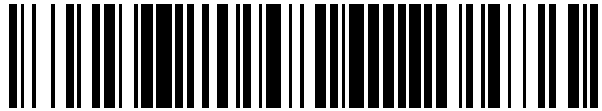


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 583 477**

51 Int. Cl.:

A61K 31/504 (2006.01)
A61K 31/505 (2006.01)
C07D 487/18 (2006.01)
C07D 498/18 (2006.01)
C07D 515/18 (2006.01)
A61P 25/28 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **28.09.2012 E 12798824 (4)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **25.05.2016 EP 2760453**

54 Título: **Inhibidores macrocíclicos de cinasa de LRRK2**

30 Prioridad:

30.09.2011 WO PCT/EP2011/067086

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

21.09.2016

73 Titular/es:

IPSEN PHARMA S.A.S. (50.0%)
65, Quai Georges Gorse
92100 Boulogne-Billancourt, FR y
ONCODESIGN S.A. (50.0%)

72 Inventor/es:

HOFLACK, JAN y
BLOM, PETRA

74 Agente/Representante:

ARIAS SANZ, Juan

ES 2 583 477 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 macrocíclicos de cinasa de LRRK2

CAMPO DE LA INVENCION

5 La presente invención se refiere a nuevos compuestos macrocíclicos y a composiciones que contienen dichos compuestos que actúan como inhibidores de cinasa, en particular, como inhibidores de LRRK2 (Cinasa 2 de repetición rica en leucina). Además, la presente invención proporciona procedimientos para la preparación de los compuestos divulgados, así como procedimientos de uso de los mismos, por ejemplo, como un medicamento o agente de diagnóstico, en particular para el tratamiento y/o diagnóstico de enfermedades caracterizadas por actividades cinasa de LRRK2 tales como trastornos neurológicos incluyendo enfermedad de Parkinson y enfermedad de Alzheimer.

ANTECEDENTES DE LA INVENCION

15 La enfermedad de Parkinson es un trastorno degenerativo del sistema nervioso central. Este se origina por la muerte de neuronas dopaminérgicas en el cerebro medio. En las primeras etapas de la enfermedad los síntomas más evidentes están relacionados con el movimiento tales como agitación, lentitud de movimiento y dificultad para caminar. Más adelante también se producen problemas cognitivos y de conducta, produciéndose demencia de forma habitual en los estados avanzados de la enfermedad. Aunque por lo general, se considera que la enfermedad de Parkinson es esporádica, en la última década, se han asociado unas pocas mutaciones en el gen LRRK2 (cinasa 2 de repetición rica en leucina) con la enfermedad de Parkinson (documentos WO2006068492 y WO2006045392). LRRK2, también conocida como dardarina, es un miembro de la familia de cinasas de repetición ricas en leucina que tiene actividad cinasa de linaje mixto, en particular en el cerebro, pero también en otros tejidos en todo el cuerpo. Los investigadores han identificado más de 20 mutaciones de LRRK2 en familias con enfermedad de Parkinson de inicio tardío. Por ejemplo, la mutación G2019S se segrega junto con parkinsonismo dominante autosómico y supone aproximadamente un 6 % de los casos de enfermedad de Parkinson familiar y un 3 % de los casos de enfermedad de Parkinson esporádica en Europa. La mutación G2019S se produce en el dominio cinasa altamente conservado y, por tanto, se ha postulado que la mutación G2019S puede tener un efecto sobre la actividad cinasa (documento WO2006068492). Además, también se han asociado con enfermedad de Parkinson sustituciones de aminoácidos en un segundo residuo R1441 y se ha demostrado que elevan la actividad cinasa de LRRK2. La sobreexpresión de proteína R1441G mutante en LRRK2 en modelos de ratón transgénico (Li, Y et al. 2009, Nature Neuroscience 12:826-828) se asocia con síntomas de enfermedad de Parkinson así como liberación reducida de dopamina, lo que sugiere que inhibidores de LRRK2 podrían regular positivamente la liberación de dopamina y tener posible utilidad en el tratamiento de patologías caracterizadas por niveles reducidos de dopamina, tales como síntomas de abstinencia/recaída asociados con adicción a drogas; enfermedades de taupatía tales como enfermedad de Alzheimer, enfermedad de argirofilia granulosa, enfermedad de Pick, degeneración corticobasal; demencia frontotemporal hereditaria; y enfermedad de Parkinson. Otras dos mutaciones en LRRK2 se han asociado clínicamente con la transición desde deterioro cognitivo leve a enfermedad de Alzheimer (documento WO200714979). Estos datos proporcionan además evidencia de que los inhibidores de actividad cinasa de LRRK2 podrían ser de utilidad para el tratamiento de demencias y trastornos neurodegenerativos relacionados.

40 Así, la inhibición farmacológica de la cinasa de LRRK2 es una estrategia atractiva hacia terapias basadas en mecanismos en trastornos neurodegenerativos, tales como enfermedad de Parkinson y enfermedad de Alzheimer. Por tanto, un objeto de la presente invención fue proporcionar compuestos y composiciones que comprenden dichos compuestos, que actúan como inhibidores de cinasas de LRRK2.

45 Hasta ahora se han sugerido varias pirazolopirimidinas (no macrocíclicas) para el tratamiento de trastornos neuronales, en particular enfermedad de Alzheimer y/o enfermedad de Parkinson (véanse, por ejemplo, los documentos EP1908764, US6194410, EP1354884, EP0729758 y US6194410). Además, se han sugerido imidazopiridazinas (no macrocíclicas) en el documento WO2007/025540 para el tratamiento de enfermedad de Alzheimer. Sin embargo, ninguno de los compuestos divulgados en dichas referencias ha mostrado tener actividad inhibidora de LRRK2.

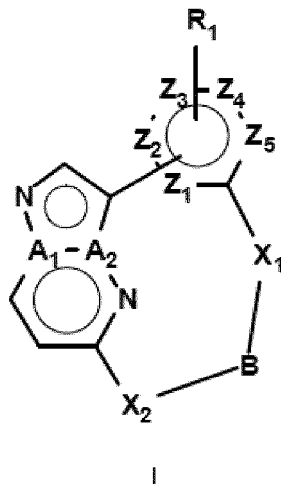
50 Además, los inhibidores de cinasa de LRRK2 desarrollados hasta ahora, en particular, aquellos para el tratamiento de trastornos neuronales, no comprenden restos pirazolopirimidina macrocíclicos (véanse, por ejemplo, los documentos WO2009127652, WO2011038572). Los documentos US2008/262055, WO2009/112439, WO2008/060248 y WO2004026881 divulgan compuestos macrocíclicos sugeridos para tratar cáncer o enfermedad de Alzheimer pero no muestran actividad inhibidora de LRRK2 alguna. No obstante, existe una continua necesidad de diseñar y desarrollar inhibidores de cinasa de LRRK2 para el tratamiento de trastornos neuronales. Los autores de la invención han encontrado que las pirazolopirimidinas macrocíclicas y las composiciones farmacéuticamente aceptables de acuerdo con la presente invención son útiles para el tratamiento de varios trastornos neuronales asociados con actividad cinasa de LRRK2.

SUMARIO DE LA INVENCION

Los autores de la invención han encontrado de forma sorprendente que los compuestos macrocíclicos descritos en

el presente documento actúan como inhibidores de cinasa, en particular, inhibidores de cinasa de LRRK2.

En un primer objeto, la presente invención proporciona un compuesto de Fórmula I, o un estereoisómero, tautómero, racémico, sal, hidrato, forma N-óxido o solvato del mismo,



5 en la que

A₁ y A₂ están seleccionados de C y N; donde cuando A₁ es C, entonces A₂ es N; y donde cuando A₂ es C, entonces A₁ es N;

10 R₁ está seleccionado de -H, -halo, -OH, -alquilo C₁₋₆, -cicloalquilo C₃₋₆, -O-alquilo C₁₋₆, -S-alquilo C₁₋₆, -NR₉R₁₀, -(C=O)-R₄, -SO₂-R₄, -CN, -NR₉-SO₂-R₄, -Het₁; donde cada uno de dichos alquilo C₁₋₆ está opcional e independientemente sustituido con de 1 a 3 sustituyentes seleccionados de -halo, -OH, -NR₁₁R₁₂, -O-alquilo C₁₋₆, -S-alquilo C₁₋₆;

15 R₂ está seleccionado de -H, -halo, -OH, -alquilo C₁₋₆, -cicloalquilo C₃₋₆, -O-alquilo C₁₋₆, -S-alquilo C₁₋₆, -(C=O)-alquilo C₁₋₆, -(C=O)-O-alquilo C₁₋₆, -(C=O)-NR₂₇R₂₈, -Het₃, -(C=O)-Het₃, -SO₂-alquilo C₁₋₆; donde cada uno de dichos alquilo C₁₋₆ está opcional e independientemente sustituido con de 1 a 3 sustituyentes seleccionados de -halo, -OH, -O-alquilo C₁₋₆, -S-alquilo C₁₋₆, -Het₃, -Ar₂, -NR₁₃R₁₄;

R₃ está seleccionado de -H, -halo, -OH, -alquilo C₁₋₆, -cicloalquilo C₃₋₆, -O-alquilo C₁₋₆, -S-alquilo C₁₋₆, -(C=O)-alquilo C₁₋₆, -(C=O)-O-alquilo C₁₋₆, -Het₂, -(C=O)-Het₂, -(C=O)-NR₂₉R₃₀, -SO₂-alquilo C₁₋₆; donde cada uno de dichos alquilo C₁₋₆ está opcional e independientemente sustituido con de 1 a 3 sustituyentes seleccionados de -halo, -OH, -O-alquilo C₁₋₆, -S-alquilo C₁₋₆, -NR₁₅R₁₆, -Het₂, -Ar₄;

20 R₄ está seleccionado de -halo, -OH, -alquilo C₁₋₆, -O-alquilo C₁₋₆, -S-alquilo C₁₋₆, -NR₁₇R₁₈, -Het₄;

R₅ y R₇ están seleccionados cada uno independientemente de -H, -halo, -alquilo C₁₋₆, -O-alquilo C₁₋₆, -S-alquilo C₁₋₆, -Het₅, -Ar₁, -cicloalquilo C₃₋₆, -SO₂-Ar₃, -SO₂, -SO₂-alquilo C₁₋₆, -(C=O), -(C=O)-alquilo C₁₋₆, -O-(C=O)-alquilo C₁₋₆, -(C=O)-O-alquilo C₁₋₆; donde cada uno de dichos alquilo C₁₋₆ está opcional e independientemente sustituido con de 1 a 3 sustituyentes seleccionados de -halo, -OH, -O-alquilo C₁₋₆, -S-alquilo C₁₋₆, -Het₅, -NR₂₃R₂₄;

25 R₆ está seleccionado de -SO₂, -SO₂-alquilo C₁₋₆, -(C=O), -(C=S), -(C=O)-O-alquilo C₁₋₆, -(C=S)-O-alquilo C₁₋₆, -(C=O)-alquilo C₁₋₆, -(C=O)-alqueno C₂₋₆, -(C=S)-alquilo C₁₋₆, -(C=S)-alqueno C₂₋₆, -alquil C₁₋₆-(C=O)-NR₃₁R₃₂, -alquil C₁₋₆-(C=S)-NR₃₁R₃₂, -alquil C₁₋₆-NR₃₃(C=O)-NR₃₁R₃₂, -alquil C₁₋₆-NR₃₃(C=S)-NR₃₁R₃₂, -SO₂-cicloalquilo C₃₋₅, -(C=O)-cicloalquilo C₃₋₅, -(C=S)-cicloalquilo C₃₋₅, -(C=O)-NR₃₁R₃₂, -(C=S)-NR₃₁R₃₂, -(C=O)-Het₅, -(C=S)-Het₅, -(C=O)-Ar₆, -(C=S)-Ar₆, -(C=O)-NR₃₁-(C=O)-R₃₂; donde cada uno de dichos alquilo C₁₋₆ está opcional e independientemente sustituido con de 1 a 3 sustituyentes seleccionados de -halo, -OH, -O-alquilo C₁₋₆, -S-alquilo C₁₋₆, -Het₅, -NR₂₅R₂₆;

30 R₈ está seleccionado de -NR₃₄-(C=O)-R₃₅, -NR₃₆-(C=O)-NR₃₄R₃₅, -NR₃₄-(SO₂)-R₃₅, -NR₃₄-(C=O)-O-R₃₅, -O-(C=O)-NR₃₄R₃₅;

35 R₉, R₁₀, R₁₁, R₁₂, R₁₃, R₁₄, R₁₅, R₁₆, R₁₇, R₁₈, R₁₉, R₂₀, R₂₁, R₂₂, R₂₃, R₂₄, R₂₅, R₂₆, R₂₇, R₂₈, R₂₉, R₃₀, R₃₁, R₃₂, R₃₃, P₃₄, R₃₅, R₃₆, R₃₇, R₃₈, R₃₉ y R₄₀ están seleccionados cada uno independientemente de -H, -halo, O, -OH, -O-alquilo C₁₋₆, -alquilo C₁₋₆, -cicloalquilo C₃₋₆ o -Het₁; donde cada uno de dichos alquilo C₁₋₆ está opcional e independientemente sustituido con de 1 a 3 sustituyentes seleccionados de -halo, -OH, -O-alquilo C₁₋₆, -S-alquilo

C₁₋₆, -Het₆, -Ar₅;

5 X₁ está seleccionado de -alquil C₁₋₆-, -O-alquil C₁₋₆-, -S-alquil C₁₋₆-, -(C=O)-, -NR₃-(C=O)-, -NR₃-(C=O)-alquilo C₁₋₆-, -(C=O)-NR₃-alquil C₁₋₆-, -NR₃-alquil C₁₋₆-, -alquil C₁₋₆-NR₃-alquil C₁₋₆-, -SO₂-NR₃-; donde cada uno de dichos alquilo C₁₋₆ está opcional e independientemente sustituido con de 1 a 3 sustituyentes seleccionados de -halo, -OH, -alquilo C₁₋₆-, -O-alquilo C₁₋₆-, -S-alquilo C₁₋₆-, -NR₃₇R₃₈;

X₂ está seleccionado de -alquil C₁₋₆-, -O-alquil C₁₋₆-, -O-alquil C₁₋₆-O-alquil C₁₋₆-, -S-alquil C₁₋₆-, -(C=O)-, -(C=O)-NR₂-, -NR₂-alquil C₁₋₆-, -NR₂-, -SO₂-NR₂-; donde cada uno de dichos alquilo C₁₋₆ está opcional e independientemente sustituido con de 1 a 3 sustituyentes seleccionados de -halo, -OH, -alquilo C₁₋₆-, -O-alquilo C₁₋₆-, -S-alquilo C₁₋₆-, -NR₃₉R₄₀;

10 B está seleccionado de -(C=O)-, -(C=N)-R₃₉-, -(SO₂)-, -(C=O)-NR₅-, -(C=S)-NR₅-, -NR₅-(C=O)-NR₇-, -NR₅-(C=S)-NR₇-, -SO₂-NR₅-, -NR₆-, -NR₅-(C=O)-O-, -NR₅-(C=S)-O-, -CHR₈-;

15 Ar₁, Ar₂, Ar₃, Ar₄, Ar₅, y Ar₆ son cada uno independientemente un heterociclo aromático de 5 o 6 miembros que opcionalmente comprende 1 o 2 heteroátomos seleccionados de O, N y S; estando cada uno de dichos Ar₁, Ar₂, Ar₃, Ar₄, y Ar₅ opcional e independientemente sustituido con de 1 a 3 sustituyentes seleccionados de -NR₁₉R₂₀-, -alquilo C₁₋₆-, -O-alquilo C₁₋₆-, -S-alquilo C₁₋₆;

Het₁, Het₂, Het₃, Het₄, Het₅, y Het₆ son cada uno independientemente un heterociclo monocíclico de 5 o 6 miembros que tiene de 1 a 3 heteroátomos seleccionados de O, N y S, estando cada heterociclo opcional e independientemente sustituido con de 1 a 3 sustituyentes seleccionados de -halo, -alquilo C₁₋₆-, -O-alquilo C₁₋₆-, -S-alquilo C₁₋₆-, -NR₂₁R₂₂;- estando cada uno de dichos -alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido con de 1 a 3 -halo;

20 Z₁, Z₂, Z₃, Z₄ y Z₅ están seleccionados cada uno independientemente de C y N.

En particular, la presente invención proporciona un compuesto de Fórmula I o un estereoisómero, tautómero, racémico, sal, hidrato, forma N-óxido o solvato del mismo, en la que

A₁ y A₂ están seleccionados de C y N; donde cuando A₁ es C, entonces A₂ es N; y donde cuando A₂ es C, entonces A₁ es N;

25 R₁ está seleccionado de -H, -halo, -OH, -alquilo C₁₋₆-, -cicloalquilo C₃₋₆-, -O-alquilo C₁₋₆-, -S-alquilo C₁₋₆-, -NR₉R₁₀-, -(C=O)-R₄-, -SO₂-R₄-, -CN, -NR₉-SO₂-R₄-, -Het₁;- donde cada uno de dichos alquilo C₁₋₆ está opcional e independientemente sustituido con de 1 a 3 sustituyentes seleccionados de -halo, -OH, -NR₁₁R₁₂-, -O-alquilo C₁₋₆-, -S-alquilo C₁₋₆;

30 R₂ está seleccionado de -H, -halo, -OH, -alquilo C₁₋₆-, -cicloalquilo C₃₋₆-, -O-alquilo C₁₋₆-, -S-alquilo C₁₋₆-, -(C=O)-alquilo C₁₋₆-, -(C=O)-O-alquilo C₁₋₆-, -(C=O)-NR₂₇R₂₈-, -Het₃-, -(C=O)-Het₃-, -SO₂-alquilo C₁₋₆;- donde cada uno de dichos alquilo C₁₋₆ está opcional e independientemente sustituido con de 1 a 3 sustituyentes seleccionados de -halo, -OH, -O-alquilo C₁₋₆-, -S-alquilo C₁₋₆-, -Het₃-, -Ar₂-, -NR₁₃R₁₄;

35 R₃ está seleccionado de -H, -halo, -OH, -alquilo C₁₋₆-, -cicloalquilo C₃₋₆-, -O-alquilo C₁₋₆-, -S-alquilo C₁₋₆-, -(C=O)-alquilo C₁₋₆-, -(C=O)-O-alquilo C₁₋₆-, -Het₂-, -(C=O)-Het₂-, -(C=O)-NR₂₉R₃₀-, -SO₂-alquilo C₁₋₆;- donde cada uno de dichos alquilo C₁₋₆ está opcional e independientemente sustituido con de 1 a 3 sustituyentes seleccionados de -halo, -OH, -O-alquilo C₁₋₆-, -S-alquilo C₁₋₆-, -NR₁₅R₁₆-, -Het₂-, -Ar₄;

R₄ está seleccionado de -halo, -OH, -alquilo C₁₋₆-, -O-alquilo C₁₋₆-, -S-alquilo C₁₋₆-, -NR₁₇R₁₈-, -Het₄;

40 R₅ y R₇ están seleccionados cada uno independientemente de -H, -halo, -alquilo C₁₋₆-, -O-alquilo C₁₋₆-, -S-alquilo C₁₋₆-, -Het₅-, -Ar₁-, -cicloalquilo C₃₋₆-, -SO₂-Ar₃-, -SO₂-, -SO₂-alquilo C₁₋₆-, -(C=O)-, -(C=O)-alquilo C₁₋₆-, -O-(C=O)-alquilo C₁₋₆-, -(C=O)-O-alquilo C₁₋₆;- donde cada uno de dichos alquilo C₁₋₆ está opcional e independientemente sustituido con de 1 a 3 sustituyentes seleccionados de -halo, -OH, -O-alquilo C₁₋₆-, -S-alquilo C₁₋₆-, -Het₅-, -NR₂₃R₂₄;

45 R₆ está seleccionado de -SO₂-, -SO₂-alquilo C₁₋₆-, -(C=O)-, -(C=S)-, -(C=O)-O-alquilo C₁₋₆-, -(C=S)-O-alquilo C₁₋₆-, -(C=O)-alquilo C₁₋₆-, -(C=O)-alqueno C₂₋₆-, -(C=S)-alquilo C₁₋₆-, -(C=S)-alqueno C₂₋₆-, -alquil C₁₋₆-(C=O)-NR₃₁R₃₂-, -alquil C₁₋₆-(C=S)-NR₃₁R₃₂-, -alquil C₁₋₆-NR₃₃(C=O)-NR₃₁R₃₂-, -alquil C₁₋₆-NR₃₃(C=S)-NR₃₁R₃₂-, -SO₂-cicloalquilo C₃₋₆-, -(C=O)-cicloalquilo C₃₋₅-, -(C=S)-cicloalquilo C₃₋₅-, -(C=O)-NR₃₁R₃₂-, -(C=S)-NR₃₁R₃₂-, -(C=O)-Het₅-, -(C=S)-Het₅-, -(C=O)-Ar₆-, -(C=S)-Ar₆-, -(C=O)-NR₃₁-(C=O)-R₃₂;- donde cada uno de dichos alquilo C₁₋₆ está opcional e independientemente sustituido con de 1 a 3 sustituyentes seleccionados de -halo, -OH, -O-alquilo C₁₋₆-, -S-alquilo C₁₋₆-, -Het₅-, -NR₂₅R₂₆;

R₈ está seleccionado de -NR₃₄-(C=O)-R₃₅-, -NR₃₆-(C=O)-NR₃₄R₃₅-, -NR₃₄-(SO₂)-R₃₅-, -NR₃₄-(C=O)-O-R₃₅-, -O-(C=O)-NR₃₄R₃₅;

50 R₉, R₁₀, R₁₁, R₁₂, R₁₃, R₁₄, R₁₅, R₁₆, R₁₇, R₁₈, R₁₉, R₂₀, R₂₁, R₂₂, R₂₃, R₂₄, R₂₅, R₂₆, R₂₇, R₂₈, R₂₉, R₃₀, R₃₁, R₃₂, R₃₃, R₃₄, R₃₅, R₃₆, R₃₇, R₃₈, R₃₉ y R₄₀ están seleccionados cada uno independientemente de -H, -halo, O, -OH, -O-alquilo C₁₋₆-, -alquilo C₁₋₆-, -cicloalquilo C₃₋₆ o -Het₁ donde cada uno de dichos alquilo C₁₋₆ está opcional e independientemente sustituido con de 1 a 3 sustituyentes seleccionados de -halo, -OH, -O-alquilo C₁₋₆-, -S-alquilo C₁₋₆-, -Het₆-, -Ar₅;

- X₁ está seleccionado de -alquil C₁₋₆-, -O-alquil C₁₋₆-, -S-alquil C₁₋₆-, -(C=O)-, -NR₃-(C=O)-, -NR₃-(C=O)-alquilo C₁₋₆-, -(C=O)-NR₃-alquil C₁₋₆-, -NR₃-alquil C₁₋₆-, -alquil C₁₋₆-NR₃-alquil C₁₋₆-, -SO₂-NR₃-; donde cada uno de dichos alquilo C₁₋₆ está opcional e independientemente sustituido con de 1 a 3 sustituyentes seleccionados de -halo, -OH, -alquilo C₁₋₆-, -O-alquilo C₁₋₆-, -S-alquilo C₁₋₆-, -NR₃₇R₃₈; donde cuando X₁ es -O-CH₂-, entonces R₅ no es -H;
- 5 X₂ está seleccionado de -alquil C₁₋₆-, -O-alquil C₁₋₆-, -O-alquil C₁₋₆-O-alquil C₁₋₆-, -S-alquil C₁₋₆-, -(C=O)-, -(C=O)-NR₂-, -NR₂-alquil C₁₋₆-, -NR₂-, -SO₂-NR₂-; donde cada uno de dichos alquilo C₁₋₆ está opcional e independientemente sustituido con de 1 a 3 sustituyentes seleccionados de -halo, -OH, -alquilo C₁₋₆-, -O-alquilo C₁₋₆-, -S-alquilo C₁₋₆-, -NR₃₉R₄₀;
- 10 B está seleccionado de -(C=O)-, -(C=N)R₃₉-, -(SO₂)-, -(C=O)-NR₅-, -(C=S)-NR₅-, -NR₅-(C=O)-NR₇-, -NR₅-(C=S)-NR₇-, -SO₂-NR₅-, -NR₆-, -NR₅-(C=O)-O-, -NR₅-(C=S)-O-, -CHR₈-;
- Ar₁, Ar₂, Ar₃, Ar₄, Ar₅, y Ar₆ son cada uno independientemente un heterociclo aromático de 5 o 6 miembros que opcionalmente comprende 1 o 2 heteroátomos seleccionados de O, N y S; estando cada uno de dichos Ar₁, Ar₂, Ar₃, Ar₄, y Ar₅ opcional e independientemente sustituido con de 1 a 3 sustituyentes seleccionados de -NR₁₉R₂₀-, -alquilo C₁₋₆-, -O-alquilo C₁₋₆-, -S-alquilo C₁₋₆;
- 15 Het₁, Het₂, Het₃, Het₄, Het₅, y Het₆ son cada uno independientemente un heterociclo monocíclico de 5 o 6 miembros que tiene de 1 a 3 heteroátomos seleccionados de O, N y S, estando cada heterociclo opcional e independientemente sustituido con de 1 a 3 sustituyentes seleccionados de -halo, -alquilo C₁₋₆-, -Oalquilo C₁₋₆-, -Salquilo C₁₋₆-, -NR₂₁R₂₂-, estando cada uno de dichos -alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido con de 1 a 3 -halo;
- Z₁, Z₂, Z₃, Z₄ y Z₅ están seleccionados cada uno independientemente de C y N.
- 20 Más en particular la presente invención proporciona un compuesto de Fórmula I o un estereoisómero, tautómero, racémico, sal, hidrato, forma N-óxido o solvato del mismo, en la que,
- A₁ es N y A₂ es C;
- R₁ está seleccionado de -H, -OH, -alquilo C₁₋₆-, -cicloalquilo C₃₋₆-, -O-alquilo C₁₋₆-, -S-alquilo C₁₋₆-, -NR₉R₁₀-, -SO₂-R₄-, -CN-, -NR₉-SO₂-R₄-, -Het₁-; donde cada uno de dichos alquilo C₁₋₆ está opcional e independientemente sustituido con de 1 a 3 sustituyentes seleccionados de -halo, -OH, -NR₁₁R₁₂-, -O-alquilo C₁₋₆-, -S-alquilo C₁₋₆;
- 25 R₂ está seleccionado de -H, -halo, -OH, -alquilo C₁₋₆-, -cicloalquilo C₃₋₆-, -O-alquilo C₁₋₆-, -S-alquilo C₁₋₆-, -(C=O)-alquilo C₁₋₆-, -(C=O)-O-alquilo C₁₋₆-, -(C=O)-NR₂₇R₂₈-, -Het₃-, -(C=O)-Het₃-, -SO₂-alquilo C₁₋₆-, donde cada uno de dichos alquilo C₁₋₆ está opcional e independientemente sustituido con de 1 a 3 sustituyentes seleccionados de -halo, -OH, -O-alquilo C₁₋₆-, -S-alquilo C₁₋₆-, -Het₃-, -Ar₂-, -NR₁₃R₁₄;
- 30 R₃ está seleccionado de -H, -halo, -OH, -alquilo C₁₋₆-, -cicloalquilo C₃₋₆-, -O-alquilo C₁₋₆-, -S-alquilo C₁₋₆-, -(C=O)-alquilo C₁₋₆-, -(C=O)-O-alquilo C₁₋₆-, -Het₂-, -(C=O)-Het₂-, -(C=O)-NR₂₉R₃₀-, -SO₂-alquilo C₁₋₆-, donde cada uno de dichos alquilo C₁₋₆ está opcional e independientemente sustituido con de 1 a 3 sustituyentes seleccionados de -halo, -OH, -Oalquilo C₁₋₆-, -Salquilo C₁₋₆-, -NR₁₅R₁₆-, -Het₂-, -Ar₄;
- R₄ está seleccionado de -halo, -OH, -alquilo C₁₋₆-, -O-alquilo C₁₋₆-, -S-alquilo C₁₋₆-, -NR₁₇R₁₈-, -Het₄;
- 35 R₅ y R₇ están seleccionados cada uno independientemente de -H, -halo, -alquilo C₁₋₆-, -Oalquilo C₁₋₆-, -S-alquilo C₁₋₆-, -Het₅-, -Ar₁-, -cicloalquilo C₃₋₆-, -SO₂-Ar₃-, -SO₂-, -SO₂-alquilo C₁₋₆-, -(C=O)-, -(C=O)-alquilo C₁₋₆-, -O-(C=O)-alquilo C₁₋₆-, -(C=O)-O-alquilo C₁₋₆-, donde cada uno de dichos alquilo C₁₋₆ está opcional e independientemente sustituido con de 1 a 3 sustituyentes seleccionados de -OH, -Oalquilo C₁₋₆-, -Salquilo C₁₋₆-, -Het₅-, -NR₂₃R₂₄;
- 40 R₆ está seleccionado de -SO₂-, -(C=O)-, -(C=S)-, -(C=O)-O-alquilo C₁₋₆-, -(C=O)-alqueno C₂₋₆-, -(C=S)-O-alquilo C₁₋₆-, -(C=O)-alquilo C₁₋₆-, -(C=S)-alquilo C₁₋₆-, -(C=S)-alqueno C₂₋₆-, -alquil C₁₋₆-(C=S)-NR₃₁R₃₂-, -alquil C₁₋₆-NR₃₃(C=O)-NR₃₁R₃₂-, -alquil C₁₋₆-NR₃₃(C=S)-NR₃₁R₃₂-, -(C=S)-cicloalquilo C₃₋₅-, -(C=S)-NR₃₁R₃₂-, -(C=O)-Het₅-, -(C=S)-Het₅-, -(C=O)-NR₃₁-(C=O)-R₃₂-, donde cada uno de dichos alquilo C₁₋₆ está opcional e independientemente sustituido con de 1 a 3 sustituyentes seleccionados de -OH, -Oalquilo C₁₋₆-, -Salquilo C₁₋₆-, -Het₅-, -NR₂₅R₂₆;
- R₈ está seleccionado de -NR₃₆-(C=O)-NR₃₄R₃₅-, -NR₃₄-(SO₂)-R₃₅-, -NR₃₄-(C=O)-O-R₃₅-, -O-(C=O)-NR₃₄R₃₅;
- 45 R₉, R₁₀, R₁₁, R₁₂, R₁₃, R₁₄, R₁₅, R₁₆, R₁₇, R₁₈, R₁₉, R₂₀, R₂₁, R₂₂, R₂₃, R₂₄, R₂₅, R₂₆, R₂₇, R₂₈, R₂₉, R₃₀, R₃₁, R₃₂, R₃₃, R₃₄, R₃₅, R₃₆, R₃₇, R₃₈, R₃₉ y R₄₀ están seleccionado cada uno independientemente de -H, -halo, O, -OH, -O-alquilo C₁₋₆-, -alquilo C₁₋₆-, -cicloalquilo C₃₋₆ o -Het₁-, donde cada uno de dichos alquilo C₁₋₆ está opcional e independientemente sustituido con de 1 a 3 sustituyentes seleccionados de -halo, -OH, -O-alquilo C₁₋₆-, -S-alquilo C₁₋₆-, -Het₆-, -Ar₅;
- 50 X₁ está seleccionado de -alquil C₁₋₆-, -O-alquil C₁₋₆-, -S-alquil C₁₋₆-, -(C=O)-, -NR₃-(C=O)-, -NR₃-(C=O)-alquilo C₁₋₆-, -(C=O)-NR₃-alquil C₁₋₆-, -alquil C₁₋₆-NR₃-alquil C₁₋₆-, -SO₂NR₃-; donde cada uno de dichos alquilo C₁₋₆ está opcional e independientemente sustituido con de 1 a 3 sustituyentes seleccionados de -halo, -OH, -alquilo C₁₋₆-, -O-alquilo C₁₋₆-, -S-alquilo C₁₋₆-, -NR₃₇R₃₈;

- X₂ está seleccionado de -alquil C₁₋₆-, -O-alquil C₁₋₆-, -S-alquil C₁₋₆-, -(C=O)-, -(C=O)-NR₂-, -NR₂-alquil C₁₋₆-, -NR₂-, -SO₂-NR₂-; donde cada uno de dichos alquilo C₁₋₆ está opcional e independientemente sustituido con de 1 a 3 sustituyentes seleccionados de -halo-, -OH-, -alquilo C₁₋₆-, -O-alquilo C₁₋₆-, -S-alquilo C₁₋₆-, -NR₃₉R₄₀;
- 5 B está seleccionado de -(C=O)-, -(C=N)R₃₉-, -(SO₂)-, -(C=O)-NR₅-, -(C=S)-NR₅-, -NR₅-(C=O)-NR₇-, -NR₅-(C=S)-NR₇-, -SO₂-NR₅-, -NR₆-, -NR₅-(C=S)-O-, -CHR₈-;
- Ar₁, Ar₂, Ar₃, Ar₄, Ar₅, y Ar₆ son cada uno independientemente un heterociclo aromático de 5 o 6 miembros que opcionalmente comprende 1 o 2 heteroátomos seleccionados de O, N y S; estando cada uno de dichos Ar₁, Ar₂, Ar₃, Ar₄, y Ar₅ opcional e independientemente sustituido con de 1 a 3 sustituyentes seleccionados de -NR₁₉R₂₀-, -alquilo C₁₋₆-, -O-alquilo C₁₋₆-, -S-alquilo C₁₋₆;
- 10 Het₁, Het₂, Het₃, Het₄, Het₅, y Het₆ son cada uno independientemente un heterociclo monocíclico de 5 o 6 miembros que tiene de 1 a 3 heteroátomos seleccionados de O, N y S, estando cada heterociclo opcional e independientemente sustituido con de 1 a 3 sustituyentes seleccionados de -halo-, -alquilo C₁₋₆-, -O-alquilo C₁₋₆-, -S-alquilo C₁₋₆-, -NR₂₁R₂₂-, estando cada uno de dichos -alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido con de 1 a 3 -halo-;
- Z₁, Z₂, Z₃, Z₄ y Z₅ son cada uno C.
- 15 Más en particular la presente invención proporciona un compuesto de Fórmula I o un estereoisómero, tautómero, racémico, sal, hidrato, forma N-óxido o solvato del mismo, en la que,
- A₁ y A₂ están seleccionados de C y N; donde cuando A₁ es C, entonces A₂ es N; y donde cuando A₂ es C, entonces A₁ es N;
- 20 R₁ está seleccionado de -H-, -halo-, -alquilo C₁₋₆-, -O-alquilo C₁₋₆-, -(C=O)-R₄, y -CN; donde cada uno de dichos alquilo C₁₋₆ está opcional e independientemente sustituido con de 1 a 3 -OH-;
- R₂ está seleccionado de -H y -alquilo C₁₋₆; donde cada uno de dichos alquilo C₁₋₆ está opcional e independientemente sustituido con de 1 a 3 sustituyentes seleccionados de -OH-, -O-alquilo C₁₋₆-, -NR₁₃R₁₄;
- R₃ está seleccionado de -H y -alquilo C₁₋₆;
- R₄ es -NR₁₇R₁₈;
- 25 R₅ y R₇ están seleccionados cada uno independientemente de -H-, -alquilo C₁₋₆; donde cada uno de dichos alquilo C₁₋₆ está opcional e independientemente sustituido con de 1 a 3 sustituyentes seleccionados de -halo-, y -NR₂₃R₂₄;
- R₆ está seleccionado de -SO₂-, -(C=O)-O-alquilo C₁₋₆-, -(C=O)-alquilo C₁₋₆-, -(C=O)-alqueno C₂₋₆-, -alquil C₁₋₆-(C=O)-NR₃₁R₃₂-, -SO₂-cicloalquilo C₃₋₅-, -(C=O)-cicloalquilo C₃₋₅-, -(C=O)-NR₃₁R₃₂-, -(C=O)-Het₅-, -(C=O)-Ar₆; donde cada uno de dichos alquilo C₁₋₆ está opcional e independientemente sustituido con de 1 a 3 sustituyentes seleccionados de
- 30 -halo-, -OH-, -O-alquilo C₁₋₆-, -Het₅-, -NR₂₅R₂₆;
- R₈ es -NR₃₄-(C=O)-R₃₅;
- R₁₃, R₁₄, R₁₇, R₁₈, R₂₃, R₂₄, R₂₅, R₂₆, R₃₁, R₃₂, R₃₄ y R₃₅ están seleccionados cada uno independientemente de -H-, -alquilo C₁₋₆-, y -cicloalquilo C₃₋₆;
- 35 X₁ está seleccionado de -O-alquil C₁₋₆-, -NR₃-(C=O)-alquilo C₁₋₆-, -(C=O)-NR₃-alquil C₁₋₆-, -NR₃-alquil C₁₋₆-, -alquil C₁₋₆-NR₃-alquil C₁₋₆-, -SO₂-NR₃-; donde cada uno de dichos alquilo C₁₋₆ está opcional e independientemente sustituido con de 1 a 3 -alquilo C₁₋₆;
- X₂ está seleccionado de -O-alquil C₁₋₆-, -S-alquil C₁₋₆-, -NR₂-alquil C₁₋₆-;
- 40 B está seleccionado de -(C=O)-NR₅-, -NR₅-(C=O)-NR₇-, -SO₂-NR₅-, -NR₆-, -NR₅-(C=O)-O-, -CHR₈-; Ar₆ es un heterociclo aromático de 5 o 6 miembros que opcionalmente comprende 1 o 2 heteroátomos seleccionados de O, N y S;
- Het₅ es un heterociclo monocíclico de 5 o 6 miembros que tiene de 1 a 3 heteroátomos seleccionados de O, N y S, estando cada heterociclo opcional e independientemente sustituido con de 1 a 3 -alquilo C₁₋₆; estando cada uno de dichos -alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido con de 1 a 3 -halo-;
- Z₁, Z₂, Z₃, Z₄ y Z₅ están seleccionados cada uno independientemente de C y N.
- 45 Más en particular la presente invención proporciona un compuesto de Fórmula I o un estereoisómero, tautómero, racémico, sal, hidrato, forma N-óxido o solvato del mismo, en la que
- A₁ es N y A₂ es C;
- R₁, R₂, R₃ y R₅ son cada uno -H-;

R₆ está seleccionado de -(C=O)-alquilo C₁₋₆, -(C=O)-cicloalquilo C₃₋₅, y -(C=O)-NR₃₁R₃₂; donde cada uno de dichos alquilo C₁₋₆ está opcional e independientemente sustituido con de 1 a 3 -NR₂₅R₂₆;

R₂₅ y R₂₆ están seleccionados cada uno independientemente de -H, y -alquilo C₁₋₆;

R₃₁ y R₃₂ son cada uno -H;

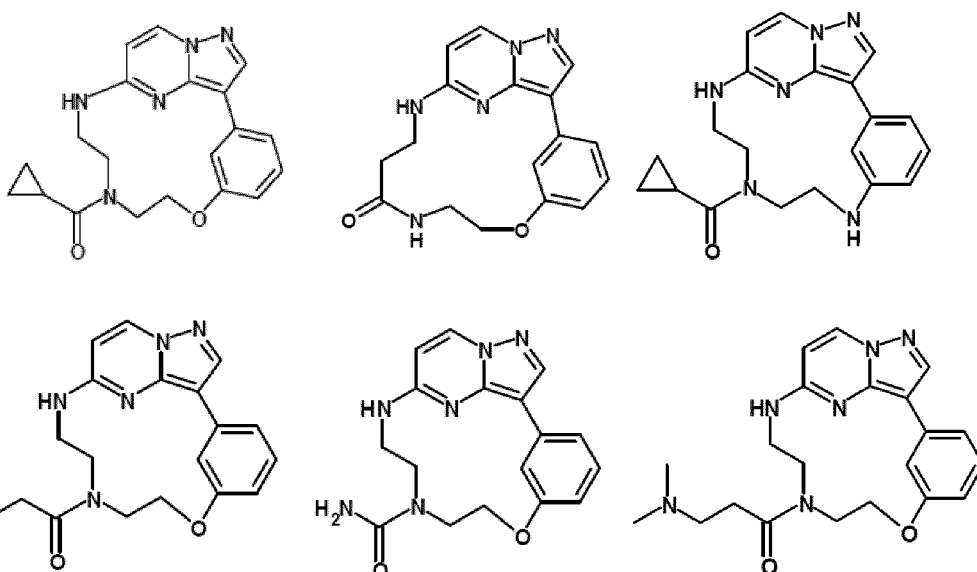
5 X₁ está seleccionado de -O-alquilo C₁₋₆ y -NR₃-alquil C₁₋₆;

X₂ es -NR₂-alquil C₁₋₆;

B está seleccionado de -(C=O)-NR₅-, y -NR₆-;

Z₁, Z₂, Z₃, Z₄ y Z₅ son cada uno C.

Más en particular la presente invención proporciona un compuesto seleccionado de la lista que comprende



10

En particular para los compuestos de acuerdo con la presente invención, el resto pirazolopirimidina está unido al resto arilo o heteroarilo en la posición Z₁ o Z₂, de acuerdo con la numeración que se proporciona en la Fórmula I, y/o R₁ está unido al resto arilo o heteroarilo en la posición Z₃, Z₄ o Z₅, de acuerdo con la numeración que se proporciona en la Fórmula I.

15 Otro objeto adicional de la presente invención es proporcionar composiciones (farmacéuticas) que comprenden un compuesto de acuerdo con la presente invención. En particular, los compuestos y composiciones de acuerdo con la presente invención son adecuados para su uso como medicamentos humanos o veterinarios.

20 Los compuestos y composiciones de acuerdo con la presente invención son adecuados para inhibir la actividad de una cinasa, en particular cinasa de LRRK2, y pueden usarse para el tratamiento y/o prevención de trastornos neurológicos tales como enfermedad de Alzheimer o enfermedad de Parkinson.

En un objeto final, la presente invención proporciona un procedimiento para el tratamiento y/o prevención de un trastorno neurológico, tal como enfermedad de Alzheimer o enfermedad de Parkinson; comprendiendo dicho procedimiento administrar a un sujeto que lo necesita un compuesto o una composición de acuerdo con la presente invención.

25 BREVE DESCRIPCIÓN DE LOS DIBUJOS

Figura 1: Autofosforilación de LRRK1 en presencia de compuesto 1 μ M (media +/- DT, N=3)

Figura 2: Estado de fósforo celular de LRRK1 en presencia de compuesto 1 μ M (media +/- DT, N=3)

Figura 3: Estado de fósforo celular de LRRK2 en presencia de compuesto 1 μ M (media +/- DT, N=4)

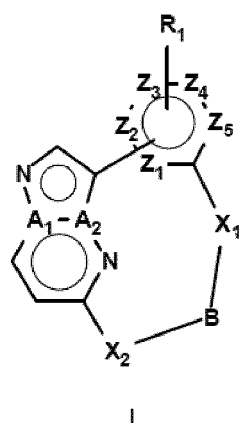
DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION

30 La presente invención se describirá ahora con más detalle. En los siguientes párrafos, se definen con más detalle

diferentes aspectos de la invención. Cada aspecto así definido puede combinarse con cualquier otro aspecto o aspectos, a no ser que se indique claramente lo contrario. En particular, cualquier característica indicada como preferente o ventajosa puede combinarse con cualquier otra característica o características que sean preferentes o ventajosas.

- 5 A no ser que el contexto dictamine otra cosa, los asteriscos se usan en el presente documento para indicar el punto en el cual un radical mono- o bivalente representado está conectado a la estructura a la que se refiere y de la cual forma parte el radical.

10 Como ya se ha indicado antes en el presente documento, en un primer aspecto, la presente invención proporciona compuesto de Fórmula I o un o un estereoisómero, tautómero, racémico, sal, hidrato, forma N-óxido o solvato del mismo,



en la que

A₁ y A₂ están seleccionados de C y N; donde cuando A₁ es C, entonces A₂ es N; y donde cuando A₂ es C, entonces A₁ es N;

- 15 R₁ está seleccionado de -H, -halo, -OH, -alquilo C₁₋₆, -cicloalquilo C₃₋₆, -O-alquilo C₁₋₆, -S-alquilo C₁₋₆, -NR₉R₁₀, -(C=O)-R₄, -SO₂-R₄, -CN, -NR₉-SO₂-R₄, -Het₁; donde cada uno de dichos alquilo C₁₋₆ está opcional e independientemente sustituido con de 1 a 3 sustituyentes seleccionados de -halo, -OH, -NR₁₁R₁₂, -O-alquilo C₁₋₆, -S-alquilo C₁₋₆;

- 20 R₂ está seleccionado de -H, -halo, -OH, -alquilo C₁₋₆, -cicloalquilo C₃₋₆, -O-alquilo C₁₋₆, -S-alquilo C₁₋₆, -(C=O)-alquilo C₁₋₆, -(C=O)-O-alquilo C₁₋₆, -(C=O)-NR₂₇R₂₈, -Het₃, -(C=O)-Het₃, -SO₂-alquilo C₁₋₆; donde cada uno de dichos alquilo C₁₋₆ está opcional e independientemente sustituido con de 1 a 3 sustituyentes seleccionados de -halo, -OH, -O-alquilo C₁₋₆, -S-alquilo C₁₋₆, -Het₃, -Ar₂, -NR₁₃R₁₄;

- 25 R₃ está seleccionado de -H, -halo, -OH, -alquilo C₁₋₆, -cicloalquilo C₃₋₆, -O-alquilo C₁₋₆, -S-alquilo C₁₋₆, -(C=O)-alquilo C₁₋₆, -(C=O)-O-alquilo C₁₋₆, -Het₂, -(C=O)-Het₂, -(C=O)-NR₂₉R₃₀, -SO₂-alquilo C₁₋₆; donde cada uno de dichos alquilo C₁₋₆ está opcional e independientemente sustituido con de 1 a 3 sustituyentes seleccionados de -halo, -OH, -O-alquilo C₁₋₆, -S-alquilo C₁₋₆, -NR₁₅R₁₆, -Het₂, -Ar₄;

R₄ está seleccionado de -halo, -OH, -alquilo C₁₋₆, -O-alquilo C₁₋₆, -S-alquilo C₁₋₆, -NR₁₇R₁₈, -Het₄;

- 30 R₅ y R₇ están seleccionados cada uno independientemente de -H, -halo, -alquilo C₁₋₆, -O-alquilo C₁₋₆, -S-alquilo C₁₋₆, -Het₅, -Ar₁, -cicloalquilo C₃₋₆, -SO₂Ar₃, -SO₂, -SO₂-alquilo C₁₋₆, -(C=O), -(C=O)-alquilo C₁₋₆, -O-(C=O)-alquilo C₁₋₆, -(C=O)-O-alquilo C₁₋₆; donde cada uno de dichos alquilo C₁₋₆ está opcional e independientemente sustituido con de 1 a 3 sustituyentes seleccionados de -halo, -OH, -O-alquilo C₁₋₆, -S-alquilo C₁₋₆, -Het₅, -NR₂₃R₂₄;

- 35 R₆ está seleccionado de -SO₂, -SO₂-alquilo C₁₋₆, -(C=O), -(C=S), -(C=O)-O-alquilo C₁₋₆, -(C=S)-O-alquilo C₁₋₆, -(C=O)-alquilo C₁₋₆, -(C=O)-alqueno C₂₋₆, -(C=S)-alquilo C₁₋₆, -(C=S)-alqueno C₂₋₆, -alquil C₁₋₆-(C=O)-NR₃₁R₃₂, -alquil C₁₋₆-(C=S)-NR₃₁R₃₂, -alquil C₁₋₆-NR₃₃(C=O)-NR₃₁R₃₂, -alquil C₁₋₆-NR₃₃(C=S)-NR₃₁R₃₂, -SO₂-cicloalquilo C₃₋₅, -(C=O)-cicloalquilo C₃₋₅, -(C=S)-cicloalquilo C₃₋₅, -(C=O)-NR₃₁R₃₂, -(C=S)-NR₃₁R₃₂, -(C=O)-Het₅, -(C=S)-Het₅, -(C=O)-Ar₆, -(C=S)-Ar₆, -(C=O)-NR₃₁-(C=O)-R₃₂; donde cada uno de dichos alquilo C₁₋₆ está opcional e independientemente sustituido con de 1 a 3 sustituyentes seleccionados de -halo, -OH, -O-alquilo C₁₋₆, -S-alquilo C₁₋₆, -Het₅, -NR₂₅R₂₆;

- 40 R₈ está seleccionado de -NR₃₄-(C=O)-R₃₅, -NR₃₆-(C=O)-NR₃₄R₃₅, -NR₃₄-(SO₂)-R₃₅, -NR₃₄-(C=O)-O-R₃₅, -O-(C=O)-NR₃₄R₃₅;

- R₉, R₁₀, R₁₁, R₁₂, R₁₃, R₁₄, R₁₅, R₁₆, R₁₇, R₁₈, R₁₉, R₂₀, R₂₁, R₂₂, R₂₃, R₂₄, R₂₅, R₂₆, R₂₇, R₂₈, R₂₉, R₃₀, R₃₁, R₃₂, R₃₃, R₃₄, R₃₅, R₃₆, R₃₇, R₃₈, R₃₉ y R₄₀ están seleccionados cada uno independientemente de -H, -halo, O, -OH, -O-alquilo C₁₋₆, -alquilo C₁₋₆, -cicloalquilo C₃₋₆ o -Het₁; donde cada uno de dichos alquilo C₁₋₆ está opcional e independientemente sustituido con de 1 a 3 sustituyentes seleccionados de -halo, -OH, -O-alquilo C₁₋₆, -S-alquilo C₁₋₆, -Het₆, -Ar₅;
- 5 X₁ está seleccionado de -alquil C₁₋₆-, -O-alquil C₁₋₆-, -S-alquil C₁₋₆-, -(C=O)-, -NR₃-(C=O)-, -NR₃-(C=O)-alquilo C₁₋₆-, -(C=O)-NR₃-alquil C₁₋₆-, -NR₃-alquil C₁₋₆-, -alquil C₁₋₆-NR₃-alquil C₁₋₆-, -SO₂-NR₃-; donde cada uno de dichos alquilo C₁₋₆ está opcional e independientemente sustituido con de 1 a 3 sustituyentes seleccionados de -halo, -OH, -alquilo C₁₋₆, -O-alquilo C₁₋₆, -S-alquilo C₁₋₆, -NR₃₇R₃₈;
- 10 X₂ está seleccionado de -alquil C₁₋₆-, -O-alquil C₁₋₆-, -O-alquil C₁₋₆-O-alquil C₁₋₆-, -S-alquil C₁₋₆-, -(C=O)-, -(C=O)-NR₂-, -NR₂-alquil C₁₋₆-, -NR₂-, -SO₂-NR₂-; donde cada uno de dichos alquilo C₁₋₆ está opcional e independientemente sustituido con de 1 a 3 sustituyentes seleccionados de -halo, -OH, -alquilo C₁₋₆, -O-alquilo C₁₋₆, -S-alquilo C₁₋₆, -NR₃₉R₄₀;
- 15 B está seleccionado de -(C=O)-, -(C=N)-R₃₉-, -(SO₂)-, -(C=O)-NR₅-, -(C=S)-NR₅-, -NR₅-(C=O)-NR₇-, -NR₅-(C=S)-NR₇-, -SO₂-NR₅-, -NR₆-, -NR₅-(C=O)-O-, -NR₅-(C=S)-O-, -CHR₈-;
- Ar₁, Ar₂, Ar₃, Ar₄, Ar₅, y Ar₆ son cada uno independientemente un heterociclo aromático de 5 o 6 miembros que opcionalmente comprende 1 o 2 heteroátomos seleccionados de O, N y S; estando cada uno de dichos Ar₁, Ar₂, Ar₃, Ar₄, y Ar₅ opcional e independientemente sustituido con de 1 a 3 sustituyentes seleccionados de -NR₁₉R₂₀, -alquilo C₁₋₆, -O-alquilo C₁₋₆, -S-alquilo C₁₋₆;
- 20 Het₁, Het₂, Het₃, Het₄, Het₅, y Het₆ son cada uno independientemente un heterociclo monocíclico de 5 o 6 miembros que tiene de 1 a 3 heteroátomos seleccionados de O, N y S, estando cada heterociclo opcional e independientemente sustituido con de 1 a 3 sustituyentes seleccionados de -halo, -alquilo C₁₋₆, -O-alquilo C₁₋₆, -S-alquilo C₁₋₆, -NR₂₁R₂₂; estando cada uno de dichos -alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido con de 1 a 3 -halo;
- Z₁, Z₂, Z₃, Z₄ y Z₅ están seleccionados cada uno independientemente de C y N.
- 25 A no ser que se indique de otro modo, todos los radicales anteriores pueden leerse en ambos sentidos. Por ejemplo, cuando B es -(C=O)-NR₅-, el -(C=O)- está unido a X₂ y -NR₅- está unido a X₁. De forma alternativa, el -(C=O)- está unido a X₁ y -NR₅- está unido a X₂.
- Lo que se denomina "parte izquierda" de un radical es, por ejemplo, cuando B es -(C=O)-NR₅-, -(C=O)-, y la "parte derecha" es -NR₅-.
- 30 Preferiblemente, B es tal que la parte izquierda de los valores posibles de B (es decir, en particular -(C=N) de -(C=N)R₃₉-, -(C=O) de -(C=O)-NR₅-, -(C=S) de -(C=S)-NR₅-, -CH de -CHR₈-, -NR₅ de -NR₅-(C=O)-NR₇-, -NR₅-(C=S)-NR₇-, NR₅-(C=O)-O- y NR₅-(C=S)-O-, -SO₂ de -SO₂-NR₅) está unido a X₁. De forma alternativa, B es tal que la parte derecha de los valores posibles de B (es decir, en particular (R₃₉)- de -(C=N)R₃₉-, (NR₅)- de -(C=O)-NR₅-, -SO₂-NR₅ y -(C=S)-NR₅-, (NR₇)- de -NR₅-(C=O)-NR₇ y -NR₅-(C=S)-NR₇-, O- de NR₅-(C=O)-O- y NR₅-(C=S)-O-, R₈- de -CHR₈- está unido a X₁.
- 35 Preferiblemente, X₁ es tal que la parte izquierda de los valores posibles de X₁ (es decir, en particular -O de -O-alquilo C₁₋₆-, -S de -S-alquilo C₁₋₆-, -NR₃ de -NR₃-(C=O) y -NR₃-alquilo C₁₋₆-, -SO₂ de -SO₂-NR₃) está unido al resto arilo o heteroarilo Z₁-Z₅. De forma alternativa, X₁ es tal que la parte derecha de los valores posibles de X₁ (es decir, en particular (alquil C₁₋₆)- de -O-alquilo C₁₋₆-, -S-alquilo C₁₋₆ y -NR₃-alquilo C₁₋₆-, -(C=O) de -NR₃-(C=O), (NR₃)- de -SO₂-NR₃) está unido al resto arilo o heteroarilo Z₁-Z₅.
- 40 Preferiblemente, X₂ es tal que la parte izquierda de los valores posibles de X₂ (es decir, en particular -O de -O-alquilo C₁₋₆-, -S de -S-alquilo C₁₋₆-, -(C=O) de -(C=O)-NR₂-, -NR₂ de -NR₂-alquilo C₁₋₆-, -SO₂ de -SO₂-NR₂) está unido al resto pirazolopirimidina. De forma alternativa, X₂ es tal que la parte derecha de los valores posibles de X₂ (es decir, en particular (alquil C₁₋₆)- de -O-alquilo C₁₋₆-, -S-alquilo C₁₋₆ y -NR₂-alquilo C₁₋₆-, (NR₂)- de -(C=O)-NR₂ y -SO₂-NR₂) está unido al resto pirazolopirimidina.
- 45 Es de aplicación el mismo principio para todos los radicales de la invención, a no ser que se indique de otro modo.
- Cuando se describen los compuestos de la invención, los términos usados se interpretarán de acuerdo con las siguientes definiciones, a no ser que el contexto dicte otra cosa:
- 50 El término "alquilo" en sí mismo o como parte de otro sustituyente se refiere a radicales hidrocarbonados totalmente saturados. En general, grupos alquilo de la presente invención comprenden de 1 a 6 átomos de carbono. Los grupos alquilo pueden ser lineales o ramificados y pueden estar sustituidos como se indica en el presente documento. Cuando se usa un subíndice después de un átomo de carbono, el subíndice se refiere al número de átomos de carbono que el grupo citado puede contener. Así, por ejemplo, alquilo C₁₋₆ significa un alquilo de uno a seis átomos de carbono. Ejemplos de grupos alquilo son metilo, etilo, n-propilo, i-propilo, butilo y

sus isómeros (por ejemplo, n-butilo, i-butilo y t-butilo); pentilo y sus isómeros, hexilo y sus isómeros. Alquilo C₁-C₆ incluye todos los grupos alquilo lineales, ramificados o cíclicos con de 1 a 6 átomos de carbono, así incluye metilo, etilo, n-propilo, i-propilo, butilo y sus isómeros (por ejemplo, n-butilo, i-butilo y t-butilo); pentilo y sus isómeros, hexilo y sus isómeros, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo y ciclohexilo.

- 5 El término "alquilo opcionalmente sustituido" se refiere a un grupo alquilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes (por ejemplo, 1 a 3 sustituyentes, por ejemplo, 1, 2 o 3 sustituyentes o 1 a 2 sustituyentes), en cualquier punto de unión disponible. Ejemplos no limitantes de tales sustituyentes incluyen -halo, -OH, amidas primarias y secundarias, -O-alquilo C₁₋₆, -S-alquilo C₁₋₆, heteroarilo, arilo y similares.

- 10 El término "cicloalquilo" por sí mismo o como parte de un sustituyente es un grupo alquilo cíclico, es decir, un grupo hidrocarbilo monovalente, saturado o insaturado que tiene una estructura cíclica. Cicloalquilo incluye todos los grupos hidrocarbonados saturados o parcialmente saturados (que contienen 1 o 2 dobles enlaces) que tienen una estructura cíclica. Grupos cicloalquilo pueden comprender 3 o más átomos de carbono en el anillo y en general, de acuerdo con la presente invención comprenden de 3 a 6 átomos. Ejemplos de grupos cicloalquilo incluyen, aunque sin quedar limitados a los mismos ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo.

- 15 Cuando los grupos alquilo definidos son divalentes, es decir, con dos enlaces sencillos para unión a otros dos grupos, estos se denominan grupos "alquilenos". Ejemplos no limitantes de grupos alquilenos incluyen metileno, etileno, metilmetileno, trimetileno, propileno, tetrametileno, etileno, 1,2-dimetileno, pentametileno y hexametileno.

- 20 En general, grupos alquilenos de la presente invención comprenden preferiblemente el mismo número de átomos de carbono que los homólogos alquilo. Cuando está presente un birradical alquilenos o cicloalquilenos, la conectividad a la estructura molecular del cual forma parte puede ser a través de un átomo de carbono común o un átomo de carbono diferente. Para ilustrar esto aplicando la nomenclatura de asterisco de la invención, un grupo alquilenos C₃ puede ser, por ejemplo, *-CH₂CH₂CH₂*, *-CH(-CH₂CH₃)-* o *-CH₂CH(-CH₃)*. Igualmente, un grupo cicloalquilenos C₃ puede ser



- 25 El término "heterociclo" tal como se usa en el presente documento por sí mismo o como parte de otro grupo se refiere a grupos cíclicos no aromáticos, totalmente saturados o parcialmente insaturados (por ejemplo, sistemas de anillo monocíclicos de 3 a 6 miembros) que tienen al menos un heteroátomo en al menos un anillo que contiene carbono. Cada anillo del grupo heterocíclico que contiene un heteroátomo puede tener 1, 2, 3 o 4 heteroátomos seleccionados de átomos de nitrógeno, átomos de oxígeno y/o átomos de azufre. Un heterociclo opcionalmente sustituido se refiere a un heterociclo que tiene opcionalmente uno o más sustituyentes (por ejemplo, 1 a 4 sustituyentes, o por ejemplo 1, 2, 3 o 4) seleccionados de los definidos antes para alquilo sustituido.

- 35 Grupos heterocíclicos ejemplo incluyen piperidinilo, azetidino, imidazolinilo, imidazolidinilo, isoxazolinilo, oxazolidinilo, isoxazolidinilo, tiazolidinilo, isotiazolidinilo, piperidilo, succinimidilo, 3H-indolilo, isoindolinilo, cromenilo, isocromanilo, xantenilo, 2H-pirrolilo, 1-pirrolinilo, 2-pirrolinilo, 3-pirrolinilo, pirrolidinilo, 4H-quinolizino, 4aH-carbazolilo, 2-oxopiperazinilo, piperazinilo, homopiperazinilo, 2-pirazolinilo, 3-pirazolinilo, piranilo, dihidro-2H-piranilo, 4H-piranilo, 3,4-dihidro-2H-piranilo, ftalazinilo, oxetanilo, tietanilo, 3-dioxolanilo, 1,3-dioxanilo, 2,5-dioximidazolidinilo, 2,2,4-piperidonilo, 2-oxopiperidinilo, 2-oxopirrolodinilo, 2-oxoazepinilo, indolinilo, tetrahidropiranilo, tetrahidrofuranilo, tetrahidrotienilo, tetrahidroquinolinilo, tetrahidroisoquinolinilo, tiomorfolinilo, tiomorfolinilo sulfóxido, tiomorfolinilo sulfona, 1,3-dioxolanilo, 1,4-oxatiano, 1,4-ditiano, 1,3,5-trioxanilo, 6H-1,2,5-tiadiazinilo, 2H-1,5,2-ditiazinilo, 2H-oxocinilo, 1H-pirrolizino, tetrahydro-1,1-dioxotienilo, N-formilpiperazinilo, y morfolinilo; en particular pirrolidinilo, imidazolidinilo, pirazolidinilo, piperidinilo, dioxolanilo, dioxanilo, morfolinilo, tiomorfolinilo, piperazinilo, tiazolidinilo, tetrahidropiranilo y tetrahidrofuranilo.

- 45 El término "arilo" tal como se usa en el presente documento se refiere a un grupo hidrocarbilo poliinsaturado aromático que tiene un único anillo (es decir, fenilo). Arilo también pretende que incluya los derivados parcialmente hidrogenados de los sistemas carbocíclicos enumerados en el presente documento. Ejemplos no limitantes de arilo comprenden fenilo, bifenililo, bifenilenilo, 5- o 6-tetralinilo, 1-, 2-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7- o 8-azulenilo, 1- o 2-naftilo, 1-, 2- o 3-indenilo, 1-, 2- o 9-antrilo, 1- 2-, 3-, 4- o 5-acenaftilenilo, 3-, 4- o 5-acenaftenilo, 1-, 2-, 3-, 4- o 10-fenantrilo, 1- o 2-pentalenilo, 1, 2-, 3- o 4-fluorenilo, 4- o 5-indanilo, 5-, 6-, 7- o 8-tetrahidronaftilo, 1,2,3,4-tetrahidronaftilo, 1,4-dihidronaftilo, dibenzo[a,d]cicloheptenilo, y 1-, 2-, 3-, 4- o 5-pirenilo; en particular fenilo.

- 50 El anillo arilo puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes. Un "arilo opcionalmente sustituido" se refiere a un arilo que tiene opcionalmente uno o más sustituyentes (por ejemplo, 1 a 5 sustituyentes, por ejemplo, 1, 2, 3 o 4) en cualquiera punto de unión disponible, seleccionado de los definidos antes para alquilo sustituido.

Cuando un átomo de carbono en un grupo arilo está reemplazado con un heteroátomo, se hace referencia al anillo

resultante en el presente documento como anillo heteroarilo.

El término “heteroarilo” tal como se usa en el presente documento por sí mismo o como parte de otro grupo se refiere pero sin estar limitado a anillos aromáticos de 5 a 6 átomos de carbono en los que uno o más átomos de carbono pueden estar reemplazados por átomos de oxígeno, nitrógeno o azufre. Ejemplos no limitantes de tales heteroarilo, incluyen: pirrolilo, furanilo, tiofenilo, pirazolilo, imidazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, triazolilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo, tetrazolilo, oxatriazolilo, tiatriazolilo, piridinilo, pirimidilo, pirazinilo, piridazinilo, oxazinilo, dioxinilo, tiazinilo, triazinilo, imidazo[2,1-b][1,3]tiazolilo, tieno[3,2-b]furanilo, tieno[3,2-b]tiofenilo, tieno[2,3-d][1,3]tiazolilo, tieno[2,3-d]imidazolilo, tetrazolo[1,5-a]piridinilo, indolilo, indolizínilo, isoindolilo, benzofuranilo, isobenzofuranilo, benzotiofenilo, isobenzotiofenilo, indazolilo, benzimidazolilo, 1,3-benzoxazolilo, 1,2-benzisoxazolilo, 2,1-benzisoxazolilo, 1,3-benzotiazolilo, 1,2-benzoisotiazolilo, 2,1-benzoisotiazolilo, benzotriazolilo, 1,2,3-benzoxadiazolilo, 2,1,3-benzoxadiazolilo, 1,2,3-benzotiadiazolilo, 2,1,3-benzotiadiazolilo, tienopiridinilo, purinilo, imidazo[1,2-a]piridinilo, 6-oxo-piridazin-1(6H)-ilo, 2-oxopiridin-1(2H)-ilo, 6-oxo-piridazin-1(6H)-ilo, 2-oxopiridin-1(2H)-ilo, 1,3-benzodioxolilo, quinolinilo, isoquinolinilo, cinnolinilo, quinazolinilo, quinoxalinilo, 7-azaindolilo, 6-azaindolilo, 5-azaindolilo, 4-azaindolilo.

Un “heteroarilo opcionalmente sustituido” se refiere a un heteroarilo que tiene opcionalmente uno o más sustituyentes (por ejemplo 1 a 4 sustituyentes, por ejemplo, 1, 2, 3 o 4), seleccionados entre los definidos antes para alquilo sustituido.

El término “halo” o “halógeno” como grupo o parte de un grupo es genérico para fluoro, cloro, bromo o yodo, así como cualquier isótopo adecuado de los mismos.

Siempre que el término “sustituido” se use en la presente invención, pretende indicar que uno o más hidrógeno en el átomo indicado en la expresión que usa “sustituido” está reemplazado con una selección del grupo indicado, con tal que la valencia normal del átomo indicado no se supere, y que la sustitución dé como resultado un compuesto químicamente estable, es decir, un compuesto que sea suficientemente robusto para sobrevivir al aislamiento hasta un grado útil de pureza en una mezcla de reacción, la formulación en un agente terapéutico y/o de diagnóstico.

Cuando los grupos pueden estar opcionalmente sustituidos, tales grupos pueden estar sustituidos una o más veces, y preferiblemente una vez, dos veces o tres veces. Los sustituyentes pueden estar seleccionados de los definidos antes para alquilo sustituido.

Tal como se usa en el presente documento los términos tales como “alquilo, arilo o cicloalquilo, que están cada uno opcionalmente sustituido con” o “alquilo, arilo o cicloalquilo, opcionalmente sustituido con” se refieren a alquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido y cicloalquilo opcionalmente sustituido.

Más en general, de lo anterior, queda claro para el experto en la técnica que los compuestos de la invención pueden existir en la forma de diferentes isómeros y/o tautómeros, incluyendo aunque sin quedar limitados a isómeros geométricos, isómeros conformacionales, isómeros E/Z, isómeros estereoquímicos (es decir, enantiómeros y diastereoisómeros) e isómeros que corresponden a la presencia de los mismos sustituyentes en diferentes posiciones de los anillos presentes en los compuestos de la invención. Todos los citados posibles isómeros, tautómeros y mezclas de los mismos están incluidos en el alcance de la invención.

Además, la invención incluye compuestos marcados con isótopos y sales, que son idénticos a compuestos de fórmula (I), salvo por el hecho de que uno o más átomos están reemplazados con un átomo que tiene una masa atómica o número másico diferente de la masa atómica o número másico encontrado más frecuentemente en la naturaleza. Ejemplos de isótopos que pueden incorporarse en compuestos de fórmula (I) son isótopos de hidrógeno, carbono, nitrógeno, flúor, tales como ^3H , ^{11}C , ^{13}N , ^{14}C , ^{15}O y ^{18}F . Tales compuestos marcados con isótopos de fórmula (I) son útiles en ensayos de fármacos y de distribución en tejidos sustrato. Por ejemplo, los isótopos de ^{11}C y ^{18}F son particularmente útiles en PET (Tomografía de Emisión de Positrones). La PET es útil en imaginología del cerebro. Los compuestos marcados con isótopos de fórmula (I) pueden prepararse generalmente llevando a cabo los procedimientos divulgados más adelante, sustituyendo un reactivo no marcado con isótopos con un reactivo marcado con isótopo.

Siempre que en la presente invención se use el término “compuestos de la invención” o un término similar se pretende incluir los compuestos de Fórmula general I o cualquier subgrupo de los mismos. Este término también se refiere a los compuestos que se representan en la Tabla 1, sus derivados, N-óxidos, sales, solvatos, hidratos, formas estereoisoméricas, mezclas racémicas, formas tautoméricas, isómeros ópticos, análogos, profármacos, ésteres y metabolitos, así como análogos de nitrógeno cuaternizados. Las formas N-óxido de dichos compuestos pretenden comprender compuestos en los que uno o varios átomos de nitrógeno están oxidados al denominado N-óxido.

Tal como se usa en la memoria descriptiva y reivindicaciones adjuntas, las formas en singular “un”, “uno” y “el” incluyen los referentes en plural a no ser que el contexto dicte claramente otra cosa. A modo de ejemplo, “un compuesto” se refiere a un compuesto o más de un compuesto.

Los términos descritos antes y otros usados en la memoria descriptiva son bien comprendidos por los expertos en la técnica.

Preferiblemente, los compuestos de Fórmula I están definidos antes tal que A₁ y A₂ están seleccionados de C y N; donde cuando A₁ es C, entonces A₂ es N; y donde cuando A₂ es C, entonces A₁ es N.

Más preferiblemente, A₁ es N y A₂ es C. De forma alternativa, A₂ es N y A₁ es C.

5 Preferiblemente, R₁ está seleccionado de -H, -halo, -OH, -alquilo C₁₋₆, -cicloalquilo C₃₋₆, -O-alquilo C₁₋₆, -S-alquilo C₁₋₆, -NR₉R₁₀, -(C=O)-R₄, -SO₂-R₄, -CN, -NR₉-SO₂-R₄, -Het₁; donde cada uno de dichos alquilo C₁₋₆ está opcional e independientemente sustituido con de 1 a 3 sustituyentes seleccionados de -halo, -OH, -NR₁₁R₁₂, -O-alquilo C₁₋₆, -S-alquilo C₁₋₆.

R₁ está seleccionado de -H, -halo, -alquilo C₁₋₆, -O-alquilo C₁₋₆, -(C=O)-R₄, y -CN; donde cada uno de dichos alquilo C₁₋₆ está opcional e independientemente sustituido con de 1 a 3 -OH;

10 Incluso más preferiblemente, R₁ es -H.

Preferiblemente, R₂ está seleccionado de -H, -halo, -OH, -alquilo C₁₋₆, -cicloalquilo C₃₋₆, -O-alquilo C₁₋₆, -S-alquilo C₁₋₆, -(C=O)-alquilo C₁₋₆, -(C=O)-O-alquilo C₁₋₆, -(C=O)-NR₂₇R₂₈, -Het₃, -(C=O)-Het₃, -SO₂-alquilo C₁₋₆; donde cada uno de dichos alquilo C₁₋₆ está opcional e independientemente sustituido con de 1 a 3 sustituyentes seleccionados de -halo, -OH, -O-alquilo C₁₋₆, -S-alquilo C₁₋₆, -Het₃, -Ar₂, -NR₁₃R₁₄.

15 Más preferiblemente, R₂ está seleccionado de -H y -alquilo C₁₋₆; donde cada uno de dichos alquilo C₁₋₆ está opcional e independientemente sustituido con de 1 a 3 sustituyentes seleccionados de -OH, -O-alquilo C₁₋₆, -NR₁₃R₁₄.

Incluso más preferiblemente, R₂ es H.

20 Preferiblemente, R₃ está seleccionado de -H, -halo, -OH, -alquilo C₁₋₆, -cicloalquilo C₃₋₆, -O-alquilo C₁₋₆, -S-alquilo C₁₋₆, -(C=O)-alquilo C₁₋₆, -(C=O)-O-alquilo C₁₋₆, -Het₂, -(C=O)-Het₂, -(C=O)-NR₂₉R₃₀, -SO₂-alquilo C₁₋₆; donde cada uno de dichos alquilo C₁₋₆ está opcional e independientemente sustituido con de 1 a 3 sustituyentes seleccionados de -halo, -OH, -Oalquilo C₁₋₆, -Salquilo C₁₋₆, -NR₁₅R₁₆, -Het₂, -Ar₄.

Más preferiblemente, R₃ está seleccionado de -H y -alquilo C₁₋₆;

Incluso más preferiblemente, R₃ es H.

25 Preferiblemente, R₄ está seleccionado de -halo, -OH, -alquilo C₁₋₆, -O-alquilo C₁₋₆, -S-alquilo C₁₋₆, -NR₁₇R₁₈, -Het₄. Más preferiblemente, R₄ es -NR₁₇R₁₈.

Preferiblemente, R₅ y R₇ están seleccionados cada uno independientemente de -H, -halo, -alquilo C₁₋₆, -Oalquilo C₁₋₆, -S-alquilo C₁₋₆, -Het₅, -Ar₁, -cicloalquilo C₃₋₆, -SO₂-Ar₃, -SO₂, -SO₂-alquilo C₁₋₆, -(C=O), -(C=O)-alquilo C₁₋₆, -O-(C=O)-alquilo C₁₋₆, -(C=O)-O-alquilo C₁₋₆; donde cada uno de dichos alquilo C₁₋₆ está opcional e independientemente sustituido con de 1 a 3 sustituyentes seleccionados de -halo, -OH, -Oalquilo C₁₋₆, -Salquilo C₁₋₆, -Het₅, -NR₂₃R₂₄.

30 Más preferiblemente, R₅ y R₇ están seleccionados cada uno independientemente de -H, -alquilo C₁₋₆; donde cada uno de dichos alquilo C₁₋₆ está opcional e independientemente sustituido con de 1 a 3 sustituyentes seleccionados de -halo, y -NR₂₃R₂₄.

Incluso más preferiblemente, R₅ y R₇ son cada uno -H.

35 Preferiblemente, R₆ está seleccionado de -SO₂, -SO₂-alquilo C₁₋₆, -(C=O), -(C=S), -(C=O)-O-alquilo C₁₋₆, -(C=S)-O-alquilo C₁₋₆, -(C=O)-alquilo C₁₋₆, -(C=O)-alqueno C₂₋₆, -(C=S)-alquilo C₁₋₆, -(C=S)-alqueno C₂₋₆, -alquil C₁₋₆-(C=O)-NR₃₁R₃₂, -alquil C₁₋₆-(C=S)-NR₃₁R₃₂, -alquil C₁₋₆-NR₃₃(C=O)-NR₃₁R₃₂, -alquil C₁₋₆-NR₃₃(C=S)-NR₃₁R₃₂, -SO₂-cicloalquilo C₃₋₅, -(C=O)-cicloalquilo C₃₋₅, -(C=S)-cicloalquilo C₃₋₅, -(C=O)-NR₃₁R₃₂, -(C=S)-NR₃₁R₃₂, -(C=O)-Het₅, -(C=S)-Het₅, -(C=O)-Ar₆, -(C=S)-Ar₆, -(C=O)-NR₃₁-(C=O)-R₃₂; donde cada uno de dichos alquilo C₁₋₆ está opcional e independientemente sustituido con de 1 a 3 sustituyentes seleccionados de -halo, -OH, -Oalquilo C₁₋₆, -Salquilo C₁₋₆, -Het₅, -NR₂₅R₂₆.

45 Más preferiblemente, R₆ está seleccionado de -SO₂, -(C=O)-O-alquilo C₁₋₆, -(C=O)-alquilo C₁₋₆, -(C=O)-alqueno C₂₋₆, -alquil C₁₋₆-(C=O)-NR₃₁R₃₂, -SO₂-cicloalquilo C₃₋₅, -(C=O)-cicloalquilo C₃₋₅, -(C=O)-NR₃₁R₃₂, -(C=O)-Het₅, -(C=O)-Ar₆; donde cada uno de dichos alquilo C₁₋₆ está opcional e independientemente sustituido con de 1 a 3 sustituyentes seleccionados de -halo, -OH, -Oalquilo C₁₋₆, -Het₅, -NR₂₅R₂₆. Incluso más preferiblemente, R₆ está seleccionado de -(C=O)-alquilo C₁₋₆, -(C=O)-cicloalquilo C₃₋₅, y -(C=O)-NR₃₁R₃₂; donde cada uno de dichos alquilo C₁₋₆ está opcional e independientemente sustituido con de 1 a 3 -NR₂₅R₂₆.

Preferiblemente, R₈ está seleccionado de -NR₃₄-(C=O)-R₃₅, -NR₃₆-(C=O)-NR₃₄R₃₅, -NR₃₄-(SO₂)-R₃₅, -NR₃₄-(C=O)-O-R₃₅, -O-(C=O)-NR₃₄R₃₅.

Más preferiblemente, R₈ es -NR₃₄-(C=O)-R₃₅.

50 Preferiblemente R₉, R₁₀, R₁₁, R₁₂, R₁₃, R₁₄, R₁₅, R₁₆, R₁₇, R₁₈, R₁₉, R₂₀, R₂₁, R₂₂, R₂₃, R₂₄, R₂₅, R₂₆, R₂₇, R₂₈, R₂₉, R₃₀,

R₃₁, R₃₂, R₃₃, R₃₄, R₃₅, R₃₆, R₃₇, R₃₈, R₃₉ y R₄₀ están seleccionados cada uno independientemente de -H, -halo, O, -OH, -O-alquilo C₁₋₆, -alquilo C₁₋₆, -cicloalquilo C₃₋₆ o -Het₁; donde cada uno de dichos alquilo C₁₋₆ está opcional e independientemente sustituido con de 1 a 3 sustituyentes seleccionados de -halo, -OH, -O-alquilo C₁₋₆, -S-alquilo C₁₋₆, -Het₆, -Ar₅.

- 5 Más preferiblemente R₁₃, R₁₄, R₁₇, R₁₈, R₂₃, R₂₄, R₂₅, R₂₆, R₃₁, R₃₂, R₃₄ y R₃₅ están seleccionados cada uno independientemente de -H, -alquilo C₁₋₆, y -cicloalquilo C₃₋₆.

