

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 635 021**

51 Int. Cl.:

**C07D 498/18** (2006.01)

**A61K 31/437** (2006.01)

**A61K 31/504** (2006.01)

**A61P 25/16** (2006.01)

12

## TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **14.03.2014 PCT/EP2014/055049**

87 Fecha y número de publicación internacional: **18.09.2014 WO14140235**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **14.03.2014 E 14709962 (6)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **03.05.2017 EP 2970333**

54 Título: **Inhibidores macrocíclicos de la LRRK2 quinasa**

30 Prioridad:

**15.03.2013 EP 13305311**

**15.03.2013 EP 13305314**

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

**02.10.2017**

73 Titular/es:

**ONCODESIGN S.A. (100.0%)  
20 Rue Jean Mazen B.P. 27 627  
21076 Dijon Cedex, FR**

72 Inventor/es:

**HOFACK, JAN;  
BLOM, PETRA y  
LAVERGNE, OLIVIER**

74 Agente/Representante:

**SÁEZ MAESO, Ana**

ES 2 635 021 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 la LRRK2 quinasa

Campo de la invención

5 La presente invención se refiere a nuevos compuestos macrocíclicos y composiciones que contienen dichos compuestos que actúan como inhibidores de quinasa, en particular como inhibidores de la LRRK2 quinasa (quinasa 2 de repetición rica en leucina), para uso en el diagnóstico, prevención y/o tratamiento de enfermedades asociadas a la LRRK2-quinasa. Además, se describen métodos para su uso, por ejemplo, como un medicamento o agente de diagnóstico, en particular para la prevención, tratamiento y/o diagnóstico de enfermedades caracterizadas por actividad de LRRK2 quinasa, tales como trastornos neurológicos, incluyendo la enfermedad de Parkinson y enfermedad de Alzheimer. Finalmente, la presente invención también se refiere a nuevos compuestos macrocíclicos.

Antecedentes de la invención

15 La enfermedad de Parkinson es un trastorno degenerativo del sistema nervioso central. Es el resultado de la muerte de neuronas dopaminérgicas en el mesencéfalo. En las primeras etapas de la enfermedad los síntomas más obvios son relacionados con el movimiento como agitación, lentitud de movimiento y dificultad para caminar. Posteriormente también surgen problemas cognitivos y de comportamiento, con demencia que ocurre comúnmente en las etapas avanzadas de la enfermedad. Aunque la enfermedad de Parkinson generalmente se considera esporádica, en la última década, algunas mutaciones en el gen LRRK2 (quinasa 2 de repetición rica en leucina) se han relacionado con la enfermedad de Parkinson (WO2006068492 y WO2006045392). LRRK2, también conocida como dardarina, es un miembro de la familia de quinasa de repetición rica en leucina que tiene actividad de quinasa 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 LRRK2 en familias con enfermedad de Parkinson de aparición tardía. Por ejemplo, la mutación G2019S cosegrega con el parkinsonismo autosómico dominante y representa aproximadamente el 6% de los casos de enfermedad de Parkinson familiar y el 3% de casos esporádicos de enfermedad de Parkinson en Europa. La mutación G2019S se produce en el dominio quinasa altamente conservado y por lo tanto se ha postulado que la mutación G2019S puede tener un efecto sobre la actividad quinasa (WO2006068492). Además, las sustituciones de aminoácidos en un segundo residuo R1441 también están asociadas con la enfermedad de Parkinson y también se ha demostrado que elevan la actividad de la LRRK2 quinasa. La sobreexpresión de la proteína LRRK2 mutante R1441G en modelos de ratón transgénicos (Li, Y et al. 2009, Nature Neuroscience 12:826-828) se asocia con síntomas de la enfermedad de Parkinson, así como reducción de la liberación de dopamina, sugiriendo que los inhibidores de LRRK2 podrían también regular positivamente la liberación de dopamina y tienen una utilidad potencial en el tratamiento de afecciones caracterizadas por niveles reducidos de dopamina, tales como síndromes de abstinencia/recaída asociados con la adicción a los fármacos; enfermedades de la tauopatía tales como enfermedad de Alzheimer, enfermedad de granos argirofílicos, enfermedad de Pick, degeneración corticobasal; demencia frontotemporal hereditaria; y la enfermedad de Parkinson. Otras dos mutaciones en LRRK2 se han asociado clínicamente con la transición de un deterioro cognitivo leve a la enfermedad de Alzheimer (WO200714979). Estos datos proporcionan además evidencia de que los inhibidores de la actividad de la quinasa de LRRK2 podrían ser útiles para el tratamiento de demencias y trastornos neurodegenerativos relacionados. De este modo, la inhibición farmacológica de la LRRK2 quinasa es una estrategia atractiva hacia terapias basadas en mecanismos en trastornos neurodegenerativos, tales como la enfermedad de Parkinson y la enfermedad de Alzheimer. Por lo tanto, un objeto de la presente invención es proporcionar compuestos y composiciones que comprenden dichos compuestos, actuando como inhibidores de las quinasa LRRK2.

Hasta hoy, se han sugerido varias pirazolopirimidinas (no macrocíclicas) para el tratamiento de trastornos neuronales, en particular la enfermedad de Alzheimer y/o la enfermedad de Parkinson (véanse, por ejemplo, EP1908764, US6194410, EP1354884, EP0729758 y US6194410). Sin embargo, no se ha demostrado que ninguno de los compuestos descritos en dichas referencias tenga actividad inhibidora de LRRK2.

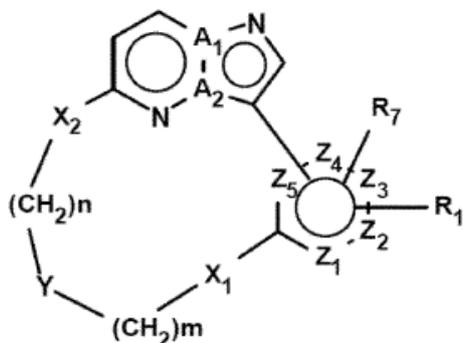
45 Además, los inhibidores de quinasa de LRRK2 actualmente desarrollados, en particular los para el tratamiento de trastornos neuronales, no comprenden unidades estructurales de pirazolopirimidina macrocíclicos (véase, por ejemplo, WO2009127652, WO2011038572).

50 No obstante, existe una necesidad continua de diseñar y desarrollar inhibidores de la LRRK2 quinasa para el tratamiento de trastornos neuronales. Hemos encontrado ahora que las pirazolopirimidinas, imidazopiridazinas macrocíclicas y las composiciones farmacéuticamente aceptables de acuerdo con esta invención son útiles para el tratamiento de varios trastornos neuronales asociados con la actividad de la LRRK2 quinasa.

Resumen de la invención

55 Hemos descubierto sorprendentemente que los compuestos macrocíclicos descritos en la presente memoria actúan como inhibidores de la LRRK2 quinasa, y por lo tanto son muy útiles en el diagnóstico, prevención y/o tratamiento de enfermedades asociadas con LRRK2-quinasa.

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



en la que

- 5 A<sub>1</sub> y A<sub>2</sub> se seleccionan entre C y N; en la que cuando A<sub>1</sub> es C, entonces A<sub>2</sub> es N; y en la que cuando A<sub>2</sub> es C, entonces A<sub>1</sub> es N;
- R<sub>1</sub> y R<sub>7</sub> cada uno se selecciona independientemente entre -H, -halo, -OH, -alquilo C<sub>1-6</sub>, -O-alquilo C<sub>1-6</sub>, -S-alquilo C<sub>1-6</sub>, -NR<sub>9</sub>R<sub>10</sub>, -(C=O)-R<sub>4</sub>, -SO<sub>2</sub>-R<sub>4</sub>, -CN, -NR<sub>9</sub>-SO<sub>2</sub>-R<sub>4</sub>, -cicloalquilo C<sub>3-6</sub>, y -Het<sub>6</sub>; en la que cada uno de dicho -alquilo C<sub>1-6</sub> es opcional e independientemente sustituido con desde 1 a 3 sustituyentes seleccionados entre -halo, -OH, -NR<sub>11</sub>R<sub>12</sub>, -O-alquilo C<sub>1-6</sub>, y -S-alquilo C<sub>1-6</sub>;
- 10 R<sub>2</sub> se selecciona entre -H, -halo, -OH, -alquilo C<sub>1-6</sub>, -O-alquilo C<sub>1-6</sub>, -S-alquilo C<sub>1-6</sub>, -(C=O)-alquilo C<sub>1-6</sub>, -(C=O)-O-alquilo C<sub>1-6</sub>, -(C=O)-NR<sub>27</sub>R<sub>28</sub>, -Het<sub>3</sub>, -(C=O)-Het<sub>3</sub>, -SO<sub>2</sub>-alquilo C<sub>1-6</sub>, y -cicloalquilo C<sub>3-6</sub>; en la que cada uno de dicho -alquilo C<sub>1-6</sub> es opcional e independientemente sustituido con desde 1 a 3 sustituyentes seleccionados entre -halo, -OH, -O-alquilo C<sub>1-6</sub>, -S-alquilo C<sub>1-6</sub>, Het<sub>3</sub>, -Ar<sub>2</sub>, y -NR<sub>13</sub>R<sub>14</sub>;
- 15 R<sub>3</sub> se selecciona entre -H, -halo, -OH, -alquilo C<sub>1-6</sub>, -O-alquilo C<sub>1-6</sub>, -S-alquilo C<sub>1-6</sub>, -(C=O)-alquilo C<sub>1-6</sub>, -(C=O)-O-alquilo C<sub>1-6</sub>, -Het<sub>2</sub>, -cicloalquilo C<sub>3-6</sub>, -(C=O)-Het<sub>2</sub>, -(C=O)-NR<sub>29</sub>R<sub>30</sub>, y -SO<sub>2</sub>-alquilo C<sub>1-6</sub>; en la que cada uno de dicho -alquilo C<sub>1-6</sub> es opcional e independientemente sustituido con desde 1 a 3 sustituyentes seleccionados entre -halo, -OH, -O-alquilo C<sub>1-6</sub>, -S-alquilo C<sub>1-6</sub>, -NR<sub>15</sub>R<sub>16</sub>, -Het<sub>2</sub>, y -Ar<sub>3</sub>;
- R<sub>4</sub> se selecciona independientemente entre -halo, -OH, -alquilo C<sub>1-6</sub>, -O-alquilo C<sub>1-6</sub>, -S-alquilo C<sub>1-6</sub>, -NR<sub>17</sub>R<sub>18</sub>, y -Het<sub>4</sub>;
- 20 R<sub>5</sub> se selecciona entre -H, -alquilo C<sub>1-6</sub>, -cicloalquilo C<sub>3-6</sub>; en la que cada uno de dicho alquilo C<sub>1-6</sub> o -cicloalquilo C<sub>3-6</sub> es opcional e independientemente sustituido con desde 1 a 3 sustituyentes seleccionados entre -halo, -OH, -O-alquilo C<sub>1-6</sub>, -S-alquilo C<sub>1-6</sub>, -Het<sub>5</sub>, y -NR<sub>31</sub>R<sub>32</sub>;
- R<sub>6</sub> se selecciona entre -H, -OH, -halo, -alquilo C<sub>1-6</sub>, -O-alquilo C<sub>1-6</sub>, -S-alquilo C<sub>1-6</sub>, -NR<sub>33</sub>R<sub>34</sub>, y -Het<sub>8</sub>;
- 25 R<sub>9</sub>, R<sub>10</sub>, R<sub>11</sub>, R<sub>12</sub>, R<sub>13</sub>, R<sub>14</sub>, R<sub>15</sub>, R<sub>16</sub>, R<sub>17</sub>, R<sub>18</sub>, R<sub>19</sub>, R<sub>20</sub>, R<sub>21</sub>, R<sub>22</sub>, R<sub>23</sub>, R<sub>24</sub>, R<sub>25</sub>, R<sub>26</sub>, R<sub>27</sub>, R<sub>28</sub>, R<sub>29</sub>, R<sub>30</sub>, R<sub>31</sub>, R<sub>32</sub>, R<sub>33</sub>, R<sub>34</sub>, R<sub>37</sub> y R<sub>38</sub> cada uno se selecciona independientemente entre -H, =O, -alquilo C<sub>1-6</sub>, y -Het<sub>1</sub>; en la que cada uno de dicho -alquilo C<sub>1-6</sub> es opcional e independientemente sustituido con desde 1 a 3 sustituyentes seleccionados entre -halo, -OH, -O-alquilo C<sub>1-6</sub>, -S-alquilo C<sub>1-6</sub>, -NR<sub>35</sub>R<sub>36</sub>, -Het<sub>7</sub>, y -Ar<sub>4</sub>;
- 30 R<sub>35</sub> y R<sub>36</sub> cada uno se selecciona independientemente entre -H, =O y -alquilo C<sub>1-6</sub>; en la que cada uno de dicho -alquilo C<sub>1-6</sub> es opcional e independientemente sustituido con desde 1 a 3 sustituyentes seleccionados entre -halo, -OH, -O-alquilo C<sub>1-6</sub>, y -S-alquilo C<sub>1-6</sub>;
- 35 X<sub>1</sub> se selecciona entre -alquilo C<sub>1-6</sub>, -O-alquilo C<sub>1-6</sub>, -S-alquilo C<sub>1-6</sub>, -(C=O)-, -NR<sub>3</sub>-(C=O)-, -alquilo C<sub>1-6</sub>-NR<sub>3</sub>, -NR<sub>3</sub>, -(C=O)-, -NR<sub>3</sub>-(C=O)-NR<sub>37</sub>, -NR<sub>3</sub>-alquilo C<sub>1-6</sub>, -NR<sub>3</sub>-SO<sub>2</sub>, -NR<sub>3</sub>-(C=O)-alquilo C<sub>1-6</sub>, -(C=O)-NR<sub>3</sub>-alquilo C<sub>1-6</sub>, -O-alquilo C<sub>1-6</sub>-O-alquilo C<sub>1-6</sub> y -alquilo C<sub>1-6</sub>-NR<sub>3</sub>-alquilo C<sub>1-6</sub>; en la que cada uno de dicho -alquilo C<sub>1-6</sub> es opcional e independientemente sustituido con desde 1 a 3 sustituyentes seleccionados entre -halo, -OH, -alquilo C<sub>1-6</sub>, -O-alquilo C<sub>1-6</sub>, -S-alquilo C<sub>1-6</sub>, -fenilo, y -NR<sub>23</sub>R<sub>24</sub>
- X<sub>2</sub> se selecciona entre -alquilo C<sub>1-6</sub>, -O-alquilo C<sub>1-6</sub>, -S-alquilo C<sub>1-6</sub>, -(C=O)-, -NR<sub>2</sub>-(C=O)-, -alquilo C<sub>1-6</sub>-NR<sub>2</sub>, -NR<sub>2</sub>, -(C=O)-, -NR<sub>2</sub>-(C=O)-NR<sub>38</sub>, -NR<sub>2</sub>-alquilo C<sub>1-6</sub>, -NR<sub>2</sub>-SO<sub>2</sub>, -NR<sub>2</sub>-(C=O)-alquilo C<sub>1-6</sub>, -(C=O)-NR<sub>2</sub>-alquilo C<sub>1-6</sub>, -O-alquilo C<sub>1-6</sub>-O-alquilo C<sub>1-6</sub> y -alquilo C<sub>1-6</sub>-NR<sub>2</sub>-alquilo C<sub>1-6</sub>; en la que cada uno de dicho -alquilo C<sub>1-6</sub> es opcional e

independientemente sustituido con desde 1 a 3 sustituyentes seleccionados entre -halo, -OH, -alquilo C<sub>1-6</sub>, -O-alquilo C<sub>1-6</sub>, -S-alquilo C<sub>1-6</sub>, -fenilo y -NR<sub>25</sub>R<sub>26</sub>;

Y se selecciona entre un enlace directo, -CHR<sub>6</sub>-, -O-, -S-, y -NR<sub>5</sub>-;

5 Ar<sub>2</sub>, Ar<sub>3</sub>, y Ar<sub>4</sub> son cada uno independientemente un heterociclo aromático de 5- o 6-miembros que comprende opcionalmente 1 o 2 heteroátomos seleccionados entre O, N y S; en la que cada uno de dicho Ar<sub>2</sub>, Ar<sub>3</sub>, y Ar<sub>4</sub> opcionalmente se sustituye independientemente con desde 1 a 3 sustituyentes seleccionados entre -NR<sub>19</sub>R<sub>20</sub>, -alquilo C<sub>1-6</sub>, -O-alquilo C<sub>1-6</sub>, y -S-alquilo C<sub>1-6</sub>;

10 Het<sub>1</sub>, Het<sub>2</sub>, Het<sub>3</sub>, Het<sub>4</sub>, Het<sub>5</sub>, Het<sub>6</sub>, Het<sub>7</sub> y Het<sub>8</sub> son cada uno independientemente un heterociclo monocíclico de 5- o 6-miembros que tiene desde 1 a 3 heteroátomos seleccionados entre O, N y S, en la que cada uno de dicho Het<sub>1</sub>, Het<sub>2</sub>, Het<sub>3</sub>, Het<sub>4</sub>, Het<sub>5</sub>, Het<sub>6</sub>, Het<sub>7</sub> y Het<sub>8</sub> opcionalmente se sustituye con desde 1 a 3 sustituyentes seleccionados entre -alquilo C<sub>1-6</sub>, -O-alquilo C<sub>1-6</sub>, -S-alquilo C<sub>1-6</sub>, y -NR<sub>21</sub>R<sub>22</sub>; en la que cada uno de dicho -alquilo C<sub>1-6</sub> opcionalmente se sustituye independientemente con desde 1 a 3 -halo;

Z<sub>1</sub>, Z<sub>2</sub>, Z<sub>3</sub>, Z<sub>4</sub> y Z<sub>5</sub> cada uno se selecciona independientemente entre C y N;

m y n son cada uno independientemente 0, 1, 2, 3, o 4.

15 para uso en el diagnóstico, prevención y/o tratamiento de una enfermedad asociada con LRRK2-quinasa.

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

A<sub>1</sub> es C y A<sub>2</sub> es N

20 R<sub>1</sub> y R<sub>7</sub> cada uno se selecciona independientemente entre -H, -halo, -OH, -alquilo C<sub>1-6</sub>, -O-alquilo C<sub>1-6</sub>, -S-alquilo C<sub>1-6</sub>, -NR<sub>9</sub>R<sub>10</sub>, -(C=O)-R<sub>4</sub>, -SO<sub>2</sub>-R<sub>4</sub>, -CN, -NR<sub>9</sub>-SO<sub>2</sub>-R<sub>4</sub>, -cicloalquilo C<sub>3-6</sub>, y -Het<sub>6</sub>; en la que cada uno de dicho -alquilo C<sub>1-6</sub> es opcional e independientemente sustituido con desde 1 a 3 sustituyentes seleccionados entre -halo, -OH, -NR<sub>11</sub>R<sub>12</sub>, -O-alquilo C<sub>1-6</sub>, y -S-alquilo C<sub>1-6</sub>;

25 R<sub>2</sub> se selecciona entre -H, -halo, -OH, -alquilo C<sub>1-6</sub>, -O-alquilo C<sub>1-6</sub>, -S-alquilo C<sub>1-6</sub>, -(C=O)-alquilo C<sub>1-6</sub>, -(C=O)-O-alquilo C<sub>1-6</sub>, -(C=O)-NR<sub>27</sub>R<sub>28</sub>, -Het<sub>3</sub>, -(C=O)-Het<sub>3</sub>, -SO<sub>2</sub>-alquilo C<sub>1-6</sub>, y -cicloalquilo C<sub>3-6</sub>; en la que cada uno de dicho -alquilo C<sub>1-6</sub> es opcional e independientemente sustituido con desde 1 a 3 sustituyentes seleccionados entre -halo, -OH, -O-alquilo C<sub>1-6</sub>, -S-alquilo C<sub>1-6</sub>, -Het<sub>3</sub>, -Ar<sub>2</sub>, y -NR<sub>13</sub>R<sub>14</sub>;

30 R<sub>3</sub> se selecciona entre -H, -halo, -OH, -alquilo C<sub>1-6</sub>, -O-alquilo C<sub>1-6</sub>, -S-alquilo C<sub>1-6</sub>, -(C=O)-alquilo C<sub>1-6</sub>, -(C=O)-O-alquilo C<sub>1-6</sub>, -Het<sub>2</sub>, -cicloalquilo C<sub>3-6</sub> -(C=O)-Het<sub>2</sub>, -(C=O)-NR<sub>29</sub>R<sub>30</sub>, y -SO<sub>2</sub>-alquilo C<sub>1-6</sub>; en la que cada uno de dicho -alquilo C<sub>1-6</sub> es opcional e independientemente sustituido con desde 1 a 3 sustituyentes seleccionados entre -halo, -OH, -O-alquilo C<sub>1-6</sub>, -S-alquilo C<sub>1-6</sub>, -NR<sub>15</sub>R<sub>16</sub>, -Het<sub>2</sub>, y -Ar<sub>3</sub>;

R<sub>4</sub> se selecciona independientemente entre -halo, -OH, -alquilo C<sub>1-6</sub>, -O-alquilo C<sub>1-6</sub>, -S-alquilo C<sub>1-6</sub>, -NR<sub>17</sub>R<sub>18</sub>, y -Het<sub>4</sub>;

R<sub>5</sub> se selecciona entre -H, -alquilo C<sub>1-6</sub>, -cicloalquilo C<sub>3-6</sub>; en la que cada uno de dicho alquilo C<sub>1-6</sub> o -cicloalquilo C<sub>3-6</sub> es opcional e independientemente sustituido con desde 1 a 3 sustituyentes seleccionados entre -halo, -OH, -O-alquilo C<sub>1-6</sub>, -S-alquilo C<sub>1-6</sub>, -Het<sub>5</sub>, y -NR<sub>31</sub>R<sub>32</sub>;

35 R<sub>6</sub> se selecciona entre -H, -OH, -halo, -alquilo C<sub>1-6</sub>, -O-alquilo C<sub>1-6</sub>, -S-alquilo C<sub>1-6</sub>, -NR<sub>33</sub>R<sub>34</sub>, y -Het<sub>8</sub>;

