamente;

- 10 R³, R⁴, R⁵, R⁶ independientemente unos de otros se eligen del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, C₁-C₄-alquilo, trimetilsililo, C₁-C₄-fluoroalquilo, C₁-C₄-fluoroalcoxi, C₃-C₆-cicloalquilo, o los radicales junto con los átomos de carbono a los cuales están unidos forman un carbociclo saturado de 3 a 6 integrantes o un heterociclo saturado de 3 a 6 integrantes con 1 o 2 heteroátomos que no son adyacentes como integrantes del anillo, donde el carbociclo y el heterociclo no están sustituidos o pueden llevar 1, 2, 3 o 4 sustituyentes elegidos entre flúor y metilo o bien los radicales R³, R⁴ o bien los radicales R⁵, R⁶ junto con el átomo de carbono al cual están unidos forman un carbociclo saturado de 3 a 6 integrantes o un heterociclo saturado de 3 a 6 integrantes con 1 o 2 heteroátomos que no son adyacentes como integrantes del anillo, donde el carbociclo y el heterociclo no están sustituidos o pueden llevar 1, 2, 3 o 4 sustituyentes elegidos entre flúor y metilo;
- 15 A' es un O, NR^{3a}, CR^{3b}R^{3c} o un C₂-C₃-alcanodiilo lineal, donde una de las porciones CH₂ del C₂-C₃-alcanodiilo puede ser reemplazada por oxígeno o NR^{3a}, y donde 1, 2, 3 o 4 de los átomos de hidrógeno de C₂-C₃-alcanodiilo pueden ser reemplazados por un radical R^{3d}, donde
- 20

R^{3a} es hidrógeno o C₁-C₄-alquilo,

- 25 R^{3b}, R^{3c} independientemente uno de otro se eligen del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, C₁-C₄-alquilo o R^{3b} y R^{3c} forman juntos C₂-C₃-alcanodiilo;

R^{3d} se elige del grupo que consiste en halógeno y C₁-C₄-alquilo;

R⁸ se elige del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, OH, C₁-C₄-alquilo, trimetilsililo, C₁-C₄-alcoxi-C₁-C₄-alquilo, C₁-C₄-alcoxi, C₁-C₄-alcoxi-C₁-C₄-alcoxi, C₂-C₄-alqueniloxi, C₁-C₄-fluoroalquilo, C₁-C₄-fluoroalcoxi, ciclopropilo, opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 grupos metilo, ciclopropilo fluorado, CN y NR^{x1}R^{x2};

- 30 R⁹ se elige del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, OH, C₁-C₄-alquilo, trimetilsililo, C₁-C₄-alquilsulfanilo, C₁-C₄-alcoxi-C₁-C₄-alquilo, C₁-C₄-alcoxi, C₁-C₄-alcoxi-C₁-C₄-alcoxi, C₁-C₄-alquilsulfanilo-C₁-C₄-alcoxi, C₂-C₄-alqueniloxi, C₁-C₄-fluoroalquilo, C₁-C₄-fluoroalcoxi, ciclopropilo, opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 grupos metilo, ciclopropilo fluorado, CN, NR^{x1}R^{x2}, NR^{x1}R^{x2}-C₁-C₄-alcoxi y la fracción Y³-Cyc³.

- 35 3. Los compuestos como los reivindicados en las reivindicaciones 1 o 2, que tienen al menos una de las características siguientes:

A se elige entre A¹, A², A³ y A⁴;

X¹ es N o CH;

- 40 X² es C-R⁷, donde R⁷ es hidrógeno o Y²-Cyc²;

X³ se elige entre O, S, -X⁴=C(R⁸)-, donde C(R⁸) está unido al átomo de carbono que lleva a R²;

Y¹, Y² e Y³, independientemente unos de otros, se eligen del grupo que consiste en un enlace químico, O y NH;

- 45 Cyc¹ se elige del grupo que consiste en heteromonociclos saturados de 4, 5, 6, 7 u 8 integrantes y heterobiciclos saturados de 7, 8, 9 o 10 integrantes, donde los heteromonociclos y los heterobiciclos tienen un átomo de nitrógeno u oxígeno como integrante del anillo y pueden tener otro heteroátomo o grupo de heteroátomos como integrante del anillo, que se elige del 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 llevan 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}, o

- 50 Cyc¹ se elige del grupo que consiste en fenilo, hetarilo monocíclico de 5 o 6 integrantes y hetarilo bicíclico de 9 o 10 integrantes, donde el hetarilo tiene un heteroátomo, elegido entre O, S y N como integrante del anillo y opcionalmente uno o dos átomos de nitrógeno más como integrantes del anillo, donde fenilo y el radical hetarilo no están sustituidos o llevan, independientemente uno de otro, 1, 2, 3, 4 o 5 radicales R^{C1};

- 55 Cyc² y Cyc³, se eligen independientemente uno de otro, del grupo que consiste en heteromonociclos saturados de 4, 5, 6, 7 u 8 integrantes y heterobiciclos saturados de 7, 8, 9 o 10 integrantes, donde los heteromonociclos y los heterobiciclos tienen un átomo de nitrógeno u oxígeno como integrante del anillo y pueden tener otro heteroátomo o grupo de heteroátomos como integrante del anillo, que se elige del 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 llevan 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};

Q es O;

R² se elige del grupo que consiste en hidrógeno, flúor, C₁-C₄-alquilo, C₁-C₂-fluoroalquilo, C₁-C₄-alcoxi, C₁-C₂-fluoroalcoxi, ciclopropilo, opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 grupos metilo, y ciclopropilo fluorado;