Incluso más preferiblemente R₂₅ y R₂₆ están seleccionados cada uno independientemente de -H, y -alquilo C₁₋₆; y R₃₁ y R₃₂ son cada uno -H

- 10 Preferiblemente, X₁ está seleccionado de -alquil C₁₋₆-, -O-alquil C₁₋₆-, -S-alquil C₁₋₆-, -(C=O)-, -NR₃-(C=O)-, -NR₃-(C=O)-alquilo C₁₋₆-, -(C=O)-NR₃-alquil C₁₋₆-, -NR₃-alquil C₁₋₆-, -alquil C₁₋₆-NR₃-alquil C₁₋₆-, -SO₂-NR₃; donde cada uno de dichos alquilo C₁₋₆ está opcional e independientemente sustituido con de 1 a 3 sustituyentes seleccionados de -halo, -OH, -alquilo C₁₋₆, -O-alquilo C₁₋₆, -S-alquilo C₁₋₆, -NR₃₇R₃₈. Más preferiblemente, X₁ está seleccionado de -O-alquil C₁₋₆-, -NR₃-(C=O)-alquilo C₁₋₆-, -(C=O)-NR₃-alquil C₁₋₆-, -NR₃-alquil C₁₋₆-, -alquil C₁₋₆-NR₃-alquil C₁₋₆-, -SO₂-NR₃; donde cada uno de dichos alquilo C₁₋₆ está opcional e independientemente sustituido con de 1 a 3 -alquilo C₁₋₆.

- 15 Incluso más preferiblemente, X₁ está seleccionado de -O-alquilo C₁₋₆ y -NR₃-alquil C₁₋₆.

Preferiblemente, X₂ está seleccionado de -alquil C₁₋₆-, -O-alquil C₁₋₆-, -O-alquil C₁₋₆-O-alquil C₁₋₆-, -S-alquil C₁₋₆-, -(C=O)-, -(C=O)-NR₂-, -NR₂-alquil C₁₋₆-, -NR₂-, -SO₂-NR₂-; donde cada uno de dichos alquilo C₁₋₆ está opcional e independientemente sustituido con de 1 a 3 sustituyentes seleccionados de -halo, -OH, -alquilo C₁₋₆, -O-alquilo C₁₋₆, -S-alquilo C₁₋₆, -NR₃₉R₄₀.

- 20 Más preferiblemente, X₂ está seleccionado de -O-alquil C₁₋₆-, -S-alquil C₁₋₆-, -NR₂-alquil C₁₋₆.

Incluso más preferiblemente, X₂ es -NR₂-alquil C₁₋₆.

Preferiblemente, B está seleccionado de -(C=O)-, -(C=N)-R₃₉-, -(SO₂)-, -(C=O)-NR₅-, -(C=S)-NR₅-, -NR₅-(C=O)-NR₇-, -NR₅-(C=S)-NR₇-, -SO₂-NR₅-, -NR₆-, -NR₅-(C=O)-O-, -NR₅-(C=S)-O-, -CHR₈-.

- 25 Más preferiblemente, -(C=O)-NR₅-, -NR₅-(C=O)-NR₇-, -SO₂-NR₅-, -NR₆-, -NR₅-(C=O)-O-, -CHR₈-. Incluso más preferiblemente, B está seleccionado de -(C=O)-NR₅-, y -NR₆-.

Preferiblemente, Ar₁, Ar₂, Ar₃, Ar₄, Ar₅, y Ar₆ son cada uno independientemente un heterociclo aromático de 5 o 6 miembros que opcionalmente comprende 1 o 2 heteroátomos seleccionados de O, N y S; estando cada uno de dichos Ar₁, Ar₂, Ar₃, Ar₄, y Ar₅ opcional e independientemente sustituido con de 1 a 3 sustituyentes seleccionados de -NR₁₉R₂₀-, -alquilo C₁₋₆-, -O-alquilo C₁₋₆-, -S-alquilo C₁₋₆-.

- 30 Más preferiblemente, Ar₆ es un heterociclo aromático de 5 o 6 miembros que opcionalmente comprende 1 o 2 heteroátomos seleccionados de O, N y S.

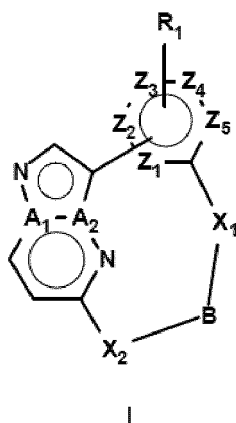
Preferiblemente, Het₁, Het₂, Het₃, Het₄, Het₅, y Het₆ son cada uno independientemente un heterociclo monocíclico de 5 o 6 miembros que tiene de 1 a 3 heteroátomos seleccionados de O, N y S, estando cada heterociclo opcional e independientemente sustituido con de 1 a 3 sustituyentes seleccionados de -halo, -alquilo C₁₋₆-, -Oalquilo C₁₋₆-, -Salquilo C₁₋₆-, -NR₂₁R₂₂-; estando cada uno de dichos -alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido con de 1 a 3 -halo.

- 35 Más preferiblemente, Het₅ es un heterociclo monocíclico de 5 o 6 miembros que tiene de 1 a 3 heteroátomos seleccionados de O, N y S, estando cada heterociclo opcional e independientemente sustituido con de 1 a 3 -alquilo C₁₋₆; estando cada uno de dichos -alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido con de 1 a 3 -halo.

Preferiblemente, Z₁, Z₂, Z₃, Z₄ y Z₅ están seleccionados cada uno independientemente de C y N.

- 40 Más preferiblemente, Z₁, Z₂, Z₃, Z₄ y Z₅ son cada uno C.

En una realización particular, la presente invención proporciona compuestos de Fórmula I o un estereoisómero, tautómero, racémico, sal, hidrato, forma N-óxido o solvato de los mismos



en la que es de aplicación uno o más de los siguientes

A₁ y A₂ están seleccionados de C y N; donde cuando A₁ es C, entonces A₂ es N; y donde cuando A₂ es C, entonces A₁ es N;

- 5 R₁ está seleccionado de -H, -halo, -OH, -alquilo C₁₋₆, -cicloalquilo C₃₋₆, -O-alquilo C₁₋₆, -S-alquilo C₁₋₆, -NR₉R₁₀, -(C=O)-R₄, -SO₂-R₄, -CN, -NR₉-SO₂-R₄, -Het₁; donde cada uno de dichos alquilo C₁₋₆ está opcional e independientemente sustituido con de 1 a 3 sustituyentes seleccionados de -halo, -OH, -NR₁₁R₁₂, -O-alquilo C₁₋₆, -S-alquilo C₁₋₆;
- 10 R₂ está seleccionado de -H, -halo, -OH, -alquilo C₁₋₆, -cicloalquilo C₃₋₆, -O-alquilo C₁₋₆, -S-alquilo C₁₋₆, -(C=O)-alquilo C₁₋₆, -(C=O)-O-alquilo C₁₋₆, -(C=O)-NR₂₇R₂₈, -Het₃, -(C=O)-Het₃, -SO₂-alquilo C₁₋₆; donde cada uno de dichos alquilo C₁₋₆ está opcional e independientemente sustituido con de 1 a 3 sustituyentes seleccionados de -halo, -OH, -O-alquilo C₁₋₆, -S-alquilo C₁₋₆, -Het₃, -Ar₂, -NR₁₃R₁₄;
- 15 R₃ está seleccionado de -H, -halo, -OH, -alquilo C₁₋₆, -cicloalquilo C₃₋₆, -O-alquilo C₁₋₆, -S-alquilo C₁₋₆, -(C=O)-alquilo C₁₋₆, -(C=O)-O-alquilo C₁₋₆, -Het₂, -(C=O)-Het₂, -(C=O)-NR₂₉R₃₀, -SO₂-alquilo C₁₋₆; donde cada uno de dichos alquilo C₁₋₆ está opcional e independientemente sustituido con de 1 a 3 sustituyentes seleccionados de -halo, -OH, -O-alquilo C₁₋₆, -S-alquilo C₁₋₆, -NR₁₅R₁₆, -Het₂, -Ar₄;
- R₄ está seleccionado de -halo, -OH, -alquilo C₁₋₆, -O-alquilo C₁₋₆, -S-alquilo C₁₋₆, -NR₁₇R₁₈, -Het₄;
- 20 R₅ y R₇ están seleccionados cada uno independientemente de -H, -halo, -alquilo C₁₋₆, -O-alquilo C₁₋₆, -S-alquilo C₁₋₆, -Het₅, -Ar₁, -cicloalquilo C₃₋₆, -SO₂-Ar₃, -SO₂, -SO₂-alquilo C₁₋₆, -(C=O), -(C=O)-alquilo C₁₋₆, -O-(C=O)-alquilo C₁₋₆, -(C=O)-O-alquilo C₁₋₆; donde cada uno de dichos alquilo C₁₋₆ está opcional e independientemente sustituido con de 1 a 3 sustituyentes seleccionados de -halo, -OH, -O-alquilo C₁₋₆, -S-alquilo C₁₋₆, -Het₅, -NR₂₃R₂₄;
- 25 R₆ está seleccionado de -SO₂, -SO₂-alquilo C₁₋₆, -(C=O), -(C=S), -(C=O)-O-alquilo C₁₋₆, -(C=S)-O-alquilo C₁₋₆, -(C=O)-alquilo C₁₋₆, -(C=O)-alqueno C₂₋₆, -(C=S)-alquilo C₁₋₆, -(C=S)-alqueno C₂₋₆, -alquil C₁₋₆-(C=O)-NR₃₁R₃₂, -alquil C₁₋₆-(C=S)-NR₃₁R₃₂, -alquil C₁₋₆-NR₃₃(C=O)-NR₃₁R₃₂, -alquil C₁₋₆-NR₃₃(C=S)-NR₃₁R₃₂, -SO₂-cicloalquilo C₃₋₅, -(C=O)-cicloalquilo C₃₋₅, -(C=S)-cicloalquilo C₃₋₅, -(C=O)-NR₃₁R₃₂, -(C=S)-NR₃₁R₃₂, -(C=O)-Het₅, -(C=S)-Het₅, -(C=O)-Ar₆, -(C=S)-Ar₆, -(C=O)-NR₃₁-(C=O)-R₃₂; donde cada uno de dichos alquilo C₁₋₆ está opcional e independientemente sustituido con de 1 a 3 sustituyentes seleccionados de -halo, -OH, -O-alquilo C₁₋₆, -S-alquilo C₁₋₆, -Het₅, -NR₂₅R₂₆;
- 30 R₈ está seleccionado de -NR₃₄-(C=O)-R₃₅, -NR₃₆-(C=O)-NR₃₄R₃₅, -NR₃₄-(SO₂)-R₃₅, -NR₃₄-(C=O)-O-R₃₅, -O-(C=O)-NR₃₄R₃₅;
- 35 R₉, R₁₀, R₁₁, R₁₂, R₁₃, R₁₄, R₁₅, R₆, R₁₇, R₁₈, R₁₉, R₂₀, R₂₁, R₂₂, R₂₃, R₂₄, R₂₅, R₂₆, R₂₇, R₂₈, R₂₉, R₃₀, R₃₁, R₃₂, R₃₃, R₃₄, R₃₅, R₃₆, R₃₇, R₃₈, R₃₉ y R₄₀ están seleccionados cada uno independientemente de -H, -halo, O, -OH, -O-alquilo C₁₋₆, -alquilo C₁₋₆, -cicloalquilo C₃₋₆ o -Het₁; donde cada uno de dichos alquilo C₁₋₆ está opcional e independientemente sustituido con de 1 a 3 sustituyentes seleccionados de -halo, -OH, -O-alquilo C₁₋₆, -S-alquilo C₁₋₆, -Het₆, -Ar₅;
- X₁ está seleccionado de -alquil C₁₋₆-, -O-alquil C₁₋₆-, -S-alquil C₁₋₆-, -(C=O)-, -NR₃-(C=O)-, -NR₃-(C=O)-alquilo C₁₋₆-, -(C=O)-NR₃-alquil C₁₋₆-, -NR₃-alquil C₁₋₆-, -alquil C₁₋₆-NR₃-alquil C₁₋₆-, -SO₂-NR₃-; donde cada uno de dichos alquilo C₁₋₆ está opcional e independientemente sustituido con de 1 a 3 sustituyentes seleccionados de -halo, -OH, -alquilo C₁₋₆, -O-alquilo C₁₋₆, -S-alquilo C₁₋₆, -NR₃₇R₃₈;
- 40 X₂ está seleccionado de -alquil C₁₋₆-, -O-alquil C₁₋₆-, -O-alquil C₁₋₆-O-alquil C₁₋₆-, -S-alquil C₁₋₆-, -(C=O)-, -(C=O)-NR₂-, -NR₂-alquil C₁₋₆-, -NR₂-, -SO₂-NR₂-; donde cada uno de dichos alquilo C₁₋₆ está opcional e

independientemente sustituido con de 1 a 3 sustituyentes seleccionados de -halo, -OH, -alquilo C₁₋₆, -O-alquilo C₁₋₆, -S-alquilo C₁₋₆, -NR₃₉R₄₀;

B está seleccionado de -(C=O)-, -(C=N)-R₃₉-, -(SO₂)-, -(C=O)-NR₅-, -(C=S)-NR₅-, -NR₅-(C=O)-NR₇-, -NR₅-(C=S)-NR₇-, -SO₂-NR₅-, -NR₆-, -NR₅-(C=O)-O-, -NR₅-(C=S)-O-, -CHR₈-;

5 Ar₁, Ar₂, Ar₃, Ar₄, Ar₅, y Ar₆ son cada uno independientemente un heterociclo aromático de 5 o 6 miembros que opcionalmente comprende 1 o 2 heteroátomos seleccionados de O, N y S; estando cada uno de dichos Ar₁, Ar₂, Ar₃, Ar₄, y Ar₅ opcional e independientemente sustituido con de 1 a 3 sustituyentes seleccionados de -NR₁₉R₂₀, -alquilo C₁₋₆, -O-alquilo C₁₋₆, -S-alquilo C₁₋₆;

10 Het₁, Het₂, Het₃, Het₄, Het₅, y Het₆ son cada uno independientemente un heterociclo monocíclico de 5 o 6 miembros que tiene de 1 a 3 heteroátomos seleccionados de O, N y S, estando cada heterociclo opcional e independientemente sustituido con de 1 a 3 sustituyentes seleccionados de -halo, -alquilo C₁₋₆, -Oalquilo C₁₋₆, -Salquilo C₁₋₆, -NR₂₁R₂₂; estando cada uno de dichos -alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido con de 1 a 3 -halo;

Z₁, Z₂, Z₃, Z₄ y Z₅ están seleccionados cada uno independientemente de C y N

15 En otra realización particular, la presente invención proporciona compuestos de Fórmula I en la que son de aplicación uno o más de los siguientes

A₁ y A₂ están seleccionados de C y N; donde cuando A₁ es C, entonces A₂ es N; y donde cuando A₂ es C, entonces A₁ es N;

R₁ está seleccionado de -H, -halo, -alquilo C₁₋₆, -O-alquilo C₁₋₆, -(C=O)-R₄, y -CN; donde cada uno de dichos alquilo C₁₋₆ está opcional e independientemente sustituido con de 1 a 3 -OH;

20 R₂ está seleccionado de -H y -alquilo C₁₋₆; donde cada uno de dichos alquilo C₁₋₆ está opcional e independientemente sustituido con de 1 a 3 sustituyentes seleccionados de -OH, -O-alquilo C₁₋₆, -NR₁₃R₁₄;

R₃ está seleccionado de -H y -alquilo C₁₋₆;

R₄ es -NR₁₇R₁₈;

25 R₅ y R₇ están seleccionados cada uno independientemente de -H, -alquilo C₁₋₆; donde cada uno de dichos alquilo C₁₋₆ está opcional e independientemente sustituido con de 1 a 3 sustituyentes seleccionados de -halo, y -NR₂₃R₂₄;

R₆ está seleccionado de -SO₂, -(C=O)-O-alquilo C₁₋₆, -(C=O)-alquilo C₁₋₆, -(C=O)-alqueno C₂₋₆, -alquil C₁₋₆-(C=O)-NR₃₁R₃₂, -SO₂cicloalquilo C₃₋₅, -(C=O)-cicloalquilo C₃₋₅, -(C=O)-NR₃₁R₃₂, -(C=O)-Het₅, -(C=O)-Ar₆; donde cada uno de dichos alquilo C₁₋₆ está opcional e independientemente sustituido con de 1 a 3 sustituyentes seleccionados de -halo,

30 -OH, -Oalquilo C₁₋₆, -Het₅, -NR₂₅R₂₆;

R₈ es -NR₃₄-(C=O)-R₃₅;

R₁₃, R₁₄, R₁₇, R₁₈, R₂₃, R₂₄, R₂₅, R₂₆, R₃₁, R₃₂, R₃₄ y R₃₅ están seleccionados cada uno independientemente de -H, -alquilo C₁₋₆, y -cicloalquilo C₃₋₆;

35 X₁ está seleccionado de -O-alquil C₁₋₆-, -NR₃(C=O)-alquilo C₁₋₆-, -(C=O)-NR₃-alquil C₁₋₆-, -NR₃-alquil C₁₋₆-, -alquil C₁₋₆-NR₃-alquil C₁₋₆-, -SO₂-NR₃-; donde cada uno de dichos alquilo C₁₋₆ está opcional e independientemente sustituido con de 1 a 3 -alquilo C₁₋₆;

X₂ está seleccionado de -O-alquil C₁₋₆-, -S-alquil C₁₋₆-, -NR₂-alquil C₁₋₆-;

B está seleccionado de -(C=O)-NR₅-, -NR₅-(C=O)-NR₇-, -SO₂-NR₅-, -NR₆-, -NR₅-(C=O)-O-, -CHR₈-;

40 Ar₆ es un heterociclo aromático de 5 o 6 miembros que opcionalmente comprende 1 o 2 heteroátomos seleccionados de O, N y S;

Het₅ es un heterociclo monocíclico de 5 o 6 miembros que tiene de 1 a 3 heteroátomos seleccionados de O, N y S, estando cada heterociclo opcional e independientemente sustituido con de 1 a 3 -alquilo C₁₋₆; estando cada uno de dichos -alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido con de 1 a 3 -halo;

Z₁, Z₂, Z₃, Z₄ y Z₅ están seleccionados cada uno independientemente de C y N

45 Aun en otra realización particular, la presente invención proporciona compuestos de Fórmula I en la que es de aplicación uno o más de los siguientes:

A₁ es N y A₂ es C;

R₁, R₂, R₃ y R₅ son cada uno -H;

R₆ está seleccionado de -(C=O)-alquilo C₁₋₆, -(C=O)-cicloalquilo C₃₋₅, y -(C=O)-NR₃₁R₃₂; donde cada uno de dichos alquilo C₁₋₆ está opcional e independientemente sustituido con de 1 a 3 -NR₂₅R₂₆;

R₂₅ y R₂₆ están seleccionados cada uno independientemente de -H, y -alquilo C₁₋₆;

5 R₃₁ y R₃₂ son cada uno -H

X₁ está seleccionado de -O-alquilo C₁₋₆ y -NR₃-alquil C₁₋₆;

X₂ es -NR₂-alquil C₁₋₆;

B está seleccionado de -(C=O)-NR₅, y -NR₆;

Z₁, Z₂, Z₃, Z₄ y Z₅ son cada uno C

10 En particular, X₁, y X₂ tal como se usa en el presente documento, representa birradicales, que tomados junto con los radicales a los que están unidos forman un compuesto de pirazolopirimidina macrocíclico. Tales birradicales pueden estar presentes en cualquiera de ambas direcciones en la pirazolopirimidina macrocíclica, aunque preferiblemente están presentes en la dirección que se describe a continuación:

Haciendo referencia a la fórmula I:

15 X₁ está seleccionado de la lista que comprende *-alquil C₁₋₆-, *-O-alquil C₁₋₆-, *-S-alquil C₁₋₆-, *(C=O)-, *-NR₃-(C=O)-, *-NR₃-(C=O)-alquilo C₁₋₆-, *(C=O)-NR₃-alquil C₁₋₆-, *-NR₃-alquil C₁₋₆-, *-alquil C₁₋₆-NR₃-alquil C₁₋₆-, -SO₂-NR₃*, donde dicho birradical está preferiblemente unido al resto arilo o heteroarilo a través de *;

20 X₂ está seleccionado de *-alquil C₁₋₆-, *-O-alquil C₁₋₆-, *-S-alquil C₁₋₆-, *(C=O)-, -(C=O)-NR₂*, *-NR₂-alquil C₁₋₆-, *-NR₂-, -SO₂-NR₂*; donde dicho birradical está preferiblemente unido al resto pirazolopirimidina a través de *;

En una realización preferida, la presente invención proporciona compuestos de fórmula I o un estereoisómero, tautómero, racémico, sal, hidrato, forma N-óxido o solvato de los mismos, en la que

A₁ y A₂ están seleccionados de C y N; donde cuando A₁ es C, entonces A₂ es N; y donde cuando A₂ es C, entonces A₁ es N;

25 R₁ está seleccionado de -H, -halo, -OH, -alquilo C₁₋₆, -cicloalquilo C₃₋₆, -O-alquilo C₁₋₆, -S-alquilo C₁₋₆, -NR₉R₁₀, -(C=O)-R₄, -SO₂-R₄, -CN, -NR₉-SO₂-R₄, -Het₁; donde cada uno de dichos alquilo C₁₋₆ está opcional e independientemente sustituido con de 1 a 3 sustituyentes seleccionados de -halo, -OH, -NR₁₁R₁₂, -O-alquilo C₁₋₆, -S-alquilo C₁₋₆;

30 R₂ está seleccionado de -H, -halo, -OH, -alquilo C₁₋₆, -cicloalquilo C₃₋₆, -O-alquilo C₁₋₆, -S-alquilo C₁₋₆, -(C=O)-alquilo C₁₋₆, -(C=O)-O-alquilo C₁₋₆, -(C=O)-NR₂₇R₂₈, -Het₃, -(C=O)-Het₃, -SO₂alquilo C₁₋₆; donde cada uno de dichos alquilo C₁₋₆ está opcional e independientemente sustituido con de 1 a 3 sustituyentes seleccionados de -halo, -OH, -O-alquilo C₁₋₆, -S-alquilo C₁₋₆, -Het₃, -Ar₂, -NR₁₃R₁₄;

35 R₃ está seleccionado de -H, -halo, -OH, -alquilo C₁₋₆, -cicloalquilo C₃₋₆, -O-alquilo C₁₋₆, -S-alquilo C₁₋₆, -(C=O)-alquilo C₁₋₆, -(C=O)-O-alquilo C₁₋₆, -Het₂, -(C=O)-Het₂, -(C=O)-NR₂₉R₃₀, -SO₂alquilo C₁₋₆; donde cada uno de dichos alquilo C₁₋₆ está opcional e independientemente sustituido con de 1 a 3 sustituyentes seleccionados de -halo, -OH, -Oalquilo C₁₋₆, -Salquilo C₁₋₆, -NR₁₅R₁₆, -Het₂, -Ar₄;

R₄ está seleccionado de -halo, -OH, -alquilo C₁₋₆, -O-alquilo C₁₋₆, -S-alquilo C₁₋₆, -NR₁₇R₁₈, -Het₄;

40 R₅ y R₇ están seleccionados cada uno independientemente de -H, -halo, -alquilo C₁₋₆, -Oalquilo C₁₋₆, -S-alquilo C₁₋₆, -Het₅, -Ar₁, -cicloalquilo C₃₋₆, -SO₂-Ar₃, -SO₂, -SO₂-alquilo C₁₋₆, -(C=O), -(C=O)-alquilo C₁₋₆, -O-(C=O)-alquilo C₁₋₆, -(C=O)-O-alquilo C₁₋₆; donde cada uno de dichos alquilo C₁₋₆ está opcional e independientemente sustituido con de 1 a 3 sustituyentes seleccionados de -halo, -OH, -Oalquilo C₁₋₆, -Salquilo C₁₋₆, -Het₅, -NR₂₃R₂₄;

45 R₆ está seleccionado de -SO₂, -SO₂-alquilo C₁₋₆, -(C=O), -(C=S), -(C=O)-O-alquilo C₁₋₆, -(C=S)-O-alquilo C₁₋₆, -(C=O)-alquilo C₁₋₆, -(C=O)-alqueno C₂₋₆, -(C=S)-alquilo C₁₋₆, -(C=S)-alqueno C₂₋₆, -alquil C₁₋₆-(C=O)-NR₃₁R₃₂, -alquil C₁₋₆-(C=S)-NR₃₁R₃₂, -alquil C₁₋₆-NR₃₃(C=O)-NR₃₁R₃₂, -alquil C₁₋₆-NR₃₃(C=S)-NR₃₁R₃₂, -SO₂cicloalquilo C₃₋₅, -(C=O)-cicloalquilo C₃₋₅, -(C=S)-cicloalquilo C₃₋₅, -(C=O)-NR₃₁R₃₂, -(C=S)-NR₃₁R₃₂, -(C=O)-Het₅, -(C=S)-Het₅, -(C=O)-Ar₆, -(C=S)-Ar₆, -(C=O)-NR₃₁-(C=O)-R₃₂; donde cada uno de dichos alquilo C₁₋₆ está opcional e independientemente sustituido con de 1 a 3 sustituyentes seleccionados de -halo, -OH, -Oalquilo C₁₋₆, -Salquilo C₁₋₆, -Het₅, -NR₂₅R₂₆;

R₈ está seleccionado de -NR₃₄-(C=O)-R₃₅, -NR₃₆-(C=O)-NR₃₄R₃₅, -NR₃₄-(SO₂)-R₃₅, -NR₃₄-(C=O)-O-R₃₅, -O-(C=O)-NR₃₄R₃₅;

- R₉, R₁₀, R₁₁, R₁₂, R₁₃, R₁₄, R₁₅, R₁₆, R₁₇, R₁₈, R₁₉, R₂₀, R₂₁, R₂₂, R₂₃, R₂₄, R₂₅, R₂₆, R₂₇, R₂₈, R₂₉, R₃₀, R₃₁, R₃₂, R₃₃, R₃₄, R₃₅, R₃₆, R₃₇, R₃₈, R₃₉ y R₄₀ están seleccionados cada uno independientemente de -H, -halo, O, -OH, -O-alquilo C₁₋₆, -alquilo C₁₋₆, -cicloalquilo C₃₋₆ o -Het₁; donde cada uno de dichos alquilo C₁₋₆ está opcional e independientemente sustituido con de 1 a 3 sustituyentes seleccionados de -halo, -OH, -O-alquilo C₁₋₆, -S-alquilo C₁₋₆, -Het₆, -Ar₅;
- 5 X₁ está seleccionado de -alquil C₁₋₆-, -O-alquil C₁₋₆-, -S-alquil C₁₋₆-, -(C=O)-, -NR₃-(C=O)-, -NR₃-(C=O)-alquilo C₁₋₆-, -(C=O)-NR₃-alquil C₁₋₆-, -NR₃-alquil C₁₋₆-, -alquil C₁₋₆-NR₃-alquil C₁₋₆-, -SO₂NR₃-; donde cada uno de dichos alquilo C₁₋₆ está opcional e independientemente sustituido con de 1 a 3 sustituyentes seleccionados de -halo, -OH, -alquilo C₁₋₆-, -O-alquilo C₁₋₆-, -S-alquilo C₁₋₆-, -NR₃₇R₃₈; donde cuando X₁ es -O-CH₂-, entonces R₅ no es -H;
- X₂ está seleccionado de -alquil C₁₋₆-, -O-alquil C₁₋₆-, -O-alquil C₁₋₆-O-alquil C₁₋₆-, -S-alquil C₁₋₆-, -(C=O)-, -(C=O)-NR₂-, -NR₂-alquil C₁₋₆-, -NR₂-, -SO₂NR₂-; donde cada uno de dichos alquilo C₁₋₆ está opcional e independientemente sustituido con de 1 a 3 sustituyentes seleccionados de -halo, -OH, -alquilo C₁₋₆-, -O-alquilo C₁₋₆-, -S-alquilo C₁₋₆-, -NR₃₉R₄₀;
- 10 B está seleccionado de -(C=O)-, -(C=N)R₃₉-, -(SO₂)-, -(C=O)-NR₅-, -(C=S)-NR₅-, -NR₅-(C=O)-NR₇-, -NR₅-(C=S)-NR₇-, -SO₂NR₅-, -NR₆-, -NR₅-(C=O)-O-, -NR₅-(C=S)-O-, -CHR₈-;
- 15 Ar₁, Ar₂, Ar₃, Ar₄, Ar₅, y Ar₆ son cada uno independientemente un heterociclo aromático de 5 o 6 miembros que opcionalmente comprende 1 o 2 heteroátomos seleccionados de O, N y S; estando cada uno de dichos Ar₁, Ar₂, Ar₃, Ar₄, y Ar₅ opcional e independientemente sustituido con de 1 a 3 sustituyentes seleccionados de -NR₁₉R₂₀-, -alquilo C₁₋₆-, -O-alquilo C₁₋₆-, -S-alquilo C₁₋₆;
- Het₁, Het₂, Het₃, Het₄, Het₅, y Het₆ son cada uno independientemente un heterociclo monocíclico de 5 o 6 miembros que tiene de 1 a 3 heteroátomos seleccionados de O, N y S, estando cada heterociclo opcional e independientemente sustituido con de 1 a 3 sustituyentes seleccionados de -halo, -alquilo C₁₋₆-, -Oalquilo C₁₋₆-, -Salquilo C₁₋₆-, -NR₂₁R₂₂-; estando cada uno de dichos -alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido con de 1 a 3 -halo;
- 20 Z₁, Z₂, Z₃, Z₄ y Z₅ están seleccionados cada uno independientemente de C y N.
- En una realización particular la presente invención proporciona compuestos de fórmula I o un estereoisómero, tautómero, racémico, sal, hidrato, forma N-óxido o solvato del mismo, en la que
- 25 A₁ es N y A₂ es C;
- R₁ está seleccionado de -H, -OH, -alquilo C₁₋₆-, -cicloalquilo C₃₋₆-, -O-alquilo C₁₋₆-, -S-alquilo C₁₋₆-, -NR₉R₁₀-, -SO₂-R₄-, -CN-, -NR₉-SO₂-R₄-, -Het₁-; donde cada uno de dichos alquilo C₁₋₆ está opcional e independientemente sustituido con de 1 a 3 sustituyentes seleccionados de -halo, -OH, -NR₁₁R₁₂-, -O-alquilo C₁₋₆-, -S-alquilo C₁₋₆;
- 30 R₂ está seleccionado de -H, -halo, -OH, -alquilo C₁₋₆-, -cicloalquilo C₃₋₆-, -O-alquilo C₁₋₆-, -S-alquilo C₁₋₆-, -(C=O)-alquilo C₁₋₆-, -(C=O)-O-alquilo C₁₋₆-, -(C=O)-NR₂₇R₂₈-, -Het₃-, -(C=O)-Het₃-, -SO₃alquilo C₁₋₆;- donde cada uno de dichos alquilo C₁₋₆ está opcional e independientemente sustituido con de 1 a 3 sustituyentes seleccionados de -halo, -OH, -O-alquilo C₁₋₆-, -S-alquilo C₁₋₆-, -Het₃-, -Ar₂-, -NR₁₃R₁₄;
- R₃ está seleccionado de -H, -halo, -OH, -alquilo C₁₋₆-, -cicloalquilo C₃₋₆-, -O-alquilo C₁₋₆-, -S-alquilo C₁₋₆-, -(C=O)-alquilo C₁₋₆-, -(C=O)-O-alquilo C₁₋₆-, -Het₂-, -(C=O)-Het₂-, -(C=O)-NR₂₉R₃₀-, -SO₂alquilo C₁₋₆;- donde cada uno de dichos alquilo C₁₋₆ está opcional e independientemente sustituido con de 1 a 3 sustituyentes seleccionados de -halo, -OH, -Oalquilo C₁₋₆-, -Salquilo C₁₋₆-, -NR₁₅R₁₆-, -Het₂-, -Ar₄;
- 35 R₄ está seleccionado de -halo, -OH, -alquilo C₁₋₆-, -O-alquilo C₁₋₆-, -S-alquilo C₁₋₆-, -NR₁₇R₁₈-, -Het₄;
- R₅ y R₇ están seleccionados cada uno independientemente de -H, -halo, -alquilo C₁₋₆-, -Oalquilo C₁₋₆-, -S-alquilo C₁₋₆-, -Het₅-, -Ar₁-, -cicloalquilo C₃₋₆-, -SO₂Ar₃-, -SO₂-, -SO₂-alquilo C₁₋₆-, -(C=O)-, -(C=O)-alquilo C₁₋₆-, -O-(C=O)-alquilo C₁₋₆-, -(C=O)-O-alquilo C₁₋₆;- donde cada uno de dichos alquilo C₁₋₆ está opcional e independientemente sustituido con de 1 a 3 sustituyentes seleccionados de -OH, -Oalquilo C₁₋₆-, -Salquilo C₁₋₆-, -Het₅-, -NR₂₃R₂₄;
- R₆ está seleccionado de -SO₂-, -(C=O)-, -(C=S)-, -(C=O)-O-alquilo C₁₋₆-, -(C=S)-O-alquilo C₁₋₆-, -(C=O)-alquilo C₁₋₆-, -(C=O)-alqueno C₂₋₆-, -(C=S)-alquilo C₁₋₆-, -(C=S)-alqueno C₂₋₆-, -alquil C₁₋₆-(C=S)-NR₃₁R₃₂-, -alquil C₁₋₆-NR₃₃(C=O)-NR₃₁R₃₂-, -alquil C₁₋₆-NR₃₃(C=S)-NR₃₁R₃₂-, -SO₂-cicloalquilo C₃₋₅-, -(C=S)-cicloalquilo C₃₋₅-, -(C=S)-NR₃₁R₃₂-, -(C=O)-Het₅-, -(C=S)-Het₅-, -(C=O)-NR₃₁-(C=O)-R₃₂;- donde cada uno de dichos alquilo C₁₋₆ está opcional e independientemente sustituido con de 1 a 3 sustituyentes seleccionados de -OH, -Oalquilo C₁₋₆-, -Salquilo C₁₋₆-, -Het₅-, -NR₂₅R₂₆;
- 45 R₈ está seleccionado de -NR₃₆-(C=O)-NR₃₄R₃₅-, -NR₃₄-(SO₂)-R₃₅-, -NR₃₄-(C=O)-O-R₃₅-, -O-(C=O)-NR₃₄R₃₅;
- 50 R₉, R₁₀, R₁₁, R₁₂, R₁₃, R₁₄, R₁₅, R₆, R₁₇, R₁₈, R₁₉, R₂₀, R₂₁, R₂₂, R₂₃, R₂₄, R₂₅, R₂₆, R₂₇, R₂₈, R₂₉, R₃₀, R₃₁, R₃₂, R₃₃, R₃₄, R₃₅, R₃₆, R₃₇, R₃₈, R₃₉ y R₄₀ están seleccionados cada uno independientemente de -H, -halo, O, -OH, -O-alquilo C₁₋₆-, -alquilo C₁₋₆-, -cicloalquilo C₃₋₆ o -Het₁; donde cada uno de dichos alquilo C₁₋₆ está opcional e independientemente sustituido con de 1 a 3 sustituyentes seleccionados de -halo, -OH, -O-alquilo C₁₋₆-, -S-alquilo C₁₋₆-, -Het₆-, -Ar₅;

- X₁ está seleccionado de -alquil C₁₋₆-, -O-alquil C₁₋₆-, -S-alquil C₁₋₆-, -(C=O)-, -NR₃-(C=O)-, -NR₃-(C=O)-alquilo C₁₋₆-, -(C=O)-NR₃-alquil C₁₋₆-, -alquil C₁₋₆-NR₃alquil C₁₋₆-, -SO₂-NR₃-; donde cada uno de dichos alquilo C₁₋₆ está opcional e independientemente sustituido con de 1 a 3 sustituyentes seleccionados de -halo, -OH, -alquilo C₁₋₆-, -O-alquilo C₁₋₆-, -S-alquilo C₁₋₆-, -NR₃₇R₃₈;
- 5 X₂ está seleccionado de -alquil C₁₋₆-, -O-alquil C₁₋₆-, -S-alquil C₁₋₆-, -(C=O)-, -(C=O)-NR₂-, -NR₂-alquil C₁₋₆-, -NR₂-, -SO₂-NR₂-; donde cada uno de dichos alquilo C₁₋₆ está opcional e independientemente sustituido con de 1 a 3 sustituyentes seleccionados de -halo, -OH, -alquilo C₁₋₆-, -O-alquilo C₁₋₆-, -S-alquilo C₁₋₆-, -NR₃₉R₄₀;
- B está seleccionado de -(C=O)-, -(C=N)R₃₉-, -(SO₂)-, -(C=O)-NR₅-, -(C=S)-NR₅-, -NR₅-(C=O)-NR₇-, -NR₅-(C=S)-NR₇-, -SO₂-NR₅-, -NR₆-, -NR₅-(C=S)-O-, -CHR₈-;
- 10 Ar₁, Ar₂, Ar₃, Ar₄, Ar₅, y Ar₆ son cada uno independientemente un heterociclo aromático de 5 o 6 miembros que opcionalmente comprende 1 o 2 heteroátomos seleccionados de O, N y S; estando cada uno de dichos Ar₁, Ar₂, Ar₃, Ar₄, y Ar₅ opcional e independientemente sustituido con de 1 a 3 sustituyentes seleccionados de -NR₁₉R₂₀-, -alquilo C₁₋₆-, -O-alquilo C₁₋₆-, -S-alquilo C₁₋₆;
- 15 Het₁, Het₂, Het₃, Het₄, Het₅, y Het₆ son cada uno independientemente un heterociclo monocíclico de 5 o 6 miembros que tiene de 1 a 3 heteroátomos seleccionados de O, N y S, estando cada heterociclo opcional e independientemente sustituido con de 1 a 3 sustituyentes seleccionados de -halo, -alquilo C₁₋₆-, -Oalquilo C₁₋₆-, -Salquilo C₁₋₆-, -NR₂₁R₂₂-; estando cada uno de dichos -alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido con de 1 a 3 -halo;
- Z₁, Z₂, Z₃, Z₄ y Z₅ son cada uno C.
- 20 En una realización particular la presente invención proporciona compuestos de fórmula I o un estereoisómero, tautómero, racémico, sal, hidrato, forma N-óxido o solvato del mismo, en la que
- A₁ es N y A₂ es C;
- R₁ está seleccionado de -H, -OH, -alquilo C₁₋₆-, -cicloalquilo C₃₋₆-, -O-alquilo C₁₋₆-, -S-alquilo C₁₋₆-, -NR₉R₁₀-, -SO₂-R₄-, -CN-, -NR₉-SO₂-R₄-, -Het₁; donde cada uno de dichos alquilo C₁₋₆ está opcional e independientemente sustituido con de 1 a 3 sustituyentes seleccionados de -halo, -OH, -NR₁₁R₁₂-, -O-alquilo C₁₋₆-, -S-alquilo C₁₋₆;
- 25 R₂ está seleccionado de -H, -halo, -OH, -alquilo C₁₋₆-, -cicloalquilo C₃₋₆-, -O-alquilo C₁₋₆-, -S-alquilo C₁₋₆-, -(C=O)-alquilo C₁₋₆-, -(C=O)-O-alquilo C₁₋₆-, -(C=O)-NR₂₇R₂₈-, -Het₃-, -(C=O)-Het₃-, -SO₂-alquilo C₁₋₆;; donde cada uno de dichos alquilo C₁₋₆ está opcional e independientemente sustituido con de 1 a 3 sustituyentes seleccionados de -halo, -OH, -O-alquilo C₁₋₆-, -S-alquilo C₁₋₆-, -Het₃-, -Ar₂-, -NR₁₃R₁₄;
- 30 R₃ está seleccionado de -H, -halo, -OH, -alquilo C₁₋₆-, -cicloalquilo C₃₋₆-, -O-alquilo C₁₋₆-, -S-alquilo C₁₋₆-, -(C=O)-alquilo C₁₋₆-, -(C=O)-O-alquilo C₁₋₆-, -Het₂-, -(C=O)-Het₂-, -(C=O)-NR₂₉R₃₀-, -SO₂-alquilo C₁₋₆;; donde cada uno de dichos alquilo C₁₋₆ está opcional e independientemente sustituido con de 1 a 3 sustituyentes seleccionados de -halo, -OH, -Oalquilo C₁₋₆-, -Salquilo C₁₋₆-, -NR₁₅R₁₆-, -Het₂-, -Ar₄;
- R₄ está seleccionado de -halo, -OH, -alquilo C₁₋₆-, -O-alquilo C₁₋₆-, -S-alquilo C₁₋₆-, -NR₁₇R₁₈-, -Het₄;
- 35 R₅ y R₇ están seleccionados cada uno independientemente de -H, -halo, -alquilo C₁₋₆-, -Oalquilo C₁₋₆-, -S-alquilo C₁₋₆-, -Het₅-, -Ar₁-, -cicloalquilo C₃₋₆-, -SO₂-Ar₃-, -SO₂-, -SO₂-alquilo C₁₋₆-, -(C=O)-, -(C=O)-alquilo C₁₋₆-, -O-(C=O)-alquilo C₁₋₆-, -(C=O)-O-alquilo C₁₋₆;; donde cada uno de dichos alquilo C₁₋₆ está opcional e independientemente sustituido con de 1 a 3 sustituyentes seleccionados de -OH, -Oalquilo C₁₋₆-, -Salquilo C₁₋₆-, -Het₅-, -NR₂₃R₂₄;
- 40 R₆ está seleccionado de -SO₂-, -(C=O)-, -(C=S)-, -(C=O)-O-alquilo C₁₋₆-, -(C=O)-alqueno C₂₋₆-, -(C=S)-O-alquilo C₁₋₆-, -(C=O)-alquilo C₁₋₆-, -(C=S)-alquilo C₁₋₆-, -(C=S)-alqueno C₂₋₆-, -alquil C₁₋₆-(C=S)-NR₃₁R₃₂-, -alquil C₁₋₆-NR₃₃(C=O)-NR₃₁R₃₂-, -alquil C₁₋₆-NR₃₃(C=S)-NR₃₁R₃₂-, -(C=S)-cicloalquilo C₃₋₅-, -(C=S)-NR₃₁R₃₂-, -(C=O)-Het₅-, -(C=S)-Het₅-, -(C=O)-NR₃₁-(C=O)-R₃₂;; donde cada uno de dichos alquilo C₁₋₆ está opcional e independientemente sustituido con de 1 a 3 sustituyentes seleccionados de -OH, -Oalquilo C₁₋₆-, -Salquilo C₁₋₆-, -Het₅-, -NR₂₅R₂₆;
- R₈ está seleccionado de -NR₃₆-(C=O)-NR₃₄R₃₅-, -NR₃₄-(SO₂)-R₃₅-, -NR₃₄-(C=O)-O-R₃₅-, -O-(C=O)-NR₃₄R₃₅;
- 45 R₉, R₁₀, R₁₁, R₁₂, R₁₃, R₁₄, R₁₅, R₁₆, R₁₇, R₁₈, R₁₉, R₂₀, R₂₁, R₂₂, R₂₃, R₂₄, R₂₅, R₂₆, R₂₇, R₂₈, R₂₉, R₃₀, R₃₁, R₃₂, R₃₃, R₃₄, R₃₅, R₃₆, R₃₇, R₃₈, R₃₉ y R₄₀ están seleccionados cada uno independientemente de -H, -halo, O, -OH, -O-alquilo C₁₋₆-, -alquilo C₁₋₆-, -cicloalquilo C₃₋₆ o -Het₁; donde cada uno de dichos alquilo C₁₋₆ está opcional e independientemente sustituido con de 1 a 3 sustituyentes seleccionados de -halo, -OH, -O-alquilo C₁₋₆-, -S-alquilo C₁₋₆-, -Het₆-, -Ar₅;
- X₁ está seleccionado de -alquil C₁₋₆-, -O-alquil C₁₋₆-, -S-alquil C₁₋₆-, -(C=O)-, -NR₃-(C=O)-, -NR₃-(C=O)-alquilo C₁₋₆-, -(C=O)-NR₃-alquil C₁₋₆-, -alquil C₁₋₆-NR₃-alquil C₁₋₆-, -SO₂-NR₃-; donde cada uno de dichos alquilo C₁₋₆ está opcional e independientemente sustituido con de 1 a 3 sustituyentes seleccionados de -halo, -OH, -alquilo C₁₋₆-, -O-alquilo C₁₋₆-, -S-alquilo C₁₋₆-, -NR₃₇R₃₈;
- 50 X₂ está seleccionado de -alquil C₁₋₆-, -O-alquil C₁₋₆-, -S-alquil C₁₋₆-, -(C=O)-, -(C=O)-NR₂-, -NR₂-alquil C₁₋₆-, -NR₂-;

-SO₂-NR₂-; donde cada uno de dichos alquilo C₁₋₆ está opcional e independientemente sustituido con de 1 a 3 sustituyentes seleccionados de -halo, -OH, -alquilo C₁₋₆, -O-alquilo C₁₋₆, -S-alquilo C₁₋₆, -NR₃₉R₄₀;

B está seleccionado de -(C=O)-, -(C=N)R₃₉-, -(SO₂)-, -(C=O)-NR₅-, -(C=S)-NR₅-, -NR₅-(C=O)-NR₇-, -NR₅-(C=S)-NR₇-, -SO₂-NR₅-, -NR₆-, -NR₅-(C=S)-O-, -CHR₈-;

5 Ar₁, Ar₂, Ar₃, Ar₄, Ar₅, y Ar₆ son cada uno independientemente un heterociclo aromático de 5 o 6 miembros que opcionalmente comprende 1 o 2 heteroátomos seleccionados de O, N y S; estando cada uno de dichos Ar₁, Ar₂, Ar₃, Ar₄, y Ar₅ opcional e independientemente sustituido con de 1 a 3 sustituyentes seleccionados de -NR₁₉R₂₀, -alquilo C₁₋₆, -O-alquilo C₁₋₆, -S-alquilo C₁₋₆;

10 Het₁, Het₂, Het₃, Het₄, Het₅, y Het₆ son cada uno independientemente un heterociclo monocíclico de 5 o 6 miembros que tiene de 1 a 3 heteroátomos seleccionados de O, N y S, estando cada heterociclo opcional e independientemente sustituido con de 1 a 3 sustituyentes seleccionados de -halo, -alquilo C₁₋₆, -O-alquilo C₁₋₆, -S-alquilo C₁₋₆, -NR₂₁R₂₂; estando cada uno de dichos -alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido con de 1 a 3 -halo;

Z₁, Z₂, Z₃, Z₄ y Z₅ son cada uno C.

15 En otra realización particular la presente invención proporciona compuestos de fórmula I o un estereoisómero, tautómero, racémico, sal, hidrato, forma N-óxido o solvato del mismo, en la que

A₁ y A₂ están seleccionados de C y N; donde cuando A₁ es C, entonces A₂ es N; y donde cuando A₂ es C, entonces A₁ es N;

R₁ está seleccionado de -H, -halo, -alquilo C₁₋₆, -O-alquilo C₁₋₆, -(C=O)-R₄, y -CN; donde cada uno de dichos alquilo C₁₋₆ está opcional e independientemente sustituido con de 1 a 3 -OH;

20 R₂ está seleccionado de -H y -alquilo C₁₋₆; donde cada uno de dichos alquilo C₁₋₆ está opcional e independientemente sustituido con de 1 a 3 sustituyentes seleccionados de -OH, -O-alquilo C₁₋₆, -NR₁₃R₁₄;

R₃ está seleccionado de -H y -alquilo C₁₋₆;

R₄ es -NR₁₇R₁₈;

25 R₅ y R₇ están seleccionados cada uno independientemente de -H, -alquilo C₁₋₆; donde cada uno de dichos alquilo C₁₋₆ está opcional e independientemente sustituido con de 1 a 3 sustituyentes seleccionados de -halo, y -NR₂₃R₂₄;

R₆ está seleccionado de -SO₂, -(C=O)-O-alquilo C₁₋₆, -(C=O)-alquilo C₁₋₆, -(C=O)-alqueno C₂₋₆, -alquil C₁₋₆-(C=O)-NR₃₁R₃₂, -SO₂cicloalquilo C₃₋₅, -(C=O)-cicloalquilo C₃₋₅, -(C=O)-NR₃₁R₃₂, -(C=O)-Het₅, -(C=O)-Ar₆; donde cada uno de dichos alquilo C₁₋₆ está opcional e independientemente sustituido con de 1 a 3 sustituyentes seleccionados de -halo, -OH, -O-alquilo C₁₋₆, -Het₅, -NR₂₅R₂₆;

30 R₈ es -NR₃₄-(C=O)-R₃₅;

R₁₃, R₁₄, R₁₇, R₁₈, R₂₃, R₂₄, R₂₅, R₂₆, R₃₁, R₃₂, R₃₄ y R₃₅ están seleccionados cada uno independientemente de -H, -alquilo C₁₋₆, y -cicloalquilo C₃₋₆;

35 X₁ está seleccionado de -O-alquil C₁₋₆-, -NR₃-(C=O)-alquilo C₁₋₆-, -(C=O)-NR₃-alquil C₁₋₆-, -NR₃-alquil C₁₋₆-, -alquil C₁₋₆-NR₃-alquil C₁₋₆-, -SO₂-NR₃-; donde cada uno de dichos alquilo C₁₋₆ está opcional e independientemente sustituido con de 1 a 3 -alquilo C₁₋₆;

X₂ está seleccionado de -O-alquil C₁₋₆-, -S-alquil C₁₋₆-, -NR₂-alquil C₁₋₆-;

B está seleccionado de -(C=O)-NR₅-, -NR₅-(C=O)-NR₇-, -SO₂-NR₅-, -NR₆-, -NR₅-(C=O)-O-, -CHR₈-;

Ar₆ es un heterociclo aromático de 5 o 6 miembros que opcionalmente comprende 1 o 2 heteroátomos seleccionados de O, N y S;

40 Het₅ es un heterociclo monocíclico de 5 o 6 miembros que tiene de 1 a 3 heteroátomos seleccionados de O, N y S, estando cada heterociclo opcional e independientemente sustituido con de 1 a 3 -alquilo C₁₋₆; estando cada uno de dichos -alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido con de 1 a 3 -halo;

Z₁, Z₂, Z₃, Z₄ y Z₅ están seleccionados cada uno independientemente de C y N

45 En otra realización particular la presente invención proporciona compuestos de fórmula I o un estereoisómero, tautómero, racémico, sal, hidrato, forma N-óxido o solvato del mismo, en la que

A₁ es N y A₂ es C;

R₁, R₂, R₃ y R₅ son cada uno -H;

R₆ está seleccionado de -(C=O)-alquilo C₁₋₆, -(C=O)-cicloalquilo C₃₋₅, y -(C=O)-NR₃₁R₃₂; donde cada uno de dichos alquilo C₁₋₆ está opcional e independientemente sustituido con de 1 a 3 -NR₂₅R₂₆;

R₂₅ y R₂₆ están seleccionados cada uno independientemente de -H, y alquilo C₁₋₆;

R₃₁ y R₃₂ son cada uno -H;

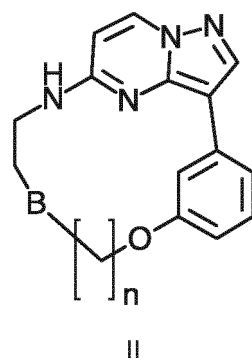
5 X₁ está seleccionado de -O-alquilo C₁₋₆ y -NR₃-alquil C₁₋₆;

X₂ es -NR₂-alquil C₁₋₆;

B está seleccionado de -(C=O)-NR₅-, y -NR₆-;

Z₁, Z₂, Z₃, Z₄ y Z₅ son cada uno C.

10 En una realización específica la presente invención proporciona un compuesto de fórmula II o un estereoisómero, tautómero, racémico, sal, hidrato, forma N-óxido o solvato del mismo, en la que



en la que

B está seleccionado de -(C=O)-NR₅-, -NR₅-(C=O)-NR₇-, -SO₂-NR₅-, -NR₆-, -NR₅-(C=O)-O-, -CHR₈-;

15 R₅ y R₇ están seleccionados cada uno independientemente de -H, y -alquilo C₁₋₆; donde cada uno de dichos alquilo C₁₋₆ está opcional e independientemente sustituido con de 1 a 3 sustituyentes seleccionados de -halo y, -NR₂₃R₂₄;

20 R₆ está seleccionado de -SO₂alquilo C₁₋₆, -(C=O)-O-alquilo C₁₋₆, -(C=O)-alquilo C₁₋₆, -(C=O)-alqueno C₂₋₆, -alquil C₁₋₆-(C=O)-NR₃₁R₃₂, -SO₂cicloalquilo C₃₋₅, -(C=O)-cicloalquilo C₃₋₅, -(C=O)-NR₃₁R₃₂, -(C=O)-Het₅; donde cada uno de dichos alquilo C₁₋₆ está opcional e independientemente sustituido con de 1 a 3 sustituyentes seleccionados de -halo, -OH, -Oalquilo C₁₋₆, -Het₅, -NR₂₅R₂₆;

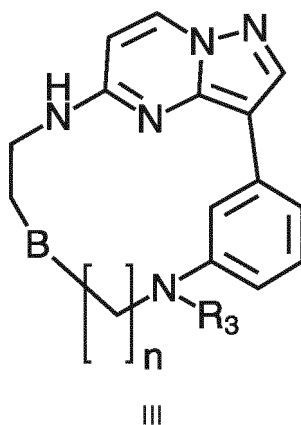
R₈ es -NR₃₄-(C=O)-R₃₅;

R₂₃, R₂₄, R₂₅, R₂₆, R₃₁ y R₃₂ están seleccionados cada uno independientemente de -H, y -alquilo C₁₋₆

R₃₅ es -cicloalquilo C₃₋₆

25 Het₅ es un heterociclo monocíclico de 5 o 6 miembros que tiene de 1 a 3 heteroátomos seleccionados de O, N y S, estando cada heterociclo opcional e independientemente sustituido con de 1 a 3 -alquilo C₁₋₆; estando cada uno de dichos -alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido con de 1 a 3 -halo;

En otra realización específica la presente invención proporciona un compuesto de fórmula III o un estereoisómero, tautómero, racémico, sal, hidrato, forma N-óxido o solvato del mismo, en la que



en la que

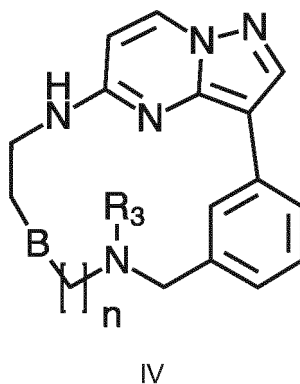
R₃ está seleccionado de -H, y -alquilo C₁₋₆;

R₅ es -H;

- 5 R₆ está seleccionado de -(C=O)-alquilo C₁₋₆, -(C=O)-cicloalquilo C₃₋₅, y -Oalquilo C₁₋₆; donde cada uno de dichos alquilo C₁₋₆ está opcional e independientemente sustituido con de 1 a 3 -Oalquilo C₁₋₆;

B está seleccionado de -(C=O)-NR₅⁻, y -NR₆⁻;

En otra realización específica la presente invención proporciona un compuesto de fórmula IV o un estereoisómero, tautómero, racémico, sal, hidrato, forma N-óxido o solvato del mismo, en la que



10

en la que

R₃ está seleccionado de -H, y -alquilo C₁₋₆;

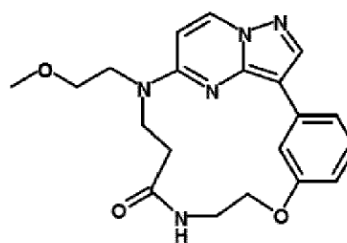
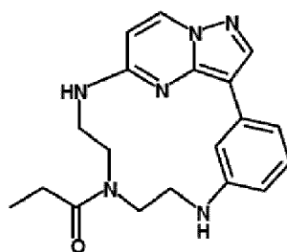
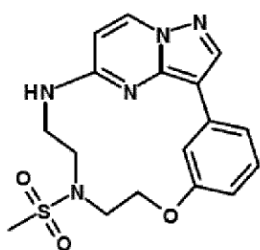
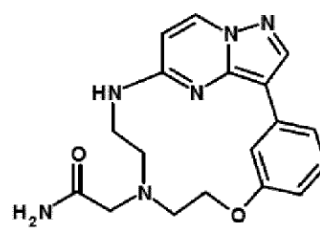
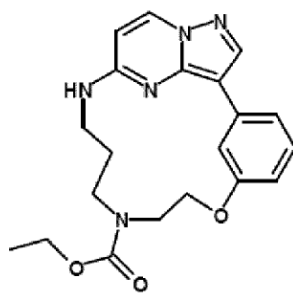
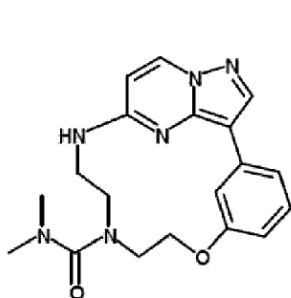
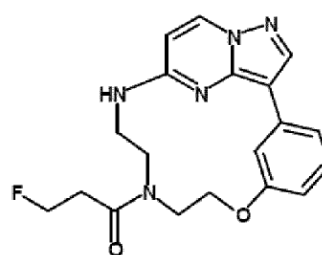
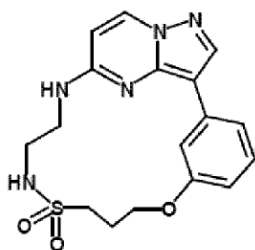
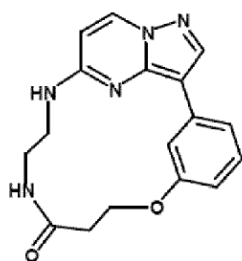
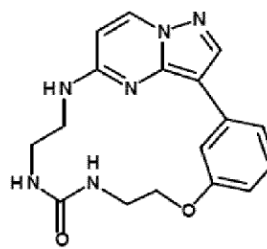
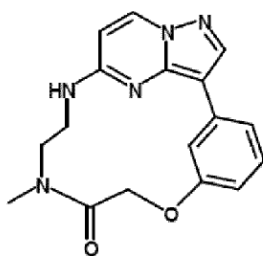
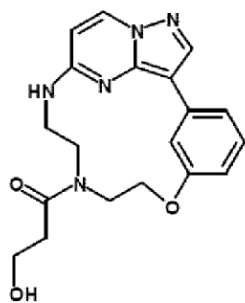
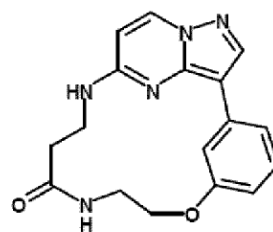
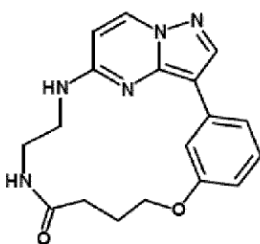
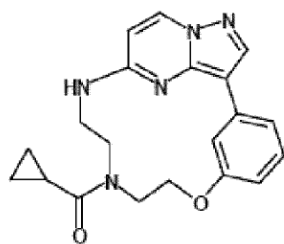
R₅ es -H;

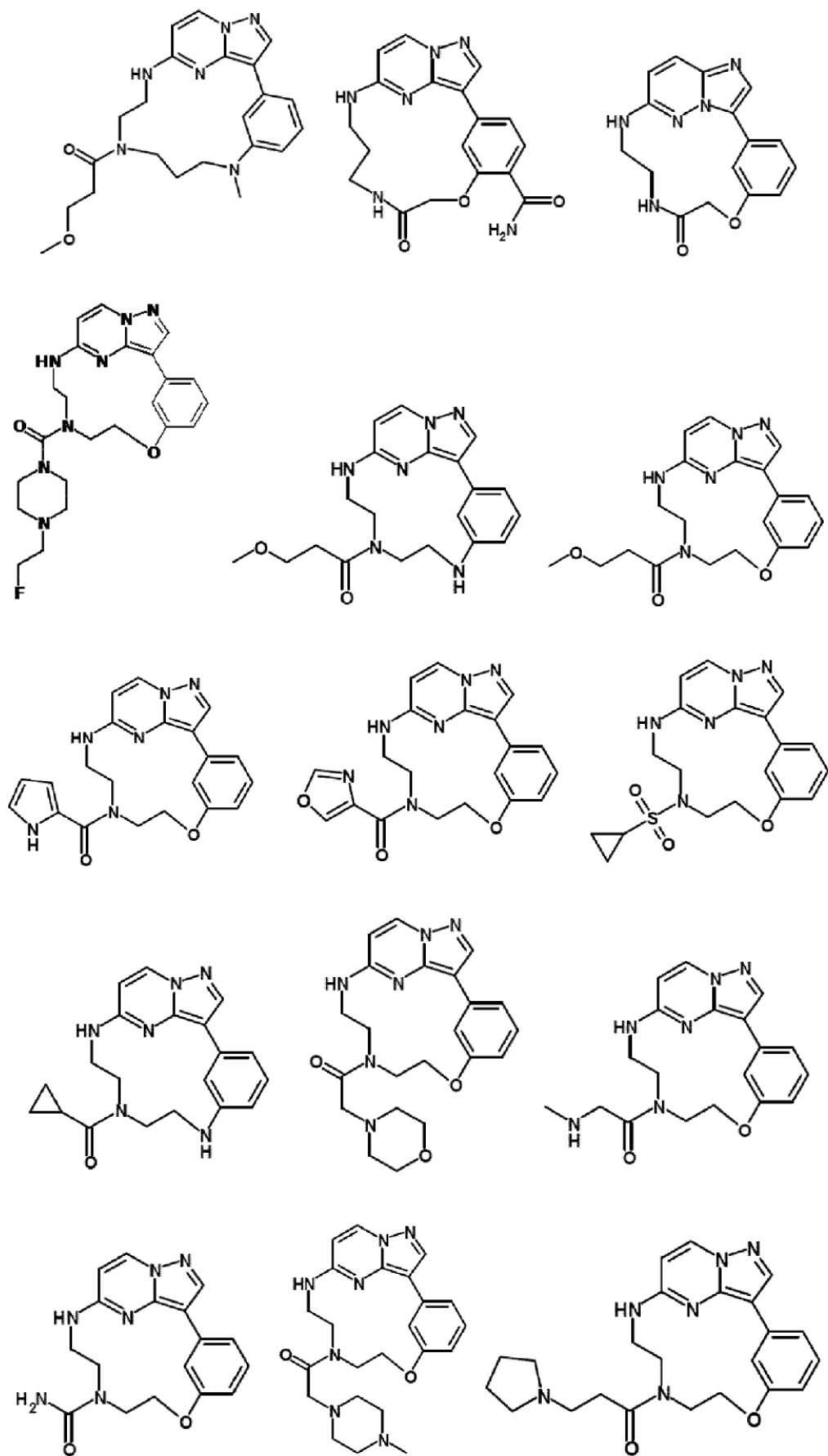
- 15 R₆ está seleccionado de -(C=O)-alquilo C₁₋₆, y -(C=O)-cicloalquilo C₃₋₅; donde cada uno de dichos alquilo C₁₋₆ está opcional e independientemente sustituido con de 1 a 3 sustituyentes seleccionados de -Oalquilo C₁₋₆, y -NR₂₅R₂₆

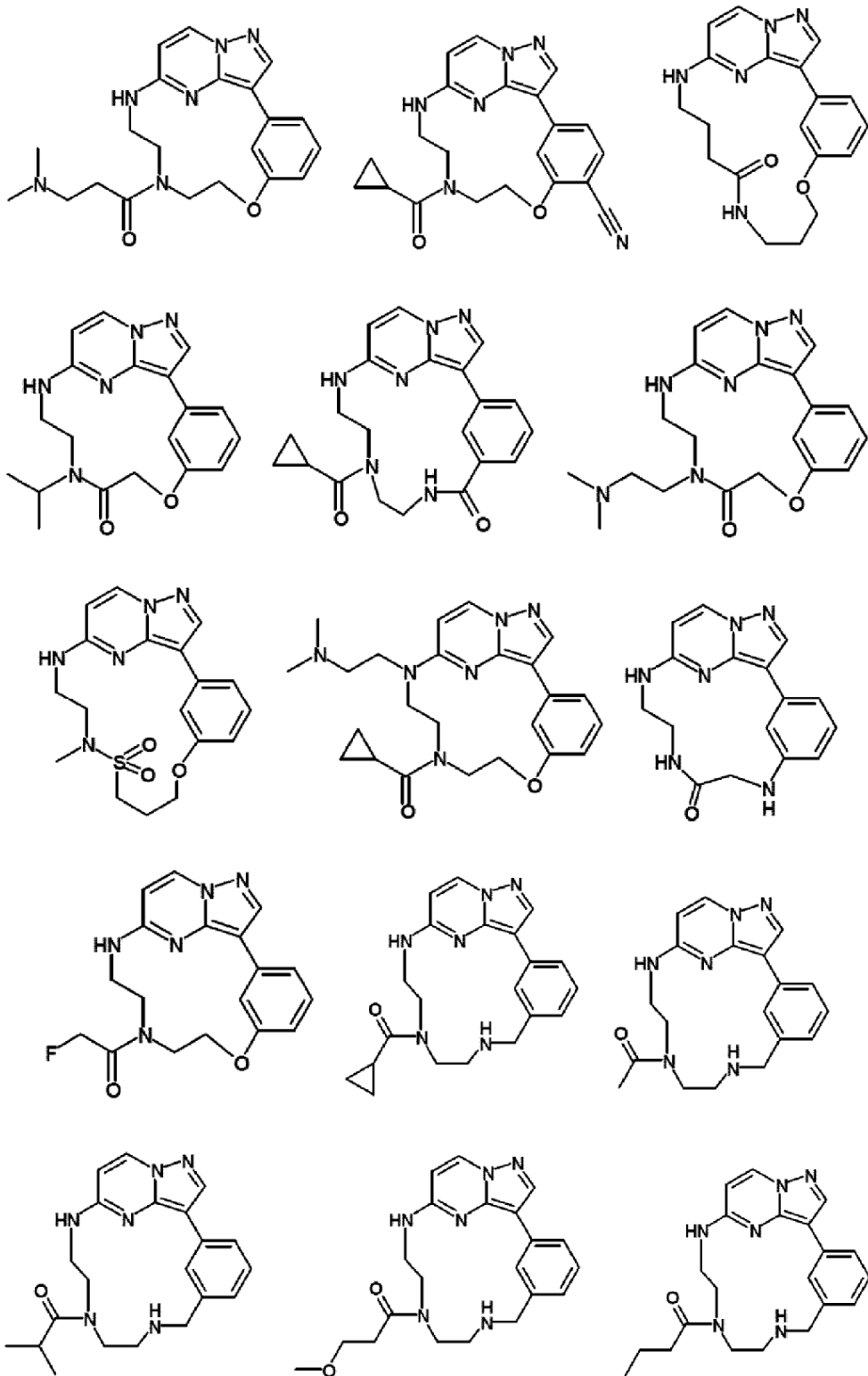
R₂₅ y R₂₆, son cada uno -alquilo C₁₋₆;

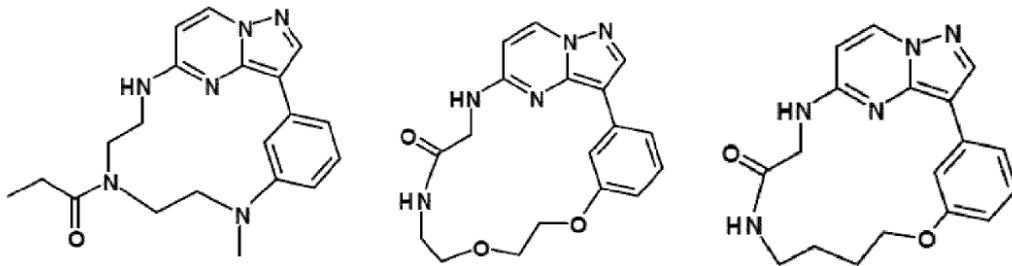
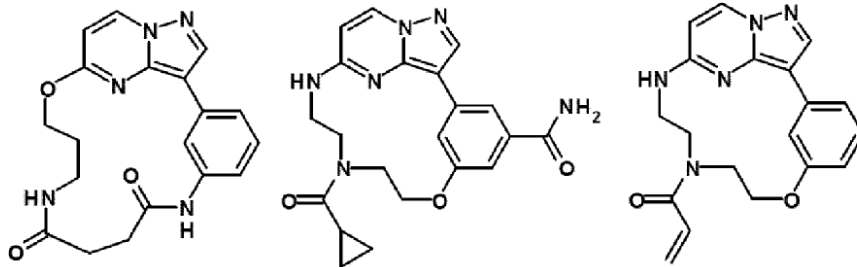
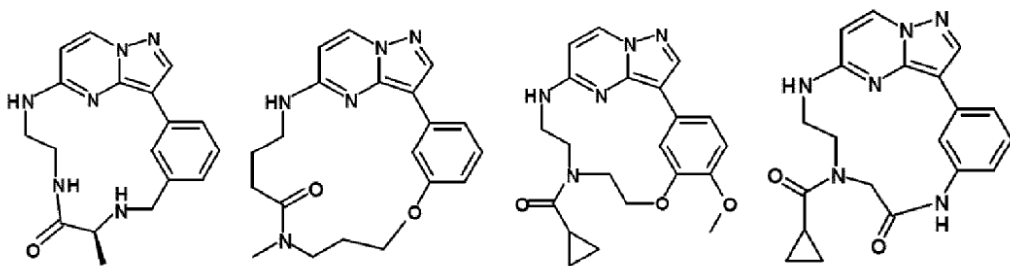
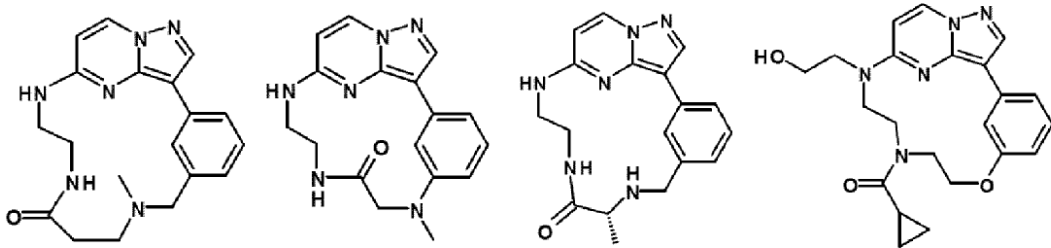
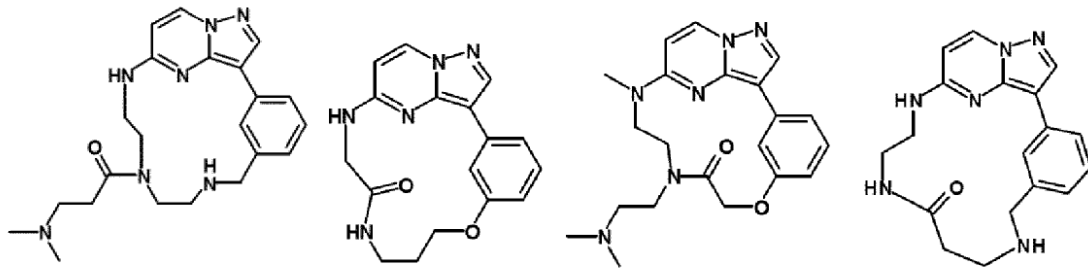
B está seleccionado de -(C=O)-NR₅⁻, y -NR₆⁻;

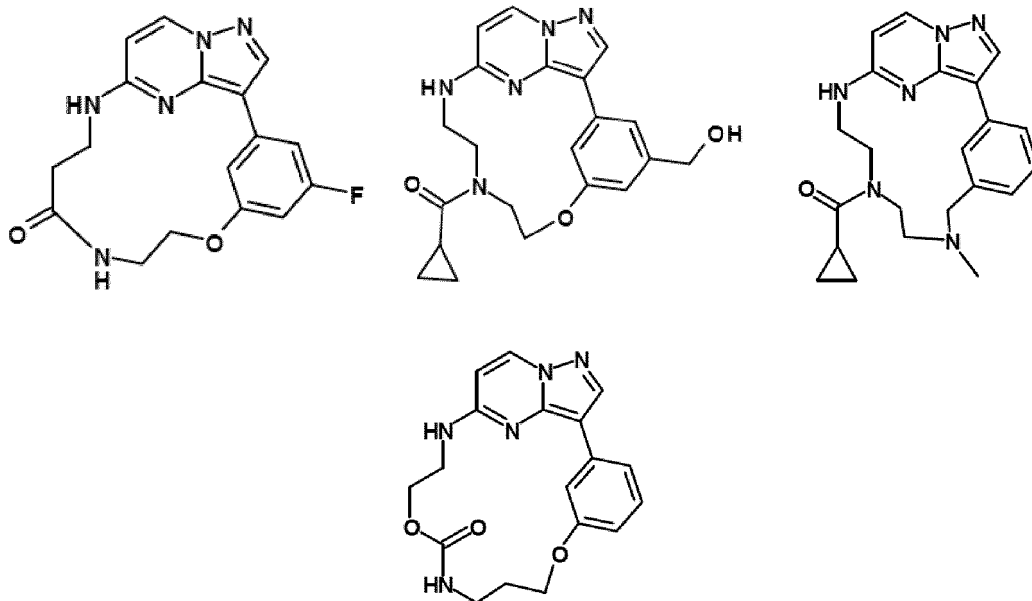
- 20 Aun en otra realización particular, la presente invención proporciona un compuesto o un estereoisómero, tautómero, racémico, sal, hidrato, forma N-óxido o solvato de los mismos, seleccionado de la lista que comprende:



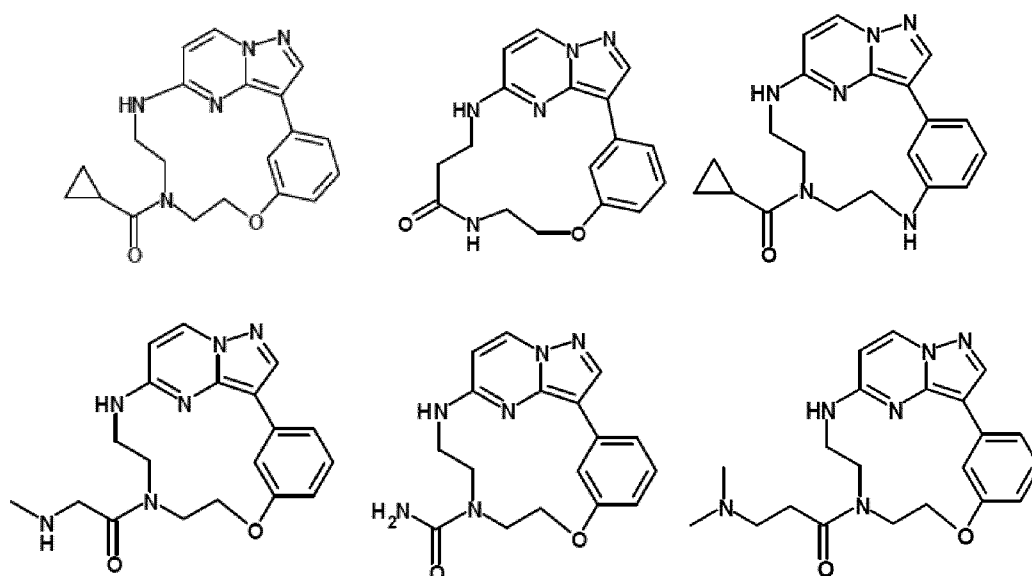








En particular la presente invención proporciona un compuesto seleccionado de la lista que comprende



- 5 En particular en los compuestos de acuerdo con la presente invención, el resto pirazolopirimidina está unido al resto arilo o heteroarilo en la posición Z_1 o Z_2 , de acuerdo con la numeración que se proporciona en la Fórmula I. Además, el R_1 de los compuestos de acuerdo con la presente invención está unido preferiblemente al resto arilo o heteroarilo en la posición Z_3 , Z_4 o Z_5 , de acuerdo con la numeración que se proporciona en la Fórmula I.

10 Los compuestos de la presente invención pueden prepararse de acuerdo con los esquemas de reacción proporcionados en los ejemplos siguientes, aunque los expertos en la técnica apreciarán que estos son meramente ilustrativos para la invención y que los compuestos de la presente invención pueden prepararse por cualquiera de los diversos procedimientos de síntesis convencionales usados habitualmente por los expertos en la técnica de química orgánica.

En una realización preferida, los compuestos de la presente invención son útiles en medicina humana o veterinaria, en particular, para su uso como inhibidores de cinasa, más en particular para la inhibición de cinasa de LRRK2.

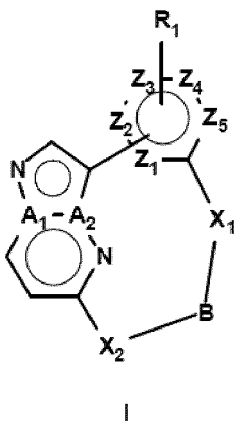
- 15 La presente invención proporciona además el uso de un compuesto como se define antes en el presente documento o el uso de una composición que comprende dicho compuesto, como medicamento humano o veterinario, en particular, para la prevención y/o tratamiento de trastornos neurológicos tales como, aunque sin quedar limitados a los mismos, enfermedad de Parkinson y enfermedad de Alzheimer.

En una realización preferida, la invención proporciona el uso de un compuesto como se define antes en el presente documento o el uso de una composición que comprende dicho compuesto en la prevención y/o tratamiento de trastornos neurológicos tales como, aunque sin quedar limitados a los mismos, enfermedad de Parkinson y enfermedad de Alzheimer.

- 5 La presente invención proporciona además un compuesto como se define antes en el presente documento o una composición que comprende dicho compuesto para su uso en la prevención y/o tratamiento de trastornos neurológicos tales como, aunque sin quedar limitados a los mismos, enfermedad de Parkinson y enfermedad de Alzheimer.