R<sub>9</sub>, R<sub>10</sub>, R<sub>11</sub>, R<sub>12</sub>, R<sub>13</sub>, R<sub>14</sub>, R<sub>15</sub>, R<sub>16</sub>, R<sub>17</sub>, R<sub>18</sub>, R<sub>19</sub>, R<sub>20</sub>, R<sub>21</sub>, R<sub>22</sub>, R<sub>23</sub>, R<sub>24</sub>, R<sub>25</sub>, R<sub>26</sub>, R<sub>27</sub>, R<sub>28</sub>, R<sub>29</sub>, R<sub>30</sub>, R<sub>31</sub>, R<sub>32</sub>, R<sub>33</sub>, R<sub>34</sub>, R<sub>37</sub> y R<sub>38</sub> cada uno se selecciona independientemente entre -H, =O, -alquilo C<sub>1-6</sub>, y -Het<sub>1</sub>; en la que cada uno de dicho -alquilo C<sub>1-6</sub> es opcional e independientemente sustituido con desde 1 a 3 sustituyentes seleccionados entre -halo, -OH, -O-alquilo C<sub>1-6</sub>, -S-alquilo C<sub>1-6</sub>, -NR<sub>35</sub>R<sub>36</sub>, -Het<sub>7</sub>, y -Ar<sub>4</sub>;

40 R<sub>35</sub> y R<sub>36</sub> cada uno se selecciona independientemente entre -H, =O y -alquilo C<sub>1-6</sub>; en la que cada uno de dicho -alquilo C<sub>1-6</sub> es opcional e independientemente sustituido con desde 1 a 3 sustituyentes seleccionados entre -halo, -OH, -O-alquilo C<sub>1-6</sub>, y -S-alquilo C<sub>1-6</sub>;

45 X<sub>1</sub> se selecciona entre -alquilo C<sub>1-6</sub>-, -O-alquilo C<sub>1-6</sub>-, -S-alquilo C<sub>1-6</sub>-, -(C=O)-, -NR<sub>3</sub>-(C=O)-, -alquilo C<sub>1-6</sub>-NR<sub>3</sub>-, -NR<sub>3</sub>-, -(C=O)-, -NR<sub>3</sub>-(C=O)-NR<sub>37</sub>-, -NR<sub>3</sub>-alquilo C<sub>1-6</sub>-, -NR<sub>3</sub>-SO<sub>2</sub>-, -NR<sub>3</sub>-(C=O)-alquilo C<sub>1-6</sub>-, -(C=O)-NR<sub>3</sub>-alquilo C<sub>1-6</sub>-, -O-alquilo C<sub>1-6</sub>-O-alquilo C<sub>1-6</sub>- y -alquilo C<sub>1-6</sub>-NR<sub>3</sub>-alquilo C<sub>1-6</sub>-; en la que cada uno de dicho -alquilo C<sub>1-6</sub> es opcional e independientemente sustituido con desde 1 a 3 sustituyentes seleccionados entre -halo, -OH, -alquilo C<sub>1-6</sub>, -O-alquilo C<sub>1-6</sub>, -S-alquilo C<sub>1-6</sub>, -fenilo, y -NR<sub>23</sub>R<sub>24</sub>

5  $X_2$  se selecciona entre -alquilo  $C_{1-6}$ -, -O-alquilo  $C_{1-6}$ -, -S-alquilo  $C_{1-6}$ -, -(C=O)-, -NR<sub>2</sub>-(C=O)-, -alquilo  $C_{1-6}$ -NR<sub>2</sub>-, -NR<sub>2</sub>-, -(C=O)-, -NR<sub>2</sub>-(C=O)-NR<sub>38</sub>-, -NR<sub>2</sub>-alquilo  $C_{1-6}$ -, -NR<sub>2</sub>-SO<sub>2</sub>-, -NR<sub>2</sub>-(C=O)-alquilo  $C_{1-6}$ -, -(C=O)-NR<sub>2</sub>-alquilo  $C_{1-6}$ -, -O-alquilo  $C_{1-6}$ -O-alquilo  $C_{1-6}$ - y -alquilo  $C_{1-6}$ -NR<sub>2</sub>-alquilo  $C_{1-6}$ -; en la que cada uno de dicho -alquilo  $C_{1-6}$  es opcional e independientemente sustituido con desde 1 a 3 sustituyentes seleccionados entre -halo-, -OH-, -alquilo  $C_{1-6}$ -, -O-alquilo  $C_{1-6}$ -, -S-alquilo  $C_{1-6}$ -, -fenilo y -NR<sub>25</sub>R<sub>26</sub>;

Y se selecciona entre un enlace directo, -CHR<sub>6</sub>-, -O-, -S-, y -NR<sub>5</sub>-;

10 Ar<sub>2</sub>, Ar<sub>3</sub>, y Ar<sub>4</sub> son cada uno independientemente un heterociclo aromático de 5- o 6-miembros que comprende opcionalmente 1 o 2 heteroátomos seleccionados entre O, N y S; en la que cada uno de dicho Ar<sub>2</sub>, Ar<sub>3</sub>, y Ar<sub>4</sub> opcionalmente se sustituye independientemente con desde 1 a 3 sustituyentes seleccionados entre -NR<sub>19</sub>R<sub>20</sub>-, -alquilo  $C_{1-6}$ -, -O-alquilo  $C_{1-6}$ -, y -S-alquilo  $C_{1-6}$ ;

15 Het<sub>1</sub>, Het<sub>2</sub>, Het<sub>3</sub>, Het<sub>4</sub>, Het<sub>5</sub>, Het<sub>6</sub>, Het<sub>7</sub> y Het<sub>8</sub> son cada uno independientemente a heterociclo monocíclico de 5- o 6-miembros que tiene desde 1 a 3 heteroátomos seleccionados entre O, N y S, en la que cada uno de dicho Het<sub>1</sub>, Het<sub>2</sub>, Het<sub>3</sub>, Het<sub>4</sub>, Het<sub>5</sub>, Het<sub>6</sub>, Het<sub>7</sub> y Het<sub>8</sub> opcionalmente se sustituye con desde 1 a 3 sustituyentes seleccionados entre -alquilo  $C_{1-6}$ -, -O-alquilo  $C_{1-6}$ -, -S-alquilo  $C_{1-6}$ -, y -NR<sub>21</sub>R<sub>22</sub>; en la que cada uno de dicho -alquilo  $C_{1-6}$  opcionalmente se sustituye independientemente con desde 1 a 3 -halo;

Z<sub>1</sub>, Z<sub>2</sub>, Z<sub>3</sub>, Z<sub>4</sub> y Z<sub>5</sub> cada uno se selecciona independientemente entre C y N;

m y n son cada uno independientemente 0, 1, 2, 3, o 4.

para uso en el diagnóstico, prevención y/o tratamiento de una enfermedad asociada con LRRK2-quinasa.

20 En incluso otra realización, 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

A<sub>1</sub> es N y A<sub>2</sub> es C

25 R<sub>1</sub> y R<sub>7</sub> cada uno se selecciona independientemente entre -H-, -halo-, -OH-, -alquilo  $C_{1-6}$ -, -O-alquilo  $C_{1-6}$ -, -S-alquilo  $C_{1-6}$ -, -NR<sub>9</sub>R<sub>10</sub>-, -(C=O)-R<sub>4</sub>-, -SO<sub>2</sub>-R<sub>4</sub>-, -CN-, -NR<sub>9</sub>-SO<sub>2</sub>-R<sub>4</sub>-, -cicloalquilo  $C_{3-6}$ -, y -Het<sub>6</sub>; en la que cada uno de dicho -alquilo  $C_{1-6}$  es opcional e independientemente sustituido con desde 1 a 3 sustituyentes seleccionados entre -halo-, -OH-, -NR<sub>11</sub>R<sub>12</sub>-, -O-alquilo  $C_{1-6}$ -, y -S-alquilo  $C_{1-6}$ ;

R<sub>2</sub> se selecciona entre -H-, -halo-, -OH-, -alquilo  $C_{1-6}$ -, -O-alquilo  $C_{1-6}$ -, -S-alquilo  $C_{1-6}$ -, -(C=O)-alquilo  $C_{1-6}$ -, -(C=O)-O-alquilo  $C_{1-6}$ -, -(C=O)-NR<sub>27</sub>R<sub>28</sub>-, -Het<sub>3</sub>-, -(C=O)-Het<sub>3</sub>-, -SO<sub>2</sub>-alquilo  $C_{1-6}$ -, y -cicloalquilo  $C_{3-6}$ ; en la que cada uno de dicho -alquilo  $C_{1-6}$  es opcional e independientemente sustituido con desde 1 a 3 sustituyentes seleccionados entre -halo-, -OH-, -O-alquilo  $C_{1-6}$ -, -S-alquilo  $C_{1-6}$ -, -Het<sub>3</sub>-, -Ar<sub>2</sub>-, y -NR<sub>13</sub>R<sub>14</sub>;

30 R<sub>3</sub> se selecciona entre -H-, -halo-, -OH-, -alquilo  $C_{1-6}$ -, -O-alquilo  $C_{1-6}$ -, -S-alquilo  $C_{1-6}$ -, -(C=O)-alquilo  $C_{1-6}$ -, -(C=O)-O-alquilo  $C_{1-6}$ -, -Het<sub>2</sub>-, -cicloalquilo  $C_{3-6}$ -, -(C=O)-Het<sub>2</sub>-, -(C=O)-NR<sub>29</sub>R<sub>30</sub>-, y -SO<sub>2</sub>-alquilo  $C_{1-6}$ ; en la que cada uno de dicho -alquilo  $C_{1-6}$  es opcional e independientemente sustituido con desde 1 a 3 sustituyentes seleccionados entre -halo-, -OH-, -O-alquilo  $C_{1-6}$ -, -S-alquilo  $C_{1-6}$ -, -NR<sub>15</sub>R<sub>16</sub>-, -Het<sub>2</sub>-, y -Ar<sub>3</sub>;

R<sub>4</sub> se selecciona independientemente entre -halo-, -OH-, -alquilo  $C_{1-6}$ -, -O-alquilo  $C_{1-6}$ -, -S-alquilo  $C_{1-6}$ -, -NR<sub>17</sub>R<sub>18</sub>-, y -Het<sub>4</sub>;

35 R<sub>5</sub> se selecciona entre -H-, -alquilo  $C_{1-6}$ -, -cicloalquilo  $C_{3-6}$ ; en la que cada uno de dicho alquilo  $C_{1-6}$  o -cicloalquilo  $C_{3-6}$  es opcional e independientemente sustituido con desde 1 a 3 sustituyentes seleccionados entre -halo-, -OH-, -O-alquilo  $C_{1-6}$ -, -S-alquilo  $C_{1-6}$ -, -Het<sub>5</sub>-, y -NR<sub>31</sub>R<sub>32</sub>;

R<sub>6</sub> se selecciona entre -H-, -OH-, -halo-, -alquilo  $C_{1-6}$ -, -O-alquilo  $C_{1-6}$ -, -S-alquilo  $C_{1-6}$ -, -NR<sub>33</sub>R<sub>34</sub>-, y -Het<sub>8</sub>;

40 R<sub>9</sub>, R<sub>10</sub>, R<sub>11</sub>, R<sub>12</sub>, R<sub>13</sub>, R<sub>14</sub>, R<sub>15</sub>, R<sub>16</sub>, R<sub>17</sub>, R<sub>18</sub>, R<sub>19</sub>, R<sub>20</sub>, R<sub>21</sub>, R<sub>22</sub>, R<sub>23</sub>, R<sub>24</sub>, R<sub>25</sub>, R<sub>26</sub>, R<sub>27</sub>, R<sub>28</sub>, R<sub>29</sub>, R<sub>30</sub>, R<sub>31</sub>, R<sub>32</sub>, R<sub>33</sub>, R<sub>34</sub>, R<sub>37</sub> y R<sub>38</sub> cada uno se selecciona independientemente entre -H-, =O-, -alquilo  $C_{1-6}$ -, y -Het<sub>1</sub>; en la que cada uno de dicho -alquilo  $C_{1-6}$  es opcional e independientemente sustituido con desde 1 a 3 sustituyentes seleccionados entre -halo-, -OH-, -O-alquilo  $C_{1-6}$ -, -S-alquilo  $C_{1-6}$ -, -NR<sub>35</sub>R<sub>36</sub>-, -Het<sub>7</sub>-, y -Ar<sub>4</sub>;

45 R<sub>35</sub> y R<sub>36</sub> cada uno se selecciona independientemente entre -H-, =O y -alquilo  $C_{1-6}$ ; en la que cada uno de dicho -alquilo  $C_{1-6}$  es opcional e independientemente sustituido con desde 1 a 3 sustituyentes seleccionados entre -halo-, -OH-, -O-alquilo  $C_{1-6}$ -, y -S-alquilo  $C_{1-6}$ ;

X<sub>1</sub> se selecciona entre -alquilo  $C_{1-6}$ -, -O-alquilo  $C_{1-6}$ -, -S-alquilo  $C_{1-6}$ -, -(C=O)-, -NR<sub>3</sub>-(C=O)-, -alquilo  $C_{1-6}$ -NR<sub>3</sub>-, -NR<sub>3</sub>-, -(C=O)-, -NR<sub>3</sub>-(C=O)-NR<sub>37</sub>-, -NR<sub>3</sub>-alquilo  $C_{1-6}$ -, -NR<sub>3</sub>-SO<sub>2</sub>-, -NR<sub>3</sub>-(C=O)-alquilo  $C_{1-6}$ -, -(C=O)-NR<sub>3</sub>-alquilo  $C_{1-6}$ -, -O-alquilo  $C_{1-6}$ -O-alquilo  $C_{1-6}$ - y -alquilo  $C_{1-6}$ -NR<sub>3</sub>-alquilo  $C_{1-6}$ -; en la que cada uno de dicho -alquilo  $C_{1-6}$  es opcional e

independientemente sustituido con desde 1 a 3 sustituyentes seleccionados entre -halo, -OH, -alquilo C<sub>1-6</sub>, -O-alquilo C<sub>1-6</sub>, -S-alquilo C<sub>1-6</sub>, -fenilo, y -NR<sub>23</sub>R<sub>24</sub>

5 X<sub>2</sub> se selecciona entre -alquilo C<sub>1-6</sub>, -O-alquilo C<sub>1-6</sub>, -S-alquilo C<sub>1-6</sub>, -(C=O)-, -NR<sub>2</sub>-(C=O)-, -alquilo C<sub>1-6</sub>-NR<sub>2</sub>, -NR<sub>2</sub>, -(C=O)-, -NR<sub>2</sub>-(C=O)-NR<sub>38</sub>, -NR<sub>2</sub>-alquilo C<sub>1-6</sub>, -NR<sub>2</sub>-SO<sub>2</sub>, -NR<sub>2</sub>-(C=O)-alquilo C<sub>1-6</sub>, -(C=O)-NR<sub>2</sub>-alquilo C<sub>1-6</sub>, -O-alquilo C<sub>1-6</sub>-O-alquilo C<sub>1-6</sub> y -alquilo C<sub>1-6</sub>-NR<sub>2</sub>-alquilo C<sub>1-6</sub>; en la que cada uno de dicho -alquilo C<sub>1-6</sub> es opcional e independientemente sustituido con desde 1 a 3 sustituyentes seleccionados entre -halo, -OH, -alquilo C<sub>1-6</sub>, -O-alquilo C<sub>1-6</sub>, -S-alquilo C<sub>1-6</sub>, -fenilo y -NR<sub>25</sub>R<sub>26</sub>;

Y se selecciona entre un enlace directo, -CHR<sub>6</sub>, -O-, -S-, y -NR<sub>5</sub>;

10 Ar<sub>2</sub>, Ar<sub>3</sub>, y Ar<sub>4</sub> son cada uno independientemente un heterociclo aromático de 5- o 6-miembros que comprende opcionalmente 1 o 2 heteroátomos seleccionados entre O, N y S; en la que cada uno de dicho Ar<sub>2</sub>, Ar<sub>3</sub>, y Ar<sub>4</sub> opcionalmente se sustituye independientemente con desde 1 a 3 sustituyentes seleccionados entre -NR<sub>19</sub>R<sub>20</sub>, -alquilo C<sub>1-6</sub>, -O-alquilo C<sub>1-6</sub>, y -S-alquilo C<sub>1-6</sub>;

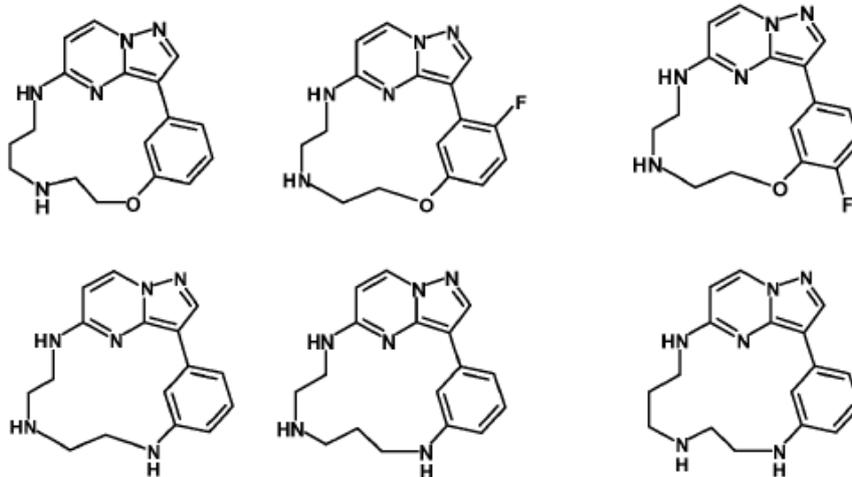
15 Het<sub>1</sub>, Het<sub>2</sub>, Het<sub>3</sub>, Het<sub>4</sub>, Het<sub>5</sub>, Het<sub>6</sub>, Het<sub>7</sub> y Het<sub>8</sub> son cada uno independientemente a heterociclo monocíclico de 5-o 6-miembros que tiene desde 1 a 3 heteroátomos seleccionados entre O, N y S, en la que cada uno de dicho Het<sub>1</sub>, Het<sub>2</sub>, Het<sub>3</sub>, Het<sub>4</sub>, Het<sub>5</sub>, Het<sub>6</sub>, Het<sub>7</sub> y Het<sub>8</sub> opcionalmente se sustituye con desde 1 a 3 sustituyentes seleccionados entre -alquilo C<sub>1-6</sub>, -O-alquilo C<sub>1-6</sub>, -S-alquilo C<sub>1-6</sub>, y -NR<sub>21</sub>R<sub>22</sub>; en la que cada uno de dicho -alquilo C<sub>1-6</sub> opcionalmente se sustituye independientemente con desde 1 a 3 -halo;

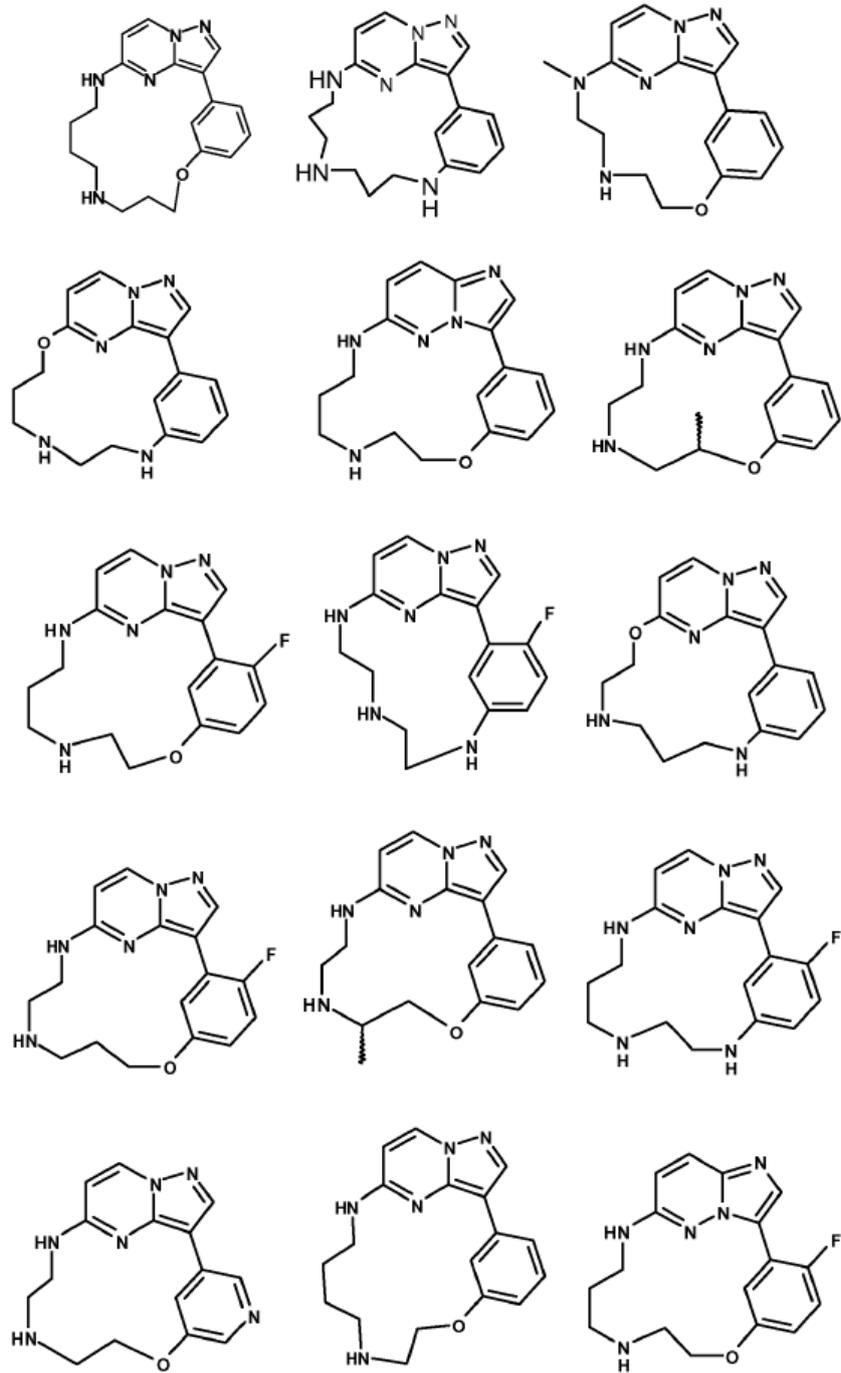
Z<sub>1</sub>, Z<sub>2</sub>, Z<sub>3</sub>, Z<sub>4</sub> y Z<sub>5</sub> cada uno se selecciona independientemente entre C y N;