Het se elige del grupo que consiste en hetarilo monocíclico de 6 integrantes, unido por C, con 1 o 2 átomos de nitrógeno como integrantes del anillo, benzofurilo y hetarilo bicíclico fusionado, unido por C, con 1 o 2 átomos de nitrógeno como integrantes del anillo y opcionalmente otro heteroátomo más elegido entre O, S y N como integrante del anillo, donde el hetarilo monocíclico, el benzofurilo y el hetarilo bicíclico pueden no estar sustituidos o pueden llevar 1, 2, 3 o 4 sustituyentes R^x;

y, si A es A¹

R³, R⁴ se eligen entre hidrógeno y flúor;

R⁵ y R⁶ se eligen, independientemente uno de otro, del grupo que consiste en hidrógeno, flúor y metilo;

y, si A es A³, R⁴ y R⁵ se eligen entre hidrógeno y flúor.

y, si A es A⁴,

A' es CR^{3b}R^{3c}, donde R^{3b} y R^{3c} se eligen, independientemente uno de otro, del grupo que consiste en hidrógeno, flúor y metilo o juntos forman CH₂CH₂.

4. El compuesto como el reivindicado en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en el que X³ es S.

5. El compuesto como el reivindicado en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en el que X³ es O.

6. El compuesto como el reivindicado en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en el que X³ es N=C(R⁸), C(R⁹)=C(R⁸) o N=(CR⁹), donde R⁸ es hidrógeno y R⁹ es hidrógeno o Y³-Cyc³.

7. El compuesto como el reivindicado en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en el que R² es hidrógeno.

8. El compuesto como el reivindicado en cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en el que A es A¹.

9. El compuesto como el reivindicado en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, en el que A es A².

10. El compuesto como el reivindicado en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, en el que A es A³.

11. El compuesto como el reivindicado en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, en el que A es A⁴.

12. El compuesto como el reivindicado en la reivindicación 11, en el que A es A⁴, siendo A' CR^{3b}R^{3c}, y donde R^{3b} y R^{3c} son hidrógeno.

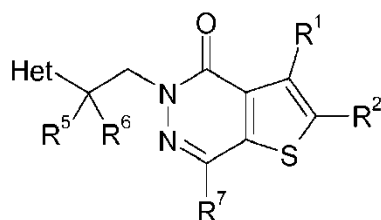
13. El compuesto como el reivindicado en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, en el que A es A⁵, donde R^{3e}, R^{3f}, R⁴ y R⁵ son, cada uno, hidrógeno.

14. El compuesto como el reivindicado en la reivindicación 3, en el que Het tiene al menos un nitrógeno imino como integrante del anillo, que está ubicado en la posición adyacente al átomo de carbono que está unido a A.

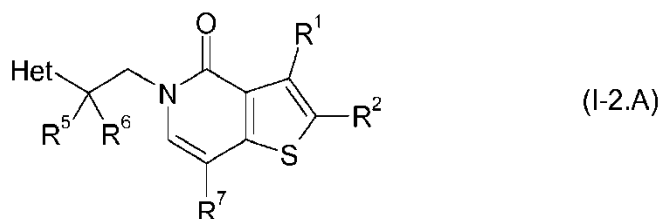
15. El compuesto como el reivindicado en la reivindicación 14, en el que Het se elige del grupo que consiste en 2-piridilo, 2-pirimidinilo, 4-pirimidinilo, 2-pirazinilo, 3-piridazinilo, 2-quinolinilo, 3-isoquinolinilo, 2-quinazolinilo, 2-quinoxalinilo, 1,5-naftiridin-2-ilo, 1,8-naftiridin-2-ilo, benzotiazol-2-ilo, benzoxazol-2-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 previamente pueden llevar 1, 2 o 3 radicales elegidos entre flúor, cloro, metilo, fluorometilo, difluorometilo, trifluorometilo, metoxi, fluorometoxi, difluorometoxi, trifluorometoxi y ciclopropilo.

16. El compuesto como el reivindicado en cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en el que Y¹, Y² e Y³ son, cada uno, un enlace químico.

17. El compuesto como el reivindicado en cualquiera de las reivindicaciones precedentes, que es de las fórmulas I-1.A o I-2.A

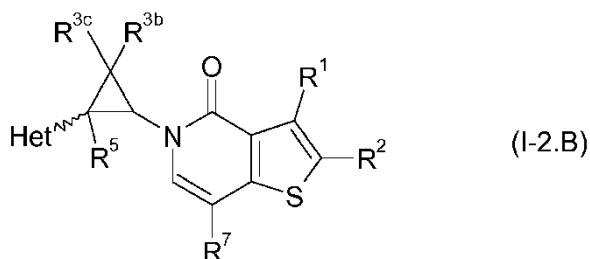
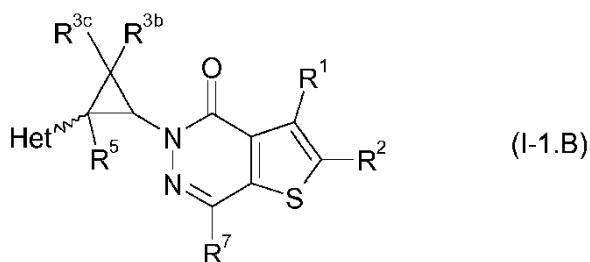


(I-1.A)



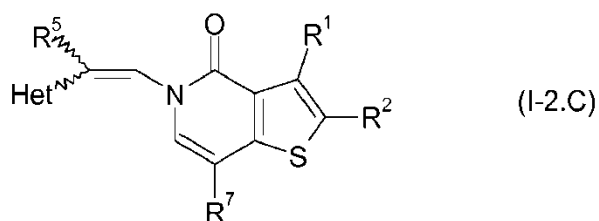
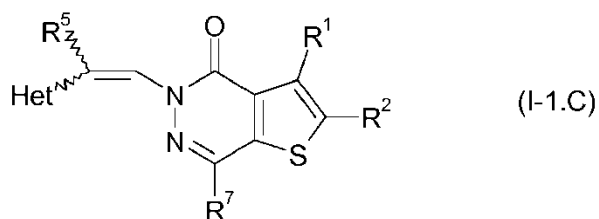
donde Het, R¹, R², R⁵, R⁶ y R⁷ son los definidos en cualquiera de las reivindicaciones precedentes.