10 Otras realizaciones de la presente invención se detallan a continuación en el presente documento en forma de declaraciones numeradas:

1. Un compuesto de Fórmula I o un estereoisómero, tautómero, racémico, sal, hidrato, forma N-óxido o solvato del mismo,



en la que

- 15 A₁ y A₂ están seleccionados de C y N; donde cuando A₁ es C, entonces A₂ es N; y donde cuando A₂ es C, entonces A₁ es N;

R₁ está seleccionado de -H, -halo, -OH, -alquilo C₁₋₆, -cicloalquilo C₃₋₆, -O-alquilo C₁₋₆, -S-alquilo C₁₋₆, -NR₉R₁₀, -(C=O)-R₄, -SO₂-R₄, -CN, -NR₉-SO₂-R₄, -Het₁; donde cada uno de dichos alquilo C₁₋₆ está opcional e independientemente sustituido con de 1 a 3 sustituyentes seleccionados de -halo, -OH, -NR₁₁R₁₂, -O-alquilo C₁₋₆, -S-alquilo C₁₋₆;

R₂ está seleccionado de -H, -halo, -OH, -alquilo C₁₋₆, -cicloalquilo C₃₋₆, -O-alquilo C₁₋₆, -S-alquilo C₁₋₆, -(C=O)-alquilo C₁₋₆, -(C=O)-O-alquilo C₁₋₆, -(C=O)-NR₂₇R₂₈, -Het₃, -(C=O)-Het₃, -SO₂-alquilo C₁₋₆; donde cada uno de dichos alquilo C₁₋₆ está opcional e independientemente sustituido con de 1 a 3 sustituyentes seleccionados de -halo, -OH, -O-alquilo C₁₋₆, -S-alquilo C₁₋₆, -Het₃, -Ar₂, -NR₁₃R₁₄;

25 R₃ está seleccionado de -H, -halo, -OH, -alquilo C₁₋₆, -cicloalquilo C₃₋₆, -O-alquilo C₁₋₆, -S-alquilo C₁₋₆, -(C=O)-alquilo C₁₋₆, -(C=O)-O-alquilo C₁₋₆, -Het₂, -(C=O)-Het₂, -(C=O)-NR₂₉R₃₀, -SO₂-alquilo C₁₋₆; donde cada uno de dichos alquilo C₁₋₆ está opcional e independientemente sustituido con de 1 a 3 sustituyentes seleccionados de -halo, -OH, -Oalquilo C₁₋₆, -Salquilo C₁₋₆, -NR₁₅R₁₆, -Het₂, -Ar₄;

R₄ está seleccionado de -halo, -OH, -alquilo C₁₋₆, -O-alquilo C₁₋₆, -S-alquilo C₁₋₆, -NR₁₇R₁₈, -Het₄;

30 R₅ y R₇ están seleccionados cada uno independientemente de -H, -halo, -alquilo C₁₋₆, -Oalquilo C₁₋₆, -S-alquilo C₁₋₆, -Het₅, -Ar₁, -cicloalquilo C₃₋₆, -SO₂-Ar₃, -SO₂, -SO₂-alquilo C₁₋₆, -(C=O), -(C=O)-alquilo C₁₋₆, -O-(C=O)-alquilo C₁₋₆, -(C=O)-O-alquilo C₁₋₆; donde cada uno de dichos alquilo C₁₋₆ está opcional e independientemente sustituido con de 1 a 3 sustituyentes seleccionados de -halo, -OH, -Oalquilo C₁₋₆, -Salquilo C₁₋₆, -Het₅, -NR₂₃R₂₄;

35 R₆ está seleccionado de -SO₂, -SO₂-alquilo C₁₋₆, -(C=O), -(C=S), -(C=O)-O-alquilo C₁₋₆, -(C=S)-O-alquilo C₁₋₆, -(C=O)-alquilo C₁₋₆, -(C=S)-alquilo C₁₋₆, -alquil C₁₋₆-(C=O)-NR₃₁R₃₂, -alquil C₁₋₆-(C=S)-NR₃₁R₃₂, -alquil C₁₋₆-NR₃₃(C=)-NR₃₁R₃₂, -alquil C₁₋₆-NR₃₃(C=S)-NR₃₁R₃₂, -(C=O)-cicloalquilo C₃₋₅, -(C=S)-cicloalquilo C₃₋₅, -(C=O)-NR₃₁R₃₂, -(C=S)-NR₃₁R₃₂, -(C=O)-Het₅, -(C=S)-Het₅, -(C=O)-Ar₆, -(C=S)-Ar₆, -(C=O)-NR₃₁-(C=O)-R₃₂; donde cada uno de dichos alquilo C₁₋₆ está opcional e independientemente sustituido con de 1 a 3 sustituyentes seleccionados de -halo, -OH, -Oalquilo C₁₋₆, -Salquilo C₁₋₆, -Het₅, -NR₂₅R₂₆;

40 R₈ está seleccionado de -NR₃₄-(C=O)-R₃₅, -NR₃₆-(C=O)-NR₃₄R₃₅, -NR₃₄-(SO₂)-R₃₅, -NR₃₄-(C=O)-O-R₃₅, -O-

(C=O)-NR₃₄R₃₅,

5 R₉, R₁₀, R₁₁, R₁₂, R₁₃, R₁₄, R₁₅, R₁₆, R₁₇, R₁₈, R₁₉, R₂₀, R₂₁, R₂₂, R₂₃, R₂₄, R₂₅, R₂₆, R₂₇, R₂₈, R₂₉, R₃₀, R₃₁, R₃₂, R₃₃, R₃₄, R₃₅, R₃₆, R₃₇, R₃₈, R₃₉ y R₄₀ están seleccionados cada uno independientemente de -H, -halo, O, -OH, -O-alquilo C₁₋₆, -alquilo C₁₋₆, -cicloalquilo C₃₋₆ o -Het₁; donde cada uno de dichos alquilo C₁₋₆ está opcional e independientemente sustituido con de 1 a 3 sustituyentes seleccionados de -halo, -OH, -O-alquilo C₁₋₆, -S-alquilo C₁₋₆, -Het₆, -Ar₅;

X₁ está seleccionado de -alquil C₁₋₆-, -O-alquil C₁₋₆-, -S-alquil C₁₋₆-, -(C=O)-, -NR₃-(C=O)-, -NR₃-alquil C₁₋₆-, -SO₂-NR₃-; donde cada uno de dichos alquilo C₁₋₆ está opcional e independientemente sustituido con de 1 a 3 sustituyentes seleccionados de -halo, -OH, -alquilo C₁₋₆, -O-alquilo C₁₋₆, -S-alquilo C₁₋₆, -NR₃₇R₃₈;

10 X₂ está seleccionado de -alquil C₁₋₆-, -O-alquil C₁₋₆-, -S-alquil C₁₋₆-, -(C=O)-, -(C=O)-NR₂-, -NR₂-alquil C₁₋₆-, -NR₂-, -SO₂-NR₂-; donde cada uno de dichos alquilo C₁₋₆ está opcional e independientemente sustituido con de 1 a 3 sustituyentes seleccionados de -halo, -OH, -alquilo C₁₋₆, -O-alquilo C₁₋₆, -S-alquilo C₁₋₆, -NR₃₉R₄₀;

B está seleccionado de -(C=O)-, -(C=N)R₃₉-, -(SO₂)-, -(C=O)-NR₅-, -(C=S)-NR₅-, -NR₅-(C=O)-NR₇-, -NR₅-(C=S)-NR₇-, -SO₂-NR₅-, -NR₆-, -NR₅-(C=O)-O-, -NR₅-(C=S)-O-, -CHR₈-;

15 Ar₁, Ar₂, Ar₃, Ar₄, Ar₅ y Ar₆ son cada uno independientemente un heterociclo aromático de 5 o 6 miembros que opcionalmente comprende 1 o 2 heteroátomos seleccionados de O, N y S; estando cada uno de dichos Ar₁, Ar₂, Ar₃, Ar₄, y Ar₅ opcional e independientemente sustituido con de 1 a 3 sustituyentes seleccionados de -NR₁₉R₂₀, -alquilo C₁₋₆, -O-alquilo C₁₋₆, -S-alquilo C₁₋₆;

20 Het₁, Het₂, Het₃, Het₄, Het₅, y Het₆ son cada uno independientemente un heterociclo monocíclico de 5 o 6 miembros que tiene de 1 a 3 heteroátomos seleccionados de O, N y S, estando cada heterociclo opcional e independientemente sustituido con de 1 a 3 sustituyentes seleccionados de -halo, -alquilo C₁₋₆, -Oalquilo C₁₋₆, -Salquilo C₁₋₆, -NR₂₁R₂₂; estando cada uno de dichos -alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido con de 1 a 3 -halo;

Z₁, Z₂, Z₃, Z₄ y Z₅ están seleccionados cada uno independientemente de C y N.

2. Un compuesto como se define en la declaración 1, en el que

25 A₁ y A₂ están seleccionados de C y N; donde cuando A₁ es C, entonces A₂ es N; y donde cuando A₂ es C, entonces A₁ es N;

30 R₁ está seleccionado de -H, -halo, -OH, -alquilo C₁₋₆, -cicloalquilo C₃₋₆, -O-alquilo C₁₋₆, -S-alquilo C₁₋₆, -NR₉R₁₀, -(C=O)-R₄, -SO₂-R₄, -CN, -NR₉-SO₂-R₄, -Het₁; donde cada uno de dichos alquilo C₁₋₆ está opcional e independientemente sustituido con de 1 a 3 sustituyentes seleccionados de -halo, -OH, -NR₁₁R₁₂, -O-alquilo C₁₋₆, -S-alquilo C₁₋₆;

R₂ está seleccionado de -H, -halo, -OH, -alquilo C₁₋₆, -cicloalquilo C₃₋₆, -O-alquilo C₁₋₆, -S-alquilo C₁₋₆, -(C=O)-alquilo C₁₋₆, -(C=O)-O-alquilo C₁₋₆, -(C=O)-NR₂₇R₂₈, -Het₃, -(C=O)-Het₃, -SO₂-alquilo C₁₋₆; donde cada uno de dichos alquilo C₁₋₆ está opcional e independientemente sustituido con de 1 a 3 sustituyentes seleccionados de -halo, -OH, -O-alquilo C₁₋₆, -S-alquilo C₁₋₆, -Het₃, -Ar₂, -NR₁₃R₁₄;

35 R₃ está seleccionado de -H, -halo, -OH, -alquilo C₁₋₆, -cicloalquilo C₃₋₆, -O-alquilo C₁₋₆, -S-alquilo C₁₋₆, -(C=O)-alquilo C₁₋₆, -(C=O)-O-alquilo C₁₋₆, -Het₂, -(C=O)-Het₂, -(C=O)-NR₂₉R₃₀, -SO₂-alquilo C₁₋₆; donde cada uno de dichos alquilo C₁₋₆ está opcional e independientemente sustituido con de 1 a 3 sustituyentes seleccionados de -halo, -OH, -Oalquilo C₁₋₆, -Salquilo C₁₋₆, -NR₁₅R₁₆, -Het₂, -Ar₄;

R₄ está seleccionado de -halo, -OH, -alquilo C₁₋₆, -O-alquilo C₁₋₆, -S-alquilo C₁₋₆, -NR₁₇R₁₈, -Het₄;

40 R₅ y R₇ están seleccionados cada uno independientemente de -H, -halo, -alquilo C₁₋₆, -Oalquilo C₁₋₆, -S-alquilo C₁₋₆, -Het₅, -Ar₁, -cicloalquilo C₃₋₆, -SO₂-Ar₃, -SO₂, -SO₂-alquilo C₁₋₆, -(C=O), -(C=O)-alquilo C₁₋₆, -O-(C=O)-alquilo C₁₋₆, -(C=O)-O-alquilo C₁₋₆; donde cada uno de dichos alquilo C₁₋₆ está opcional e independientemente sustituido con de 1 a 3 sustituyentes seleccionados de -halo, -OH, -Oalquilo C₁₋₆, -Salquilo C₁₋₆, -Het₅, -NR₂₃R₂₄;

45 R₆ está seleccionado de -SO₂, -SO₂-alquilo C₁₋₆, -(C=O), -(C=S), -(C=O)-O-alquilo C₁₋₆, -(C=S)-O-alquilo C₁₋₆, -(C=O)-alquilo C₁₋₆, -(C=S)-alquilo C₁₋₆, -alquil C₁₋₆-(C=O)-NR₃₁R₃₂, -alquil C₁₋₆-(C=S)-NR₃₁R₃₂, -alquil C₁₋₆-NR₃₃(C=)-NR₃₁R₃₂, -alquil C₁₋₆-NR₃₃(C=S)-NR₃₁R₃₂, -(C=O)-cicloalquilo C₃₋₅, -(C=S)-cicloalquilo C₃₋₅, -(C=O)-NR₃₁R₃₂, -(C=S)-NR₃₁R₃₂, -(C=O)-Het₅, -(C=S)-Het₅, -(C=O)-Ar₆, -(C=S)-Ar₆, -(C=O)-NR₃₁-(C=O)-R₃₂; donde cada uno de dichos alquilo C₁₋₆ está opcional e independientemente sustituido con de 1 a 3 sustituyentes seleccionados de -halo, -OH, -Oalquilo C₁₋₆, -Salquilo C₁₋₆, -Het₅, -NR₂₅R₂₆;

R₈ está seleccionado de -NR₃₄-(C=O)-R₃₅, -NR₃₆-(C=O)-NR₃₄R₃₅, -NR₃₄-(SO₂)-R₃₅, -NR₃₄-(C=O)-O-R₃₅, -O-(C=O)-NR₃₄R₃₅;

R₉, R₁₀, R₁₁, R₁₂, R₁₃, R₁₄, R₁₅, R₁₆, R₁₇, R₁₈, R₁₉, R₂₀, R₂₁, R₂₂, R₂₃, R₂₄, R₂₅, R₂₆, R₂₇, R₂₈, R₂₉, R₃₀, R₃₁, R₃₂, R₃₃, R₃₄, R₃₅, R₃₆, R₃₇, R₃₈, R₃₉ y R₄₀ están seleccionados cada uno independientemente de -H, -halo, O, -OH, -O-alquilo C₁₋₆, -alquilo C₁₋₆, -cicloalquilo C₃₋₆ o -Het₁; donde cada uno de dichos alquilo C₁₋₆ está opcional e independientemente sustituido con de 1 a 3 sustituyentes seleccionados de -halo, -OH, -O-alquilo C₁₋₆, -S-alquilo C₁₋₆, -Het₆, -Ar₅;

5 X₁ está seleccionado de -alquil C₁₋₆-, -O-alquil C₁₋₆-, -S-alquil C₁₋₆-, -(C=O)-, -NR₃-(C=O)-, -NR₃-alquil C₁₋₆-, -SO₂-NR₃-; donde cada uno de dichos alquilo C₁₋₆ está opcional e independientemente sustituido con de 1 a 3 sustituyentes seleccionados de -halo, -OH, -alquilo C₁₋₆, -O-alquilo C₁₋₆, -S-alquilo C₁₋₆, -NR₃₇R₃₈; donde cuando X₁ es -O-CH₃-, entonces R₅ no es -H;

10 X₂ está seleccionado de -alquil C₁₋₆-, -O-alquil C₁₋₆-, -S-alquil C₁₋₆-, -(C=O)-, -(C=O)-NR₂-, -NR₂-alquil C₁₋₆-, -NR₂-, -SO₂-NR₂-; donde cada uno de dichos alquilo C₁₋₆ está opcional e independientemente sustituido con de 1 a 3 sustituyentes seleccionados de -halo, -OH, -alquilo C₁₋₆, -O-alquilo C₁₋₆, -S-alquilo C₁₋₆, -NR₃₉R₄₀;

B está seleccionado de -(C=O)-, -(C=N)R₃₉-, -(SO₂)-, -(C=O)-NR₅-, -(C=S)-NR₅-, -NR₅-(C=O)-NR₇-, -NR₅-(C=S)-NR₇-, -SO₂NR₅-, -NR₆-, -NR₅-(C=O)-O-, -NR₅-(C=S)-O-, -CHR₈-;

15 Ar₁, Ar₂, Ar₃, Ar₄, Ar₅, y Ar₆ son cada uno independientemente un heterociclo aromático de 5 o 6 miembros que opcionalmente comprende 1 o 2 heteroátomos seleccionados de O, N y S; estando cada uno de dichos Ar₁, Ar₂, Ar₃, Ar₄, y Ar₅ opcional e independientemente sustituido con de 1 a 3 sustituyentes seleccionados de -NR₁₉R₂₀, -alquilo C₁₋₆, -O-alquilo C₁₋₆, -S-alquilo C₁₋₆;

20 Het₁, Het₂, Het₃, Het₄, Het₅, y Het₆ son cada uno independientemente un heterociclo monocíclico de 5 o 6 miembros que tiene de 1 a 3 heteroátomos seleccionados de O, N y S, estando cada heterociclo opcional e independientemente sustituido con de 1 a 3 sustituyentes seleccionados de -halo, -alquilo C₁₋₆, -O-alquilo C₁₋₆, -S-alquilo C₁₋₆, -NR₂₁R₂₂; estando cada uno de dichos -alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido con de 1 a 3 -halo;

Z₁, Z₂, Z₃, Z₄ y Z₅ están seleccionados cada uno independientemente de C y N.

3. Un compuesto como se define en la declaración 1, en el que

A₁ es N y A₂ es C;

25 R₁ está seleccionado de -H, -OH, -alquilo C₁₋₆, -cicloalquilo C₃₋₆, -O-alquilo C₁₋₆, -S-alquilo C₁₋₆, -NR₉R₁₀, -SO₂-R₄, -CN, -NR₉-SO₂-R₄, -Het₁; donde cada uno de dichos alquilo C₁₋₆ está opcional e independientemente sustituido con de 1 a 3 sustituyentes seleccionados de -halo, -OH, -NR₁₁R₁₂, -O-alquilo C₁₋₆, -S-alquilo C₁₋₆;

30 R₂ está seleccionado de -H, -halo, -OH, -alquilo C₁₋₆, -cicloalquilo C₃₋₆, -O-alquilo C₁₋₆, -S-alquilo C₁₋₆, -(C=O)-alquilo C₁₋₆, -(C=O)-O-alquilo C₁₋₆, -(C=O)-NR₂₇R₂₈, -Het₃, -(C=O)-Het₃, -SO₂-alquilo C₁₋₆; donde cada uno de dichos alquilo C₁₋₆ está opcional e independientemente sustituido con de 1 a 3 sustituyentes seleccionados de -halo, -OH, -O-alquilo C₁₋₆, -S-alquilo C₁₋₆, -Het₃, -Ar₂, -NR₁₃R₁₄;

35 R₃ está seleccionado de -H, -halo, -OH, -alquilo C₁₋₆, -cicloalquilo C₃₋₆, -O-alquilo C₁₋₆, -S-alquilo C₁₋₆, -(C=O)-alquilo C₁₋₆, -(C=O)-O-alquilo C₁₋₆, -Het₂, -(C=O)-Het₂, -(C=O)-NR₂₉R₃₀, -SO₂-alquilo C₁₋₆; donde cada uno de dichos alquilo C₁₋₆ está opcional e independientemente sustituido con de 1 a 3 sustituyentes seleccionados de -halo, -OH, -O-alquilo C₁₋₆, -S-alquilo C₁₋₆, -NR₁₅R₁₆, -Het₂, -Ar₄;

R₄ está seleccionado de -halo, -OH, -alquilo C₁₋₆, -O-alquilo C₁₋₆, -S-alquilo C₁₋₆, -NR₁₇R₁₈, -Het₄;

40 R₅ y R₇ están seleccionados cada uno independientemente de -H, -halo, -alquilo C₁₋₆, -O-alquilo C₁₋₆, -S-alquilo C₁₋₆, -Het₅, -Ar₁, -cicloalquilo C₃₋₆, -SO₂-Ar₃, -SO₂, -SO₂-alquilo C₁₋₆, -(C=O), -(C=O)-alquilo C₁₋₆, -O-(C=O)-alquilo C₁₋₆, -(C=O)-O-alquilo C₁₋₆; donde cada uno de dichos alquilo C₁₋₆ está opcional e independientemente sustituido con de 1 a 3 sustituyentes seleccionados de -OH, -O-alquilo C₁₋₆, -S-alquilo C₁₋₆, -Het₅, -NR₂₃R₂₄;

45 R₆ está seleccionado de -SO₂, -(C=O), -(C=S), -(C=O)-O-alquilo C₁₋₆, -(C=S)-O-alquilo C₁₋₆, -(C=O)-alquilo C₁₋₆, -(C=S)-alquilo C₁₋₆, -alquil C₁₋₆-(C=S)-NR₃₁R₃₂, -alquil C₁₋₆-NR₃₃(C=O)-NR₃₁R₃₂, -alquil C₁₋₆-NR₃₃(C=S)-NR₃₁R₃₂, -(C=S)-cicloalquilo C₃₋₅, -(C=S)-NR₃₁R₃₂, -(C=O)-Het₅, -(C=S)-Het₅, -(C=O)-NR₃₁-(C=O)-R₃₂; donde cada uno de dichos alquilo C₁₋₆ está opcional e independientemente sustituido con de 1 a 3 sustituyentes seleccionados de -OH, -O-alquilo C₁₋₆, -S-alquilo C₁₋₆, -Het₅, -NR₂₅R₂₆;

R₈ está seleccionado de -NR₃₆-(C=O)-NR₃₄R₃₅, -NR₃₄-(SO₂)-R₃₅, -NR₃₄-(C=O)-O-R₃₅, -O-(C=O)-NR₃₄R₃₅;

50 R₉, R₁₀, R₁₁, R₁₂, R₁₃, R₁₄, R₁₅, R₁₆, R₁₇, R₁₈, R₁₉, R₂₀, R₂₁, R₂₂, R₂₃, R₂₄, R₂₅, R₂₆, R₂₇, R₂₈, R₂₉, R₃₀, R₃₁, R₃₂, R₃₃, R₃₄, R₃₅, R₃₆, R₃₇, R₃₈, R₃₉ y R₄₀ están seleccionados cada uno independientemente de -H, -halo, O, -OH, -O-alquilo C₁₋₆, -alquilo C₁₋₆, -cicloalquilo C₃₋₆ o -Het₁; donde cada uno de dichos alquilo C₁₋₆ está opcional e independientemente sustituido con de 1 a 3 sustituyentes seleccionados de -halo, -OH, -O-alquilo C₁₋₆, -S-alquilo C₁₋₆, -Het₆, -Ar₅;

X₁ está seleccionado de -alquil C₁₋₆-, -O-alquil C₁₋₆-, -S-alquil C₁₋₆-, -(C=O)-, -NR₃-(C=O)-, -SO₂-NR₃-; donde cada

uno de dichos alquilo C₁₋₆ está opcional e independientemente sustituido con de 1 a 3 sustituyentes seleccionados de -halo, -OH, -alquilo C₁₋₆, -O-alquilo C₁₋₆, -S-alquilo C₁₋₆, -NR₃₇R₃₈;

5 X₂ está seleccionado de -alquil C₁₋₆-, -O-alquil C₁₋₆-, -S-alquil C₁₋₆-, -(C=O)-, -(C=O)-NR₂-, -NR₂-alquil C₁₋₆-, -NR₂-, -SO₂-NR₂-; donde cada uno de dichos alquilo C₁₋₆ está opcional e independientemente sustituido con de 1 a 3 sustituyentes seleccionados de -halo, -OH, -alquilo C₁₋₆, -O-alquilo C₁₋₆, -S-alquilo C₁₋₆, -NR₃₉R₄₀;

B está seleccionado de -(C=O)-, -(C=N)R₃₉-, -(SO₂)-, -(C=O)-NR₅-, -(C=S)-NR₅-, -NR₅-(C=O)-NR₇-, -NR₅-(C=S)-NR₇-, -SO₂-NR₅-, -NR₆-, -NR₅-(C=S)-O-, -CHR₈-;

10 Ar₁, Ar₂, Ar₃, Ar₄, Ar₅, y Ar₆ son cada uno independientemente un heterociclo aromático de 5 o 6 miembros que opcionalmente comprende 1 o 2 heteroátomos seleccionados de O, N y S; estando cada uno de dichos Ar₁, Ar₂, Ar₃, Ar₄, y Ar₅ opcional e independientemente sustituido con de 1 a 3 sustituyentes seleccionados de -NR₁₉R₂₀, -alquilo C₁₋₆, -O-alquilo C₁₋₆, -S-alquilo C₁₋₆;

15 Het₁, Het₂, Het₃, Het₄, Het₅, y Het₆ son cada uno independientemente un heterociclo monocíclico de 5 o 6 miembros que tiene de 1 a 3 heteroátomos seleccionados de O, N y S, estando cada heterociclo opcional e independientemente sustituido con de 1 a 3 sustituyentes seleccionados de -halo, -alquilo C₁₋₆, -O-alquilo C₁₋₆, -S-alquilo C₁₋₆, -NR₂₁R₂₂; estando cada uno de dichos -alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido con de 1 a 3 -halo;

Z₁, Z₂, Z₃, Z₄ y Z₅ son cada uno C.

4. Un compuesto según la declaración 1, en el que

A₁ y A₂ están seleccionados de C y N; donde cuando A₁ es C, entonces A₂ es N; y donde cuando A₂ es C, entonces A₁ es N;

20 R₁ está seleccionado de -H, -halo, -(C=O)-R₄;

R₂ está seleccionado de -H, -alquilo C₁₋₆; donde cada uno de dichos alquilo C₁₋₆ está opcional e independientemente sustituido con de 1 a 3 -O-alquilo C₁₋₆;

R₃ está seleccionado de -H, -alquilo C₁₋₆;

R₄ es -NR₁₇R₁₈;

25 R₅ y R₇ están seleccionados cada uno independientemente de -H, -alquilo C₁₋₆; donde cada uno de dichos alquilo C₁₋₆ está opcional e independientemente sustituido con de 1 a 3 -halo;

R₆ está seleccionado de -SO₂-alquilo C₁₋₆, -(C=O)-O-alquilo C₁₋₆, -(C=O)-alquilo C₁₋₆, -alquil C₁₋₆-(C=O)-NR₃₁R₃₂, -(C=O)-cicloalquilo C₃₋₅, -(C=O)-NR₃₁R₃₂, -(C=O)-Het₅, -(C=O)-Ar₆; donde cada uno de dichos alquilo C₁₋₆ está opcional e independientemente sustituido con de 1 a 3 sustituyentes seleccionados de -halo, -OH, -O-alquilo C₁₋₆

30 R₈ es -NR₃₄-(C=O)-R₃₅;

R₁₇, R₁₈, R₃₁, R₃₂, R₃₄, R₃₅ están seleccionados cada uno independientemente de -H, -alquilo C₁₋₆, -cicloalquilo C₃₋₆;

X₁ está seleccionado de -O-alquil C₁₋₆-, -NR₃-alquil C₁₋₆;

X₂ está seleccionado de -S-alquil C₁₋₆-, -NR₂-alquil C₁₋₆;

35 B está seleccionado de -(C=O)-NR₅-, -NR₅-(C=O)-NR₇-, -SO₂-NR₅-, -NR₆-, -NR₅-(C=O)-O-, -CHR₈-Het₅ es un heterociclo monocíclico de 5 o 6 miembros que tiene de 1 a 3 heteroátomos seleccionados de O, N y S, donde cada heterociclo está opcionalmente sustituido con de 1 a 3 -alquilo C₁₋₆; estando cada uno de dichos -alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido con de 1 a 3 -halo;

Ar₆ es un heterociclo aromático de 5 o 6 miembros que opcionalmente comprende 1 o 2 heteroátomos seleccionados de O, N y S;

40 Z₁, Z₂, Z₃, Z₄ y Z₅ están seleccionados cada uno independientemente de C y N.

5. Un compuesto como se define en la declaración 1, en el que

A₁ y A₂ están seleccionados de C y N; donde cuando A₁ es C, entonces A₂ es N; y donde cuando A₂ es C, entonces A₁ es N;

R₁ y R₂ son -H;

45 R₅ y R₇ están seleccionados cada uno independientemente de -H y -alquilo C₁₋₆;

R₆ está seleccionado de -(C=O)-cicloalquilo C₃₋₅, -(C=O)-(CH₂)₂-OH;

X₁ es -O-alkil C₁₋₃-; donde cuando X₁ es -O-CH₃-, entonces R₅ no es -H;

X₂ es -NR₂-alkil C₁₋₆-;

B está seleccionado de -(C=O)-NR₅-, -NR₅-(C=O)-NR₇-, -SO₂-NR₅-, -NR₆-;

5 Z₁, Z₂, Z₃, Z₄ y Z₅ son cada uno C.

6. Un compuesto como se define en cualquiera de las declaraciones 1 a 5 en el que el resto pirazolopirimidina está unido al resto arilo o heteroarilo en la posición Z₁ o Z₂, de acuerdo con la numeración proporcionada en la Fórmula I.

7. Un compuesto como se define en cualquiera de las declaraciones 1 a 6 en el que R₁ está unido al resto arilo o heteroarilo en la posición Z₃, Z₄ o Z₅, de acuerdo con la numeración proporcionada en la Fórmula I.

10 8. Un compuesto como se define en cualquiera de las declaraciones 1 a 7, para su uso como una medicina humana o veterinaria.

9. Uso de un compuesto según se define en cualquiera de las afirmaciones 1 a 7 en la elaboración de un medicamento para la prevención, tratamiento y/o diagnóstico de trastornos neurológicos, tales como enfermedad de Parkinson o enfermedad de Alzheimer.

15 10. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto según se define en cualquiera de las afirmaciones 1 a 7, adecuada para su uso como una medicina humana o veterinaria.

11. Uso de un compuesto según se define en cualquiera de las afirmaciones 1 a 7, o una composición como se define en la afirmación 10, adecuada para inhibir la actividad de una cinasa; en particular una cinasa de LRRK2.

20 12. Uso de un compuesto según se define en cualquiera de las afirmaciones 1 a 7, o una composición como se define en la afirmación 10, para la prevención, tratamiento y/o diagnóstico de trastornos neurológicos, tales como enfermedad de Parkinson o enfermedad de Alzheimer.

25 13. Un procedimiento para la prevención y/o tratamiento de trastornos neurológicos, tales como enfermedad de Parkinson o enfermedad de Alzheimer; comprendiendo dicho procedimiento administrar a un sujeto que lo necesita un compuesto según una cualquiera de las afirmaciones 1 a 7 o una composición como se define en la afirmación 10.

PROCEDIMIENTO DE TRATAMIENTO

Los compuestos de Fórmula I, un estereoisómero, tautómero, racémico, metabolito, pro- o prefármaco, sal, hidrato, forma N-óxido o solvato de los mismos, son inhibidores de la actividad cinasa de LRRK2 y, por tanto, se cree que son de uso posible en el tratamiento de trastornos neurológicos incluyendo enfermedad de Parkinson, enfermedad de Alzheimer, demencia (incluyendo demencia de cuerpos de Lewy y demencia vascular), disfunción de la memoria relacionada con la edad, deterioro cognitivo leve, enfermedad de argirofilia granulosa, enfermedad de Pick, degeneración corticobasal, parálisis supranuclear progresiva, demencia frontotemporal hereditaria y parkinsonismo asociado con cromosoma 17 (FTDP-17), síntomas de abstinencia/recaída asociados con la adicción a drogas, discinesia inducida por L-dopa y cánceres renal, de mama, de pulmón, de próstata, así como leucemia mielógena aguda (AML).

En el contexto de la presente invención, tratamiento de enfermedad de Parkinson se refiere al tratamiento de enfermedad de Parkinson idiopática y enfermedad de Parkinson familiar. En una realización, enfermedad de Parkinson familiar incluye pacientes que expresan cinasa LRRK2 que expresa mutación G2019S o mutación R1441G. El tratamiento de la enfermedad de Parkinson puede ser sintomático o puede ser modificador de la enfermedad. En una realización, tratamiento de la enfermedad de Parkinson se refiere a tratamiento sintomático. Los compuestos de la presente invención pueden ser también útiles en el tratamiento de pacientes identificados como susceptibles a la progresión a parkinsonismo severo por medio de una o más características sutiles asociadas con la progresión de la enfermedad tales como historial familiar, déficits olfativos, estreñimiento, indicadores de la marcha o biológicos de progresión de la enfermedad obtenidos por tecnología molecular, bioquímica, inmunológica o de imaginología. En este contexto, el tratamiento puede ser sintomático o modificador de la enfermedad.

En el contexto de la presente invención, tratamiento de enfermedad de Alzheimer se refiere a tratamiento de enfermedad de Alzheimer idiopática y enfermedad de Alzheimer familiar. El tratamiento de la enfermedad de Alzheimer puede ser sintomático o puede ser modificador de la enfermedad. En una realización, el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer se refiere a tratamiento sintomático.

50 De igual modo, el tratamiento de demencia (incluyendo demencia de cuerpos de Lewy y demencia vascular), disfunción de la memoria relacionada con la edad, deterioro cognitivo leve, enfermedad de argirofilia granulosa, enfermedad de Pick, degeneración corticobasal, parálisis supranuclear progresiva, demencia frontotemporal

hereditaria y parkinsonismo asociado con cromosoma 17 (FTDP-17) y cánceres renal, de mama, de pulmón, de próstata, así como leucemia mielógena aguda (AML) puede ser sintomático o modificador de la enfermedad. En una realización, tratamiento de demencia (incluyendo demencia de cuerpos de Lewy y demencia vascular), disfunción de la memoria relacionada con la edad, deterioro cognitivo leve, enfermedad de argirofilia granulosa, enfermedad de Pick, degeneración corticobasal, parálisis supranuclear progresiva, demencia frontotemporal hereditaria y parkinsonismo asociado con cromosoma 17 (FTDP-17) y cánceres renal, de mama, de pulmón, de próstata, así como leucemia mielógena aguda (AML) se refiere a tratamiento sintomático.

En el contexto de la presente invención, tratamiento de síntomas de abstinencia/recaída asociados con la adicción a drogas y discinesia inducida por L-dopa se refiere a tratamiento sintomático.

Por consiguiente, la presente invención proporciona además un procedimiento para la prevención y/o tratamiento de trastornos neurológicos tales como, aunque sin quedar limitados a los mismos, enfermedad de Parkinson y enfermedad de Alzheimer, comprendiendo dicho procedimiento administrar a un sujeto que lo necesita una cantidad terapéutica eficaz de un compuesto o una composición como se define en el presente documento. Los procedimientos de la presente invención pueden utilizarse en una diversidad de escenarios incluyendo, por ejemplo, en la selección del curso de tratamiento óptimo para un paciente, en la predicción de la probabilidad de éxito cuando se trata un paciente individual con una pauta particular de tratamiento, en la valoración de la progresión de la enfermedad, en el control de la eficacia del tratamiento, en la determinación del pronóstico para pacientes individuales y en la valoración de la predisposición de un individuo para beneficiarse de una terapia particular.

En la invención, se da preferencia particular a compuestos de Fórmula I o cualquier subgrupo de los mismos que en el ensayo de inhibición para LRRK2 descrito más adelante inhiban la actividad cinasa con un valor de CI_{50} de menos de 10 μM , preferiblemente menos de 1 μM , lo más preferiblemente menos de 100 nM.

Dicha inhibición puede efectuarse *in vitro* y/o *in vivo*, y cuando se efectúa *in vivo*, se efectúa preferiblemente de una forma selectiva, como se define antes.

El término "afección mediada por actividad cinasa de LRRK2" o "enfermedad", tal como se usa en el presente documento, se refiere a cualquier enfermedad u otra afección perjudicial en la que se conoce que la cinasa de LRRK2 desempeña una función. El término "afección mediada por actividad cinasa de LRRK2" o "enfermedad" también se refiere a aquellas enfermedades o afecciones que son aliviadas por el tratamiento con un inhibidor de la actividad cinasa de LRRK2. Por consiguiente, otra realización de la presente invención se refiere a tratar o disminuir la intensidad de una o más enfermedades en las que la cinasa de LRRK2 desempeña una función.

Para uso farmacéutico, los compuestos de la invención pueden usarse como ácido o base libre, y/o en la forma de una sal de adición de ácidos y/o de adición de bases farmacéuticamente aceptable (por ejemplo, obtenida con ácido orgánico o inorgánico no tóxico), en forma de un hidrato, solvato y/o complejo, y/o en forma de un profármaco o prefármaco, tal como un éster. Tal como se usa en el presente documento y a no ser que se indique de otro modo, el término "solvato" incluye cualquier combinación que pueda formarse por un compuesto de la presente invención con un disolvente inorgánico adecuado (por ejemplo, hidratos), o disolvente orgánico, tal como, aunque sin quedar limitados a los mismos, alcoholes, cetonas, ésteres y similares. Tales sales, hidratos, solvatos, etc., y la preparación de los mismos serán evidentes para un experto en la técnica; se hace referencia, por ejemplo, a las sales, hidratos, solvatos, etc., descritos en los documentos US-A-6.372.778, US-A-6.369.086, US-A-6.369.087 y US-A-6.372.733.

Las sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos de acuerdo con la invención, es decir, en forma de productos solubles o dispersables en agua o aceite, incluyen las sales no tóxicas convencionales o las sales de amonio cuaternario que se forman, por ejemplo, a partir de ácidos o bases inorgánicos u orgánicos. Ejemplos de tales sales de adición de ácidos incluyen acetato, adipato, alginato, aspartato, benzoato, bencenosulfonato, bisulfato, butirato, citrato, canforato, canfosulfonato, ciclopentanopropionato, digluconato, dodecilsulfato, etanosulfonato, fumarato, glucoheptanoato, glicerofosfato, hemisulfato, heptanoato, hexanoato, clorhidrato, bromhidrato, yodhidrato, 2-hidroxietanosulfonato, lactato, maleato, metanosulfonato, 2-naftaleno-sulfonato, nicotinato, oxalato, palmoato, pectinato, persulfato, 3-fenilpropionato, picrato, pivalato, propionato, succinato, tartrato, tiocianato, tosilato y undecanoato. Sales de bases incluyen sales de amonio cuaternario, sales de metales alcalinos tales como sales de sodio y potasio, sales de metales alcalinotérreos tales como sales de calcio y magnesio, sales con bases orgánicas tales como sales de dicitlohexilamina, N-metil-D-glutamina, y sales con aminoácidos tales como arginina, lisina y similares. Además, los grupos que contienen nitrógeno básico puede cuaternizarse con agentes tales como haluros de alquilo inferior, tales como cloruro, bromuros y yoduros de metilo, etilo, propilo y butilo; sulfatos de alquilo como dimetilo, dietilo, dibutilo; y sulfatos de diamilo, haluros de cadena larga tales como cloruros, bromuros y yoduros de decilo, laurilo, miristilo y estearilo, haluros de aralquilo como bromuros de bencilo y fenetilo y otros. Otras sales farmacéuticamente aceptables incluyen la sal sulfato etanolato y sales sulfato.

En general, para uso farmacéutico, los compuestos de la invención pueden formularse como una preparación farmacéutica o composición farmacéutica que comprende al menos un compuesto de la invención y al menos un vehículo, diluyente o excipiente y/o adyuvante farmacéuticamente aceptable, y opcionalmente uno o más compuestos farmacéuticamente activos adicionales.

Mediante ejemplos no limitantes, tal formulación puede estar en una forma adecuada para administración oral, para administración parenteral (tal como por inyección intravenosa, intramuscular o subcutánea o infusión intravenosa), para administración por inhalación, por un parche dérmico, por un implante, por un supositorio, etc.). Tales formas adecuadas de administración -que pueden ser sólidas, semisólidas o líquidas, dependiendo de la forma de administración- así como los procedimientos y vehículos, diluyentes y excipientes para uso en la preparación de las mismas, será evidentes para un experto en la técnica; se hace de nuevo referencia a, por ejemplo, los documentos US-A-6.372.778, US-A-6.369.086, US-A-6.369.087 y US-A-6.372.733, así como a libros de texto convencionales, tales como la última edición de Remington's Pharmaceutical Sciences.

Algunos ejemplos preferidos pero no limitantes de tales preparaciones incluyen comprimidos, pastillas, polvos, tabletas, sobres, sellos, elixires, suspensiones, emulsiones, soluciones, jarabes, aerosoles, pomadas, cremas, lociones, cápsulas de gelatina blandas y duras, supositorios, colirios, soluciones inyectables estériles y polvos empaquetados estériles (que normalmente se reconstituyen antes de usar) para administración como una inyección rápida de gran tamaño y/o para administración continua, que puede estar formulada con vehículos, excipientes y diluyentes que son adecuados *per se* para tales formulaciones, tales como lactosa, dextrosa, sacarosa, sorbitol, manitol, almidones, goma arábica, fosfato de calcio, alginatos, tragacanto, gelatina, silicato de calcio, celulosa microcristalina, polivinilpirrolidona, polietilenglicol, celulosa, agua (estéril), metilcelulosa, hidroxibenzoatos de metilo y propilo, talco, estearato de magnesio, aceites comestibles, aceites vegetales y aceites minerales o mezclas adecuadas de los mismos. Las formulaciones pueden contener opcionalmente otras sustancias farmacéuticamente activas (que pueden o no llevar a un efecto sinérgico con los compuestos de la invención) y otras sustancias que se usan habitualmente en formulaciones farmacéuticas, tales como agentes lubricantes, agentes humectantes, agentes emulsionantes y de suspensión, agentes dispersantes, disgregantes, agentes de relleno, cargas, conservantes, edulcorantes, aromatizantes, reguladores del flujo, agentes de liberación, etc. Las composiciones pueden formularse también para que proporcionen una liberación rápida, sostenida o retardada de los compuestos activos contenidos en la mismas, por ejemplo, usando liposomas o matrices poliméricas hidrófilas basadas en geles naturales o polímeros sintéticos. Con el fin de mejorar la solubilidad y/o estabilidad de los compuestos de una composición farmacéutica de acuerdo con la invención, puede ser ventajoso emplear α -, β - o γ -ciclodextrinas o sus derivados. Un modo interesante de formular los compuestos en combinación con una ciclodextrina o un derivado de la misma se ha descrito en el documento EP-A-721,331. En particular, la presente invención abarca una composición farmacéutica que comprende una cantidad eficaz de un compuesto de acuerdo con la invención con una ciclodextrina farmacéuticamente aceptable.

Además, codisolventes tales como alcoholes pueden mejorar la solubilidad y/o estabilidad de los compuestos. En la preparación de composiciones acuosas, la adición de sales de los compuestos de la invención puede ser más adecuada debido a su mayor solubilidad en agua.

Para administración local, los compuestos pueden usarse de forma ventajosa en la forma de un pulverizador, pomada o parche transdérmico u otra forma adecuada para administración tópica, transdérmica y/o intradérmica.

Más en particular, las composiciones pueden formularse en una formulación farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de partículas que consisten en una dispersión sólida de los compuestos de la invención y uno o más polímeros solubles en agua farmacéuticamente aceptables.

El término "una dispersión sólida" define un sistema en un estado sólido (en contraposición a un estado líquido o gaseoso) que comprende al menos dos componentes, donde un componente está dispersado más o menos homogéneamente en el otro componente o componentes. Cuando dicha dispersión de los componentes es tal que todo el sistema es química y físicamente uniforme u homogéneo o consiste en una fase como se define en termodinámica, tal como una dispersión sólida se hace referencia a la misma como "una solución sólida". Soluciones sólidas son sistemas físicos preferidos debido a que los componentes de las mismas están normalmente fácilmente biodisponibles para los organismos a los que se administran.

Puede además ser conveniente formular los compuestos en forma de nanopartículas que tienen un modificador de superficie adsorbido sobre la superficie de las mismas en una cantidad suficiente para mantener un tamaño medio de partículas eficaz menor de 1000 nm. Modificadores de superficie adecuados pueden seleccionarse preferiblemente de excipientes farmacéuticos orgánicos e inorgánicos conocidos. Tales excipientes incluyen diversos polímeros, oligómeros de bajo peso molecular, productos naturales y tensioactivos. Modificadores de superficie preferidos incluyen tensioactivos no iónicos y aniónicos.

Otra forma interesante más de formular los compuestos de acuerdo con la invención implica una composición farmacéutica en la que los compuestos están incorporados en polímeros hidrófilos y aplicar esta mezcla a modo de una película de revestimiento sobre muchas perlas pequeñas, proporcionando de este modo una composición con buena biodisponibilidad que puede prepararse convenientemente y que es adecuada para preparar formas de dosificación farmacéuticas para administración oral. Materiales adecuados para uso como núcleos en las perlas son diversos, con la condición de que dichos materiales sean farmacéuticamente aceptables y tengan unas dimensiones y firmeza adecuadas. Ejemplos de tales materiales son polímeros, sustancias inorgánicas, sustancias orgánicas y sacáridos y derivados de los mismos.

Las preparaciones pueden prepararse de una forma conocida *per se*, que normalmente implica mezclar al menos un compuesto de acuerdo con la invención con el uno o más vehículos farmacéuticamente aceptables y, si se desea, en combinación con otros compuestos farmacéuticos activos, cuando sea necesario en condiciones asépticas. De nuevo se hace referencia a, por ejemplo, los documentos US-A-6.372.778, US-A-6.369.086, US-A-6.369.087 y US-A-6.372.733, y la técnica anterior adicional citada antes, así como a libros de texto convencionales, tales como la última edición de Remington's Pharmaceutical Sciences.

Las preparaciones farmacéuticas de la invención están preferiblemente en una forma de monodosis, y pueden estar empaquetadas adecuadamente, por ejemplo, en una caja, blíster, vial, frasco, sobre, ampolla o cualquier otro soporte o recipiente monodosis o multidosis adecuado (que puede etiquetarse adecuadamente); opcionalmente con uno o más prospectos que contienen información del producto y/o instrucciones para su uso. En general, tales monodosis contendrán de 1 a 1000 mg, y normalmente de 5 a 500 mg, del al menos un compuesto de la invención, por ejemplo, aproximadamente 10, 25, 50, 100, 200, 300 o 400 mg por monodosis.

Los compuestos pueden administrarse por una diversidad de vías que incluyen las vías oral, rectal, ocular, transdérmica, subcutánea, intravenosa, intramuscular o intranasal, dependiendo de la preparación específica usada y de la afección que se va a tratar o prevenir, y siendo preferida normalmente la administración oral o intravenosa. El al menos un compuesto de la invención se administrará generalmente en una "cantidad eficaz" lo cual quiere decir cualquier cantidad de un compuesto de Fórmula o cualquier subgrupo del mismo que, tras administración adecuada, es suficiente para conseguir el efecto terapéutico o profiláctico deseado en el individuo al que se administra. Normalmente, dependiendo de la afección que se va a prevenir o tratar y de la vía de administración, tal cantidad eficaz variará de 0,01 a 1000 mg por kilogramo de peso corporal del paciente por día, más frecuentemente de 0,1 a 500 mg, tal como de 1 a 250 mg, por ejemplo, aproximadamente 5, 10, 20, 50, 100, 150, 200 o 250 mg, por kilogramo de peso corporal del paciente por día, que puede administrarse como una dosis única diaria, dividida en una o más dosis diarias, o de forma esencialmente continua, por ejemplo, usando una infusión por goteo. La cantidad a administrar, la vía de administración y la posterior pauta de tratamiento pueden determinarse por el médico encargado, dependiendo de factores tales como la edad, sexo y estado general del paciente y de la naturaleza y gravedad de la enfermedad/síntomas a tratar. Se hace de nuevo referencia a, por ejemplo, los documentos US-A-6.372.778, US-A-6.369.086, US-A-6.369.087 y US-A-6.372.733 y la técnica anterior adicional citada antes, así como a libros de texto convencionales, tales como la última edición de Remington's Pharmaceutical Sciences.

De acuerdo con el procedimiento de la presente invención, dicha composición farmacéutica puede administrarse por separado en tiempos diferentes durante el curso de la terapia o concurrentemente en formas de combinación divididas o sencillas. Se sobreentiende por tanto que la presente invención abarca todas las citadas pautas de tratamiento simultáneo o alternante y el término "administración" se debe interpretar en consecuencia.

Para una forma de administración oral, las composiciones de la presente invención pueden mezclarse con aditivos adecuados, tales como excipientes, estabilizadores o diluyentes inertes, y llevarse por medio de los procedimientos habituales a las formas de administración adecuadas, tales como comprimidos, comprimidos recubiertos, cápsulas duras, soluciones acuosas, en alcohol u oleosas. Ejemplos de vehículos inertes adecuados son goma arábiga, magnesia, carbonato de magnesio, fosfato de potasio, lactosa, glucosa o almidón, en particular, almidón de maíz. En este caso, la preparación puede llevarse a cabo tanto como gránulos secos y húmedos. Excipientes o disolventes oleosos adecuados son aceites vegetales o animales, tales como aceite de girasol o aceite de hígado de bacalao. También son útiles polietilenglicoles y polipropilenglicoles como otros auxiliares para otras formas de administración. Como comprimidos de liberación inmediata, estas composiciones pueden contener celulosa microcristalina, fosfato de dicalcio, almidón, estearato de magnesio y lactosa y/u otros excipientes, ligantes, cargas, disgregantes, diluyentes y lubricantes conocidos en la técnica.

Cuando se administra por aerosol o inhalación nasal, estas composiciones pueden prepararse de acuerdo con técnicas bien conocidas en la técnica de formulación farmacéutica y pueden prepararse en forma de soluciones en solución salina, empleando alcohol bencílico u otros conservantes adecuados, promotores de absorción para potenciar la biodisponibilidad, fluorocarbonos y/u otros agentes de solubilización o dispersión conocidos en la técnica. Formulaciones farmacéuticas adecuadas para administración en la forma de aerosoles o pulverizadores son, por ejemplo, soluciones, suspensiones o emulsiones de los compuestos de la invención u otras sales fisiológicamente tolerables en un disolvente farmacéuticamente aceptable, tal como etanol o agua, o una mezcla de tales disolventes. Si se requiere, la formulación puede contener adicionalmente otros auxiliares farmacéuticos tales como tensioactivos, emulsionantes y estabilizadores, así como un propulsor.

Para administración subcutánea, el compuesto de acuerdo con la invención, si se desea con las sustancias habituales para el mismo tales como solubilizadores, emulsionantes y otros auxiliares se llevan a solución, suspensión o emulsión. Los compuestos de la invención pueden liofilizarse también y los liofilizados obtenidos usarse, por ejemplo, para la producción de preparaciones para inyección o infusión. Disolventes adecuados son, por ejemplo, agua, solución salina fisiológica o alcoholes, por ejemplo, etanol, propanol, glicerol, además soluciones en azúcar tales como soluciones en glucosa o manitol, o de forma alternativa, mezclas de los diversos disolventes citados. Las soluciones o suspensiones inyectables pueden formularse de acuerdo con la técnica conocida, usando diluyentes o disolventes no tóxicos, parenteralmente aceptables adecuados, tales como manitol, 1,3-butanodiol,

agua, solución de Ringer o solución de cloruro de sodio isotónica, o agentes de suspensión o humectación y suspensión adecuados, tales como aceites blandos, fijos estériles, incluyendo mono- o diglicéridos, y ácidos grasos, incluyendo ácido oleico.

5 Cuando se administran por vía rectal en la forma de supositorios, estas formulaciones pueden prepararse mezclando los compuestos de acuerdo con la invención con un excipiente no irritante adecuado, tal como manteca de cacao, ésteres de glicéridos sintéticos o polietilenglicoles, que son sólidos a temperaturas ordinarias, pero se licuan y/o disuelven en la cavidad rectal para liberar el fármaco.

En realizaciones preferidas, los compuestos y composiciones de la invención se usan por vía oral o parenteral.

10 La invención se ilustrará ahora por medio de los siguientes ejemplos de síntesis y biológicos, que no limitan el ámbito de la invención en modo alguno.

EJEMPLOS

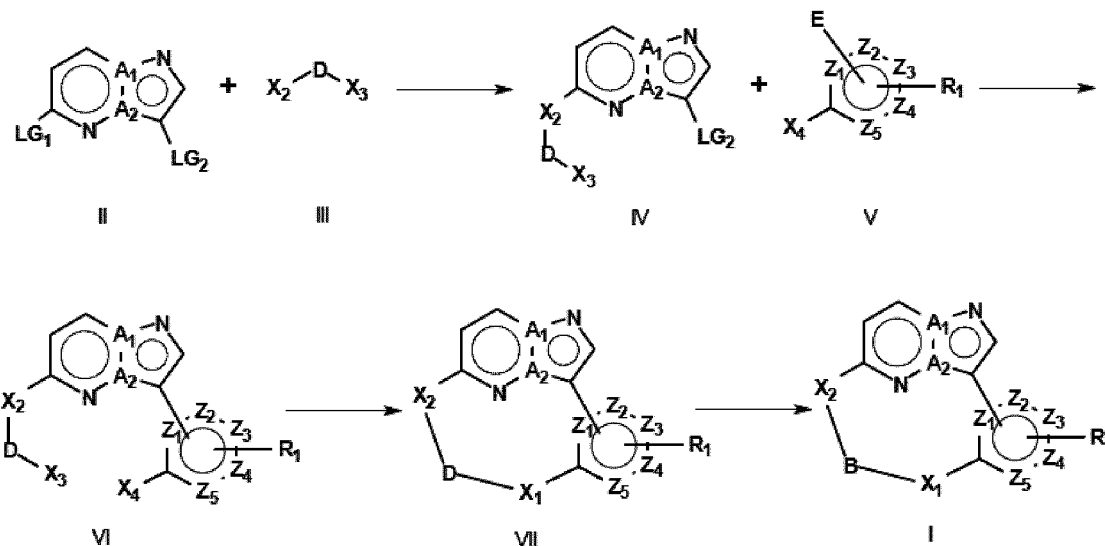
A. Síntesis de compuestos y propiedades fisicoquímicas

15 Los compuestos de la presente invención pueden prepararse por cualquiera de los diversos procedimientos de síntesis convencionales usados habitualmente por los expertos en la técnica de química orgánica. Los compuestos se preparan generalmente a partir de materiales de partida que están disponibles comercialmente o se preparan por medios convencionales evidentes para los expertos en la técnica.

Esquemas generales:

20 En general los compuestos de fórmula (I) pueden prepararse como se muestra en el esquema 1 siguiente en el que se convierte una pirazolo[1,5-a]pirimidina o una imidazo[2,1-f]piridazina de fórmula (II) por reacción con un compuesto de fórmula (III) en un compuesto de fórmula (IV), que se hace reaccionar a continuación con un (hetero-)arilo de fórmula (V) para formar un compuesto de fórmula (VI). El compuesto de fórmula (VI) puede desprotegerse opcionalmente si se desea antes de la ciclación para formar un compuesto de fórmula (VII). El compuesto de fórmula (VII) puede convertirse opcionalmente en un compuesto de fórmula general (I).

Esquema 1



25 En el esquema anterior:

LG₁ y LG₂ representan cada uno independientemente grupos salientes o funcionales adecuados;

X₃ y X₄ junto con el resto funcional al que están unidos representan un grupo funcional no protegido o protegido que tras la reacción (después de desprotección) producen juntos X₁ como se define en la fórmula I;

30 E representa un grupo funcional adecuado que puede usarse para formar una unión directa entre el grupo (hetero-)arilo y la estructura principal.

D representa un grupo funcional tal como B o un grupo funcional protegido, que tras posterior reacción y/o desprotección produce un grupo funcional tal como B como se define en la fórmula I.

En la reacción anterior del compuesto de fórmula (II) con el compuesto de fórmula (III) los grupos salientes LG₁ y LG₂ son ventajosamente un grupo halo tal como un grupo cloro o bromo. La reacción puede efectuarse por una sustitución por ejemplo tratando el compuesto de fórmula (II) con el compuesto de fórmula (III) en un disolvente orgánico tal como acetonitrilo con una base apropiada tal como por ejemplo diisopropiletilamina a una temperatura elevada por ejemplo bajo reflujo.

Los compuestos de fórmula (III) pueden obtenerse por diversas etapas de protección y desprotección selectiva. Las reacciones de protección pueden efectuarse usando por ejemplo isoindolin-1,3-diona en un disolvente tal como tolueno a una temperatura elevada por ejemplo reflujo o puede efectuarse usando por ejemplo anhídrido de terc-butoxicarbonilo en presencia de una base por ejemplo trietilamina en un disolvente tal como tetrahidrofurano a temperatura ambiente o puede efectuarse usando por ejemplo cloruro de terc-butildimetilsililo y trietilamina en un disolvente tal como N,N-dimetilformamida a temperatura ambiente. La reacción de desprotección puede efectuarse de una forma convencional usando por ejemplo hidrazina en un disolvente tal como etanol a una temperatura elevada por ejemplo bajo reflujo.

El compuesto de fórmula (IV) puede protegerse opcionalmente con un grupo protector adecuado tal como un grupo terc-butiloxicarbonilamino de una forma convencional por ejemplo por tratamiento con anhídrido de terc-butoxicarbonilo en condiciones básicas usando por ejemplo trietilamina y 4-(dimetilamino)piridina en un disolvente tal como tetrahidrofurano a una temperatura elevada tal como bajo reflujo.

La reacción del compuesto resultante (IV) con un compuesto de (hetero-)arilo de fórmula (V) se efectúa ventajosamente mediante el acoplamiento de un derivado ácido borónico E o éster borónico E del compuesto (hetero-)arilo bajo condiciones de Suzuki usando por ejemplo tetraquis(trifenilfosfina)paladio(0), 2-diciclohexilfosfino-2',4',6'-triisopropilbifenilo (Xphos) y fosfato de potasio tribásico en una mezcla disolvente tal como 1,4-dioxano/agua a una temperatura elevada por ejemplo 80 °C.

El compuesto resultante de fórmula (VI) puede tratarse opcionalmente para separar cualquiera de los grupos protectores deseados por ejemplo los grupos silil éter tales como grupos terc-butildimetilsililo pueden convertirse al grupo hidroxilo libre principal. Tal desprotección puede efectuarse de una forma convencional por ejemplo usando fluoruro de tetrabutilamonio en 1,4-dioxano a temperatura ambiente. La ciclación del compuesto de fórmula (VI) puede efectuarse por ejemplo bajo condiciones de Mitsunobu usando por ejemplo azodicarboxilato de diisopropilo y trifenilfosfina en una mezcla disolvente tal como 2-metil-1,4-dioxano y tolueno a una temperatura elevada tal como 90 °C. El compuesto resultante de fórmula (VII) puede tratarse opcionalmente para separar cualquiera de los grupos protectores deseados por ejemplo los grupos terc-butiloxicarbonilamino pueden convertirse al grupo amino libre principal. Tal desprotección puede efectuarse de una forma convencional por ejemplo por tratamiento en condiciones ácidas por ejemplo usando una solución 4N de ácido clorhídrico en metanol a temperatura ambiente.

El compuesto desprotegido puede tratarse opcionalmente para formar un compuesto amida de fórmula (I). La reacción puede efectuarse ventajosamente por tratamiento con un cloruro de acilo y una base tal como trietilamina en un disolvente tal como tetrahidrofurano a temperatura ambiente. La reacción también puede efectuarse usando por ejemplo hexafluorofosfato de O-(benzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio (HBTU) y diisopropiletilamina en un disolvente tal como N,N-dimetilformamida a por ejemplo temperatura ambiente.

Los compuestos 1, 4, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 20, 25 y 29 pueden prepararse de acuerdo con la síntesis descrita en el Esquema 1.

Los compuestos de fórmula (I) también pueden prepararse como se muestra en el esquema general 2 siguiente en el que una pirazolo[1,5-a]pirimidina o una imidazo[2,1-f]piridazina de fórmula (II) se convierte por reacción con un compuesto de fórmula (VIII) en un compuesto de fórmula (IX), que se hace reaccionar a continuación con un (hetero-)arilo de fórmula (V) para formar un compuesto de fórmula (X). El compuesto de fórmula (X) puede hacerse reaccionar con un compuesto de fórmula (XI) para proporcionar un compuesto de fórmula (XII). El compuesto de fórmula (XII) puede desprotegerse a continuación si se desea antes de la ciclación para formar un compuesto de fórmula (VII). El compuesto de fórmula (VII) puede convertirse opcionalmente en un compuesto de fórmula general (I).

En el esquema 2 siguiente:

LG₁ y LG₂ representan cada uno independientemente grupos salientes o funcionales adecuados;

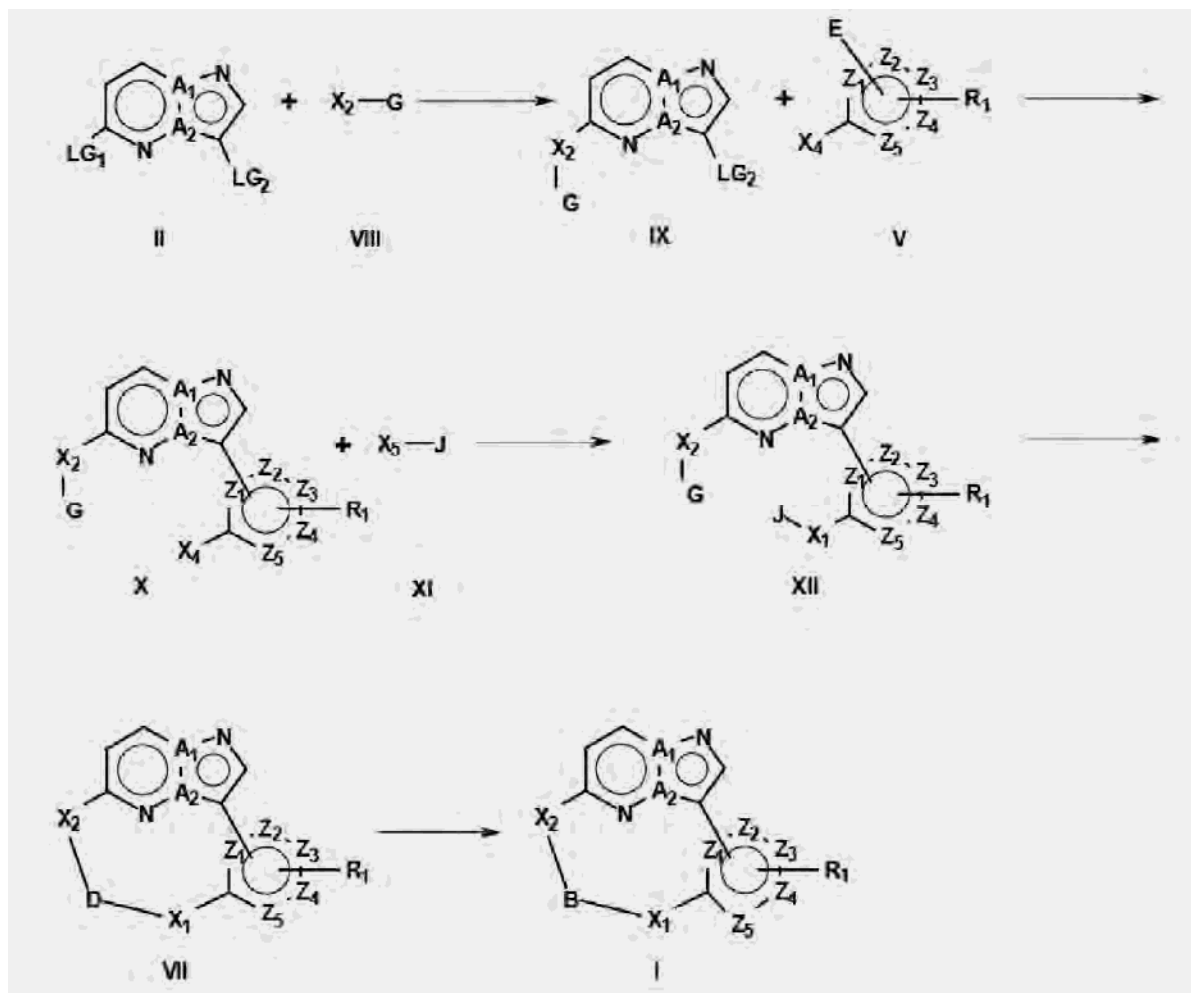
X₄ y X₅ junto con el resto funcional al que están unidos representan un grupo funcional no protegido o protegido que tras la reacción (después de desprotección) producen juntos X₁ como se define en la fórmula I;

E representa un grupo funcional adecuado que puede usarse para formar una unión directa entre el grupo (hetero-)arilo y la estructura principal.

G y J representan grupos funcionales o grupos funcionales protegidos, que tras posterior reacción y/o desprotección producen un grupo funcional tal como D;

D representa un grupo funcional tal como B o un grupo funcional protegido, que tras posterior reacción y/o desprotección produce un grupo funcional tal como B como se define en la fórmula I;

Esquema 2



5 En la reacción anterior del compuesto de fórmula (II) con el compuesto de fórmula (VIII) los grupos salientes LG_1 y LG_2 son ventajosamente un grupo halo tal como un grupo cloro o bromo. La reacción puede efectuarse por una sustitución por ejemplo tratando el compuesto de fórmula (II) con el compuesto de fórmula (VIII) en un disolvente orgánico tal como acetonitrilo con una base apropiada tal como por ejemplo diisopropiletilamina a una temperatura elevada por ejemplo bajo reflujo.

10 Los compuestos de fórmula (VIII) y (XI) pueden adquirirse comercialmente u obtenerse a través de varias etapas de protección y desprotección selectiva.

El compuesto resultante de fórmula (IX) puede protegerse opcionalmente con un grupo protector adecuado tal como un grupo terc-butiloxicarbonilamino de una forma convencional por ejemplo por tratamiento con anhídrido de terc-butoxicarbonilo en condiciones básicas usando por ejemplo trietilamina y 4-(dimetilamino)piridina en un disolvente tal como tetrahidrofurano a una temperatura elevada tal como bajo reflujo.

15 La reacción del compuesto resultante (IX) con un compuesto de (hetero-)arilo de fórmula (V) se efectúa ventajosamente mediante el acoplamiento de un derivado ácido borónico E o éster borónico E del compuesto (hetero-)arilo bajo condiciones de Suzuki usando por ejemplo tetraquis(trifenilfosfina)paladio(0), 2-diciclohexilfosfino-2',4',6'-trisisopropilbifenilo (Xphos) y fosfato de potasio tribásico en una mezcla disolvente tal como 1,4-dioxano/agua a una temperatura elevada por ejemplo 80 °C.

20 La reacción del compuesto resultante de fórmula (X) con un compuesto de fórmula (XI) que puede efectuarse ventajosamente en condiciones de Williamson usando a base tal como carbonato de potasio en un disolvente tal como acetonitrilo a una temperatura elevada tal como bajo reflujo. Esta reacción también puede efectuarse bajo condiciones de Mitsunobu usando por ejemplo azodicarboxilato de diisopropilo y trifenilfosfina en un disolvente tal como tetrahidrofurano a una temperatura elevada tal como 90 °C.

25

El compuesto resultante de fórmula (XII) puede tratarse opcionalmente para separar cualquiera de los grupos protectores deseados por ejemplo los grupos terc-butiloxycarbonilamino pueden convertirse en los grupos amino libres principales y por ejemplo los grupos éster pueden convertirse en los grupos ácido carboxílico libres principales. Tal desprotección puede efectuarse de una forma convencional por ejemplo por tratamiento en condiciones ácidas por ejemplo usando una solución acuosa 6N de ácido clorhídrico en un disolvente tal como acetonitrilo a una temperatura elevada por ejemplo 60 °C o usando un ácido tal como ácido trifluoroacético en un disolvente tal como diclorometano a por ejemplo temperatura ambiente.

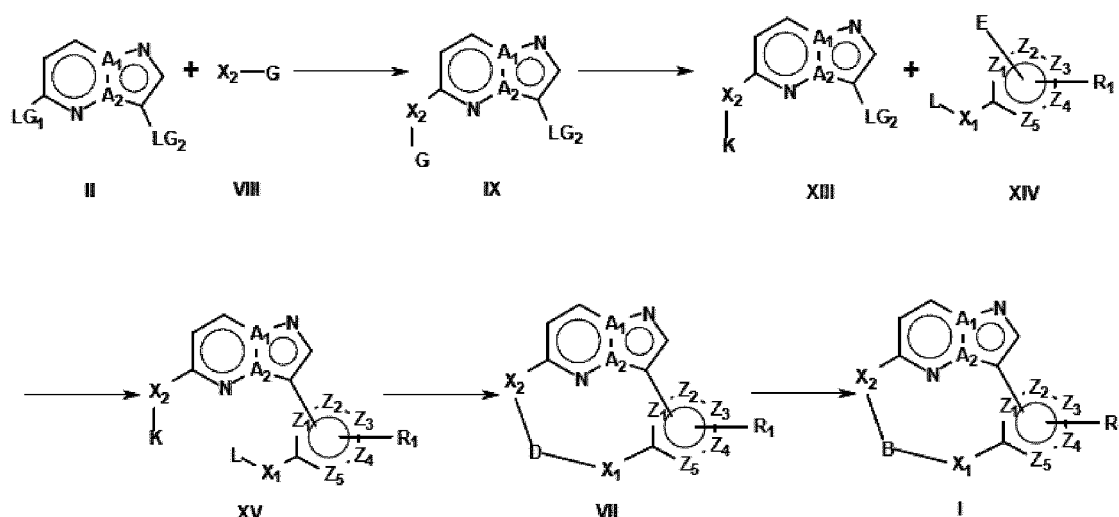
La ciclación del compuesto de fórmula (XII) puede efectuarse por ejemplo por tratamiento con hexafluorofosfato de O-(benzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio (HBTU) y N,N-diisopropiletilamina en un disolvente tal como N,N-dimetilformamida a por ejemplo temperatura ambiente.

El compuesto resultante de fórmula (VII) puede tratarse opcionalmente para formar un compuesto de fórmula (I).

Los compuestos 2, 3, 9, 18 y 27 pueden prepararse de acuerdo con la síntesis descrita en el Esquema 2.

Los compuestos de fórmula (I) también pueden prepararse como se muestra en el esquema general 3 siguiente en el que se convierte una pirazolo[1,5-a]pirimidina o una imidazo[2,1-f]piridazina de fórmula (II) por reacción con un compuesto de fórmula (VIII) en un compuesto de fórmula (IX). El compuesto de fórmula (IX) puede convertirse opcionalmente en un compuesto de fórmula (XIII) que se hace reaccionar a continuación con un (hetero-)arilo de fórmula (XIV) para formar un compuesto de fórmula (XV). El compuesto de fórmula (XV) puede desprotegerse opcionalmente si se desea antes de la ciclación para formar un compuesto de fórmula (VII). El compuesto de fórmula (VII) puede convertirse opcionalmente en un compuesto de fórmula general (I).

Esquema 3



En el esquema anterior:

LG₁ y LG₂ representan cada uno independientemente grupos salientes o funcionales adecuados;

E representa un grupo funcional adecuado que puede usarse para formar una unión directa entre el grupo (hetero-)arilo y la estructura principal.

G representa un grupo funcional o grupo funcional protegido adecuado, que tras posterior reacción y/o desprotección produce un grupo funcional tal como K;

K y L representan grupos funcionales o grupos funcionales protegidos, que tras posterior reacción y/o desprotección producen un grupo funcional tal como D;

D representa un grupo funcional tal como B o un grupo funcional protegido, que tras posterior reacción y/o desprotección produce un grupo funcional tal como B como se define en la fórmula I;

En la reacción anterior del compuesto de fórmula (II) con el compuesto de fórmula (VIII) los grupos salientes LG₁ y LG₂ son ventajosamente un grupo halo tal como un grupo cloro o bromo. La reacción puede efectuarse por una sustitución por ejemplo tratando el compuesto de fórmula (II) con el compuesto de fórmula (VIII) en un disolvente orgánico tal como acetonitrilo con una base apropiada tal como por ejemplo diisopropiletilamina a una temperatura elevada por ejemplo bajo reflujo.

Los compuestos de fórmula (VIII) pueden adquirirse comercialmente u obtenerse a través de varias etapas de protección y desprotección selectiva.

5 Los compuestos de fórmula (IX) pueden desprotegerse usando por ejemplo condiciones ácidas tales como una solución 4N de ácido clorhídrico en metanol a temperatura ambiente. El compuesto desprotegido resultante puede hacerse reaccionar con por ejemplo cloruro de 2-nitrobenzenosulfonilo y trietilamina en un disolvente tal como diclorometano a una temperatura que va desde 0 °C a temperatura ambiente.

10 El compuesto resultante puede protegerse opcionalmente con un grupo protector adecuado tal como un grupo terc-butiloxycarbonilamino de una forma convencional por ejemplo por tratamiento con anhídrido de terc-butoxicarbonilo en condiciones básicas usando por ejemplo trietilamina y 4-(dimetilamino)piridina en un disolvente tal como tetrahidrofurano a una temperatura elevada tal como bajo reflujo.

El compuesto de fórmula (IX) puede alquilarse opcionalmente usando por ejemplo yodometano y carbonato de cesio en un disolvente tal como N,N-dimetilformamida a una temperatura tal como temperatura ambiente.

El nitrobenzenosulfonilo puede retirarse opcionalmente por tratamiento con por ejemplo tiofenol y carbonato de cesio en un disolvente tal como N,N-dimetilformamida a por ejemplo temperatura ambiente.

15 El compuesto resultante puede protegerse opcionalmente con un grupo protector adecuado tal como un grupo terc-butiloxycarbonilamino de una forma convencional por ejemplo por tratamiento con anhídrido de terc-butoxicarbonilo en condiciones básicas usando por ejemplo trietilamina y 4-(dimetilamino)piridina en un disolvente tal como tetrahidrofurano a una temperatura elevada tal como bajo reflujo.

20 El éster borónico de fórmula (XIV) puede obtenerse mediante, por ejemplo, reacción de Williamson usando por ejemplo carbonato de potasio en un disolvente tal como acetonitrilo a por ejemplo temperatura ambiente, seguido de boronación mediante por ejemplo tratamiento con bis(pinacolato)diboro, [1,1-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio(II) y acetato de potasio en un disolvente tal como 1,4-dioxano a por ejemplo una temperatura elevada tal como 80 °C. Pueden requerirse algunas etapas intermedias para obtener los ésteres borónicos deseados.

25 La reacción del compuesto con fórmula (XIII) con un compuesto de (hetero-)arilo de fórmula (XIV) se efectúa ventajosamente bajo condiciones de Suzuki usando por ejemplo tetraquis(trifenilfosfina)paladio(0), 2-diciclohexilfosfino-2',4',6'-triiisopropilbifenilo (Xphos) y fosfato de potasio tribásico en una mezcla disolvente tal como 1,4-dioxano/agua a una temperatura elevada por ejemplo 80 °C.

30 El compuesto resultante de fórmula (XV) puede tratarse opcionalmente para separar cualquiera de los grupos protectores deseados por ejemplo los grupos terc-butiloxycarbonilamino pueden convertirse en el grupo amino libre principal y por ejemplo los grupos éster pueden convertirse en grupos ácido carboxílico libres principales. Tal desprotección puede efectuarse de una forma convencional por ejemplo por tratamiento en condiciones ácidas por ejemplo usando una solución acuosa 6N de ácido clorhídrico en un disolvente tal como acetonitrilo a una temperatura elevada por ejemplo 60 °C.

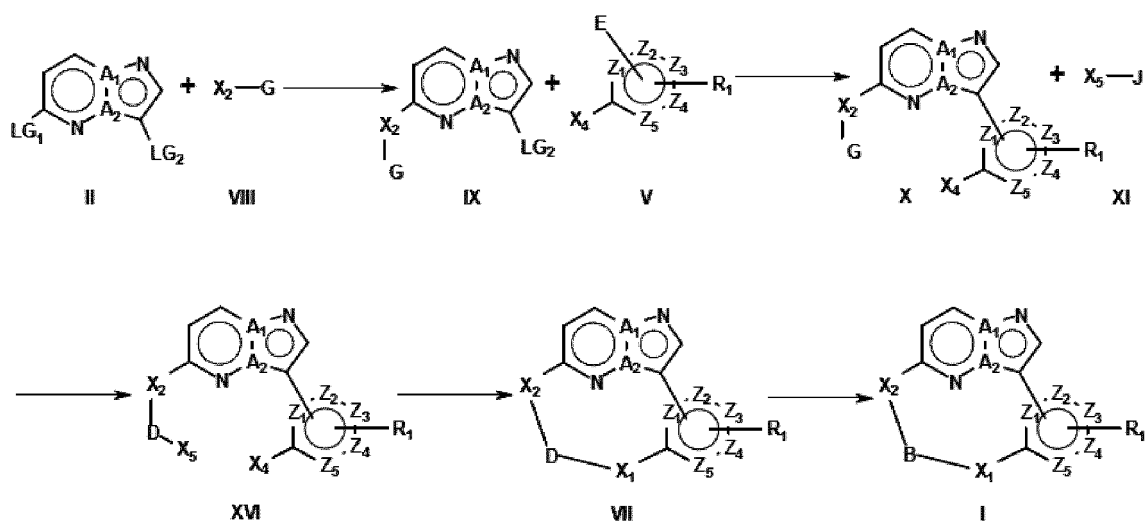
35 La ciclación del compuesto de fórmula (XV) puede efectuarse por ejemplo por tratamiento con hexafluorofosfato de O-(benzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio (HBTU) y N,N-diisopropiletilamina en un disolvente tal como N,N-dimetilformamida a por ejemplo temperatura ambiente.

El compuesto resultante de fórmula (VII) puede tratarse opcionalmente para formar un compuesto de fórmula (I).

Los compuestos 5 y 7 pueden prepararse de acuerdo con la síntesis descrita en el Esquema 3.

40 Los compuestos de fórmula (I) también pueden prepararse como se muestra en el esquema general 4 siguiente en el que se convierte una pirazolo[1,5-a]pirimidina o una imidazo[2,1-f]piridazina de fórmula (II) por reacción con un compuesto de fórmula (VIII) en un compuesto de fórmula (IX), que se hace reaccionar a continuación con un (hetero-)arilo de fórmula (V) para formar un compuesto de fórmula (X). El compuesto de fórmula (X) puede hacerse reaccionar con un compuesto de fórmula (XI) para proporcionar un compuesto de fórmula (XVI). El compuesto de fórmula (XVI) puede desprotegerse a continuación si se desea antes de la ciclación para formar un compuesto de fórmula (VII). El compuesto de fórmula (VII) puede convertirse opcionalmente en un compuesto de fórmula general (I).

45

Esquema 4

En el esquema anterior:

LG₁ y LG₂ representan cada uno independientemente grupos salientes o funcionales adecuados;

- 5 X₄ y X₅ junto con el resto funcional al que están unidos representan un grupo funcional no protegido o protegido que tras la reacción (después de desprotección) producen juntos X₁ como se define en la fórmula I;

E representa un grupo funcional adecuado que puede usarse para formar una unión directa entre el grupo (hetero-)arilo y la estructura principal.

- 10 G y J representan grupos funcionales o grupos funcionales protegidos, que tras posterior reacción y/o desprotección producen un grupo funcional tal como D;

D representa un grupo funcional tal como B o un grupo funcional protegido, que tras posterior reacción y/o desprotección produce un grupo funcional tal como B como se define en la fórmula I;

- 15 En la reacción anterior del compuesto de fórmula (II) con el compuesto de fórmula (VIII) los grupos salientes LG₁ y LG₂ son ventajosamente un grupo halo tal como un grupo cloro o bromo. La reacción puede efectuarse por una sustitución por ejemplo tratando el compuesto de fórmula (II) con el compuesto de fórmula (VIII) en un disolvente orgánico tal como acetonitrilo con una base apropiada tal como por ejemplo diisopropil etilamina a una temperatura elevada por ejemplo bajo reflujo.