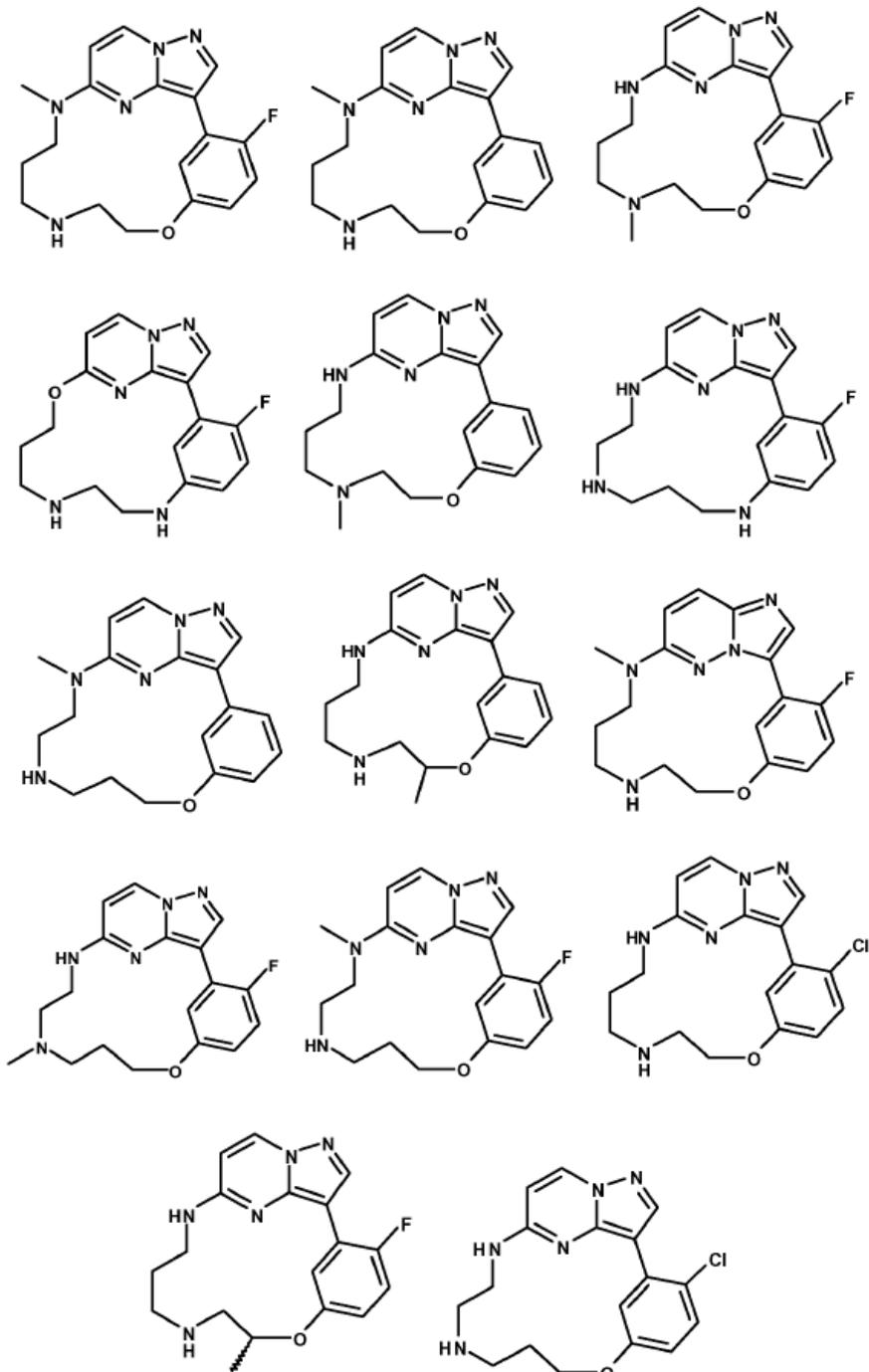
m y n son cada uno independientemente 0, 1, 2, 3, o 4.

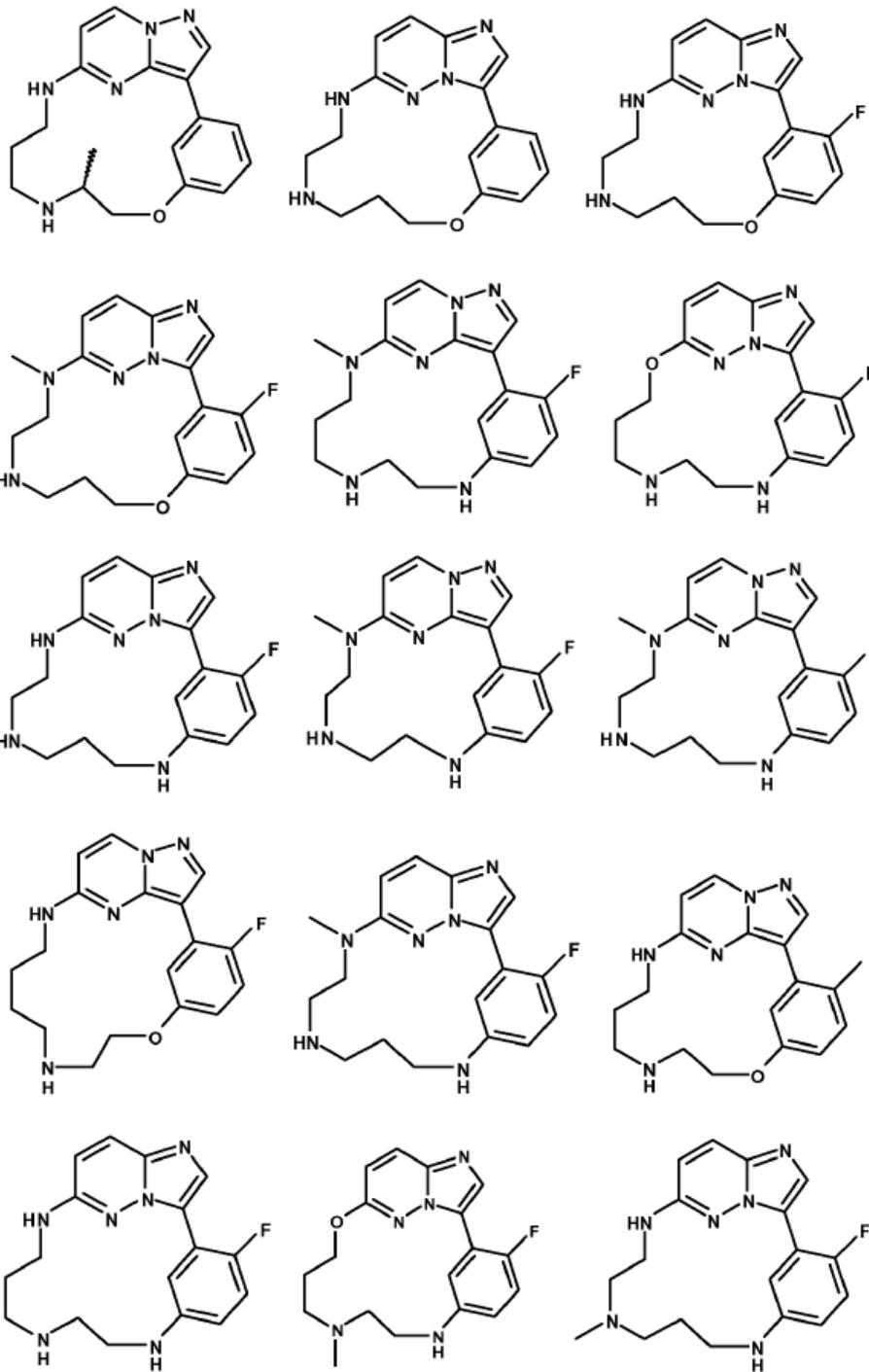
20 para uso en el diagnóstico, prevención y/o tratamiento de una enfermedad asociada con LRRK2-quinasa.

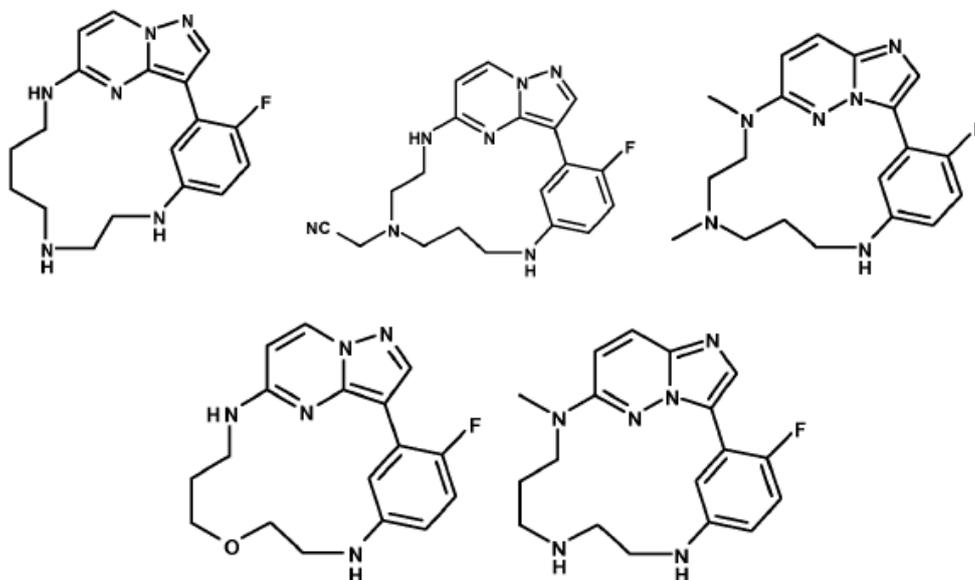
En una realización particular, la presente invención proporciona compuestos para uso en el diagnóstico, prevención y/o tratamiento de una enfermedad asociada con LRRK2-quinasa en la que dichos compuestos se seleccionan entre:







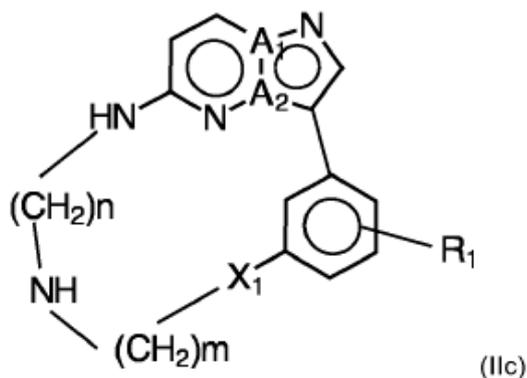




5

En particular en los compuestos de acuerdo con esta invención, la pirazolopirimidina o la unidad estructural imidazopiridazina se une a la unidad estructural arilo o heteroarilo en la posición  $Z_4$  o  $Z_5$ , de acuerdo con la numeración como se proporciona en la fórmula I. Además, el  $R_1$  de los compuestos de acuerdo con esta invención preferiblemente se une a la unidad estructural arilo o heteroarilo en la posición  $Z_1$ ,  $Z_2$  o  $Z_3$ , de acuerdo con la numeración como se proporciona en la fórmula I.

En una realización adicional, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (IIc) o un estereoisómero, tautómero, racémico, sal, hidrato, forma N-óxido, o solvato del mismo,



10

en la que

$A_1$  y  $A_2$  se seleccionan entre C y N; en la que cuando  $A_1$  es C, entonces  $A_2$  es N; y en la que cuando  $A_2$  es C, entonces  $A_1$  es N;

$R_1$  se selecciona entre la lista que comprende -H, -F, - $CH_3$ , y -CN

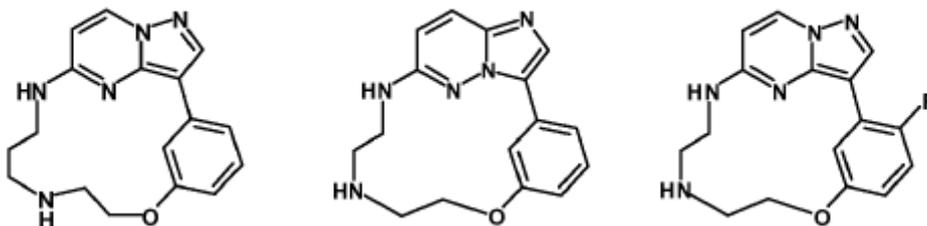
15

$X_1$  se selecciona entre la lista que comprende -NH- y -O-

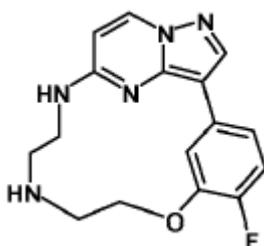
$m$  y  $n$  son cada uno independientemente 1, 2, 3, o 4

para uso en la prevención y/o tratamiento de una enfermedad asociada con LRRK2-quinasa.

En una realización particular, la presente invención proporciona compuestos para uso en el diagnóstico, prevención y/o tratamiento de una enfermedad asociada con LRRK2-quinasa en la que dichos compuestos se seleccionan entre:



y



5 En una realización particular, la enfermedad asociada con LRRK2-quinasa se selecciona entre enfermedad de Crohn, lepra, y un trastorno neurológico. Preferiblemente, el trastorno neurológico es la enfermedad de Parkinson o la enfermedad de Alzheimer.

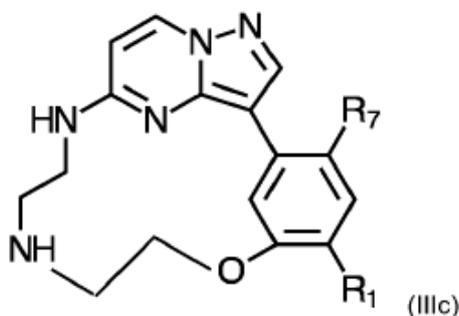
La presente invención proporciona además una composición farmacéutica para uso en el diagnóstico, prevención y/o tratamiento de una enfermedad asociada con LRRK2-quinasa que comprende un compuesto de acuerdo con la presente invención.

10 La presente divulgación también proporciona el uso de un compuesto, o una composición de acuerdo con esta invención, apropiado para inhibir la actividad de una quinasa; en particular una LRRK2 quinasa.

Además, la presente divulgación proporciona el uso de un compuesto o una composición de acuerdo con esta invención, para el diagnóstico, prevención y/o tratamiento de una enfermedad asociada con LRRK2-quinasa.

15 Aún más, la presente divulgación proporciona un método para la prevención y/o tratamiento de una enfermedad asociada con LRRK2-quinasa; dicho método que comprende administrar a un sujeto que lo necesite un compuesto o una composición de acuerdo con esta invención.

Además, la presente invención proporciona nuevos compuestos de fórmula (IIIc) o un estereoisómero, tautómero, racémico, sal, hidrato, forma N-óxido, o solvato del mismo,

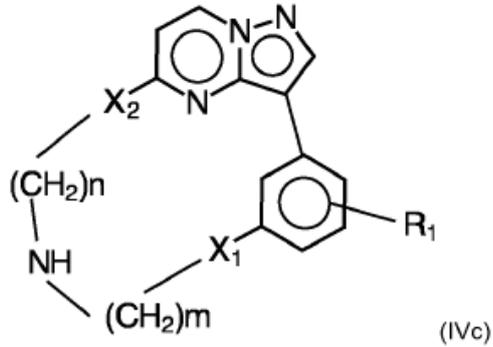


20 en la que

R<sub>1</sub> es -H y R<sub>7</sub> es -F; o

R<sub>7</sub> es -H y R<sub>1</sub> es -F.

En otra realización, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (IVc) o un estereoisómero, tautómero, racémico, sal, hidrato, forma N-óxido, o solvato del mismo:



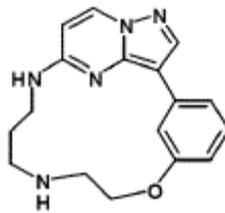
en la que

$R_1$  se selecciona entre la lista que comprende -H, -F, -CH<sub>3</sub>, y -CN

5  $X_1$  y  $X_2$  cada uno se selecciona independientemente entre la lista que comprende -NH- y -O

$m$  y  $n$  son cada uno independientemente 1, 2, 3, o 4.

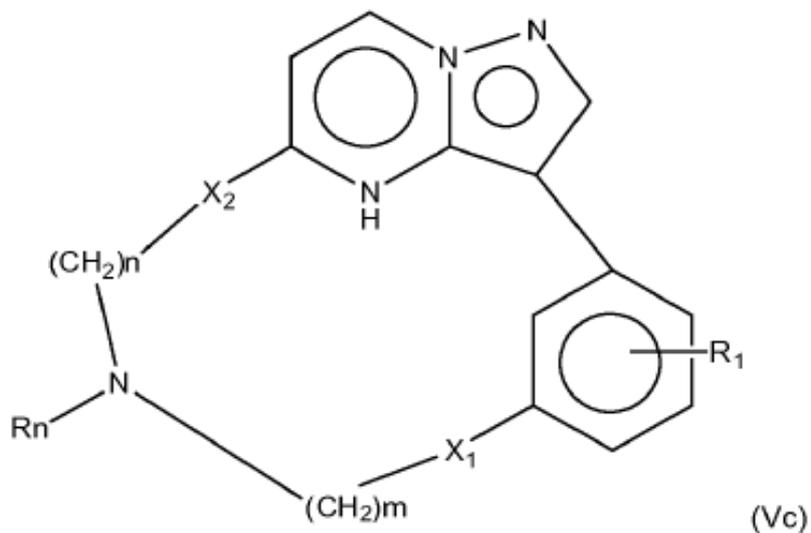
con la condición de que dicho compuesto no sea



10 En un aspecto adicional, la presente invención proporciona un compuesto de acuerdo con esta invención para uso como un medicamento o agente de diagnóstico.

La presente invención también proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto como se define en este documento.

En otra realización, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (Vc)



en la que

$R_1$  se selecciona entre la lista que comprende -H, y -F,

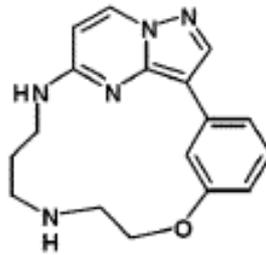
$X_1$  y  $X_2$  cada uno se selecciona independientemente entre la lista que comprende  $-NR_x$ - y  $-O-$ ,

$R_x$  es H o un grupo metilo,

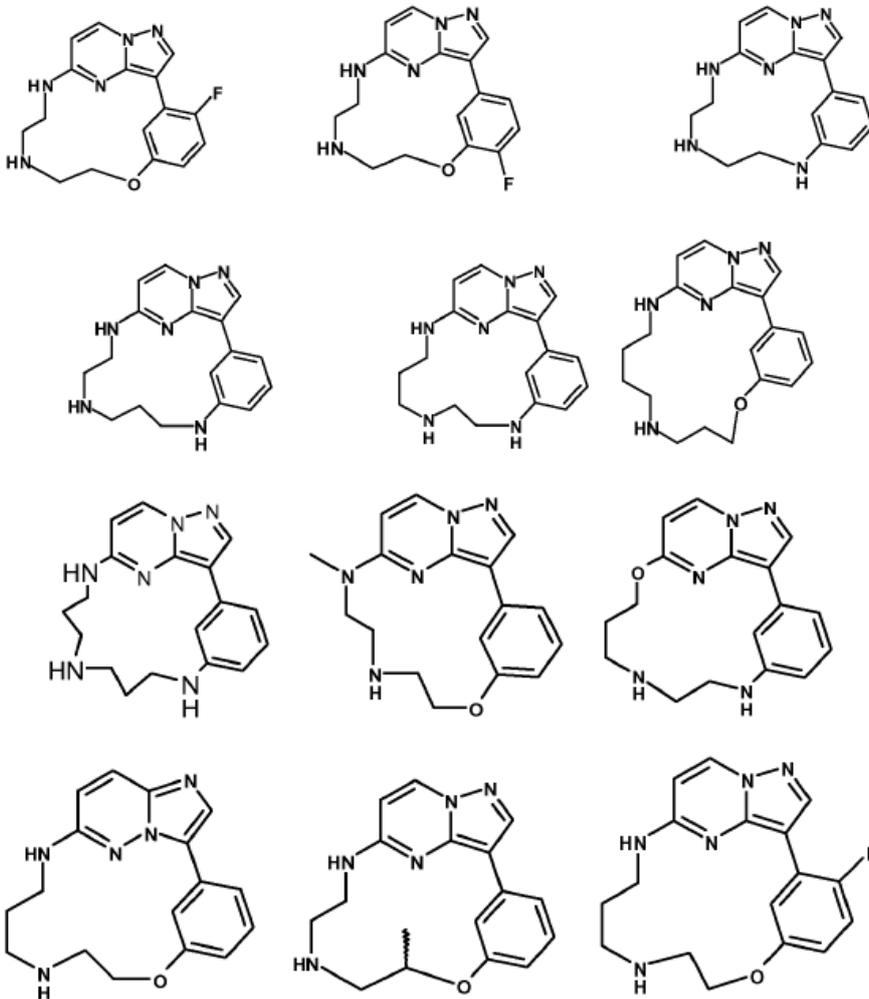
5  $m$  y  $n$  son cada uno independientemente 1, 2, 3, o 4,