- 5 18. El compuesto como el reivindicado en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 16, que es de las fórmulas I-1.B o I-2.B.



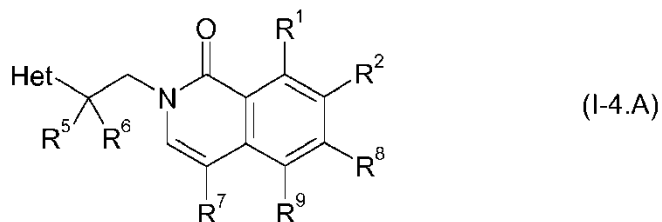
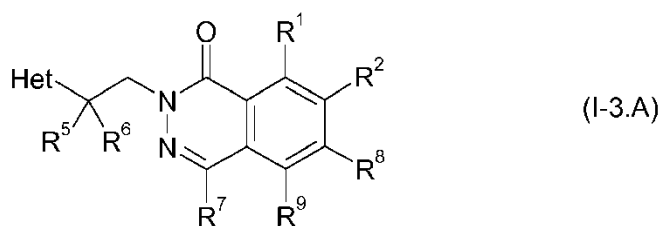
donde Het, R¹, R², R^{3b}, R^{3c} y R⁷ son los definidos en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 16 y R⁵ es hidrógeno.

- 15 19. El compuesto como el reivindicado en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 16, que es de las fórmulas I-1.C o I-2.C.



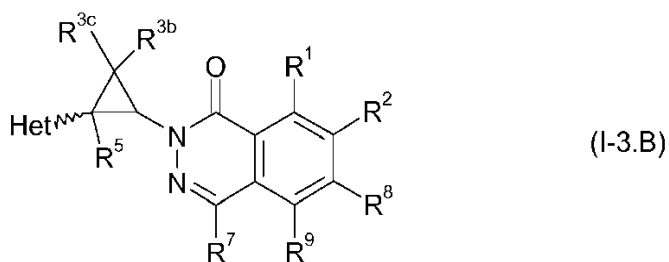
donde Het, R¹, R², R⁵ y R⁷ son los definidos en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 16.

- 20 20. El compuesto como el reivindicado en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 16, que es de las fórmulas I-3.A o I-4.A.

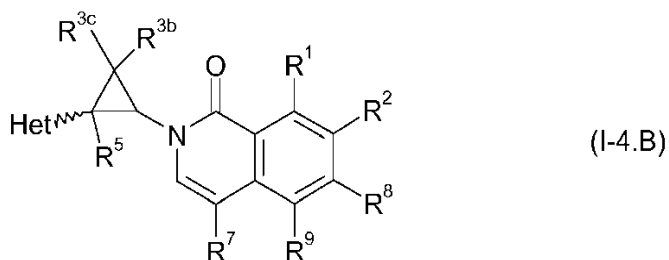


5 donde Het, R¹, R², R⁵, R⁶, R⁷, R⁸ y R⁹ son los definidos en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 16.

21. El compuesto como el reivindicado en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 16, que es de las fórmulas I-3.B o I-4.B.

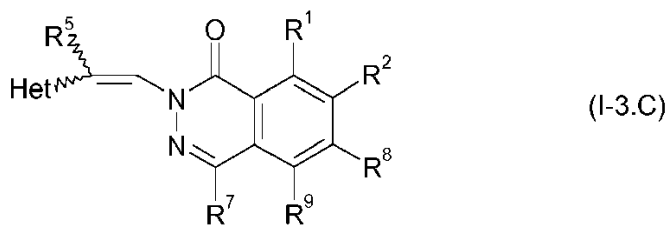


10

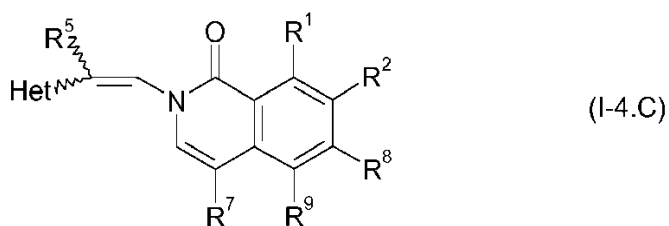


15 donde Het, R¹, R², R^{3b}, R^{3c}, R⁷, R⁸ y R⁹ son los definidos en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 16 y R⁵ es hidrógeno.

22. El compuesto como el reivindicado en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 16, que es de las fórmulas I-3.C o I-4.C.