Los compuestos de fórmula (VIII) y (XI) pueden adquirirse comercialmente u obtenerse a través de varias etapas de protección y desprotección selectiva.

- 20 El compuesto resultante de fórmula (IX) puede protegerse opcionalmente con un grupo protector adecuado tal como un grupo terc-butiloxicarbonilamino de una forma convencional por ejemplo por tratamiento con anhídrido de terc-butoxicarbonilo en condiciones básicas usando por ejemplo trietilamina y 4-(dimetilamino)piridina en un disolvente tal como tetrahidrofurano a una temperatura elevada tal como bajo reflujo.

- 25 La reacción del compuesto resultante (IX) con un compuesto de (hetero-)arilo de fórmula (V) se efectúa ventajosamente mediante el acoplamiento de un derivado ácido borónico E o éster borónico E del compuesto (hetero-)arilo bajo condiciones de Suzuki usando por ejemplo tetraquis(trifenilfosfina)paladio(0), 2-diciclohexilfosfino-2',4',6'-trisopropilbifenilo (Xphos) y fosfato de potasio tribásico en una mezcla disolvente tal como 1,4-dioxano/agua a una temperatura elevada por ejemplo 80 °C.

- 30 El compuesto resultante de fórmula (X) puede protegerse opcionalmente con un grupo protector adecuado tal como un grupo bencilo de una forma convencional por ejemplo por tratamiento con bromuro de bencilo en un disolvente tal como acetonitrilo a una temperatura elevada tal como 80 °C.

Los compuestos de fórmula (IX) pueden desprotegerse usando por ejemplo condiciones ácidas tales como una solución 4N de ácido clorhídrico en metanol a temperatura ambiente.

- 35 La reacción del compuesto resultante de fórmula (X) con un compuesto de fórmula (XI) que puede efectuarse ventajosamente usando un reactivo tal como 1,1'-carbonil diimidazol en un disolvente tal como tetrahidrofurano a

una temperatura tal como temperatura ambiente.

La reacción del compuesto resultante de fórmula (X) con un compuesto de fórmula (XI) que también puede efectuarse ventajosamente usando un reactivo tal como cloruro de sulfonilo y una base tal como trietilamina en un disolvente tal como diclorometano a una temperatura tal como temperatura ambiente.

5 El compuesto resultante de fórmula (XVI) puede protegerse opcionalmente con un grupo protector adecuado tal como un grupo terc-butiloxicarbonilamino de una forma convencional por ejemplo por tratamiento con anhídrido de terc-butoxicarbonilo en condiciones básicas usando por ejemplo trietilamina y 4-(dimetilamino)piridina en un disolvente tal como tetrahidrofurano a una temperatura elevada tal como bajo reflujo.

10 El compuesto resultante de fórmula (XVI) puede tratarse opcionalmente para separar cualquiera de los grupos protectores deseados tal como grupos bencilo que pueden retirarse usando una solución 1N de tribromuro de boro en un disolvente tal como diclorometano a por ejemplo temperatura ambiente o usando paladio sobre carbón activo bajo atmósfera de hidrógeno en una mezcla disolvente tal como tetrahidrofurano/metanol a por ejemplo temperatura ambiente.

15 La ciclación del compuesto de fórmula (VXI) puede efectuarse por ejemplo por tratamiento con carbonato de cesio, yoduro de potasio y yoduro de tetrabutilamonio a por ejemplo una temperatura elevada tal como 50 °C o 90 °C en un disolvente tal como N,N-dimetilacetamida o tetrahidrofurano.

El compuesto resultante de fórmula (VII) puede tratarse opcionalmente para formar un compuesto de fórmula (I).

Los compuestos 6, 8, 17, 19, 21, 22, 23, 24, 26 y 28 pueden prepararse de acuerdo con la síntesis descrita en el Esquema 4.

20 Los procedimientos generales anteriores se ilustran por los siguientes procedimientos específicos que describen la preparación de los compuestos de fórmula (I).

Parte experimental

En la obtención de los compuestos descritos en los ejemplos, se siguieron los siguientes protocolos experimentales a no ser que se indique de otro modo.

25 A no ser que se indique de otro modo, las mezclas de reacción se agitaron magnéticamente a temperatura ambiente. Cuando las soluciones se "secaron", estas se secaron generalmente sobre un agente desecante tal como sulfato de sodio o sulfato de magnesio. Cuando las mezclas, soluciones y extractos se "concentraron", estos se concentraron típicamente en un evaporador rotatorio bajo presión reducida.

30 Para algunos compuestos que se purificaron por cromatografía líquida de alta resolución de fase inversa (HPLC) el procedimiento usado se describe a continuación (se indica en el compuesto el procedimiento con Procedimiento A de HPLC). Cuando sea necesario, estos procedimientos pueden ajustarse ligeramente por un experto en la técnica para obtener un resultado más óptimo para la separación.

Procedimiento HPLC A

35 El producto bruto se purificó por HPLC de fase inversa, usando un sistema de HPLC semipreparativa Gilson operado por software Gilson UNIPPOINT.

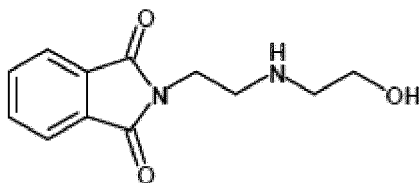
40 La purificación se llevó a cabo en una columna Phenomenex Luna (100 mm de longitud x 21,2 mm de d.i.; partículas de 5 µm) a temperatura ambiente, con un caudal constante de 20,0 ml/min. Se realizó una elución con gradiente desde 32 % (solución acuosa 25 mM de NH₄HCO₃) / 68 % de (Acetonitrilo-Metanol 1:1) hasta 4 % (solución acuosa 25 mM de NH₄HCO₃) / 96 % de (Acetonitrilo-Metanol 1:1) en 20 minutos. El detector UV se ajustó a 226nm, que corresponde con la longitud de onda de la absorbancia máxima observada para el compuesto.

Preparación de los compuestos:

Ejemplo 1

El Ejemplo 1 se prepara siguiendo el siguiente esquema general 1.

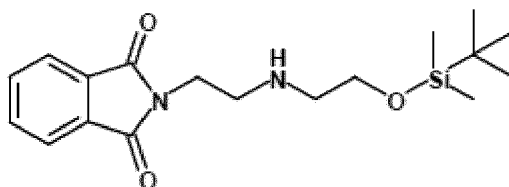
Preparación del intermedio 1



Una mezcla de 2-(2-aminoetilamino)etanol (14,56 g, 139,80 mmol) y isoindolin-1,3-diona (20,16 g, 137,00 mmol) en tolueno (420 ml) se llevó a reflujo durante 3 horas. El disolvente se eliminó bajo presión reducida y el residuo se usó en la etapa siguiente sin purificación posterior.

5 Procedimiento de CLEM 1: $MH^+ = 235$, $TR = 0,181$ min

Preparación del intermedio 2

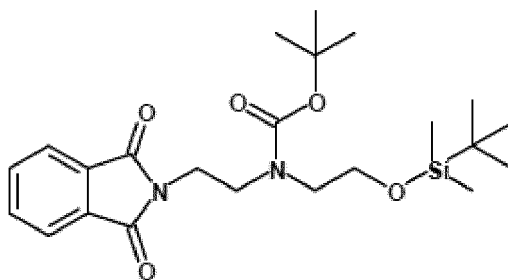


10 Se añadió cloruro de terc-butildimetilsililo (31,0 g, 205,5 mmol) a una suspensión de intermedio 1 (32,0 g, 137,0 mmol) y trietilamina (38,0 ml, 274,0 mmol) en N,N-dimetilformamida (411 ml). La mezcla se agitó durante una noche a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo y se lavó con agua y salmuera (3x). La fase orgánica se secó, se filtró y el disolvente se eliminó bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida usando heptano y acetato de etilo como eluyentes. Las fracciones de producto se recogieron y se evaporó el disolvente.

Rendimiento: 16,6 g de intermedio 2 (35 %)

15 Procedimiento de CLEM 1: $MH^+ = 349$, $TR = 0,728$ min

Preparación del intermedio 3

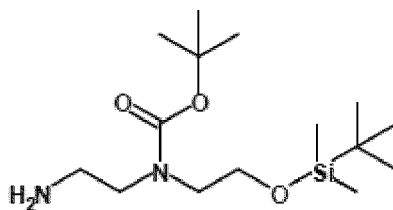


20 Se añadió anhídrido de terc-butoxicarbonilo (4,3 g, 19,6 mmol) a una mezcla de intermedio 2 (6,5 g, 18,6 mmol) y trietilamina (3,1 ml, 22,4 mmol) en tetrahidrofurano (56 ml). La mezcla de reacción se agitó durante 1 hora y el disolvente se eliminó bajo presión reducida. El residuo se disolvió en acetato de etilo y se lavó con agua y salmuera (3x). La fase orgánica se secó, se filtró y el disolvente se eliminó bajo presión reducida. El intermedio 3 se usó en la etapa siguiente sin purificación posterior.

Rendimiento: 6,0 g de intermedio 3 (72 %)

Procedimiento de CLEM 1: $MH^+ = 349$ (MW-Boc), $TR = 2,185$ min

25 Preparación del intermedio 4



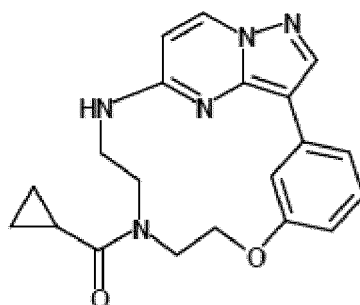
5 Se agitó una mezcla de intermedio 3 (6,0 g, 13,4 mmol) y hidrazina (1,2 ml, 40,1 mmol) durante una noche a 60 °C. La mezcla de reacción se enfrió, se filtró y el disolvente se eliminó bajo presión reducida. El residuo se disolvió en acetato de etilo y se lavó con hidróxido de sodio 1N y agua. La fase orgánica se secó, se filtró y el disolvente se eliminó bajo presión reducida. El intermedio 4 se usó en la etapa siguiente sin purificación posterior.

Rendimiento: 3,8 g de intermedio 4 (89 %)

Procedimiento de CLEM 1: MH^+ = 319, TR = 0,948 min

10 Se preparó 7-oxa-10,13,17,18,21-pentaazatetraciclo[12.5.2.1^{2,6}.0^{17,20}]docosa-1(20),2,4,6(22),14(21),-15,18-heptaeno se preparó de acuerdo con procedimientos de síntesis similares como se describe para obtener el intermedio 7 usando Intermedio 4 para el acoplamiento a la estructura principal y ácido (3-hidroxifenil)borónico para el acoplamiento de Suzuki. El cierre del anillo se efectuó después de desprotección con TBDMS usando condiciones de Mitsunobu. El 7-oxa-10,13,17,18,21-pentaazatetraciclo-[12.5.2.1^{2,6}.0^{17,20}]docosa-1(20),2,4,6(22),14(21),-15,18-heptaeno sin proteger se obtuvo después de desprotección Boc en condiciones ácidas.

Preparación de ejemplo 1



15 Una mezcla de 7-oxa-10,13,17,18,21-pentaazatetraciclo[12.5.2.1^{2,6}.0^{17,20}]docosa-1(20),2,4,6(22),14(21),-15,18-heptaeno (0,2 g, 0,6 mmol) y trietilamina (208 μ l, 1,5 mmol) en tetrahidrofurano seco (5 ml) se agitó durante 5 minutos y luego se añadió cloruro de ciclopropanocarbonilo (60 μ l, 0,66 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. El disolvente se eliminó bajo presión reducida y el residuo se trituró en metanol dando el producto deseado.

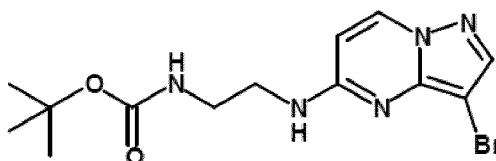
20 Rendimiento: 156 mg de ejemplo 1 (72 %)

Procedimiento de CLEM 1: MH^+ = 364, TR = 1,059 min

Ejemplo 2

El Ejemplo 2 se prepara siguiendo el siguiente esquema general 2.

25 Preparación del intermedio 5



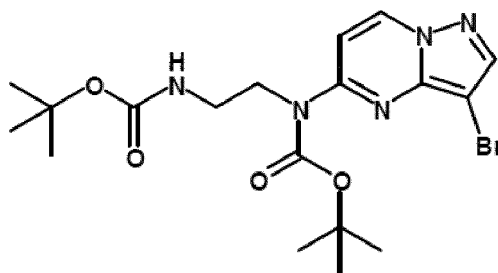
30 Se lleva a reflujo durante una noche una mezcla de 3-bromo-5-cloro-pirazolo[1,5-a]pirimidina (5,0 g, 21,5 mmol), N-(2-aminoetil)carbamato de terc-butilo (4,22 ml, 26,89 mmol) y N,N-diisopropiletilamina (4,5 ml, 25,81 mmol) en acetonitrilo (65 ml). La mezcla de reacción se enfrió y el disolvente se eliminó bajo presión reducida. El residuo se disolvió en acetato de etilo y se lavó con agua y salmuera. La fase orgánica se secó, se filtró y el disolvente se

eliminó bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice usando heptano y acetato de etilo como eluyentes. Las fracciones de producto se recogieron y se evaporó el disolvente.

Rendimiento: 4,91 g de intermedio 5 (64 %)

5 Procedimiento de CLEM 1: MH^+ = 356, TR = 1,035 min

Preparación del intermedio 6

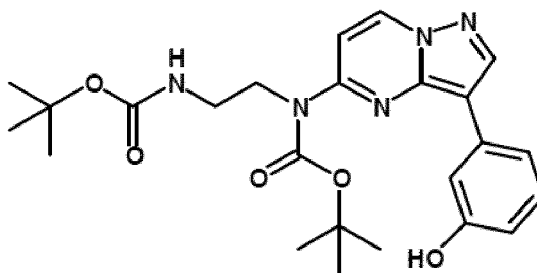


10 Se llevó a reflujo durante 2 horas una mezcla de intermedio 5 (4,91 g, 13,79 mmol), anhídrido de terc-butoxicarbonilo (3,31 g, 15,17 mmol), trietilamina (2,9 ml, 20,68 mmol) y 4-(dimetilamino)piridina (0,084 g, 0,69 mmol) en tetrahidrofurano (41 ml). La mezcla de reacción se enfrió y el disolvente se eliminó bajo presión reducida. El residuo se disolvió en acetato de etilo y se lavó con agua y salmuera. La fase orgánica se secó, se filtró y el disolvente se eliminó bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice usando heptano y acetato de etilo como eluyentes. Las fracciones de producto se recogieron y se evaporó el disolvente.

15 Rendimiento: 4,37 g de intermedio 6 (69 %)

Procedimiento de CLEM 1: MH^+ = 456, TR = 1,602 min

Preparación del intermedio 7



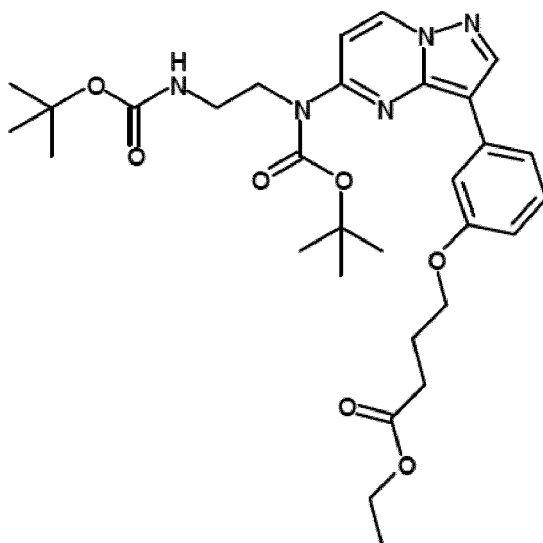
20 Se desgasificó una mezcla de 1,4-dioxano y agua (3:1, 26 ml) burbujeando nitrógeno gas a través de la mezcla. Se añadieron Intermedio 6 (4,0 g, 8,77 mmol), ácido (3-hidroxifenil)borónico (1,57 g, 11,40 mmol), tetraquis(trifenilfosfina)paladio(0) (104 mg, 0,09 mmol), 2-diciclohexilfosfino-2',4',6'-triisopropilbifenilo (Xphos) (167 mg, 0,35 mmol) y fosfato de potasio tribásico (9,31 g, 5 eq.) y la mezcla se agitó bajo nitrógeno gas a 80 °C durante 2 horas. La mezcla de reacción se enfrió, se diluyó con acetato de etilo y la fase orgánica se lavó con salmuera. La fase orgánica se secó, se filtró y el disolvente se eliminó bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice usando heptano y acetato de etilo como eluyentes. Las fracciones de producto se recogieron y se evaporó el disolvente.

25

Rendimiento: 3,98 g de intermedio 7 (97 %)

Procedimiento de CLEM 2: MH^+ = 470, TR = 1,060 min

Preparación del intermedio 8

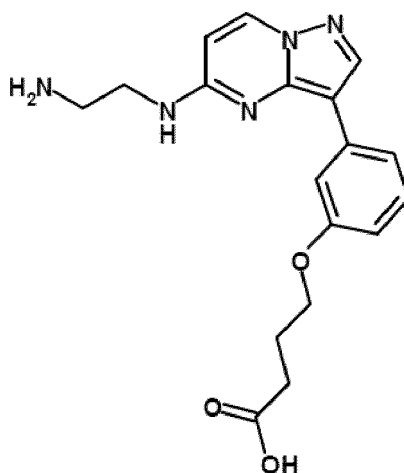


5 Se añadió 4-bromobutanoato de etilo (0,8 ml, 5,6 mmol) a una suspensión de intermedio 7 (1,75 g, 3,7 mmol) y carbonato de potasio (1,0 g, 7,5 mmol) en acetonitrilo (11 ml). La mezcla se llevó a reflujo durante una noche, se enfrió y se añadió acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó, se filtró y el disolvente se eliminó bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice usando heptano y acetato de etilo como eluyentes. Las fracciones de producto se recogieron y se evaporó el disolvente.

Rendimiento: 2,1 g de intermedio 8 (97 %)

Procedimiento de CLEM 1: MH^+ = 584, TR = 1,986 min

Preparación del intermedio 9



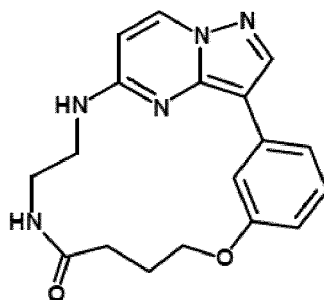
10

El intermedio 8 (2,0 g, 3,4 mmol) se disolvió en acetonitrilo (42 ml) y se añadió ácido clorhídrico 6N (12 ml/mmol). La mezcla se agitó a 60 °C durante 2 horas. Después de enfriar, el sólido resultante se filtró, se lavó con diclorometano y se secó bajo alto vacío. El intermedio 5 se usó en la etapa siguiente sin purificación posterior.

Rendimiento: 1,3 g de intermedio 9 (86 %)

15 Procedimiento de CLEM 1: MH^+ = 356, TR = 0,515 min

Preparación de ejemplo 2



Una solución de intermedio 8 (0,6 g, 1,4 mmol) y N,N-diisopropiletilamina (0,7 ml, 4,2 mmol) en N,N-dimetilformamida (66 ml) se añadió lentamente durante un período de 1 hora usando una bomba peristáltica Marlow a una solución de hexafluorofosfato de O-(benzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio (HBTU) (1,2 g, 3,1 mmol) y N,N-diisopropiletilamina (1,6 ml, 9,8 mmol) en N,N-dimetilformamida (33 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora más después de completarse la adición. La mezcla se inactivó con amoníaco 7N en metanol. El disolvente se eliminó bajo presión reducida. El residuo se disolvió en diclorometano y se lavó con una solución saturada de bicarbonato de sodio. La fase acuosa se extrajo con diclorometano. Las fases orgánicas reunidas se lavaron con salmuera, se secó, se filtró y el disolvente se eliminó bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice usando diclorometano y metanol como eluyentes. Las fracciones de producto se recogieron y se evaporó el disolvente.

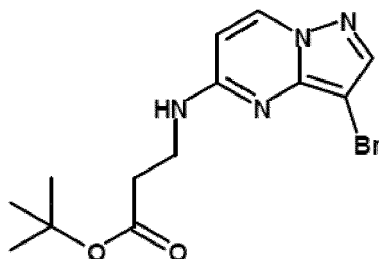
Rendimiento: 212 mg de ejemplo 2 (45 %)

Procedimiento de CLEM 2: MH^+ = 338, TR = 2,266 min

Ejemplo 3

El Ejemplo 3 se prepara siguiendo el siguiente esquema general 2.

Preparación del intermedio 10

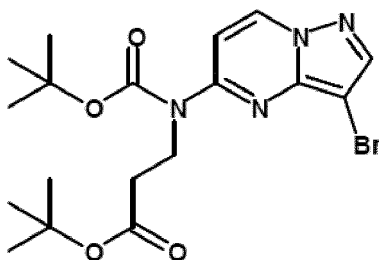


Una mezcla de 3-bromo-5-cloro-pirazolo[1,5-a]pirimidina (3,0 g, 12,9 mmol), 3-aminopropanoato de terc-butilo (2,6 g, 14,2 mmol) y N,N-diisopropiletilamina (6,7 ml, 38,7 mmol) en acetonitrilo (39 ml) se agitó durante una noche a 85 °C. La mezcla de reacción se enfrió y el disolvente se eliminó bajo presión reducida. El residuo se disolvió en acetato de etilo y se lavó con agua. La fase orgánica se secó, se filtró y el disolvente se eliminó bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice usando heptano y acetato de etilo como eluyentes (elución con gradiente desde 0 % a 50 % de acetato de etilo). Las fracciones de producto se recogieron y se evaporó el disolvente.

Rendimiento: 4,0 g de intermedio 10 (91 %)

Procedimiento de CLEM 2: MH^+ = 341, TR = 0,918 min

Preparación del intermedio 11

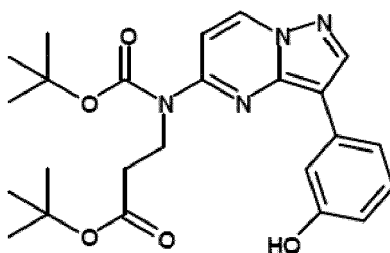


5 Una mezcla de intermedio 10 (4,0 g, 11,8 mmol), anhídrido de terc-butoxicarbonilo (3,2 g, 14,1 mmol), trietilamina (2,1 ml, 15,3 mmol) y 4-(dimetilamino)piridina (0,07 g, 0,59 mmol) en tetrahidrofurano (35 ml) se llevó a reflujo durante una noche. La mezcla de reacción se enfrió y el disolvente se eliminó bajo presión reducida. El residuo se disolvió en acetato de etilo y se lavó con agua y salmuera. La fase orgánica se secó, se filtró y el disolvente se eliminó bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice usando heptano y acetato de etilo como eluyentes (elución con gradiente desde 0 % a 50 % de acetato de etilo). Las fracciones de producto se recogieron y se evaporó el disolvente.

Rendimiento: 4,9 g de intermedio 11 (95 %)

10 Procedimiento de CLEM 1: MH^+ = 441, TR = 1,863 min

Preparación del intermedio 12

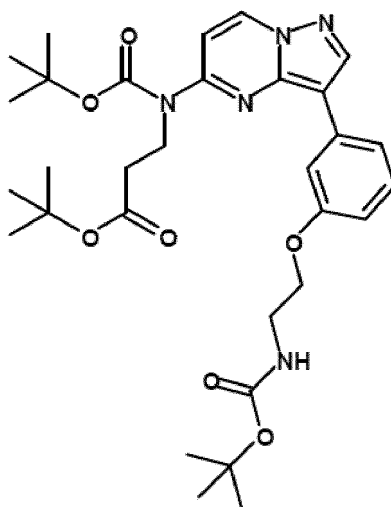


15 Una mezcla de 1,4-dioxano y agua (3:1, 7 ml) se desgasificó burbujeando nitrógeno gas a través de la mezcla. Se añadieron el intermedio 11 (1,0 g, 2,3 mmol), ácido (3-hidroxifenil)borónico (0,4 g, 2,9 mmol), tetraquis(trifenilfosfina)paladio(0) (23 mg, 0,02 mmol), 2-diciclohexilfosfino-2',4',6'-triisopropilbifenilo (Xphos) (43 mg, 0,09 mmol) y fosfato de potasio tribásico (2,6 g, 5 eq.) y la mezcla se agitó bajo nitrógeno gas a 80 °C durante 2 horas. La mezcla de reacción se enfrió, se diluyó con acetato de etilo y la fase orgánica se lavó con salmuera. La fase orgánica se secó, se filtró y el disolvente se eliminó bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice usando heptano y acetato de etilo como eluyentes. Las fracciones de producto se recogieron y se evaporó el disolvente.

20 Rendimiento: 1,0 g de intermedio 12 (100 %)

Procedimiento de CLEM 2: MH^+ = 455, TR = 1,149 min

Preparación del intermedio 13

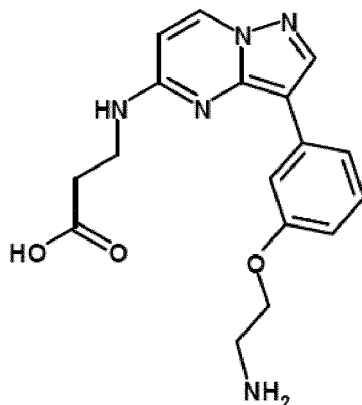


- 5 Se añadió azodicarboxilato de diisopropilo (857 mg, 4,24 mmol) a una mezcla de intermedio 12 (0,9 g, 2,0 mmol), N-(2-hidroxietil)carbamato de terc-butilo (0,6 g, 3,8 mmol) y trifetilfosfina (1,0 g, 3,8 mmol) en tetrahidrofurano seco (10 ml). La mezcla se agitó a 90 °C durante 1 hora. La mezcla de reacción se enfrió y el disolvente se eliminó bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice usando hexano y acetato de etilo como eluyentes (elución con gradiente desde 0 % a 50 % de acetato de etilo). Las fracciones de producto se recogieron y se evaporó el disolvente.

Rendimiento: 1,2 g de intermedio 13 (100 %)

Procedimiento de CLEM 1: MH^+ = 498 (MW-Boc), TR = 2,144 min

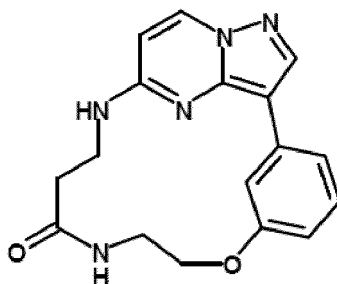
- 10 Preparación del intermedio 14



- 15 El intermedio 13 (1,2 g, 2,0 mmol) se disolvió en diclorometano (3 ml) y se añadió ácido trifluoroacético (3 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. El disolvente se eliminó bajo presión reducida. El residuo se trató con tolueno y el disolvente se eliminó bajo presión reducida (3x). El intermedio 20 se usó en la etapa siguiente sin purificación posterior.

Procedimiento de CLEM 1: M^{H+} = 342, TR = 0,416 min

Preparación de ejemplo 3



5 Una solución de intermedio 14 (0,6 g, 2,0 mmol) en N,N-dimetilformamida (140 ml) se añadió lentamente durante un período de 3 horas a una solución de hexafluorofosfato de O-(benzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio (HBTU) (2,3 g, 6,1 mmol) y N,N-diisopropiletilamina (10,6 ml, 60,6 mmol) en N,N-dimetilformamida (60 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora más después de completarse la adición. La mezcla se inactivó con una solución acuosa de amoníaco (25 %) y se agitó durante 30 minutos. El disolvente se eliminó bajo presión reducida y se añadió diclorometano. El sólido resultante se filtró y se lavó con dietil éter y metanol.

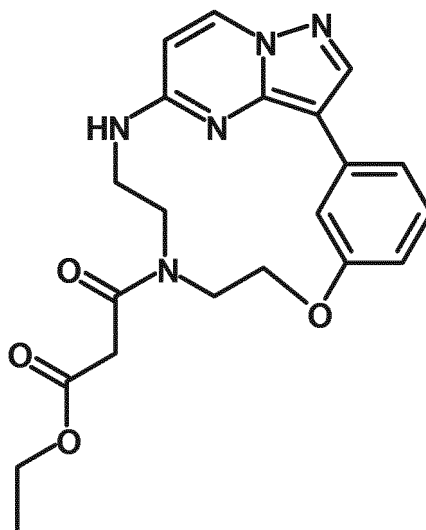
Rendimiento: 150 mg de ejemplo 3 (23 %)

Procedimiento de CLEM 2: MH^+ = 324, TR = 2,285 min

10 Ejemplo 4

El Ejemplo 4 se prepara siguiendo el siguiente esquema general 1.

Preparación del intermedio 15



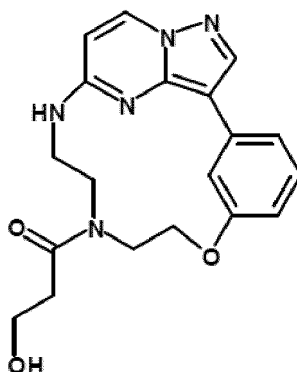
15 Se añadió hexafluorofosfato de O-(benzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio (HBTU) (576 mg, 1,52 mmol) a una mezcla de 7-oxa-10,13,17,18,21-pentaazatetraciclo[12.5.2.1^{2,6}.0^{17,20}]docosa-1(20),2,4,6(22),14(21),-15,18-heptaeno (420 mg, 1,27 mmol), ácido 3-etoxi-3-oxo-propanoico (170 μ l, 1,4 mmol) y N,N-diisopropiletilamina (887 μ l, 1,52 mmol) en N,N-dimetilformamida (4 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla de reacción bruta se vertió en acetato de etilo y se lavó con una solución saturada de bicarbonato de sodio, agua y salmuera. La fase orgánica se secó, se filtró y el disolvente se eliminó bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice usando diclorometano y metanol como eluyentes. Las fracciones de producto se recogieron y se evaporó el disolvente.

20

Rendimiento: 270 mg de intermedio 15 (52 %)

Procedimiento de CLEM 2: MH^+ = 410, TR = 1,051 min

Preparación del intermedio 16

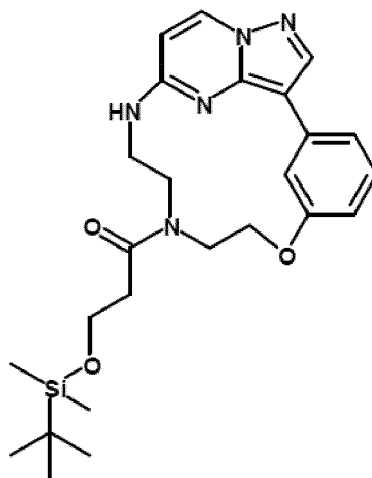


5 Se añadió borohidruro de sodio (150 mg, 3,96 mmol) a una suspensión de intermedio 15 (270 mg, 0,66 mmol) en tetrahidrofurano (1 ml). La mezcla se llevó a reflujo durante 30 minutos y se añadió cuidadosamente metanol (1 ml). La mezcla se llevó a reflujo durante 1 hora. Después de completarse la reacción, la mezcla se inactivó con una solución acuosa saturada de cloruro de amonio y se agitó a temperatura ambiente durante 1,5 horas. La mezcla se extrajo con acetato de etilo y la fase orgánica se lavó con agua y salmuera. La fase orgánica se secó, se filtró y el disolvente se eliminó bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice usando diclorometano y metanol como eluyentes. Las fracciones de producto se recogieron y se evaporó el disolvente.

10 Rendimiento: 163 mg de intermedio 16 (67 %)

Procedimiento de CLEM 2: MH^+ = 368, TR = 0,681 min

Preparación del intermedio 17

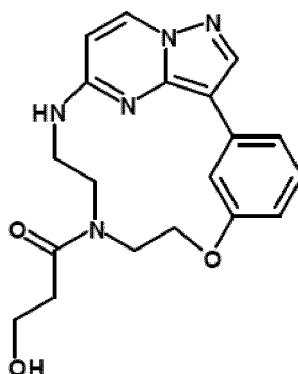


15 Con el fin de aumentar la pureza, se protegió el intermedio 16 como un cloruro de terc-butildimetilsililo que se purificó por HPLC. Se agitó una mezcla de intermedio 16 (163 mg, 0,44 mmol), cloruro de terc-butildimetilsililo (100 mg, 0,66 mmol) y trietilamina (122 μ l, 0,88 mmol) en N,N-dimetilformamida (1,3 ml) a temperatura ambiente durante 30 minutos. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo y se lavó con salmuera (3x). La fase orgánica se secó, se filtró y el disolvente se eliminó bajo presión reducida. El residuo se purificó por HPLC de fase inversa (procedimiento HPLC A). Las fracciones de producto se recogieron y se evaporó el disolvente.

20 Rendimiento: 75 mg de intermedio 17 (35 %)

Procedimiento de CLEM 1: MH^+ = 482, TR = 1,785 min

Preparación de ejemplo 4



El intermedio 17 (75 mg, 0,15 mmol) se suspendió en ácido acético/tetrahidrofurano/agua (3:1:1, 0,5 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 6 horas. Se añadió tolueno y los disolventes se eliminaron a presión reducida.

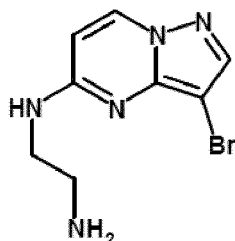
5 Rendimiento: 63 mg de ejemplo 4 (95 %)

Procedimiento de CLEM 2: MH^+ = 368, TR = 2,433 min

Ejemplo 5

El Ejemplo 5 se prepara siguiendo el siguiente esquema general 3.

Preparación del intermedio 18



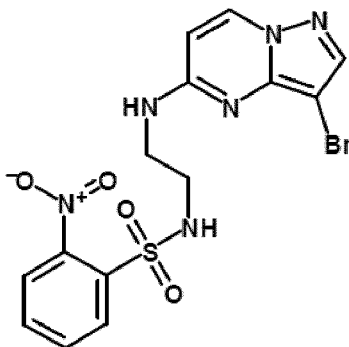
10

El intermedio 6 (2,45 g, 6,88 mmol) se disolvió en ácido clorhídrico 4N en metanol (21 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. El sólido resultante se filtró, se lavó con metanol y se secó bajo alto vacío. El intermedio 18 se usó en la etapa siguiente sin purificación posterior.

Rendimiento: 2,12 g de intermedio 18 (94 %)

15 Procedimiento de CLEM 1: MH^+ = 256, TR = 0,255 min

Preparación del intermedio 19



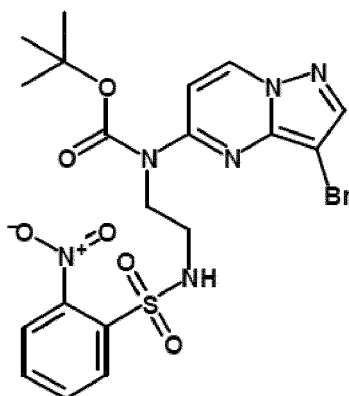
20 Se añadió cloruro de 2-nitrobenzenosulfonilo (1,57 g, 7,08) mmol en varias porciones a 0 °C y bajo atmósfera de nitrógeno a una solución de intermedio 18 (2,12 g, 6,44 mmol) y trietilamina (3,12 ml, 22,54 mmol) en diclorometano (19 ml). La mezcla de reacción se agitó durante 1 hora dejando que la misma llegara hasta temperatura ambiente.

La mezcla de reacción bruta se vertió en salmuera y la fase acuosa se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se secó, se filtró y el disolvente se eliminó bajo presión reducida. El intermedio 19 se usó en la etapa siguiente sin purificación posterior.

Rendimiento: 2,67 g de intermedio 19 (94 %)

5 Procedimiento de CLEM 1: MH^+ = 443, TR = 0,979 min

Preparación del intermedio 20

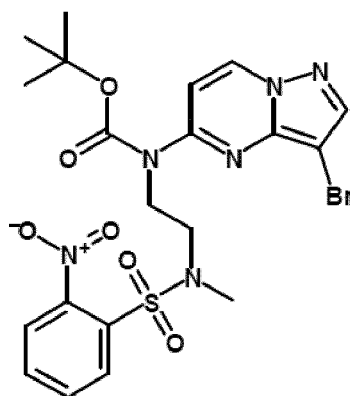


10 Una mezcla de intermedio 19 (2,6 g, 5,89 mmol), anhídrido de terc-butoxicarbonilo (1,35 g, 6,18 mmol), trietilamina (980 μ l, 7,07 mmol) y 4-(dimetilamino)piridina (7 mg, 0,06 mmol) en tetrahidrofurano (18 ml) se llevó a reflujo durante una noche. La mezcla de reacción se enfrió y el disolvente se eliminó bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice usando diclorometano y metanol como eluyentes. Las fracciones de producto se recogieron y se evaporó el disolvente.

Rendimiento: 3,06 g de intermedio 20 (96 %)

Procedimiento de CLEM 1: MH^+ = 543, TR = 1,407 min

15 Preparación del intermedio 21

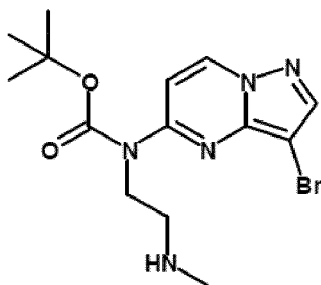


20 Una mezcla de intermedio 20 (3,0 g, 5,54 mmol) y carbonato de cesio (3,61 g, 11,08 mmol) en N,N-dimetilformamida (17 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 15 minutos. Se añadió yodometano (520 μ l, 8,31 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, se lavó con agua y salmuera, se secó, se filtró y el disolvente se eliminó bajo presión reducida. El intermedio 21 se usó en la etapa siguiente sin purificación posterior.

Rendimiento: 3,0 g de intermedio 21 (97 %)

Procedimiento de CLEM 1: MH^+ = 555, TR = 1,650 min

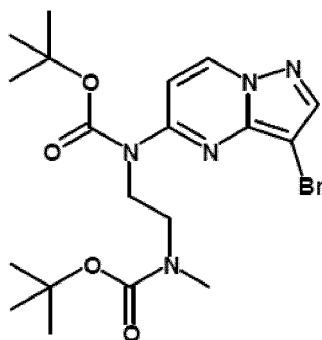
Preparación del intermedio 22



- 5 El intermedio 21 (3,0 g, 5,4 mmol) y carbonato de cesio (3,52 g, 10,80 mmol) se suspendieron en N,N-dimetilformamida (16 ml). Se añadió tiofenol (660 μ l, 6,48 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla de reacción se filtró y el disolvente se eliminó bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice usando diclorometano y metanol como eluyentes. Las fracciones de producto se recogieron y se evaporó el disolvente.

Procedimiento de CLEM 1: MH^+ = 372, TR = 0,667 min

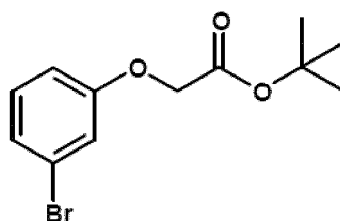
Preparación del intermedio 23



- 10 Una mezcla de intermedio 22 (2,0 g, 5,4 mmol), anhídrido de terc-butoxicarbonilo (1,77 g, 8,1 mmol) y trietilamina (1,5 ml, 10,8 mmol) en tetrahidrofurano (16 ml) se agitó a temperatura ambiente durante una noche. El disolvente se eliminó bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice usando heptano y acetato de etilo como eluyentes. Las fracciones de producto se recogieron y se evaporó el disolvente.
- 15 Rendimiento: 1,82 g de intermedio 23 (71 % en 2 etapas)

Procedimiento de CLEM 1: MH^+ = 472, TR = 1,812 min

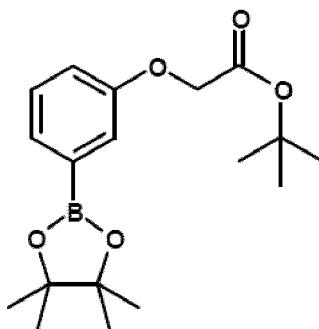
Preparación del intermedio 24



- 20 Se añadió 2-bromoacetato de terc-butilo (1,28 ml, 8,67 mmol) a una suspensión de 3-bromofenol (1,0 g, 5,78 mmol) y carbonato de potasio (1,6 g, 11,56 mmol) en acetonitrilo (17 ml). La mezcla se llevó a reflujo durante 1 hora, se enfrió y se añadió acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó, se filtró y el disolvente se eliminó bajo presión reducida. El intermedio 24 se usó en la etapa siguiente sin purificación posterior.

Procedimiento de CLEM 1: MH^+ = 309 (MW+Na), TR = 1,577 min

Preparación del intermedio 25

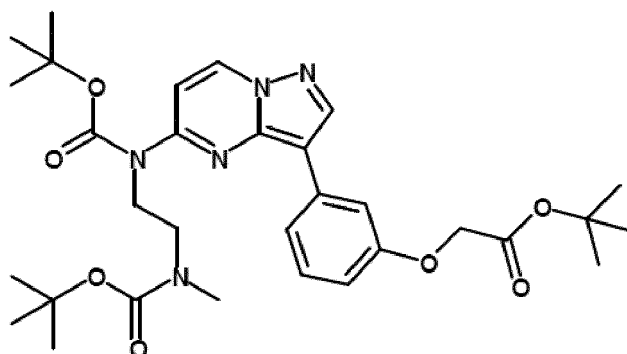


5 Se desgasificó 1,4-dioxano (17 ml) burbujeando nitrógeno gas a través del mismo. Se añadieron el intermedio 24 (1,66 g, 5,78 mmol), bis(pinacolato)diboro (1,47 g, 5,78 mmol), [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio(II) (139 mg, 0,17 mmol) y acetato de potasio (1,135 g, 11,56 mmol). La suspensión se agitó bajo atmósfera de nitrógeno a 80 °C durante 2 horas. La mezcla de reacción se enfrió, se diluyó con acetato de etilo y se lavó con agua y salmuera. La fase orgánica se secó, se filtró y el disolvente se eliminó bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice usando heptano y acetato de etilo como eluyentes. Las fracciones de producto se recogieron y se evaporó el disolvente.

Rendimiento: 1,32 g de intermedio 25 (68 % en 2 etapas)

10 Procedimiento de CLEM 1: $MH^+ = 357$ (MW+Na), TR = 1,806 min

Preparación del intermedio 26



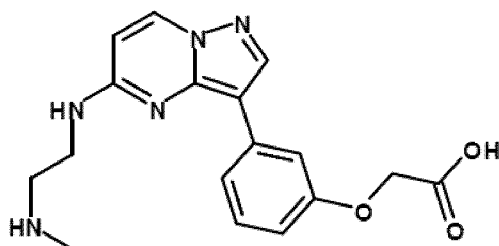
15 Se desgasificó una mezcla de 1,4-dioxano y agua (3:1, 7 ml) burbujeando nitrógeno gas a través de la mezcla. Se añadieron el intermedio 22 (1,72 g, 3,66 mmol), intermedio 25 (1,2 g, 4,39 mmol), tetraquis(trifenilfosfina)paladio(0) (46 mg, 0,04 mmol), 2-diciclohexilfosfino-2',4',6'-triisopropilbifenilo (Xphos) (72 mg, 0,15 mmol) y fosfato de potasio tribásico (3,88 g, 5 eq.) y la mezcla se agitó bajo nitrógeno gas a 80 °C durante 2 horas. La mezcla de reacción se enfrió, se diluyó con acetato de etilo y la fase orgánica se lavó con salmuera. La fase orgánica se secó, se filtró y el disolvente se eliminó bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice usando heptano y acetato de etilo como eluyentes. Las fracciones de producto se recogieron y se evaporó el disolvente.

20

Rendimiento: 1,78 g de intermedio 26 (81 %)

Procedimiento de CLEM 1: $MH^+ = 598$, TR = 2,131 min

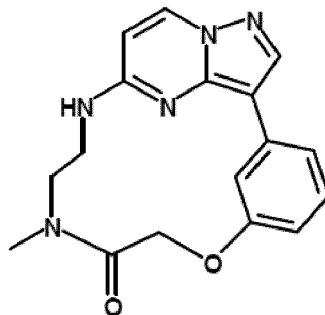
Preparación del intermedio 27



Se disolvió el intermedio 26 (1,78 g, 2,98 mmol) en acetonitrilo (12 ml/mmol) y se añadió ácido clorhídrico acuoso 6N (12 ml/mmol). La mezcla se agitó a 60 °C durante 2 horas. El disolvente se eliminó bajo presión reducida. El intermedio 27 se usó en la etapa siguiente sin purificación posterior.

5 Procedimiento de CLEM 1: MH^+ = 342, TR = 0,442 min

Preparación de ejemplo 5



10 Se añadió lentamente una solución de intermedio 27 (1,125 g, 2,98 mmol) y N,N-diisopropiletilamina (1,56 ml, 8,94 mmol) en N,N-dimetilformamida (150 ml) usando una bomba peristáltica Marlow durante un período de 1 hora a una solución de hexafluorofosfato de O-(benzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio (HBTU) (2,49 g, 6,56 mmol) y N,N-diisopropiletilamina (3,64 ml, 20,86 mmol) en N,N-dimetilformamida (75 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora más después de completarse la adición. La mezcla se inactivó con una solución acuosa de amoníaco (25 %). El disolvente se eliminó bajo presión reducida y se añadió diclorometano. La fase orgánica se lavó con una solución saturada de bicarbonato de sodio y la fase acuosa se extrajo con diclorometano. Las fases orgánicas reunidas se lavaron con salmuera, se secó, se filtró y el disolvente se eliminó bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice usando diclorometano y metanol como eluyentes. Las fracciones de producto se recogieron y se evaporó el disolvente.

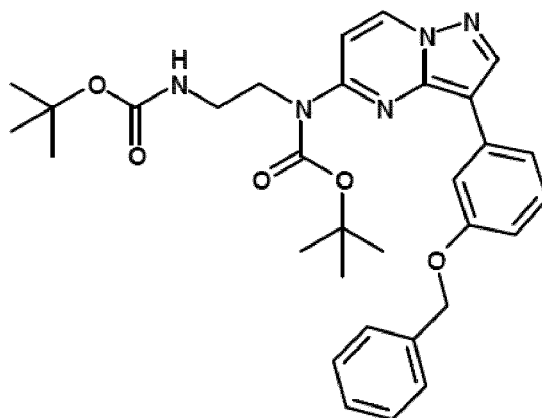
Rendimiento: 512 mg de ejemplo 5 (53 %)

Procedimiento de CLEM 2: MH^+ = 324, TR = 2,097 min

20 Ejemplo 6

El Ejemplo 6 se prepara siguiendo el siguiente esquema general 4.

Preparación del intermedio 28

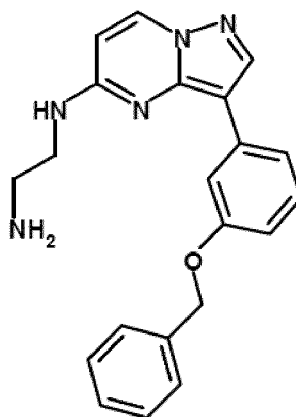


- 5 Se añadió bromuro de bencilo (0,53 ml, 4,47 mmol) a una suspensión de intermedio 7 (2,0 g, 4,26 mmol) en acetonitrilo (13 ml). La mezcla se agitó a 80 °C durante 3 horas. Se añadió acetato de etilo y la fase orgánica se lavó con salmuera. La fase orgánica se secó, se filtró y el disolvente se eliminó bajo presión reducida. El intermedio 28 se usó en la etapa siguiente sin purificación posterior.

Rendimiento: 2,4 g de intermedio 28 (100 %)

Procedimiento de CLEM 1: MH^+ = 560, TR = 2,125 min

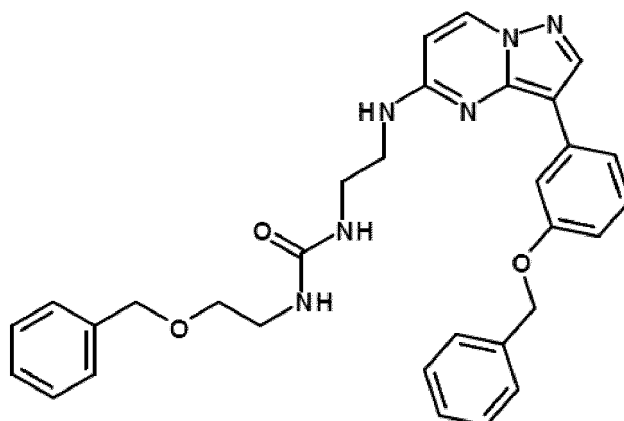
Preparación del intermedio 29



- 10 El intermedio 28 (2,4 g, 4,29 mmol) se disolvió en ácido clorhídrico 4N en metanol (13 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. Se añadió acetato de etilo y la fase orgánica se lavó con agua. La fase orgánica se secó, se filtró y el disolvente se eliminó bajo presión reducida. El intermedio 29 se usó en la etapa siguiente sin purificación posterior.

Procedimiento de CLEM 1: MH^+ = 360, TR = 0,729 min

- 15 Preparación del intermedio 30

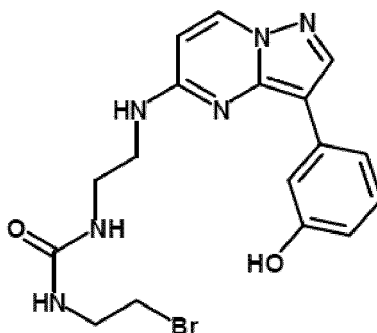


5 Una solución de N,N-diisopropiletilamina (2,31 ml, 13,2 mmol) e intermedio 29 (0,79 mg, 2,2 mmol) en tetrahidrofurano seco (6,6 ml) (+ unas gotas de N,N-dimetilformamida) se añadió gota a gota a una solución de 1,1'-carbonil diimidazol (0,61 g, 3,74 mmol) en tetrahidrofurano seco (6 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora y se añadió 2-benciloxietanamina (0,998 g, 6,6 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente. Cuando se completa la reacción, se añadió acetato de etilo y la fase orgánica se lavó con agua. La fase orgánica se secó, se filtró y el disolvente se eliminó bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice usando diclorometano y metanol como eluyentes. Las fracciones de producto se recogieron y se evaporó el disolvente.

10 Rendimiento: 1,065 g de intermedio 30 (90 %)

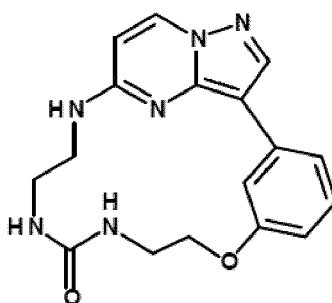
Procedimiento de CLEM 1: $MH^+ = 537$, TR = 1,035 min

Preparación del intermedio 31



15 El intermedio 30 (1 g, 1,86 mmol) se suspendió en diclorometano (5,6 ml) y se enfrió en un baño de hielo. Se añadió tribromuro de boro (solución 1M en diclorometano, 3,72 ml, 3,72 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. Se obtuvo una mezcla del hidroxilo y el derivado de bromo. La mezcla de reacción se enfrió en un baño de hielo y se añadió metanol. Se añadió diclorometano hasta que el producto estaba totalmente disuelto y la mezcla se usó sin purificación posterior en la etapa siguiente.

Preparación de ejemplo 6



Se suspendió carbonato de cesio (3,03g, 9,30 mmol) en N,N-dimetilacetamida (120 ml) y se calentó hasta 50 °C. Se añadió gota a gota una solución de intermedio 31 (780 mg, 1,86 mmol) en diclorometano durante un período de 3 horas. La mezcla de reacción se filtró y se concentró bajo presión reducida. El residuo se suspendió en acetato de etilo y se lavó con agua. La fase orgánica se secó, se filtró y el disolvente se eliminó bajo presión reducida. El residuo se purificó por HPLC de fase inversa (procedimiento HPLC A). Las fracciones de producto se recogieron y el disolvente se eliminó bajo presión reducida mientras se enfriaba.

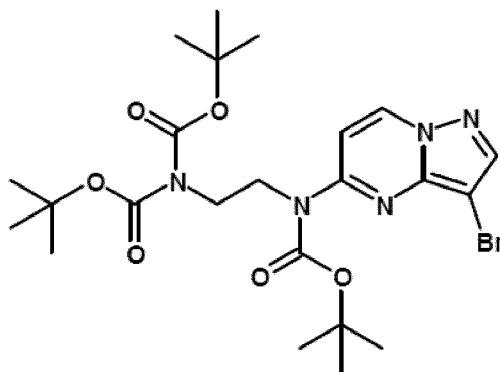
Rendimiento: 7 mg de ejemplo 5 (1 %)

Procedimiento de CLEM 2: MH^+ = 339, TR = 1,528 min

Ejemplo 7

El Ejemplo 7 se prepara siguiendo el siguiente esquema general 3.

Preparación del intermedio 32

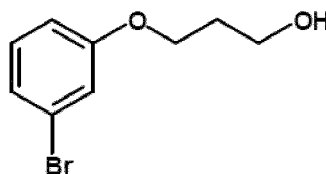


Se añadió anhídrido de terc-butoxicarbonilo (2,82 g, 12,90 mmol) a una mezcla de intermedio 6 (2,3 g, 6,45 mmol), trietilamina (1,63 ml, 16,13 mmol) y 4-(dimetilamino)piridina (16 mg, 0,13 mmol) en tetrahidrofurano (19 ml). La mezcla se llevó a reflujo durante 3 horas. La mezcla de reacción se enfrió y se añadió acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con agua y salmuera, se secó, se filtró y el disolvente se eliminó bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice usando heptano y acetato de etilo como eluyentes. Las fracciones de producto se recogieron y se evaporó el disolvente.

Rendimiento: 1,65 g de intermedio 32 (46 %)

Procedimiento de CLEM 1: MH^+ = 556-558, TR = 2,094 min

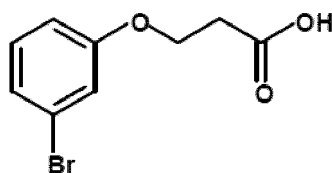
Preparación del intermedio 33



Una mezcla de 3-bromofenol (5,26 g, 30,4 mmol), 3-bromopropan-1-ol (6,60 ml, 67 mmol) y carbonato de potasio (14,71 g, 106,4 mmol) en acetonitrilo (91 ml) se llevó a reflujo durante una noche. La mezcla de reacción se enfrió y se añadió acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó, se filtró y el disolvente se eliminó bajo presión reducida. El intermedio 33 se usó en la etapa siguiente sin purificación posterior.

Procedimiento de CLEM 1: MH^+ = 231-233, TR = 0,967 min

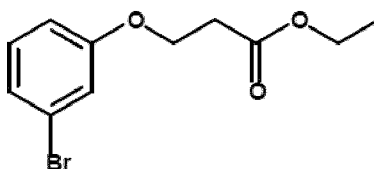
Preparación del intermedio 34



- 5 A una solución de intermedio 33 (7,02 g, 30,4 mmol) en acetona (91 ml) se añadió una mezcla de agua y ácido sulfúrico (14,9 ml; 2:1) a 0 °C y la mezcla se agitó durante varios minutos. A continuación se añadió gota a gota óxido de cromo (VI) (12,16 ml, 121,60 mmol) y la mezcla se agitó a 0 °C durante 5 horas. La mezcla de reacción se inactivó con 2-propanol (5 ml) y el disolvente se eliminó bajo presión reducida.

Procedimiento de CLEM 1: MH^+ = sin ionización, TR = 0,208 min

Preparación del intermedio 35

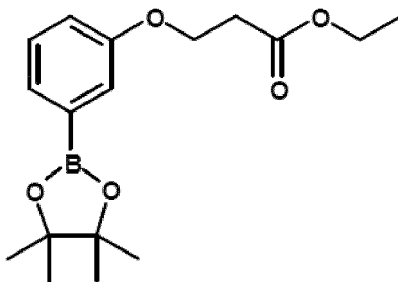


- 10 A una solución agitada de intermedio 34 (7,45 g, 30,4 mmol) en etanol se añadió gota a gota a 0 °C una solución de ácido sulfúrico (1,62 ml, 30,4 mmol) en etanol. La mezcla se llevó a reflujo durante una noche. La mezcla de reacción se enfrió, se concentró y se añadió acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con bicarbonato de sodio, se secó, se filtró y el disolvente se eliminó bajo presión reducida. El intermedio 35 se usó en la etapa siguiente sin purificación posterior.

Rendimiento: 8,28 g de intermedio 35 (100 %)

- 15 Procedimiento de CLEM 1: MH^+ = 273-275, TR = 1,362 min

Preparación del intermedio 36

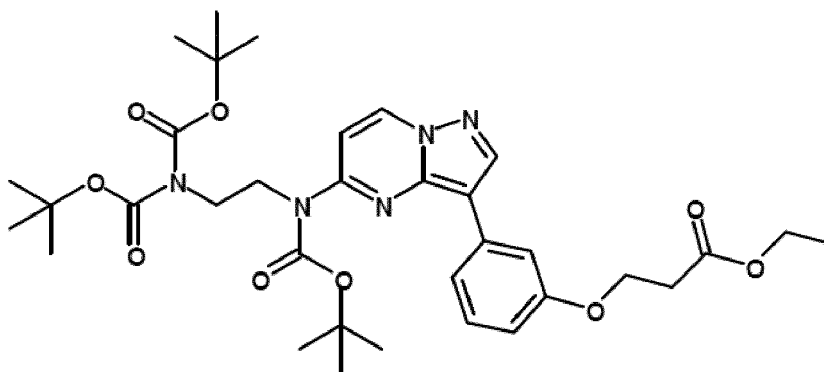


- 20 Se desgasificó 1,4-dioxano (44 ml) burbujeando nitrógeno gas a través del mismo. Se añadieron el intermedio 35 (4,0 g, 14,65 mmol), bis(pinacolato)diboro (4,46 g, 17,58 mmol), [1,1-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaldio(II) (122 mg, 0,15 mmol) y acetato de potasio (4,31 g, 43,95 mmol). La suspensión se agitó bajo atmósfera de nitrógeno a 80 °C durante 3 horas. La mezcla de reacción se enfrió, se diluyó con acetato de etilo y se lavó con agua y salmuera. La fase orgánica se secó, se filtró y el disolvente se eliminó bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice usando heptano y acetato de etilo como eluyentes. Las fracciones de producto se recogieron y se evaporó el disolvente.

- 25 Rendimiento: 3,03 g de intermedio 36 (65 %)

Procedimiento de CLEM 1: MH^+ = 321, TR = 1,591 min

Preparación del intermedio 37

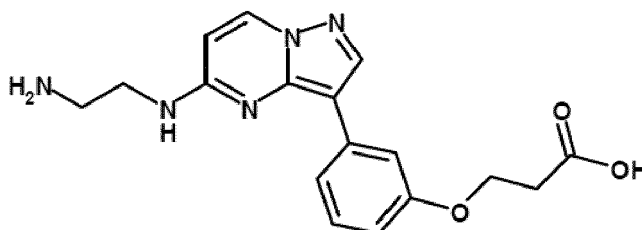


5 Una mezcla de 1,4-dioxano y agua (3:1, 7 ml) se desgasificó burbujeando nitrógeno gas a través de la mezcla. Se añadieron el intermedio 32 (1,55 g, 2,79 mmol), intermedio 36 (1,16 g, 3,63 mmol), tetraquis(trifenilfosfina)paladio(0) (35 mg, 0,03 mmol), 2-diciclohexilfosfino-2',4',6'-triisopropilbifenilo (Xphos) (52 mg, 0,11 mmol) y fosfato de potasio tribásico (2,95 g, 5 eq.) y la mezcla se agitó bajo nitrógeno gas a 80 °C durante una noche. La mezcla de reacción se enfrió, se diluyó con acetato de etilo y la fase orgánica se lavó con salmuera. La fase orgánica se secó, se filtró y el disolvente se eliminó bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice usando heptano y acetato de etilo como eluyentes. Las fracciones de producto se recogieron y se evaporó el disolvente.

10 Rendimiento: 1,78 g de intermedio 37 (95 %)

Procedimiento de CLEM 1: MH^+ = 670, TR = 2,247 min

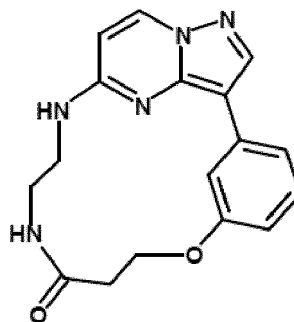
Preparación del intermedio 38



15 El intermedio 37 (1,78 g, 2,66 mmol) se disolvió en acetonitrilo (8 ml) y se añadió ácido clorhídrico acuoso 6N (12 ml/mmol). La mezcla se agitó a 60 °C durante 2 horas. El disolvente se eliminó bajo presión reducida. El intermedio 38 se usó en la etapa siguiente sin purificación posterior.

Procedimiento de CLEM 1: MH^+ = 342, TR = 0,470 min

Preparación de ejemplo 7



20 Una solución de intermedio 38 (1,005 g, 2,66 mmol) y N,N-diisopropiletilamina (2,0 ml, 7,98 mmol) en N,N-dimetilformamida (167ml) se añadió lentamente usando una bomba peristáltica Marlow durante un periodo de 1 hora a una solución de hexafluorofosfato de O-(benzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio (HBTU) (2,22 g, 5,85 mmol) y N,N-diisopropiletilamina (3,25 ml, 18,62 mmol) en N,N-dimetilformamida (83 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora más después de completarse la adición. La mezcla se inactivó con una solución acuosa de amoníaco (25 %). El disolvente se eliminó bajo presión reducida y se añadió acetato de etilo. La

25

fase orgánica se lavó con una solución saturada de bicarbonato de sodio y salmuera. La fase orgánica se secó, se filtró y el disolvente se eliminó bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice usando diclorometano y metanol como eluyentes. Las fracciones de producto se recogieron y se evaporó el disolvente.

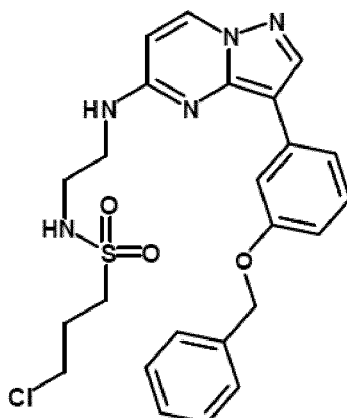
5 Rendimiento: 120 mg de ejemplo 7 (14 % en 2 etapas)

Procedimiento de CLEM 2: MH^+ = 339, TR = 2,275 min

Ejemplo 8

El Ejemplo 8 se prepara siguiendo el siguiente esquema general 4.

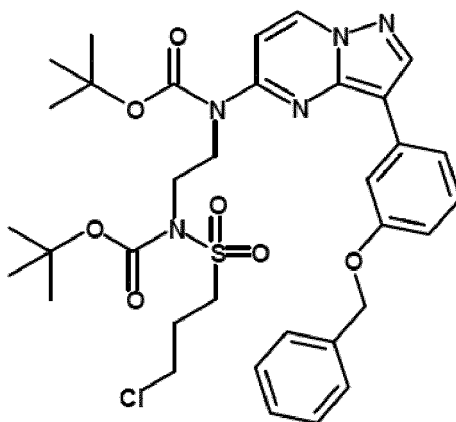
Preparación del intermedio 39



10 Se añadieron trietilamina (1,78 ml, 12,87 mmol) y cloruro de 3-cloropropano-1-sulfonilo (0,79 ml, 6,44 mmol) a una solución de intermedio 38 (1,7 g, 4,29 mmol) en diclorometano (13 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante una noche. Se añadió más cloruro de cloruro de 3-cloropropano-1-sulfonilo (0,26 ml, 2,14 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente hasta que se completó. El disolvente se eliminó bajo presión reducida y se añadió acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con agua, se secó, se filtró y el disolvente se eliminó bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice usando hexano y acetato de etilo como eluyentes. Las fracciones de producto se recogieron y se evaporó el disolvente.

15 Procedimiento de CLEM 2: MH^+ = 500, TR = 1,003 min

20 Preparación del intermedio 40



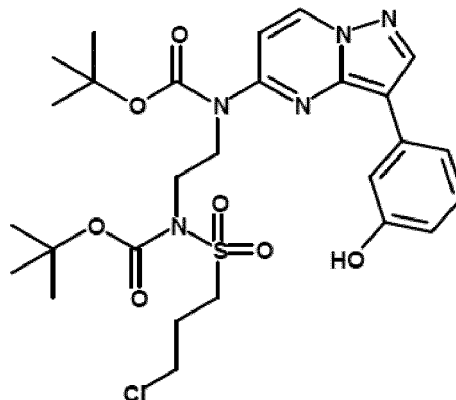
25 El intermedio 39 (2,145 g, 4,29 mmol), anhídrido de terc-butoxicarbonilo (2,06 g, 9,44 mmol), trietilamina (1,78 ml, 12,87 mmol) y 4-(dimetilamino)piridina (53 mg, 0,43 mmol) se disolvieron en tetrahydrofurano (13 ml). La mezcla se llevó a reflujo en un tubo sellado durante 6 horas. La mezcla de reacción se enfrió, el disolvente se eliminó bajo presión reducida y se añadió acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con agua y salmuera, se secó, se filtró y el disolvente se eliminó bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida sobre

gel de sílice usando heptano y acetato de etilo como eluyentes. Las fracciones de producto se recogieron y se evaporó el disolvente.

Rendimiento: 1,27 g de intermedio 40 (42 % en 2 etapas)

Procedimiento de CLEM 1: $MH^+ = 700$, TR = 2,252 min

5 Preparación del intermedio 41

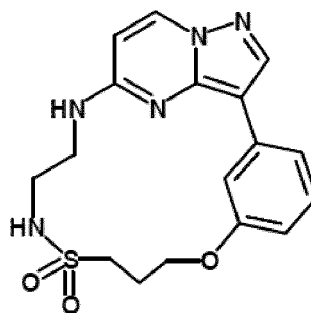


10 El intermedio 40 (0,720 g, 1,03 mmol) se disolvió en tetrahidrofurano (10 ml) y se añadió Pd/C (0,1 g). La mezcla se agitó a temperatura ambiente bajo atmósfera de hidrógeno durante 20 horas. Se añadieron más Pd/C (0,1 g) y metanol (5 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente bajo atmósfera de hidrógeno durante 66 horas. La mezcla de reacción se filtró sobre Celite y el residuo se lavó con diclorometano y metanol. El disolvente se eliminó bajo presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice usando diclorometano y metanol como eluyentes. Las fracciones de producto se recogieron y se evaporó el disolvente.

Rendimiento: 100 mg de intermedio 41 (16 %)

Procedimiento de CLEM 1: $MH^+ = 610$, TR = 1,034 min

15 Preparación de ejemplo 8



20 El intermedio 41 (0,21 g, 0,34 mmol) en N,N-dimetilacetamida (15 ml) se añadió gota a gota a una solución de carbonato de cesio (0,55 g, 1,70 mmol), yoduro de potasio (113 mg, 0,68 mmol) y yoduro de tetrabutilamonio (11 mg, 0,03 mmol) en tetrahidrofurano (30 ml). La mezcla se agitó a 90 °C durante 2 horas. El disolvente se eliminó bajo presión reducida y se añadió acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con agua y salmuera. La fase orgánica se separó y el disolvente se eliminó bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice usando diclorometano y metanol como eluyentes. Las fracciones de producto se recogieron y se evaporó el disolvente. Se llevó a cabo otra purificación usando HPLC de fase inversa (procedimiento HPLC A). Las fracciones de producto se recogieron y se evaporó el disolvente.

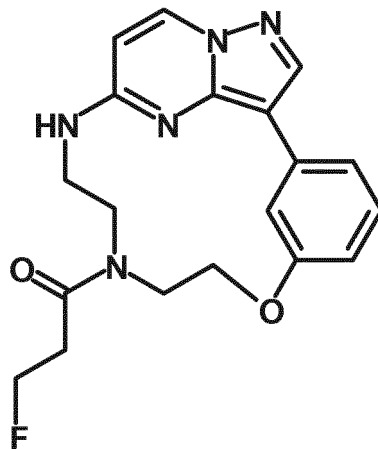
25 Rendimiento: 35 mg de ejemplo 8 (28 %)

Procedimiento de CLEM 2: $MH^+ = 374$, TR = 2,590 min

Ejemplo 9

Preparación de ejemplo 9

El Ejemplo 9 se prepara siguiendo el siguiente esquema general 1.



5 Se disolvieron clorhidrato de 7-oxa-10,13,17,18,21-pentaazatetracyclo[12.5.2.1^{2,6}.0^{17,20}]docosa-1(20),2,4,6(22),14(21),-15,18-heptaeno (0,15 g, 0,452 mmol), ácido 3-fluoropropanoico (50 mg, 0,50 mmol) y N,N-diisopropiletilamina (0,269 ml, 1,58 mmol) en N,N-dimetilformamida (1,36 ml). Se añadió hexafluorofosfato de O-(benzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio (HBTU) (0,205 g, 0,54 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. El disolvente se eliminó bajo presión reducida y el residuo se purificó por HPLC de fase inversa (procedimiento HPLC A). Las fracciones de producto se recogieron y el disolvente se eliminó bajo presión reducida.

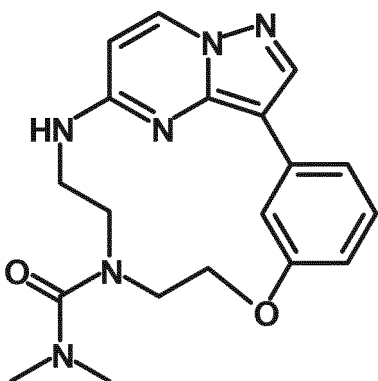
10 Rendimiento: 20 mg de ejemplo 9 (12 %)

Procedimiento de CLEM 2: MH⁺ = 370, TR = 2,917 min

Preparación de ejemplo 10

Ejemplo 10

El Ejemplo 10 se prepara siguiendo el siguiente esquema general 1.



15 A una solución de clorhidrato de 7-oxa-10,13,17,18,21-pentaazatetracyclo[12.5.2.1^{2,6}.0^{17,20}]docosa-1(20),2,4,6(22),14(21),-15,18-heptaeno (0,15 g, 0,452 mmol) y N,N-diisopropiletilamina (0,230 ml, 1,35 mmol) en N,N-dimetilformamida (1,35 ml) se añadió cloruro de N,N-dimetilcarbamoilo (57 mg, 0,557 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas. El disolvente se eliminó bajo presión reducida y se añadió metanol. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora, el precipitado se filtró y se secó bajo presión reducida.

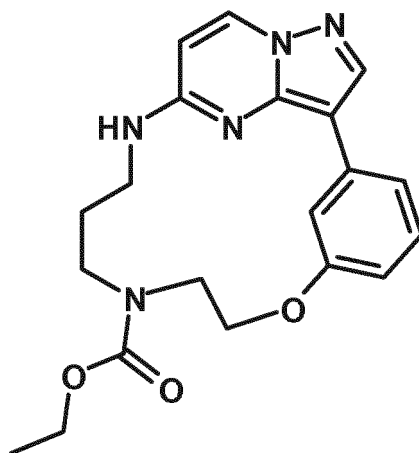
20 Rendimiento: 123 mg de ejemplo 10 (74 %)

Procedimiento de CLEM 2: MH⁺ = 367, TR = 2,939 min

Ejemplo 11

25 Preparación de ejemplo 11

El Ejemplo 11 se prepara siguiendo el siguiente esquema general 1.



Se preparó clorhidrato de 7-oxa-10,14,18,19,22-pentaazatetraciclo[13,5,2,1[^]{2,6}.0[^]{18,21}]tricoso-1(21),2(23),3,5,15(22),16,19-heptaeno de acuerdo con procedimientos de síntesis similares como se describe para obtener el intermedio 7 usando N-(3-aminopropil)-N-[2-(terc-butil(dimetil)silil)oxietil]carbamato terc-butilo para el acoplamiento a la estructura principal y ácido (3-hidroxifenil)borónico para el acoplamiento de Suzuki. El cierre del anillo se efectuó después de desprotección con TBDMS usando condiciones de Mitsunobu. El clorhidrato de 7-oxa-10,14,18,19,22-pentaazatetraciclo[13,5,2,1[^]{2,6}.0[^]{18,21}]tricoso-1(21),2(23),3,5,15(22),16,19-heptaeno sin proteger se obtuvo después de desprotección Boc en condiciones ácidas.

Se añadió carbonocloridato de etilo (100 μ l, 1,01 mmol) a 0 °C a una solución de clorhidrato de 7-oxa-10,14,18,19,22-pentaazatetraciclo[13,5,2,1[^]{2,6}.0A{18,21}]tricoso-1(21),2(23),3,5,15(22),16,19-heptaeno (350 mg, 1,01mmol) y trietilamina (349 μ l, 2,52 mmol) en diclorometano (10 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Se añadió agua y el producto se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó, se filtró y el disolvente se eliminó bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice usando diclorometano y metanol como eluyentes. Las fracciones de producto se recogieron y se evaporó el disolvente.

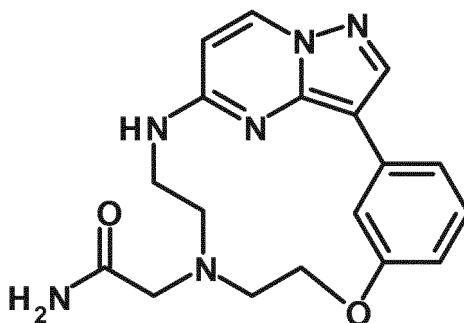
Rendimiento: 212 mg de ejemplo 11 (55 %)

Procedimiento de CLEM 2: MH⁺ = 382, TR = 3,414 min

Ejemplo 12

Preparación de ejemplo 12

El Ejemplo 12 se prepara siguiendo el siguiente esquema general 1.



Se añadió 2-bromoacetamida (80 mg, 0,58 mmol) a una suspensión de clorhidrato de 7-oxa-10,13,17,18,21-pentaazatetraciclo[12.5.2.1[^]{2,6}.0[^]{17,20}]docosa-1(20),2,4,6(22),14(21),-15,18-heptaeno (175 mg, 0,527 mmol) y bicarbonato de potasio (158 mg, 1,58 mmol) en acetonitrilo (1,58 ml). La suspensión se agitó bajo reflujo durante 2 horas. Se añadieron 2-bromoacetamida (65 mg, 0,474 mmol) y bicarbonato de potasio (32 mg, 0,316 mmol) y la mezcla se agitó bajo reflujo durante 6 horas. El disolvente se eliminó bajo presión reducida y el producto bruto se agitó en metanol/H₂O (1:1). El precipitado se filtró, se lavó con metanol y éter y se recrystalizó en metanol caliente/diclorometano (4:1). El producto se recogió en diclorometano/metanol (4:1, 225 ml) y se añadió HCl 4N en 1,4-dioxano (15 μ l, 0,4 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. El disolvente

se eliminó bajo presión reducida y el compuesto se trituró con dietil éter, se filtró y se secó bajo vacío.

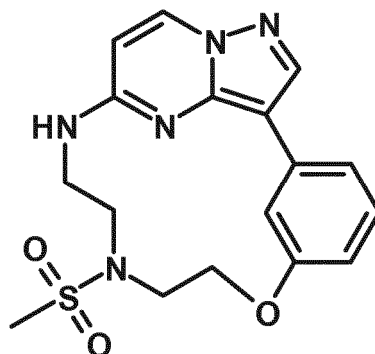
Rendimiento: 146 mg de ejemplo 12 (71 %)

Procedimiento de CLEM 2: MH^+ = 353, TR = 1,889 min

Ejemplo 13

5 Preparación de ejemplo 13

El Ejemplo 13 se prepara siguiendo el siguiente esquema general 1.



10 Se añadió cloruro de metanosulfonilo (45 μ l, 0,58 mmol) a una solución de clorhidrato de 7-oxa-10,13,17,18,21-pentaazatetraciclo[12.5.2.1^{2,6}.0^{17,20}]docosa-1(20),2,4,6(22),14(21),-15,18-heptaeno (175 mg, 0,527 mmol) y diisopropiletilamina (269 μ l, 1,58 mmol) en N,N-dimetilformamida (1,58 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. Se añadió cloruro de metanosulfonilo (12 μ l, 0,16 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante una noche. El disolvente se eliminó bajo presión reducida. Se añadió metanol. El precipitado se filtró y se secó bajo presión reducida.

Rendimiento: 155 mg de ejemplo 13 (79 %)

15 Procedimiento de CLEM 2: MH^+ = 374, TR = 3,011 min

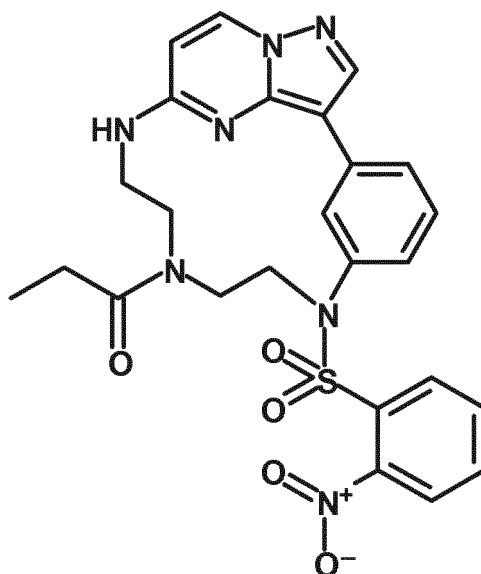
Ejemplo 14

Preparación de ejemplo 14

El Ejemplo 14 se prepara siguiendo el siguiente esquema general 1.

20 Se preparó 7-[(2-nitrobenceno)sulfonil]-7,10,13,17,18,21-hexaazatetraciclo[12.5.2.1^{2,6}.0^{17,20}]docosa-1(20),2,4,6(22),14(21),15,18-heptaeno de acuerdo con procedimientos de síntesis similares como se describe para obtener el intermedio 7 usando Intermedio 4 para el acoplamiento a la estructura principal y ácido ((3-aminofenil)borónico para el acoplamiento de Suzuki. Después del acoplamiento de Suzuki se protegió el NH anílico con cloruro de nosilo bajo condiciones clásicas. El cierre del anillo se efectuó después de desprotección con TBDMS usando condiciones de Mitsunobu. El 7-[(2-nitrobenceno)sulfonil]-7,10,13,17,18,21-hexaazatetraciclo[12.5.2.1^{2,6}.0^{17,20}]docosa-1(20),2,4,6(22),14(21),15,18-heptaeno sin protección Boc se obtuvo después de desprotección Boc en condiciones ácidas.