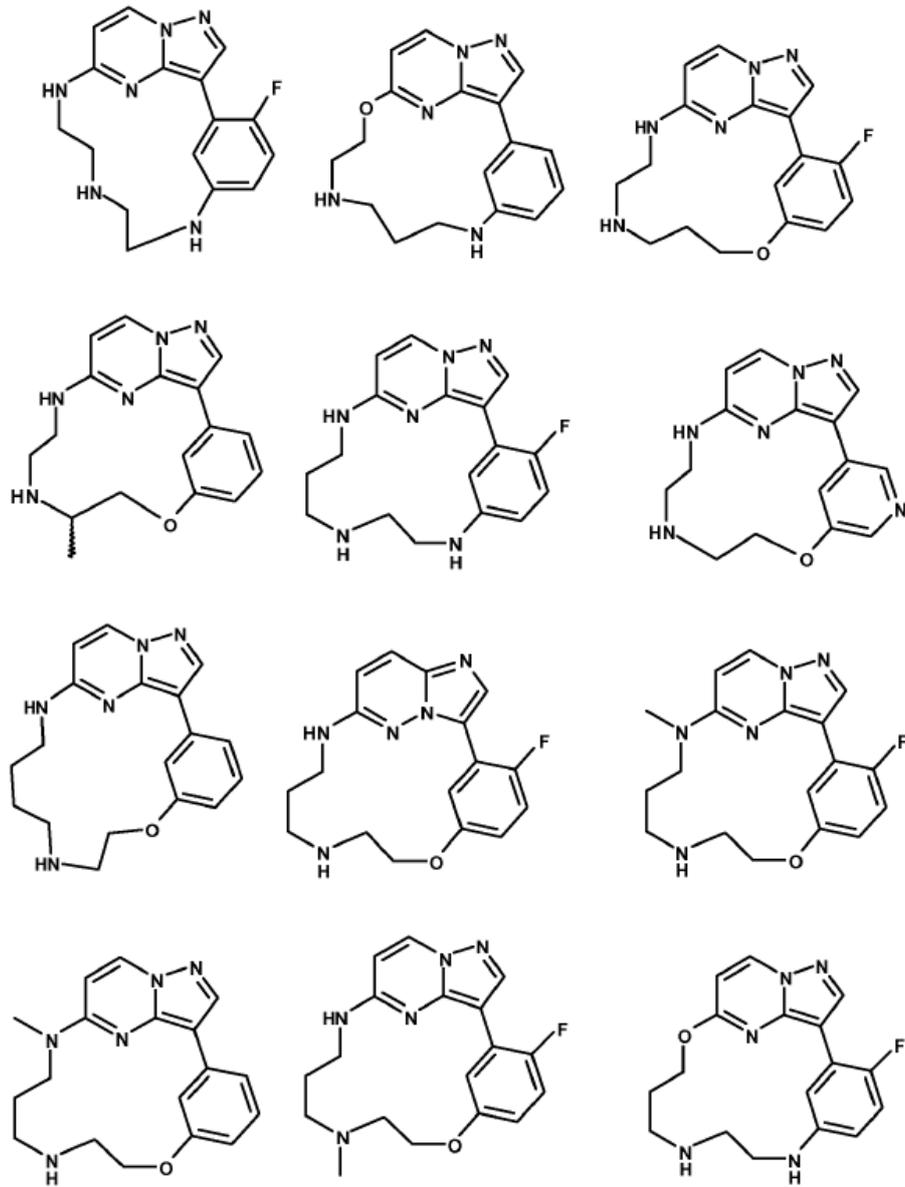
$R_n$  es H o un grupo metilo,

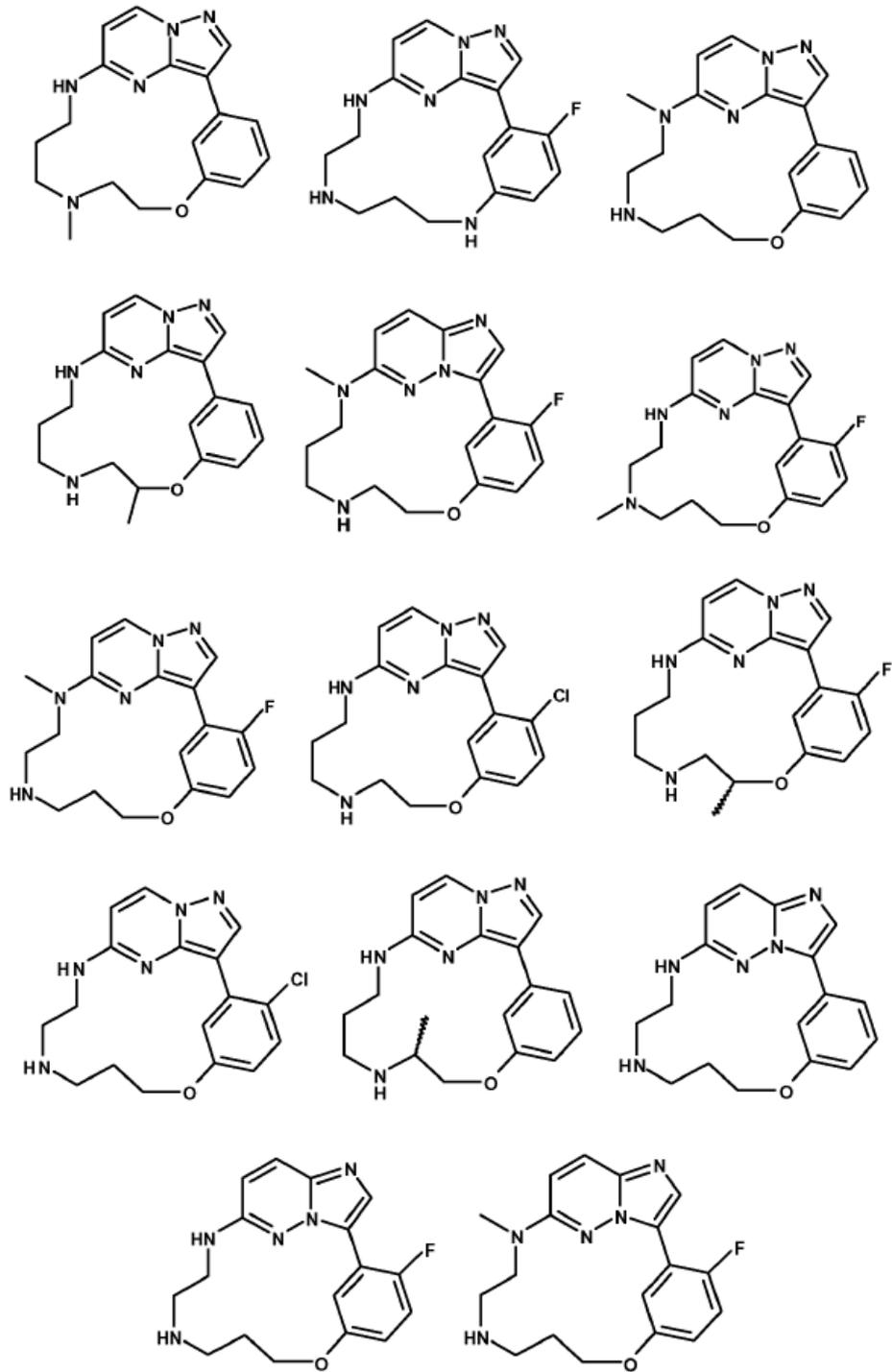
con la condición de que dicho compuesto no sea

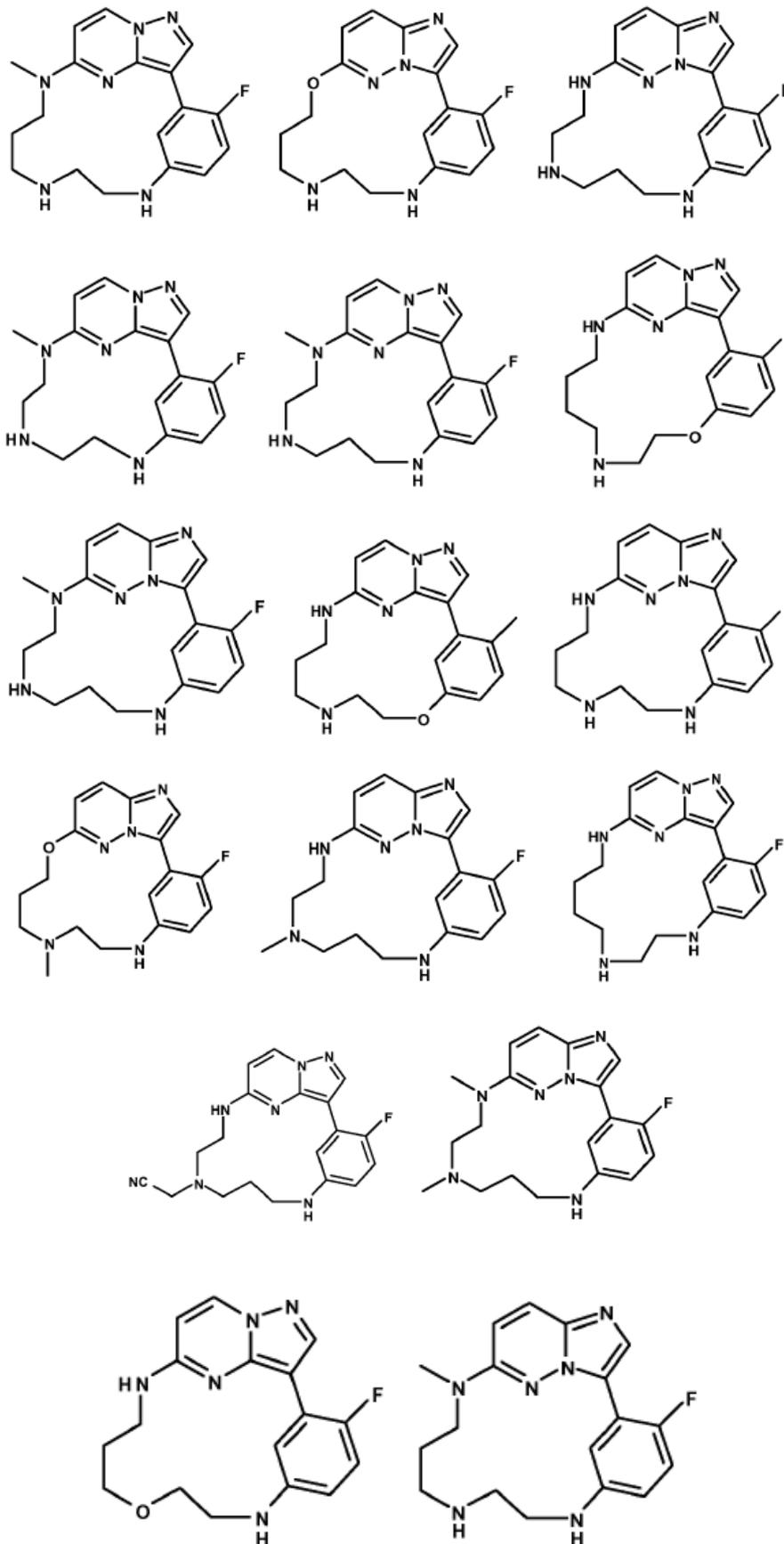


En otra realización, la presente invención proporciona un compuesto seleccionado entre la lista que comprende:







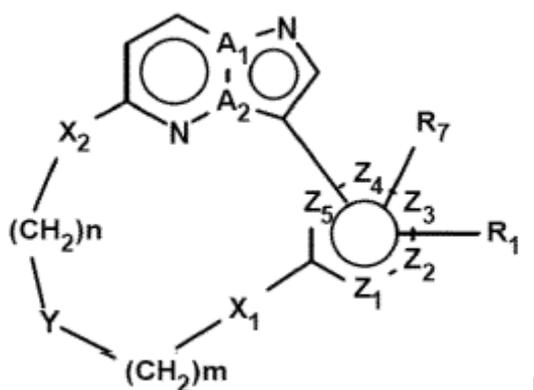


## Descripción detallada de la invención

La presente invención se describirá ahora con más detalle. En los pasajes siguientes, se definen diferentes aspectos de la invención con más detalle. Cada aspecto así definido puede ser combinado con cualquier otro aspecto o aspectos a menos que se indique claramente lo contrario. En particular, cualquier característica indicada como preferida o ventajosa se puede combinar con cualquier otra característica o características indicadas como preferidas o ventajosas.

A menos que se indique un contexto distinto, en este documento se utilizan asteriscos para indicar el punto en el que un radical mono o bivalente representado está conectado a la estructura a la que se refiere y del que forma parte el radical.

Como ya se ha mencionado anteriormente en este documento, en un primer aspecto la presente invención proporciona un compuesto de fórmula I o un estereoisómero, tautómero, racémico, sal, hidrato, forma N-óxido, o solvato del mismo,



10

en la que

A<sub>1</sub> y A<sub>2</sub> se seleccionan entre C y N; en la que cuando A<sub>1</sub> es C, entonces A<sub>2</sub> es N; y en la que cuando A<sub>2</sub> es C, entonces A<sub>1</sub> es N;

15

R<sub>1</sub> y R<sub>7</sub> cada uno se selecciona independientemente entre -H, -halo, -OH, -alquilo C<sub>1-6</sub>, -O-alquilo C<sub>1-6</sub>, -S-alquilo C<sub>1-6</sub>, -NR<sub>9</sub>R<sub>10</sub>, -(C=O)-R<sub>4</sub>, -SO<sub>2</sub>-R<sub>4</sub>, -CN, -NR<sub>9</sub>-SO<sub>2</sub>-R<sub>4</sub>, -cicloalquilo C<sub>3-6</sub>, y -Het<sub>6</sub>; en la que cada uno de dicho -alquilo C<sub>1-6</sub> es opcional e independientemente sustituido con desde 1 a 3 sustituyentes seleccionados entre -halo, -OH, -NR<sub>11</sub>R<sub>12</sub>, -O-alquilo C<sub>1-6</sub>, y -S-alquilo C<sub>1-6</sub>;

20

R<sub>2</sub> se selecciona entre -H, -halo, -OH, -alquilo C<sub>1-6</sub>, -O-alquilo C<sub>1-6</sub>, -S-alquilo C<sub>1-6</sub>, -(C=O)-alquilo C<sub>1-6</sub>, -(C=O)-O-alquilo C<sub>1-6</sub>, -(C=O)-NR<sub>27</sub>R<sub>28</sub>, -Het<sub>3</sub>, -(C=O)-Het<sub>3</sub>, -SO<sub>2</sub>-alquilo C<sub>1-6</sub>, y -cicloalquilo C<sub>3-6</sub>; en la que cada uno de dicho -alquilo C<sub>1-6</sub> es opcional e independientemente sustituido con desde 1 a 3 sustituyentes seleccionados entre -halo, -OH, -O-alquilo C<sub>1-6</sub>, -S-alquilo C<sub>1-6</sub>, -Het<sub>3</sub>, -Ar<sub>2</sub>, y -NR<sub>13</sub>R<sub>14</sub>;

25

R<sub>3</sub> se selecciona entre -H, -halo, -OH, -alquilo C<sub>1-6</sub>, -O-alquilo C<sub>1-6</sub>, -S-alquilo C<sub>1-6</sub>, -(C=O)-alquilo C<sub>1-6</sub>, -(C=O)-O-alquilo C<sub>1-6</sub>, -Het<sub>2</sub>, -cicloalquilo C<sub>3-6</sub>, -(C=O)-Het<sub>2</sub>, -(C=O)-NR<sub>29</sub>R<sub>30</sub>, y -SO<sub>2</sub>-alquilo C<sub>1-6</sub>; en la que cada uno de dicho -alquilo C<sub>1-6</sub> es opcional e independientemente sustituido con desde 1 a 3 sustituyentes seleccionados entre -halo, -OH, -O-alquilo C<sub>1-6</sub>, -S-alquilo C<sub>1-6</sub>, -NR<sub>15</sub>R<sub>16</sub>, -Het<sub>2</sub>, y -Ar<sub>3</sub>;

R<sub>4</sub> se selecciona independientemente entre -halo, -OH, -alquilo C<sub>1-6</sub>, -O-alquilo C<sub>1-6</sub>, -S-alquilo C<sub>1-6</sub>, -NR<sub>17</sub>R<sub>18</sub>, y -Het<sub>4</sub>;

R<sub>5</sub> se selecciona entre -H, -alquilo C<sub>1-6</sub>, -cicloalquilo C<sub>3-6</sub>; en la que cada uno de dicho alquilo C<sub>1-6</sub> o -cicloalquilo C<sub>3-6</sub> es opcional e independientemente sustituido con desde 1 a 3 sustituyentes seleccionados entre -halo, -OH, -O-alquilo C<sub>1-6</sub>, -S-alquilo C<sub>1-6</sub>, -Het<sub>5</sub>, -CN y -NR<sub>31</sub>R<sub>32</sub>;

30

R<sub>6</sub> se selecciona entre -H, -OH, -halo, -alquilo C<sub>1-6</sub>, -O-alquilo C<sub>1-6</sub>, -S-alquilo C<sub>1-6</sub>, -NR<sub>33</sub>R<sub>34</sub>, y -Het<sub>8</sub>;

R<sub>9</sub>, R<sub>10</sub>, R<sub>11</sub>, R<sub>12</sub>, R<sub>13</sub>, R<sub>14</sub>, R<sub>15</sub>, R<sub>16</sub>, R<sub>17</sub>, R<sub>18</sub>, R<sub>19</sub>, R<sub>20</sub>, R<sub>21</sub>, R<sub>22</sub>, R<sub>23</sub>, R<sub>24</sub>, R<sub>25</sub>, R<sub>26</sub>, R<sub>27</sub>, R<sub>28</sub>, R<sub>29</sub>, R<sub>30</sub>, R<sub>31</sub>, R<sub>32</sub>, R<sub>33</sub>, R<sub>34</sub>, R<sub>37</sub> y R<sub>38</sub> cada uno se selecciona independientemente entre -H, =O, -alquilo C<sub>1-6</sub>, y -Het<sub>1</sub>; en la que cada uno de dicho -alquilo C<sub>1-6</sub> es opcional e independientemente sustituido con desde 1 a 3 sustituyentes seleccionados entre -halo, -OH, -O-alquilo C<sub>1-6</sub>, -S-alquilo C<sub>1-6</sub>, -NR<sub>35</sub>R<sub>36</sub>, -Het<sub>7</sub>, y -Ar<sub>4</sub>;

35

R<sub>35</sub> y R<sub>36</sub> cada uno se selecciona independientemente entre -H, =O y -alquilo C<sub>1-6</sub>; en la que cada uno de dicho -alquilo C<sub>1-6</sub> es opcional e independientemente sustituido con desde 1 a 3 sustituyentes seleccionados entre -halo, -OH, -O-alquilo C<sub>1-6</sub>, y -S-alquilo C<sub>1-6</sub>;

5  $X_1$  se selecciona entre -alquilo  $C_{1-6}$ -, -O-alquilo  $C_{1-6}$ -, -S-alquilo  $C_{1-6}$ -, -(C=O)-, -NR<sub>3</sub>-(C=O)-, -alquilo  $C_{1-6}$ -NR<sub>3</sub>-, -NR<sub>3</sub>-, -(C=O)-, -NR<sub>3</sub>-(C=O)-NR<sub>3</sub>-, -NR<sub>3</sub>-alquilo  $C_{1-6}$ -, -NR<sub>3</sub>-SO<sub>2</sub>-, -NR<sub>3</sub>-(C=O)-alquilo  $C_{1-6}$ -, -(C=O)-NR<sub>3</sub>-alquilo  $C_{1-6}$ -, -O-alquilo  $C_{1-6}$ -O-alquilo  $C_{1-6}$ - y -alquilo  $C_{1-6}$ -NR<sub>3</sub>-alquilo  $C_{1-6}$ -; en la que cada uno de dicho -alquilo  $C_{1-6}$  es opcional e independientemente sustituido con desde 1 a 3 sustituyentes seleccionados entre -halo, -OH, -alquilo  $C_{1-6}$ -, -O-alquilo  $C_{1-6}$ -, -S-alquilo  $C_{1-6}$ -, -fenilo, y -NR<sub>23</sub>R<sub>24</sub>

10  $X_2$  se selecciona entre -alquilo  $C_{1-6}$ -, -O-alquilo  $C_{1-6}$ -, -S-alquilo  $C_{1-6}$ -, -(C=O)-, -NR<sub>2</sub>-(C=O)-, -alquilo  $C_{1-6}$ -NR<sub>2</sub>-, -NR<sub>2</sub>-, -(C=O)-, -NR<sub>2</sub>-(C=O)-NR<sub>38</sub>-, -NR<sub>2</sub>-alquilo  $C_{1-6}$ -, -NR<sub>2</sub>-SO<sub>2</sub>-, -NR<sub>2</sub>-(C=O)-alquilo  $C_{1-6}$ -, -(C=O)-NR<sub>2</sub>-alquilo  $C_{1-6}$ -, -O-alquilo  $C_{1-6}$ -O-alquilo  $C_{1-6}$ - y -alquilo  $C_{1-6}$ -NR<sub>2</sub>-alquilo  $C_{1-6}$ -; en la que cada uno de dicho -alquilo  $C_{1-6}$  es opcional e independientemente sustituido con desde 1 a 3 sustituyentes seleccionados entre -halo, -OH, -alquilo  $C_{1-6}$ -, -O-alquilo  $C_{1-6}$ -, -S-alquilo  $C_{1-6}$ -, -fenilo y -NR<sub>25</sub>R<sub>26</sub>;

Y se selecciona entre un enlace directo, -CHR<sub>6</sub>-, -O-, -S-, y -NR<sub>5</sub>-;

15 Ar<sub>2</sub>, Ar<sub>3</sub>, y Ar<sub>4</sub> son cada uno independientemente un heterociclo aromático de 5- o 6-miembros que comprende opcionalmente 1 o 2 heteroátomos seleccionados entre O, N y S; en la que cada uno de dicho Ar<sub>2</sub>, Ar<sub>3</sub>, y Ar<sub>4</sub> opcionalmente se sustituye independientemente con desde 1 a 3 sustituyentes seleccionados entre -NR<sub>19</sub>R<sub>20</sub>-, -alquilo  $C_{1-6}$ -, -O-alquilo  $C_{1-6}$ -, y -S-alquilo  $C_{1-6}$ ;

20 Het<sub>1</sub>, Het<sub>2</sub>, Het<sub>3</sub>, Het<sub>4</sub>, Het<sub>5</sub>, Het<sub>6</sub>, Het<sub>7</sub> y Het<sub>8</sub> son cada uno independientemente a heterociclo monocíclico de 5-o 6-miembros que tiene desde 1 a 3 heteroátomos seleccionados entre O, N y S, en la que cada uno de dicho Het<sub>1</sub>, Het<sub>2</sub>, Het<sub>3</sub>, Het<sub>4</sub>, Het<sub>5</sub>, Het<sub>6</sub>, Het<sub>7</sub> y Het<sub>8</sub> opcionalmente se sustituye con desde 1 a 3 sustituyentes seleccionados entre -alquilo  $C_{1-6}$ -, -O-alquilo  $C_{1-6}$ -, -S-alquilo  $C_{1-6}$ -, y -NR<sub>21</sub>R<sub>22</sub>; en la que cada uno de dicho -alquilo  $C_{1-6}$  opcionalmente se sustituye independientemente con desde 1 a 3 -halo;

Z<sub>1</sub>, Z<sub>2</sub>, Z<sub>3</sub>, Z<sub>4</sub> y Z<sub>5</sub> cada uno se selecciona independientemente entre C y N;

m y n son cada uno independientemente 0, 1, 2, 3, o 4.

para uso en el diagnóstico, prevención y/o tratamiento de una enfermedad asociada a LRRK2-quinasa.