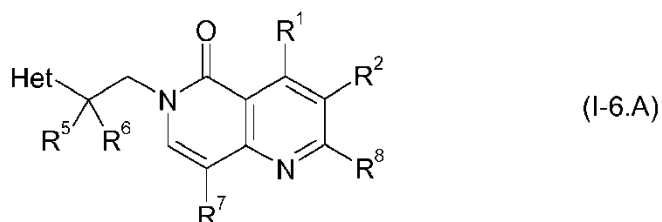
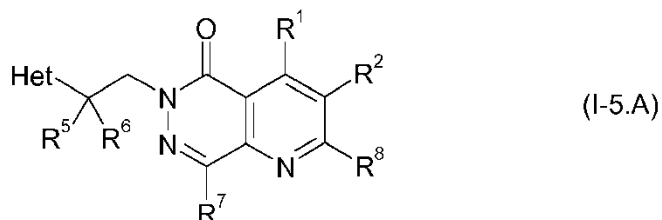


20



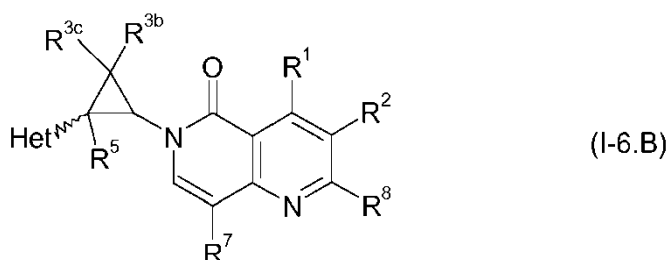
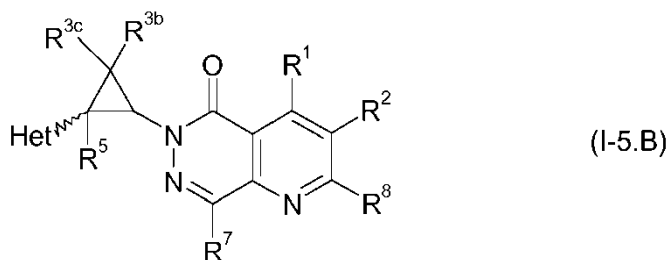
donde Het, R¹, R², R⁵, R⁷, R⁸ y R⁹ son los definidos en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 16.

23. El compuesto como el reivindicado en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 16, que es de las fórmulas I-5.A o I-6.A.



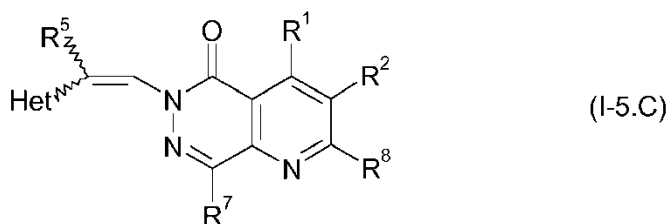
donde Het, R¹, R², R⁵, R⁶, R⁷ y R⁸ son los definidos en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 16.

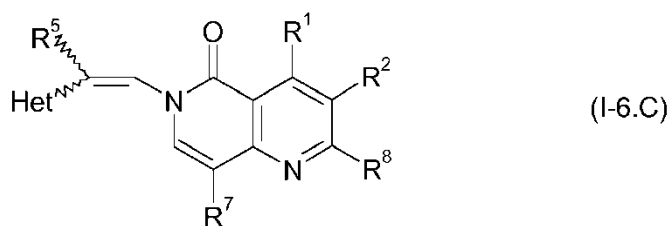
24. El compuesto como el reivindicado en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 16, que es de las fórmulas I-5.B o I-6.B.



donde Het, R¹, R², R^{3b}, R^{3c}, R⁷ y R⁸ son los definidos en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 16 y R⁵ es hidrógeno.

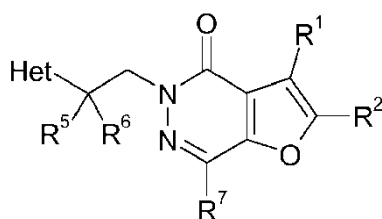
25. El compuesto como el reivindicado en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 16, que es de las fórmulas I-5.C o I-6.C.



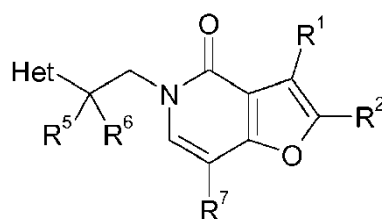


donde Het, R^1 , R^2 , R^5 , R^7 y R^8 son los definidos en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 16.

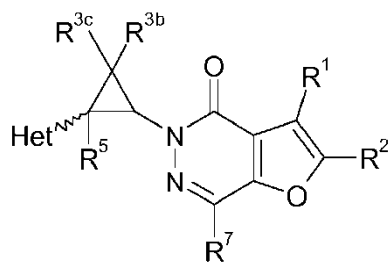
- 5 26. El compuesto como el reivindicado en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 16, que es de las fórmulas I-7.A, I-8.A, I-7.B, I-8.B, I-7.C, I-8.C,



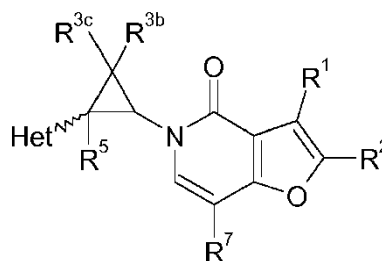
(I-7.A)



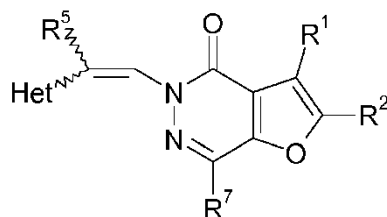
(I-8.A)



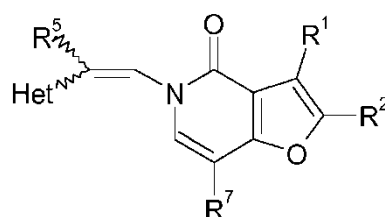
(I-7.B)



(I-8.B)



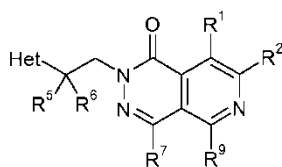
(I-7.C)



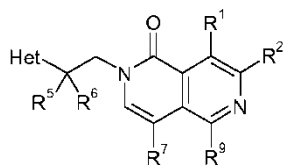
(I-8.C)

donde Het, R^1 , R^2 , R^{3b} , R^{3c} , R^5 , R^6 , R^7 y R^8 son los definidos en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 16.