25 Preparación del intermedio 42

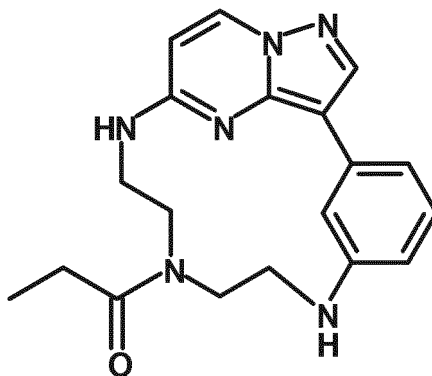


- 5 Se agitaron clorhidrato de 7-[(2-nitrobenceno)sulfonyl]-7,10,13,17,18,21-hexaazatetracyclo[12.5.2.1^{2,6}.0^{17,20}]{17,20}docosa-1(20),2,4,6(22),14(21),15,18-heptaeno (495 mg, 0,96 mmol) y trietilamina (334 μ l, 2,40 mmol) en tetrahidrofurano seco (2,88 ml). Se añadió cloruro de propanoilo (90 μ l, 1,06 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Se añadió otra cantidad de cloruro de propanoilo (9 μ l, 0,106 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora más. El disolvente se eliminó bajo presión reducida y el precipitado se trituró en metanol. El sólido se filtró, se lavó con dietil éter y se secó bajo vacío.

Rendimiento: 417 mg de intermedio 42 (81 %)

Procedimiento de CLEM 1: MH^+ = 536, TR = 0,877 min

- 10 Preparación de ejemplo 14



- 15 A una solución de intermedio 42 (417 mg, 0,78 mmol) en N,N-dimetilformamida (2,34 ml) se añadieron carbonato de cesio (508 mg, 1,56 mmol) y tiofenol (100 μ l, 0,94 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas. Se añadió acetato de etilo y la fase orgánica se lavó con agua, se secó, se filtró y el disolvente se eliminó bajo presión reducida. El producto se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice usando diclorometano y metanol como eluyentes. Las fracciones de producto se recogieron y el disolvente se eliminó bajo presión reducida.

Rendimiento: 197 mg de ejemplo 14 (72 %)

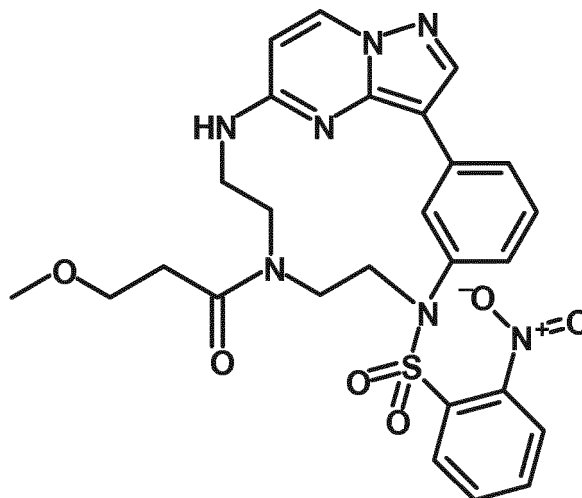
Procedimiento de CLEM 2: MH^+ = 351, TR = 2,700 min

Ejemplo 15

- 20 Preparación de ejemplo 15

El Ejemplo 15 se prepara siguiendo el siguiente esquema general 1.

Preparación del intermedio 43



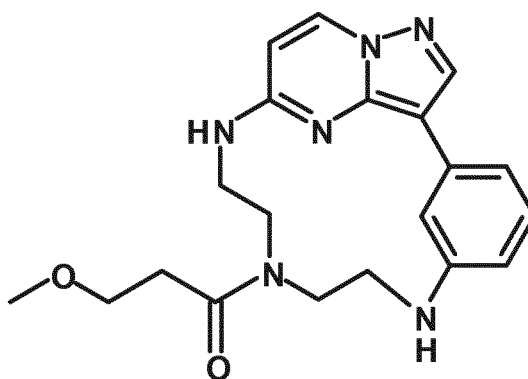
5 Se disolvieron clorhidrato de 7-[(2-nitrobenzo) sulfonil]-7,10,13,17,18,21-hexaazatetraciclo[12.5.2.1^{2,6}.0^{17,20}]{17,20}docosa-1(20),2,4,6(22),14(21),15,18-heptaeno (600 mg, 1,13 mmol), ácido 3-metoxipropanoico (120 μ l, 1,24 mmol) y N,N-diisopropiletilamina (494 μ l, 2,83 mmol) en N,N-dimetilformamida (5 ml). Se añadió hexafluorofosfato de O-(benzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio (HBTU) (516 mg, 1,36 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Se añadió dietil éter y la fase orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio, agua y salmuera. La fase orgánica se secó, se filtró y el disolvente se eliminó bajo presión reducida. El producto se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice usando diclorometano y metanol como eluyentes. Las fracciones de producto se recogieron y el disolvente se eliminó bajo presión reducida.

Rendimiento: 558 mg de intermedio 43 (85 %)

Procedimiento de CLEM 1: MH^+ = 580, TR = 0,858 min

Preparación de ejemplo 15

El Ejemplo 15 se prepara siguiendo el siguiente esquema general 1.



15 Se disolvieron carbonato de cesio (626 mg, 1,92 mmol) y tiofenol (120 μ l, 1,15 mmol) en N,N-dimetilformamida (5 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 10 minutos. Se añadió una solución de intermedio 43 (558 mg, 0,96 mmol) en N,N-dimetilformamida (5 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche. Se añadió acetato de etilo y la fase orgánica se lavó con una solución acuosa 1M de hidróxido de sodio y agua. La fase orgánica se secó, se filtró y el disolvente se eliminó bajo presión reducida. El producto se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice usando diclorometano y metanol como eluyentes. Las fracciones de producto se recogieron y el disolvente se eliminó bajo presión reducida.

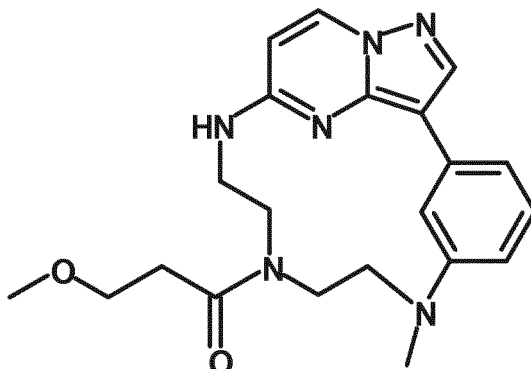
Rendimiento: 258 mg de ejemplo 15 (68 %)

Procedimiento de CLEM 2: MH^+ = 395, TR = 1,910 min

25 Ejemplo 16

Preparación de ejemplo 16

El Ejemplo 16 se prepara siguiendo el siguiente esquema general 1.



- 5 Una mezcla de ejemplo 15 (220 mg, 0,56 mmol), formaldehído (70 mg, 0,84 mmol) y ácido acético glacial (32 μ l, 0,56 mmol) se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. Se añadió triacetoxiborohidruro de sodio (237 mg, 1,12 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Se añadió acetato de etilo y la fase orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio, agua y salmuera. La fase orgánica se secó, se filtró y el disolvente se eliminó bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice usando diclorometano y metanol como eluyentes. Las fracciones de producto se recogieron y el disolvente se eliminó bajo presión reducida.
- 10

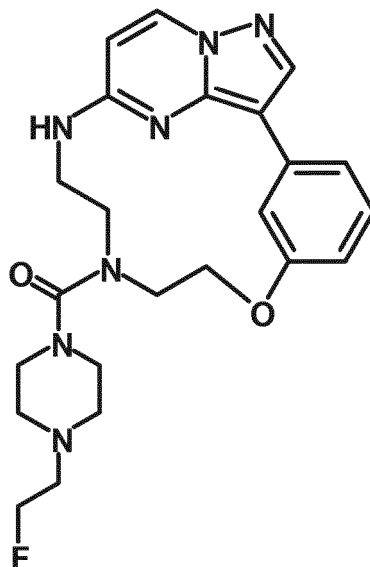
Rendimiento: 176 mg de ejemplo 16 (77 %)

Procedimiento de CLEM 2: MH^+ = 409, TR = 2,224 min

Ejemplo 17

Preparación de ejemplo 17

- 15 El Ejemplo 17 se prepara siguiendo el siguiente esquema general 1.



- 20 Una mezcla de clorhidrato de 7-oxa-10,13,17,18,21-pentaazatetraciclo[12.5.2.1^{2,6}.0^{17,20}]docosa-1(20),2,4,6(22),14(21),-15,18-heptaeno (300 mg, 0,904 mmol) y diisopropiletilamina (616 μ l, 3,62 mmol) en tetrahidrofurano (2,5 ml) y N,N-dimetilformamida (2,5 ml) se añadió gota a gota a una solución de di(imidazol-1-il)metanona (220 mg, 1,356 mmol) en tetrahidrofurano (1,5 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. Se añadió clorhidrato de 1-(2-fluoroetil)piperazina (229 mg, 1,36 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a 80 °C durante 63 horas y a 110 °C durante 24 horas. Se añadió di(imidazol-1-il)metanona (150 mg, 0,904 mmol) y la mezcla se agitó a 110 °C durante 18 horas. El disolvente se eliminó bajo presión reducida y el residuo se purificó por HPLC de fase inversa (procedimiento HPLC A). Las fracciones de producto se recogieron y el disolvente se eliminó

bajo presión reducida. El producto se recogió en diclorometano/metanol (4:1, 520 μ l) y se añadió HCl 4N en 1,4-dioxano (48 μ l, 0,191 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. El disolvente se eliminó bajo presión reducida y el compuesto se trituró con diel éter, se filtró y se secó bajo vacío.

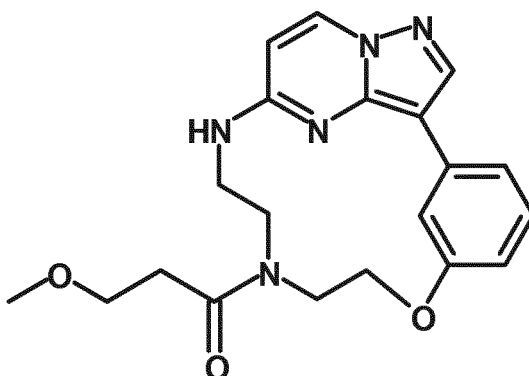
Rendimiento: 84 mg de ejemplo 17 (19 %)

- 5 Procedimiento de CLEM 2: MH^+ = 454, TR = 2,032 min

Ejemplo 18

Preparación de ejemplo 18

El Ejemplo 18 se prepara siguiendo el siguiente esquema general 1.



- 10 Se disolvieron clorhidrato de 7-oxa-10,13,17,18,21-pentaazatetracyclo[12.5.2.1^{2,6}.0^{17,20}]docosa-1(20),2,4,6(22),14(21),-15,18-heptaeno (175 mg, 0,527 mmol), ácido 3-metoxipropanoico (54 mg, 0,58 mmol) y N,N-diisopropiletilamina (313 μ l, 1,84 mmol) en N,N-dimetilformamida (2,10 ml). Se añadió hexafluorofosfato de O-(benzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio (HBTU) (239 mg, 0,63 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. El disolvente se eliminó bajo presión reducida y se añadió metanol. El precipitado se filtró y se secó bajo presión reducida.
- 15

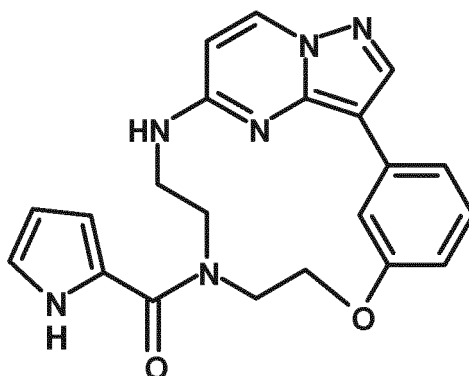
Rendimiento: 167 mg de ejemplo 18 (83 %)

Procedimiento de CLEM 2: MH^+ = 382, TR = 2,813 min

Ejemplo 19

Preparación de ejemplo 19

- 20 El Ejemplo 19 se prepara siguiendo el siguiente esquema general 1.



- 25 Se disolvieron clorhidrato de 7-oxa-10,13,17,18,21-pentaazatetracyclo[12.5.2.1^{2,6}.0^{17,20}]docosa-1(20),2,4,6(22),14(21),-15,18-heptaeno (175 mg, 0,527 mmol), ácido 1H-pirrol-2-carboxílico (64 mg, 0,58 mmol) y N,N-diisopropiletilamina (313 μ l, 1,84 mmol) en N,N-dimetilformamida (2,10 ml). Se añadió hexafluorofosfato de O-(benzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio (HBTU) (239 mg, 0,63 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla de reacción se vertió en acetato de etilo y la fase orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio, agua y salmuera. La fase orgánica se secó, se filtró y el disolvente se eliminó bajo presión reducida. Se añadió metanol y el precipitado se filtró. El residuo se purificó por

HPLC de fase inversa (procedimiento HPLC A). Las fracciones de producto se recogieron y el disolvente se eliminó bajo presión reducida.

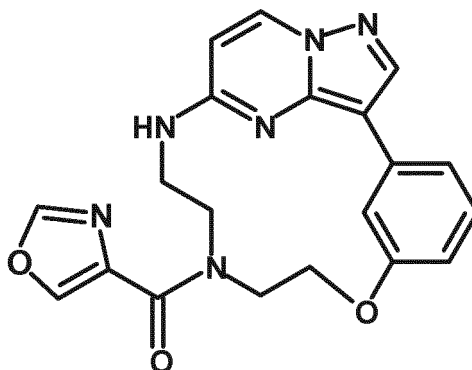
Rendimiento: 64 mg de ejemplo 19 (31 %)

Procedimiento de CLEM 2: $MH^+ = 389$, TR = 3,208 min

5 Ejemplo 20

Preparación de ejemplo 20

El Ejemplo 20 se prepara siguiendo el siguiente esquema general 1.



10 Se disolvieron clorhidrato de 7-Oxa-10,13,17,18,21-pentaazatetraciclo[12.5.2.1^{2,6}.0^{17,20}]docosa-1(20),2,4,6(22),14(21),-15,18-heptaeno (128 mg, 0,386 mmol), ácido oxazol-4-carboxílico (48 mg, 0,425 mmol) y N,N-diisopropiletilamina (230 μ l, 1,35 mmol) en N,N-dimetilformamida (1,16 ml). Se añadió hexafluorofosfato de O-(benzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio (HBTU) (174 mg, 0,46 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. El disolvente se eliminó bajo presión reducida y se añadió metanol. El precipitado se filtró y se secó bajo presión reducida.

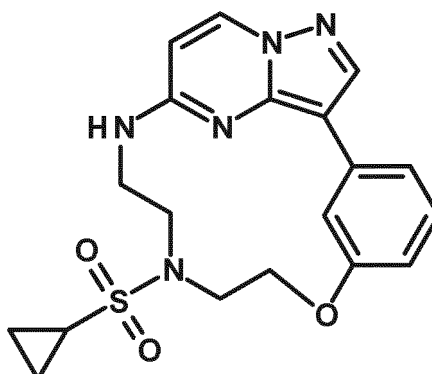
15 Rendimiento: 125 mg de ejemplo 20 (83 %)

Procedimiento de CLEM 2: $MH^+ = 391$, TR = 2,988 min

Ejemplo 21

Preparación de ejemplo 21

El Ejemplo 21 se prepara siguiendo el siguiente esquema general 1.



20 Se añadió cloruro de ciclopropanosulfonilo (81 mg, 0,58 mmol) a una solución de clorhidrato de 7-oxa-10,13,17,18,21-pentaazatetraciclo[12.5.2.1^{2,6}.0^{17,20}]docosa-1(20),2,4,6(22),14(21),-15,18-heptaeno (175 mg, 0,527 mmol) y diisopropiletilamina (269 μ l, 1,58 mmol) en N,N-dimetilformamida (1,58 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas. Se añadió cloruro de ciclopropanosulfonilo (22 mg, 0,16 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. El disolvente se eliminó bajo presión reducida. Se añadió metanol. El precipitado se filtró y se secó bajo presión reducida.

25

Rendimiento: 125 mg de ejemplo 21 (59 %)

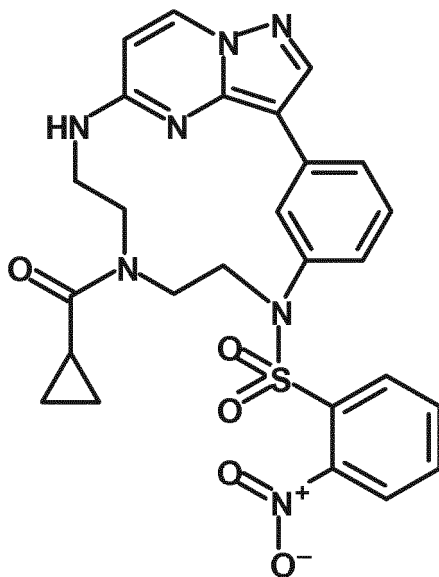
Procedimiento de CLEM 2: MH^+ = 400, TR = 3,288 min

Ejemplo 22

Preparación de ejemplo 22

- 5 El Ejemplo 22 se prepara siguiendo el siguiente esquema general 1.

Preparación del intermedio 44

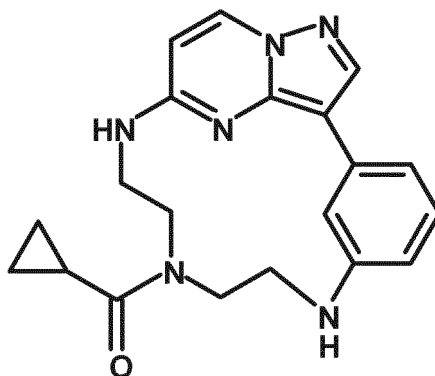


- 10 Se agitaron clorhidrato de 7-[(2-nitrobenzeno)sulfonil]-7,10,13,17,18,21-hexaazatetracyclo[12.5.2.1^{2,6}.0^{17,20}]docosa-1(20),2,4,6(22),14(21),15,18-heptaeno (315 mg, 0,61 mmol) y trietilamina (211 μ l, 1,52 mmol) en tetrahidrofurano seco (5,00 ml) durante 5 minutos. Se añadió cloruro de ciclopropanocarbonilo (60 μ l, 0,67 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. El disolvente se eliminó bajo presión reducida. El producto se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice usando diclorometano y metanol como eluyentes. Las fracciones de producto se recogieron y el disolvente se eliminó bajo presión reducida.

- 15 Rendimiento: 190 mg de intermedio 44 (57 %)

Procedimiento de CLEM 1: MH^+ = 548, TR = 0,921 min

Preparación de ejemplo 22



- 20 Se suspendieron tiofenol (40 μ l, 0,42 mmol) y carbonato de cesio (228 mg, 0,70 mmol) en N,N-dimetilformamida (0,5 ml) y se agitó a temperatura ambiente durante 15 minutos. Se añadió una solución de intermedio 43 (190 mg, 0,35 mmol) en N,N-dimetilformamida (0,5 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. Se añadió

acetato de etilo y la fase orgánica se lavó con salmuera, se secó, se filtró y el disolvente se eliminó bajo presión reducida. El producto se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice usando diclorometano y metanol como eluyentes. Las fracciones de producto se recogieron y el disolvente se eliminó bajo presión reducida.

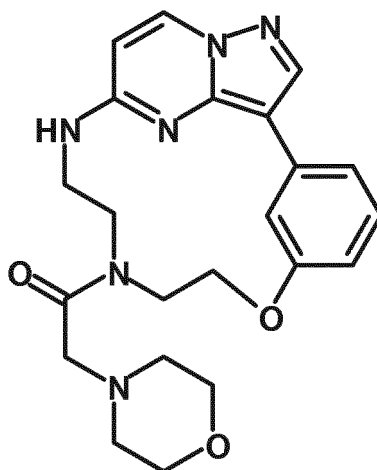
Rendimiento: 82 mg de ejemplo 22 (65 %)

- 5 Procedimiento de CLEM 2: $MH^+ = 363$, TR = 2,740 min

Ejemplo 23

Preparación de ejemplo 23,

El Ejemplo 23 se prepara siguiendo el siguiente esquema general 1.



- 10 Se disolvieron clorhidrato de 7-Oxa-10,13,17,18,21-pentaazatetraciclo[12.5.2.1^{2,6}.0^{17,20}]docosa-1(20),2,4,6(22),14(21),-15,18-heptaeno (150 mg, 0,452 mmol), clorhidrato de ácido 2-morfolino acético (90 mg, 0,497 mmol) y N,N-diisopropiletilamina (384 μ l, 2,26 mmol) en N,N-dimetilformamida (1,80 ml). Se añadió hexafluorofosfato de O-(benzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio (HBTU) (205 mg, 0,54 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. El disolvente se eliminó bajo presión reducida y se añadió metanol. El precipitado se filtró y se secó bajo presión reducida. El producto se recogió en diclorometano/metanol (4:1, 100 ml) y se añadió HCl 4N en 1,4-dioxano (90 μ l, 0,36 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 90 minutos. El disolvente se eliminó bajo presión reducida y el compuesto se trituró con dietil éter, se filtró y se secó bajo presión reducida.

Rendimiento: 155 mg de ejemplo 23 (75 %)

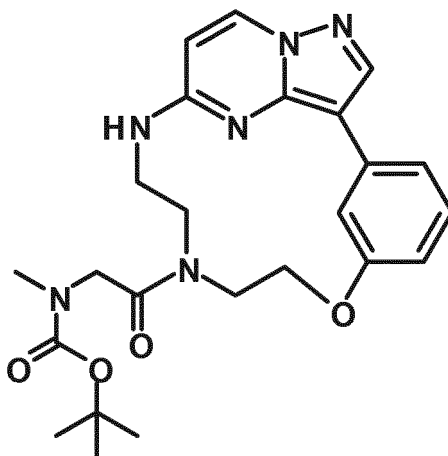
- 20 Procedimiento de CLEM 2: $MH^+ = 423$, TR = 1,942 min

Ejemplo 24

Preparación de ejemplo 24,

El Ejemplo 24 se prepara siguiendo el siguiente esquema general 1.

Preparación del intermedio 45

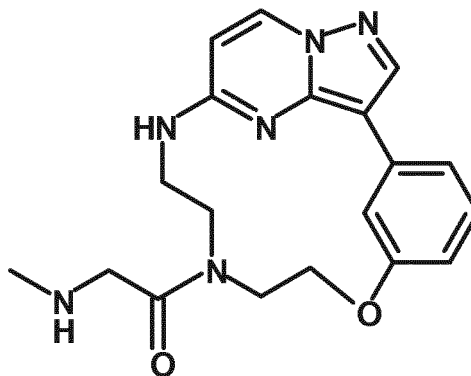


- 5 Se disolvieron clorhidrato de 7-oxa-10,13,17,18,21-pentaazatetracyclo[12.5.2.1^{2,6}.0^{17,20}]docosa-1(20),2,4,6(22),14(21),-15,18-heptaeno (125 mg, 0,377 mmol), ácido 2-(terc-butoxicarbonil)metilamino)acético (79 mg, 0,415 mmol) y N,N-diisopropiletilamina (224 μ l, 1,32 mmol) en N,N-dimetilformamida (1,13 ml). Se añadió hexafluorofosfato de O-(benzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio (HBTU) (171 mg, 0,45 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. El disolvente se eliminó bajo presión reducida, se añadió metanol y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. El precipitado se filtró y se recristalizó en metanol caliente/diclorometano (4:1).

Rendimiento: 122 mg de intermedio 45 (69 %)

- 10 Procedimiento de CLEM 2: MH^+ = 427, TR = 3,412 min

Preparación de ejemplo 24,



El intermedio 44 (119 mg, 0,255 mmol) se agitó en HCl 4N en 1,4-dioxano (1,02 ml, 0,255 mmol) durante 3 horas. El disolvente se eliminó bajo presión reducida y el compuesto se trituró con dietil éter, se filtró y se secó bajo vacío.

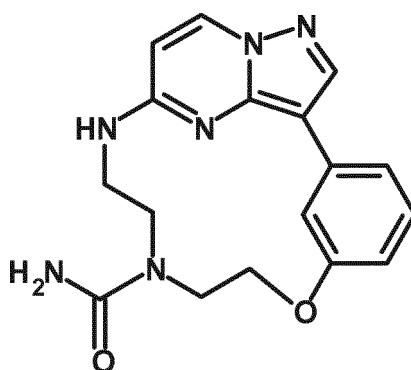
- 15 Rendimiento: 101 mg de ejemplo 24 (98 %)

Procedimiento de CLEM 2: MH^+ = 367, TR = 1,875 min

Ejemplo 25

Preparación de ejemplo 25,

El Ejemplo 25 se prepara siguiendo el siguiente esquema general 1.



- 5 Se añadió urea (29 mg, 0,490 mmol) a una solución de clorhidrato de 7-oxa-10,13,17,18,21-pentaazatetracyclo[12.5.2.1^{2,6}.0^{17,20}]docosa-1(20),2,4,6(22),14(21),-15,18-heptaeno (125 mg, 0,377 mmol) y N,N-diisopropiletilamina (74 μ l, 0,57 mmol) en N,N-dimetilacetamida (1,13 ml). La mezcla se agitó a 110 °C durante 18 horas. El disolvente se eliminó bajo presión reducida, se añadió metanol y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. El precipitado se filtró y se recristalizó en metanol caliente/diclorometano (4:1).

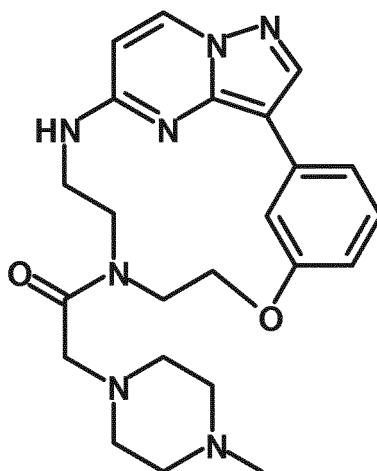
Rendimiento: 98 mg de ejemplo 25 (77 %)

Procedimiento de CLEM 2: MH⁺ = 339, TR = 2,412 min

Ejemplo 26

- 10 Preparación de ejemplo 26,

El Ejemplo 26 se prepara siguiendo el siguiente esquema general 1.



- 15 Se disolvieron clorhidrato de 7-oxa-10,13,17,18,21-pentaazatetracyclo[12.5.2.1^{2,6}.0^{17,20}]docosa-1(20),2,4,6(22),14(21),-15,18-heptaeno (150 mg, 0,452 mmol), clorhidrato de ácido 2-morfolino acético (90 mg, 0,497 mmol) y N,N-diisopropiletilamina (384 μ l, 2,26 mmol) en N,N-dimetilformamida (1,80 ml). Se añadió hexafluorofosfato de O-(benzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio (HBTU) (205 mg, 0,54 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. El disolvente se eliminó bajo presión reducida y se añadió metanol. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. El precipitado se filtró y se secó bajo presión reducida. El producto se recogió en diclorometano/metanol (4:1, 200 ml) y se añadió HCl 4N en 1,4-dioxano (84 μ l, 0,368 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. El disolvente se eliminó bajo presión reducida y el compuesto se trituró con dietil éter, se filtró y se secó bajo presión reducida.

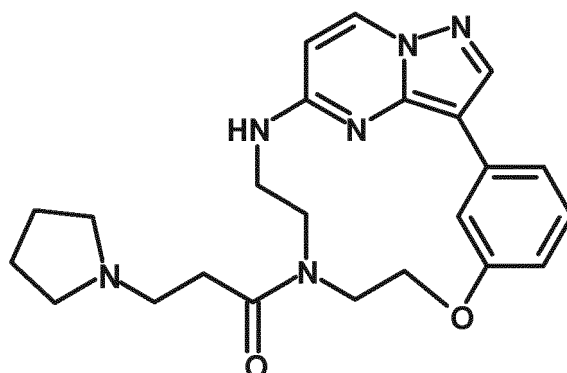
Rendimiento: 142 mg de ejemplo 26 (67 %)

Procedimiento de CLEM 2: MH⁺ = 436, TR = 1,930 min

Ejemplo 27

- 25 Preparación de ejemplo 27,

El Ejemplo 27 se prepara siguiendo el siguiente esquema general 1.



5 Se disolvieron clorhidrato de 7-oxa-10,13,17,18,21-pentaazatetracyclo[12.5.2.1^{2,6}.0^{17,20}]docosa-1(20),2,4,6(22),14(21),-15,18-heptaeno (125 mg, 0,377 mmol), clorhidrato de ácido 3-pirrolidin-1-ilpropanoico (75 mg, 0,415 mmol) y N,N-diisopropiletilamina (321 μ l, 1,89 mmol) en N,N-dimetilformamida (1,50 ml). Se añadió hexafluorofosfato de O-(benzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio (HBTU) (171 mg, 0,45 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. El disolvente se eliminó bajo presión reducida y se añadió metanol. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. El precipitado se filtró y se secó bajo presión reducida. El producto se recogió en diclorometano/metanol (4:1, 200 ml) y se añadió HCl 4N en 1,4-dioxano (65 μ l, 0,259 mmol).
10 La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. El disolvente se eliminó bajo presión reducida y el compuesto se trituró con dietil éter, se filtró y se secó bajo presión reducida.

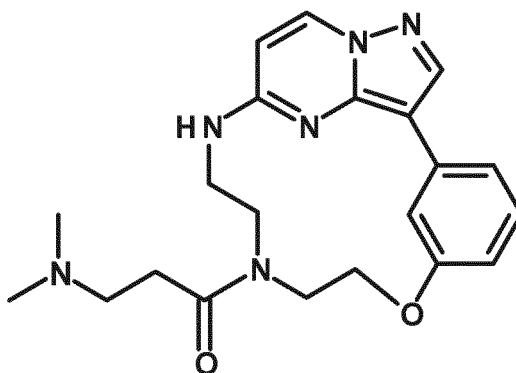
Rendimiento: 91 mg de ejemplo 27 (53 %)

Procedimiento de CLEM 2: MH⁺ = 421, TR = 2,050 min

Ejemplo 28

15 Preparación de ejemplo 28,

El Ejemplo 28 se prepara siguiendo el siguiente esquema general 1.



20 Se disolvieron clorhidrato de 7-oxa-10,13,17,18,21-pentaazatetracyclo[12.5.2.1^{2,6}.0^{17,20}]docosa-1(20),2,4,6(22),14(21),-15,18-heptaeno (100 mg, 0,301 mmol), clorhidrato de ácido 3-dimetilaminopropanoico (51 mg, 0,331 mmol) y N,N-diisopropiletilamina (255 μ l, 1,50 mmol) en N,N-dimetilformamida (1,20 ml). Se añadió hexafluorofosfato de O-(benzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio (HBTU) (137 mg, 0,36 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. El disolvente se eliminó bajo presión reducida y se añadió metanol. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. El precipitado se filtró y se recristalizó en metanol caliente/diclorometano (4:1). El compuesto se purificó por HPLC de fase inversa (procedimiento HPLC A). Las fracciones de producto se recogieron y el disolvente se eliminó bajo presión reducida. El producto se recogió en diclorometano/metanol (4:1, 40 ml) y se añadió HCl 4N en 1,4-dioxano (69 μ l, 0,276 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. El disolvente se eliminó bajo presión reducida y el compuesto se trituró con dietil éter, se filtró y se secó bajo presión reducida.
25

Rendimiento: 102 mg de ejemplo 28 (79 %)

30 Procedimiento de CLEM 2: MH⁺ = 395, TR = 1,977 min

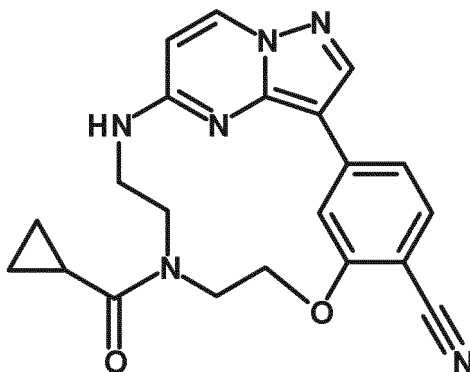
Ejemplo 29

Preparación de ejemplo 29,

El Ejemplo 29 se prepara siguiendo el siguiente esquema general 1.

5 Se preparó 7-oxa-10,13,17,18,21-pentaazatetraciclo[12.5.2.1^{2,6}.0^{17,20}]docosa-1(20),2,4,6(22),14(21),15,18-heptaeno-5-carbonitrilo de acuerdo con procedimientos de síntesis similares como se describe para obtener el intermedio 7 usando intermedio 4 para el acoplamiento a la estructura principal y 2-hidroxi-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzonitrilo para el acoplamiento de Suzuki. El cierre del anillo se efectuó después de desprotección con TBDMS usando condiciones de Mitsunobu.

10 El 7-oxa-10,13,17,18,21-pentaazatetraciclo[12.5.2.1^{2,6}.0^{17,20}]docosa-1(20),2,4,6(22),14(21),15,18-heptaeno-5-carbonitrilo sin protección Boc se obtuvo después de desprotección Boc en condiciones ácidas.



15 Se agitaron clorhidrato de 7-oxa-10,13,17,18,21-pentaazatetraciclo[12.5.2.1^{2,6}.0^{17,20}]docosa-1(20),2,4,6(22),14(21),15,18-heptaeno-5-carbonitrilo (580 mg, 1,63 mmol) y trietilamina (498 μ l, 3,59 mmol) en tetrahidrofurano seco (4,89 ml) durante 5 minutos. Se añadió cloruro de ciclopropanocarbonilo (160 μ l, 1,79 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. El disolvente se eliminó bajo presión reducida. El producto se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice usando diclorometano y metanol como eluyentes. Las fracciones de producto se recogieron y el disolvente se eliminó bajo presión reducida.

Rendimiento: 220 mg de ejemplo 29 (35 %)

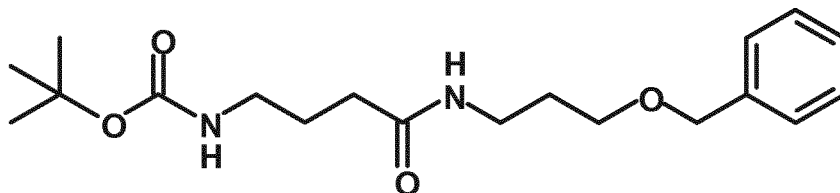
Procedimiento de CLEM 2: MH^+ = 389, TR = 3,056 min

20 Ejemplo 30

Preparación de ejemplo 30,

El Ejemplo 30 se prepara siguiendo el siguiente esquema general 1.

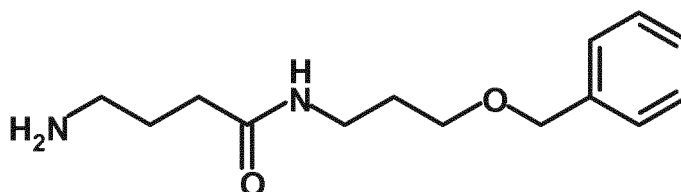
Preparación del intermedio 46



25 Se disolvieron ácido 4-(terc-butoxicarbonilamino)butanoico (12,0 g, 59,04 mmol) y 3-benciloxipropan-1-amina (11,91 g, 59,04 mmol) en diclorometano (360 ml). Se añadió N,N-diisopropiletilamina (27,47 ml, 212,54 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 minutos. Se añadió hexafluorofosfato de O-(benzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio (HBTU) (26,87 g, 70,85 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche. Se añadió una solución saturada acuosa de bicarbonato de sodio y se separaron las dos fases. La fase orgánica se lavó con agua, se secó, se filtró y el disolvente se eliminó bajo presión reducida. El producto se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice. Las fracciones de producto se recogieron y el disolvente se eliminó bajo presión reducida.

30 Procedimiento de CLEM 2: MH^+ = 351, TR = 2,930 min

Preparación del intermedio 47

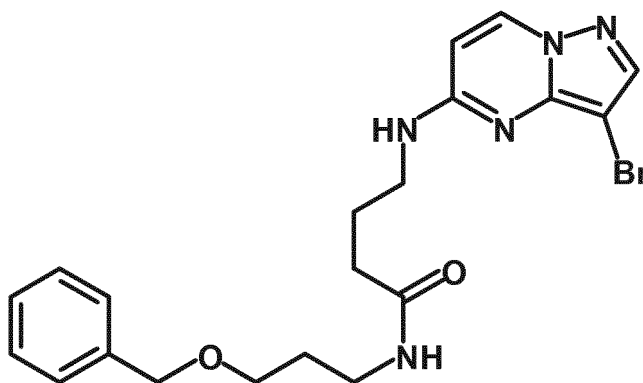


5 El intermedio 46 (4,0 g, 11,41 mmol) se disolvió en HCl 4N en MeOH (34 ml) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla de reacción se concentró y se lavó con tolueno. El precipitado se lavó con dietil éter y se secó bajo presión reducida.

Rendimiento: 3,2 g de intermedio 47 (98 %)

Procedimiento de CLEM 1: MH^+ = 251, TR = 0,241 min

Preparación del intermedio 48

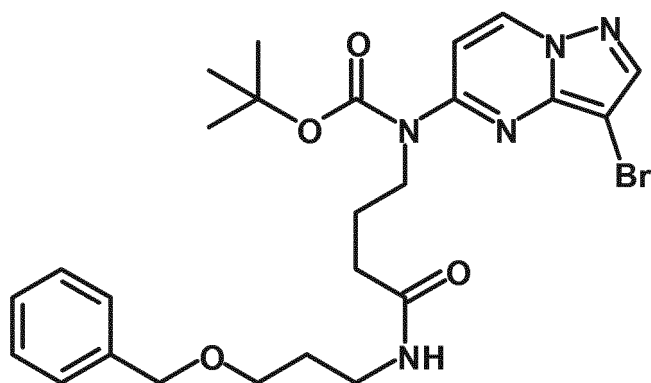


10 Una mezcla de 3-bromo-5-cloro-pirazolo[1,5-a]pirimidina (2,00 g, 8,60 mmol), intermedio 47 (2,37 g, 9,46 mmol) y N,N-diisopropiletilamina (5,85 ml, 34,4 mmol) en acetonitrilo (25,8 ml) se agitó bajo reflujo durante una noche. Se añadió otra cantidad de intermedio 46 (646 mg, 2,58 mmol) y la mezcla se agitó bajo reflujo durante 3 horas más. La mezcla de reacción se enfrió y el disolvente se eliminó bajo presión reducida. El residuo se disolvió en acetato de etilo y se lavó con agua y salmuera. La fase orgánica se secó, se filtró y el disolvente se eliminó bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice usando heptano y acetato de etilo como eluyentes (elución con gradiente desde 20 % a 100 % de acetato de etilo). Las fracciones de producto se recogieron y se evaporó el disolvente.

Rendimiento: 2,3 g de intermedio 48 (60 %)

Procedimiento de CLEM 1: MH^+ = 446, TR = 0,825 min

20 Preparación del intermedio 49

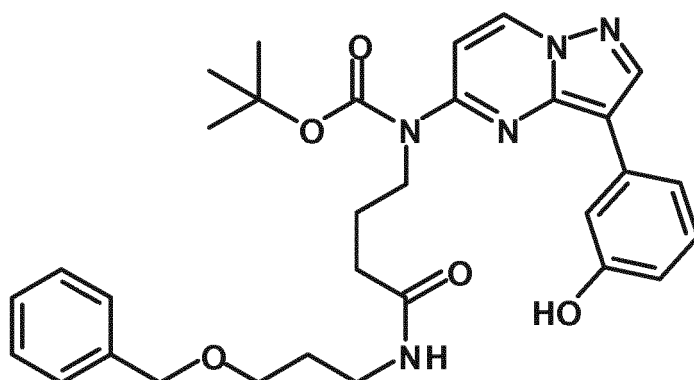


5 Se añadió anhídrido de terc-butoxicarbonilo (1,18 g, 5,41 mmol) a una mezcla de intermedio 48 (2,3 g, 5,15 mmol), trietilamina (786 μ l, 5,67 mmol) y 4-(dimetilamino)piridina (32 mg, 0,26 mmol) en tetrahidrofurano (15 ml). La mezcla se llevó a refluxo durante una noche. La mezcla de reacción se enfrió y el disolvente se eliminó bajo presión reducida. Se añadió acetato de etilo y la fase orgánica se lavó con agua y salmuera, se secó, se filtró y el disolvente se eliminó bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice usando heptano y acetato de etilo como eluyentes (elución con gradiente desde 0 % a 33 % de acetato de etilo). Las fracciones de producto se recogieron y se evaporó el disolvente.

Rendimiento: 2,43 g de intermedio 49 (86 %)

10 Procedimiento de CLEM 1: MH^+ = 447 (-Boc), TR = 1,117 min

Preparación del intermedio 50



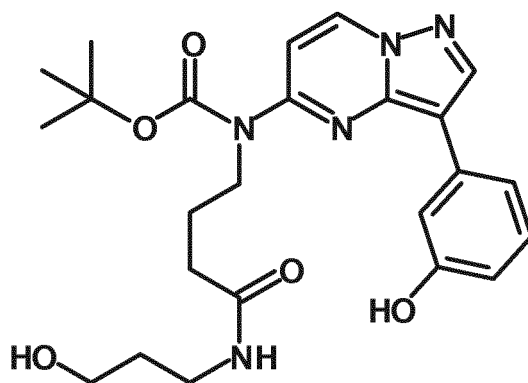
15 Una mezcla de 1,4-dioxano y agua (3:1, 13,35 ml) se desgasificó burbujeando nitrógeno gas a través de la mezcla. Se añadieron intermedio 49 (2,43 g, 4,45 mmol), ácido (3-hidroxifenil)borónico (0,64 g, 4,67 mmol), tetraquis(trifenilfosfina)paladio(0) (104 mg, 0,09 mmol), 2-diciclohexilfosfino-2',4',6'-trisisopropilbifenilo (Xphos) (172 mg, 0,36 mmol) y fosfato de potasio tribásico (4,717 g, 5 eq.) y la mezcla se agitó bajo nitrógeno gas a 80 °C durante 18 horas. La mezcla de reacción se enfrió, se diluyó con acetato de etilo y la fase orgánica se lavó con agua. La fase orgánica se secó, se filtró y el disolvente se eliminó bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice usando heptano y acetato de etilo como eluyentes (elución con gradiente desde 0 % a 50 % de acetato de etilo). Las fracciones de producto se recogieron y se evaporó el disolvente.

20

Rendimiento: 1,91 g de intermedio 50 (77 %)

Procedimiento de CLEM 1: MH^+ = 560, TR = 1,141 min

Preparación del intermedio 51

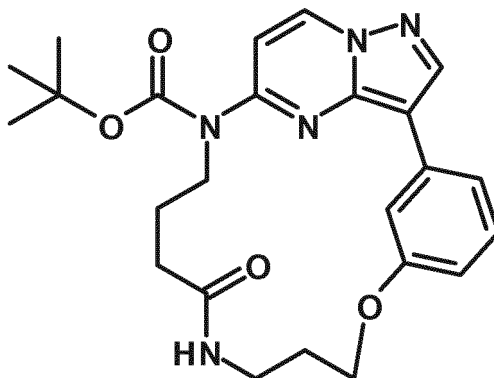


- 5 El intermedio 50 (1,91 g, 3,41 mmol) se disolvió en metanol (65 ml) y se añadió paladio (36 mg, 0,34 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente bajo atmósfera de hidrógeno durante 24 horas. La mezcla de reacción se filtró sobre Celite y el residuo se lavó con metanol. El disolvente se eliminó bajo presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice usando heptano y acetato de etilo como eluyentes (elución con gradiente desde 0 % a 100 % de acetato de etilo). Las fracciones de producto se recogieron y se evaporó el disolvente.

Rendimiento: 641 mg de intermedio 51 (40 %)

Procedimiento de CLEM 1: $MH^+ = 470$, TR = 0,803 min

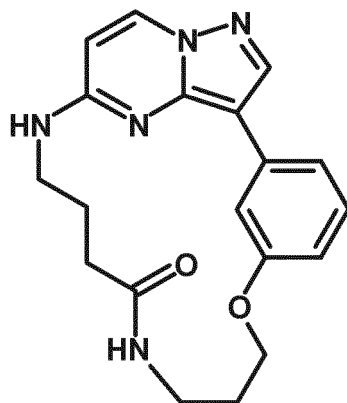
- 10 Preparación del intermedio 52



- 15 Una solución de intermedio 51 (441 mg, 0,94 mmol) en 2-metiltetrahidrofurano (20 ml/mmol) y una solución de azodicarboxilato de diisopropilo (560 μ l, 2,82 mmol) en tolueno (20 ml/mmol) se añadieron simultáneamente durante un período de 3 horas a una solución de trifenilfosfina (740 mg, 2,82 mmol) en tolueno (75 ml/mmol de intermedio 50) a 90 °C. La mezcla se agitó a 90 °C durante 30 minutos. La mezcla de reacción se enfrió y el disolvente se eliminó bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice usando heptano y acetato de etilo como eluyentes (elución con gradiente desde 20 % a 80 % de acetato de etilo). Las fracciones de producto se recogieron y se evaporó el disolvente.

Rendimiento: 240 mg de intermedio 52 (57 %)

- 20 Preparación de ejemplo 30,



El intermedio 52 (240 mg, 0,53 mmol) se disolvió en HCl 4N en MeOH (1,59 ml) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla de reacción se concentró y se añadió dietil éter. El precipitado se filtró y se secó bajo presión reducida.

5 Rendimiento: 182 mg de ejemplo 30 (98 %)

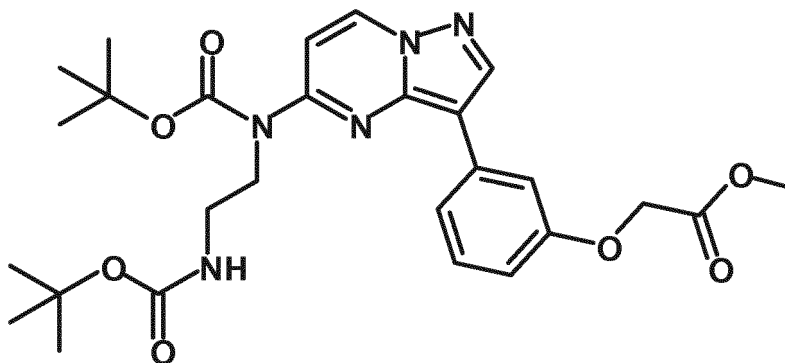
Procedimiento de CLEM 2: MH^+ = 352, TR = 2,612 min

Ejemplo 31

Preparación de ejemplo 31,

El Ejemplo 31 se prepara siguiendo el siguiente esquema general 2.

10 Preparación del intermedio 53

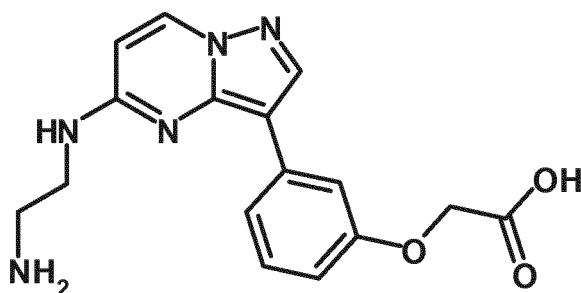


15 Se disolvieron el intermedio 7 (1,62 g, 3,45 mmol), 2-bromoacetato de metilo (490 mg, 5,17 mmol) y carbonato de potasio (954 mg, 6,90 mmol) en N,N-dimetilformamida (10,35 ml). La mezcla de reacción se agitó a 80 °C durante 3 horas. La mezcla de reacción se enfrió, se añadió agua y el producto se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se secó, se filtró y el disolvente se eliminó bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice usando heptano y acetato de etilo como eluyentes (elución con gradiente desde 0 % a 33 % de acetato de etilo). Las fracciones de producto se recogieron y se evaporó el disolvente.

Rendimiento: 1,317 g de intermedio 53 (70 %)

Procedimiento de CLEM 1: MH^+ = 442 (-Boc), TR = 1,166 min

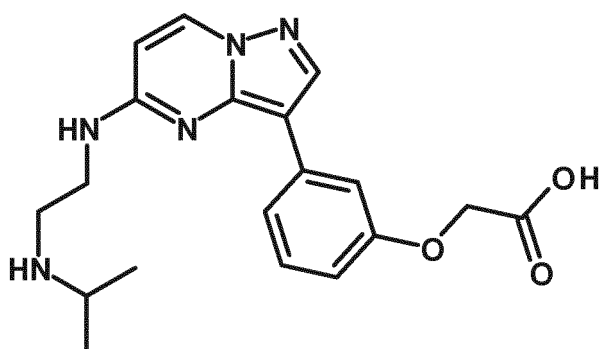
20 Preparación del intermedio 54



El intermedio 53 (1,317 g, 2,43 mmol) se disolvió en HCl 4N en 1,4-dioxano (7,29 ml) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla de reacción se concentró y se añadió dietil éter. El precipitado se filtró y se secó bajo presión reducida. Se obtuvo el ácido carboxílico.

5 Procedimiento de CLEM 1: $MH^+ = 328$ (ácido carboxílico)

Preparación del intermedio 55

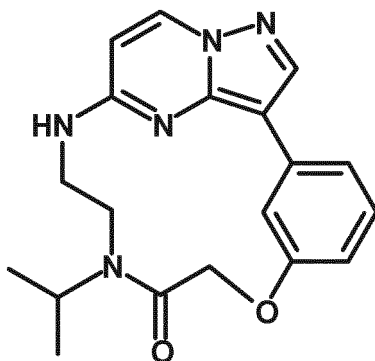


10 Se añadió acetona (260 μ l, 3,52 mmol) a una solución de intermedio 54 (1,00, 2,93 mmol) y trietilamina (812 μ l, 5,86 mmol) en 1,2-dicloroetano:metanol (1:1, 8,79 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. Se añadió borohidruro de sodio (812 mg, 5,86 mmol) en varias porciones y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. Se añadió agua y el compuesto se extrajo con diclorometano. La fase orgánica se secó, se filtró y el disolvente se eliminó bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice usando heptano y acetato de etilo como eluyentes (elución con gradiente desde 20 % a 100 % de acetato de etilo). Las fracciones de producto se recogieron y se evaporó el disolvente.

15 Rendimiento: 127 mg de intermedio 55 (11 %)

Procedimiento de CLEM 1: $MH^+ = 370$, TR = 0,402 min

Preparación de ejemplo 31,



20 Una suspensión de intermedio 55 (127 mg, 0,34 mmol) en N,N-dimetilformamida (12 ml) se añadió gota a gota a una solución de hexafluorofosfato de O-(benzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio (HBTU) (390 mg, 1,02 mmol) y N,N-diisopropiletilamina (347 μ l, 2,04 mmol) en N,N-dimetilformamida (24 ml). La mezcla de reacción se agitó a

temperatura ambiente durante 1 hora. El disolvente se eliminó bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice usando heptano y acetato de etilo como eluyentes (elución con gradiente desde 0 % a 50 % de acetato de etilo). Las fracciones de producto se recogieron y se evaporó el disolvente.

5 Rendimiento: 31 mg de ejemplo 31 (26 %)

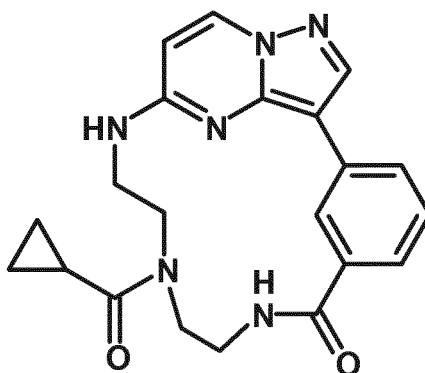
Procedimiento de CLEM 2: MH^+ = 353, TR = 2,507 min

Ejemplo 32

Preparación de ejemplo 32,

El Ejemplo 32 se prepara siguiendo el siguiente esquema general 1.

10 Se preparó 8,11,14,18,19,22-hexaazatetraciclo[13,5,2,1^{2,6}.0^{18,21}]tricoso-1(21),2,4,6(23),15(22),16,19-heptaen-7-ona de acuerdo con procedimientos de síntesis similares como se describe para obtener el intermedio 7 usando N-[2-(2-aminoetil(terc-butoxicarbonil)amino)etil]carbamato de terc-butilo para el acoplamiento a la estructura principal y ácido 3-boronobenzoico para el acoplamiento de Suzuki. El cierre del anillo se efectuó después de desprotección Boc usando condiciones HBTU.



15 Se agitaron 8,11,14,18,19,22-hexaazatetraciclo[13,5,2,1^{2,6}.0^{18,21}]tricoso-1(21),2,4,6(23),15(22),16,19-heptaen-7-ona (120 mg, 0,372 mmol) y trietilamina (63 μ l, 0,45 mmol) en tetrahidrofurano seco (1,12 ml) durante 5 minutos. Se añadió cloruro de ciclopropanocarbonilo (40 μ l, 0,41 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. El disolvente se eliminó bajo presión reducida y se añadió metanol. El precipitado se filtró, se lavó con dietil éter y se secó bajo presión reducida.

20

Rendimiento: 102 mg de ejemplo 32 (70 %)

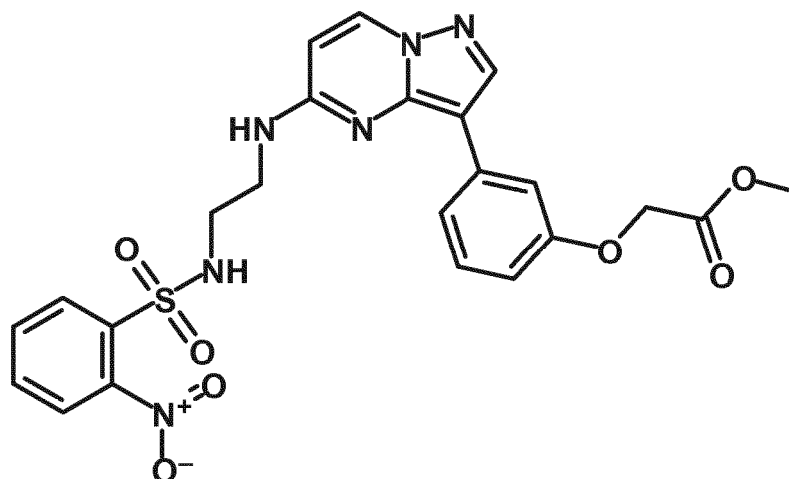
Procedimiento de CLEM 2: MH^+ = 391, TR = 2,410 min

Ejemplo 33

Preparación de ejemplo 33,

25 El Ejemplo 33 se prepara siguiendo el siguiente esquema general 2.

Preparación del intermedio 56

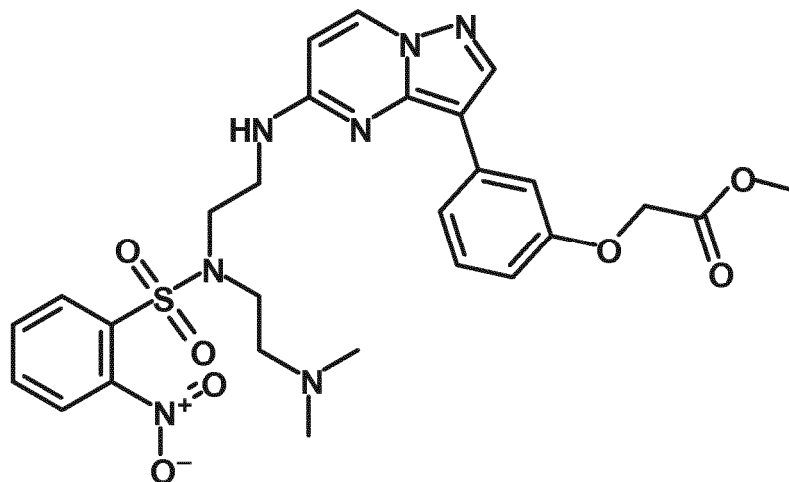


5 Se añadió cloruro de 2-nitrobenzenosulfonilo (1,124 g, 5,073 mmol) en varias porciones a 0 °C y bajo atmósfera de nitrógeno a una solución de intermedio 54 (1,277 g, 3,382 mmol) y trietilamina (1,646 ml, 11,84 mmol) en diclorometano (10,15 ml). La mezcla de reacción se agitó durante 1 hora dejando que la misma llegara hasta temperatura ambiente. Se añadió acetato de etilo y la fase orgánica se lavó con agua y salmuera. La fase orgánica se secó, se filtró y el disolvente se eliminó bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice usando diclorometano y metanol como eluyentes (elución con gradiente desde 0 % a 20 % de metanol). Las fracciones de producto se recogieron y se evaporó el disolvente.

Rendimiento: 1,568 g de intermedio 56 (88 %)

10 Procedimiento de CLEM 1: MH^+ = 527, TR = 0,837 min

Preparación del intermedio 57



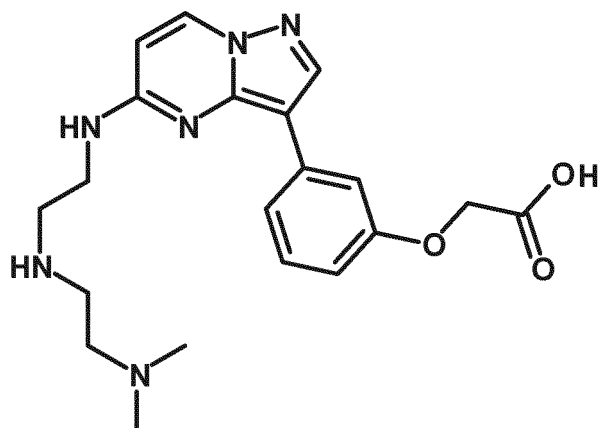
15 A una solución de intermedio 56 (1,468 g, 2,788 mmol), 2-dimetilaminoetanol (838 μ l, 8,364 mmol) y trifetilfosfina (1,828 g, 6,97 mmol) en tetrahidrofurano (8,36 ml) y N,N-dimetilformamida (3 ml) se añadió azodicarboxilato de diisopropilo (1,382 ml, 6,97 mmol). La mezcla se agitó a 70 °C durante 90 minutos. Se añadieron más 2-dimetilaminoetanol (83,8 μ l, 0,836 mmol), azodicarboxilato de diisopropilo (138,2 μ l, 0,697 mmol) y trifetilfosfina (182,8 mg, 0,697 mmol) y la mezcla se agitó a 70 °C durante 30 minutos. La mezcla de reacción se enfrió y el disolvente se eliminó bajo presión reducida. Se añadió acetato de etilo y la fase orgánica se lavó con agua, se secó, se filtró y el disolvente se eliminó bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice usando diclorometano y metanol como eluyentes (elución con gradiente desde 0 % a 20 % de metanol). Las fracciones de producto se recogieron y se evaporó el disolvente. El producto se lavó con dietil éter.

20

Rendimiento: 1,078 g de intermedio 57 (65 %)

Procedimiento de CLEM 1: MH^+ = 598, TR = 0,283 min

Preparación del intermedio 58

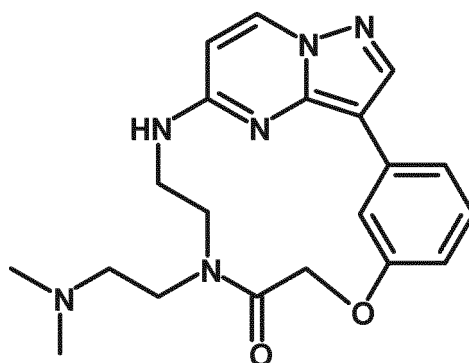


5 A una solución de intermedio 57 (1,028 g, 1,72 mmol) en N,N-dimetilformamida (5,16 ml) se añadieron carbonato de cesio (1,121 g, 3,44 mmol) y tiofenol (211 μ l, 2,064 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. Se añadieron hidróxido de sodio (206 mg, 5,16 mmol) y agua (0,86 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 17 horas. El disolvente se eliminó bajo presión reducida. El producto se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice usando diclorometano y metanol como eluyentes. Las fracciones de producto se recogieron y el disolvente se eliminó bajo presión reducida. El residuo se purificó por HPLC de fase inversa (procedimiento HPLC A). Las fracciones de producto se recogieron y el disolvente se eliminó bajo presión reducida.

10 Rendimiento: 632 mg de intermedio 58 (92 %)

Procedimiento de CLEM 2: MH^+ = 399, TR = 1,410 min

Preparación de ejemplo 33,



15 Una solución de intermedio 58 (583 mg, 1,461 mmol) en N,N-dimetilformamida (44 ml) se añadió gota a gota a una solución de hexafluorofosfato de O-(benzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio (HBTU) (1,66 g, 4,38 mmol) y N,N-diisopropiletilamina (1,491 ml, 8,77 mmol) en N,N-dimetilformamida (102 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. El disolvente se eliminó bajo presión reducida y se añadió metanol. El precipitado se filtró y se secó bajo presión reducida. El residuo se purificó por HPLC de fase inversa (procedimiento HPLC A). Las fracciones de producto se recogieron y el disolvente se eliminó bajo presión reducida. El producto (120 mg, 0,315 mmol) se recogió en diclorometano/metanol (4:1, 50 ml) y se añadió HCl 4N en 1,4-dioxano (90 μ l, 0,35 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. El disolvente se eliminó bajo presión reducida y el compuesto se trituró con dietil éter, se filtró y se secó bajo presión reducida.

Rendimiento: 122 mg de ejemplo 33 (77 %)

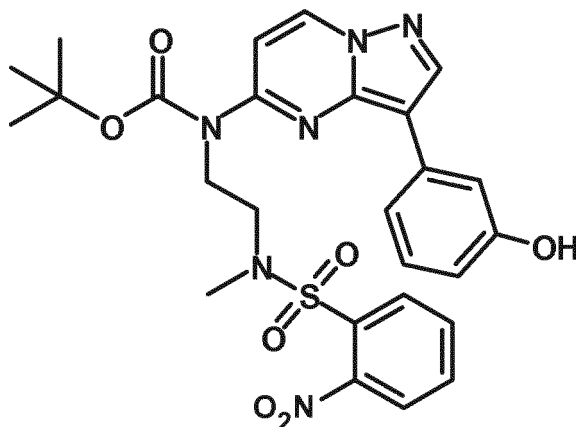
Procedimiento de CLEM 2: MH^+ = 381, TR = 1,603 min

25 Ejemplo 34

Preparación de ejemplo 34,

El Ejemplo 34 se prepara siguiendo el siguiente esquema general 4.

Preparación del intermedio 59

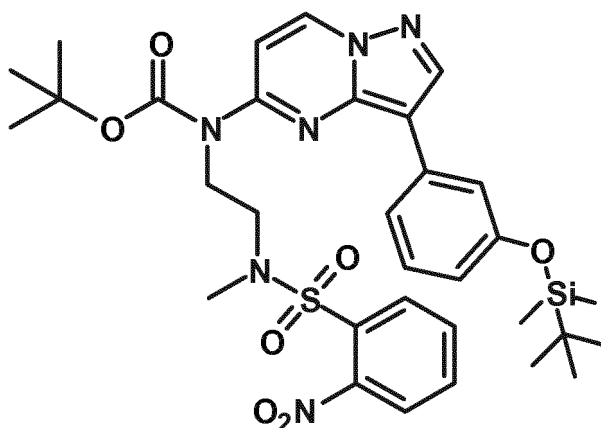


5 Se desgasificó una mezcla de 1,4-dioxano y agua (3:1, 20 ml) burbujeando nitrógeno gas a través de la mezcla. Se añadieron el intermedio 21 (1,38 g, 2,48 mmol), ácido (3-hidroxifenil)borónico (440 mg, 3,22 mmol), tetraquis(trifenilfosfina)paladio(0) (58 mg, 0,05 mmol), 2-diciclohexilfosfino-2',4',6'-trisisopropilbifenilo (Xphos) (95 mg, 0,20 mmol) y fosfato de potasio tribásico (2,63 g, 5 eq.) y la mezcla se agitó bajo nitrógeno gas a 80 °C durante una noche. La mezcla de reacción se enfrió, se diluyó con acetato de etilo y la fase orgánica se lavó con agua y salmuera. La fase orgánica se secó, se filtró y el disolvente se eliminó bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice usando heptano y acetato de etilo como eluyentes. Las fracciones de producto se recogieron y se evaporó el disolvente.

Rendimiento: 1,21 g de intermedio 59 (86 %)

Procedimiento de CLEM 1: MH^+ = 569, TR = 1,046 min

Preparación del intermedio 60

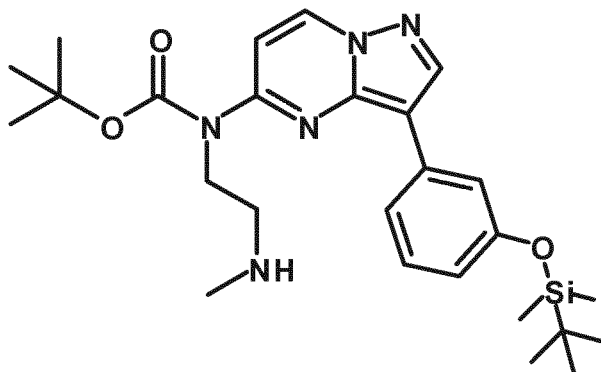


15 Se añadió cloruro de terc-butildimetilsililo (390 mg, 2,56 mmol) a una suspensión de intermedio 59 (1,21 g, 2,13 mmol) y trietilamina (442 μ l, 3,19 mmol) en N,N-dimetilformamida (20 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 48 horas. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo y se lavó con agua y salmuera (3x). La fase orgánica se secó, se filtró y el disolvente se eliminó bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida usando heptano y acetato de etilo como eluyentes. Las fracciones de producto se recogieron y se evaporó el disolvente.

Rendimiento: 1,10 g de intermedio 60 (76 %)

Procedimiento de CLEM 1: MH^+ = 583 (-Boc), TR = 1,527 min

Preparación del intermedio 61

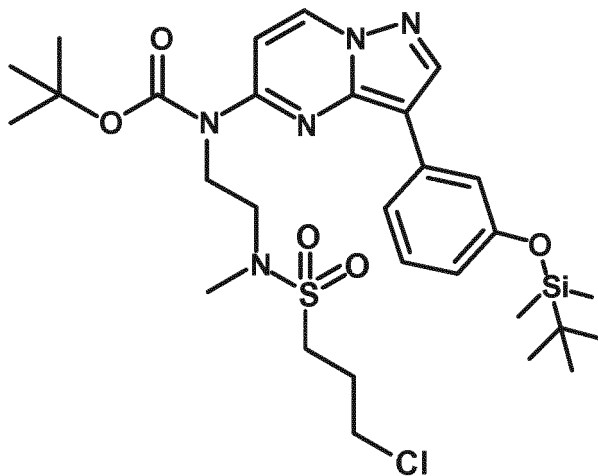


5 Se suspendieron carbonato de cesio (1,049 g, 3,22 mmol) y tiofenol (200 μ l, 1,93 mmol) en N,N-dimetilformamida (2,42 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 15 minutos. Una solución de intermedio 60 (1,10 g, 1,61 mmol) en N,N-dimetilformamida (2,42 ml) se añadió y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. Se añadió acetato de etilo y la fase orgánica se lavó con solución acuosa 1M de hidróxido de sodio, se secó, se filtró y el disolvente se eliminó bajo presión reducida. El producto se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice usando diclorometano y metanol como eluyentes. Las fracciones de producto se recogieron y el disolvente se eliminó bajo presión reducida.

Rendimiento: 310 mg de intermedio 61 (39 %)

10 Procedimiento de CLEM 1: MH^+ = 498, TR = 1,038 min

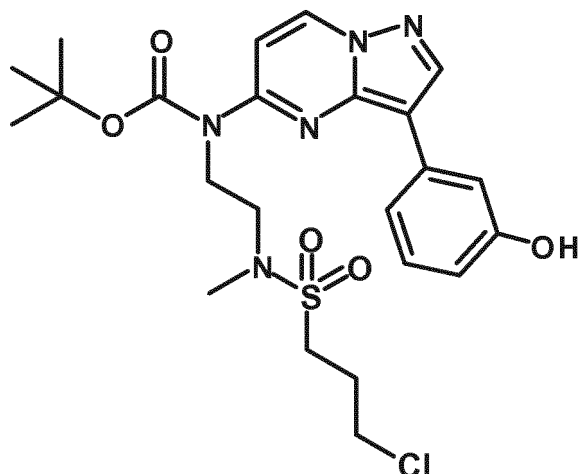
Preparación del intermedio 62



15 Se añadió cloruro de 3-cloropropano-1-sulfonilo (80 μ l, 0,68 mmol) a una solución de intermedio 61 (310 mg, 0,62 mmol) y trietilamina (112 μ l, 0,81 mmol) en diclorometano (2 ml) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. Se añadió agua y el producto se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó, se filtró y el disolvente se eliminó bajo presión reducida. El residuo se usó en la etapa siguiente sin purificación posterior.

Procedimiento de CLEM 1: MH^+ = 639, TR = 1,523 min

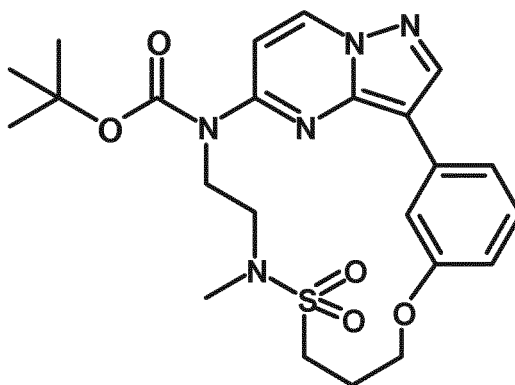
Preparación del intermedio 63



- 5 Se añadió fluoruro de tetrabutil amonio (solución 1M en tetrahidrofurano, 1 ml, 0,93 mmol) a una solución de intermedio 62 (396 mg, 0,62 mmol) en tetrahidrofurano (1,86 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. El disolvente se eliminó bajo presión reducida. El residuo se diluyó con acetato de etilo y se lavó con agua (3x) y salmuera. La fase orgánica se secó, se filtró y el disolvente se eliminó bajo presión reducida. El residuo se usó en la etapa siguiente sin purificación posterior.

Procedimiento de CLEM 1: MH^+ = 525, TR = 1,022 min

Preparación del intermedio 64

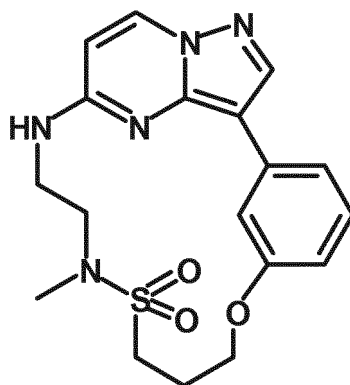


- 10 Una solución de intermedio 63 (325 mg, 0,62 mmol) en N,N-dimetilformamida (40 ml) se añadió gota a gota a una suspensión de carbonato de cesio (1,01 g, 3,10 mmol) en N,N-dimetilformamida (20 ml) a 90 °C durante un período de 1 hora. Los sólidos se filtraron y el filtrado se evaporó bajo presión reducida. El residuo se diluyó con acetato de etilo y se lavó con agua y salmuera (2x). La fase orgánica se secó, se filtró y el disolvente se eliminó bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida usando heptano y acetato de etilo como eluyentes. Las fracciones de producto se recogieron y el disolvente se eliminó bajo presión reducida.
- 15

Rendimiento: 122 mg de intermedio 64 (40 % en 3 etapas)

Procedimiento de CLEM 1: MH^+ = 488, TR = 1,061 min

Preparación de ejemplo 34,



El intermedio 64 (120 mg, 0,25 mmol) se disolvió en 2N HCl en metanol (10 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche. El disolvente se eliminó bajo presión reducida. El residuo se suspendió en diclorometano y se añadió amoníaco 7N en metanol (0,5 ml). El disolvente se eliminó bajo presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida usando diclorometano y metanol como eluyentes. Las fracciones de producto se recogieron y el disolvente se eliminó bajo presión reducida. El residuo se trituró con dietil éter y el producto se secó bajo presión reducida.

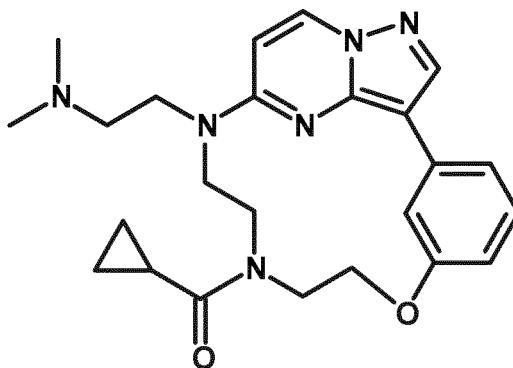
Rendimiento: 74 mg de ejemplo 34 (76 %)

Procedimiento de CLEM 1: MH^+ = 388, TR = 2,887 min

10 Ejemplo 35

Preparación de ejemplo 35,

El Ejemplo 35 se prepara siguiendo el siguiente esquema general 1.



Se preparó dimetil(2-{7-oxa-10,13,17,18,21-pentaazatetraciclo[12.5.2.1^{2,6}.0^{17,20}]}docosa-1(20),2,4,6(22),14(21),15,18-heptaen-13-il}etil)amina de acuerdo con procedimientos de síntesis similares como se describe para obtener el intermedio 7 usando N-[2-(terc-butil(dimetil)silil)oxietil]-N-[2-(2-dimetilaminoetilamino)etil]carbamato de terc-butilo para el acoplamiento a la estructura principal y ácido (3-hidroxifenil)borónico para el acoplamiento de Suzuki. El cierre del anillo se efectuó después de desprotección con TBDMS usando condiciones de Mitsunobu. La dimetil(2-{7-oxa-10,13,17,18,21-pentaazatetraciclo[12.5.2.1^{2,6}.0^{17,20}]}docosa-1(20),2,4,6(22),14(21),15,18-heptaen-13-il}etil)amina sin proteger se obtuvo después de desprotección Boc en condiciones ácidas.

Se disolvieron dimetil(2-{7-oxa-10,13,17,18,21-pentaazatetraciclo[12.5.2.1^{2,6}.0^{17,20}]}docosa-1(20),2,4,6(22),14(21),15,18-heptaen-13-il}etil)amina (197 mg, 0,49 mmol) y trietilamina (340 μ l, 2,45 mmol) en diclorometano (2 ml) y se enfrió hasta 0 °C. Se añadió cloruro de ciclopropanocarbonilo (50 μ l, 0,59 mmol) a 0 °C y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Se añadió acetato de etilo y la fase orgánica se lavó con agua y salmuera. La fase orgánica se secó, se filtró y el disolvente se eliminó bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida usando diclorometano y metanol como eluyentes. Las fracciones de producto se recogieron y el disolvente se eliminó bajo presión reducida. El residuo se trituró con dietil éter y el producto se secó bajo presión reducida.

30 Rendimiento: 70 mg de ejemplo 35 (33 %)

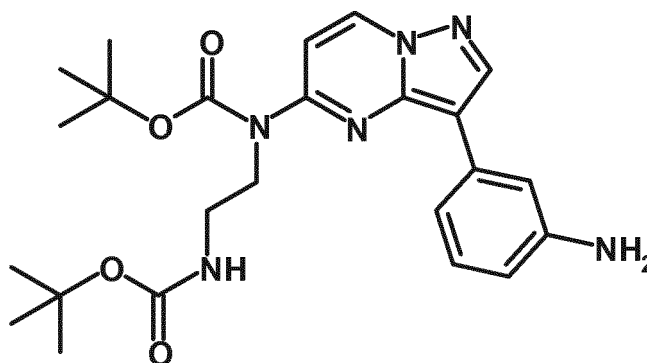
Procedimiento de CLEM 2: $MH^+ = 435$, $TR = 2,265$ min

Ejemplo 36

Preparación de ejemplo 36,

El Ejemplo 36 se prepara siguiendo el siguiente esquema general 2.

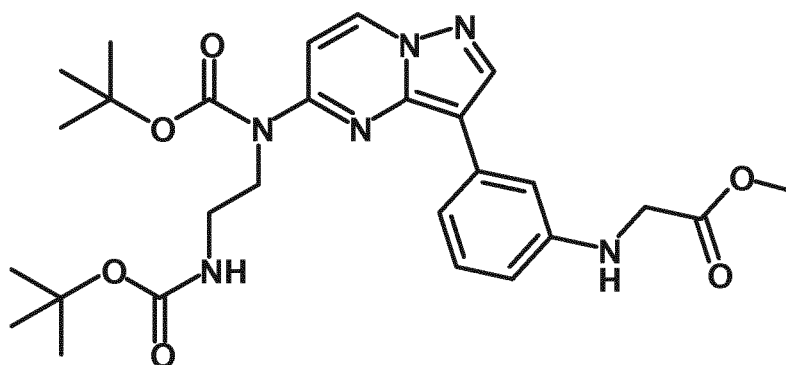
5 Preparación del intermedio 65



10 Se desgasificó una mezcla de 1,4-dioxano y agua (3:1, 30 ml) burbujeando nitrógeno gas a través de la mezcla. Se añadieron el intermedio 6 (2,277 g, 4,99 mmol), ácido (3-hidroxifenil)borónico (1,05 g, 6,487 mmol), tetraquis(trifenilfosfina)paladio(0) (116 mg, 0,10 mmol), 2-diciclohexilfosfino-2',4',6'-trisisopropilbifenilo (Xphos) (191 mg, 0,40 mmol) y fosfato de potasio tribásico (5,296 g, 5 eq.) y la mezcla se agitó bajo nitrógeno gas a 80 °C durante 2 horas. La mezcla de reacción se enfrió, se diluyó con acetato de etilo y la fase orgánica se lavó con agua. La fase orgánica se secó, se filtró y el disolvente se eliminó bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice usando heptano y acetato de etilo como eluyentes (elución con gradiente desde 20 % a 100 % de acetato de etilo). Las fracciones de producto se recogieron y se evaporó el disolvente.