25 A menos que se indique lo contrario, todos los radicales anteriores se pueden leer en ambos sentidos. Por ejemplo, A es -(C=O)-NR<sub>5</sub>-, el -(C=O)- puede estar unido a X<sub>2</sub> y -NR<sub>5</sub>- unido a X<sub>1</sub>. Alternativamente, el -(C=O)- puede estar unido a X<sub>1</sub> y -NR<sub>5</sub>- unido a X<sub>1</sub>. Lo que se llama "parte izquierda" de radical es, por ejemplo, cuando A es -(C=O)-NR<sub>5</sub>-, -(C=O)-, y la "parte derecha" es -NR<sub>5</sub>-.

30 Preferiblemente, Y es tal como la parte izquierda de los posibles valores de Y (esto es, en particular -CH de-CHR<sub>6</sub>-) está unido a X<sub>1</sub>. Alternativamente, Y es tal como la parte derecha de los valores posibles de Y (esto es, en particular -R<sub>6</sub>- de -CHR<sub>6</sub>- está unido a X<sub>1</sub>).

35 Preferiblemente, X<sub>1</sub> es tal como la parte izquierda de los posibles valores de X<sub>1</sub> (esto es, en particular -O de -O-alquilo  $C_{1-6}$ -, -S de -S-alquilo  $C_{1-6}$ -, -NR<sub>3</sub> de -NR<sub>3</sub>-(C=O) y -NR<sub>3</sub>-alquilo  $C_{1-6}$ -, -SO<sub>2</sub> de -SO<sub>2</sub>-NR<sub>3</sub>, etc.) está unido a la unidad estructural arilo o heteroarilo Z<sub>1</sub>-Z<sub>5</sub>. Alternativamente, X<sub>1</sub> es tal como la parte de recha de los posibles valores de X<sub>1</sub> (esto es, en particular (alquilo  $C_{1-6}$ )- de -O-alquilo  $C_{1-6}$ -, -S-alquilo  $C_{1-6}$  y -NR<sub>3</sub>-alquilo  $C_{1-6}$ -, -(C=O) de -NR<sub>3</sub>-(C=O), (NR<sub>3</sub>)- de -SO<sub>2</sub>-NR<sub>3</sub>, etc.) está unido a la unidad estructural arilo o heteroarilo Z<sub>1</sub>-Z<sub>5</sub>.

40 Preferiblemente, X<sub>2</sub> es tal como la parte izquierda de los posibles valores de X<sub>2</sub> (esto es, en particular -O de -O-alquilo  $C_{1-2}$ -, -S de -S-alquilo  $C_{1-6}$ -, -(C=O) de -(C=O)-NR<sub>2</sub>-, -NR<sub>2</sub> de -NR<sub>2</sub>-alquilo  $C_{1-6}$ -, -SO<sub>2</sub> de -SO<sub>2</sub>-NR<sub>2</sub>, etc.) está unido a la unidad estructural pirazolopirimidina. Alternativamente, X<sub>2</sub> es tal como la parte de recha de los posibles valores de X<sub>2</sub> (esto es, en particular (alquilo  $C_{1-6}$ )- de -O-alquilo  $C_{1-6}$ -, -S-alquilo  $C_{1-6}$  y -NR<sub>2</sub>-alquilo  $C_{1-6}$ -, (NR<sub>2</sub>)- de -(C=O)-NR<sub>2</sub> y -SO<sub>2</sub>-NR<sub>2</sub>, etc.) está unido a la unidad estructural pirazolopirimidina.

El mismo principio se aplica a todos los radicales de la invención a menos que se especifique lo contrario.

Cuando se describen los compuestos de la invención, los términos utilizados se deben interpretar de acuerdo con las siguientes definiciones, a menos que un contexto indique otra cosa:

45 El término "alquilo" por sí mismo o como parte de otro sustituyente se refiere a radicales hidrocarburos totalmente saturados. Generalmente, los grupos alquilo de esta 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 este documento. Cuando se utiliza un subíndice en este documento después de un átomo de carbono, el subíndice se refiere al número de átomos de carbono que el grupo mencionado puede contener. De este modo, por ejemplo, alquilo  $C_{1-6}$  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  $C_1$ - $C_6$  incluye todos los grupos alquilo lineales, ramificados o cíclicos con entre 1 y 6 átomos de carbono, e incluye de este modo metilo, etilo, n-

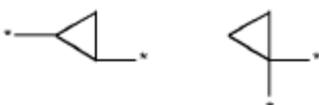
propilo, i-propilo, butilo y sus isómeros (por ejemplo, n-butilo, i-butilo y t-butilo); pentilo y sus isómeros, hexilo y sus isómeros, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo y ciclohexilo.

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 disponible de unión. Ejemplos no limitantes de tales sustituyentes incluyen -halo, -OH, amidas primarias y secundarias, -O-alquilo C<sub>1-6</sub>, -S-alquilo C<sub>1-6</sub>, heteroarilo, arilo y similares.

10 El término "cicloalquilo" por sí mismo o como parte de otro 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 hidrocarburo saturados o parcialmente saturados (que contienen 1 o 2 enlaces dobles) que tienen una estructura cíclica. Los grupos cicloalquilo pueden comprender 3 o más átomos de carbono en el anillo y generalmente, de acuerdo con esta invención comprenden de 3 a 6 átomos. Ejemplos de grupos cicloalquilo incluyen, pero sin limitación, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo.

15 Cuando los grupos alquilo como se definen son divalentes, esto es, con dos enlaces simples para la unión a otros dos grupos, se denominan grupos "alquileno". Ejemplos no limitantes de grupos alquileno incluyen metileno, etileno, metilmetileno, trimetileno, propileno, tetrametileno, etiltileno, 1,2-dimetiltileno, pentametileno y hexametileno.

20 Generalmente, los grupos alquileno de esta invención preferiblemente comprenden el mismo número de átomos de carbono que sus equivalentes de alquilo. Cuando está presente un alquileno o cicloalquileno birádico, la conectividad con la estructura molecular de la que 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 esta invención, un grupo alquileno C<sub>3</sub> puede ser, por ejemplo, \*-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>\*, \*-CH(-CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)\*, o \*-CH<sub>2</sub>CH(-CH<sub>3</sub>)\*. De la misma manera un grupo cicloalquileno C<sub>3</sub> puede ser



25 Los términos "heterociclo" como se usan en este documento por sí mismos o como parte de otro grupo se refieren a grupos cíclicos no aromáticos, totalmente saturados o parcialmente insaturados (por ejemplo, sistemas de anillos monocíclicos de 3 a 6 miembros o anillos bicíclicos de 8-10 miembros) que tienen al menos un heteroátomo en al menos un anillo que contiene átomos de carbono. Cada anillo del grupo heterocíclico que contiene un heteroátomo puede tener 1, 2, 3 o 4 heteroátomos seleccionados entre átomos de nitrógeno, átomos de oxígeno y/o átomos de azufre. Un heterocíclico opcionalmente sustituido se refiere a un heterocíclico que tiene opcionalmente uno o más sustituyentes (por ejemplo, 1 a 4 sustituyentes, o, por ejemplo, 1, 2, 3 o 4), seleccionados entre los definidos anteriormente para alquilo sustituido.

30 Ejemplos de grupos heterocíclicos 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-quinolinilo, 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, tetrehidrotienilo, tetrahydroquinolinilo, tetrahydroisoquinolinilo, 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-pirrolizininilo, tetrahydro- 1,1-dioxotienilo, N- formilpiperazinilo, y morfolinilo; en particular pirrolidinilo, imidazolidinilo, pirazolidinilo, piperidinilo, dioxolanilo, dioxanilo, morfolinilo, tiomorfolinilo, piperazinilo, tiazolidinilo, tetrahidropiranilo, y tetrahidrofuranilo.

40 También se entiende que los grupos heterocíclicos de 8-10 miembros incluyen grupos espiro, que son compuestos bicíclicos con ambos anillos conectados a través de un átomo único, tal como, por ejemplo, espiro[4.5]decano, que es un compuesto espiro que consiste en un anillo ciclohexano y un anillo de ciclopentano.

45 El término "arilo" como se utiliza en este documento se refiere a un grupo hidrocarbilo aromático poliinsaturado que tiene desde 5-10 átomos de carbono. También se pretende que el arilo incluya los derivados parcialmente hidrogenados de los sistemas carbocíclicos enumerados en este documento. Ejemplos no limitantes de arilo comprenden fenilo, bifenililo, bifenilenilo, 5 o 6 tetralinilo, 1-, 2-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7-, u 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-acenafteno, 1-, 2-, 3-, 4-, o 10-fenantrilo, 1- o 2-pentalenilo, 1, 2-, 3-, o 4-fluorenilo, 4- o 5-indanilo, 5-, 6-, 7-, u 8-tetrahidronaftilo, 1,2,3,4-tetrahidronaftilo, 1,4-dihidronaftilo, dibenzo[a,d]cilcoheptenilo, y 1-, 2-, 3-, 4-, o 5-pirenilo; en particular fenilo.

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 cualquier punto disponible de unión, seleccionado entre los definidos anteriormente para alquilo sustituido.

5 Cuando un átomo de carbono en un grupo arilo se reemplaza con un heteroátomo, el anillo resultante se denomina en este documento un anillo heteroarilo.

10 El término "heteroarilo", tal como se usa en este documento por sí mismo o como parte de otro grupo, se refiere, pero no se limita a anillos aromáticos de 5 a 10 átomos de carbono en los que uno o más átomos de carbono pueden ser sustituidos por átomos de oxígeno, nitrógeno o azufre. Ejemplos no limitantes de dicho 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, quinazolínilo, quinoxalínilo, 7-azaindolilo, 6-azaindolilo, 5-azaindolilo, 4-azaindolilo.

15 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 anteriormente para alquilo sustituido.

20 El término "halo" o "halógeno" como grupo o parte de un grupo es genérico para flúor, cloro, bromo o yodo, así como cualquier isótopo apropiado del mismo.

25 Siempre que se utilice el término "sustituido" en la presente invención, se pretende indicar que uno o más hidrógenos del átomo indicado en la expresión que usa "sustituido" se sustituye por una selección del grupo indicado, con la condición de que no se excede la valencia normal del átomo indicado y que la sustitución da como resultado un compuesto químicamente estable, esto es, un compuesto que es suficientemente robusto para sobrevivir al aislamiento hasta un grado útil de pureza de una mezcla de reacción y la formulación en un agente terapéutico y/o de diagnóstico.

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

Como se usa en este documento, los términos tales como "alquilo, arilo o cicloalquilo, siendo cada uno opcionalmente sustituido con" o "alquilo, arilo o cicloalquilo, opcionalmente sustituido con" se refiere a alquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido y cicloalquilo opcionalmente sustituido.

35 Más en general, a partir de lo anterior, será evidente para el experto que los compuestos de la invención pueden existir en la forma de diferentes isómeros y/o tautómeros, incluyendo, pero sin limitarse a isómeros geométricos, isómeros conformacionales, isómeros E/Z, isómeros estereoquímicos (esto es, 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 posibles isómeros, tautómeros y mezclas de los mismos están incluidos dentro del alcance de la invención.

40 Además, la divulgación incluye compuestos y sales marcados isotópicamente, que son idénticos a los compuestos de fórmula (I), pero por el hecho de que uno o más átomos están reemplazados por un átomo que tiene una masa atómica o número de masa diferente de la masa atómica o número de masa más comúnmente encontrado en la naturaleza. Ejemplos de isótopos que se pueden incorporar en compuestos de fórmula (I) son isótopos de hidrógeno, carbono, nitrógeno, flúor, tales como  $^3\text{H}$ ,  $^{11}\text{C}$ ,  $^{13}\text{N}$ ,  $^{14}\text{C}$ ,  $^{15}\text{O}$  y  $^{18}\text{F}$ . Tales compuestos marcados isotópicamente de fórmula (I) son útiles en ensayos de distribución de tejido de fármaco y/o sustrato. Por ejemplo, los isótopos  $^{11}\text{C}$  y  $^{18}\text{F}$  son particularmente útiles en PET (tomografía de emisión de positrones). La PET es útil en imágenes cerebrales. Los compuestos marcados isotópicamente de fórmula (I) se pueden preparar generalmente llevando a cabo los procedimientos descritos a continuación, sustituyendo un reactivo marcado no isotópicamente fácilmente disponible con un reactivo marcado isotópicamente.

50 Siempre que se usa en la presente descripción, el término "compuestos de la invención" o un término similar se entiende que incluye los compuestos de fórmula general I y cualquier subgrupo de los mismos. Este término se refiere también a los compuestos representados en la Tabla 1, sus derivados, N-óxidos, sales, solvatos, hidratos, formas estereoisoméricas, mezclas racémicas, formas tautómeras, isómeros ópticos, análogos, profármacos, ésteres y metabolitos, así como sus análogos de nitrógeno cuaternizados. Se entiende que las formas de N-óxido de dichos compuestos comprenden compuestos en los que uno o varios átomos de nitrógeno se oxidan en el denominado N-óxido.

Como se usa en la memoria descriptiva y en las reivindicaciones adjuntas, las formas singulares "un", "una" y "el" incluyen referentes plurales a menos que el contexto indique claramente lo contrario. A modo de ejemplo, "un compuesto" significa un compuesto o más de un compuesto.

5 Los términos descritos anteriormente y otros utilizados en la memoria descriptiva son bien comprendidos por los expertos en el arte.

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; para uso en el diagnóstico prevención y/o tratamiento de una enfermedad asociada con LRRK2-quinasa; en la que aplica uno o más de los siguientes

10  $A_1$  y  $A_2$  se seleccionan entre C y N; en la que cuando  $A_1$  es C, entonces  $A_2$  es N; y en la que cuando  $A_2$  es C, entonces  $A_1$  es N;

$R_1$  y  $R_7$  cada uno se selecciona independientemente entre -H, -halo, -OH, -alquilo  $C_{1-6}$ , -O-alquilo  $C_{1-6}$ , -S-alquilo  $C_{1-6}$ , -NR<sub>9</sub>R<sub>10</sub>, -(C=O)-R<sub>4</sub>, -SO<sub>2</sub>-R<sub>4</sub>, -CN, -NR<sub>9</sub>-SO<sub>2</sub>-R<sub>4</sub>, -cicloalquilo  $C_{3-6}$ , y -Het<sub>5</sub>; en la que cada uno de dicho -alquilo  $C_{1-6}$  es opcional e independientemente sustituido con desde 1 a 3 sustituyentes seleccionados entre -halo, -OH, -NR<sub>11</sub>R<sub>12</sub>, -O-alquilo  $C_{1-6}$ , y -S-alquilo  $C_{1-6}$ ;

15  $R_2$  se selecciona entre -H, -halo, -OH, -alquilo  $C_{1-6}$ , -O-alquilo  $C_{1-6}$ , -S-alquilo  $C_{1-6}$ , -(C=O)-alquilo  $C_{1-6}$ , -(C=O)-O-alquilo  $C_{1-6}$ , -(C=O)-NR<sub>27</sub>R<sub>28</sub>, -Het<sub>3</sub>, -(C=O)-Het<sub>3</sub>, -SO<sub>2</sub>-alquilo  $C_{1-6}$ , y -cicloalquilo  $C_{3-6}$ ; en la que cada uno de dicho -alquilo  $C_{1-6}$  es opcional e independientemente sustituido con desde 1 a 3 sustituyentes seleccionados entre -halo, -OH, -O-alquilo  $C_{1-6}$ , -S-alquilo  $C_{1-6}$ , -Het<sub>3</sub>, -Ar<sub>2</sub>, y -NR<sub>13</sub>R<sub>14</sub>;

20  $R_3$  se selecciona entre -H, -halo, -OH, -alquilo  $C_{1-6}$ , -O-alquilo  $C_{1-6}$ , -S-alquilo  $C_{1-6}$ , -(C=O)-alquilo  $C_{1-6}$ , -(C=O)-O-alquilo  $C_{1-6}$ , -Het<sub>2</sub>, -cicloalquilo  $C_{3-6}$  -(C=O)-Het<sub>2</sub>, -(C=O)-NR<sub>29</sub>R<sub>30</sub>, y -SO<sub>2</sub>-alquilo  $C_{1-6}$ ; en la que cada uno de dicho -alquilo  $C_{1-6}$  es opcional e independientemente sustituido con desde 1 a 3 sustituyentes seleccionados entre -halo, -OH, -O-alquilo  $C_{1-6}$ , -S-alquilo  $C_{1-6}$ , -NR<sub>15</sub>R<sub>16</sub>, -Het<sub>2</sub>, y -Ar<sub>3</sub>;

$R_4$  se selecciona independientemente entre -halo, -OH, -alquilo  $C_{1-6}$ , -O-alquilo  $C_{1-6}$ , -S-alquilo  $C_{1-6}$ , -NR<sub>17</sub>R<sub>18</sub>, y -Het<sub>4</sub>;

25  $R_5$  se selecciona entre -H, -alquilo  $C_{1-6}$ , -cicloalquilo  $C_{3-6}$ ; en la que cada uno de dicho alquilo  $C_{1-6}$  o -cicloalquilo  $C_{3-6}$  es opcional e independientemente sustituido con desde 1 a 3 sustituyentes seleccionados entre -halo, -OH, -O-alquilo  $C_{1-6}$ , -S-alquilo  $C_{1-6}$ , -Het<sub>5</sub>, y -NR<sub>31</sub>R<sub>32</sub>;

$R_6$  se selecciona entre -H, -OH, -halo, -alquilo  $C_{1-6}$ , -O-alquilo  $C_{1-6}$ , -S-alquilo  $C_{1-6}$ , -NR<sub>33</sub>R<sub>34</sub>, y -Het<sub>8</sub>;

30  $R_9$ ,  $R_{10}$ ,  $R_{11}$ ,  $R_{12}$ ,  $R_{13}$ ,  $R_{14}$ ,  $R_{15}$ ,  $R_{16}$ ,  $R_{17}$ ,  $R_{18}$ ,  $R_{19}$ ,  $R_{20}$ ,  $R_{21}$ ,  $R_{22}$ ,  $R_{23}$ ,  $R_{24}$ ,  $R_{25}$ ,  $R_{26}$ ,  $R_{27}$ ,  $R_{28}$ ,  $R_{29}$ ,  $R_{30}$ ,  $R_{31}$ ,  $R_{32}$ ,  $R_{33}$ ,  $R_{34}$ ,  $R_{37}$  y  $R_{38}$  cada uno se selecciona independientemente entre -H, =O, -alquilo  $C_{1-6}$ , y -Het<sub>1</sub>; en la que cada uno de dicho -alquilo  $C_{1-6}$  es opcional e independientemente sustituido con desde 1 a 3 sustituyentes seleccionados entre -halo, -OH, -O-alquilo  $C_{1-6}$ , -S-alquilo  $C_{1-6}$ , -NR<sub>35</sub>R<sub>36</sub>, -Het<sub>7</sub>, y -Ar<sub>4</sub>;

$R_{35}$  y  $R_{36}$  cada uno se selecciona independientemente entre -H, =O, y -alquilo  $C_{1-6}$ ; en la que cada uno de dicho -alquilo  $C_{1-6}$  es opcional e independientemente sustituido con desde 1 a 3 sustituyentes seleccionados entre -halo, -OH, -O-alquilo  $C_{1-6}$ , y -S-alquilo  $C_{1-6}$ ;

35  $X_1$  se selecciona entre -alquilo  $C_{1-6}$ , -O-alquilo  $C_{1-6}$ , -S-alquilo  $C_{1-6}$ , -(C=O)-, -NR<sub>3</sub>-(C=O)-, -alquilo  $C_{1-6}$ -NR<sub>3</sub>-, -NR<sub>3</sub>-, -(C=O)-, -NR<sub>3</sub>-(C=O)-NR<sub>37</sub>-, -NR<sub>3</sub>-alquilo  $C_{1-6}$ -, -NR<sub>3</sub>-SO<sub>2</sub>-, -NR<sub>3</sub>-(C=O)-alquilo  $C_{1-6}$ -, -(C=O)-NR<sub>3</sub>-alquilo  $C_{1-6}$ -, -O-alquilo  $C_{1-6}$ -O-alquilo  $C_{1-6}$ - y -alquilo  $C_{1-6}$ -NR<sub>3</sub>-alquilo  $C_{1-6}$ -; en la que cada uno de dicho -alquilo  $C_{1-6}$  es opcional e independientemente sustituido con desde 1 a 3 sustituyentes seleccionados entre -halo, -OH, -alquilo  $C_{1-6}$ , -O-alquilo  $C_{1-6}$ , -S-alquilo  $C_{1-6}$ , -fenilo, y -NR<sub>23</sub>R<sub>24</sub>

40  $X_2$  se selecciona entre -alquilo  $C_{1-6}$ , -O-alquilo  $C_{1-6}$ , -S-alquilo  $C_{1-6}$ , -(C=O)-, -NR<sub>2</sub>-(C=O)-, -alquilo  $C_{1-6}$ -NR<sub>2</sub>-, -NR<sub>2</sub>-, -(C=O)-, -NR<sub>2</sub>-(C=O)-NR<sub>38</sub>-, -NR<sub>2</sub>-alquilo  $C_{1-6}$ -, -NR<sub>2</sub>-SO<sub>2</sub>-, -NR<sub>2</sub>-(C=O)-alquilo  $C_{1-6}$ -, -(C=O)-NR<sub>2</sub>-alquilo  $C_{1-6}$ -, -O-alquilo  $C_{1-6}$ -O-alquilo  $C_{1-6}$ - y -alquilo  $C_{1-6}$ -NR<sub>2</sub>-alquilo  $C_{1-6}$ -; en la que cada uno de dicho -alquilo  $C_{1-6}$  es opcional e independientemente sustituido con desde 1 a 3 sustituyentes seleccionados entre -halo, -OH, -alquilo  $C_{1-6}$ , -O-alquilo  $C_{1-6}$ , -S-alquilo  $C_{1-6}$ , -fenilo y -NR<sub>25</sub>R<sub>26</sub>;

45 Y se selecciona entre un enlace directo, -CHR<sub>6</sub>-, -O-, -S-, y -NR<sub>5</sub>-;

Ar<sub>2</sub>, Ar<sub>3</sub>, y Ar<sub>4</sub> son cada uno independientemente un heterociclo aromático de 5- o 6-miembros que comprende opcionalmente 1 o 2 heteroátomos seleccionados entre O, N y S; en la que cada uno de dicho Ar<sub>2</sub>, Ar<sub>3</sub>, y Ar<sub>4</sub> opcionalmente se sustituye independientemente con desde 1 a 3 sustituyentes seleccionados entre -NR<sub>19</sub>R<sub>20</sub>, -alquilo  $C_{1-6}$ , -O-alquilo  $C_{1-6}$ , y -S-alquilo  $C_{1-6}$ ;

Het<sub>1</sub>, Het<sub>2</sub>, Het<sub>3</sub>, Het<sub>4</sub>, Het<sub>5</sub>, Het<sub>6</sub>, Het<sub>7</sub> y Het<sub>8</sub> son cada uno independientemente un heterociclo monocíclico de 5- o 6- miembros que tiene desde 1 a 3 heteroátomos seleccionados entre O, N y S, en la que cada uno de dicho Het<sub>1</sub>, Het<sub>2</sub>, Het<sub>3</sub>, Het<sub>4</sub>, Het<sub>5</sub>, Het<sub>6</sub>, Het<sub>7</sub> y Het<sub>8</sub> opcionalmente se sustituye con desde 1 a 3 sustituyentes seleccionados entre -alquilo C<sub>1-6</sub>, -O-alquilo C<sub>1-6</sub>, -S-alquilo C<sub>1-6</sub>, y -NR<sub>21</sub>R<sub>22</sub>; en la que cada uno de dicho -alquilo C<sub>1-6</sub> opcionalmente se sustituye independientemente con desde 1 a 3 -halo;

Z<sub>1</sub>, Z<sub>2</sub>, Z<sub>3</sub>, Z<sub>4</sub> y Z<sub>5</sub> cada uno se selecciona independientemente entre C y N;

m y n son cada uno independientemente 0, 1, 2, 3, o 4.