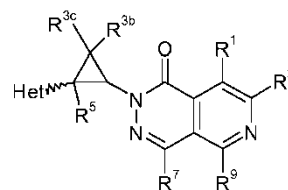
- 15 27. El compuesto como el reivindicado en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 16, que es de las fórmulas



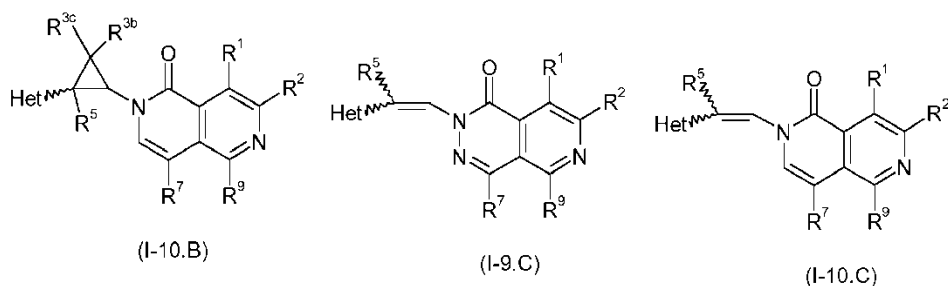
(I-9.A)



(I-10.A)

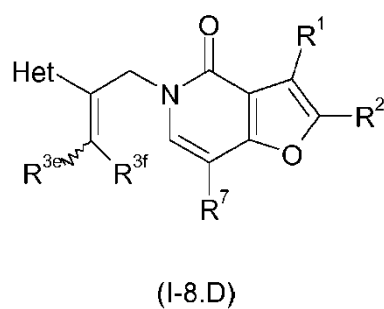
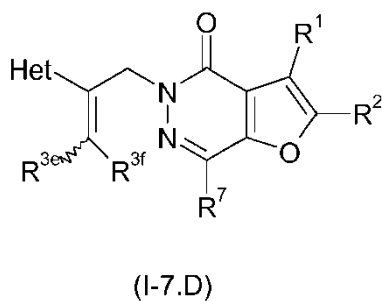
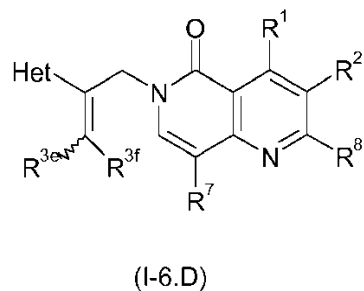
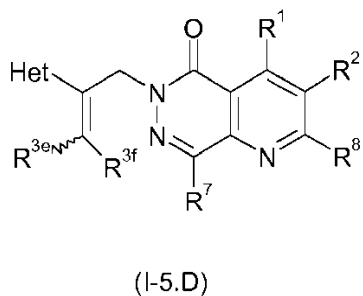
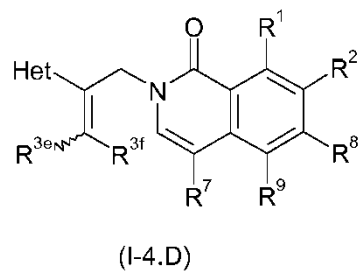
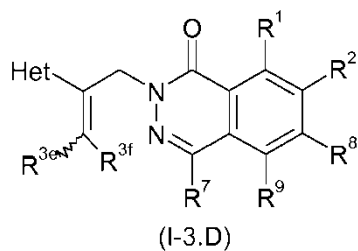
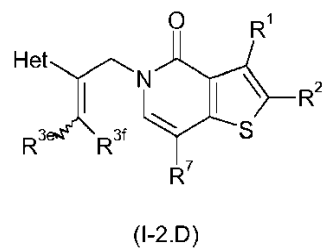
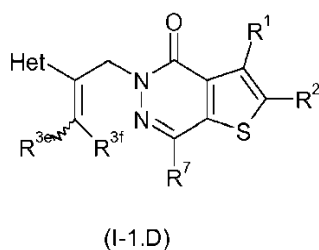


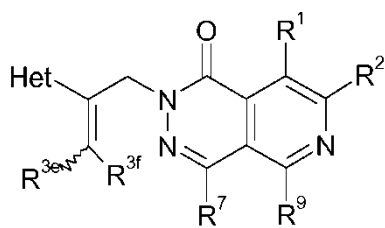
(I-9.B)



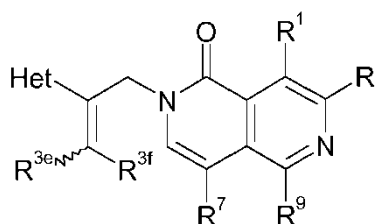
donde Het, R¹, R², R^{3b}, R^{3c}, R⁵, R⁶, R⁷ y R⁹ son los definidos en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 16.