15 Procedimiento de CLEM 1: $MH^+ = 469$, $TR = 0,945$ min

Preparación del intermedio 66

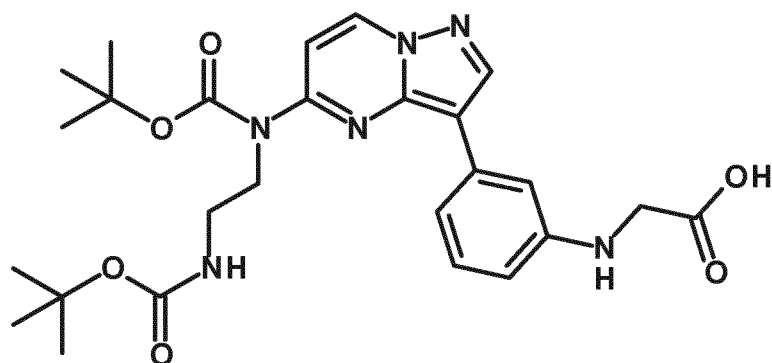


20 Se disolvieron el intermedio 65 (1,209 g, 2,58 mmol), 2-bromoacetato de metilo (240 mg, 2,58 mmol) y carbonato de potasio (535 mg, 3,87 mmol) N,N-dimetilformamida (7,74 ml). La mezcla de reacción se agitó a 60 °C durante 2,5 horas. La mezcla de reacción se enfrió y se diluyó con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con agua, se secó, se filtró y el disolvente se eliminó bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice usando heptano y acetato de etilo como eluyentes (elución con gradiente desde 0 % a 50 % de acetato de etilo). Las fracciones de producto se recogieron y se evaporó el disolvente.

Rendimiento: 1,281 g de intermedio 66 (92 %)

25 Procedimiento de CLEM 1: $MH^+ = 541$, $TR = 1,122$ min

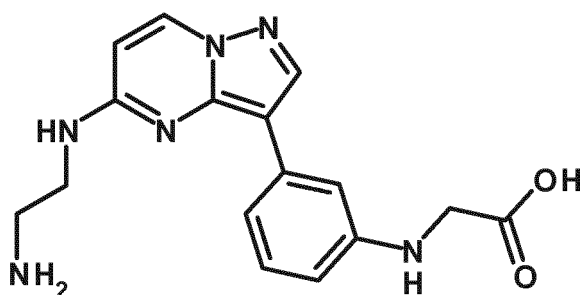
Preparación del intermedio 67



5 Se agitaron a temperatura ambiente durante 3 horas el intermedio 66 (1,278 g, 2,364 mmol) e hidróxido de litio monohidratado (110 mg, 2,60 mmol) en una mezcla de tetrahidrofurano/metanol/agua (2:2:1, 14,2 ml). El disolvente se eliminó bajo presión reducida. Se añadió tolueno y se evaporó dos veces. El residuo se usó en la etapa siguiente sin purificación posterior.

Procedimiento de CLEM 1: MH^+ = 527, TR = 0,983 min

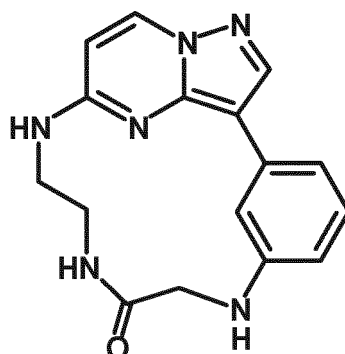
Preparación del intermedio 68



10 El intermedio 67 (771 mg, 2,364 mmol) se disolvió en HCl 4N en 1,4-dioxano (7,09 ml) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 5 horas. El disolvente se eliminó bajo presión reducida. Se añadió tolueno y se evaporó dos veces. El residuo se usó en la etapa siguiente sin purificación posterior.

Procedimiento de CLEM 1: MH^+ = 327, TR = 0,275 min

Preparación de ejemplo 36,



15 Se añadió una solución de intermedio 68 (773 mg, 2,37 mmol) en N,N-dimetilformamida (71 ml) gota a gota a una solución de hexafluorofosfato de O-(benzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio (HBTU) (2,70 g, 7,11 mmol) y N,N-diisopropiletilamina (12,092 ml, 71,10 mmol) en N,N-dimetilformamida (166 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. Se añadió una solución acuosa al 25 % de amoníaco (2,5 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. El disolvente se eliminó bajo presión reducida. El residuo se purificó por HPLC de fase inversa (procedimiento HPLC A). Las fracciones de producto se recogieron y se evaporó el disolvente.

20

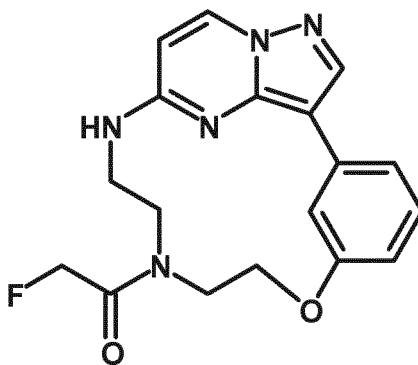
Rendimiento: 31 mg de ejemplo 36 (26 %)

Procedimiento de CLEM 2: MH^+ = 309, TR = 1,757 min

Ejemplo 37

El Ejemplo 37 se prepara siguiendo el siguiente esquema general 1.

5 Preparación de ejemplo 37,



10 Se disolvieron clorhidrato de 7-oxa-10,13,17,18,21-pentaazatetracyclo[12.5.2.1^{2,6}.0^{17,20}]docosa-1(20),2,4,6(22),14(21),-15,18-heptaeno (150 mg, 0,452 mmol) y trietilamina (189 μ l, 1,36 mmol) en tetrahidrofurano seco (1,36 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 5 minutos. Se añadió cloruro de 2-fluoroacetilo (40 μ l, 0,50 mmol) se añadió y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1,5 horas. Se añadieron más cloruro de 2-fluoroacetilo (7 μ l, 0,09 mmol) y trietilamina (32 μ l, 0,23 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 15 horas. El disolvente se eliminó bajo presión reducida y se añadió metanol. El precipitado se filtró, se lavó con dietil éter y se secó bajo presión reducida. El residuo se purificó por HPLC de fase inversa (procedimiento HPLC A). Las fracciones de producto se recogieron y se evaporó el disolvente.

15 Rendimiento: 83 mg de ejemplo 37 (52 %)

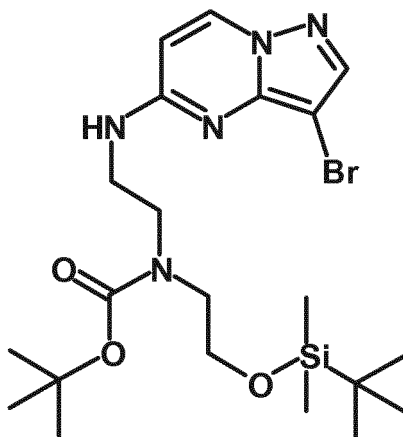
Procedimiento de CLEM 2: MH^+ = 356, TR = 2,790 min

Ejemplo 38

Preparación de ejemplo 38,

El Ejemplo 38 se prepara siguiendo el siguiente esquema general 1.

20 Preparación del intermedio 69



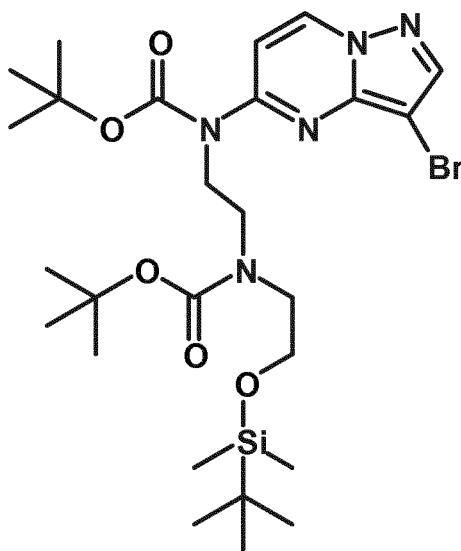
25 Una mezcla de 3-bromo-5-cloro-pirazolo[1,5-a]pirimidina (1,5 g, 6,45 mmol), intermedio 4 (2,26 g, 7,10 mmol) y N,N-diisopropiletilamina (3,29 ml, 19,35 mmol) en acetonitrilo (19,3 ml) se llevó a reflujo durante una noche. La mezcla de reacción se enfrió y el disolvente se eliminó bajo presión reducida. El residuo se disolvió en acetato de etilo y se lavó con agua y salmuera. La fase orgánica se secó, se filtró y el disolvente se eliminó bajo presión reducida. El residuo

se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice usando heptano y acetato de etilo como eluyentes (elución con gradiente desde 10 % a 55 % de acetato de etilo). Las fracciones de producto se recogieron y se evaporó el disolvente.

Rendimiento: 2,7 g de intermedio 69 (81 %)

5 Procedimiento de CLEM 1: MH^+ = 415 (-Boc), TR = 1,395 min

Preparación del intermedio 70

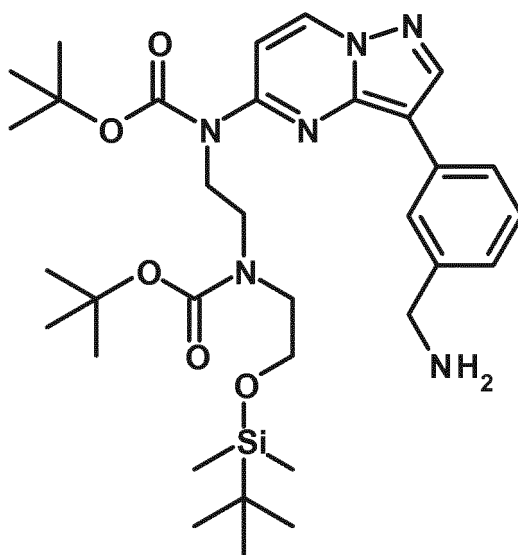


10 El intermedio 69 (2,7 g, 5,25 mmol), anhídrido de terc-butoxicarbonilo (1,26 g, 5,78 mmol) y trietilamina (885 μ l, 6,3 mmol) se disolvieron en tetrahidrofurano (15,75 ml). La mezcla de reacción se agitó a 70 °C durante 3 horas. Se añadió una cantidad adicional de anhídrido de terc-butoxicarbonilo (115 mg, 0,53 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a 70 °C durante 1 hora. El disolvente se eliminó bajo presión reducida. El residuo se disolvió en acetato de etilo y se lavó con agua y salmuera. La fase orgánica se secó, se filtró y el disolvente se eliminó bajo presión reducida. El intermedio 3 se usó en la etapa siguiente sin purificación posterior. El residuo se purificó por cromatografía en
15 columna ultrarrápida sobre gel de sílice usando heptano y acetato de etilo como eluyentes (elución con gradiente desde 0 % a 25 % de acetato de etilo). Las fracciones de producto se recogieron y se evaporó el disolvente.

Rendimiento: 3,2 g de intermedio 70 (99 %)

Procedimiento de CLEM 1: MH^+ = 515 (-Boc), TR = 1,625 min

Preparación del intermedio 71

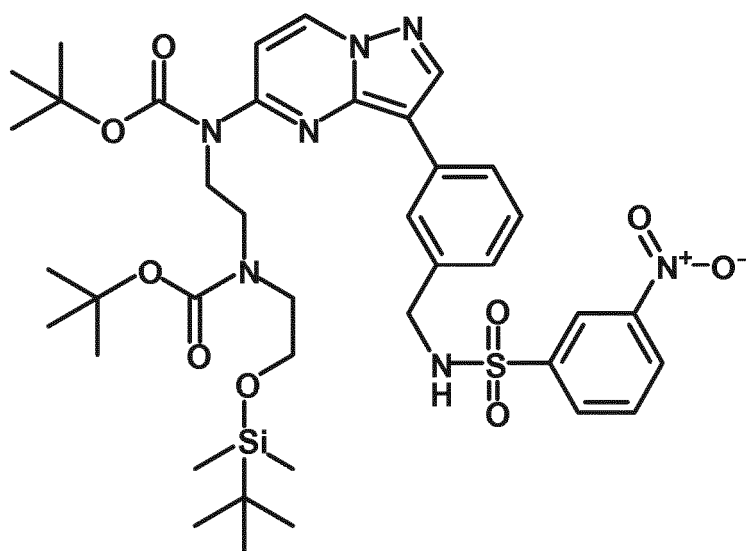


Se desgasificó una mezcla de 1,4-dioxano y agua (3:1, 30 ml) burbujeando nitrógeno gas a través de la mezcla. Se añadieron el intermedio 70 (3,10 g, 5,04 mmol), clorhidrato del ácido [3-(aminometil)fenil]borónico (1,42 g, 7,56 mmol), tetraquis(trifenilfosfina)paladio(0) (232 mg, 0,20 mmol), 2-diciclohexilfosfino-2',4',6'-triisopropilbifenilo (Xphos) (191 mg, 0,40 mmol) y fosfato de potasio tribásico (5,34 g, 5 eq.) y la mezcla se agitó bajo nitrógeno gas a 85 °C durante 7 horas. La mezcla de reacción se enfrió, se diluyó con acetato de etilo y la fase orgánica se lavó con agua y salmuera. La fase orgánica se secó, se filtró y el disolvente se eliminó bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice usando diclorometano y metanol como eluyentes. Las fracciones de producto se recogieron y se evaporó el disolvente.

5 Rendimiento: 2,53 g de intermedio 71 (78 %)

Procedimiento de CLEM 1: MH^+ = 641, TR = 0,928 min

Preparación del intermedio 72



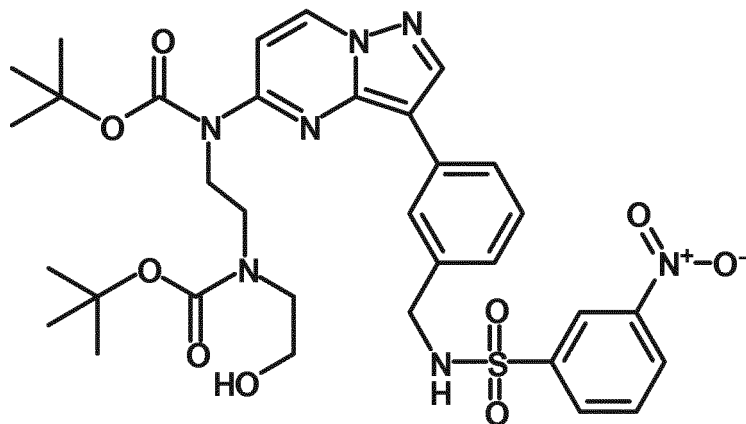
15 Se añadió cloruro de 3-nitrobenzenosulfonilo (140 mg, 0,64) mmol en varias porciones a 0 °C y bajo atmósfera de nitrógeno a una solución de intermedio 71 (370 g, 0,58 mmol) y trietilamina (242 μ l, 1,74 mmol) en diclorometano anhidro (1,74 ml). La mezcla de reacción se agitó durante 2 horas dejando que la misma llegara hasta temperatura ambiente. La mezcla de reacción se diluyó con diclorometano y se lavó con una solución acuosa 1N de bicarbonato de sodio. La fase orgánica se secó, se filtró y el disolvente se eliminó bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice usando diclorometano y metanol como eluyentes. Las fracciones de producto se recogieron y se evaporó el disolvente.

20

Rendimiento: 380 mg de intermedio 72 (79 %)

Procedimiento de CLEM 1: MH^+ = 726 (MW-Boc), TR = 1,549 min

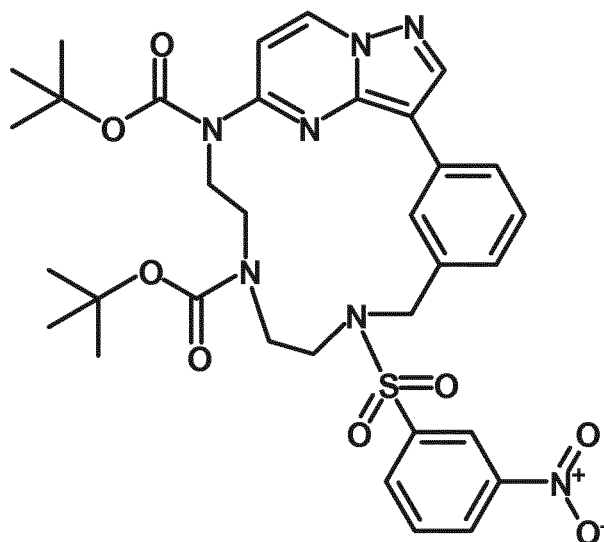
Preparación del intermedio 73



- 5 El intermedio 72 (380 mg, 0,46 mmol) se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas en fluoruro de tetrabutil amonio (solución 1M en tetrahidrofurano, 1,38 ml). El disolvente se eliminó bajo presión reducida. El residuo se diluyó con acetato de etilo y se lavó con agua y salmuera. La fase orgánica se secó, se filtró y el disolvente se eliminó bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice usando diclorometano y metanol como eluyentes. Las fracciones de producto se recogieron y se evaporó el disolvente.
- 10

Procedimiento de CLEM 1: MH^+ = 612 (MW-Boc), TR = 1,121 min

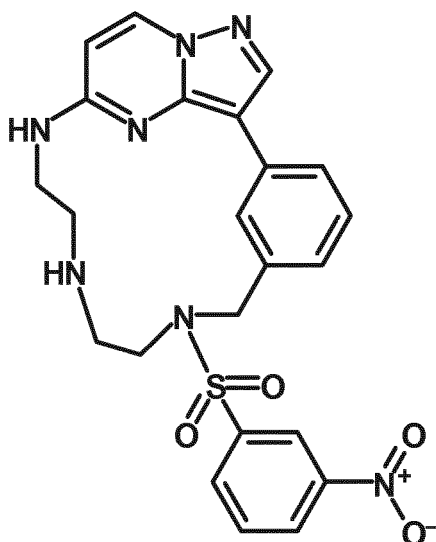
Preparación del intermedio 74



- 15 Se añadieron simultáneamente una solución de intermedio 73 (200 mg, 0,28 mmol) en 2-metiltetrahidrofurano (5,7 ml) y una solución de azodicarboxilato de diisopropilo (0,17 g, 0,84 mmol) en tolueno (16 ml) a una solución de trifetilfosfina (220 mg, 0,84 mmol) en tolueno (21 ml) a 90 °C. La mezcla se agitó a 90 °C durante 30 minutos. La mezcla de reacción se enfrió y el disolvente se eliminó bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice usando diclorometano y metanol como eluyentes (elución con gradiente desde 0 % a 2 % de metanol). Las fracciones de producto se recogieron y se evaporó el disolvente.

- 20 Procedimiento de CLEM 1: MH^+ = 694, TR = 1,374 min

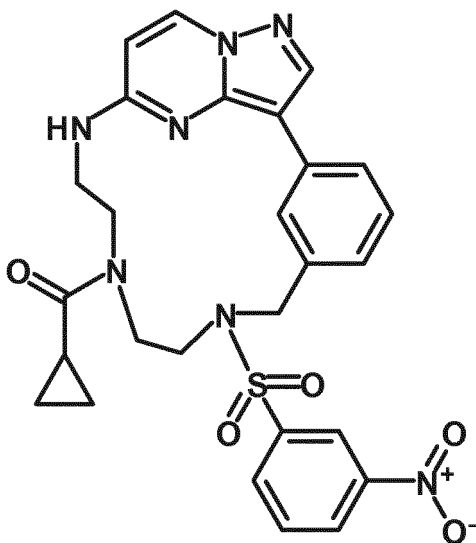
Preparación del intermedio 75



A una solución de intermedio 74 (340 mg, 0,49 mmol) en 1,4-dioxano (1,47 ml) se añadió HCl 4N en 1,4-dioxano (3 ml) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. El disolvente se eliminó bajo presión reducida y el residuo se usó en la etapa siguiente sin purificación posterior.

5 Rendimiento: 206 mg de intermedio 75 (80 %)

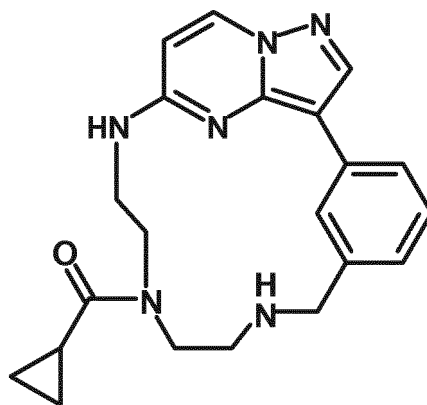
Preparación del intermedio 76



10 Se añadió gota a gota bajo atmósfera de nitrógeno a 0 °C cloruro de ciclopropanocarbonilo (40 µl, 0,47 mmol) a una solución de intermedio 75 (206 mg, 0,39 mmol) y trietilamina (271 µl, 1,95 mmol) en diclorometano anhidro (1,17 ml). La mezcla se agitó durante 1 hora dejando que la misma llegara hasta temperatura ambiente. El disolvente se eliminó bajo presión reducida y se añadió diclorometano. La fase orgánica se lavó con agua, se secó, se filtró y el disolvente se eliminó bajo presión reducida. El residuo se usó en la etapa siguiente sin purificación posterior.

Rendimiento: 220 mg de ejemplo 76 (100 %)

Preparación de ejemplo 38,



5 Se suspendieron tiofenol (50 μ l, 0,47 mmol) y carbonato de cesio (508 mg, 1,56 mmol) en N,N-dimetilformamida (1 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 15 minutos. Se añadió una solución de intermedio 76 (220 mg, 0,39 mmol) en N,N-dimetilformamida (2 ml) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. Se añadió acetato de etilo y la fase orgánica se lavó con agua y una solución acuosa 1N de hidróxido de sodio, se secó, se filtró y el disolvente se eliminó bajo presión reducida. El producto se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice usando diclorometano y metanol como eluyentes (elución con gradiente desde 0 % a 3 % de metanol). Las fracciones de producto se recogieron y el disolvente se eliminó bajo presión reducida. El producto se recogió en diclorometano/metanol (4:1, 10 ml) y se añadió HCl 4N en 1,4-dioxano (20 μ l, 0,08 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. El disolvente se eliminó bajo presión reducida y el compuesto se trituró con dietil éter, se filtró y se secó bajo presión reducida.

Rendimiento: 18 mg de ejemplo 38 como sal HCl (11 %)

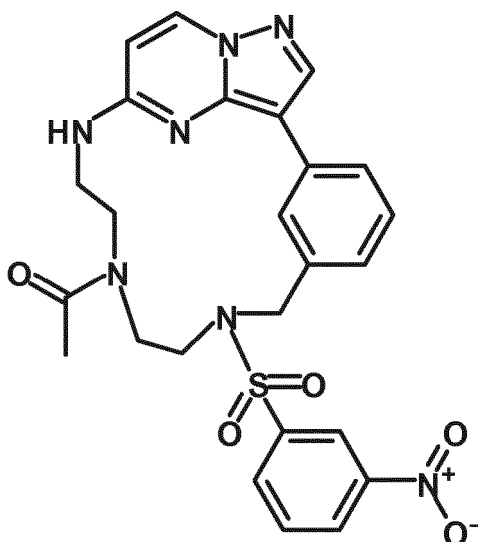
Procedimiento de CLEM 2: MH^+ = 377, TR = 1,685 min

Ejemplo 39

15 Preparación de ejemplo 39,

El Ejemplo 39 se prepara siguiendo el siguiente esquema general 1.

Preparación del intermedio 77

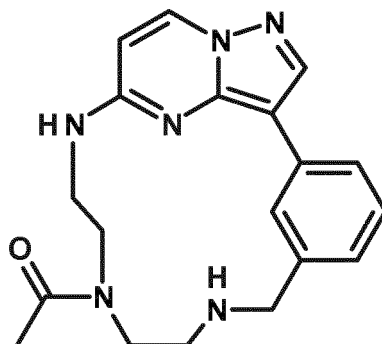


20 Se añadió cloruro de acetilo (30 μ l, 0,46 mmol) añadió gota a gota bajo atmósfera de nitrógeno a 0 °C a una solución de intermedio 75 (200 mg, 0,38 mmol) y trietilamina (264 μ l, 1,90 mmol) en diclorometano anhidro (2 ml). La mezcla se agitó durante 1 hora dejando que la misma llegara hasta temperatura ambiente. El disolvente se eliminó bajo presión reducida y el residuo se usó en la etapa siguiente sin purificación posterior.

Rendimiento: 205 mg de intermedio 77 (100 %)

Procedimiento de CLEM 1: $MH^+ = 536$, $TR = 0,976$ min

Preparación de ejemplo 39



- 5 Se suspendieron tiofenol (50 μ l, 0,47 mmol) y carbonato de cesio (495 mg, 1,52 mmol) en N,N-dimetilformamida (2 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 10 minutos. Se añadió el intermedio 77 (205 mg, 0,38 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. Se añadió diclorometano y la fase orgánica se lavó con agua y una solución acuosa 1N de hidróxido de sodio, se secó, se filtró y el disolvente se eliminó bajo presión reducida. El producto se trituró con diclorometano, se filtró y se secó bajo presión reducida. El producto se recogió en diclorometano/metanol (4:1, 25 ml) y se añadió HCl 4N en 1,4-dioxano (1 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla de reacción se concentró y el precipitado se filtró y se lavó con dietil éter. El producto se secó bajo presión reducida.

Rendimiento: 42 mg de ejemplo 39 como sal HCl (29 %)

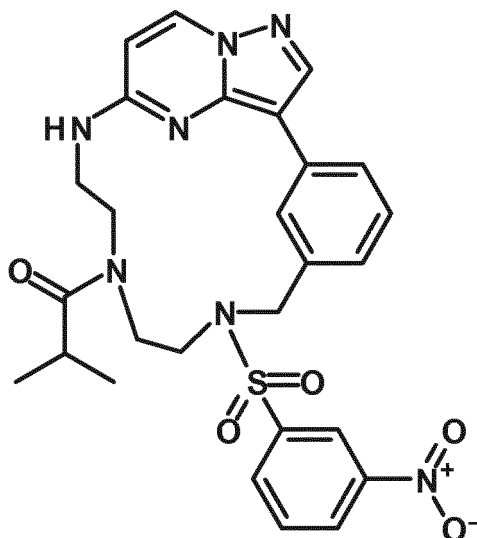
Procedimiento de CLEM 2: $MH^+ = 351$, $TR = 1,073$ min

Ejemplo 40

- 15 Preparación de ejemplo 40,

El Ejemplo 40 se prepara siguiendo el siguiente esquema general 1.

Preparación del intermedio 78

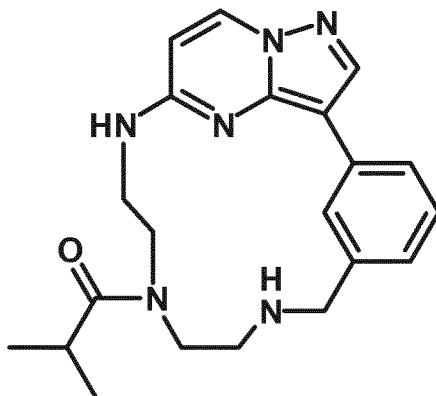


- 20 Se añadió cloruro de 2-metilpropanoilo (50 μ l, 0,46 mmol) gota a gota bajo atmósfera de nitrógeno a 0 °C a una solución de intermedio 75 (200 mg, 0,38 mmol) y trietilamina (264 μ l, 1,90 mmol) en diclorometano anhidro (2 ml). La mezcla se agitó durante 1 hora dejando que la misma llegara hasta temperatura ambiente. El disolvente se eliminó bajo presión reducida y el residuo se usó en la etapa siguiente sin purificación posterior.

Rendimiento: 215 mg de intermedio 78 (100 %)

Procedimiento de CLEM 1: $MH^+ = 564$, $TR = 0,977$ min

Preparación de ejemplo 40



- 5 Se suspendieron tiofenol (50 μ l, 0,47 mmol) y carbonato de cesio (495 mg, 1,52 mmol) en N,N-dimetilformamida (2 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 10 minutos. Se añadió el intermedio 78 (215 mg, 0,38 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. Se añadió diclorometano y la fase orgánica se lavó con agua y una solución acuosa 1N de hidróxido de sodio, se secó, se filtró y el disolvente se eliminó bajo presión reducida. El producto se trituró con diclorometano, se filtró y se secó bajo presión reducida.
- 10 El producto se recogió en diclorometano/metanol (4:1, 25 ml) y se añadió HCl 4N en 1,4-dioxano (1 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla de reacción se concentró y el precipitado se filtró y se lavó con dietil éter. El producto se secó bajo presión reducida.

Rendimiento: 37 mg de ejemplo 40 como sal HCl (23 %)

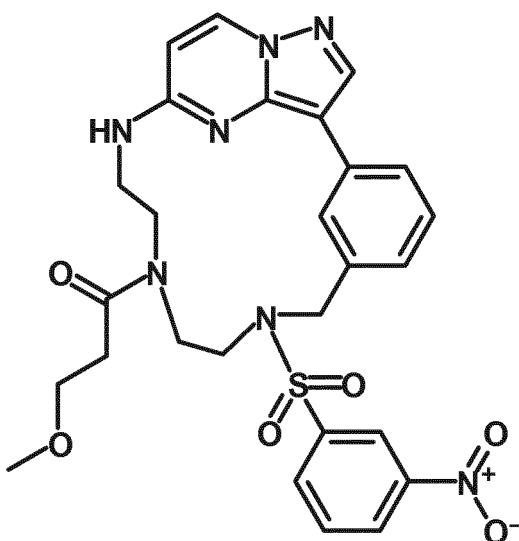
Procedimiento de CLEM 2: $MH^+ = 379$, $TR = 1,911$ min

Ejemplo 41

- 15 Preparación de ejemplo 41,

El Ejemplo 41 se prepara siguiendo el siguiente esquema general 1.

Preparación del intermedio 79



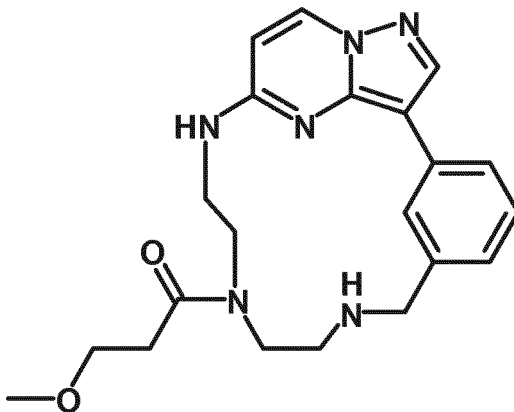
- 20 Una mezcla de intermedio 75 (204 mg, 0,38 mmol), ácido 3-metoxipropanoico (40 μ l, 0,42 mmol) y N,N-diisopropiletilamina (323 μ l, 1,90 mmol) en N,N-dimetilformamida (2 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 10 minutos. Se añadió hexafluorofosfato de O-(benzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio (HBTU) (174 mg, 0,46 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. El disolvente se eliminó bajo presión

5 reducida y se añadió diclorometano. La fase orgánica se lavó con agua, una solución acuosa 1N de bicarbonato de sodio y salmuera. La fase orgánica se secó, se filtró y el disolvente se eliminó bajo presión reducida. El producto se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice usando diclorometano y metanol como eluyentes (elución con gradiente desde 0 % a 6 % de metanol). Las fracciones de producto se recogieron y el disolvente se eliminó bajo presión reducida.

Rendimiento: 210 mg de intermedio 79 (95 %)

Procedimiento de CLEM 1: MH^+ = 580, TR = 0,897 min

Preparación de ejemplo 41



10 Se suspendieron tiofenol (40 μ l, 0,43 mmol) y carbonato de cesio (235 mg, 0,72 mmol) en N,N-dimetilformamida (2 ml). Se añadió el intermedio 79 (210 mg, 0,36 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. Se añadió diclorometano y la fase orgánica se lavó con agua y una solución acuosa 1N de hidróxido de sodio, se secó, se filtró y el disolvente se eliminó bajo presión reducida. El producto se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice usando diclorometano y metanol como eluyentes (elución con gradiente desde 0 % a 10 % de metanol). Las fracciones de producto se recogieron y el disolvente se eliminó bajo presión reducida. El producto se recogió en metanol (0,57 ml) y se añadió HCl 4N en 1,4-dioxano (1 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. El precipitado se filtró y se lavó con metanol. El producto se secó bajo presión reducida.

15 Rendimiento: 28 mg de ejemplo 41 como sal HCl (18 %)

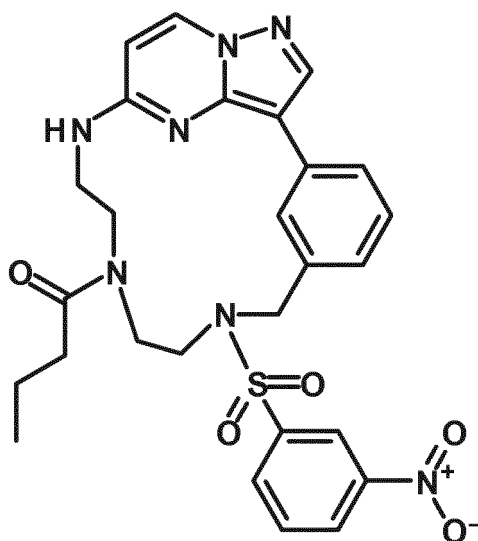
20 Procedimiento de CLEM 2: MH^+ = 395, TR = 1,138 min

Ejemplo 42

Preparación de ejemplo 42,

El Ejemplo 42 se prepara siguiendo el siguiente esquema general 1.

Preparación del intermedio 80

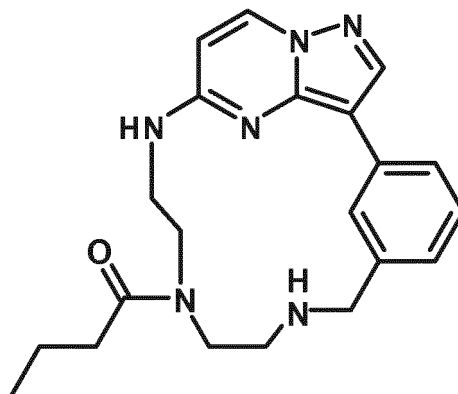


5 Se añadió cloruro de butanoilo (50 μ l, 0,46 mmol) gota a gota bajo atmósfera de nitrógeno a 0 °C a una solución de intermedio 75 (200 mg, 0,38 mmol) y trietilamina (264 μ l, 1,90 mmol) en diclorometano anhidro (2 ml). La mezcla se agitó durante 1 hora dejando que la misma llegara hasta temperatura ambiente. El disolvente se eliminó bajo presión reducida. El producto se trituró con metanol, se filtró y se secó bajo presión reducida.

Rendimiento: 215 mg de ejemplo 80 (100 %)

Procedimiento de CLEM 1: MH^+ = 564, TR = 0,980 min

Preparación de ejemplo 42



10 Se suspendieron tiofenol (390 μ l, 0,47 mmol) y carbonato de potasio (630 mg, 4,56 mmol) en acetonitrilo (4 ml) y la mezcla se agitó a 70 °C durante 30 minutos. Se añadió el intermedio 80 (215 mg, 0,38 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a 90 °C durante 48 horas. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y se añadió hidróxido de sodio (456 mg, 11,4 mmol). El disolvente se eliminó bajo presión reducida y el residuo se disolvió en diclorometano. La fase orgánica se lavó con una solución acuosa 1N de hidróxido de sodio y salmuera, se secó, se filtró y el disolvente se eliminó bajo presión reducida. El producto se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice usando diclorometano y metanol como eluyentes (elución con gradiente desde 0 % a 10 % de metanol). Las fracciones de producto se recogieron y el disolvente se eliminó bajo presión reducida. Se añadió el producto se recogió en diclorometano (20 ml) y HCl 4N en 1,4-dioxano (1 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla de reacción se concentró y el aceite resultante se evaporó junto con dietil éter (3x). El producto se secó bajo presión reducida.

15

20

Rendimiento: 8 mg de ejemplo 42 como sal HCl (5 %)

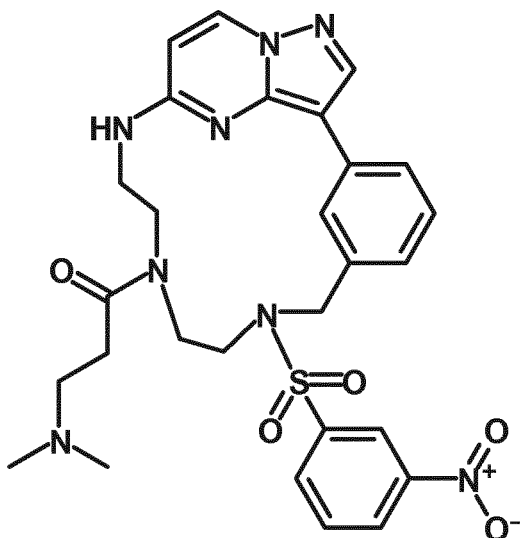
Procedimiento de CLEM 2: MH^+ = 379, TR = 1,307 min

Ejemplo 43

Preparación de ejemplo 43,

El Ejemplo 43 se prepara siguiendo el siguiente esquema general 1.

Preparación del intermedio 81

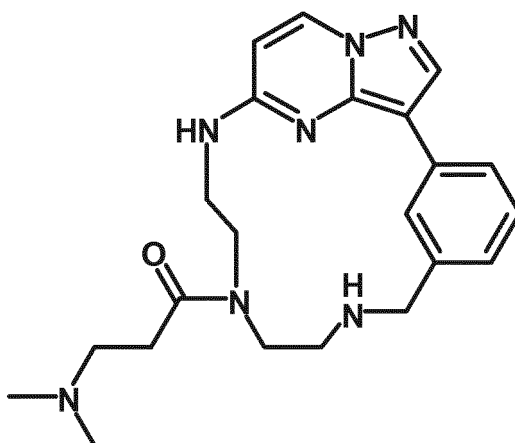


5 Una mezcla de intermedio 75 (203 mg, 0,38 mmol), ácido 3-dimetilaminopropanoico (50 μ l, 0,42 mmol) y N,N-diisopropiletilamina (323 μ l, 1,90 mmol) en N,N-dimetilformamida (2 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 10 minutos. Se añadió hexafluorofosfato de O-(benzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio (HBTU) (174 mg, 0,46 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. El disolvente se eliminó bajo presión reducida y se añadió diclorometano. La fase orgánica se lavó con agua, una solución acuosa 1N de bicarbonato de sodio y salmuera. La fase orgánica se secó, se filtró y el disolvente se eliminó bajo presión reducida. El producto se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice usando diclorometano y metanol como eluyentes (elución con gradiente desde 0 % a 6 % de metanol). Las fracciones de producto se recogieron y el disolvente se eliminó bajo presión reducida.

Rendimiento: 196 mg de intermedio 81 (87 %)

Procedimiento de CLEM 1: MH^+ = 593, TR = 0,696 min

15 Preparación de ejemplo 43



20 Se suspendieron tiofenol (40 μ l, 0,40 mmol) y carbonato de cesio (215 mg, 0,66 mmol) en N,N-dimetilformamida (2 ml). Se añadió el intermedio 81 (196 mg, 0,33 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. Se añadió acetato de etilo y la fase orgánica se lavó con agua y una solución acuosa 1N de hidróxido de sodio, se secó, se filtró y el disolvente se eliminó bajo presión reducida. El producto se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice usando diclorometano y metanol como eluyentes (elución con gradiente desde 0 % a 10 % de metanol). Las fracciones de producto se recogieron y el disolvente se eliminó bajo presión reducida.

Rendimiento: 30 mg de ejemplo 43 (22 %)

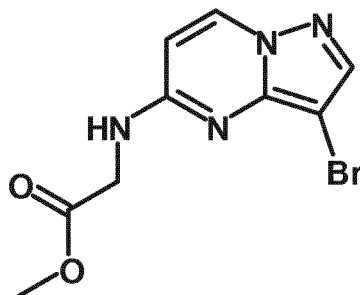
Procedimiento de CLEM 2: MH^+ = 408, TR = 0,733 min

Ejemplo 44

Preparación de ejemplo 44,

- 5 El Ejemplo 44 se prepara siguiendo el siguiente esquema general 2.

Preparación del intermedio 82

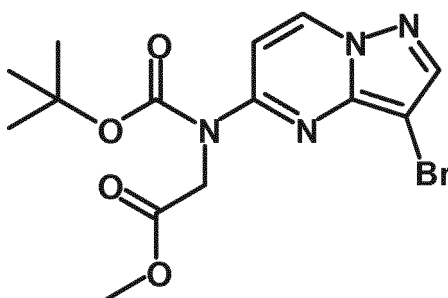


- 10 Se llevó a reflujo durante una noche una mezcla de 3-bromo-5-cloro-pirazolo[1,5-a]pirimidina (2,0 g, 8,60 mmol), clorhidrato de 2-aminoacetato de metilo (2,16 g, 17,2 mmol) y N,N-diisopropiletilamina (7,51 ml, 43,0 mmol) en acetonitrilo (25,8 ml). La mezcla de reacción se enfrió y el disolvente se eliminó bajo presión reducida. El residuo se disolvió en acetato de etilo y se lavó con agua. La fase orgánica se secó, se filtró y el disolvente se eliminó bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice usando heptano y acetato de etilo como eluyentes (elución con gradiente desde 0 % a 67 % de acetato de etilo). Las fracciones de producto se recogieron y el disolvente se eliminó bajo presión reducida.

- 15 Rendimiento: 1,72 g de intermedio 82 (70 %)

Procedimiento de CLEM 2: MH^+ = 286, TR = 2,402 min

Preparación del intermedio 83

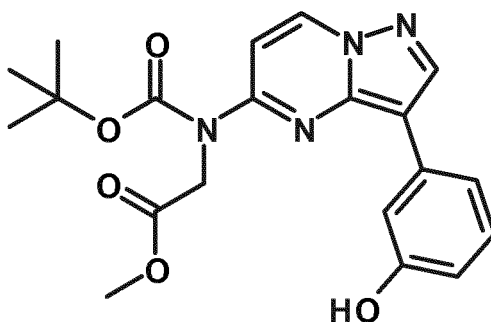


- 20 Se llevó a reflujo durante una noche una mezcla de intermedio 82 (1,72 g, 6,03 mmol), anhídrido de terc-butoxicarbonilo (1,38 g, 6,33 mmol), trietilamina (922 μ l, 6,63 mmol) y 4-(dimetilamino)piridina (37 mg, 0,30 mmol) en tetrahidrofurano (18 ml). La mezcla de reacción se enfrió y el disolvente se eliminó bajo presión reducida. El residuo se disolvió en acetato de etilo y se lavó con agua y salmuera. La fase orgánica se secó, se filtró y el disolvente se eliminó bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice usando heptano y acetato de etilo como eluyentes. Las fracciones de producto se recogieron y el disolvente se eliminó bajo presión reducida.
- 25

Rendimiento: 1,9 g de intermedio 83 (82 %)

Procedimiento de CLEM 1: MH^+ = 386, TR = 0,998 min

Preparación del intermedio 84

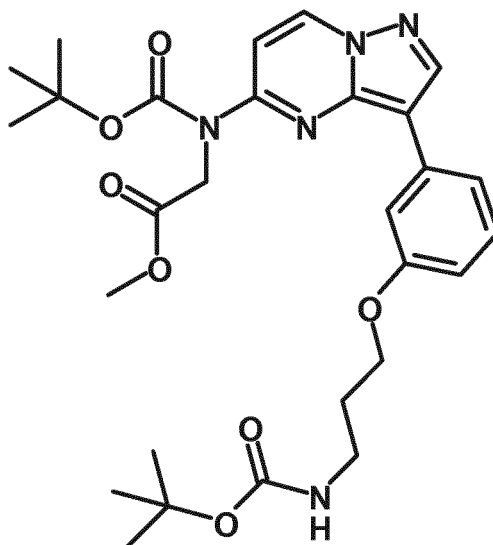


5 Se desgasificó una mezcla de 1,4-dioxano y agua (3:1, 30 ml) burbujeando nitrógeno gas a través de la mezcla. Se añadieron el intermedio 83 (1,90 g, 4,93 mmol), ácido (3-hidroxifenil)borónico (1,02 g, 7,40 mmol), tetraquis(trifenilfosfina)paladio(0) (116 mg, 0,10 mmol), 2-diciclohexilfosfino-2',4',6'-triisopropilbifenilo (Xphos) (186 mg, 0,39 mmol) y fosfato de potasio tribásico (5,23 g, 5 eq.) y la mezcla se agitó bajo nitrógeno gas a 80 °C durante 16 horas. Se añadieron más ácido (3-hidroxifenil)borónico (0,51 g, 3,70 mmol), tetraquis(trifenilfosfina)paladio(0) (58 mg, 0,05 mmol), 2-diciclohexilfosfino-2',4',6'-triisopropilbifenilo (Xphos) (93 mg, 0,195 mmol) y la mezcla se agitó bajo nitrógeno gas a 80 °C durante 3 horas. La mezcla de reacción se enfrió y el disolvente se eliminó bajo presión reducida. Se añadió acetato de etilo y la fase orgánica se lavó con agua. La fase orgánica se secó, se filtró y el disolvente se eliminó bajo presión reducida. El residuo se trituró con dietil éter, se filtró y se secó bajo presión reducida.

Rendimiento: 1,48 g de intermedio 84 (75 %)

Procedimiento de CLEM 2: $MH^+ = 399$, TR = 3,462 min

Preparación del intermedio 85

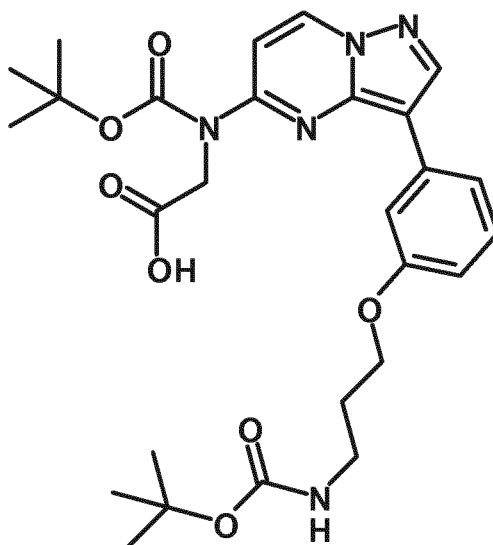


15 Se suspendieron el intermedio 84 (800 mg, 2,01 mmol), N-(3-hidroxipropil)carbamato de terc-butilo (490 mg, 2,81 mmol) y trifenilfosfina (949 mg, 3,62 mmol) en tetrahidrofurano seco (12 ml/mmol). Se añadió azodicarboxilato de diisopropilo (713 μ l, 3,62 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas. El disolvente se eliminó bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice usando heptano y acetato de etilo como eluyentes. Las fracciones de producto se recogieron y el disolvente se eliminó bajo presión reducida.

Rendimiento: 900 mg de intermedio 85 (81 %)

Procedimiento de CLEM 2: $MH^+ = 578$ (MW+Na), TR = 4,384 min

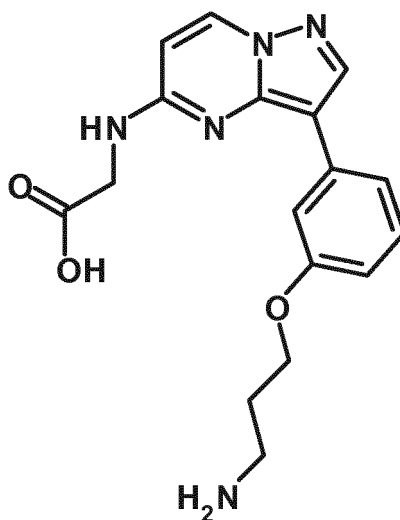
Preparación del intermedio 86



- 5 Se agitaron a temperatura ambiente durante 3 horas el intermedio 85 (0,900 g, 1,62 mmol) e hidróxido de litio monohidratado (70 mg, 1,78 mmol) en a mixture tetrahidrofurano/metanol/agua (2:2:1, 4,86 ml). Se añadió más hidróxido de litio monohidratado (30 mg, 0,76 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. El disolvente se eliminó bajo presión reducida. El residuo se usó en la etapa siguiente sin purificación posterior.

Procedimiento de CLEM 1: $MH^+ = 442$ (MW-Boc), TR = 1,100 min

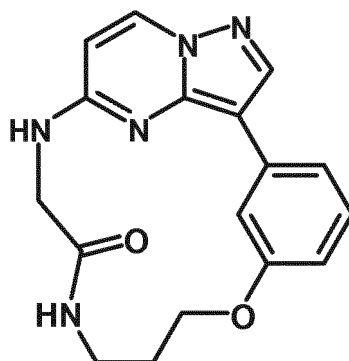
Preparación del intermedio 87



- 10 Se agitó el intermedio 86 (877 mg, 1,62 mmol) en una mezcla de ácido trifluoroacético (5 ml) en diclorometano (5 ml) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. El disolvente se eliminó bajo presión reducida. El residuo se trató con tolueno y el disolvente se eliminó bajo presión reducida. El intermedio 87 se usó en la etapa siguiente sin purificación posterior.

Procedimiento de CLEM 2: $MH^+ = 342$, TR = 1,573 min

- 15 Preparación de ejemplo 44



5 Se añadió gota a gota una suspensión de intermedio 87 (553 mg, 1,62 mmol) en N,N-dimetilformamida (55 ml) a una solución de hexafluorofosfato de O-(benzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio (HBTU) (1,84 g, 4,86 mmol) y N,N-diisopropiletilamina (4,244 ml, 24,30 mmol) en N,N-dimetilformamida (110 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Se añadió una solución de amoníaco en agua y el disolvente se eliminó bajo presión reducida. Se añadió acetato de etilo y la fase orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de carbonato de sodio, agua y salmuera. La fase orgánica se secó, se filtró y el disolvente se eliminó bajo presión reducida. El residuo se purificó por HPLC de fase inversa (procedimiento HPLC A). Las fracciones de producto se recogieron y el disolvente se eliminó bajo presión reducida.

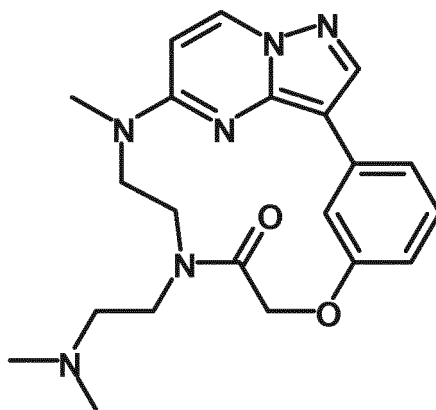
10 Rendimiento: 115 mg de ejemplo 44 (22 %)

Procedimiento de CLEM 2: $MH^+ = 324$, TR = 1,071 min

Ejemplo 45

Preparación de ejemplo 45

El Ejemplo 45 se prepara siguiendo el siguiente esquema general 2.



15 Se añadió hidruro de sodio (60 % en aceite mineral, 30 mg, 0,85 mmol) a una solución de ejemplo 33 (293 mg, 0,77 mmol) en N,N-dimetilformamida (2,31 ml). La mezcla se agitó a 60 °C durante 30 minutos y se añadió yodometano (57 μ l, 0,92 mmol). La reacción se agitó a 60 °C durante 90 minutos. Se añadió agua y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 5 minutos. El disolvente se eliminó bajo presión reducida y el residuo se purificó por HPLC de fase inversa (procedimiento HPLC A). Las fracciones de producto se recogieron y el disolvente se eliminó bajo presión reducida. El producto se recogió en diclorometano/metanol (4:1, 45 ml) y se añadió HCl 4N en 1,4-dioxano (80 μ l, 0,31 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. El disolvente se eliminó bajo presión reducida. El producto se trituró con dietil éter, se filtró y se secó bajo presión reducida.

20 Rendimiento: 101 mg de ejemplo 45 como sal HCl (30 %)

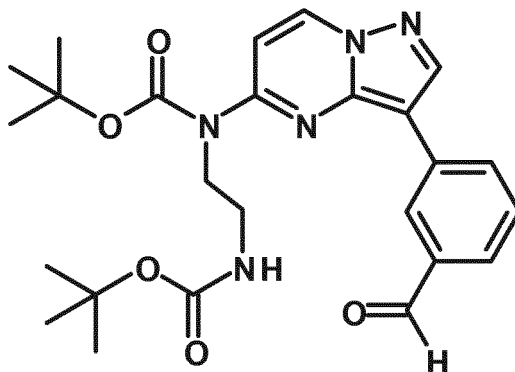
25 Procedimiento de CLEM 2: $MH^+ = 395$, TR = 1,225 min

Ejemplo 46

Preparación de ejemplo 46,

El Ejemplo 46 se prepara siguiendo el siguiente esquema general 2.

Preparación del intermedio 88

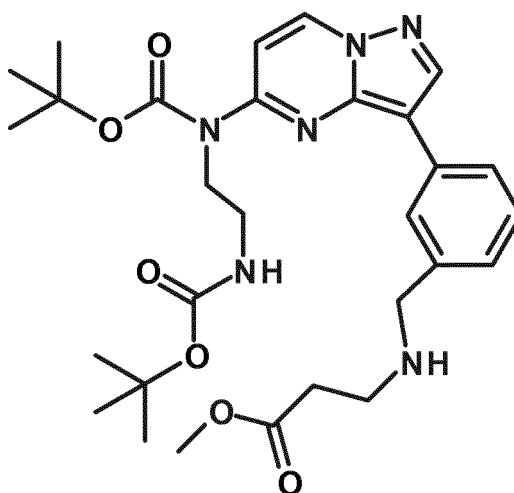


- 5 Se desgasificó una mezcla de 1,4-dioxano y agua (3:1, 16,55 ml) burbujando nitrógeno gas a través de la mezcla. Se añadieron el intermedio 6 (2,518 g, 5,518 mmol), ácido (3-formilfenil)borónico (1,076 g, 7,173 mmol), tetraquis(trifenilfosfina)paladio(0) (128 mg, 0,11 mmol), 2-diciclohexilfosfino-2',4',6'-triisopropilbifenilo (Xphos) (210 mg, 0,44 mmol) y fosfato de potasio tribásico (5,856 g, 5 eq.) y la mezcla se agitó bajo nitrógeno gas a 80 °C durante 15 horas. La mezcla de reacción se enfrió y el disolvente se eliminó bajo presión reducida. Se añadió acetato de etilo y la fase orgánica se lavó con agua y salmuera. La fase orgánica se secó, se filtró y el disolvente se eliminó bajo presión reducida. El residuo se trituró con dietil éter, se filtró y se secó bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice usando heptano y acetato de etilo como eluyentes (elución con gradiente desde 0 % a 50 % de acetato de etilo). Las fracciones de producto se recogieron y el disolvente se eliminó bajo presión reducida.

Rendimiento: 2,366 g de intermedio 88 (89 %)

- 15 Procedimiento de CLEM 2: $MH^+ = 482$, TR = 1,186 min

Preparación del intermedio 89



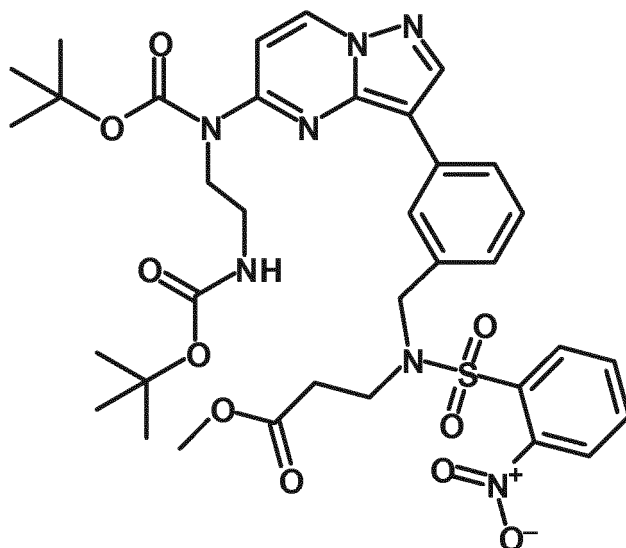
- 20 Se agitó una mezcla de intermedio 88 (2,170 g, 4,797 mmol), clorhidrato de 3-aminopropanoato de metilo (1,67 g, 11,99 mmol) y N,N-diisopropiletilamina (2,039 ml, 11,99 mmol) en una mezcla de 1,2-dicloroetano/metanol (1:1, 14,39 ml) a temperatura ambiente durante 1 hora. Se añadió triacetoxiborohidruro de sodio (2,541 g, 11,99 mmol) en varias porciones y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 15 horas. Se añadieron más clorhidrato de 3-aminopropanoato de metilo (670 mg, 4,797 mmol), N,N-diisopropiletilamina (1,63 ml, 9,594 mmol) y triacetoxiborohidruro de sodio (1,016 g, 4,797 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 5 horas. El disolvente se eliminó bajo presión reducida y el residuo se disolvió en acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio. La fase orgánica se secó, se filtró y el disolvente se eliminó bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice usando heptano y acetato de etilo como eluyentes (elución con gradiente desde 0 % a 100 % de acetato de etilo) y luego

diclorometano y metanol como eluyentes (elución con gradiente desde 50:1 a 9:1 de metanol). Las fracciones de producto se recogieron y el disolvente se eliminó bajo presión reducida.

Rendimiento: 2,170 g de intermedio 89 (80 %)

Procedimiento de CLEM 1: MH^+ = 569, TR = 0,743 min

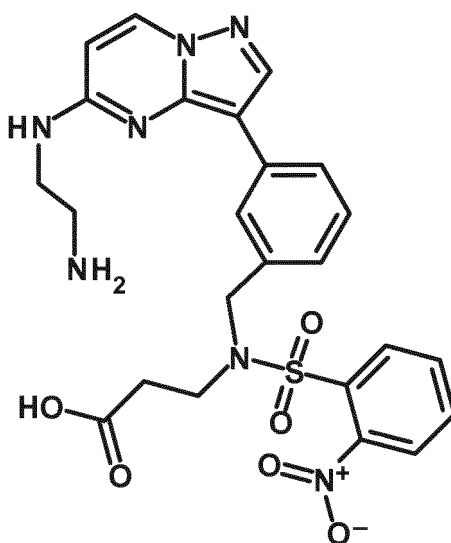
5 Preparación del intermedio 90



10 Se añadió cloruro de 2-nitrobenzenosulfonilo (600 mg, 2,70) mmol en varias porciones a 0 °C y bajo atmósfera de nitrógeno a una solución de intermedio 89 (1,022 g, 1,797 mmol) y trietilamina (624 μ l, 4,49 mmol) en diclorometano anhidro (5,39 ml). La mezcla de reacción se agitó durante 2 horas dejando que la misma llegara hasta temperatura ambiente. La mezcla de reacción se diluyó con diclorometano y se lavó con agua. La fase orgánica se secó, se filtró y el disolvente se eliminó bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice usando heptano y acetato de etilo como eluyentes (elución con gradiente desde 0 % a 80 % de acetato de etilo). Las fracciones de producto se recogieron y se evaporó el disolvente.

Procedimiento de CLEM 1: MH^+ = 775 (MW+Na), TR = 1,240 min

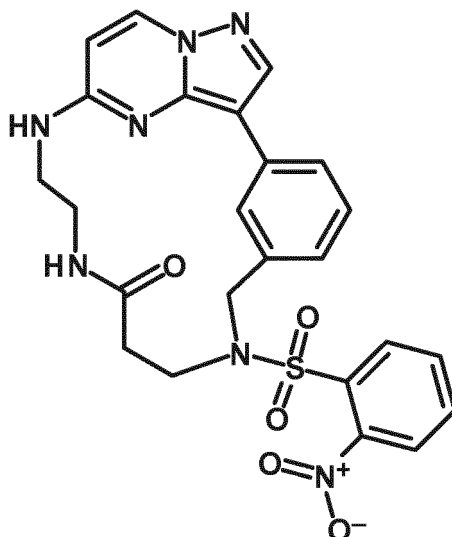
15 Preparación del intermedio 91



Se añadió una solución de HCl 6N (12 ml/mmol, 22 ml) a una solución de intermedio 89 (1,373 g, 1,821 mmol) en tetrahidrofurano (12 ml/mmol, 22 ml). La mezcla se agitó en un tubo sellado a temperatura ambiente durante una noche. El disolvente se eliminó bajo presión reducida. Se añadió tolueno y se evaporó dos veces. El residuo se usó

en la etapa siguiente sin purificación posterior.

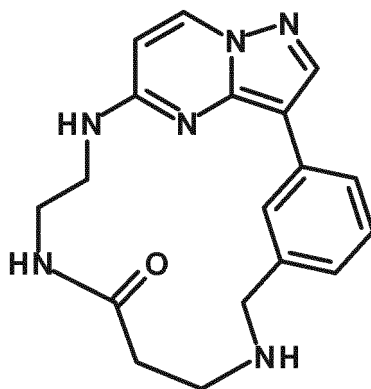
Preparación del intermedio 92



- 5 Se añadió gota a gota una solución de intermedio 91 (1,048 g, 1,82 mmol) en N,N-dimetilformamida (55 ml) a una solución de hexafluorofosfato de O-(benzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio (HBTU) (2,07 g, 5,46 mmol) y N,N-diisopropiletilamina (9,286 ml, 54,60 mmol) en N,N-dimetilformamida (127 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. El disolvente se eliminó bajo presión reducida. Se añadió acetato de etilo y la fase orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio. La fase orgánica se secó, se filtró y el disolvente se eliminó bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice usando diclorometano y metanol como eluyentes (elución con gradiente desde 50:1 a 9:1 de metanol). Las fracciones de producto se recogieron y el disolvente se eliminó bajo presión reducida.

Procedimiento de CLEM 1: MH^+ = 522, TR = 0,793 min

Preparación de ejemplo 46,



- 15 Se añadieron tiofenol (220 μ l, 2,12 mmol) y carbonato de cesio (577 mg, 1,77 mmol) a una solución de intermedio 92 (923 mg, 1,77 mmol) en N,N-dimetilformamida (3,5 ml) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 5 horas. Se añadió acetato de etilo y el precipitado se filtró y se secó bajo presión reducida. El producto se recogió en diclorometano/metanol (4:1, 20 ml) y se añadió HCl 4N en 1,4-dioxano (80 μ l). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. El disolvente se eliminó bajo presión reducida. El producto se trituró con dietil éter, se filtró y se secó bajo presión reducida.

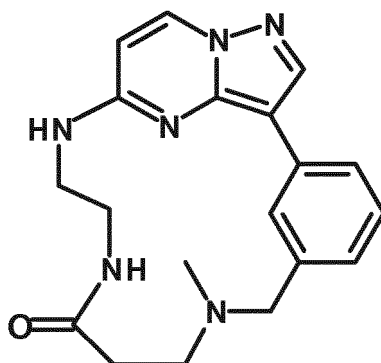
Rendimiento: 96 mg de ejemplo 46 como sal HCl (15 %)

Procedimiento de CLEM 2: MH^+ = 337, TR = 0,998 min

Ejemplo 47

Preparación de ejemplo 47,

El Ejemplo 47 se prepara siguiendo el siguiente esquema general 2.



- 5 Se agitaron el Ejemplo 46 (100 mg, 0,297 mmol) y formaldehído (37 %, 10 μ l, 0,36 mmol) en 1,2-dicloroetano a temperatura ambiente durante 1 hora. Se añadió triacetatoborohidruro de sodio (125 mg, 0,59 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. El disolvente se eliminó bajo presión reducida y el residuo se purificó por HPLC de fase inversa (procedimiento HPLC A). Las fracciones de producto se recogieron y el disolvente se eliminó bajo presión reducida. El producto se recogió en diclorometano/metanol (4:1, 30 ml) y se añadió HCl 4N en 1,4-dioxano (60 μ l). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. El disolvente se eliminó bajo presión reducida. El producto se trituró con dietil éter, se filtró y se secó bajo presión reducida.
- 10

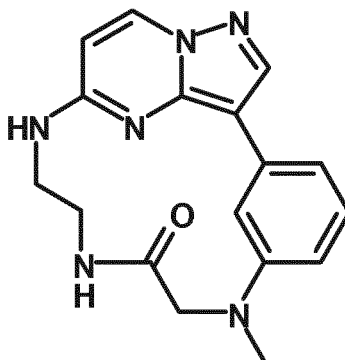
Rendimiento: 80 mg de ejemplo 47 como sal HCl (70 %)

Procedimiento de CLEM 2: MH^+ = 351, TR = 1,036 min

Ejemplo 48

Preparación de ejemplo 48,

- 15 El Ejemplo 48 se prepara siguiendo el siguiente esquema general 2.



- 20 Una mezcla de ejemplo 36 (170 mg, 0,551 mmol) y carbonato de potasio (115 mg, 0,83 mmol) en N,N-dimetilformamida (1,65 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 15 minutos. Se añadió yodometano (30 μ l, 0,55 mmol) y la mezcla se agitó a 60 °C durante 2 horas. El disolvente se eliminó bajo presión reducida. El residuo se purificó por HPLC de fase inversa (procedimiento HPLC A). Las fracciones de producto se recogieron y el disolvente se eliminó bajo presión reducida. El producto se recogió en diclorometano/metanol (4:1, 40 ml) y se añadió HCl 4N en 1,4-dioxano (60 μ l). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. El disolvente se eliminó bajo presión reducida. El producto se trituró con dietil éter, se filtró y se secó bajo presión reducida.

Rendimiento: 69 mg de ejemplo 48 como sal HCl (35 %)

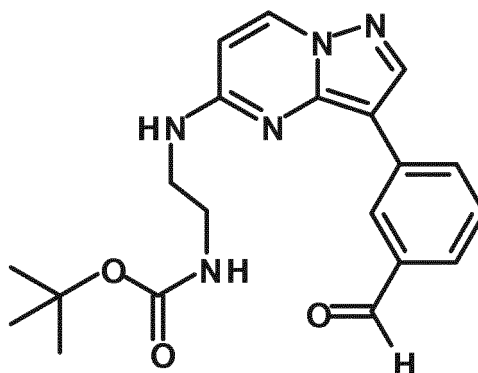
- 25 Procedimiento de CLEM 1: MH^+ = 323, TR = 1,605 min

Ejemplo 49

Preparación de ejemplo 49,

El Ejemplo 49 se prepara siguiendo el siguiente esquema general 2.

Preparación del intermedio 93

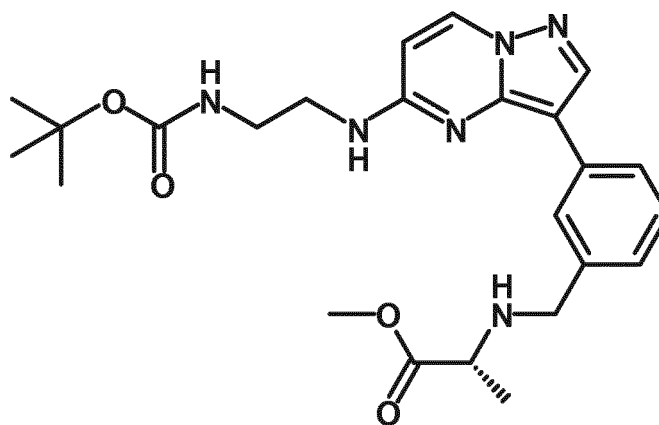


5 Se desgasificó una mezcla de 1,4-dioxano y agua (3:1, 200 ml) burbujeando nitrógeno gas a través de la mezcla. Se añadieron el intermedio 5 (7,50 g, 21,05 mmol), ácido (3-formilfenil)borónico (6,35 g, 27,37 mmol), tetraquis(trifenilfosfina)paladio(0) (128 mg, 0,11 mmol), 2-diciclohexilfosfino-2',4',6'-trisisopropilbifenilo (Xphos) (487 mg, 0,42 mmol) y fosfato de potasio tribásico (22 g, 5 eq.) y la mezcla se agitó bajo nitrógeno gas a 80 °C durante 2 horas. La mezcla de reacción se enfrió y se añadió acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con agua y salmuera. La fase orgánica se secó, se filtró y el disolvente se eliminó bajo presión reducida. El residuo se trituró con dietil éter, se filtró y se secó bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice usando diclorometano y metanol como eluyentes. Las fracciones de producto se recogieron y el disolvente se eliminó bajo presión reducida. El producto se trituró con dietil éter, se filtró y se secó bajo presión reducida.

Rendimiento: 5,53 g de intermedio 93 (69 %)

Procedimiento de CLEM 2: MH^+ = 382, TR = 0,882 min

Preparación del intermedio 94

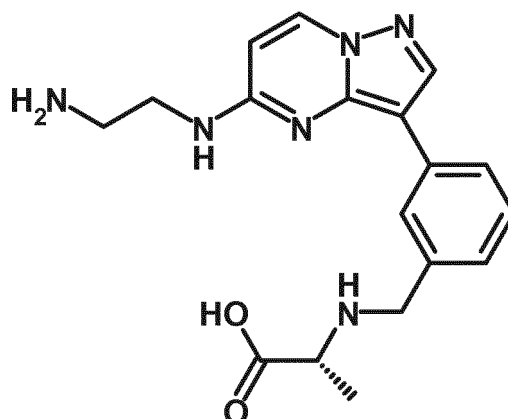


15 Se añadió triacetatoborohidruro de sodio (3,00 g, 14,16 mmol) a una mezcla de intermedio 93 (2,70 g, 7,08 mmol), clorhidrato de (2R)-2-aminopropanoato de metilo (0,99 g, 7,08 mmol) y N,N-diisopropiletilamina (0,981 ml, 7,08 mmol) en 1,2-dicloroetano (105 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante una noche. Se añadió una solución saturada acuosa de bicarbonato de sodio y la fase orgánica se lavó con agua y salmuera. La fase orgánica se secó, se filtró y el disolvente se eliminó bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice usando heptano y acetato de etilo como eluyentes. Las fracciones de producto se recogieron y el disolvente se eliminó bajo presión reducida.

Rendimiento: 3,01 g de intermedio 94 (71 %)

Procedimiento de CLEM 1: MH^+ = 469, TR = 0,532 min

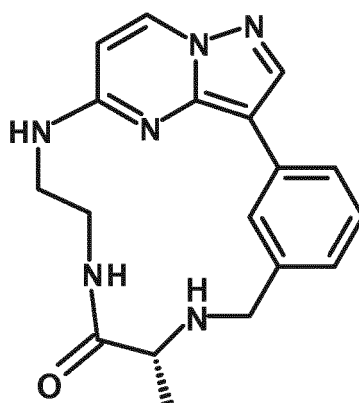
25 Preparación del intermedio 95



5 Se añadió una solución 6N de HCl (12 ml/mmol, 35 ml) a una solución de intermedio 94 (2,70 g, 5,76 mmol) en tetrahidrofurano (12 ml/mmol, 35 ml). La mezcla se agitó a 70 °C durante una noche. El disolvente se eliminó bajo presión reducida. El residuo se trituró con dietil éter, se filtró y se secó bajo presión reducida. El producto se usó en la etapa siguiente sin purificación posterior.

Procedimiento de CLEM 1: $MH^+ = 355$, TR = 0,204 min

Preparación de ejemplo 49,



10 Una solución de intermedio 95 (2,25 g, 5,76 mmol) y N,N-diisopropiletilamina (10,06 ml, 57,6 mmol) en N,N-dimetilformamida (40 ml) se añadió gota a gota a una solución de hexafluorofosfato de O-(benzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio (HBTU) (2,07 g, 5,46 mmol) y N,N-diisopropiletilamina (10,06 ml, 57,6 mmol) en N,N-dimetilformamida (20 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora después de completarse la adición. Se añadió una solución 7N de amoníaco en metanol. El disolvente se eliminó bajo presión reducida. Se añadió acetato de etilo y la fase orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio y agua. La fase orgánica se secó, se filtró y el disolvente se eliminó bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice usando diclorometano y metanol como eluyentes. Las fracciones de producto se recogieron y el disolvente se eliminó bajo presión reducida. El producto se trituró con acetonitrilo, se filtró y se secó bajo presión reducida.

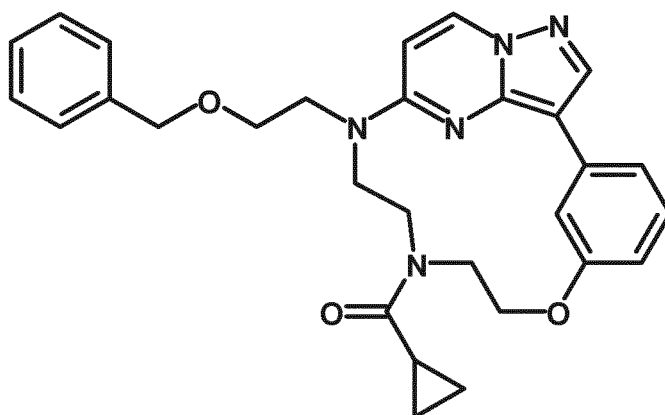
Rendimiento: 292 mg de ejemplo 49 (15 %)

20 Procedimiento de CLEM 2: $MH^+ = 337$, TR = 1,090 min

Ejemplo 50

Preparación de ejemplo 50,

Preparación del intermedio 96

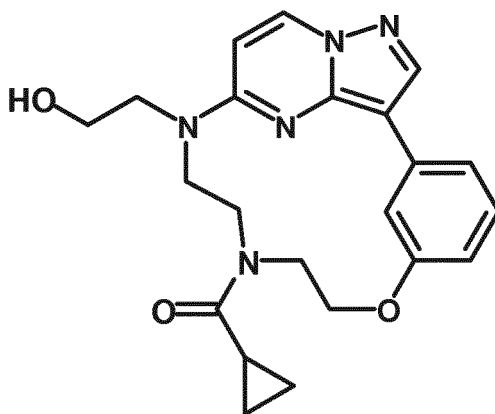


5 Se preparó 13-[2-(benciloxi)etil]-7-oxa-10,13,17,18,21-pentaazatetraciclo[12.5.2.1^{2,6}.0^{17,20}]docosa-1(20),2,4,6(22),14(21),15,18-heptaeno de acuerdo con procedimientos de síntesis similares como se describe para obtener el intermedio 7 usando N-[2-(2-benciloxietilamino)etil]-N-[2-(terc-butil(dimetil)silil)oxietil]carbamato de terc-butilo para el acoplamiento a la estructura principal y ácido (3-hidroxifenil)borónico para el acoplamiento de Suzuki. El cierre del anillo se efectuó después de desprotección con TBDMS usando condiciones de Mitsunobu. El 13-[2-(benciloxi)etil]-7-oxa-10,13,17,18,21-pentaazatetraciclo[12.5.2.1^{2,6}.0^{17,20}]docosa-1(20),2,4,6(22),14(21),15,18-heptaeno sin proteger se obtuvo después de desprotección Boc en condiciones ácidas.

10 Se añadió cloruro de ciclopropanocarbonilo (10 μ l, 0,08 mmol) a una solución de 13-[2-(benciloxi)etil]-7-oxa-10,13,17,18,21-pentaazatetraciclo[12.5.2.1^{2,6}.0^{17,20}]docosa-1(20),2,4,6(22),14(21),15,18-heptaeno (30 mg, 0,07 mmol) y trietilamina (11 μ l, 0,08 mmol) en diclorometano (2 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente bajo atmósfera de nitrógeno durante 1 hora. Se añadió acetato de etilo y la fase orgánica se lavó con agua y salmuera. La fase orgánica se secó, se filtró y el disolvente se eliminó bajo presión reducida. El residuo se usó en la etapa siguiente sin purificación posterior.

15 Procedimiento de CLEM 1: MH^+ = 498, TR = 1,109 min

Preparación de ejemplo 50,



20 Una suspensión de intermedio 96 (35 mg, 0,07 mmol) y paladio (0,07 mmol) en tetrahidrofurano/metanol (1:1, 10 ml) se agitó bajo atmósfera de hidrógeno durante 2 días. El sólido se separó por filtración sobre Celite. El disolvente del filtrado se eliminó bajo presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice usando diclorometano y metanol como eluyentes. Las fracciones de producto se recogieron y el disolvente se eliminó bajo presión reducida.

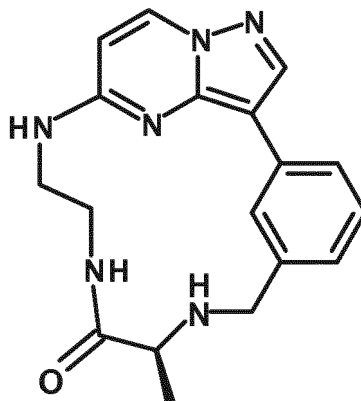
Rendimiento: 12 mg de ejemplo 50 (42 %)

Procedimiento de CLEM 2: MH^+ = 408, TR = 2,247 min

25 Ejemplo 51

Preparación de ejemplo 51,

El Ejemplo 51 se prepara siguiendo el siguiente esquema general 2.



5 El Ejemplo 51 se preparó de acuerdo con los procedimientos usados para obtener el ejemplo 49 salvo porque se usó clorhidrato de (2S)-2-aminopropanoato de metilo en lugar de clorhidrato de (2R)-2-aminopropanoato de metilo en la etapa de aminación reductora.

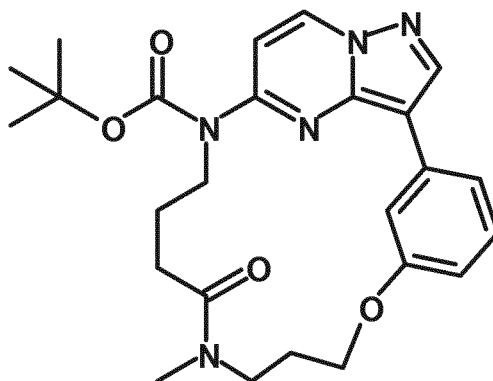
Procedimiento de CLEM 2 ejemplo 51: MH^+ = 337, TR = 1,074 min

Ejemplo 52

Preparación de ejemplo 52,

El Ejemplo 52 se prepara siguiendo el siguiente esquema general 1.

10 Preparación del intermedio 97

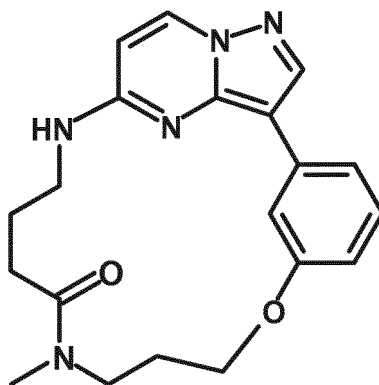


15 Se disolvieron el intermedio 52 (350 mg, 0,78 mmol) y hidruro de sodio (60 % en aceite mineral, 90 mg, 1,17 mmol) en N,N-dimetilformamida (2,34 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 15 minutos y se añadió gota a gota yodometano (60 μ l, 0,94 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. El disolvente se eliminó bajo presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice usando heptano, acetato de etilo, diclorometano y diclorometano:metanol (9:1) (de 20 % a 100 % de acetato de etilo y de 50 % a 100 % de diclorometano:metanol 9:1). Las fracciones de producto se recogieron y el disolvente se eliminó bajo presión reducida.