En particular, X<sub>1</sub> y X<sub>2</sub> como se usa en este documento, representan birradicales, que junto con los radicales a los que están unidos forman un compuesto de pirazolopirimidina macrocíclico. Dichos birradicales pueden estar presentes en cualquiera de las dos direcciones en la pirazolopirimidina macrocíclica, pero están preferiblemente presentes en la dirección como se describe a continuación:

Con referencia a la fórmula I:

X<sub>1</sub> se selecciona entre la lista que comprende \*-alquilo C<sub>1-6</sub>-, \*-O-alquilo C<sub>1-6</sub>-, \*-S-alquilo C<sub>1-6</sub>-, \*(C=O)-, \*-NR<sub>3</sub>-(C=O)-, \*-alquilo C<sub>1-6</sub>-NR<sub>3</sub>-, \*-NR<sub>3</sub>-, \*(C=O)-, \*-NR<sub>3</sub>-(C=O)-NR<sub>37</sub>-, \*-NR<sub>3</sub>-alquilo C<sub>1-6</sub>-, \*-NR<sub>3</sub>-SO<sub>2</sub>-, \*-NR<sub>3</sub>-(C=O)-alquilo C<sub>1-6</sub>-, \*(C=O)-NR<sub>3</sub>-alquilo C<sub>1-6</sub>-, \*-O-alquilo C<sub>1-6</sub>-O-alquilo C<sub>1-6</sub>- y \*-alquilo C<sub>1-6</sub>-NR<sub>3</sub>-alquilo C<sub>1-6</sub>-; en la que dicho birradical está preferiblemente unido a la unidad estructural arilo o heteroarilo vía \*;

X<sub>2</sub> se selecciona entre la lista que comprende \*-alquilo C<sub>1-6</sub>-, \*-O-alquilo C<sub>1-6</sub>-, \*-S-alquilo C<sub>1-6</sub>-, \*(C=O)-, \*-NR<sub>2</sub>-(C=O)-, \*-alquilo C<sub>1-6</sub>-NR<sub>2</sub>-, \*-NR<sub>2</sub>-, \*(C=O)-, \*-NR<sub>2</sub>-(C=O)-NR<sub>38</sub>-, \*-NR<sub>2</sub>-alquilo C<sub>1-6</sub>-, \*-NR<sub>2</sub>-SO<sub>2</sub>-, \*-NR<sub>2</sub>-(C=O)-alquilo C<sub>1-6</sub>-, \*(C=O)-NR<sub>2</sub>-alquilo C<sub>1-6</sub>-, \*-O-alquilo C<sub>1-6</sub>-O-alquilo C<sub>1-6</sub>- y \*-alquilo C<sub>1-6</sub>-NR<sub>2</sub>-alquilo C<sub>1-6</sub>-; en la que dicho birradical está preferiblemente unido a la pirazolopirimidina unidad estructural vía \*;

En una realización preferida, la presente invención proporciona compuestos de fórmula I o un estereoisómero, tautómero, racémico, sal, hidrato, forma N-óxido, o solvato del mismo, para uso en el diagnóstico, prevención y/o tratamiento de una enfermedad asociada con LRRK2-quinasa en la que

A<sub>1</sub> es C y A<sub>2</sub> es N

R<sub>1</sub> y R<sub>7</sub> cada uno se selecciona independientemente entre -H, -halo, -OH, -alquilo C<sub>1-6</sub>, -O-alquilo C<sub>1-6</sub>, -S-alquilo C<sub>1-6</sub>, -NR<sub>9</sub>R<sub>10</sub>, -(C=O)-R<sub>4</sub>, -SO<sub>2</sub>-R<sub>4</sub>, -CN, -NR<sub>9</sub>-SO<sub>2</sub>-R<sub>4</sub>, -cicloalquilo C<sub>3-6</sub>, y -Het<sub>6</sub>; en la que cada uno de dicho -alquilo C<sub>1-6</sub> es opcional e independientemente sustituido con desde 1 a 3 sustituyentes seleccionados entre -halo, -OH, -NR<sub>11</sub>R<sub>12</sub>, -O-alquilo C<sub>1-6</sub>, y -S-alquilo C<sub>1-6</sub>;

R<sub>2</sub> se selecciona entre -H, -halo, -OH, -alquilo C<sub>1-6</sub>, -O-alquilo C<sub>1-6</sub>, -S-alquilo C<sub>1-6</sub>, -(C=O)-alquilo C<sub>1-6</sub>, -(C=O)-O-alquilo C<sub>1-6</sub>, -(C=O)-NR<sub>27</sub>R<sub>28</sub>, -Het<sub>3</sub>, -(C=O)-Het<sub>3</sub>, -SO<sub>2</sub>-alquilo C<sub>1-6</sub>, y -cicloalquilo C<sub>3-6</sub>; en la que cada uno de dicho -alquilo C<sub>1-6</sub> es opcional e independientemente sustituido con desde 1 a 3 sustituyentes seleccionados entre -halo, -OH, -O-alquilo C<sub>1-6</sub>, -S-alquilo C<sub>1-6</sub>, -Het<sub>3</sub>, -Ar<sub>2</sub>, y -NR<sub>13</sub>R<sub>14</sub>;

R<sub>3</sub> se selecciona entre -H, -halo, -OH, -alquilo C<sub>1-6</sub>, -O-alquilo C<sub>1-6</sub>, -S-alquilo C<sub>1-6</sub>, -(C=O)-alquilo C<sub>1-6</sub>, -(C=O)-O-alquilo C<sub>1-6</sub>, -Het<sub>2</sub>, -cicloalquilo C<sub>3-6</sub> -(C=O)-Het<sub>2</sub>, -(C=O)-NR<sub>29</sub>R<sub>30</sub>, y -SO<sub>2</sub>-alquilo C<sub>1-6</sub>; en la que cada uno de dicho -alquilo C<sub>1-6</sub> es opcional e independientemente sustituido con desde 1 a 3 sustituyentes seleccionados entre -halo, -OH, -O-alquilo C<sub>1-6</sub>, -S-alquilo C<sub>1-6</sub>, -NR<sub>15</sub>R<sub>16</sub>, -Het<sub>2</sub>, y -Ar<sub>3</sub>;

R<sub>4</sub> se selecciona independientemente entre -halo, -OH, -alquilo C<sub>1-6</sub>, -O-alquilo C<sub>1-6</sub>, -S-alquilo C<sub>1-6</sub>, -NR<sub>17</sub>R<sub>18</sub>, y -Het<sub>4</sub>;

R<sub>5</sub> se selecciona entre -H, -alquilo C<sub>1-6</sub>, -cicloalquilo C<sub>3-6</sub>; en la que cada uno de dicho alquilo C<sub>1-6</sub> o -cicloalquilo C<sub>3-6</sub> es opcional e independientemente sustituido con desde 1 a 3 sustituyentes seleccionados entre -halo, -OH, -O-alquilo C<sub>1-6</sub>, -S-alquilo C<sub>1-6</sub>, -Het<sub>5</sub>, y -NR<sub>31</sub>R<sub>32</sub>;

R<sub>6</sub> se selecciona entre -H, -OH, -halo, -alquilo C<sub>1-6</sub>, -O-alquilo C<sub>1-6</sub>, -S-alquilo C<sub>1-6</sub>, -NR<sub>33</sub>R<sub>34</sub>, y -Het<sub>8</sub>;

R<sub>9</sub>, R<sub>10</sub>, R<sub>11</sub>, R<sub>12</sub>, R<sub>13</sub>, R<sub>14</sub>, R<sub>15</sub>, R<sub>16</sub>, R<sub>17</sub>, R<sub>18</sub>, R<sub>19</sub>, R<sub>20</sub>, R<sub>21</sub>, R<sub>22</sub>, R<sub>23</sub>, R<sub>24</sub>, R<sub>25</sub>, R<sub>26</sub>, R<sub>27</sub>, R<sub>28</sub>, R<sub>29</sub>, R<sub>30</sub>, R<sub>31</sub>, R<sub>32</sub>, R<sub>33</sub>, R<sub>34</sub>, R<sub>37</sub> y R<sub>38</sub> cada uno se selecciona independientemente entre -H, =O, -alquilo C<sub>1-6</sub>, y -Het<sub>1</sub>; en la que cada uno de dicho -alquilo C<sub>1-6</sub> es opcional e independientemente sustituido con desde 1 a 3 sustituyentes seleccionados entre -halo, -OH, -O-alquilo C<sub>1-6</sub>, -S-alquilo C<sub>1-6</sub>, -NR<sub>35</sub>R<sub>36</sub>, -Het<sub>7</sub>, y -Ar<sub>4</sub>;

R<sub>35</sub> y R<sub>36</sub> cada uno se selecciona independientemente entre -H, =O, y -alquilo C<sub>1-6</sub>; en la que cada uno de dicho -alquilo C<sub>1-6</sub> es opcional e independientemente sustituido con desde 1 a 3 sustituyentes seleccionados entre -halo, -OH, -O-alquilo C<sub>1-6</sub>, y -S-alquilo C<sub>1-6</sub>;

5  $X_1$  se selecciona entre -alquilo  $C_{1-6}$ -, -O-alquilo  $C_{1-6}$ -, -S-alquilo  $C_{1-6}$ -, -(C=O)-, -NR<sub>3</sub>-(C=O)-, -alquilo  $C_{1-6}$ -NR<sub>3</sub>-, -NR<sub>3</sub>-, -(C=O)-, -NR<sub>3</sub>-(C=O)-NR<sub>37</sub>-, -NR<sub>3</sub>-alquilo  $C_{1-6}$ -, -NR<sub>3</sub>-SO<sub>2</sub>-, -NR<sub>3</sub>(C=O)-alquilo  $C_{1-6}$ -, -(C=O)-NR<sub>3</sub>-alquilo  $C_{1-6}$ -, -O-alquilo  $C_{1-6}$ -O-alquilo  $C_{1-6}$ - y -alquilo  $C_{1-6}$ -NR<sub>3</sub>-alquilo  $C_{1-6}$ -; en la que cada uno de dicho -alquilo  $C_{1-6}$  es opcional e independientemente sustituido con desde 1 a 3 sustituyentes seleccionados entre -halo, -OH, -alquilo  $C_{1-6}$ , -O-alquilo  $C_{1-6}$ , -S-alquilo  $C_{1-6}$ , -fenilo, y -NR<sub>23</sub>R<sub>24</sub>

10  $X_2$  se selecciona entre -alquilo  $C_{1-6}$ -, -O-alquilo  $C_{1-6}$ -, -S-alquilo  $C_{1-6}$ -, -(C=O)-, -NR<sub>2</sub>-(C=O)-, -alquilo  $C_{1-6}$ -NR<sub>2</sub>-, -NR<sub>2</sub>-, -(C=O)-, -NR<sub>2</sub>-(C=O)-NR<sub>38</sub>-, -NR<sub>2</sub>-alquilo  $C_{1-6}$ -, -NR<sub>2</sub>-SO<sub>2</sub>-, -NR<sub>2</sub>-(C=O)-alquilo  $C_{1-6}$ -, -(C=O)-NR<sub>2</sub>-alquilo  $C_{1-6}$ -, -O-alquilo  $C_{1-6}$ -O-alquilo  $C_{1-6}$ - y -alquilo  $C_{1-6}$ -NR<sub>2</sub>-alquilo  $C_{1-6}$ -; en la que cada uno de dicho -alquilo  $C_{1-6}$  es opcional e independientemente sustituido con desde 1 a 3 sustituyentes seleccionados entre -halo, -OH, -alquilo  $C_{1-6}$ , -O-alquilo  $C_{1-6}$ , -S-alquilo  $C_{1-6}$ , -fenilo y -NR<sub>25</sub>R<sub>26</sub>;

Y se selecciona entre un enlace directo, -CHR<sub>6</sub>-, -O-, -S-, y -NR<sub>5</sub>-;

15 Ar<sub>2</sub>, Ar<sub>3</sub>, y Ar<sub>4</sub> son cada uno independientemente un heterociclo aromático de 5- o 6-miembros que comprende opcionalmente 1 o 2 heteroátomos seleccionados entre O, N y S; en la que cada uno de dicho Ar<sub>2</sub>, Ar<sub>3</sub>, y Ar<sub>4</sub> opcionalmente se sustituye independientemente con desde 1 a 3 sustituyentes seleccionados entre -NR<sub>19</sub>R<sub>20</sub>-, -alquilo  $C_{1-6}$ -, -O-alquilo  $C_{1-6}$ -, y -S-alquilo  $C_{1-6}$ ;

20 Het<sub>1</sub>, Het<sub>2</sub>, Het<sub>3</sub>, Het<sub>4</sub>, Het<sub>5</sub>, Het<sub>6</sub>, Het<sub>7</sub> y Het<sub>8</sub> son cada uno independientemente un heterociclo monocíclico de 5- o 6-miembros que tiene desde 1 a 3 heteroátomos seleccionados entre O, N y S, en la que cada uno de dicho Het<sub>1</sub>, Het<sub>2</sub>, Het<sub>3</sub>, Het<sub>4</sub>, Het<sub>5</sub>, Het<sub>6</sub>, Het<sub>7</sub> y Het<sub>8</sub> opcionalmente se sustituye con desde 1 a 3 sustituyentes seleccionados entre -alquilo  $C_{1-6}$ -, -O-alquilo  $C_{1-6}$ -, -S-alquilo  $C_{1-6}$ -, y -NR<sub>21</sub>R<sub>22</sub>-; en la que cada uno de dicho -alquilo  $C_{1-6}$  opcionalmente se sustituye independientemente con desde 1 a 3 -halo;

Z<sub>1</sub>, Z<sub>2</sub>, Z<sub>3</sub>, Z<sub>4</sub> y Z<sub>5</sub> cada uno se selecciona independientemente entre C y N;

m y n son cada uno independientemente 0, 1, 2, 3, o 4.

25 En incluso otra realización particular, la presente invención proporciona un compuesto o un estereoisómero, tautómero, racémico, sal, hidrato, forma N-óxido, o solvato del mismo, para uso en el diagnóstico, prevención y/o tratamiento de una enfermedad asociada con LRRK2-quinasa, en la que

A<sub>1</sub> es N y A<sub>2</sub> es C

30 R<sub>1</sub> y R<sub>7</sub> cada uno se selecciona independientemente entre -H, -halo, -OH, -alquilo  $C_{1-6}$ -, -O-alquilo  $C_{1-6}$ -, -S-alquilo  $C_{1-6}$ -, -NR<sub>9</sub>R<sub>10</sub>-, -(C=O)-R<sub>4</sub>-, -SO<sub>2</sub>-R<sub>4</sub>-, -CN, -NR<sub>9</sub>-SO<sub>2</sub>-R<sub>4</sub>-, -cicloalquilo  $C_{3-6}$ -, y -Het<sub>5</sub>; en la que cada uno de dicho -alquilo  $C_{1-6}$  es opcional e independientemente sustituido con desde 1 a 3 sustituyentes seleccionados entre -halo, -OH, -NR<sub>11</sub>R<sub>12</sub>-, -O-alquilo  $C_{1-6}$ -, y -S-alquilo  $C_{1-6}$ ;

35 R<sub>2</sub> se selecciona entre -H, -halo, -OH, -alquilo  $C_{1-6}$ -, -O-alquilo  $C_{1-6}$ -, -S-alquilo  $C_{1-6}$ -, -(C=O)-alquilo  $C_{1-6}$ -, -(C=O)-O-alquilo  $C_{1-6}$ -, -(C=O)-NR<sub>27</sub>R<sub>28</sub>-, -Het<sub>3</sub>-, -(C=O)-Het<sub>3</sub>-, -SO<sub>2</sub>-alquilo  $C_{1-6}$ -, y -cicloalquilo  $C_{3-6}$ ; en la que cada uno de dicho -alquilo  $C_{1-6}$  es opcional e independientemente sustituido con desde 1 a 3 sustituyentes seleccionados entre -halo, -OH, -O-alquilo  $C_{1-6}$ -, -S-alquilo  $C_{1-6}$ -, -Het<sub>3</sub>-, -Ar<sub>2</sub>-, y -NR<sub>13</sub>R<sub>14</sub>;

R<sub>3</sub> se selecciona entre -H, -halo, -OH, -alquilo  $C_{1-6}$ -, -O-alquilo  $C_{1-6}$ -, -S-alquilo  $C_{1-6}$ -, -(C=O)-alquilo  $C_{1-6}$ -, -(C=O)-O-alquilo  $C_{1-6}$ -, -Het<sub>2</sub>-, -cicloalquilo  $C_{3-6}$ -(C=O)-Het<sub>2</sub>-, -(C=O)-NR<sub>29</sub>R<sub>30</sub>-, y -SO<sub>2</sub>-alquilo  $C_{1-6}$ -, en la que cada uno de dicho -alquilo  $C_{1-6}$  es opcional e independientemente sustituido con desde 1 a 3 sustituyentes seleccionados entre -halo, -OH, -O-alquilo  $C_{1-6}$ -, -S-alquilo  $C_{1-6}$ -, -NR<sub>15</sub>R<sub>16</sub>-, -Het<sub>2</sub>-, y -Ar<sub>3</sub>;

R<sub>4</sub> se selecciona independientemente entre -halo, -OH, -alquilo  $C_{1-6}$ -, -O-alquilo  $C_{1-6}$ -, -S-alquilo  $C_{1-6}$ -, -NR<sub>17</sub>R<sub>18</sub>-, y -Het<sub>4</sub>;

40 R<sub>5</sub> se selecciona entre -H, -alquilo  $C_{1-6}$ -, -cicloalquilo  $C_{3-6}$ -, en la que cada uno de dicho alquilo  $C_{1-6}$  o -cicloalquilo  $C_{3-6}$  es opcional e independientemente sustituido con desde 1 a 3 sustituyentes seleccionados entre -halo, -OH, -O-alquilo  $C_{1-6}$ -, -S-alquilo  $C_{1-6}$ -, -Het<sub>5</sub>-, y -NR<sub>31</sub>R<sub>32</sub>;

R<sub>6</sub> se selecciona entre -H, -OH, -halo, -alquilo  $C_{1-6}$ -, -O-alquilo  $C_{1-6}$ -, -S-alquilo  $C_{1-6}$ -, -NR<sub>33</sub>R<sub>34</sub>-, y -Het<sub>8</sub>;

45 R<sub>9</sub>, R<sub>10</sub>, R<sub>11</sub>, R<sub>12</sub>, R<sub>13</sub>, R<sub>14</sub>, R<sub>15</sub>, R<sub>16</sub>, R<sub>17</sub>, R<sub>18</sub>, R<sub>19</sub>, R<sub>20</sub>, R<sub>21</sub>, R<sub>22</sub>, R<sub>23</sub>, R<sub>24</sub>, R<sub>25</sub>, R<sub>26</sub>, R<sub>27</sub>, R<sub>28</sub>, R<sub>29</sub>, R<sub>30</sub>, R<sub>31</sub>, R<sub>32</sub>, R<sub>33</sub>, R<sub>34</sub>, R<sub>37</sub> y R<sub>38</sub> cada uno se selecciona independientemente entre -H, =O, -alquilo  $C_{1-6}$ -, y -Het<sub>1</sub>-, en la que cada uno de dicho -alquilo  $C_{1-6}$  es opcional e independientemente sustituido con desde 1 a 3 sustituyentes seleccionados entre -halo, -OH, -O-alquilo  $C_{1-6}$ -, -S-alquilo  $C_{1-6}$ -, -NR<sub>35</sub>R<sub>36</sub>-, -Het<sub>7</sub>-, y -Ar<sub>4</sub>;

50 R<sub>35</sub> y R<sub>36</sub> cada uno se selecciona independientemente entre -H, =O, y -alquilo  $C_{1-6}$ -, en la que cada uno de dicho -alquilo  $C_{1-6}$  es opcional e independientemente sustituido con desde 1 a 3 sustituyentes seleccionados entre -halo, -OH, -O-alquilo  $C_{1-6}$ -, y -S-alquilo  $C_{1-6}$ ;