- 5 28. El compuesto como el reivindicado en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 16, que es de las fórmulas I-1.D, I-2.D, I-3.D, I-4.D, I-5.D, I-6.D, I-7.D, I-8.D, I-9.D, I-10.D





(I-9.D)



(I-10.D)

donde Het, R¹, R², R^{3e}, R^{3f}, R⁷, R⁸ y R⁹ son los definidos en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 16.

29. El compuesto como el reivindicado en cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en el que Y¹-Cyc¹, se elige del 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, azepan-1-ilo, 1,4-oxazepan-4-ilo, hexahidrofuro[3,4-c]pirrol-5-ilo, 2,5-diazabicyclo[2.2.1]heptan-2-ilo, 3,8-diazabicyclo[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.

30. El compuesto como el reivindicado en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 28, en el que Y¹ es un enlace químico y Cyc¹ se elige del grupo que consiste en fenilo, hetarilo monocíclico de 5 o 6 integrantes elegido del grupo que consiste en piridilo, pirimidinilo, furilo, tienilo, pirrolilo, imidazolilo, pirazolilo, oxazolilo y tiazolilo, hetarilo bicíclico de 9 o 10 integrantes elegido del grupo que consiste en indolilo, quinolinilo, isoquinolinilo, quinazolinilo, bencimidazolilo, benzotriazolilo, benzopirazolilo y benzofurilo, en el que fenilo y hetarilo no están sustituidos o llevan 1, 2 o 3 radicales R^{C1} que se eligen del grupo que consiste en flúor, cloro, CN, metilo, difluorometilo, trifluorometilo, metoxi y NH₂, o, si Cyc¹ es fenilo, dos radicales R^{C1} que están unidos a átomos de carbono adyacentes, junto con el anillo de fenilo al cual están unidos, forman un radical heterocíclico bicíclico, que se elige 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.

31. El compuesto como el reivindicado en cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en el que Y²-Cyc² e Y³-Cyc³, independientemente uno de otro, se eligen del grupo que consiste en fenilo, hetarilo monocíclico de 5 o 6 integrantes elegido del grupo que consiste en piridilo, pirimidinilo, furilo, tienilo, pirrolilo, imidazolilo, pirazolilo, oxazolilo y tiazolilo, hetarilo bicíclico de 9 o 10 integrantes elegido del grupo que consiste en indolilo, quinolinilo, isoquinolinilo, quinazolinilo, bencimidazolilo, benzotriazolilo, benzopirazolilo y benzofurilo, en el que fenilo y hetarilo no están sustituidos o llevan 1, 2 o 3 radicales R^{C1} que se eligen del grupo que consiste en flúor, cloro, CN, metilo, difluorometilo, trifluorometilo, metoxi y NH₂, o, si Cyc² o Cyc³ son fenilo, dos radicales R^{C1} que están unidos a átomos de carbono adyacentes, junto con el anillo de fenilo al cual están unidos, forman un radical heterocíclico bicíclico, que se elige 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.

32. Un compuesto que se elige del 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;
 5 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;
 10 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-1-5-il)-5-[2-(quinolin-2-il-etil)-5H-tieno[2,3-d]piridazin-4-ona;
 15 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;
 20 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;
 25 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;
 30 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;
 35 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;
 40 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;
 45 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;
 50 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;
 55 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;
 60 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;
 65 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;
 5 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;
 10 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;
 15 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)acetoniitrilo;
 20 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;
 25 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;
 30 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
 35 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;
 40 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;
 45 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;
 50 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;
 55 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;
 60 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;
 65 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;
 5 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;
 10 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;
 15 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;
 20 8-(1,1-dioxidotiromofolin-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-dioxidotiromofolin-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;
 25 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;
 30 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-diazaspiro[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-
 35 1(2H)-ona;
 (3R)-3-((3-[2-(imidazo[1,2-a]piridin-2-il)etil]-4-oxo-3,4-dihidroftalazin-5-il)amino)pirrolidina-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;
 40 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-dioxidotiromofolin-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;
 45 2-[2-(imidazo[1,2-a]piridin-2-il)etil]-5-(pirimidin-5-il)ftalazin-1(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;
 50 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(5H)-ona;
 3-(piridin-4-il)-5-[2-(quinolin-2-il)etil]tieno[3,2-d]piridin-4(5H)-ona;
 3-(pirimidin-5-il)-5-[2-(quinolin-2-il)etil]tieno[3,2-c]piridin-4(5H)-ona;
 55 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-d]piridin-4(5H)-ona;
 60 4-(4-oxo-5-(2-quinolin-2-il)etil)-4,5-dihidrotieno[3,2-c]piridin-3-il)-5,6-dihidropiridina-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-d]piridin-4(5H)-ona;
 3-metil-7-(piridin-4-il)-5-(2-(quinolin-2-il)etil)tieno[3,2-c]piridin-4(5H)-ona;
 65 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)pirrolidina-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;
 5 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;
 10 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;
 15 y los N-óxidos de éstos, los profármacos de éstos como se definieron en la reivindicación 1, los tautómeros y los
 hidratos de éstos, y sus sales farmacéuticamente aceptables.