Rendimiento: 147 mg de intermedio 97 (40 %)

20 Procedimiento de CLEM 1: MH^+ = 366 (MW-Boc), TR = 0,739 min

Preparación de ejemplo 52



El intermedio 92 (147 mg, 0,32 mmol) se disolvió en una solución 4N de HCl en metanol (6 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. El disolvente se eliminó bajo presión reducida. El producto se trituroó con dietil éter, se filtró y se secó bajo presión reducida.

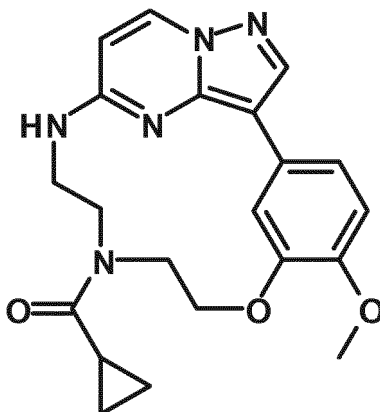
5 Rendimiento: 25 mg de ejemplo 52 (21 %)

Procedimiento de CLEM 2: MH^+ = 366, TR = 2,210 min

Ejemplo 53

Preparación de ejemplo 53,

El Ejemplo 53 se prepara siguiendo el siguiente esquema general 1.



10 Se preparó 5-metoxi-7-oxa-10,13,17,18,21-pentaazatetraciclo[12.5.2.1^{2,6}.0^{17,20}]docosa-1(20),2,4,6(22),14(21),15,18-heptaeno de acuerdo con procedimientos de síntesis similares como se describe para obtener el intermedio 7 usando intermedio 4 para el acoplamiento a la estructura principal y ácido (3-hidroxi-4-metoxi-fenil)borónico para el acoplamiento de Suzuki. El cierre del anillo se efectuó después de desprotección con TBDMS usando condiciones de Mitsunobu. El 5-metoxi-7-oxa-10,13,17,18,21-pentaazatetraciclo[12.5.2.1^{2,6}.0^{17,20}]docosa-1(20),2,4,6(22),14(21),15,18-heptaeno sin proteger se obtuvo después de desprotección Boc en condiciones ácidas.

20 Se agitaron clorhidrato de 5-metoxi-7-oxa-10,13,17,18,21-pentaazatetraciclo[12.5.2.1^{2,6}.0^{17,20}]docosa-1(20),2,4,6(22),14(21),15,18-heptaeno (105 mg, 0,32 mmol) y trietilamina (67 μ l, 0,48 mmol) en tetrahidrofurano seco (0,96 ml). Se añadió cloruro de ciclopropanocarbonilo (40 μ l, 0,35 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. El disolvente se eliminó bajo presión reducida. El producto se trituroó con metanol, se filtró y se secó bajo presión reducida.

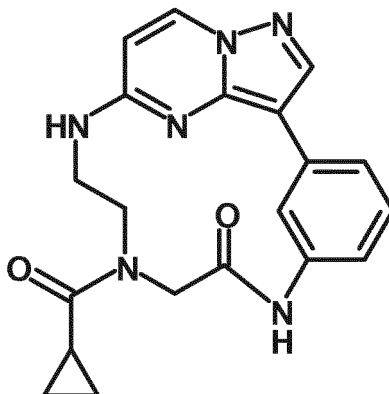
Rendimiento: 44 mg de ejemplo 53 (35 %)

Procedimiento de CLEM 2: MH^+ = 394, TR = 2,908 min

25 Ejemplo 54

Preparación de ejemplo 54,

El Ejemplo 54 se prepara siguiendo el siguiente esquema general 4.



5 Se preparó 7,10,13,17,18,21-hexaazatetracyclo[12.5.2.1^{2,6}.0^{17,20}]docosa-1(20),2,4,6(22),14(21),15,18-heptaen-8-ona de acuerdo con procedimientos de síntesis similares que se describen para obtener el ejemplo 54 usando Intermedio 95 y ácido [3-(terc-butoxicarbonilamino)fenil]borónico para el acoplamiento de Suzuki. El cierre del anillo se efectuó después de desprotección Boc y reacción con 2-bromoacetato de metilo usando condiciones HBTU. La 7,10,13,17,18,21-hexaazatetracyclo[12.5.2.1^{2,6}.0^{17,20}]docosa-1(20),2,4,6(22),14(21),15,18-heptaen-8-ona sin proteger se obtuvo después de desprotección con nositol usando tiofenol.

10 Se agitaron 7,10,13,17,18,21-hexaazatetracyclo[12.5.2.1^{2,6}.0^{17,20}]docosa-1(20),2,4,6(22),14(21),15,18-heptaen-8-ona (25 mg, 0,08 mmol) y trietilamina (14 μ l, 0,10 mmol) en tetrahidrofurano seco (240 μ l). Se añadió cloruro de ciclopropanocarbonilo (10 μ l, 0,09 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. El disolvente se eliminó bajo presión reducida. El producto se trituró con metanol, se filtró y se secó bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice. Las fracciones de producto se recogieron y el disolvente se eliminó bajo presión reducida. El producto se recristalizó en metanol caliente/diclorometano (4:1).

15 Rendimiento: 12 mg de ejemplo 54 (40 %)

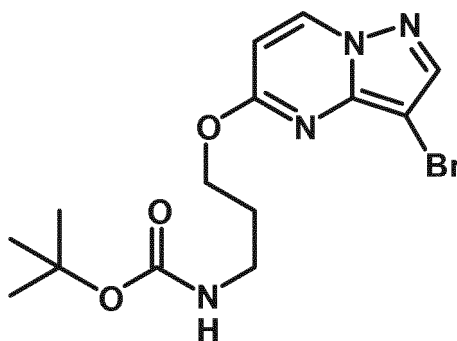
Procedimiento de CLEM 2: MH⁺ = 377, TR = 2,331 min

Ejemplo 55

Preparación de ejemplo 55,

20 El Ejemplo 55 se prepara siguiendo el siguiente esquema general 2.

Preparación del intermedio 98

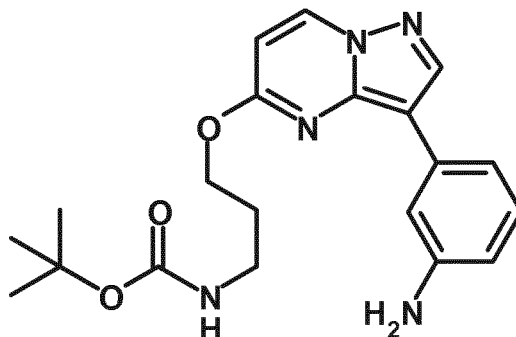


25 Se añadió hidruro de sodio (60 % en aceite mineral, 1,032 g, 25,81 mmol) a una solución de 3-bromo-5-cloropirazolo[1,5-a]pirimidina (1,50 g, 6,452 mmol) en N,N-dimetilformamida seca (19,36 ml). Se añadió N-(2-hidroxietil)carbamato de terc-butilo (4,52 g, 25,81 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. La mezcla de reacción se enfrió en un baño de hielo y se añadió agua. La mezcla se agitó durante 5 minutos. El disolvente se eliminó bajo presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice usando diclorometano y metanol como eluyentes (elución con gradiente desde 0 % a 20 % de metanol). Las fracciones de producto se recogieron y el disolvente se eliminó bajo presión reducida.

30 Rendimiento: 1,376 mg de intermedio 98(57 %)

Procedimiento de CLEM 1: $MH^+ = 372$, TR = 0,928 min

Preparación del intermedio 99

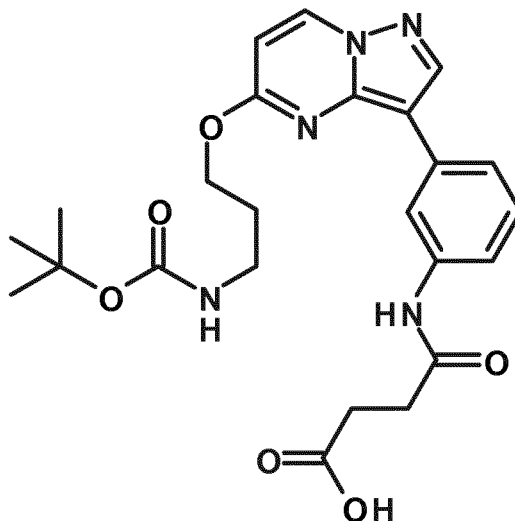


- 5 Se desgasificó una mezcla de 1,4-dioxano y agua (3:1, 21 ml) burbujeando nitrógeno gas a través de la mezcla. Se añadieron el intermedio 98 (1,32 g, 3,556 mmol), ácido (3-aminofenil)borónico (610 mg, 3,91 mmol), tetraquis(trifenilfosfina)paladio(0) (81 mg, 0,07 mmol), 2-diciclohexilfosfino-2',4',6'-triisopropilbifenilo (Xphos) (133 mg, 0,28 mmol) y fosfato de potasio tribásico (3,778 g, 5 eq.) y la mezcla se agitó bajo nitrógeno gas a 85 °C durante 15 horas. La mezcla de reacción se enfrió y el disolvente se eliminó bajo presión reducida. Se añadió acetato de etilo y la fase orgánica se lavó con agua. La fase orgánica se secó, se filtró y el disolvente se eliminó bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice usando heptano y acetato de etilo como eluyentes (elución con gradiente desde 25 % a 66 % de acetato de etilo). Las fracciones de producto se recogieron y el disolvente se eliminó bajo presión reducida.

Rendimiento: 1,115 g de intermedio 99 (82 %)

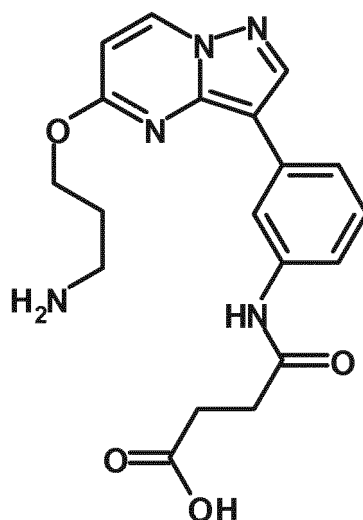
Procedimiento de CLEM 1: $MH^+ = 384$, TR = 0,729 min

- 15 Preparación del intermedio 100



- 20 Se añadió piridina (219 μ l, 2,71 mmol) a una suspensión de intermedio 99 (1,04 g, 2,712 mmol) y tetrahidrofuran-2,5-diona (540 mg, 5,42 mmol) en tetrahidrofurano (8,14 ml). La mezcla se agitó a 80 °C durante 3 horas. El disolvente se eliminó bajo presión reducida. Se añadió acetato de etilo y la fase orgánica se lavó con una solución acuosa 1N de HCl. La fase orgánica se secó, se filtró y el disolvente se eliminó bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice usando diclorometano y metanol como eluyentes (elución con gradiente desde 0 % a 10 % de metanol). Las fracciones de producto se recogieron y el disolvente se eliminó bajo presión reducida.

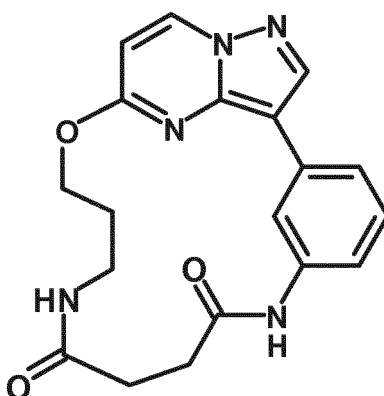
Preparación del intermedio 101



El intermedio 100 (1,311 g, 2,712 mmol) se agitó a temperatura ambiente en HCl 4N en 1,4-dioxano (8,14 ml) durante 3 horas. El disolvente se eliminó bajo presión reducida. Se añadió tolueno y se evaporó (2x).

Procedimiento de CLEM 1: MH^+ = 384, TR = 0,352 min

5 Preparación de ejemplo 55



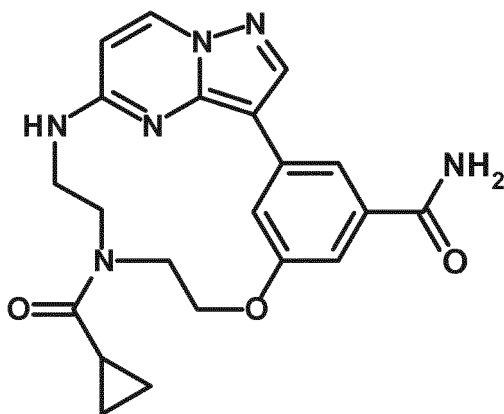
10 Se añadió gota a gota durante un período de 1 hora una solución de intermedio 101 (1,062 g, 2,53 mmol) y N,N-diisopropiletilamina (1,291 ml, 7,59 mmol) en N,N-dimetilformamida (8 ml) a una solución de hidrato de 1-hidroxibenzotriazol (1,03 g, 7,59 mmol) y N,N'-diisopropilcarbodiimida (1,183 g, 7,59 mmol) en N,N-dimetilformamida (18 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 15 horas. El disolvente se eliminó bajo presión reducida.

Rendimiento: 76 mg de ejemplo 56 (8 %)

Procedimiento de CLEM 2: MH^+ = 366, TR = 2,158 min

Ejemplo 56

15 Preparación de ejemplo 56,



5 Se preparó clorhidrato de 7-oxa-10,13,17,18,21-pentaazatetracyclo[12.5.2.1^{2,6}.0^{17,20}]docosa-1(20),2,4,6(22),14(21),15,18-heptaeno-4-carboxamida de acuerdo con procedimientos de síntesis similares como se describe para obtener el intermedio 7 usando Intermedio 4 para el acoplamiento a la estructura principal y ácido (3-hidrox-5-metoxicarbonil-fenil)borónico para el acoplamiento de Suzuki. El cierre del anillo se efectuó después de desprotección con TBDMS usando condiciones de Mitsunobu. El metil éster en el anillo fenilo se transformó en la carboxamida por saponificación y posterior formación de amida usando cloruro de amonio bajo condiciones de acoplamiento de HBTU. El clorhidrato de 7-oxa-10,13,17,18,21-pentaazatetracyclo[12.5.2.1^{2,6}.0^{17,20}]docosa-1(20),2,4,6(22),14(21),15,18-heptaeno-4-carboxamida sin proteger se obtuvo después de desprotección Boc en condiciones ácidas.

10 Se agitaron clorhidrato de 7-oxa-10,13,17,18,21-pentaazatetracyclo[12.5.2.1^{2,6}.0^{17,20}]docosa-1(20),2,4,6(22),14(21),15,18-heptaeno-4-carboxamida (120 mg, 0,32 mmol) y trietilamina (111 μ l, 0,80 mmol) en tetrahidrofurano seco (0,96 ml). Se añadió cloruro de ciclopropanocarbonilo (40 μ l, 0,35 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. Se añadió más cloruro de ciclopropanocarbonilo (15 μ l, 0,13 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 15 horas. El disolvente se eliminó bajo presión reducida. El residuo se purificó por HPLC de fase inversa (procedimiento HPLC A). Las fracciones de producto se recogieron y el disolvente se eliminó bajo presión reducida.

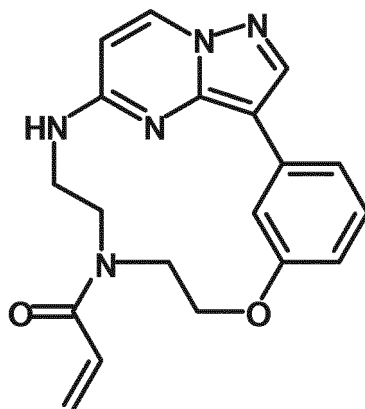
Rendimiento: 31 mg de ejemplo 56 (24 %)

Procedimiento de CLEM 2: MH^+ = 407, TR = 2,276 min

20 Ejemplo 57

Preparación de ejemplo 57,

El Ejemplo 57 se prepara siguiendo el siguiente esquema general 1.



25 El Ejemplo 57 se obtuvo como subproducto durante la formación de unión amida llevada a cabo para obtener el ejemplo 9.

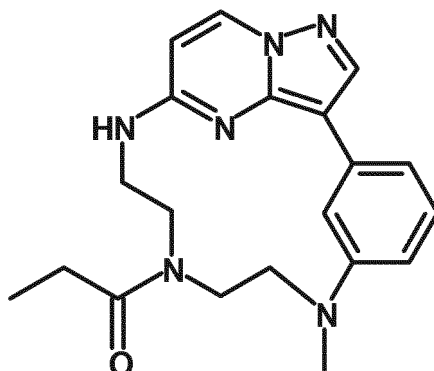
Rendimiento: 125 mg de ejemplo 57

Procedimiento de CLEM 2: MH^+ = 350, TR = 2,915 min

Ejemplo 58

Preparación de ejemplo 58,

El Ejemplo 58 se prepara siguiendo el siguiente esquema general 1.



- 5 Se agitó a temperatura ambiente una mezcla de ejemplo 14 (117 mg, 0,33 mmol) y carbonato de potasio (68 mg, 0,49 mmol) en N,N-dimetilformamida (1 ml). Se añadió yodometano (20 μ l, 0,40 mmol) y la mezcla se agitó a 60 °C durante 19 horas. Se añadieron más carbonato de potasio (68 mg, 0,49 mmol) y yodometano (20 μ l, 0,40 mmol) y la mezcla se agitó a 60 °C durante otras 10 horas. El disolvente se eliminó bajo presión reducida y el producto se purificó por HPLC de fase inversa (procedimiento HPLC A). Las fracciones de producto se recogieron y se evaporó el disolvente.

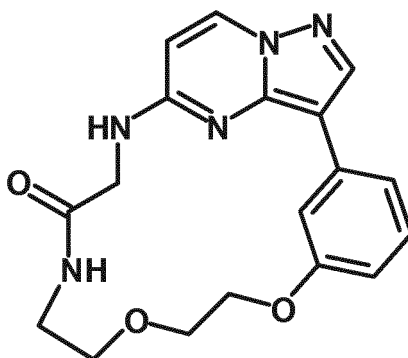
Rendimiento: 14 mg de ejemplo 58 (12 %)

Procedimiento de CLEM 1: MH^+ = 365, TR = 3,060 min

Ejemplo 59

Preparación de ejemplo 59,

- 15 El Ejemplo 59 se prepara siguiendo el siguiente esquema general 2.



- El Ejemplo 59 se preparó de acuerdo con los procedimientos aplicados para obtener el ejemplo 44 salvo porque para la reacción de Mitsunobu se usó N-[2-(2-hidroxietoxi)etil]carbamato de terc-butilo. El cierre del anillo se efectuó de acuerdo con el siguiente procedimiento. Una solución de ácido 2-[[3-[3-[2-(2-aminoetoxi)etoxi]fenil]pirazolo[1,5-a]pirimidin-5-il]amino]acético (152 mg, 0,41 mmol) en N,N-dimetilformamida (28 ml) se añadió a una solución de hexafluorofosfato de O-(benzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio (HBTU) (470 mg, 1,23 mmol) y N,N-diisopropiletilamina (795 μ l, 6,015 mmol) en N,N-dimetilformamida (13 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. El disolvente se eliminó bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice usando diclorometano y metanol como eluyentes (elución con gradiente desde 0 % a 10 % de metanol). Las fracciones de producto se recogieron y el disolvente se eliminó bajo presión reducida.

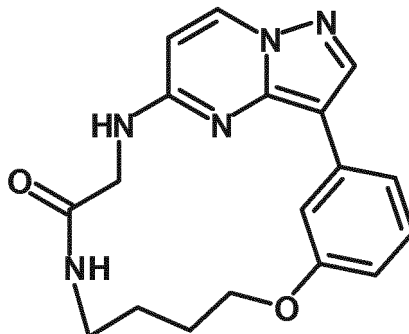
Rendimiento: 44 mg de ejemplo 59 (30 %)

Procedimiento de CLEM 2: MH^+ = 354, TR = 2,218 min

Ejemplo 60

Preparación de ejemplo 60,

El Ejemplo 60 se prepara siguiendo el siguiente esquema general 2.



5 El Ejemplo 60 se preparó de acuerdo con procedimientos similares a los aplicados para obtener el ejemplo 44 salvo porque para la reacción de Mitsunobu se usó N-(4-hidroxibutil)carbamato de terc-butilo. El cierre del anillo se efectuó de acuerdo con el siguiente procedimiento. Se añadió una solución de ácido 2-[[3-[3-(4-aminobutoxi)fenil]pirazolo[1,5-a]pirimidin-5-il]amino]acético (131 mg, 0,37 mmol) en N,N-dimetilformamida (24 ml) a una solución de hexafluorofosfato de O-(benzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio (HBTU) (420 mg, 1,11 mmol) y N,N-diisopropiletilamina (717 μ l, 5,55 mmol) en N,N-dimetilformamida (13 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. El disolvente se eliminó bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice usando diclorometano y metanol como eluyentes (elución con gradiente desde 0 % a 10 % de metanol). Las fracciones de producto se recogieron y el disolvente se eliminó bajo presión reducida.

15 Rendimiento: 24 mg de ejemplo 60 (19 %)

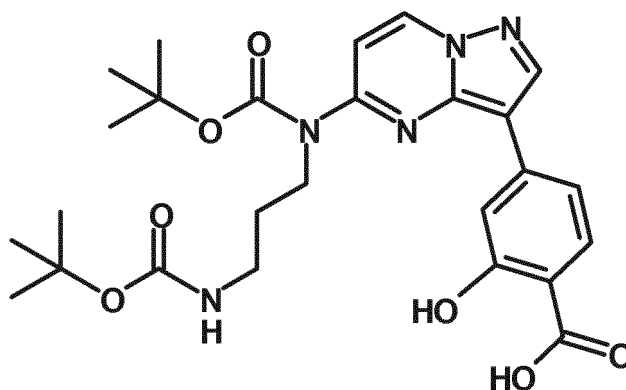
Procedimiento de CLEM 2: MH^+ = 338, TR = 2,425 min

Ejemplo 61

Preparación de ejemplo 61,

El Ejemplo 61 se prepara siguiendo el siguiente esquema general 3.

20 Preparación del intermedio 102



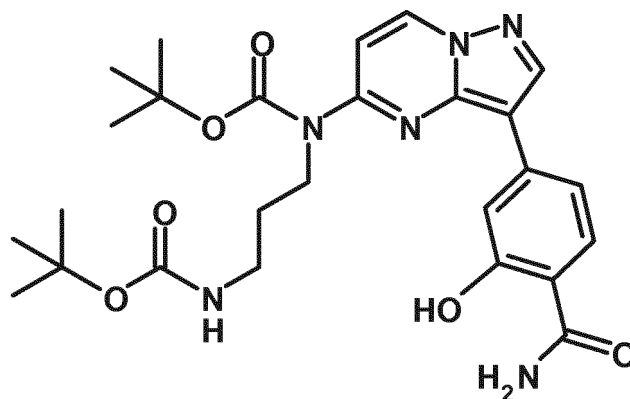
25 Se desgasificó una mezcla de 1,4-dioxano y agua (3:1, 6,39 ml) burbujeando nitrógeno gas a través de la mezcla. Se añadieron N-[3-[(3-bromopirazolo[1,5-a]pirimidin-5-il)-terc-butoxicarbonilamino]propil]carbamato de terc-butilo (1,00 g, 2,13 mmol), ácido (3-hidroxi-4-metoxicarbonil-fenil)borónico (710 mg, 2,56 mmol), tetraquis(trifenilfosfina)paladio(0) (46 mg, 0,04 mmol), 2-diciclohexilfosfino-2',4',6'-trisisopropilbifenilo (Xphos) (81 mg, 0,17 mmol) y fosfato de potasio tribásico (2,26 g, 5 eq.) y la mezcla se agitó bajo nitrógeno gas a 85 °C durante 15 horas. La mezcla de reacción se enfrió y el disolvente se eliminó bajo presión reducida. Se añadió acetato de etilo y la fase orgánica se lavó con agua. La fase orgánica se secó, se filtró y el disolvente se eliminó bajo presión reducida. Se obtuvo una mezcla del metiléster y el ácido carboxílico. Los dos compuestos se separaron por cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice usando heptano y acetato de etilo como eluyentes (elución con gradiente

30

desde 0 % a 100 % de acetato de etilo). Las fracciones de producto se recogieron y el disolvente se eliminó bajo presión reducida. El ácido carboxílico se usó en la etapa siguiente.

Rendimiento: 735 g de intermedio 102 (65 %)

Preparación del intermedio 103



5

Se añadió 1-hidroxibenzotriazol (243 mg, 1,80 mmol) a una solución de intermedio 102 (631 mg, 1,20 mmol), cloruro de amonio (100 mg, 1,80 mmol) y N,N'-diisopropilmetanodiimina (280 μ l, 1,80 mmol) en N,N-dimetilformamida (3,60 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo y se lavó con una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio. La fase orgánica se secó, se filtró y el disolvente se eliminó bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice usando heptano y acetato de etilo como eluyentes (elución con gradiente desde 0 % a 100 % de acetato de etilo). Las fracciones de producto se recogieron y el disolvente se eliminó bajo presión reducida.

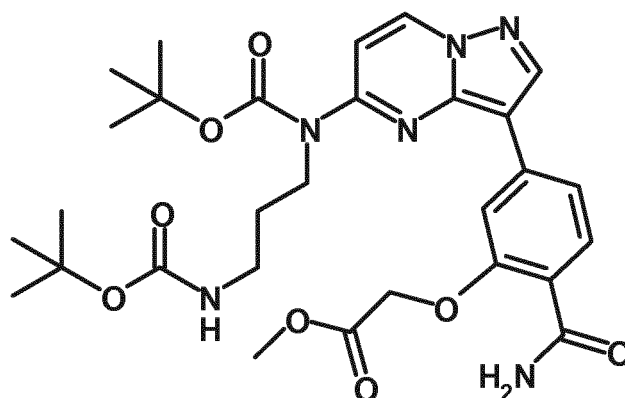
10

Rendimiento: 568 mg de ejemplo 103 (90 %)

Procedimiento de CLEM 2: MH^+ = 427 (MW-Boc), TR = 1,095 min

15

Preparación del intermedio 104



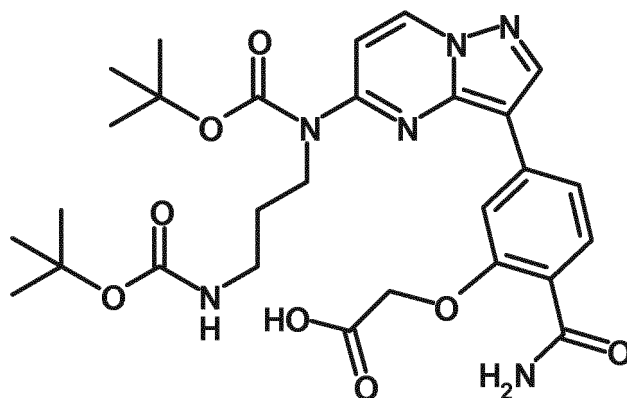
20

Una mezcla de intermedio 103 (518 mg, 0,98 mmol), 2-bromoacetato de metilo (140 mg, 1,47 mmol) y carbonato de potasio (271 mg, 1,96 mmol) en N,N-dimetilformamida (2,94 ml) se agitó a 80 °C durante 3 horas. Se añadió acetato de etilo y la fase orgánica se lavó con agua. El precipitado en la fase orgánica se filtró. La fase orgánica se secó, se filtró y el disolvente se eliminó bajo presión reducida. Se añadió metanol y el precipitado se filtró y se secó. Se unieron los dos precipitados.

Rendimiento: 0,337 mg de intermedio 104 (57 %)

Procedimiento de CLEM 1: MH^+ = 599, TR = 1,053 min

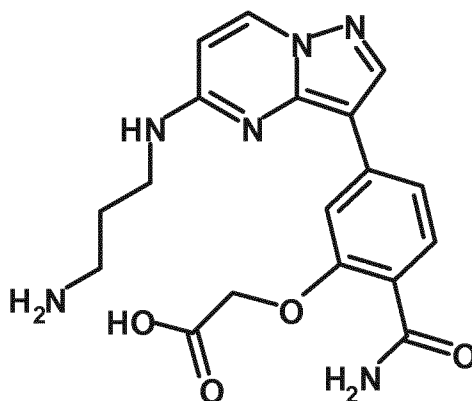
Preparación del intermedio 105



5 El intermedio 104 (287 mg, 0,48 mmol) e hidróxido de litio monohidratado (40 mg, 0,96 mmol) se suspendieron en una mezcla de tetrahidrofurano, metanol y agua (2:2:1, 1,44 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. El disolvente se eliminó bajo presión reducida y el producto se usó sin purificación posterior en la etapa siguiente.

Procedimiento de CLEM 1: MH^+ = 585, TR = 0,936 min

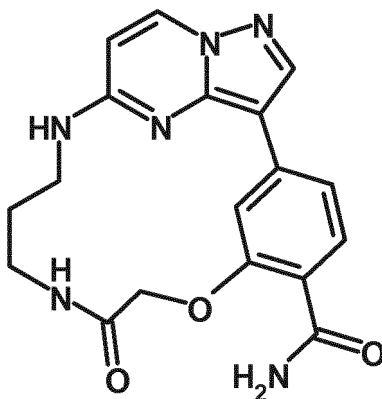
Preparación del intermedio 106



10 El intermedio 105 (327 mg, 0,56 mmol) se agitó durante 6 horas a temperatura ambiente en una solución 4N de HCl en 1,4-dioxano (1,68 ml). El disolvente se eliminó bajo presión reducida. Se añadió tolueno y se eliminó bajo presión reducida. El producto se usó sin purificación posterior en la etapa siguiente.

Procedimiento de CLEM 1: MH^+ = 385, TR = 0,286 min

Preparación de ejemplo 61,



15 Se añadió gota a gota una solución de intermedio 106 (168 mg, 0,40 mmol) en N,N-dimetilformamida (12 ml) a una

solución de hexafluorofosfato de O-(benzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio (HBTU) (460 mg, 1,20 mmol) y N,N-diisopropiletilamina (1012 μ l, 6,00 mmol) en N,N-dimetilformamida (28 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. El disolvente se eliminó bajo presión reducida. El residuo se purificó por HPLC de fase inversa (procedimiento HPLC A). Las fracciones de producto se recogieron y el disolvente se eliminó bajo presión reducida.

5

Rendimiento: 40 mg de ejemplo 61 (27 %)

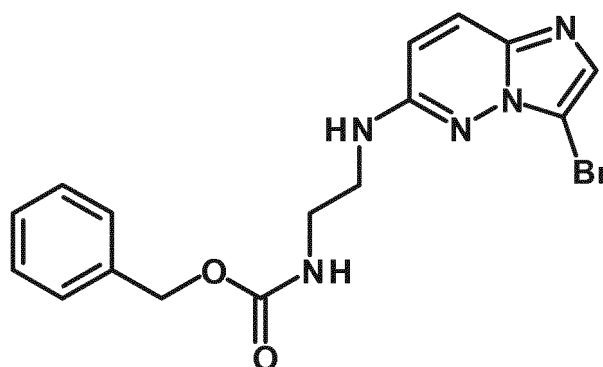
Procedimiento de CLEM 2: MH^+ = 367, TR = 1,771 min

Ejemplo 62

Preparación de ejemplo 62,

10 El Ejemplo 62 se prepara siguiendo el siguiente esquema general 4.

Preparación del intermedio 107



15

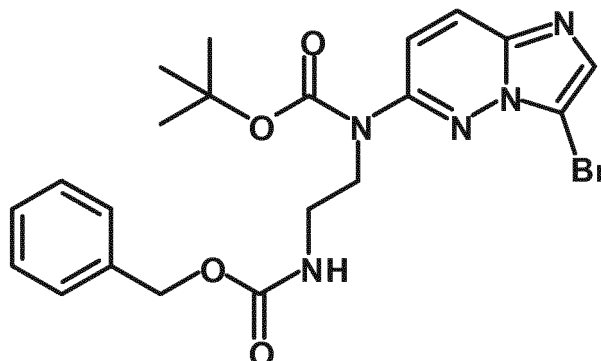
Una mezcla de 3-bromo-6-cloro-imidazo[2,1-f]piridazina (3,00 g, 12,90 mmol), clorhidrato de N-(2-aminoetil)carbamato de bencilo (11,90 g, 51,60 mmol) y N,N-diisopropiletilamina (13,52 ml, 77,40 mmol) en n-butanol (38,7 ml) se calentó durante 72 horas a 150 °C en un tubo sellado. La mezcla de reacción se enfrió y se añadió acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con una solución acuosa 1N de HCl, agua y salmuera. La fase orgánica se secó, se filtró y el disolvente se eliminó bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice usando diclorometano y metanol como eluyentes (elución con gradiente desde 0 % to 3 % metanol). Las fracciones de producto se recogieron y se evaporó el disolvente.

20

Rendimiento: 2,70 g de intermedio 107 (54 %)

Procedimiento de CLEM 1: MH^+ = 391, TR = 0,650 min

Preparación del intermedio 108



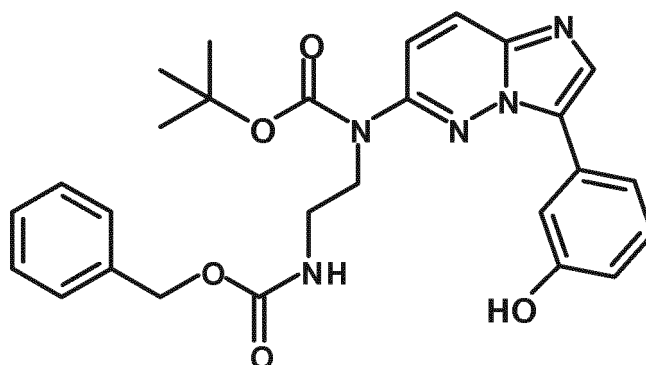
25

Se añadió anhídrido de terc-butoxicarbonilo (760 mg, 3,48 mmol) a una solución de intermedio 107 (1,13 g, 2,90 mmol) en tetrahidrofurano (8,70 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 días. El disolvente se eliminó bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice usando heptano y acetato de etilo como eluyentes (elución con gradiente desde 0 % a 50 % de acetato de etilo). Las fracciones de producto se recogieron y el disolvente se eliminó bajo presión reducida.

Rendimiento: 840 mg de intermedio 108 (59 %)

Procedimiento de CLEM 2: $MH^+ = 490$, $TR = 1,062$ min

Preparación del intermedio 109

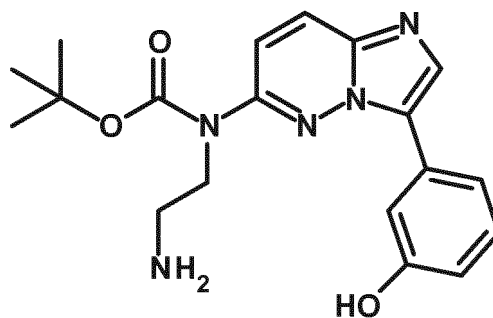


5 El intermedio 108 (840 mg, 1,71 mmol), ácido (3-hidroxifenil)borónico (350 mg, 1,50 mmol), 2-diciclohexilfosfino-2',4',6'-trisisopropilbifenilo (Xphos) (67 mg, 0,14 mmol) y fosfato de potasio tribásico (1,80 g, 5 eq.) se disolvieron en una mezcla de 1,4-dioxano y agua (3:1, 5,13 ml) y la mezcla se desgasificó burbujeando nitrógeno gas a su través. Se añadió tetraquis(trifenilfosfina)paladio(0) (81 mg, 0,07 mmol) y la mezcla se agitó bajo nitrógeno gas a 70 °C durante 18 horas. La mezcla de reacción se enfrió y se añadió acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con agua y salmuera. La fase orgánica se secó, se filtró y el disolvente se eliminó bajo presión reducida. El producto se trituró con diclorometano, se filtró y se secó bajo presión reducida. El producto se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice usando diclorometano y metanol como eluyentes (elución con gradiente desde 0 % a 2 % de metanol). Las fracciones de producto se recogieron y el disolvente se eliminó bajo presión reducida.

Rendimiento: 740 g de intermedio 109 (86 %)

Procedimiento de CLEM 1: $MH^+ = 504$, $TR = 0,948$ min

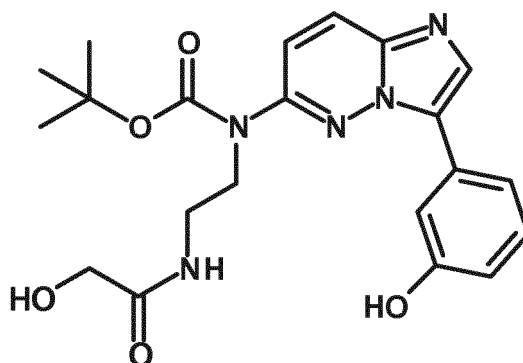
15 Preparación del intermedio 110



20 El intermedio 109 se disolvió en una mezcla de metanol y tetrahidrofurano (3:1, 30 ml), se desgasificó burbujeando nitrógeno gas a través de la mezcla y se añadió paladio (160 mg, 1,47 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente bajo atmósfera de hidrógeno durante 7 horas. La mezcla de reacción se filtró sobre decalite y se lavó con metanol. El disolvente se eliminó bajo presión reducida. El producto se usó en la etapa siguiente sin posterior purificación.

Procedimiento de CLEM 1: $MH^+ = 370$, $TR = 0,451$ min

Preparación del intermedio 111

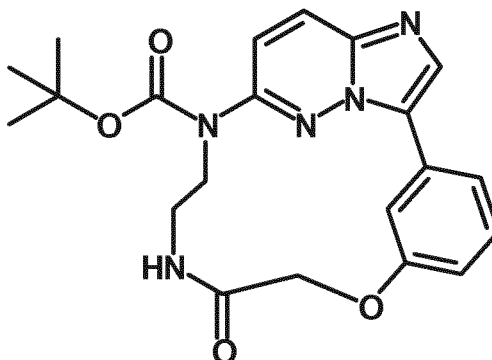


5 El intermedio 110 (460 mg, 1,25 mmol), ácido 2-hidroxiacético (100 mg, 1,38 mmol) y N,N-diisopropiletilamina (328 μ l, 1,88 mmol) se disolvieron en N,N-dimetilformamida (3,75 ml). Se añadió hexafluorofosfato de O-(benzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio (HBTU) (569 mg, 1,38 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas. La mezcla de reacción se vertió en agua y la fase acuosa se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con agua y salmuera, se secó, se filtró y el disolvente se eliminó bajo presión reducida. El producto se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice usando diclorometano y metanol como eluyentes (elución con gradiente desde 0 % a 5 % de metanol). Las fracciones de producto se recogieron y el disolvente se eliminó bajo presión reducida.

10 Rendimiento: 150 mg de intermedio 111 (28 %)

Procedimiento de CLEM 1: MH^+ = 428, TR = 0,586 min

Preparación del intermedio 112



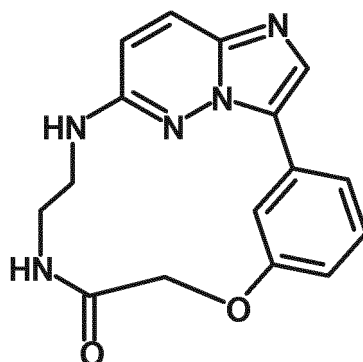
15 Todas las soluciones se desgasificaron burbujeando nitrógeno gas a través de las soluciones. Se añadieron simultáneamente durante un período de 2 horas una solución de intermedio 111 (150 mg, 0,35 mmol) en 2-metiltetrahydrofurano (20 ml/mmol) y una solución de azodicarboxilato de diisopropilo (210 μ l, 1,05 mmol) en tolueno (20 ml/mmol) a una solución de trifetilfosfina (275 mg, 1,05 mmol) en tolueno (75 ml/mmol de intermedio 111) a 90 °C. La mezcla se agitó a 90 °C durante 1 hora. Se añadió más trifetilfosfina (275 mg, 1,05 mmol) y se añadió gota a gota azodicarboxilato de diisopropilo (210 μ l, 1,05 mmol). La mezcla se agitó a 90 °C durante 2 horas.

20 La mezcla de reacción se enfrió y el disolvente se eliminó bajo presión reducida. El residuo se purificó por HPLC de fase inversa (procedimiento HPLC A). Las fracciones de producto se recogieron y se evaporó el disolvente.

Rendimiento: 15 mg de intermedio 112 (10 %)

Procedimiento de CLEM 1: MH^+ = 410, TR = 2,432 min

Preparación de ejemplo 62,



El intermedio 112 (15 mg, 0,04 mmol) se agitó durante 3 horas a temperatura ambiente en una solución 4N de HCl en 1,4-dioxano (200 μ l). El disolvente se eliminó bajo presión reducida. Se añadió dietil éter y el disolvente se eliminó bajo presión reducida.

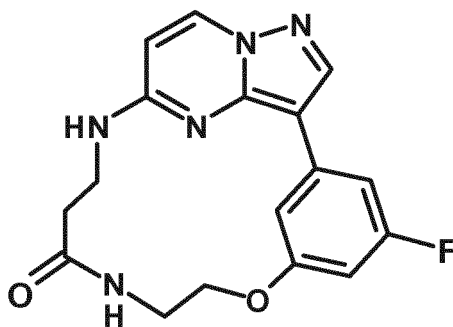
5 Rendimiento: 10 mg de ejemplo 62 (81 %)

Procedimiento de CLEM 2: MH^+ = 310, TR = 1,168 min

Ejemplo 63

Preparación de ejemplo 63,

El Ejemplo 63 se prepara siguiendo el siguiente esquema general 2.



10

El Ejemplo 63 se preparó de acuerdo con procedimientos similares a los aplicados para obtener el ejemplo 3 salvo que para el acoplamiento de Suzuki se usó ácido (3-fluoro-5-hidroxi-fenil)borónico. El cierre del anillo se efectuó de acuerdo con el siguiente procedimiento. Se añadió gota a gota una solución de ácido 3-[[3-[3-(2-aminoetoxi)-5-fluoro-fenil]pirazolo[1,5-a]pirimidin-5-il]amino]propanoico (27 mg, 0,08 mmol) en N,N-dimetilformamida (0,9 ml) a una solución de hexafluorofosfato de O-(benzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio (HBTU) (30 mg, 0,08 mmol) y N,N-diisopropiletilamina (204 μ l, 1,20 mmol) en N,N-dimetilformamida (1,9 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. El disolvente se eliminó bajo presión reducida. El residuo se purificó por HPLC de fase inversa (procedimiento HPLC A). Las fracciones de producto se recogieron y el disolvente se eliminó bajo presión reducida.

15

20 Rendimiento: 5 mg de ejemplo 63 (18 %)

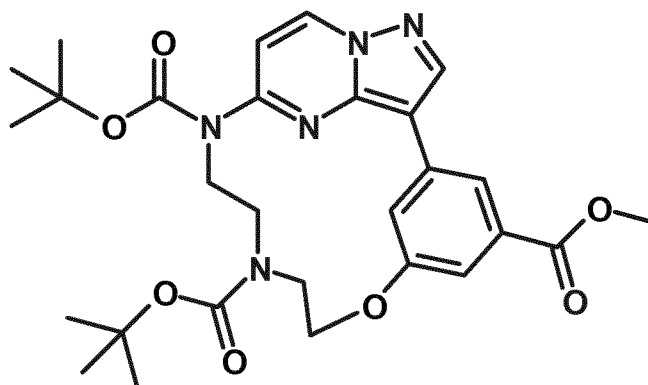
Procedimiento de CLEM 2: MH^+ = 342, TR = 2,556 min

Ejemplo 64

Preparación de ejemplo 64

El Ejemplo 64 se prepara siguiendo el siguiente esquema general 1.

25 Preparación del intermedio 113

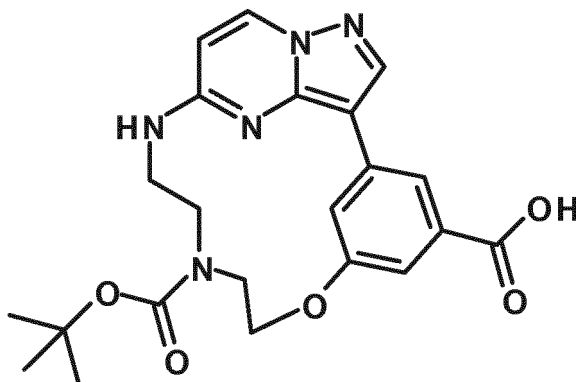


El intermedio 113 se prepara de acuerdo con procedimientos similares a los que se han aplicado para obtener 7-oxa-10,13,17,18,21-pentaazatetracyclo[12.5.2.1^{2,6}.0^{17,20}]docosa-1(20),2(22),3,5,14(21),15,18-heptaeno-10,13-dicarboxilato de 10,13-di-terc-butilo salvo porque se usó ácido (3-hidroxi-5-metoxicarbonil-fenil)borónico para el acoplamiento de Suzuki. El cierre del anillo se efectuó de acuerdo con el siguiente procedimiento. Se añadieron una solución de 3-[5-[terc-butoxicarbonil-2-(terc-butoxicarbonil(2-hidroxi)etil)amino)etil]amino]pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-il]-5-hidroxi-benzoato de metilo (8,946 g, 15,65 mmol) en 2-metiltetrahidrofurano (20 ml/mmol) y una solución de azodicarboxilato de diisopropilo (9,31 ml, 46,95 mmol) en tolueno (20 ml/mmol) simultáneamente durante un período de 3 horas a una solución de trifenilfosfina (12,315 g, 46,95 mmol) en tolueno (75 ml/mmol) a 90 °C. La mezcla se agitó a 90 °C durante 30 minutos. La mezcla de reacción se enfrió y el disolvente se eliminó bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice usando diclorometano y metanol como eluyentes (elución con gradiente desde 0 % a 10 % de metanol). Las fracciones de producto se recogieron y el disolvente se eliminó bajo presión reducida.

Rendimiento: 7,698 mg de intermedio 113 (89 %)

Procedimiento de CLEM 1: MH^+ = 554, TR = 1,470 min

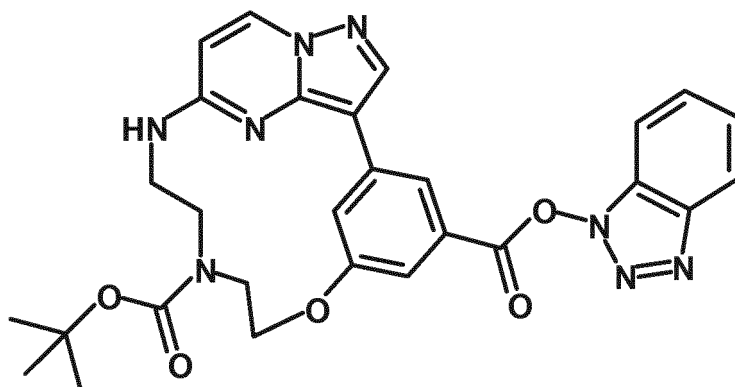
Preparación del intermedio 114



Se agitaron a 50 °C durante 15 horas el intermedio 113 (2,00 g, 3,61 mmol) e hidróxido de litio monohidratado (450 mg, 10,83 mmol) en una mezcla de tetrahidrofurano/metanol/agua (2:2:1, 40 ml). El disolvente se eliminó bajo presión reducida. Se añadió agua y se añadió HCl 1 N para acidificar la solución hasta pH 5-6. El precipitado se filtró, se lavó con metanol y se secó bajo presión reducida. El residuo se usó en la etapa siguiente sin purificación posterior.

Procedimiento de CLEM 1: MH^+ = 440, TR = 0,860 min

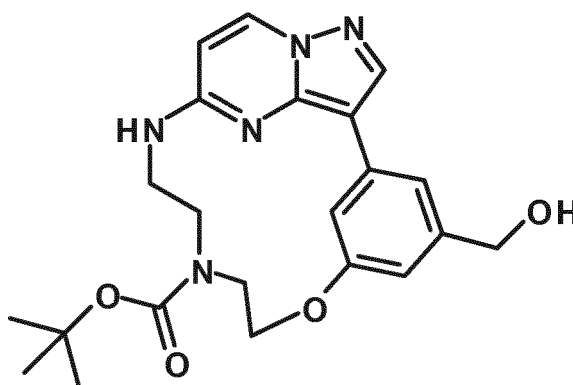
Preparación del intermedio 115



- Se añadió 1-hidroxibenzotriazol (600 mg, 3,84 mmol) a una solución de intermedio 114 (1,123 g, 2,56 mmol) en tetrahidrofurano seco (7,68 ml). Se añadió N,N'-diisopropilmetanodiimina (598 μ l, 3,84 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. Se añadió agua y la fase acuosa se extrajo con acetato de etilo.
- 5 La fase orgánica se secó, se filtró y el disolvente se eliminó bajo presión reducida. El disolvente se eliminó bajo presión reducida y el producto se usó sin purificación posterior en la etapa siguiente.

Procedimiento de CLEM 2: $MH^+ = 557$, TR = 1,190 min

Preparación del intermedio 116

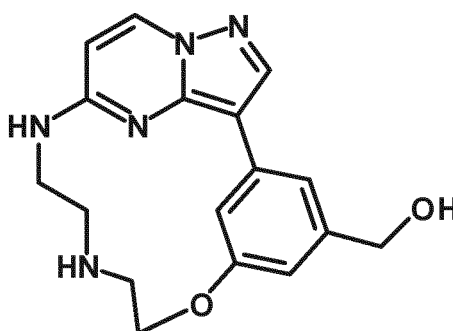


- 10 Se añadió borohidruro de sodio (100 mg, 2,56 mmol) a 0 °C a una suspensión de intermedio 115 (1,42 g, 2,56 mmol) en tetrahidrofurano seco (7,68 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. Se añadió más borohidruro de sodio (20 mg, 0,512 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora más. Se añadió agua y el producto se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se secó, se filtró y el disolvente se eliminó bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice usando heptano y acetato de etilo como eluyentes (elución con gradiente desde 0 % a 100 % de acetato de etilo). Las fracciones de producto se recogieron y el disolvente se eliminó bajo presión reducida.
- 15

Rendimiento: 357 mg de intermedio 116 (33 %)

Procedimiento de CLEM 1: $MH^+ = 426$, TR = 0,792 min

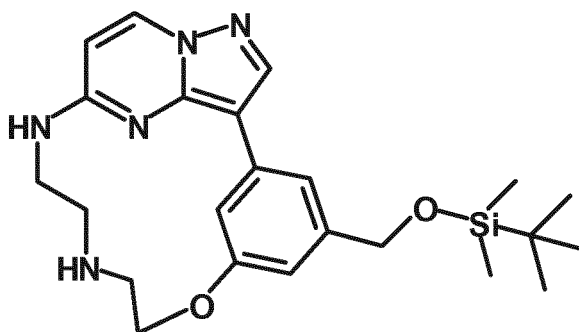
Preparación del intermedio 117



El intermedio 116 (482 mg, 1,13 mmol) se agitó en HCl 4N en 1,4-dioxano (4 ml/mmol) a temperatura ambiente durante 3 horas. El disolvente se eliminó bajo presión reducida. Se añadió tolueno y se eliminó bajo presión reducida. El producto se usó sin purificación posterior en la etapa siguiente.

Procedimiento de CLEM 2: MH^+ = 362, TR = 1,391 min

5 Preparación del intermedio 118

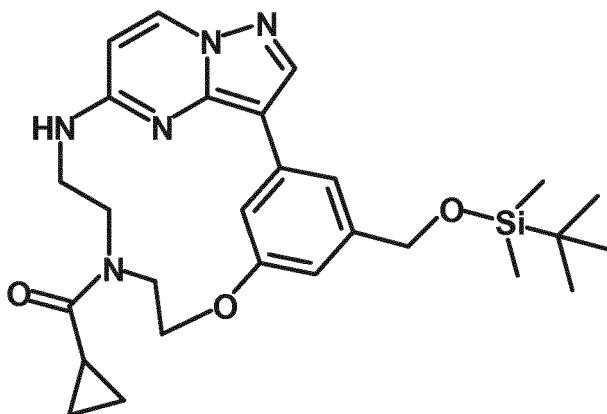


10 Se añadió cloruro de terc-butildimetilsililo (180 mg, 1,19 mmol) en varias porciones a una solución de intermedio 117 (358 mg, 0,99 mmol) y trietilamina (441 μ l, 3,17 mmol) en N,N-dimetilformamida (2,97 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. Se añadieron más cloruro de terc-butildimetilsililo (180 mg, 1,19 mmol) y trietilamina (441 μ l, 3,17 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante otras 17 horas. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo. La fase orgánica se secó, se filtró y el disolvente se eliminó bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida usando diclorometano y metanol como eluyentes (elución con gradiente desde 0 % a 10 % de metanol). Las fracciones de producto se recogieron y se evaporó el disolvente.

15 Rendimiento: 356 mg de intermedio 118 (82 %)

Procedimiento de CLEM 1: MH^+ = 440, TR = 0,823 min

Preparación del intermedio 119

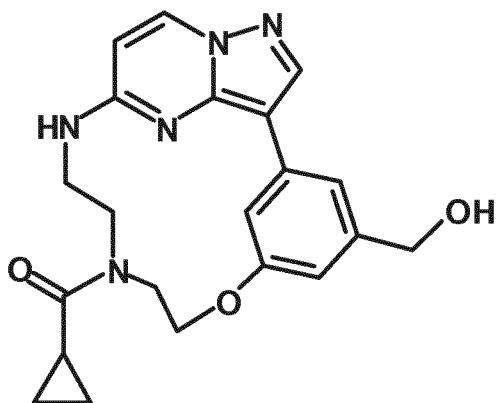


20 Se agitó una mezcla de intermedio 118 (356 mg, 0,81 mmol) y trietilamina (170 μ l, 1,22 mmol) en tetrahidrofurano seco (2,43 ml) y se añadió cloruro de ciclopropanocarbonilo (80 μ l, 0,89 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. El disolvente se eliminó bajo presión reducida y el residuo se trituró en metanol, se filtró y se secó bajo presión reducida.

Rendimiento: 343 mg de intermedio 119 (83 %)

Procedimiento de CLEM 2: MH^+ = 508, TR = 4,608 min

25 Preparación de ejemplo 64



Una solución de fluoruro de tetrabutil amonio (solución 1M en tetrahidrofurano, 0,48 ml, 0,48 mmol) e intermedio 119 (224 mg, 0,44 mmol) en tetrahidrofurano (1,32 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. El disolvente se eliminó bajo presión reducida. El residuo se trituró en metanol, se filtró y se secó bajo presión reducida.

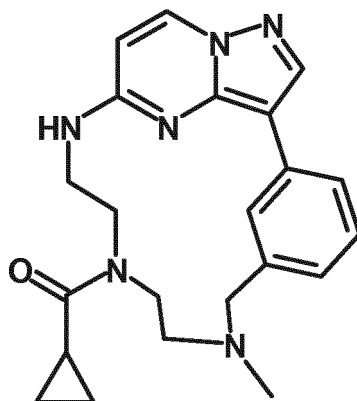
5 Rendimiento: 158 mg de ejemplo 64 (91 %)

Procedimiento de CLEM 2: MH^+ = 394, TR = 2,426 min

Ejemplo 65

Preparación de ejemplo 65

El Ejemplo 65 se prepara siguiendo el siguiente esquema general 1.



10

Una mezcla de ejemplo 38 (52 mg, 0,14 mmol) y formaldehído (solución al 37 %, 5,4 μ l, 1,17 mmol) en 1,2-dicloroetano (0,42 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Se añadió triacetatoborohidruro de sodio (59 mg, 0,28 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. El disolvente se eliminó bajo presión reducida. Se añadió una solución saturada acuosa de bicarbonato de sodio y el producto se extrajo con una mezcla de diclorometano y metanol (9:1). La fase orgánica se secó, se filtró y el disolvente se eliminó bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice usando diclorometano y metanol como eluyentes (elución con gradiente desde 0 % a 10 % de metanol). Las fracciones de producto se recogieron y el disolvente se eliminó bajo presión reducida.

15

Rendimiento: 28 mg de ejemplo 65 (51 %)

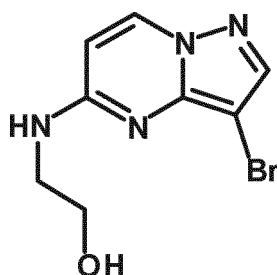
20 Procedimiento de CLEM 1: MH^+ = 391, TR = 0,314 min

Ejemplo 66

Preparación de ejemplo 66

El Ejemplo 66 se prepara siguiendo el siguiente esquema general 2.

Preparación del intermedio 120

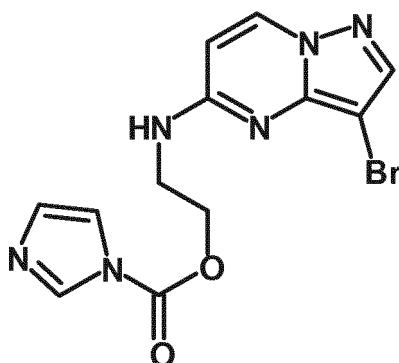


5 Se añadió 2-aminoetanol (570 μ l, 9,46 mmol) a una solución de 3-bromo-5-cloro-pirazolo[1,5-a]pirimidina (2,00 g, 8,60 mmol) y N,N-diisopropiletilamina (1,803 ml, 10,32 mmol) en acetonitrilo (25,80 ml). La mezcla de reacción se llevó a reflujo durante una noche. El disolvente se eliminó bajo presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice usando diclorometano y metanol como eluyentes. Las fracciones de producto se recogieron y se evaporó el disolvente.

Rendimiento: 2,10 g de intermedio 120 (95 %)

Procedimiento de CLEM 1: MH^+ = 258, TR = 0,386 min

Preparación del intermedio 121

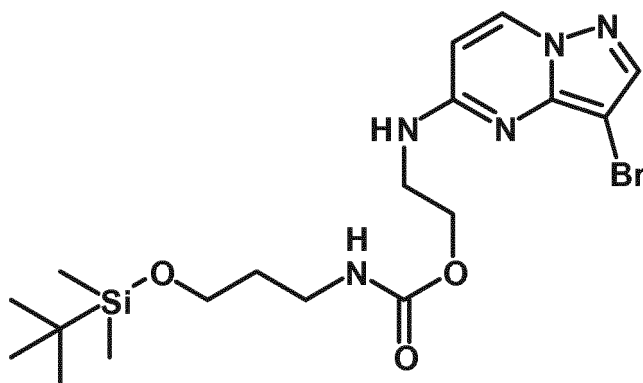


10

A una solución de intermedio 120 (2,10 g, 8,17 mmol) en diclorometano (24,51 ml) se añadió di(imidazol-1-il)metanona (1,99 g, 12,25 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. El precipitado se filtró, se lavó con diclorometano y se secó bajo presión reducida. El producto se usó sin purificación posterior en la etapa siguiente.

15 Rendimiento: 2,26 g de intermedio 121 (79 %)

Preparación del intermedio 122



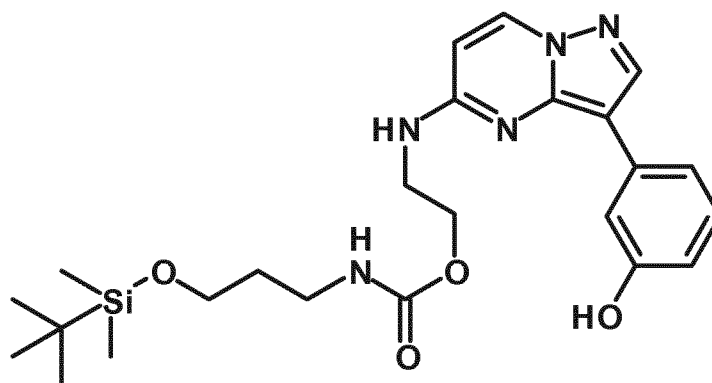
20 Se añadió 3-(terc-butil(dimetil)silil)oxipropan-1-amina (1,08 g, 5,70 mmol) a una suspensión de intermedio 121 (1,00 g, 2,85 mmol), trietilamina (317 μ l, 3,13 mmol) y N,N-dimetilpiridin-4-amina (17 mg, 0,14 mmol) en tetrahidrofurano (8,55 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla se diluyó con acetato de etilo y la fase orgánica se lavó con agua y salmuera. La fase orgánica se secó, se filtró y el disolvente se

eliminó bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice usando diclorometano y metanol como eluyentes. Las fracciones de producto se recogieron y se evaporó el disolvente.

Rendimiento: 1,16 g de intermedio 122 (86 %)

5 Procedimiento de CLEM 1: MH^+ = 472, TR = 1,156 min

Preparación del intermedio 123

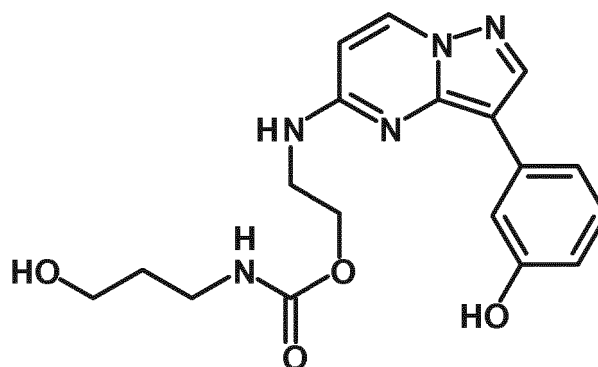


10 Se desgasificó una mezcla de 1,4-dioxano y agua (3:1, 25 ml) burbujeando nitrógeno gas a través de la mezcla. Se añadieron el intermedio 122 (1,16 g, 2,46 mmol), ácido (3-hidroxifenil)borónico (440 mg, 3,20 mmol), tetraquis(trifenilfosfina)paladio(0) (58 mg, 0,05 mmol), 2-diciclohexilfosfino-2',4',6'-triisopropilbifenilo (Xphos) (95 mg, 0,20 mmol) y fosfato de potasio tribásico (2,60 g, 5 eq.) y la mezcla se agitó bajo nitrógeno gas a 80 °C durante 2 horas. La mezcla de reacción se enfrió, se diluyó con acetato de etilo y la fase orgánica se lavó con salmuera. La fase orgánica se secó, se filtró y el disolvente se eliminó bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice usando diclorometano y metanol como eluyentes. Las fracciones de producto se recogieron y se evaporó el disolvente.

Rendimiento: 1,10 g de intermedio 123 (92 %)

Procedimiento de CLEM 1: MH^+ = 486, TR = 1,118 min

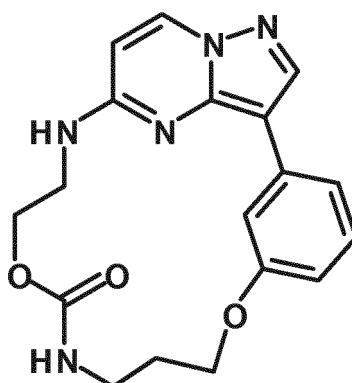
Preparación del intermedio 124



20 Se añadió fluoruro de tetrabutil amonio (solución 1M en tetrahidrofurano, 3,40 ml, 3,39 mmol) a una solución de intermedio 123 (1,10 g, 2,26 mmol) en tetrahidrofurano (6,78 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche. El disolvente se eliminó bajo presión reducida. El residuo se diluyó con acetato de etilo y se lavó con agua (3x) y salmuera. La fase orgánica se secó, se filtró y el disolvente se eliminó bajo presión reducida. El residuo se usó en la etapa siguiente sin purificación posterior.

25 Procedimiento de CLEM 1: MH^+ = 372, TR = 0,459 min

Preparación de ejemplo 66



5 Se añadieron simultáneamente durante un período de 2 horas una solución de intermedio 124 (408 mg, 1,10 mmol) en 2-metiltetrahidrofurano (20 ml/mmol) y una solución de azodicarboxilato de diisopropilo (650 μ l, 3,30 mmol) en tolueno (20 ml/mmol) a una solución de trifenilfosfina (866 mg, 3,30 mmol) en tolueno (75 ml/mmol de intermedio 124) a 90 °C. La mezcla se agitó a 90 °C durante 1 hora. La mezcla de reacción se enfrió y el disolvente se eliminó bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice usando diclorometano y metanol como eluyentes. Las fracciones de producto se recogieron y se evaporó el disolvente. El producto se trituró con metanol, se filtró y se secó bajo presión reducida.

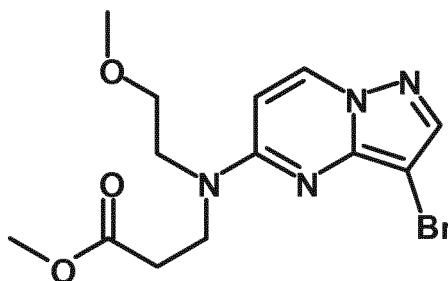
Procedimiento de CLEM 2: MH^+ = 354, TR = 2,785 min

10 Ejemplo 67

Preparación de ejemplo 67,

El Ejemplo 67 se prepara siguiendo el siguiente esquema general 2.

Preparación del intermedio 125

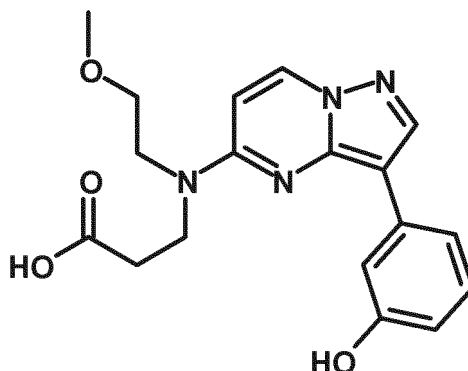


15 Una mezcla de 3-bromo-5-cloro-pirazolo[1,5-a]pirimidina (1,55 g, 6,67 mmol), 3-(2-metoxietilamino)propanoato de metilo (1,08 g, 6,67 mmol) y N,N-diisopropiletilamina (1,394 ml, 8,00 mmol) en acetonitrilo (20 ml) se llevó a reflujo durante una noche. La mezcla de reacción se enfrió, el disolvente se eliminó bajo presión reducida y se añadió acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con agua y salmuera. La fase orgánica se secó, se filtró y el disolvente se eliminó bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice usando heptano y acetato de etilo como eluyentes (elución con gradiente desde 5 % a 70 % de acetato de etilo). Las fracciones de producto se recogieron y se evaporó el disolvente.

20 Rendimiento: 1,05 g de intermedio 125 (44 %)

Procedimiento de CLEM 1: MH^+ = 358, TR = 1,072 min

Preparación del intermedio 126

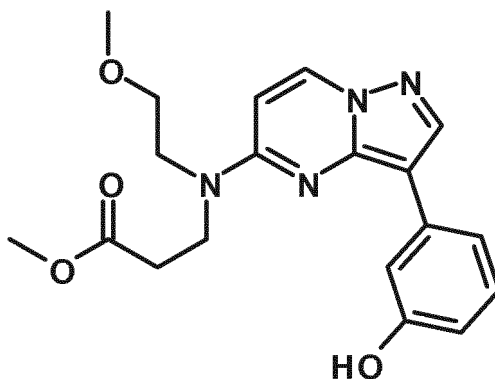


Se desgasificó una mezcla de 1,4-dioxano y agua (3:1, 7,92 ml) burbujeando nitrógeno gas a su través. Se añadieron el intermedio 125 (943 mg, 2,64 mmol), ácido (3-hidroxifenil)borónico (470 mg, 3,43 mmol), 2-diciclohexilfosfino-2',4',6'-triisopropilbifenilo (Xphos) (100 mg, 0,21 mmol), tetraquis(trifenilfosfina)paladio(0) (58 mg, 0,05 mmol) y fosfato de potasio tribásico (3,40 g, 5 eq.) La mezcla de reacción se agitó bajo atmósfera de nitrógeno a 70 °C durante una noche. La mezcla de reacción se enfrió y se añadió acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con agua y salmuera. La fase orgánica se secó, se filtró y el disolvente se eliminó bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice usando diclorometano y metanol como eluyentes (elución con gradiente desde 0 % a 10 % de metanol). Las fracciones de producto se recogieron y el disolvente se eliminó bajo presión reducida. Se obtuvo el ácido carboxílico.

Rendimiento: 484 mg de intermedio 126 (51 %)

Procedimiento de CLEM 1: MH^+ = 357, TR = 0,600 min

Preparación del intermedio 127

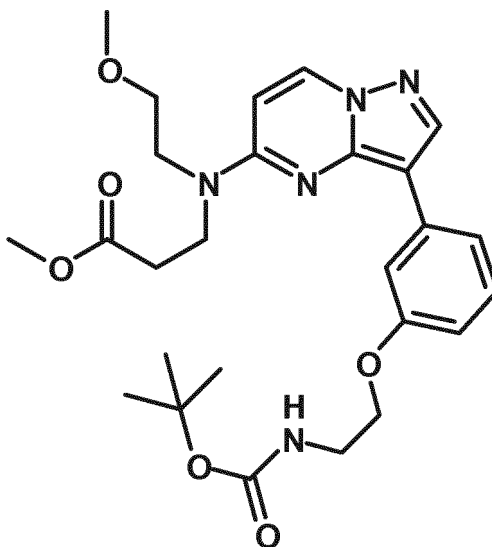


Se añadió ácido sulfúrico (80 μ l, 1,51 mmol) gota a gota a 0 °C a una solución de intermedio 126 (538 mg, 1,51 mmol) en metanol (4,53 ml). La mezcla de reacción se llevó a reflujo durante 4 horas. El disolvente se eliminó bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice usando diclorometano y metanol como eluyentes (elución con gradiente desde 0 % a 5 % de metanol). Las fracciones de producto se recogieron y el disolvente se eliminó bajo presión reducida. Se obtuvo el ácido carboxílico.

Rendimiento: 338 mg de intermedio 127 (60 %)

Procedimiento de CLEM 2: MH^+ = 371, TR = 2,839 min

Preparación del intermedio 128

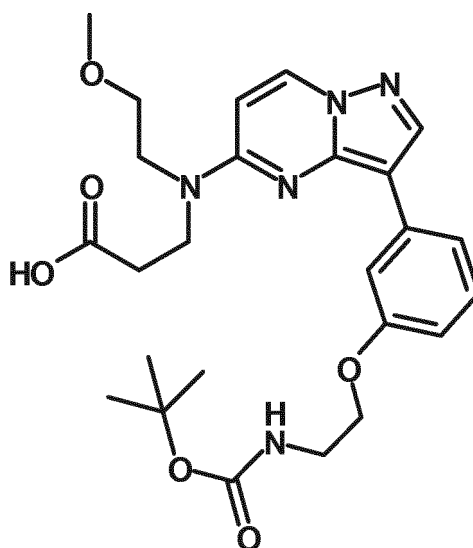


5 El intermedio 127 (271 mg, 0,73 mmol), N-(2-hidroxietil)carbamato de terc-butilo (160 mg, 1,02 mmol) y trifenilfosfina (365 mg, 1,39 mmol) se suspendieron en tetrahidrofurano seco (5,84 ml). Se añadió azodicarboxilato de diisopropilo (274 μ l, 1,39 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. Se añadieron más N-(2-hidroxietil)carbamato de terc-butilo (160 mg, 1,02 mmol), trifenilfosfina (365 mg, 1,39 mmol) y azodicarboxilato de diisopropilo (274 μ l, 1,39 mmol) la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 días. El disolvente se eliminó bajo presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice usando heptano y acetato de etilo como eluyentes (elución con gradiente desde 10 % a 90 % de acetato de etilo). Las fracciones de producto se recogieron y se evaporó el disolvente.

10 Rendimiento: 211 mg de intermedio 128 (56 %)

Procedimiento de CLEM 1: MH^+ = 514, TR = 1,873 min

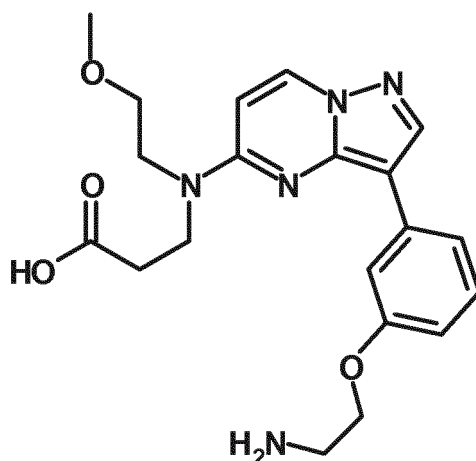
Preparación del intermedio 129



15 Se añadió hidróxido de litio monohidratado (10 mg, 0,35 mmol) a una solución de intermedio 128 (178 mg, 0,35 mmol) en una mezcla de tetrahidrofurano/metanol/agua (2:2:1, 1,05 ml) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante una noche. El disolvente se eliminó bajo presión reducida. Se añadió tolueno y se evaporó dos veces. El residuo se usó en la etapa siguiente sin purificación posterior.

Procedimiento de CLEM 1: MH^+ = 500, TR = 0,890 min

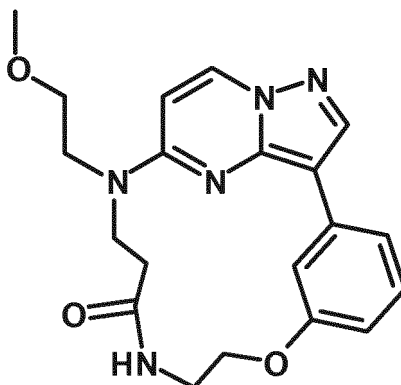
Preparación del intermedio 130



El intermedio 129 (175 mg, 0,35 mmol) se agitó en HCl 4N en 1,4-dioxano (4 ml/mmol) a temperatura ambiente durante una noche. El disolvente se eliminó bajo presión reducida. Se añadió tolueno y se eliminó bajo presión reducida. El producto se usó sin purificación posterior en la etapa siguiente.

5 Procedimiento de CLEM 1: $MH^+ = 400$, TR = 0,471 min

Preparación de ejemplo 67,



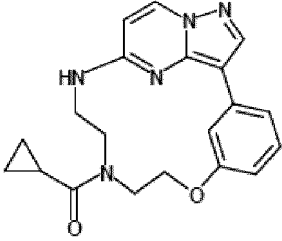
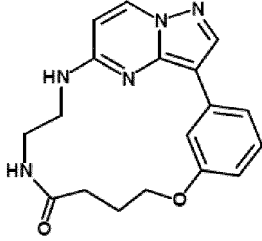
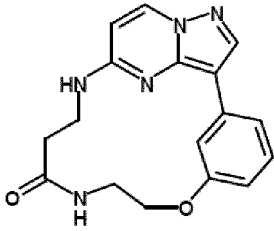
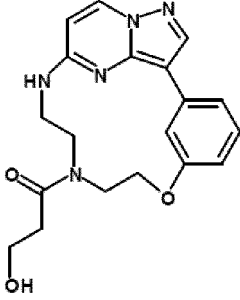
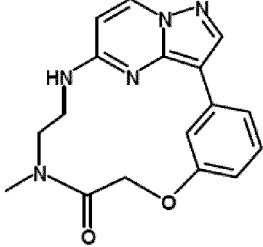
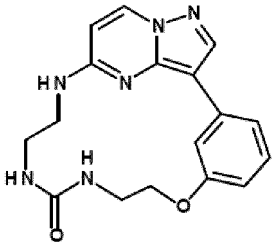
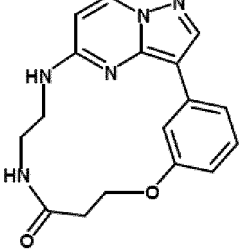
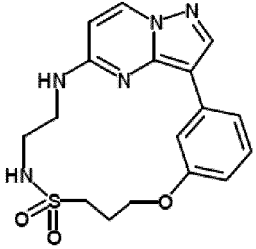
10 Una solución de intermedio 130 (140 mg, 0,35 mmol) en N,N-dimetilformamida (23 ml) se añadió gota a gota durante un período de 30 minutos a una solución de hexafluorofosfato de O-(benzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio (HBTU) (400 mg, 1,05 mmol) y N,N-diisopropiletilamina (917 μ l, 5,25 mmol) en N,N-dimetilformamida (12 ml). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. El disolvente se eliminó bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice usando diclorometano y metanol como eluyentes (elución con gradiente desde 0 % a 5 % de metanol). Las fracciones de producto se recogieron y el disolvente se eliminó bajo presión reducida. El producto se purificó adicionalmente por HPLC de fase inversa (procedimiento HPLC A). Las fracciones de producto se recogieron y se evaporó el disolvente.