5  $X_1$  se selecciona entre -alquilo  $C_{1-6}$ -, -O-alquilo  $C_{1-6}$ -, -S-alquilo  $C_{1-6}$ -, -(C=O)-, -NR<sub>3</sub>-(C=O)-, -alquilo  $C_{1-6}$ -NR<sub>3</sub>-, -NR<sub>3</sub>-, -(C=O)-, -NR<sub>3</sub>-(C=O)-NR<sub>3</sub>-, -NR<sub>3</sub>-alquilo  $C_{1-6}$ -, -NR<sub>3</sub>-SO<sub>2</sub>-, -NR<sub>3</sub>-(C=O)-alquilo  $C_{1-6}$ -, -(C=O)-NR<sub>3</sub>-alquilo  $C_{1-6}$ -, -O-alquilo  $C_{1-6}$ -O-alquilo  $C_{1-6}$ - y -alquilo  $C_{1-6}$ -NR<sub>3</sub>-alquilo  $C_{1-6}$ -; en la que cada uno de dicho -alquilo  $C_{1-6}$  es opcional e independientemente sustituido con desde 1 a 3 sustituyentes seleccionados entre -halo-, -OH-, -alquilo  $C_{1-6}$ -, -O-alquilo  $C_{1-6}$ -, -S-alquilo  $C_{1-6}$ -, -fenilo, y -NR<sub>23</sub>R<sub>24</sub>

10  $X_2$  se selecciona entre -alquilo  $C_{1-6}$ -, -O-alquilo  $C_{1-6}$ -, -S-alquilo  $C_{1-6}$ -, -(C=O)-, -NR<sub>2</sub>-(C=O)-, -alquilo  $C_{1-6}$ -NR<sub>2</sub>-, -NR<sub>2</sub>-, -(C=O)-, -NR<sub>2</sub>-(C=O)-NR<sub>38</sub>-, -NR<sub>2</sub>-alquilo  $C_{1-6}$ -, -NR<sub>2</sub>-SO<sub>2</sub>-, -NR<sub>2</sub>-(C=O)-alquilo  $C_{1-6}$ -, -(C=O)-NR<sub>2</sub>-alquilo  $C_{1-6}$ -, -O-alquilo  $C_{1-6}$ -O-alquilo  $C_{1-6}$ - y -alquilo  $C_{1-6}$ -NR<sub>2</sub>-alquilo  $C_{1-6}$ -; en la que cada uno de dicho -alquilo  $C_{1-6}$  es opcional e independientemente sustituido con desde 1 a 3 sustituyentes seleccionados entre -halo-, -OH-, -alquilo  $C_{1-6}$ -, -O-alquilo  $C_{1-6}$ -, -S-alquilo  $C_{1-6}$ -, -fenilo y -NR<sub>25</sub>R<sub>26</sub>;

Y se selecciona entre un enlace directo, -CHR<sub>6</sub>-, -O-, -S-, y -NR<sub>5</sub>-;

15 Ar<sub>2</sub>, Ar<sub>3</sub>, y Ar<sub>4</sub> son cada uno independientemente un heterociclo aromático de 5- o 6-miembros que comprende opcionalmente 1 o 2 heteroátomos seleccionados entre O, N y S; en la que cada uno de dicho Ar<sub>2</sub>, Ar<sub>3</sub>, y Ar<sub>4</sub> opcionalmente se sustituye independientemente con desde 1 a 3 sustituyentes seleccionados entre -NR<sub>19</sub>R<sub>20</sub>-, -alquilo  $C_{1-6}$ -, -O-alquilo  $C_{1-6}$ -, y -S-alquilo  $C_{1-6}$ ;

20 Het<sub>1</sub>, Het<sub>2</sub>, Het<sub>3</sub>, Het<sub>4</sub>, Het<sub>5</sub>, Het<sub>6</sub>, Het<sub>7</sub> y Het<sub>8</sub> son cada uno independientemente un heterociclo monocíclico de 5- o 6-miembros que tiene desde 1 a 3 heteroátomos seleccionados entre O, N y S, en la que cada uno de dicho Het<sub>1</sub>, Het<sub>2</sub>, Het<sub>3</sub>, Het<sub>4</sub>, Het<sub>5</sub>, Het<sub>6</sub>, Het<sub>7</sub> y Het<sub>8</sub> opcionalmente se sustituye con desde 1 a 3 sustituyentes seleccionados entre -alquilo  $C_{1-6}$ -, -O-alquilo  $C_{1-6}$ -, -S-alquilo  $C_{1-6}$ -, y -NR<sub>21</sub>R<sub>22</sub>;

en la que cada uno de dicho -alquilo  $C_{1-6}$  opcionalmente se sustituye independientemente con desde 1 a 3 -halo-;

Z<sub>1</sub>, Z<sub>2</sub>, Z<sub>3</sub>, Z<sub>4</sub> y Z<sub>5</sub> cada uno se selecciona independientemente entre C y N;

m y n son cada uno independientemente 0, 1, 2, 3, o 4.

Preferiblemente, los compuestos de fórmula (I) de la invención son tales que tanto R<sub>1</sub> como R<sub>7</sub> son -H.

Alternativamente, los compuestos de fórmula (I) de la invención son tales que R<sub>1</sub> es -Halo y R<sub>7</sub> es -H.

25 Preferiblemente la presente invención proporciona compuestos de fórmula (I), para uso en el diagnóstico, prevención y/o tratamiento de una enfermedad asociada con LRRK2-quinasa, en la que A<sub>1</sub> es N y A<sub>2</sub> es C.

Preferiblemente, cuando R<sub>1</sub> es -Halo, R<sub>7</sub> es -F.

Por ejemplo, la presente invención proporciona compuestos de fórmula (I) para uso en el diagnóstico, prevención y/o tratamiento de una enfermedad asociada con LRRK2-quinasa en la que

30 A<sub>1</sub> es N, A<sub>2</sub> es C;

R<sub>1</sub> y R<sub>7</sub> son ambos -H;

y uno de Z<sub>1</sub>, Z<sub>2</sub>, Z<sub>3</sub>, Z<sub>4</sub> y Z<sub>5</sub> es N y los otros son cada uno C.

Por ejemplo, la presente invención proporciona compuestos de fórmula (I) para uso en el diagnóstico, prevención y/o tratamiento de una enfermedad asociada con LRRK2-quinasa en la que

35 A<sub>1</sub> es N, A<sub>2</sub> es C;

R<sub>1</sub> y R<sub>7</sub> son ambos -H;

y Z<sub>1</sub>, Z<sub>2</sub>, Z<sub>3</sub>, Z<sub>4</sub> y Z<sub>5</sub> son cada uno C.

Por ejemplo, la presente invención proporciona compuestos de fórmula (I) para uso en el diagnóstico, prevención y/o tratamiento de una enfermedad asociada con LRRK2-quinasa en la que

40 A<sub>1</sub> es N, A<sub>2</sub> es C;

R<sub>1</sub> es -F y R<sub>7</sub> es -H;

y Z<sub>1</sub>, Z<sub>2</sub>, Z<sub>3</sub>, Z<sub>4</sub> y Z<sub>5</sub> son cada uno C.

Por ejemplo, la presente invención proporciona compuestos de fórmula (I) para uso en el diagnóstico, prevención y/o tratamiento de una enfermedad asociada con LRRK2-quinasa en la que

$A_1$  es N,  $A_2$  es C;

$R_1$  es -F y  $R_7$  es -H;

5 y uno de  $Z_1$ ,  $Z_2$ ,  $Z_3$ ,  $Z_4$  y  $Z_5$  es N y los otros son cada uno C.

Por ejemplo, la presente invención proporciona compuestos de fórmula (I) para uso en el diagnóstico, prevención y/o tratamiento de una enfermedad asociada con LRRK2-quinasa en la que

$A_1$  es C,  $A_2$  es N;

y  $R_1$  es -F y  $R_7$  es -H.

10 Preferiblemente, los compuestos de fórmula (I) para uso en el diagnóstico, prevención y/o tratamiento de una enfermedad asociada con LRRK2-quinasa de la invención son tales que  $X_1$  es -O-alquilo  $C_{1-6}$  o  $NR_{3-}$ .

Preferiblemente,  $X_1$  es -O-alquilo  $C_{1-6}$ . Alternativamente,  $X_1$  es  $NR_{3-}$ .

Preferiblemente, los compuestos de fórmula (I) para uso en el diagnóstico, prevención y/o tratamiento de una enfermedad asociada con LRRK2-quinasa de la invención son tales que  $X_2$  es  $NR_{2-}$  u -O-alquilo  $C_{1-6}$ .

15 Preferiblemente,  $X_2$  es  $NR_{2-}$ . Alternativamente,  $X_2$  es -O-alquilo  $C_{1-6}$ , por ejemplo, -O- $CH_2-$ , -O- $CH_2-CH_2-$  u -O- $CH_2-CH_2-$ .

Preferiblemente, los compuestos de fórmula (I) para uso en el diagnóstico, prevención y/o tratamiento de una enfermedad asociada con LRRK2-quinasa de la invención son tales que  $R_2$  es -H.

Preferiblemente, los compuestos de fórmula (I) para uso en el diagnóstico, prevención y/o tratamiento de una enfermedad asociada con LRRK2-quinasa de la invención son tales que  $R_3$  es -H.

20 Preferiblemente, los compuestos de fórmula (I) para uso en el diagnóstico, prevención y/o tratamiento de una enfermedad asociada con LRRK2-quinasa de la invención son tales que Y es - $NR_5$  u -O-.

Preferiblemente, los compuestos de fórmula (I) para uso en el diagnóstico, prevención y/o tratamiento de una enfermedad asociada con LRRK2-quinasa de la invención son tales que Y es - $NR_5$ .

25 Preferiblemente, los compuestos de fórmula (I) para uso en el diagnóstico, prevención y/o tratamiento de una enfermedad asociada con LRRK2-quinasa de la invención son tales que  $R_5$  es -H o -alquilo  $C_{1-6}$ , más preferiblemente  $R_5$  es -H.

Preferiblemente, los compuestos de fórmula (I) para uso en el diagnóstico, prevención y/o tratamiento de una enfermedad asociada con LRRK2-quinasa de la invención son tales que Y es -O-.

30 Preferiblemente, los compuestos de fórmula (I) para uso en el diagnóstico, prevención y/o tratamiento de una enfermedad asociada con LRRK2-quinasa de la invención son tales que  $Z_1$ ,  $Z_2$ ,  $Z_3$ ,  $Z_4$  y  $Z_5$  son cada uno C. Alternativamente, uno de  $Z_1$ ,  $Z_2$ ,  $Z_3$ ,  $Z_4$  y  $Z_5$  es N y los otros son cada uno C.

Preferiblemente los compuestos de fórmula (I) para uso en el diagnóstico, prevención y/o tratamiento de una enfermedad asociada con LRRK2-quinasa de la invención son tales que m es 1. Alternativamente, m es 2. Alternativamente, m es 3. Alternativamente, m es 4.

35 Preferiblemente los compuestos de fórmula (I) para uso en el diagnóstico, prevención y/o tratamiento de una enfermedad asociada con LRRK2-quinasa de la invención son tales que n es 1. Más preferiblemente, n es 2. Incluso más preferiblemente, n es 3. Alternativamente, n es 4.

Por ejemplo, m es 1 o 2 y n es 2 o 3.

40 Por ejemplo, la presente invención proporciona compuestos de fórmula (I) para uso en el diagnóstico, prevención y/o tratamiento de una enfermedad asociada con LRRK2-quinasa en la que

$A_1$  es N,  $A_2$  es C;

$X_1$  es -O-alquilo  $C_{1-6}$  o  $NR_{3-}$ ; y

$X_2$  es  $NR_2$ - o -O-alquilo  $C_{1-6}$ .

Por ejemplo, la presente invención proporciona compuestos de fórmula (I) para uso en el diagnóstico, prevención y/o tratamiento de una enfermedad asociada con LRRK2-quinasa en la que

$A_1$  es N,  $A_2$  es C;

5  $X_1$  es -O-metilo; y

$X_2$  es  $NR_2$ -.

Por ejemplo, la presente invención proporciona compuestos de fórmula (I) para uso en el diagnóstico, prevención y/o tratamiento de una enfermedad asociada con LRRK2-quinasa en la que

$A_1$  es N,  $A_2$  es C;

10  $X_1$  es  $NR_5$ -; y

$X_2$  es  $NR_2$ -.

Por ejemplo, la presente invención proporciona compuestos de fórmula (I) para uso en el diagnóstico, prevención y/o tratamiento de una enfermedad asociada con LRRK2-quinasa en la que

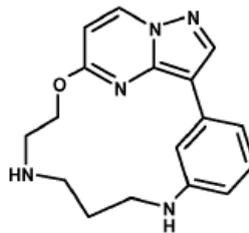
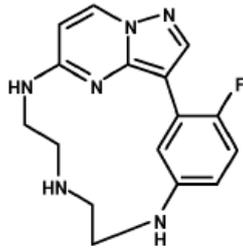
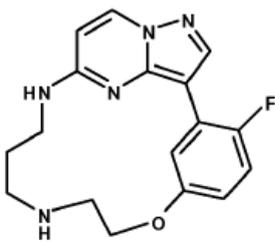
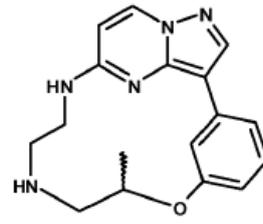
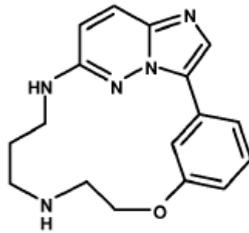
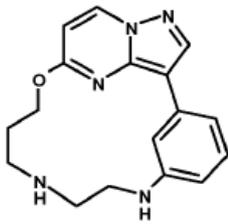
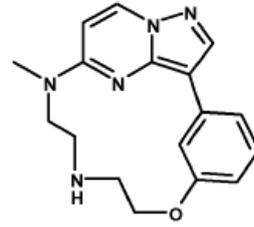
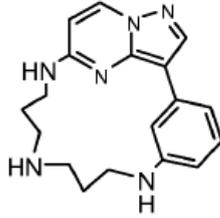
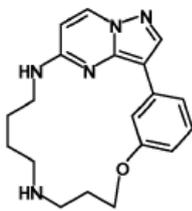
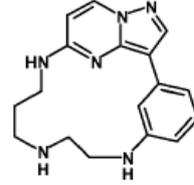
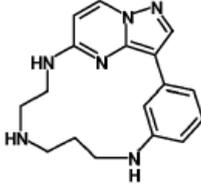
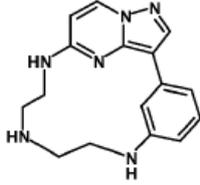
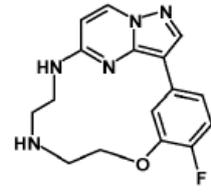
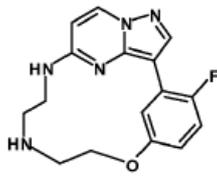
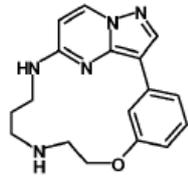
$A_1$  es N,  $A_2$  es C;

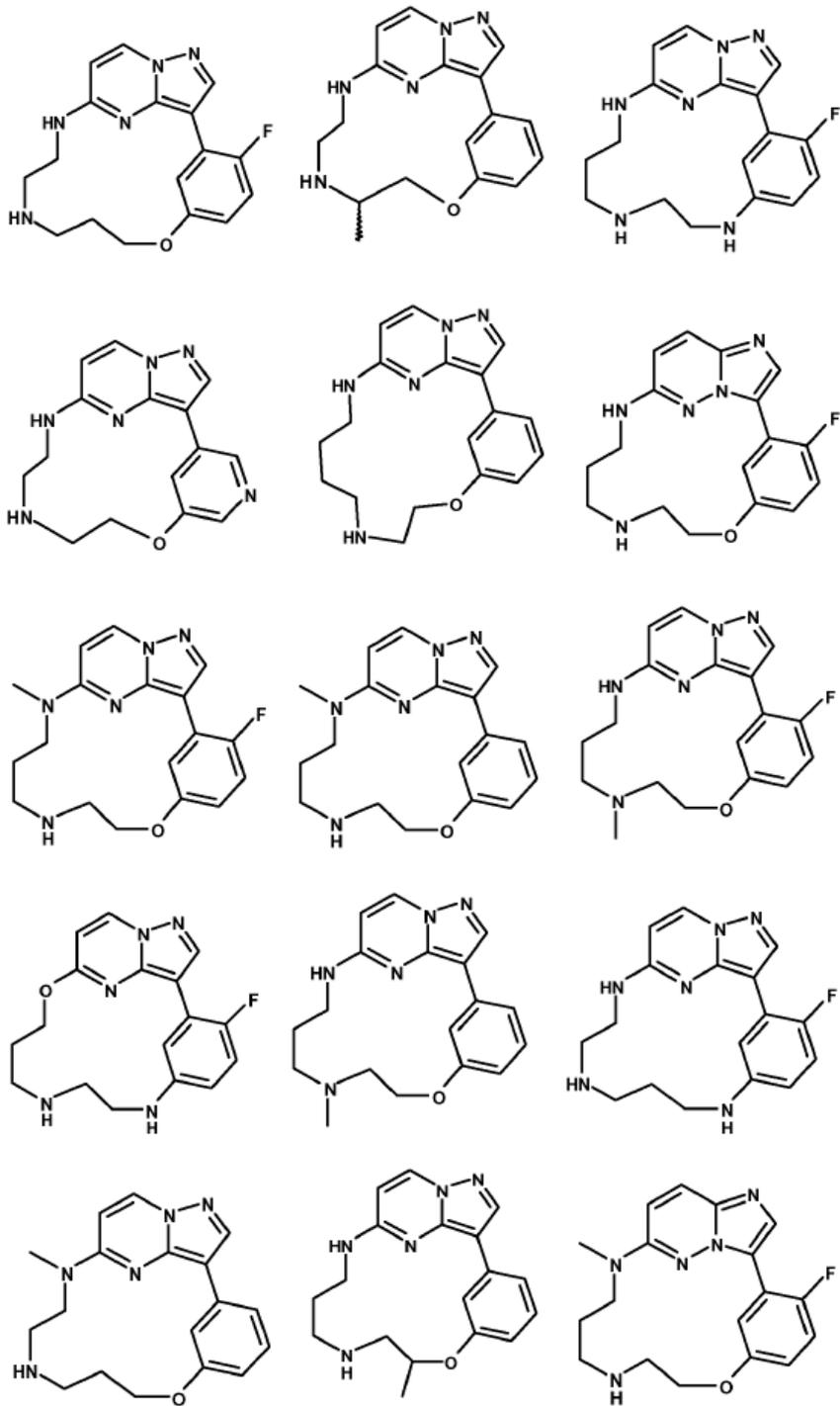
15  $X_1$  es -O-metilo o  $NR_3$ -;

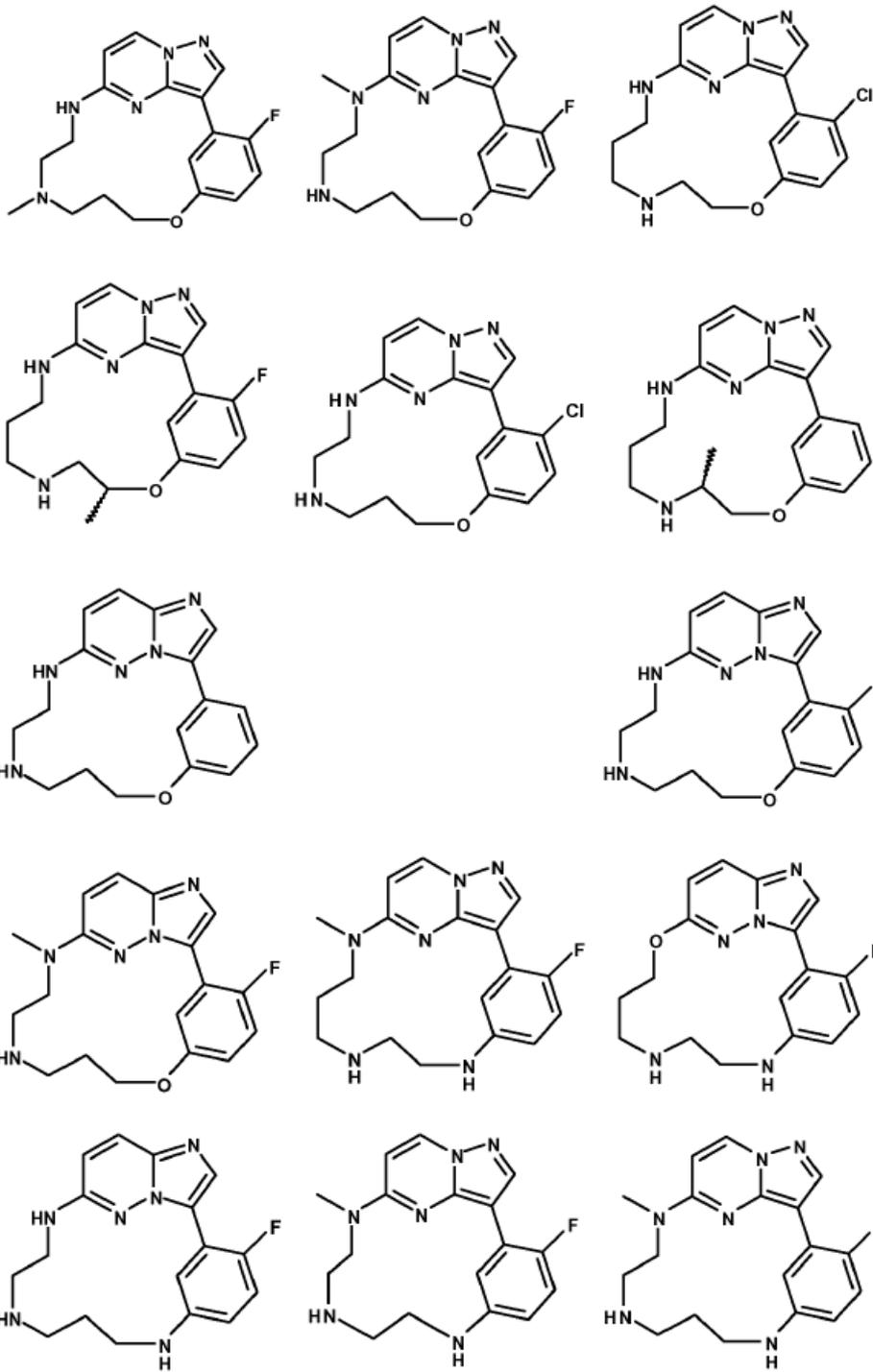
$X_2$  es  $NR_2$ - u -O-metilo; y

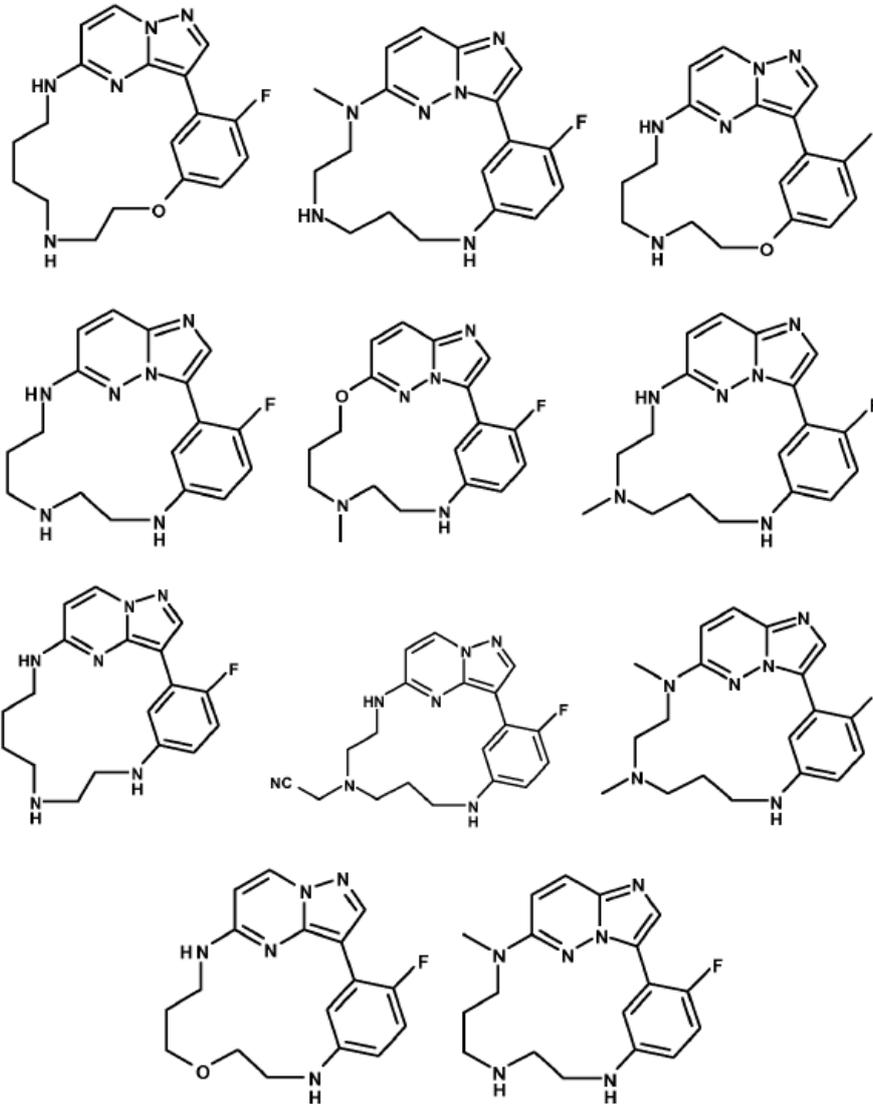
n y m son cada uno independientemente 1, 2 o 3.