33. Un compuesto que se elige del grupo que consiste en:
 7-(piridin-4-il)-5-[2-(quinolin-2-il)etil]furo[3,2-d]piridin-4(5H)-ona;
 20 3-(piridin-4-il)-5-(2-(quinolin-2-il)etil)furo[3,2-d]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;
 25 sin 8-(piridin-4-il)-2-(2-(quinolin-2-il)ciclopropil)isoquinolin-1(2H)-ona;
 sin 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;
 sin 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;
 30 sin 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;
 sin 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;
 sin 8-(piridazin-4-il)-2-(2-(quinolin-2-il)ciclopropil)isoquinolin-1(2H)-ona;
 35 anti 8-(6-fluoropiridin-3-il)-2-(2-(quinolin-2-il)ciclopropil)isoquinolin-1(2H)-ona;
 sin 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;
 sin 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;
 40 sin 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;
 sin 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;
 sin 8-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-2-(2-(quinolin-2-il)ciclopropil)isoquinolin-1(2H)-ona;
 45 anti 8-(3-fluoropiridin-4-il)-2-(2-(quinolin-2-il)ciclopropil)isoquinolin-1(2H)-ona;
 sin 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;
 sin 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;
 50 sin 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;
 sin 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;
 sin 8-morfolino-2-(2-(quinolin-2-il)ciclopropil)isoquinolin-1(2H)-ona;
 55 anti 1-(1-oxo-2-(2-(quinolin-2-il)ciclopropil)-1,2-dihidroisoquinolin-8-il)piperidin-4-carbonitrilo;
 sin 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;
 sin 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;
 60 sin 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;
 sin 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;
 sin 8-(metil(oxetan-3-il)amino)-2-(2-(quinolin-2-il)ciclopropil)isoquinolin-1(2H)-ona;
 65 anti 8-(4-metoxipiperidin-1-il)-2-(2-(quinolin-2-il)ciclopropil)isoquinolin-1(2H)-ona;
 sin 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;
sin 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;
sin 8-(1-acetilpiperidin-4-ilamino)-2-(2-quinolin-2-ciclopropil)isoquinolin-1(2H)-ona;
5 anti 8-(piperidin-4-ilamino)-2-(2-(quinolin-2-il)ciclopropil)isoquinolin-1(2H)-ona;
sin 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;
sin 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-azaspiro[3.4]octan-6-il)isoquinolin-1(2H)-ona;
10 sin 2-(2-(quinolin-2-il)ciclopropil)-8-(2-oxa-6-azaspiro[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;
sin 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;
sin 8-(4,4-difluoropiperidin-1-il)-2-(2-(quinolin-2-il)ciclopropil)isoquinolin-1(2H)-ona;
15 anti 8-morfolino-2-(2-(quinolin-2-il)ciclopropil)isoquinolin-1(2H)-ona;
sin 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;
sin 8-(3-(difluorometil)pirrolidin-1-il)-2-(2-(quinolin-2-il)ciclopropil)isoquinolin-1(2H)-ona;
anti 8-((1R,5S)-3-oxa-8-azabicyclo[3.2.1]octan-8-il)-2-(2-(quinolin-2-il)ciclopropil)isoquinolin-1(2H)-ona;
20 sin 8-((1R,5S)-3-oxa-8-azabicyclo[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;
sin 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;
sin 8-(3-(fluorometil)pirrolidin-1-il)-2-(2-(quinolin-2-il)ciclopropil)isoquinolin-1(2H)-ona;
25 anti 8-((1R,5S)-8-oxa-3-azabicyclo[3.2.1]octan-3-il)-2-(2-(quinolin-2-il)ciclopropil)isoquinolin-1(2H)-ona;
sin 8-((1R,5S)-8-oxa-3-azabicyclo[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;
sin 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;
30 sin 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;
sin 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;
sin 8-(4-metoxifenil)-2-(2-(quinolin-2-il)ciclopropil)isoquinolin-1(2H)-ona;
35 anti 2-(2-(6-fluoroquinolin-2-il)ciclopropil)-8-morfolinoisoquinolin-1(2H)-ona;
sin 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;
sin 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;
40 sin 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;
sin 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;
sin 4-fluoro-8-(piridin-4-il)-2-(2-(quinolin-2-il)ciclopropil)isoquinolin-1(2H)-ona;
45 anti 4-cloro-8-(pirimidin-5-il)-2-(2-(quinolin-2-il)ciclopropil)isoquinolin-1(2H)-ona;
sin 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;
sin 4-(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;
50 sin 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;
sin 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;
sin 3-(2-fluoropiridin-4-il)-5-(2-(6-fluoroquinolin-2-il)ciclopropil)tieno[3,2-c]piridin-4(5H)-ona;
55 anti 5-(2-(6-fluoroquinolin-2-il)ciclopropil)-3-(piridin-4-il)tieno[3,2-c]piridin-4(5H)-ona;
sin 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;
sin 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;
60 sin 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;
sin 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;
sin 3-(6-fluoropiridin-3-il)-5-(2-(quinolin-2-il)ciclopropil)tieno[3,2-c]piridin-4(5H)-ona;
65 anti 3-(2-metilpirimidin-5-il)-5-(2-(quinolin-2-il)ciclopropil)tieno[3,2-c]piridin-4(5H)-ona;
sin 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;
 sin 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;
 sin 3-(2-fluoropiridin-4-il)-5-[2-(quinolin-2-il)ciclopropil]tieno[3,2-c]piridin-4(5H)-ona;
 5 anti 3-(morfolin-4-il)-5-[2-(quinolin-2-il)ciclopropil]tieno[3,2-c]piridin-4(5H)-ona;
 sin 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;
 sin 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;
 10 sin 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;
 sin 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;
 sin 3-(piridin-4-il)-5-[2-(tieno[3,2-b]piridin-5-il)ciclopropil]tieno[2,3-d]piridazin-4(5H)-ona;
 15 anti 3-(piridin-4-il)-5-[2-(tieno[3,2-b]piridin-5-il)ciclopropil]tieno[3,2-c]piridin-4(5H)-ona;
 sin 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;
 sin 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;
 20 sin 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;
 sin 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;
 sin 5-(piridin-4-il)-2-[2-(quinolin-2-il)ciclopropil]isoquinolin-1(2H)-ona;
 25 anti 5-(piridin-3-il)-2-[2-(quinolin-2-il)ciclopropil]isoquinolin-1(2H)-ona;
 sin 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;
 sin 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;
 30 sin 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;
 35 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;
 40 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;
 45 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;
 50 3-(piridin-4-iletinil)-5-[2-(quinolin-2-il)etil]tieno[2,3-d]piridazin-4(5H)-ona;
 5-[2-(3,5-dimetil piridin-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;
 55 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;
 60 2-[1,2-a]piridin-2-il)etil]-8-(1-oxa-4,9-diazaspiro[5.6]dodec-9-il)ftalazin-1(2H)-ona;
 2-[2-(imidazo[1,2-a]piridin-2-il)etil]-8-(2-oxa-7-azaspiro[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-azaspiro[3.3]hept-6-il)ftalazin-1(2H)-ona;
 65 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-(tetrahidrofuran-3-il)ftalazin-1(2H)-ona;
 2-[2-(imidazo[1,2-a]piridin-2-il)etil]-8-(3-oxa-8-azabicyclo[3.2.1]oct-8-il)ftalazin-1(2H)-ona;
 2-[2-(imidazo[1,2-a]piridin-2-il)etil]-8-(2-oxa-6-azaspiro[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;
 5 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-ciclopilpirimidin-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;
 10 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-azabicyclo[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;
 15 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;
 20 8-(2,6-diazabicyclo[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-diazabicyclo[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-(5,6,7,8-tetrahidroimidazo[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-(hexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2(1H)-il)-2-[2-(imidazo[1,2-a]piridin-2-il)etil]ftalazin-1(2H)-ona;
 25 8-(2,7-diazaspiro[4.4]non-2-il)-2-[2-(imidazo[1,2-a]piridin-2-il)etil]ftalazin-1(2H)-ona;
 8-[(1S,4S)-2,5-diazabicyclo[2.2.1]hept-2-il]-2-[2-(imidazo[1,2-a]piridin-2-il)etil]ftalazin-1(2H)-ona;
 8-(2,7-diazaspiro[3,5]non-7-il)-2-[2-(imidazo[1,2-a]piridin-2-il)etil]ftalazin-1(2H)-ona;
 8-(2,6-diazaspiro[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;
 30 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-epiminoisindol-8-il]ftalazin-1(2H)-ona;
 8-[5-(4-clorofenil)-2,5-diazabicyclo[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;
 35 2-[2-(imidazo[1,2-a]piridin-2-il)etil]-8-[(3aS,8aS)-octahidropirrol[3,4-c]azepin-2(1H)-il]ftalazin-1(2H)-ona;
 2-[2-(imidazo[1,2-a]piridin-2-il)etil]-8-[(3aS,8aR)-octahidropirrol[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-
 epiminoisindol-2-carboxilato de terc-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;
 40 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)-tetrahidrofuran-3-ilamino]ftalazin-1(2H)-ona;
 2-[2-(imidazo[1,2-a]piridin-2-il)etil]-8-[(3R)-tetrahidrofuran-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;
 45 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;
 50 2-[2-(imidazo[1,2-a]piridin-2-il)etil]-8-[(1-metilazetidina-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;
 55 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-(tetrahidrofuran-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;
 60 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;
 65 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)-ona;