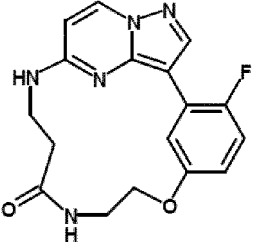
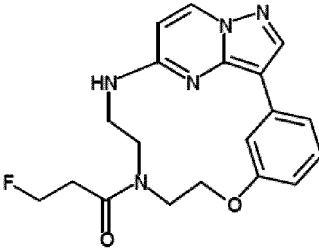
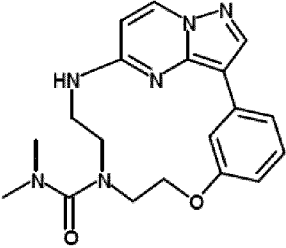
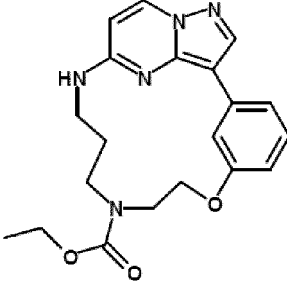
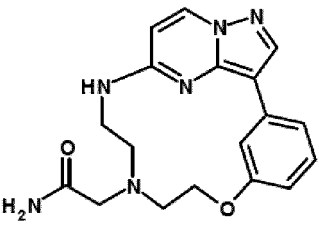
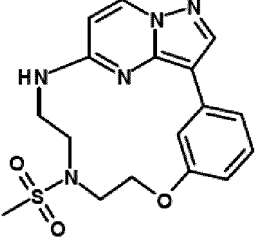
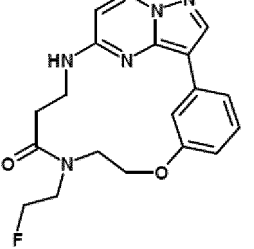
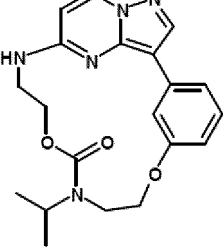
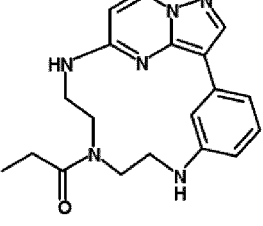
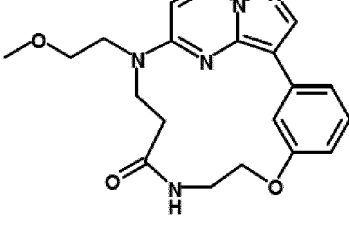
15 Rendimiento: 15 mg de ejemplo 67 (11 %)

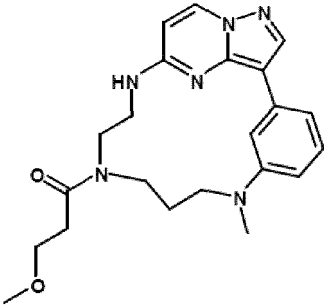
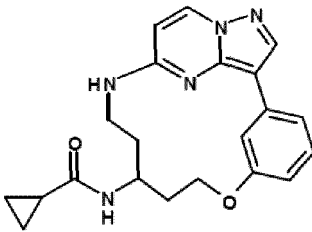
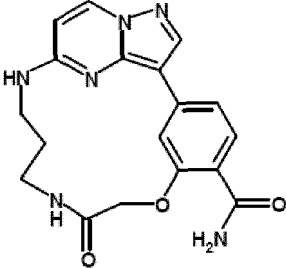
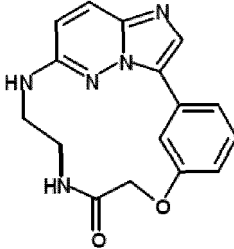
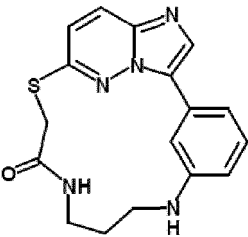
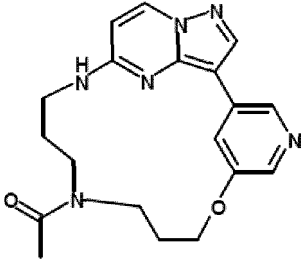
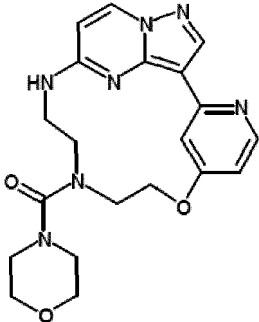
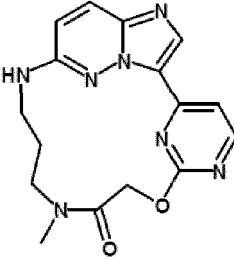
Procedimiento de CLEM 2: $MH^+ = 382$, TR = 2,548 min

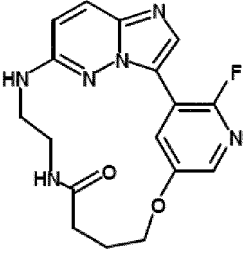
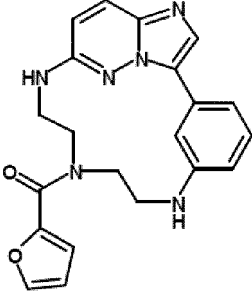
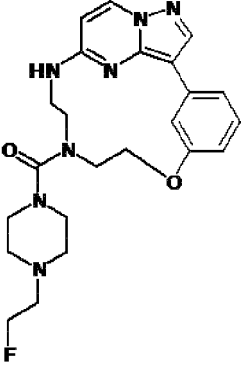
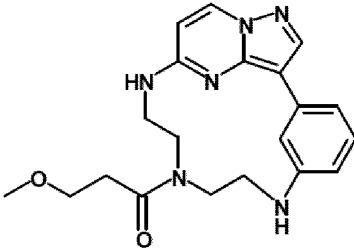
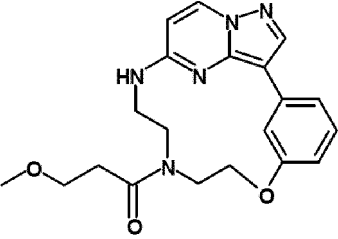
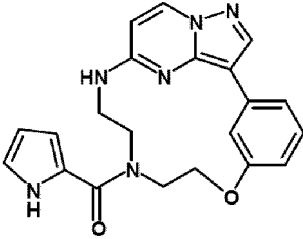
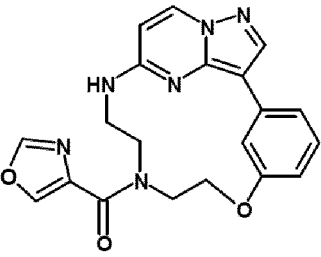
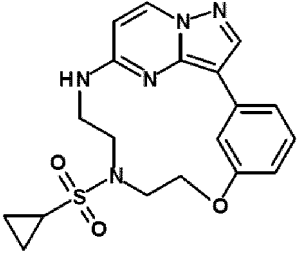
Los compuestos de la Tabla 1 se prepararon de forma análoga a los procedimientos descritos antes.

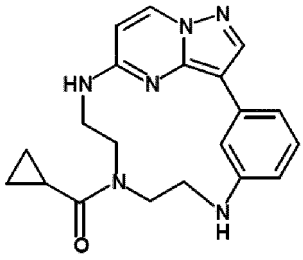
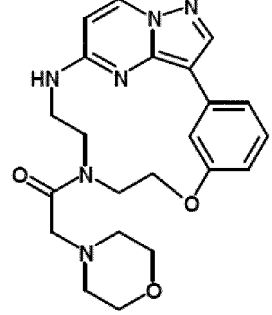
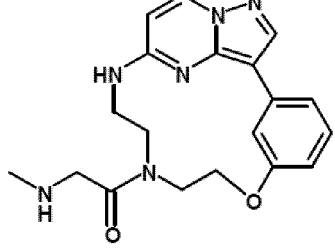
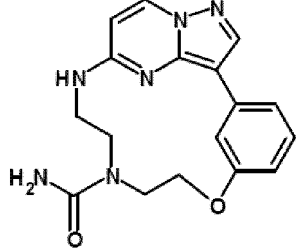
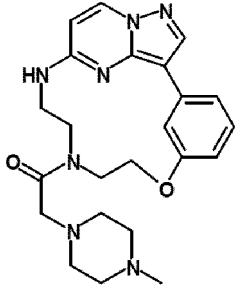
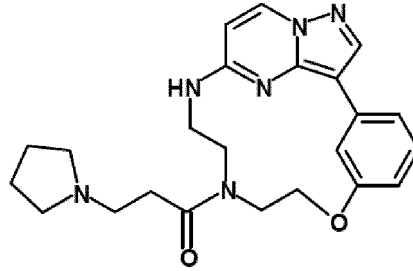
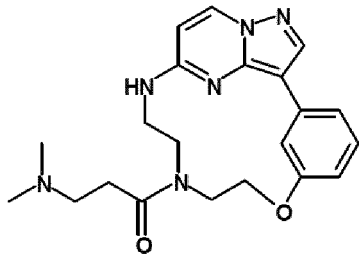
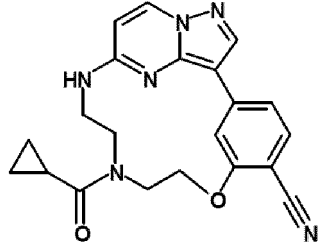
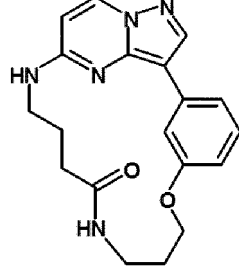
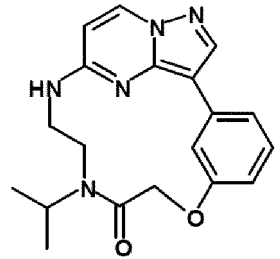
Tabla 1

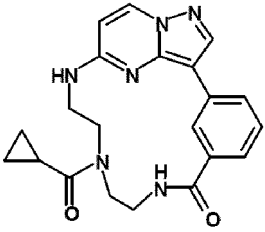
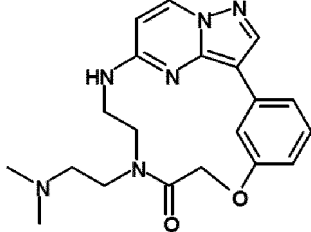
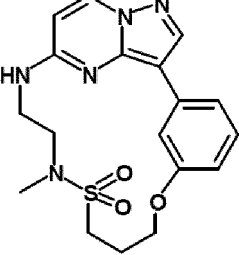
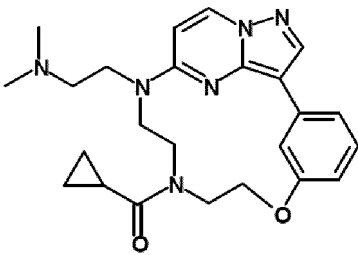
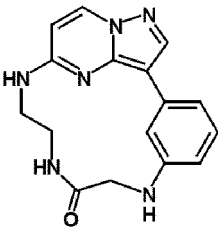
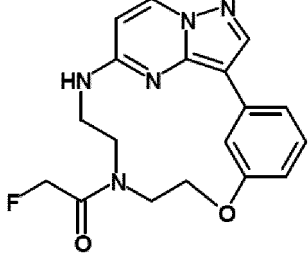
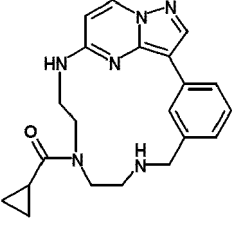
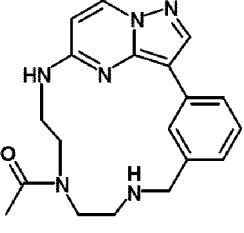
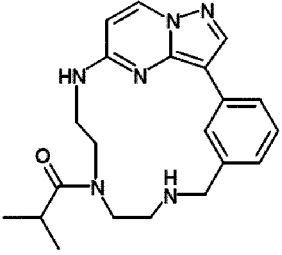
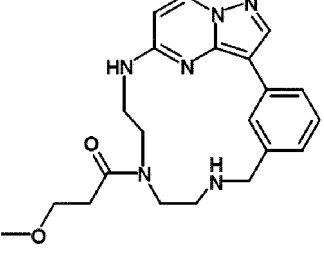
 <p>Compuesto 1, Ejemplo 1</p>	 <p>Compuesto 2, Ejemplo 2</p>
 <p>Compuesto 3, Ejemplo 3</p>	 <p>Compuesto 4, Ejemplo 4</p>
 <p>Compuesto 5, Ejemplo 5</p>	 <p>Compuesto 6, Ejemplo 6</p>
 <p>Compuesto 7, Ejemplo 7</p>	 <p>Compuesto 8, Ejemplo 8</p>

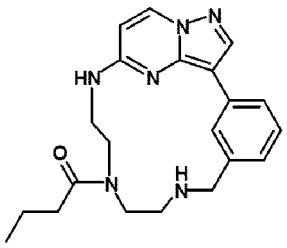
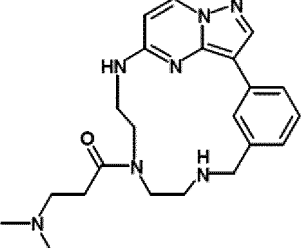
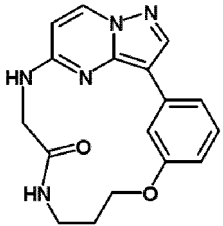
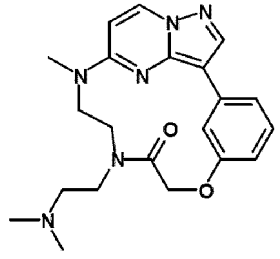
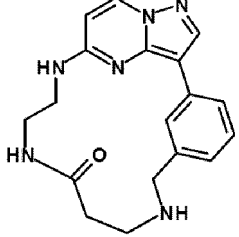
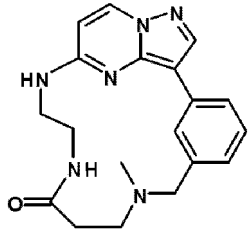
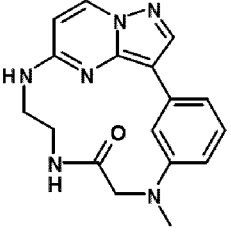
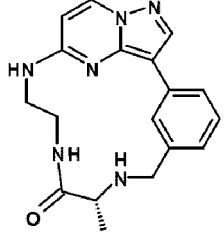
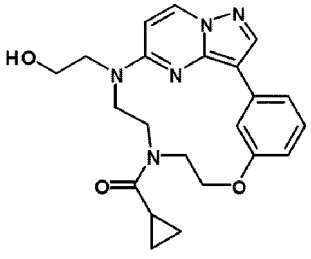
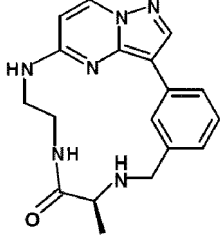
 <p>Compuesto 9</p>	 <p>Compuesto 10, Ejemplo 9</p>
 <p>Compuesto 11, Ejemplo 10</p>	 <p>Compuesto 12, Ejemplo 11</p>
 <p>Compuesto 13, Ejemplo 12</p>	 <p>Compuesto 14, Ejemplo 13</p>
 <p>Compuesto 15</p>	 <p>Compuesto 16</p>
 <p>Compuesto 17, Ejemplo 14</p>	 <p>Compuesto 18, Ejemplo 67</p>

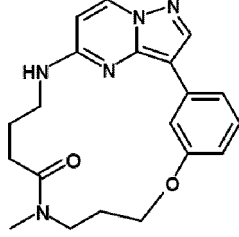
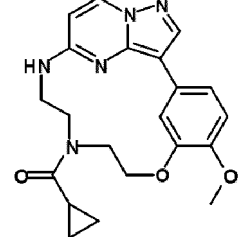
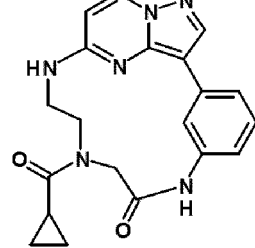
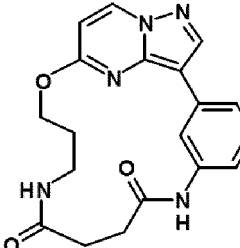
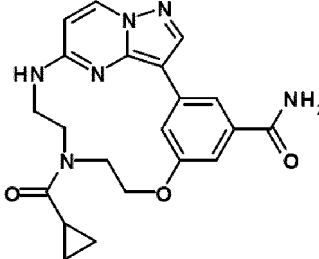
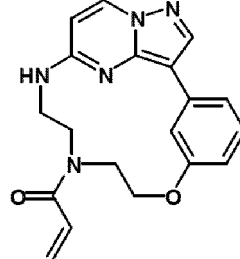
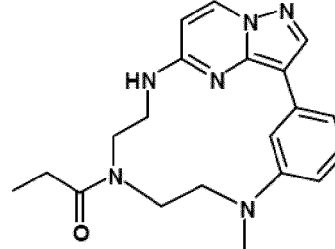
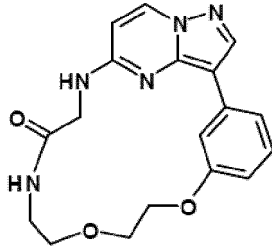
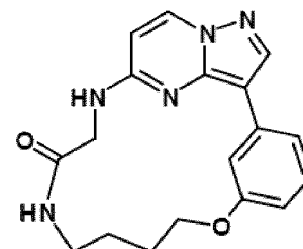
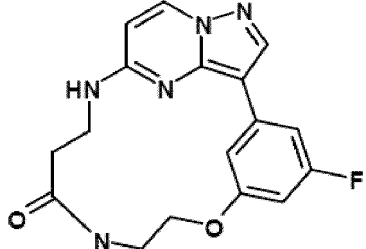
 <p>Chemical structure of Compound 19, Ejemplo 16. It features a 1,2,3,4,5,6,7,8-octahydro-1H-benzotriazolopyridine core. The nitrogen at position 1 is substituted with a propyl chain ending in a methoxy group. The nitrogen at position 4 is substituted with a propyl chain ending in a methyl group. The nitrogen at position 7 is substituted with a phenyl ring.</p> <p>Compuesto 19, Ejemplo 16</p>	 <p>Chemical structure of Compound 20. It features a 1,2,3,4,5,6,7,8-octahydro-1H-benzotriazolopyridine core. The nitrogen at position 1 is substituted with a propyl chain ending in a cyclopropylmethyl group. The nitrogen at position 4 is substituted with a propyl chain ending in a phenoxy group. The nitrogen at position 7 is substituted with a phenyl ring.</p> <p>Compuesto 20</p>
 <p>Chemical structure of Compound 21, Ejemplo 61. It features a 1,2,3,4,5,6,7,8-octahydro-1H-benzotriazolopyridine core. The nitrogen at position 1 is substituted with a propyl chain ending in a primary amide group. The nitrogen at position 4 is substituted with a propyl chain ending in a primary amide group. The nitrogen at position 7 is substituted with a phenyl ring.</p> <p>Compuesto 21, Ejemplo 61</p>	 <p>Chemical structure of Compound 22, Ejemplo 62. It features a 1,2,3,4,5,6,7,8-octahydro-1H-benzotriazolopyridine core. The nitrogen at position 1 is substituted with a propyl chain ending in a primary amide group. The nitrogen at position 4 is substituted with a propyl chain ending in a primary amide group. The nitrogen at position 7 is substituted with a phenyl ring.</p> <p>Compuesto 22, Ejemplo 62</p>
 <p>Chemical structure of Compound 23. It features a 1,2,3,4,5,6,7,8-octahydro-1H-benzotriazolopyridine core. The nitrogen at position 1 is substituted with a propyl chain ending in a secondary amide group. The nitrogen at position 4 is substituted with a propyl chain ending in a secondary amide group. The nitrogen at position 7 is substituted with a phenyl ring.</p> <p>Compuesto 23</p>	 <p>Chemical structure of Compound 24. It features a 1,2,3,4,5,6,7,8-octahydro-1H-benzotriazolopyridine core. The nitrogen at position 1 is substituted with a propyl chain ending in a secondary amide group. The nitrogen at position 4 is substituted with a propyl chain ending in a secondary amide group. The nitrogen at position 7 is substituted with a pyridine ring.</p> <p>Compuesto 24</p>
 <p>Chemical structure of Compound 25. It features a 1,2,3,4,5,6,7,8-octahydro-1H-benzotriazolopyridine core. The nitrogen at position 1 is substituted with a propyl chain ending in a secondary amide group. The nitrogen at position 4 is substituted with a propyl chain ending in a secondary amide group. The nitrogen at position 7 is substituted with a pyridine ring.</p> <p>Compuesto 25</p>	 <p>Chemical structure of Compound 26. It features a 1,2,3,4,5,6,7,8-octahydro-1H-benzotriazolopyridine core. The nitrogen at position 1 is substituted with a propyl chain ending in a secondary amide group. The nitrogen at position 4 is substituted with a propyl chain ending in a secondary amide group. The nitrogen at position 7 is substituted with a pyridine ring.</p> <p>Compuesto 26</p>

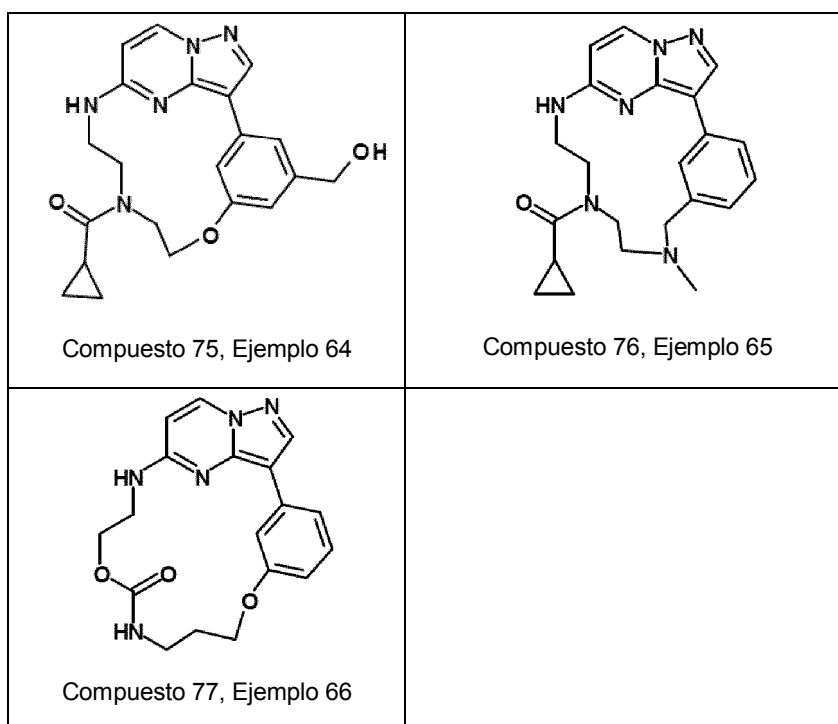
 <p>Compuesto 27</p>	 <p>Compuesto 28</p>
 <p>Compuesto 29, Ejemplo 17</p>	 <p>Compuesto 30, Ejemplo 15</p>
 <p>Compuesto 31, Ejemplo 18</p>	 <p>Compuesto 32, Ejemplo 19</p>
 <p>Compuesto 33, Ejemplo 20</p>	 <p>Compuesto 34, Ejemplo 21</p>

 <p>Compuesto 35, Ejemplo 22</p>	 <p>Compuesto 36, Ejemplo 23</p>
 <p>Compuesto 37, Ejemplo 24</p>	 <p>Compuesto 38, Ejemplo 25</p>
 <p>Compuesto 39, Ejemplo 26</p>	 <p>Compuesto 40, Ejemplo 27</p>
 <p>Compuesto 41, Ejemplo 28</p>	 <p>Compuesto 42, Ejemplo 29</p>
 <p>Compuesto 43, Ejemplo 30</p>	 <p>Compuesto 44, Ejemplo 31</p>

 <p>Compuesto 45, Ejemplo 32</p>	 <p>Compuesto 46, Ejemplo 33</p>
 <p>Compuesto 47, Ejemplo 34</p>	 <p>Compuesto 48, Ejemplo 35</p>
 <p>Compuesto 49, Ejemplo 36</p>	 <p>Compuesto 50, Ejemplo 37</p>
 <p>Compuesto 51, Ejemplo 38</p>	 <p>Compuesto 52, Ejemplo 39</p>
 <p>Compuesto 53, Ejemplo 40</p>	 <p>Compuesto 54, Ejemplo 41</p>

 <p>Compuesto 55, Ejemplo 42</p>	 <p>Compuesto 56, Ejemplo 43</p>
 <p>Compuesto 57, Ejemplo 44</p>	 <p>Compuesto 58, Ejemplo 45</p>
 <p>Compuesto 59, Ejemplo 46</p>	 <p>Compuesto 60, Ejemplo 47</p>
 <p>Compuesto 61, Ejemplo 48</p>	 <p>Compuesto 62, Ejemplo 49</p>
 <p>Compuesto 63, Ejemplo 50</p>	 <p>Compuesto 64, Ejemplo 51</p>

 <p>Compuesto 65, Ejemplo 52</p>	 <p>Compuesto 66, Ejemplo 53</p>
 <p>Compuesto 67, Ejemplo 54</p>	 <p>Compuesto 68, Ejemplo 55</p>
 <p>Compuesto 69 Ejemplo 56</p>	 <p>Compuesto 70, Ejemplo 57</p>
 <p>Compuesto 71, Ejemplo 58</p>	 <p>Compuesto 72, Ejemplo 59</p>
 <p>Compuesto 73, Ejemplo 60</p>	 <p>Compuesto 74, Ejemplo 63</p>



Identificación de compuestos

Puntos de fusión

5 Para la determinación de los puntos de fusión de los compuestos de la presente invención, se usó el siguiente procedimiento.

Procedimiento para los puntos de fusión

Para una serie de compuestos, se determinaron los puntos de fusión (p.f.) en tubos capilares abiertos en un aparato Mettler FP62. Los puntos de fusión se midieron con una temperatura que varió de 50 °C a 300 °C, usando un gradiente de 10 °C/minuto. El valor del punto de fusión se leyó en una pantalla digital y no se corrigió.

10

Tabla 2: Puntos de fusión

COMPUESTO N°	PUNTO DE FUSIÓN (°C)	COMPUESTO N°	PUNTO DE FUSIÓN (°C)
1	> 300	46	ND*
2	> 300	47	258,1
3	> 300	48	279,1
4	> 300	49	> 300
5	> 300	50	> 300
6	ND*	51	ND*
7	ND*	52	> 300
8	269	53	275
10	> 300	54	ND*
11	> 300	55	ND*
12	ND*	56	179,9

ES 2 583 477 T3

COMPUESTO N°	PUNTO DE FUSIÓN (°C)	COMPUESTO N°	PUNTO DE FUSIÓN (°C)
13	> 300	57	> 300
14	ND*	58	> 300
17	> 300	59	> 300
18	251,7	60	239,1
19	> 300	61	> 300
21	> 300	62	> 300
22	ND*	63	286,8
29	ND*	64	> 300
30	185,2	65	ND*
31	ND*	66	ND*
32	> 300	67	ND*
33	> 300	68	295,1
34	ND*	69	> 300
35	> 300	70	> 300
36	270,4	71	> 300
37	ND*	72	272,5
38	> 300	73	> 300
39	230,7	74	ND*
40	> 300	75	ND*
41	295	76	ND*
42	> 300	77	ND*
43	ND*		
44	ND*		
45	ND*		
* No determinado			

CLEM

Para la caracterización por CLEM de los compuestos de la presente invención, se usó el siguiente procedimiento.

Procedimiento general de CLEM

- 5 Todos los análisis se llevaron a cabo en cuadrupolo LC/MSD Agilent serie 6110 acoplado a un sistema de cromatografía líquida (CL) Agilent serie 1290 que consiste en una bomba binaria con desgasificador, automuestreador, compartimento de columna termostatazido y detector Diode Array. El espectrómetro de masas (EM) se operó con una fuente de ionización por electropulverización a presión atmosférica (API-ES) en modo de ion positivo. El voltaje de capilaridad se ajustó a 3000 V, el voltaje de fragmentador a 70 V y la temperatura del
- 10 cuadrupolo se mantuvo a 100 °C. Los valores de caudal de gas de secado y temperatura fueron 12,0 l/min y 350 °C

respectivamente. Se usó nitrógeno como gas nebulizador a una presión de 231,31 kPa. La adquisición de datos se realizó con un software Agilent Chemstation.

Procedimiento de CLEM 1

- 5 Además del procedimiento general CLEM1: Los análisis se llevaron a cabo en una columna Phenomenex Kinetex C18 (50 mm de longitud x 2,1 mm de d.i.; partículas de 1,7 μm) a 60 °C, con un caudal de 1,5 ml/min. Se realizó una elución con gradiente desde 90 % (agua + ácido fórmico al 0,1 %) / acetonitrilo al 10 % hasta 10 % (agua + ácido fórmico al 0,1 %) / acetonitrilo al 90 % en 1,50 minutos, a continuación se mantuvo una composición final de fase móvil durante otros 0,40 min. El volumen de inyección convencional fue 2 μl . Los intervalos de adquisición se ajustaron a 254 nm para el detector UV-PDA y 80-800 m/z para el detector EM.

10 Procedimiento de CLEM 2

- 15 Además del procedimiento general CLEM1: Los análisis se llevaron a cabo en una columna YMC pack ODS-AQ C18 (50 mm de longitud x 4,6 mm de d.i.; partículas de 3 μm) a 35 °C, con un caudal de 2,6 ml/min. Se realizó una elución con gradiente desde 95 % (agua + ácido fórmico al 0,1 %) / acetonitrilo al 5 % hasta 5 % (agua + ácido fórmico al 0,1 %) / acetonitrilo al 95 % en 4,80 minutos, a continuación se mantuvo una composición final de fase móvil durante otros 1,00 min. El volumen de inyección convencional fue 2 μl . Los intervalos de adquisición se ajustaron a 190-400nm para el detector UV-PDA y 100-1400 m/z para el detector EM.

Tabla 3: Datos de CLEM

NÚMERO DE COMPUESTO	PICO MASA (MH) ⁺	TIEMPO DE RETENCIÓN (min)	PROCEDIMIENTO CLEM
1	364	3,022	2
2	338	2,267	2
3	365	2,285	2
4	368	2,433	2
5	324	2,097	2
6	339	1,528	2
7	324	2,275	2
8	374	2,590	2
10	370	2,917	2
11	367	2,939	2
12	382	3,414	2
13	353	1,889	2
14	374	3,011	2
17	351	2,700	2
18	382	2,548	2
19	409	2,224	2
21	367	1,771	2
22	310	1,168	2
29	454	2,032	2
30	395	1,910	2
31	382	2,813	2

ES 2 583 477 T3

NÚMERO DE COMPUESTO	PICO MASA (MH) ⁺	TIEMPO DE RETENCIÓN (min)	PROCEDIMIENTO CLEM
32	389	3,208	2
33	391	2,988	2
34	400	3,288	2
35	363	2,740	2
36	423	1,942	2
37	367	1,875	2
38	339	2,412	2
39	436	1,930	2
40	421	2,050	2
41	395	1,977	2
42	389	3,056	2
43	352	2,612	2
44	352	2,507	2
45	391	2,410	2
46	381		2
47	388	2,887	2
48	435	2,265	2
49	309	1,757	2
50	356	2,790	2
51	377	1,685	2
52	351	1,073	2
53	379	1,911	2
54	395	1,623	2
55	379	1,206	2
56	408	0,733	2
57	324	1,071	2
58	395	1,225	2
59	337	0,998	2
60	351	1,036	2
61	323	1,605	2
62	337	1,090	2
63	408	2,247	2

NÚMERO DE COMPUESTO	PICO MASA (MH) ⁺	TIEMPO DE RETENCIÓN (min)	PROCEDIMIENTO CLEM
64	337	1,074	2
65	366	2,150	2
66	394	2,788	2
67	377	2,331	2
68	366	2,158	2
69	407	2,276	2
70	350	2,915	2
71	365	3,060	2
72	354	2,218	2
73	338	2,425	2
74	342	2,556	2
75	394	2,426	2
76	391	0,314	1
77	354	2,785	2

B. Ensayo de actividad cinasa

La inhibición de las actividades cinasa de LRRK2 y LRRK1 se valoró usando proteína recombinante LRRK2 y LRRK1 en un ensayo de cinasa *in vitro* basado en péptidos.

5 Protocolo 1

Expresión y purificación de proteína LRRK2 recombinante

Se prepara proteína LRRK2 como se describe en Daniëls et al. ((2011) J Neurochem 116, 304-315.). Se transfectan células HEK293T con plásmido pCHMWS-3xflag-LRRK2 usando polietilenoimina y se lisan después de 48-72 horas en tampón de lisis (Tris 20 mM pH 7,5, NaCl 150 mM, EDTA 1 mM, Triton al 1 %, Glicerol al 10 %, cóctel inhibidor de proteasa). Los lisados se aclaran por centrifugación a 20.000 g durante 10 minutos y se incuban con IgGs de ratón normal unido a perlas de agarosa para separar proteínas que se unen específicamente a agarosa o IgGs de ratón. Después de separar la suspensión de perlas de IgG, los lisados se incuban durante 3 a 18 horas con flagM2 unida a perlas de agarosa. Las perlas se lavan 4 veces con tampón de lavado (Tris 25 mM pH 7,5, NaCl 400 mM, Triton al 1 %) y se aclaran con tampón cinasa (Tris-HCl 25 mM pH 7,5, MgCl₂ 10 mM, ditiotreitil 2 mM (DTT), tritón al 0,02 %, beta-glicerofosfato 5 mM, Na₃VO₄ 0,1 mM). Las proteínas eluyen en 5 volúmenes de tampón cinasa que contiene 100 µg/ml de péptido 3xflag. Para los ensayos que usan proteína purificada unida a resina de afinidad, la perlas se resuspenden en un volumen igual de tampón cinasa a no ser que se indique de otro modo. Se valoran la pureza y concentración por SDS-PAGE (tris-acetato al 3-8 % gel SDS) y tinción con azul de Coomassie Brilliant o con plata. De forma alternativa, se usan una enzima LRRK2 truncada (LRRK2 marcada con GST de aminoácidos 970-2527) y una LRRK2-G2019S truncada (LRRK2-G2019S marcada con GST de aminoácidos 970-2527).

Ensayo de la actividad cinasa de LRRK2

Para la fosforilación de Irrktide se incubaba LRRK2 recombinante con 6 µCi de ³²P-ATP (3000 Ci/mmol), 200 µM de Irrktide, 10 µM de ATP y compuesto o disolvente por 40 µl de reacción durante 30 minutos a 30 °C. Los compuestos se prueban en concentraciones que varían de 10 µM a 10 pM; la cantidad final de DMSO en la reacción de cinasa es de un 1 %. Las reacciones se detienen y salpican en papel de fosfo celulosa P81 y se lavan 4 x 10 minutos en ácido fosfórico 75 mM. Se miden los niveles de fosforilación de Irrktide por autorradiografía. Los ensayos de actividad cinasa se llevan a cabo para cada condición por triplicado.

Los niveles de fosforilación de LRRKtide se representan frente al log de la concentración de compuesto y se ajustan curvas de inhibición a partir de las cuales se obtienen los valores de CI₅₀.

Protocolo 2

Se usa un ensayo de proteína cinasa radiométrico (³³PanQinase® Activity Assay) para medir la actividad cinasa. Todos los ensayos se llevan a cabo en placas de 96 pocillos FlashPlates™ de Perkin Elmer en un volumen de reacción de 50 µl. El cóctel de reacción se añade con pipeta en 4 etapas en el siguiente orden:

- 5 10 µl de solución de ATP no radiactivo (en H₂O)
- 25 µl de mezcla de tampón de ensayo / [γ-³³P]-ATP
- 5 µl de muestra de prueba en DMSO al 10 %
- 10 µl de mezcla enzima/sustrato

- 10 El ensayo contiene HEPES 70 mM-NaOH pH 7,5, MgCl₂ 3 mM, MnCl₂ 3 mM, ortovanadato de Na 3 µM, DTT 1,2 mM, ATP (0,3 µM), [γ-³³P]-ATP (aprox. 4 x 1005 cpm por pocillo), proteína cinasa (7,3 nM) y sustrato (GSK3(14-27), 1,0 µg/50 µl).

La cinasa se obtiene de Invitrogen Corporation.

- 15 Los cócteles de reacción se incubaron a 30 °C durante 60 minutos. La reacción se detuvo con 50 µl de H₃PO₄ al 2 % (v/v), las placas se aspiraron y se lavaron dos veces con 200 µl de NaCl 0,9 % (w/v). Se determinó la incorporación de ³³Pi (recuentos de “cpm (recuentos por minuto)”) con un contador de centelleo de microplacas.

Compuestos

Los compuestos se disuelven hasta 10 mM en DMSO. Cuando se necesita, se someten soluciones a ultrasonidos en un sonicador de baño. Se extraen alícuotas de los compuestos y se almacenan a -20 °C.

- 20 La Tabla 4 proporciona los valores de CI₅₀ de los compuestos de acuerdo con la invención, obtenidos usando el ensayo de cinasa antes citado.

Tabla 4

Compuesto N.º	CI ₅₀ para LRRK2 de longitud completa	CI ₅₀ para LRRK2 truncada	CI ₅₀ para LRRK2-G2019S truncada	Protocolo
1	N/D	+++	+++	1
2	+++	++	++	1
3	+++	+++	+++	1
4	N/D	+++	+++	1
5	++	++	++	1
6	N/D	N/D	N/D	
7	N/D	N/D	N/D	
8	N/D	N/D	N/D	
10	N/D	+++	N/D	2
11	N/D	+++	N/D	2
12	N/D	++	N/D	2
13	N/D	+++	N/D	2
14	N/D	++	N/D	2
17	N/D	+++	N/D	2
18	N/D	N/D	N/D	

ES 2 583 477 T3

Compuesto N.º	CI ₅₀ para LRRK2 de longitud completa	CI ₅₀ para LRRK2 truncada	CI ₅₀ para LRRK2-G2019S truncada	Protocolo
19	N/D	++	N/D	2
21	N/D	N/D	N/D	2
22	N/D	N/D	N/D	2
29	N/D	++	N/D	2
30	N/D	+++	N/D	2
31	N/D	++	N/D	2
32	N/D	+++	N/D	2
33	N/D	+++	N/D	2
34	N/D	++	N/D	2
35	N/D	+++	N/D	2
36	N/D	++	N/D	2
37	N/D	+++	N/D	2
38	N/D	+++	N/D	2
39	N/D	++	N/D	2
40	N/D	+++	N/D	2
41	N/D	+++	N/D	2
42	N/D	+++	N/D	2
43	N/D	++	N/D	2
44	N/D	+	N/D	2
45	N/D	++	N/D	2
46	N/D	+	N/D	2
47	N/D	++	N/D	2
48	N/D	++	N/D	2
49	N/D	++	N/D	2
50	N/D	+++	N/D	2
51	N/D	++	N/D	2
52	N/D	++	N/D	2
53	N/D	+	N/D	2
54	N/D	++	N/D	2
55	N/D	+	N/D	2

Compuesto N.º	CI ₅₀ para LRRK2 de longitud completa	CI ₅₀ para LRRK2 truncada	CI ₅₀ para LRRK2-G2019S truncada	Protocolo
56	N/D	+	N/D	2
57	N/D	+	N/D	2
58	N/D	+	N/D	2
59	N/D	+	N/D	2
60	N/D	+++	N/D	2
61	N/D	+	N/D	2
62	N/D	+	N/D	2
63	N/D	++	N/D	2
64	N/D	+	N/D	2
65	N/D	+	N/D	2
66	N/D	++	N/D	2
67	N/D	+	N/D	2
68	N/D	+	N/D	2
69	N/D	+	N/D	2
70	N/D	+++	N/D	2
71	N/D	N/D	N/D	
72	N/D	N/D	N/D	
73	N/D	N/D	N/D	
74	N/D	N/D	N/D	
75	N/D	N/D	N/D	
76	N/D	N/D	N/D	
77	N/D	N/D	N/D	

+ indica una CI₅₀ > 1µM, ++ indica una CI₅₀ de 100 nM y +++ indica una CI₅₀ < 100nM N/D indica no disponible

Expresión y purificación de proteína LRRK1 recombinante

Se prepara proteína LRRK1 esencialmente como se describe por Daniels et al. ((2011) J Neurochem 116, 304-315.). Se transfectan células HEK293T con plásmido pCHMWS-3xflag-LRRK1 usando polietilenoimina y se lisa después de 48-72 horas en tampón de lisis (Tris 20 mM pH 7,5, NaCl 150 mM, EDTA 1 mM, Triton al 1 %, Glicerol al 10 %, cóctel inhibidor de proteasa). Los lisados se aclaran por centrifugación a 20.000 g durante 10 minutos y se incuban con IgGs de ratón normal unido a perlas de agarosa para separar proteínas que se unen específicamente a agarosa o IgGs de ratón. Después de separar la suspensión de perlas de IgG, los lisados se incuban durante 3 a 18 horas con flagM2 unida a perlas de agarosa. Las perlas se lavan 4 veces con tampón de lavado (Tris 25 mM pH 7,5, NaCl 400 mM, Triton al 1 %) y se aclaran con tampón cinasa (Tris-HCl 25 mM pH 7,5, MgCl₂ 10 mM, ditiotretitol 2 mM (DTT), tritón al 0,02 %, beta-glicerofosfato 5 mM, Na₃VO₄ 0,1 mM). Las proteínas eluyen en 5 volúmenes de tampón cinasa que contiene 100 µg/ml de péptido 3xflag. Se valoran la pureza y concentración por SDS-PAGE (tris-acetato al 3-8 % gel SDS) y tinción con azul de Coomassie Brilliant o con plata.

Ensayo de actividad cinasa de LRRK1

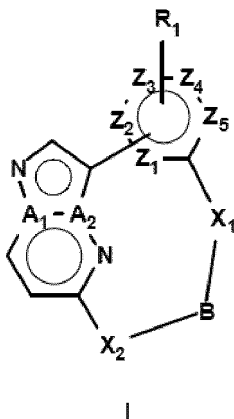
5 Para ensayar la autofosforilación, se incuba LRRK1 recombinante con 6 μCi de ^{32}P -ATP (3000 Ci/mmol), ATP 10 μM y 1 μM de compuesto o disolvente por 40 μl de reacción durante 30 minutos a 30 °C. Las reacciones se terminan añadiendo tampón de carga SDS. Las muestras se cargan en geles de Tris-acetato premoldeados al 3-8 % o geles de Tris-glicina al 4-20 % y se transfieren a membranas de poli(fluoruro de vinilideno). Se detecta el ^{32}P -ATP incorporado por autorradiografía usando un escáner de placas de fosforescencia Storm 840. Se prueban las mismas membranas con DR4A/3EDD en anticuerpo de dominio cinasa anti-LRRK2 preparado en el laboratorio para confirmar la presencia de LRRK1. Se lleva a cabo análisis densitométrico de las bandas en las autorradiografías de transferencias y la inmunoreactividad usando Aida analyzer v1.0 (Raytest, Straubenhardt, Alemania) o software ImageJ (NIH, Estados Unidos). Los niveles de autofosforilación se calculan como la relación de la señal autorradiográfica sobre el nivel de inmunoreactividad. Los resultados del ensayo de autofosforilación de LRRK1 se muestran en la Figura 1.

Efecto sobre los niveles de fosforilación de LRRK1 y LRRK2 en células

15 Para el marcado de células intactas, se expresan LRRK1 o LRRK2 en células HEK293T. Las células se aclaran dos veces en medio DMEM sin fosfatos y luego se marcan metabólicamente con 5 $\mu\text{Ci}/\text{cm}^2$ de ortofosfato- P^{32} en DMEM sin fosfatos a 37 °C. Después de 4-8 horas de marcado, se tratan las células con compuesto a 1 μM o disolvente durante 2 horas. Las células tratadas se lisan a continuación y se inmunoprecipitan LRRK1 o LRRK2 usando perlas de agarosa flag-M2. La proteína inmunoprecipitada se resuelve en geles de SDS-PAGE 3-8 % y se realiza la transferencia a membranas de pvdf. Las membranas se procesan como se ha descrito antes para el ensayo de autorradiografía. Todas las condiciones se prueban por triplicado y los resultados se muestran en las Figuras 2 y 3.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de Fórmula I o un estereoisómero, tautómero, racémico, sal, hidrato, forma N-óxido o solvato del mismo,



5 en la que

A₁ y A₂ están seleccionados de C y N; donde cuando A₁ es C, entonces A₂ es N; y donde cuando A₂ es C, entonces A₁ es N;

10 R₁ está seleccionado de -H, -halo, -OH, -alquilo C₁₋₆, -cicloalquilo C₃₋₆, -O-alquilo C₁₋₆, -S-alquilo C₁₋₆, -NR₉R₁₀, -(C=O)-R₄, -SO₂-R₄, -CN, -NR₉-SO₂-R₄, -Het₁; donde cada uno de dichos alquilo C₁₋₆ está opcional e independientemente sustituido con de 1 a 3 sustituyentes seleccionados de -halo, -OH, -NR₁₁R₁₂, -O-alquilo C₁₋₆, -S-alquilo C₁₋₆;

15 R₂ está seleccionado de -H, -halo, -OH, -alquilo C₁₋₆, -cicloalquilo C₃₋₆, -O-alquilo C₁₋₆, -S-alquilo C₁₋₆, -(C=O)-alquilo C₁₋₆, -(C=O)-O-alquilo C₁₋₆, -(C=O)-NR₂₇R₂₈, -Het₃, -(C=O)-Het₃, -SO₂-alquilo C₁₋₆; donde cada uno de dichos alquilo C₁₋₆ está opcional e independientemente sustituido con de 1 a 3 sustituyentes seleccionados de -halo, -OH, -O-alquilo C₁₋₆, -S-alquilo C₁₋₆, -Het₃, -Ar₂, -NR₁₃R₁₄;

20 R₃ está seleccionado de -H, -halo, -OH, -alquilo C₁₋₆, -cicloalquilo C₃₋₆, -O-alquilo C₁₋₆, -S-alquilo C₁₋₆, -(C=O)-alquilo C₁₋₆, -(C=O)-O-alquilo C₁₋₆, -Het₂, -(C=O)-Het₂, -(C=O)-NR₂₉R₃₀, -SO₂alquilo C₁₋₆; donde cada uno de dichos alquilo C₁₋₆ está opcional e independientemente sustituido con de 1 a 3 sustituyentes seleccionados de -halo, -OH, -Oalquilo C₁₋₆, -Salquilo C₁₋₆, -NR₁₅R₁₆, -Het₂, -Ar₄;

R₄ está seleccionado de -halo, -OH, -alquilo C₁₋₆, -O-alquilo C₁₋₆, -S-alquilo C₁₋₆, -NR₁₇R₁₈, -Het₄;

R₅ y R₇ están seleccionados cada uno independientemente de -H, -halo, -alquilo C₁₋₆, -Oalquilo C₁₋₆, -S-alquilo C₁₋₆, -Het₅, -Ar₁, -cicloalquilo C₃₋₆, -SO₂-Ar₃, -SO₂, -SO₂-alquilo C₁₋₆, -(C=O), -(C=O)-alquilo C₁₋₆, -O-(C=O)-alquilo C₁₋₆, -(C=O)-O-alquilo C₁₋₆; donde cada uno de dichos alquilo C₁₋₆ está opcional e independientemente sustituido con de 1 a 3 sustituyentes seleccionados de -halo, -OH, -Oalquilo C₁₋₆, -Salquilo C₁₋₆, -Het₅, -NR₂₃R₂₄;

25 R₆ está seleccionado de -SO₂, -SO₂-alquilo C₁₋₆, -(C=O), -(C=S), -(C=O)-O-alquilo C₁₋₆, -(C=S)-O-alquilo C₁₋₆, -(C=O)-alquilo C₁₋₆, -(C=O)-alqueno C₂₋₆, -(C=S)-alquilo C₁₋₆, -(C=S)-alqueno C₂₋₆, -alquil C₁₋₆-(C=O)-NR₃₁R₃₂, -alquil C₁₋₆-(C=S)-NR₃₁R₃₂, -alquil C₁₋₆-NR₃₃(C=O)-NR₃₁R₃₂, -alquil C₁₋₆-NR₃₃(C=S)-NR₃₁R₃₂, -SO₂-cicloalquilo C₃₋₅, -(C=O)-cicloalquilo C₃₋₅, -(C=S)-cicloalquilo C₃₋₅, -(C=O)-NR₃₁R₃₂, -(C=S)-NR₃₁R₃₂, -(C=O)-Het₅, -(C=S)-Het₅, -(C=O)-Ar₆, -(C=S)-Ar₆, -(C=O)-NR₃₁-(C=O)-R₃₂; donde cada uno de dichos alquilo C₁₋₆ está opcional e independientemente sustituido con de 1 a 3 sustituyentes seleccionados de -halo, -OH, -Oalquilo C₁₋₆, -Salquilo C₁₋₆, -Het₅, -NR₂₅R₂₆;

R₈ está seleccionado de -NR₃₄-(C=O)-R₃₅, -NR₃₆-(C=O)-NR₃₄R₃₅, -NR₃₄-(SO₂)-R₃₅, -NR₃₄-(C=O)-O-R₃₅, -O-(C=O)-NR₃₄R₃₅;

35 R₉, R₁₀, R₁₁, R₁₂, R₁₃, R₁₄, R₁₅, R₁₆, R₁₇, R₁₈, R₁₉, R₂₀, R₂₁, R₂₂, R₂₃, R₂₄, R₂₅, R₂₆, R₂₇, R₂₈, R₂₉, R₃₀, R₃₁, R₃₂, R₃₃, R₃₄, R₃₅, R₃₆, R₃₇, R₃₈, R₃₉ y R₄₀ están seleccionados cada uno independientemente de -H, -halo, O, -OH, -O-alquilo C₁₋₆, -alquilo C₁₋₆, -cicloalquilo C₃₋₆ o -Het₁; donde cada uno de dichos alquilo C₁₋₆ está opcional e independientemente sustituido con de 1 a 3 sustituyentes seleccionados de -halo, -OH, -O-alquilo C₁₋₆, -S-alquilo C₁₋₆, -Het₆, -Ar₅;

40 X₁ está seleccionado de -alquil C₁₋₆-, -O-alquil C₁₋₆-, -S-alquil C₁₋₆-, -(C=O)-, -NR₃-(C=O)-, -NR₃(C=O)-alquilo C₁₋₆-, -(C=O)-NR₃-alquil C₁₋₆-, -NR₃-alquil C₁₋₆-, -alquil C₁₋₆-NR₃-alquil C₁₋₆-, -SO₂-NR₃;

- alquilo C₁₋₆ está opcional e independientemente sustituido con de 1 a 3 sustituyentes seleccionados de -halo, -OH, -alquilo C₁₋₆, -O-alquilo C₁₋₆, -S-alquilo C₁₋₆, -NR₃₇R₃₈;
- 5 X₂ está seleccionado de -alquil C₁₋₆-, -O-alquil C₁₋₆-, -O-alquil C₁₋₆-O-alquil C₁₋₆-, -S-alquil C₁₋₆-, -(C=O)-, -(C=O)-NR₂-, -NR₂-alquil C₁₋₆-, -NR₂-, -SO₂-NR₂-; donde cada uno de dichos alquilo C₁₋₆ está opcional e independientemente sustituido con de 1 a 3 sustituyentes seleccionados de -halo, -OH, -alquilo C₁₋₆, -O-alquilo C₁₋₆, -S-alquilo C₁₋₆, -NR₃₉R₄₀;
- B está seleccionado de -(C=O)-, -(C=N)-R₃₉-, -(SO₂)-, -(C=O)-NR₅-, -(C=S)-NR₅-, -NR₅-(C=O)-NR₇-, -NR₅-(C=S)-NR₇-, -SO₂-NR₅-, -NR₆-, -NR₅-(C=O)-O-, -NR₅-(C=S)-O-, -CHR₈-;
- 10 Ar₁, Ar₂, Ar₃, Ar₄, Ar₅ y Ar₆ son cada uno independientemente un heterociclo aromático de 5 o 6 miembros que opcionalmente comprende 1 o 2 heteroátomos seleccionados de O, N y S; estando cada uno de dichos Ar₁, Ar₂, Ar₃, Ar₄ y Ar₅ opcional e independientemente sustituido con de 1 a 3 sustituyentes seleccionados de -NR₁₉R₂₀, -alquilo C₁₋₆, -O-alquilo C₁₋₆, -S-alquilo C₁₋₆;
- 15 Het₁, Het₂, Het₃, Het₄, Het₅ y Het₆ son cada uno independientemente un heterociclo monocíclico de 5 o 6 miembros que tiene de 1 a 3 heteroátomos seleccionados de O, N y S, estando cada heterociclo opcional e independientemente sustituido con de 1 a 3 sustituyentes seleccionados de -halo, -alquilo C₁₋₆, -O-alquilo C₁₋₆, -S-alquilo C₁₋₆, -NR₂₁R₂₂; estando cada uno de dichos -alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido con de 1 a 3 -halo;
- Z₁, Z₂, Z₃, Z₄ y Z₅ están seleccionados cada uno independientemente de C y N.
2. Un compuesto como se define en la reivindicación 1, en el que
- 20 A₁ y A₂ están seleccionados de C y N; donde cuando A₁ es C, entonces A₂ es N; y donde cuando A₂ es C, entonces A₁ es N;
- R₁ está seleccionado de -H, -halo, -OH, -alquilo C₁₋₆, -cicloalquilo C₃₋₆, -O-alquilo C₁₋₆, -S-alquilo C₁₋₆, -NR₉R₁₀, -(C=O)-R₄, -SO₂-R₄, -CN, -NR₉-SO₂-R₄, -Het₁; donde cada uno de dichos alquilo C₁₋₆ está opcional e independientemente sustituido con de 1 a 3 sustituyentes seleccionados de -halo, -OH, -NR₁₁R₁₂, -O-alquilo C₁₋₆, -S-alquilo C₁₋₆;
- 25 R₂ está seleccionado de -H, -halo, -OH, -alquilo C₁₋₆, -cicloalquilo C₃₋₆, -O-alquilo C₁₋₆, -S-alquilo C₁₋₆, -(C=O)-alquilo C₁₋₆, -(C=O)-O-alquilo C₁₋₆, -(C=O)-NR₂₇R₂₈, -Het₃, -(C=O)-Het₃, -SO₂-alquilo C₁₋₆; donde cada uno de dichos alquilo C₁₋₆ está opcional e independientemente sustituido con de 1 a 3 sustituyentes seleccionados de -halo, -OH, -O-alquilo C₁₋₆, -S-alquilo C₁₋₆, -Het₃, -Ar₂, -NR₁₃R₁₄;
- 30 R₃ está seleccionado de -H, -halo, -OH, -alquilo C₁₋₆, -cicloalquilo C₃₋₆, -O-alquilo C₁₋₆, -S-alquilo C₁₋₆, -(C=O)-alquilo C₁₋₆, -(C=O)-O-alquilo C₁₋₆, -Het₂, -(C=O)-Het₂, -(C=O)-NR₂₉R₃₀, -SO₂-alquilo C₁₋₆; donde cada uno de dichos alquilo C₁₋₆ está opcional e independientemente sustituido con de 1 a 3 sustituyentes seleccionados de -halo, -OH, -O-alquilo C₁₋₆, -S-alquilo C₁₋₆, -NR₁₅R₁₆, -Het₂, -Ar₄;
- R₄ está seleccionado de -halo, -OH, -alquilo C₁₋₆, -O-alquilo C₁₋₆, -S-alquilo C₁₋₆, -NR₁₇R₁₈, -Het₄;
- 35 R₅ y R₇ están seleccionados cada uno independientemente de -H, -halo, -alquilo C₁₋₆, -O-alquilo C₁₋₆, -S-alquilo C₁₋₆, -Het₅, -Ar₁, -cicloalquilo C₃₋₆, -SO₂-Ar₃, -SO₂, -SO₂-alquilo C₁₋₆, -(C=O), -(C=O)-alquilo C₁₋₆, -O-(C=O)-alquilo C₁₋₆, -(C=O)-O-alquilo C₁₋₆; donde cada uno de dichos alquilo C₁₋₆ está opcional e independientemente sustituido con de 1 a 3 sustituyentes seleccionados de -halo, -OH, -O-alquilo C₁₋₆, -S-alquilo C₁₋₆, -Het₅, -NR₂₃R₂₄;
- 40 R₆ está seleccionado de -SO₂, -SO₂-alquilo C₁₋₆, -(C=O), -(C=S), -(C=O)-O-alquilo C₁₋₆, -(C=S)-O-alquilo C₁₋₆, -(C=O)-alquilo C₁₋₆, -(C=O)-alqueno C₂₋₆, -(C=S)-alquilo C₁₋₆, -(C=S)-alqueno C₂₋₆, -alquil C₁₋₆-(C=O)-NR₃₁R₃₂, -alquil C₁₋₆-(C=S)-NR₃₁R₃₂, -alquil C₁₋₆-NR₃₃(C=O)-NR₃₁R₃₂, -alquil C₁₋₆-NR₃₃(C=S)-NR₃₁R₃₂, -SO₂-cicloalquilo C₃₋₅, -(C=O)-cicloalquilo C₃₋₅, -(C=S)-cicloalquilo C₃₋₅, -(C=O)-NR₃₁R₃₂, -(C=S)-NR₃₁R₃₂, -(C=O)-Het₅, -(C=S)-Het₅, -(C=O)-Ar₆, -(C=S)-Ar₆, -(C=O)-NR₃₁-(C=O)-R₃₂; donde cada uno de dichos alquilo C₁₋₆ está opcional e independientemente sustituido con de 1 a 3 sustituyentes seleccionados de -halo, -OH, -O-alquilo C₁₋₆, -S-alquilo C₁₋₆, -Het₅, -NR₂₅R₂₆;
- 45 R₈ está seleccionado de -NR₃₄-(C=O)-R₃₅, -NR₃₆-(C=O)-NR₃₄R₃₅, -NR₃₄-(SO₂)-R₃₅, -NR₃₄-(C=O)-O-R₃₅, -O-(C=O)-NR₃₄R₃₅;
- R₉, R₁₀, R₁₁, R₁₂, R₁₃, R₁₄, R₁₅, R₁₆, R₁₇, R₁₈, R₁₉, R₂₀, R₂₁, R₂₂, R₂₃, R₂₄, R₂₅, R₂₆, R₂₇, R₂₈, R₂₉, R₃₀, R₃₁, R₃₂, R₃₃, R₃₄, R₃₅, R₃₆, R₃₇, R₃₈, R₃₉ y R₄₀ están seleccionados cada uno independientemente de -H, -halo, O, -OH, -O-alquilo C₁₋₆, -alquilo C₁₋₆, -cicloalquilo C₃₋₆ o -Het₁; donde cada uno de dichos alquilo C₁₋₆ está opcional e independientemente sustituido con de 1 a 3 sustituyentes seleccionados de -halo, -OH, -O-alquilo C₁₋₆, -S-alquilo C₁₋₆, -Het₆, -Ar₅;
- 50 X₁ está seleccionado de -alquil C₁₋₆-, -O-alquil C₁₋₆-, -S-alquil C₁₋₆-, -(C=O)-, -NR₃-(C=O)-, -NR₃(C=O)-alquilo C₁₋₆, -(C=O)-NR₃-alquil C₁₋₆-, -NR₃-alquil C₁₋₆-, -alquil C₁₋₆-NR₃-alquil C₁₋₆-, -SO₂-NR₃-; donde cada uno de dichos alquilo C₁₋₆ está opcional e independientemente sustituido con de 1 a 3 sustituyentes seleccionados de -halo, -OH, -alquilo

C₁₋₆, -O-alquilo C₁₋₆, -S-alquilo C₁₋₆, -NR₃₇R₃₈; donde cuando X₁ es -O-CH₂-, entonces R₅ no es -H;

X₂ está seleccionado de -alquil C₁₋₆-, -O-alquil C₁₋₆-, -O-alquil C₁₋₆-O-alquil C₁₋₆-, -S-alquil C₁₋₆-, -(C=O)-, -(C=O)-NR₂-, -NR₂-alquil C₁₋₆-, -NR₂-, -SO₂-NR₂-; donde cada uno de dichos alquilo C₁₋₆ está opcional e independientemente sustituido con de 1 a 3 sustituyentes seleccionados de -halo, -OH, -alquilo C₁₋₆, -O-alquilo C₁₋₆, -S-alquilo C₁₋₆, -NR₃₉R₄₀;

B está seleccionado de -(C=O)-, -(C=N)R₃₉-, -(SO₂)-, -(C=O)-NR₅-, -(C=S)-NR₅-, -NR₅-(C=O)-NR₇-, -NR₅-(C=S)-NR₇-, -SO₂-NR₅-, -NR₆-, -NR₅-(C=O)-O-, -NR₅-(C=S)-O-, -CHR₈-;

Ar₁, Ar₂, Ar₃, Ar₄, Ar₅ y Ar₆ son cada uno independientemente un heterociclo aromático de 5 o 6 miembros que opcionalmente comprende 1 o 2 heteroátomos seleccionados de O, N y S; estando cada uno de dichos Ar₁, Ar₂, Ar₃, Ar₄ y Ar₅ opcional e independientemente sustituido con de 1 a 3 sustituyentes seleccionados de -NR₁₉R₂₀, -alquilo C₁₋₆, -O-alquilo C₁₋₆, -S-alquilo C₁₋₆;

Het₁, Het₂, Het₃, Het₄, Het₅ y Het₆ son cada uno independientemente un heterociclo monocíclico de 5 o 6 miembros que tiene de 1 a 3 heteroátomos seleccionados de O, N y S, estando cada heterociclo opcional e independientemente sustituido con de 1 a 3 sustituyentes seleccionados de -halo, -alquilo C₁₋₆, -Oalquilo C₁₋₆, -Salquilo C₁₋₆, -NR₂₁R₂₂; estando cada uno de dichos -alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido con de 1 a 3 -halo;

Z₁, Z₂, Z₃, Z₄ y Z₅ están seleccionados cada uno independientemente de C y N.

3. Un compuesto como se define en la reivindicación 1, en el que

A₁ es N y A₂ es C;

R₁ está seleccionado de -H, -OH, -alquilo C₁₋₆, -cicloalquilo C₃₋₆, -O-alquilo C₁₋₆, -S-alquilo C₁₋₆, -NR₉R₁₀, -SO₂-R₄, -CN, -NR₉-SO₂-R₄, -Het₁; donde cada uno de dichos alquilo C₁₋₆ está opcional e independientemente sustituido con de 1 a 3 sustituyentes seleccionados de -halo, -OH, -NR₁₁R₁₂, -O-alquilo C₁₋₆, -S-alquilo C₁₋₆;

R₂ está seleccionado de -H, -halo, -OH, -alquilo C₁₋₆, -cicloalquilo C₃₋₆, -O-alquilo C₁₋₆, -S-alquilo C₁₋₆, -(C=O)-alquilo C₁₋₆, -(C=O)-O-alquilo C₁₋₆, -(C=O)-NR₂₇R₂₈, -Het₃, -(C=O)-Het₃, -SO₂-alquilo C₁₋₆; donde cada uno de dichos alquilo C₁₋₆ está opcional e independientemente sustituido con de 1 a 3 sustituyentes seleccionados de -halo, -OH, -O-alquilo C₁₋₆, -S-alquilo C₁₋₆, -Het₃, -Ar₂, -NR₁₃R₁₄;

R₃ está seleccionado de -H, -halo, -OH, -alquilo C₁₋₆, -cicloalquilo C₃₋₆, -O-alquilo C₁₋₆, -S-alquilo C₁₋₆, -(C=O)-alquilo C₁₋₆, -(C=O)-O-alquilo C₁₋₆, -Het₂, -(C=O)-Het₂, -(C=O)-NR₂₉R₃₀, -SO₂-alquilo C₁₋₆; donde cada uno de dichos alquilo C₁₋₆ está opcional e independientemente sustituido con de 1 a 3 sustituyentes seleccionados de -halo, -OH, -Oalquilo C₁₋₆, -Salquilo C₁₋₆, -NR₁₅R₁₆, -Het₂, -Ar₄;

R₄ está seleccionado de -halo, -OH, -alquilo C₁₋₆, -O-alquilo C₁₋₆, -S-alquilo C₁₋₆, -NR₁₇R₁₈, -Het₄;

R₅ y R₇ están seleccionados cada uno independientemente de -H, -halo, -alquilo C₁₋₆, -Oalquilo C₁₋₆, -S-alquilo C₁₋₆, -Het₅, -Ar₁, -cicloalquilo C₃₋₆, -SO₂-Ar₃, -SO₂, -SO₂-alquilo C₁₋₆, -(C=O), -(C=O)-alquilo C₁₋₆, -O-(C=O)-alquilo C₁₋₆, -(C=O)-O-alquilo C₁₋₆; donde cada uno de dichos alquilo C₁₋₆ está opcional e independientemente sustituido con de 1 a 3 sustituyentes seleccionados de -OH, -Oalquilo C₁₋₆, -Salquilo C₁₋₆, -Het₅, -NR₂₃R₂₄;

R₆ está seleccionado de -SO₂, -(C=O), -(C=S), -(C=O)-O-alquilo C₁₋₆, -(C=O)-alqueno C₂₋₆, -(C=S)-O-alquilo C₁₋₆, -(C=O)-alquilo C₁₋₆, -(C=S)-alquilo C₁₋₆, -(C=S)-alqueno C₂₋₆, -alquil C₁₋₆-(C=S)-NR₃₁R₃₂, -alquil C₁₋₆-NR₃₃(C=O)-NR₃₁R₃₂, -alquil C₁₋₆-NR₃₃(C=S)-NR₃₁R₃₂, -(C=S)-cicloalquilo C₃₋₅, -(C=S)-NR₃₁R₃₂, -(C=O)-Het₅, -(C=S)-Het₅, -(C=O)-NR₃₁-(C=O)-R₃₂; donde cada uno de dichos alquilo C₁₋₆ está opcional e independientemente sustituido con de 1 a 3 sustituyentes seleccionados de -OH, -Oalquilo C₁₋₆, -Salquilo C₁₋₆, -Het₅, -NR₂₅R₂₆;

R₈ está seleccionado de -NR₃₆-(C=O)-NR₃₄R₃₅, -NR₃₄-(SO₂)-R₃₅, -NR₃₄-(C=O)-O-R₃₅, -O-(C=O)-NR₃₄R₃₅;

R₉, R₁₀, R₁₁, R₁₂, R₁₃, R₁₄, R₁₅, R₁₆, R₁₇, R₁₈, R₁₉, R₂₀, R₂₁, R₂₂, R₂₃, R₂₄, R₂₅, R₂₆, R₂₇, R₂₈, R₂₉, R₃₀, R₃₁, R₃₂, R₃₃, R₃₄, R₃₅, R₃₆, R₃₇, R₃₈, R₃₉ y R₄₀ están seleccionados cada uno independientemente de -H, -halo, O, -OH, -O-alquilo C₁₋₆, -alquilo C₁₋₆, -cicloalquilo C₃₋₆ o -Het₁; donde cada uno de dichos alquilo C₁₋₆ está opcional e independientemente sustituido con de 1 a 3 sustituyentes seleccionados de -halo, -OH, -O-alquilo C₁₋₆, -S-alquilo C₁₋₆, -Het₆, -Ar₅;

X₁ está seleccionado de -alquil C₁₋₆-, -O-alquil C₁₋₆-, -S-alquil C₁₋₆-, -(C=O)-, -NR₃-(C=O)-, -NR₃(C=O)-alquilo C₁₋₆, -(C=O)-NR₃-alquil C₁₋₆-, -alquil C₁₋₆-NR₃-alquil C₁₋₆-, -SO₂NR₃-; donde cada uno de dichos alquilo C₁₋₆ está opcional e independientemente sustituido con de 1 a 3 sustituyentes seleccionados de -halo, -OH, -alquilo C₁₋₆, -O-alquilo C₁₋₆, -S-alquilo C₁₋₆, -NR₃₇R₃₈;

X₂ está seleccionado de -alquil C₁₋₆-, -O-alquil C₁₋₆-, -S-alquil C₁₋₆-, -(C=O)-, -(C=O)-NR₂-, -NR₂-alquil C₁₋₆-, -NR₂-, -SO₂-NR₂-; donde cada uno de dichos alquilo C₁₋₆ está opcional e independientemente sustituido con de 1 a 3 sustituyentes seleccionados de -halo, -OH, -alquilo C₁₋₆, -O-alquilo C₁₋₆, -S-alquilo C₁₋₆, -NR₃₉R₄₀;

B está seleccionado de $-(C=O)-$, $-(C=N)R_{39}$, $-(SO_2)-$, $-(C=O)-NR_5$, $-(C=S)-NR_5$, $-NR_5-(C=O)-NR_7$, $-NR_5-(C=S)-NR_7$, $-SO_2-NR_5$, $-NR_6$, $-NR_5-(C=S)-O-$, $-CHR_8$;

5 Ar_1 , Ar_2 , Ar_3 , Ar_4 , Ar_5 y Ar_6 son cada uno independientemente un heterociclo aromático de 5 o 6 miembros que opcionalmente comprende 1 o 2 heteroátomos seleccionados de O, N y S; estando cada uno de dichos Ar_1 , Ar_2 , Ar_3 , Ar_4 y Ar_5 opcional e independientemente sustituido con de 1 a 3 sustituyentes seleccionados de $-NR_{19}R_{20}$, $-alquilo C_{1-6}$, $-O-alquilo C_{1-6}$, $-S-alquilo C_{1-6}$;

10 Het_1 , Het_2 , Het_3 , Het_4 , Het_5 y Het_6 son cada uno independientemente un heterociclo monocíclico de 5 o 6 miembros que tiene de 1 a 3 heteroátomos seleccionados de O, N y S, estando cada heterociclo opcional e independientemente sustituido con de 1 a 3 sustituyentes seleccionados de $-halo$, $-alquilo C_{1-6}$, $-Oalquilo C_{1-6}$, $-Salquilo C_{1-6}$, $-NR_{21}R_{22}$; estando cada uno de dichos $-alquilo C_{1-6}$ opcionalmente sustituido con de 1 a 3 $-halo$;

Z_1 , Z_2 , Z_3 , Z_4 y Z_5 son cada uno C.

4. Un compuesto como se define en la reivindicación 1, en el que

A_1 y A_2 están seleccionados de C y N; donde cuando A_1 es C, entonces A_2 es N; y donde cuando A_2 es C, entonces A_1 es N;

15 R_1 está seleccionado de $-H$, $-halo$, $-alquilo C_{1-6}$, $-O-alquilo C_{1-6}$, $-(C=O)-R_4$, y $-CN$; donde cada uno de dichos $alquilo C_{1-6}$ está opcional e independientemente sustituido con de 1 a 3 $-OH$;

R_2 está seleccionado de $-H$ y $-alquilo C_{1-6}$; donde cada uno de dichos $alquilo C_{1-6}$ está opcional e independientemente sustituido con de 1 a 3 sustituyentes seleccionados de $-OH$, $-O-alquilo C_{1-6}$, $-NR_{13}R_{14}$;

R_3 está seleccionado de $-H$ y $-alquilo C_{1-6}$;

20 R_4 es $-NR_{17}R_{18}$;

R_5 y R_7 están seleccionados cada uno independientemente de $-H$, $-alquilo C_{1-6}$; donde cada uno de dichos $alquilo C_{1-6}$ está opcional e independientemente sustituido con de 1 a 3 sustituyentes seleccionados de $-halo$, y $-NR_{23}R_{24}$;

25 R_6 está seleccionado de $-SO_2$, $-(C=O)-O-alquilo C_{1-6}$, $-(C=O)-alquilo C_{1-6}$, $-(C=O)-alqueno C_{2-6}$, $-alquil C_{1-6}-(C=O)-NR_{31}R_{32}$, $-SO_2-cicloalquilo C_{3-5}$, $-(C=O)-cicloalquilo C_{3-5}$, $-(C=O)-NR_{31}R_{32}$, $-(C=O)-Het_5$, $-(C=O)-Ar_6$; donde cada uno de dichos $alquilo C_{1-6}$ está opcional e independientemente sustituido con de 1 a 3 sustituyentes seleccionados de $-halo$, $-OH$, $-Oalquilo C_{1-6}$, $-Het_5$, $-NR_{25}R_{26}$;

R_8 es $-NR_{34}-(C=O)-R_{35}$;

R_{13} , R_{14} , R_{17} , R_{18} , R_{23} , R_{24} , R_{25} , R_{26} , R_{31} , R_{32} , R_{34} y R_{35} están seleccionados cada uno independientemente de $-H$, $-alquilo C_{1-6}$ y $-cicloalquilo C_{3-6}$;

30 X_1 está seleccionado de $-O-alquil C_{1-6}$, $-NR_3-(C=O)-alquilo C_{1-6}$, $-(C=O)-NR_3-alquil C_{1-6}$, $-NR_3-alquil C_{1-6}$, $-alquil C_{1-6}-NR_3-alquil C_{1-6}$, $-SO_2-NR_3$; donde cada uno de dichos $alquilo C_{1-6}$ está opcional e independientemente sustituido con de 1 a 3 $-alquilo C_{1-6}$;

X_2 está seleccionado de $-O-alquil C_{1-6}$, $-S-alquil C_{1-6}$, $-NR_2-alquil C_{1-6}$;

B está seleccionado de $-(C=O)-NR_5$, $-NR_5-(C=O)-NR_7$, $-SO_2-NR_5$, $-NR_6$, $-NR_5-(C=O)-O-$, $-CHR_8$;

35 Ar_6 es un heterociclo aromático de 5 o 6 miembros que opcionalmente comprende 1 o 2 heteroátomos seleccionados de O, N y S;

Het_5 es un heterociclo monocíclico de 5 o 6 miembros que tiene de 1 a 3 heteroátomos seleccionados de O, N y S, estando cada heterociclo opcional e independientemente sustituido con de 1 a 3 $-alquilo C_{1-6}$; estando cada uno de dichos $-alquilo C_{1-6}$ opcionalmente sustituido con de 1 a 3 $-halo$;

40 Z_1 , Z_2 , Z_3 , Z_4 y Z_5 están seleccionados cada uno independientemente de C y N.

5. Un compuesto como se define en la reivindicación 1, en el que

A_1 es N y A_2 es C;

R_1 , R_2 , R_3 y R_5 son cada uno $-H$;

45 R_6 está seleccionado de $-(C=O)-alquilo C_{1-6}$, $-(C=O)-cicloalquilo C_{3-5}$, y $-(C=O)-NR_{31}R_{32}$; donde cada uno de dichos $alquilo C_{1-6}$ está opcional e independientemente sustituido con de 1 a 3 $-NR_{25}R_{26}$;

R_{25} y R_{26} están seleccionados cada uno independientemente de $-H$ y $-alquilo C_{1-6}$;

R₃₁ y R₃₂ son cada uno -H;

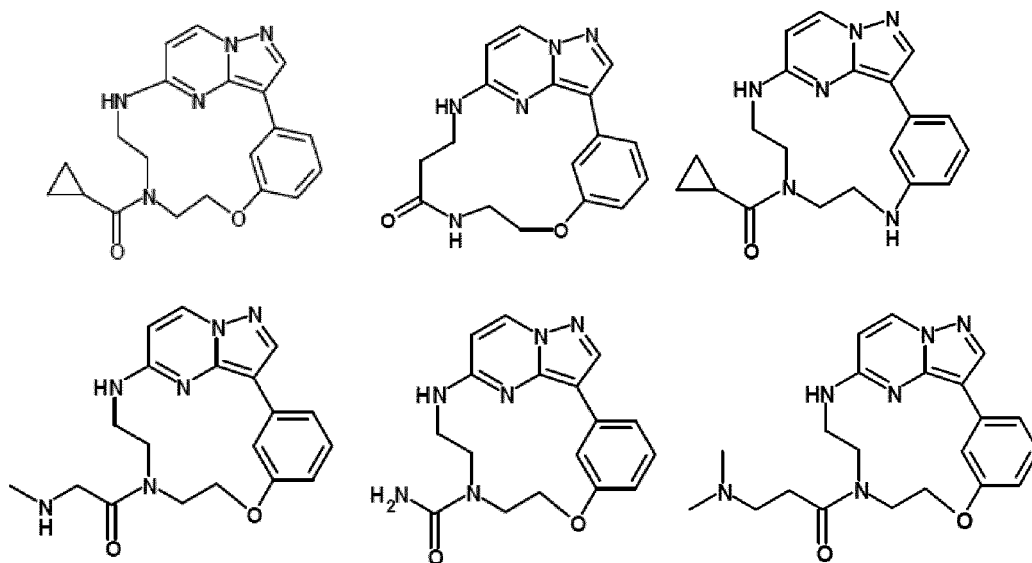
X₁ está seleccionado de -O-alkil C₁₋₆ y -NR₃-alkil C₁₋₆;

X₂ es -NR₂-alkil C₁₋₆;

B está seleccionado de -(C=O)-NR₅- y -NR₆;

5 Z₁, Z₂, Z₃, Z₄ y Z₅ son cada uno C.

6. Un compuesto de la reivindicación 1 seleccionado de la lista que comprende



10 7. Un compuesto como se define en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6 en el que el resto pirazolopirimidina está unido al resto arilo o heteroarilo en la posición Z₁ o Z₂, de acuerdo con la numeración proporcionada en la Fórmula I.

8. Un compuesto como se define en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7 en el que R₁ está unido al resto arilo o heteroarilo en la posición Z₃, Z₄ o Z₅, de acuerdo con la numeración proporcionada en la Fórmula I.

9. Un compuesto como se define en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, para su uso como una medicina humana o veterinaria.

15 10. Uso de un compuesto como se define en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8 en la elaboración de un medicamento para la prevención, tratamiento y/o diagnóstico de trastornos neurológicos, tales como enfermedad de Parkinson o enfermedad de Alzheimer.

11. Una composición que comprende un compuesto como se define en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8.

20 12. Un compuesto como se define en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, o una composición como se define en la reivindicación 11, para su uso en la prevención, tratamiento y/o diagnóstico de trastornos neurológicos, tales como enfermedad de Parkinson o enfermedad de Alzheimer.

Figura 1

Autofosforilación de LRRK1 en presencia de 1 μ M de compuesto

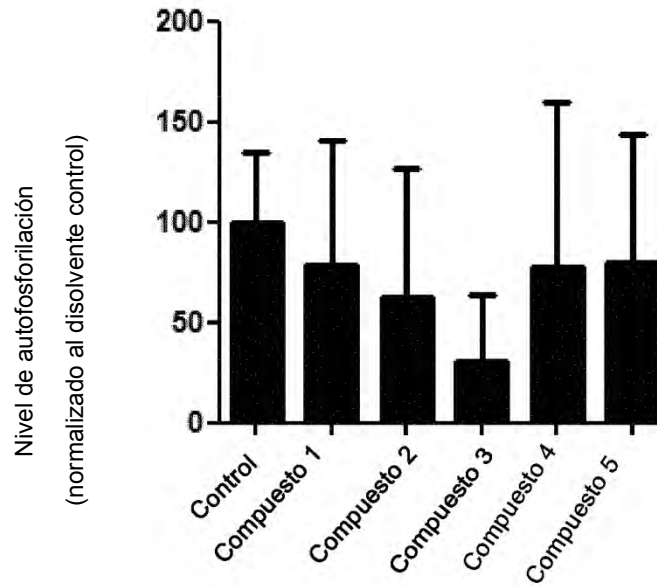


Figura 2

Estado de fósforo celular en LRRK1 en presencia de 1 μ M de compuesto

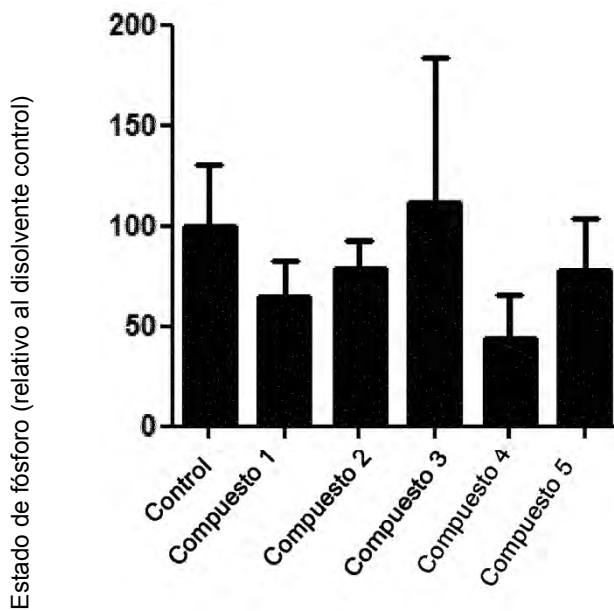


Figura 3

Estado de fósforo celular en LRRK2 en presencia de 1 μ M de compuesto