- 2-[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;
 5 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;
 10 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;
 15 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 de éstos, los N-óxidos de éstos, los profármacos de éstos como se definieron en la reivindicación 1, los tautómeros y los hidratos de éstos, y sus sales farmacéuticamente aceptables.
- 20 34. El compuesto como el reivindicado en la reivindicación 1 que es anti (rac) 8-(piridin-4-il)-2-(2-(quinolin-2-il)ciclopropil)isoquinolin-1(2H)-ona, o un enantiómero de éste, o un N-óxido de éste, un tautómero o un hidrato de éste, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.
- 25 35. El compuesto como el reivindicado en la reivindicación 1 que es anti 3-(piridazin-4-il)-5-(2-(quinolin-2-il)ciclopropil)furo[3,2-c]piridin-4(5H)-ona, o un enantiómero de éste, o un N-óxido de éste, un tautómero o un hidrato de éste, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.
- 30 36. El compuesto como el reivindicado en la reivindicación 1 que es anti 3-(piridin-4-il)-5-(2-(quinolin-2-il)ciclopropil)furo[3,2-c]piridin-4(5H)-ona, o un enantiómero de éste, o un N-óxido de éste, un tautómero o un hidrato de éste, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.
37. Un compuesto como el reivindicado en cualquiera de las reivindicaciones precedentes para usar en terapia.
- 35 38. Una composición farmacéutica que contenga al menos un compuesto como el reivindicado en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 36 y al menos un excipiente.
39. Los compuestos de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 36 destinados al tratamiento de un trastorno médico elegido entre trastornos neurológicos y trastornos psiquiátricos que pueden ser tratados por inhibición de la fosfodiesterasa tipo 10A.
- 40 40. Los compuestos de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 36 destinados a tratar trastornos del SNC en un mamífero.
- 45 41. Los compuestos de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 36 destinados a tratar un trastorno o una disfunción elegidos entre esquizofrenia en un mamífero, disfunción cognitiva asociada a esquizofrenia en un mamífero, trastornos bipolares en un mamífero, depresión en un mamífero, disfunción cognitiva asociada a la enfermedad de Alzheimer en un mamífero, obesidad inducida por la dieta en un mamífero, enfermedad de Huntington en un mamífero, ansiedad y trastornos relacionados a sustancias en un mamífero.