En particular la presente invención proporciona compuestos, para uso en el diagnóstico, prevención y/o tratamiento de una enfermedad asociada con LRRK2-quinasa, en la que dichos compuestos se seleccionan entre:



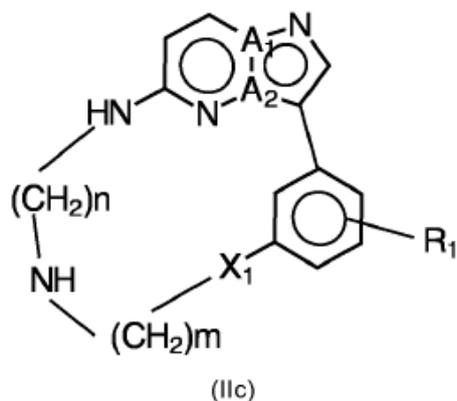






5 En particular en los compuestos de acuerdo con esta invención, la pirazolopirimidina unidad estructural se une a la unidad estructural arilo o heteroarilo en la posición Z<sub>4</sub> o Z<sub>5</sub>, de acuerdo con la numeración como se proporciona en la fórmula I. Además, el R<sub>1</sub> de los compuestos de acuerdo con esta invención preferiblemente se une a la unidad estructural arilo o heteroarilo en la posición Z<sub>1</sub>, Z<sub>2</sub> o Z<sub>3</sub>, de acuerdo con la numeración como se proporciona en la fórmula I.

En una realización particular, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (IIc) o un estereoisómero, tautómero, racémico, sal, hidrato, forma N-óxido, o solvato del mismo,



en la que

$A_1$  y  $A_2$  se seleccionan entre C y N; en la que cuando  $A_1$  es C, entonces  $A_2$  es N; y en la que cuando  $A_2$  es C, entonces  $A_1$  es N;

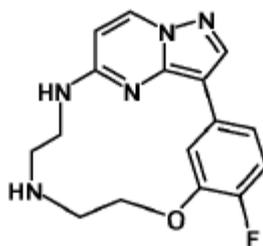
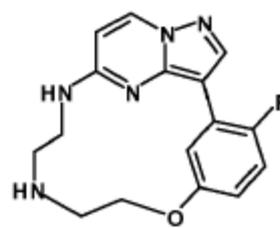
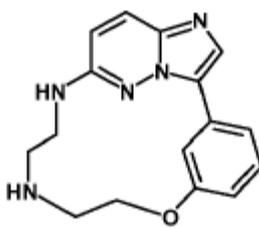
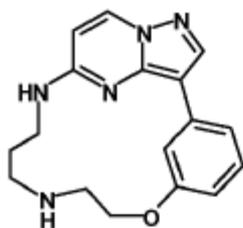
5  $R_1$  se selecciona entre la lista que comprende -H, -F, -CH<sub>3</sub>, y -CN

$X_1$  se selecciona entre la lista que comprende -NH- y -O-

$m$  y  $n$  son cada uno independientemente 1, 2, 3, o 4

para uso en la prevención y/o tratamiento de una enfermedad asociada con LRRK2-quinasa.

10 En particular la presente invención proporciona compuestos, para uso en el diagnóstico, prevención y/o tratamiento de una enfermedad asociada con LRRK2-quinasa, en la que dichos compuestos se seleccionan entre:



En una realización particular, la enfermedad asociada con LRRK2-quinasa es un trastorno neurológico, en particular seleccionados entre la lista que comprende la enfermedad de Parkinson o la enfermedad de Alzheimer.

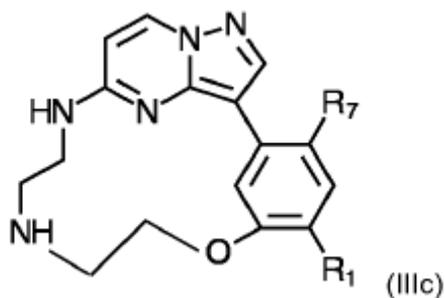
15 La presente invención proporciona además una composición farmacéutica para uso en el diagnóstico, prevención y/o tratamiento de una enfermedad asociada con LRRK2-quinasa que comprende un compuesto de acuerdo con la presente invención.

La presente divulgación también proporciona el uso de un compuesto, o una composición de acuerdo con esta invención, apropiado para inhibir la actividad de una quinasa; en particular una LRRK2 quinasa.

20 Además, la presente divulgación proporciona el uso de un compuesto o una composición de acuerdo con esta invención, para el diagnóstico, prevención y/o tratamiento de una enfermedad asociada con LRRK2-quinasa.

Aún más, la presente divulgación proporciona un método para la prevención y/o tratamiento de una enfermedad asociada con LRRK2-quinasa; dicho método que comprende administrar a un sujeto que lo necesite un compuesto o una composición de acuerdo con esta invención.

- 5 Finalmente, la presente invención proporciona nuevos compuestos de fórmula (IIIc) o un estereoisómero, tautómero, racémico, sal, hidrato, forma N-óxido, o solvato del mismo, de acuerdo con la fórmula general (IIIc)

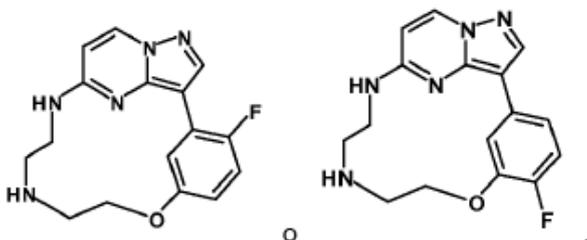


en la que

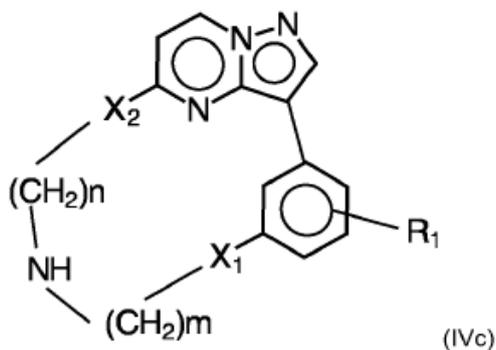
R<sub>1</sub> es -H y R<sub>7</sub> es -F; o

R<sub>7</sub> es -H y R<sub>1</sub> es -F.

- 10 En otra realización, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (IIIc), siendo dicho compuesto



Como ya se ha mencionado anteriormente en este documento, en otro aspecto la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (IVc) o un estereoisómero, tautómero, racémico, sal, hidrato, forma N-óxido, o solvato del mismo:



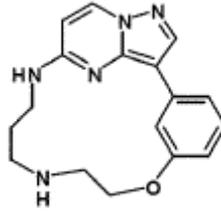
- 15 en la que

R<sub>1</sub> se selecciona entre la lista que comprende -H, -F, -CH<sub>3</sub>, y -CN

X<sub>1</sub> y X<sub>2</sub> cada uno se selecciona independientemente entre la lista que comprende -NH- y -O-

m y n son cada uno independientemente 1, 2, 3, o 4.

con la condición de que dicho compuesto no sea



Preferiblemente,  $R_1$  es -H o -F.

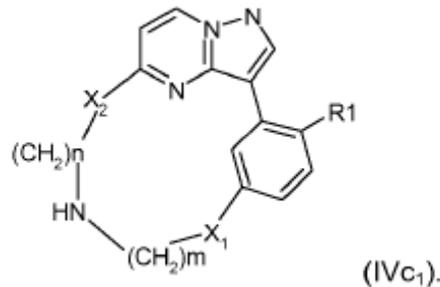
Preferiblemente  $R_1$  es -H.

Alternativamente,  $R_1$  es -F,  $-CH_3$  o  $-CN$ . Preferiblemente,  $R_1$  es F.

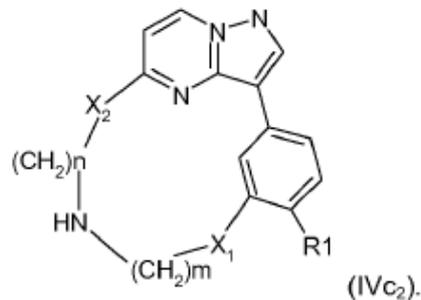
5 Preferiblemente m y n son cada uno independientemente 2, 3 o 4.

Preferiblemente n es 2 y m es 3. Alternativamente, n es 3 y m es 2. Alternativamente, n es 4 y m es 3. Alternativamente, n es 2 y m es 2.

10 En una realización particular, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (IVc<sub>1</sub>) o un estereoisómero, tautómero, racémico, sal, hidrato, forma N-óxido, o solvato del mismo, en la que  $R_1$  es -F,  $-CH_3$  o  $-CN$ , y  $X_1$ ,  $X_2$ , n y m son como se definen anteriormente

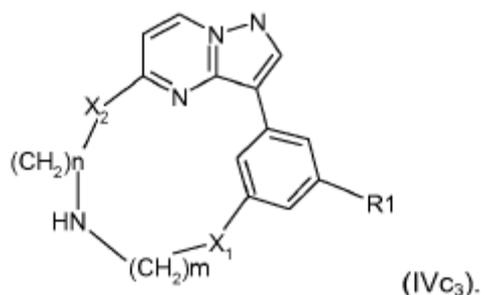


En una realización particular, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (IVc<sub>2</sub>) o un estereoisómero, tautómero, racémico, sal, hidrato, forma N-óxido, o solvato del mismo, en la que  $R_1$  es -F,  $-CH_3$  o  $-CN$ , y  $X_1$ ,  $X_2$ , n y m son como se definen anteriormente



15

En otra realización, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (IVc<sub>3</sub>) o un estereoisómero, tautómero, racémico, sal, hidrato, forma N-óxido, o solvato del mismo, en la que  $R_1$  es -F,  $-CH_3$  o  $-CN$ , y  $X_1$ ,  $X_2$ , n y m son como se definen anteriormente



En otra realización, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (IVc) o un estereoisómero, tautómero, racémico, sal, hidrato, forma N-óxido, o solvato del mismo, en la que X<sub>2</sub> es -NH-.

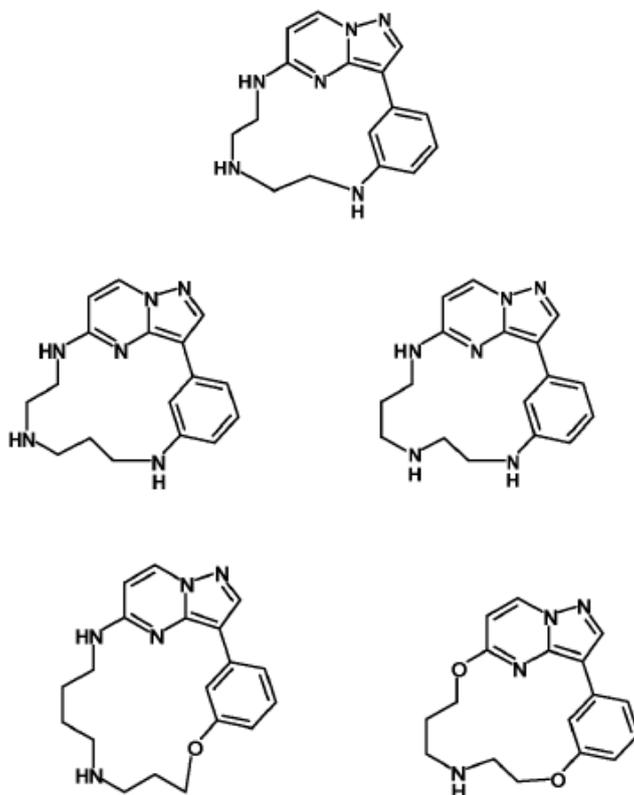
5 En otra realización, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (IVc) o un estereoisómero, tautómero, racémico, sal, hidrato, forma N-óxido, o solvato del mismo, en la que X<sub>2</sub> es -O-.

En otra realización, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (IVc) o un estereoisómero, tautómero, racémico, sal, hidrato, forma N-óxido, o solvato del mismo, en la que X<sub>1</sub> es -NH-.

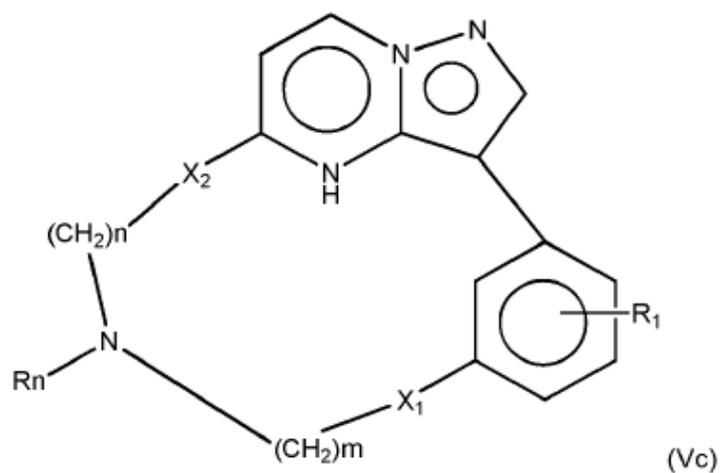
En otra realización, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (IVc) o un estereoisómero, tautómero, racémico, sal, hidrato, forma N-óxido, o solvato del mismo, en la que X<sub>1</sub> es -O-.

10 Preferiblemente, X<sub>1</sub> y X<sub>2</sub> son -NH-.

En una realización particular, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (IVc) o un estereoisómero, tautómero, racémico, sal, hidrato, forma N-óxido, o solvato del mismo, seleccionados entre la lista que comprende:



15 Como ya se ha mencionado anteriormente en este documento, en otro aspecto la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (Vc)



en la que

$R_1$  se selecciona entre la lista que comprende -H, y -F,

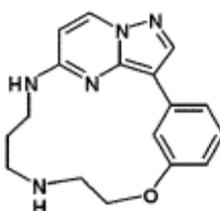
$X_1$  y  $X_2$  cada uno se selecciona independientemente entre la lista que comprende -NR<sub>x</sub>- y -O-,

5  $R_x$  es H o un grupo metilo,

$m$  y  $n$  son cada uno independientemente 1, 2, 3, o 4,

$R_n$  es H o un grupo metilo,

con la condición de que dicho compuesto no sea

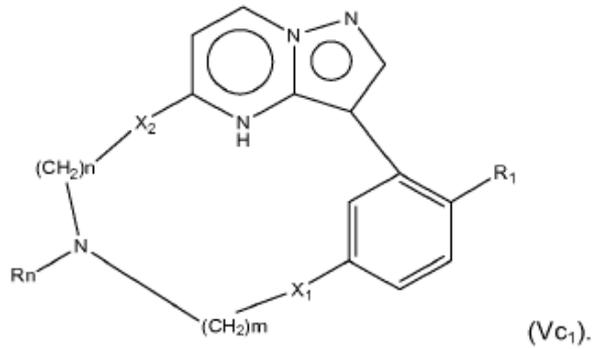


10 Preferiblemente,  $R_1$  es F.

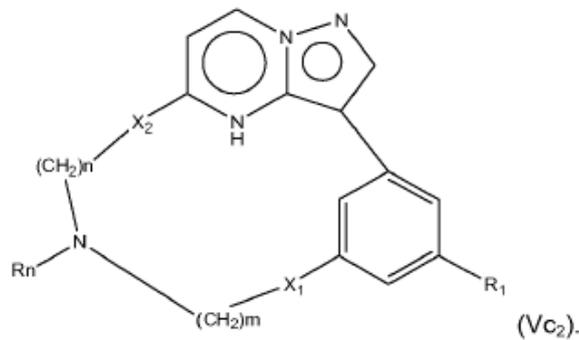
Preferiblemente  $m$  y  $n$  son cada uno independientemente 2, 3 o 4.

Preferiblemente  $n$  es 2 y  $m$  es 3. Alternativamente,  $n$  es 3 y  $m$  es 2. Alternativamente,  $n$  es 4 y  $m$  es 3. Alternativamente,  $n$  es 2 y  $m$  es 2.

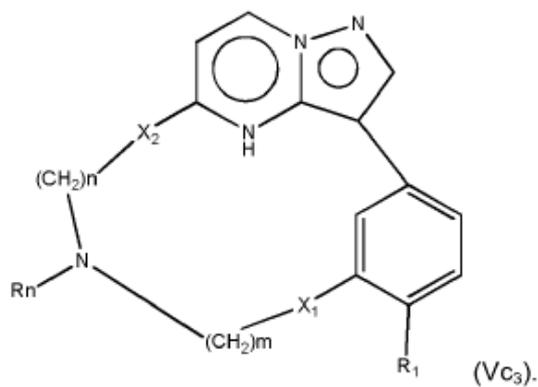
15 En una realización particular, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (Vc<sub>1</sub>), en la que  $R_1$  es -F, y  $X_1$ ,  $X_2$ ,  $n$  y  $m$  son como se definen anteriormente



En una realización particular, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (Vc<sub>2</sub>), en la que R<sub>1</sub> es -F, y X<sub>1</sub>, X<sub>2</sub>, n y m son como se definen anteriormente



- 5 En otra realización, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (IV<sub>3</sub>) o un estereoisómero, tautómero, racémico, sal, hidrato, forma N-óxido, o solvato del mismo, en la que R<sub>1</sub> es -F, -CH<sub>3</sub> o -CN, y X<sub>1</sub>, X<sub>2</sub>, n y m son como se definen anteriormente



En otra realización, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (Vc), en la que X<sub>2</sub> es -NR<sub>x</sub>-.

- 10 En otra realización, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (Vc), en la que X<sub>2</sub> es -O-.

En otra realización, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (Vc), en la que X<sub>1</sub> es -NR<sub>x</sub>-.

En otra realización, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (Vc), en la que X<sub>1</sub> es -O-.

Preferiblemente, X<sub>1</sub> y X<sub>2</sub> son -NR<sub>x</sub>-.

- 15 Los compuestos de la presente invención se pueden preparar de acuerdo con los esquemas de reacción proporcionados en los ejemplos de aquí en adelante, pero los expertos en el arte apreciarán que éstos son sólo

ilustrativos para la invención y que los compuestos de esta invención se pueden preparar mediante cualquiera de los diversos procedimientos sintéticos estándar comúnmente usados por los expertos en el arte de la química orgánica.

5 Los compuestos de fórmula (I), (IIc), (IIIc), (IVc) y (Vc), un estereoisómero, tautómero, racémico, metabolito, pro o prefármaco, sal, hidrato, N-óxido, o solvato de los mismos, son inhibidores de la actividad de LRRK2 quinasa y de este modo se cree que son de uso potencial en la prevención y/o tratamiento de trastornos neurológicos incluyendo enfermedad de Parkinson, enfermedad de Alzheimer, demencia (incluyendo demencia de cuerpos de Lewy y demencia vascular), disfunción de memoria relacionada con la edad, deterioro cognitivo leve, enfermedad de granos argirofílicos, enfermedad de Pick, degeneración corticobasal, parálisis supranuclear progresiva, demencia frontotemporal hereditaria y parkinsonismo asociado al cromosoma 17 (FTDP-17), síntomas de abstinencia/recaída asociados a la adicción a fármacos, discinesia inducida por L-Dopa y cáncer de riñón, mama, pulmón, próstata, así como leucemia mielógena aguda (AML).

15 En el contexto de la presente invención, el tratamiento de la enfermedad de Parkinson se refiere al tratamiento de la enfermedad de Parkinson idiopática y la enfermedad de Parkinson familiar. En una realización, la enfermedad de Parkinson familiar incluye pacientes que expresan LRRK2 quinasa que lleva la mutación G2019S o la mutación R1441G. El tratamiento de la enfermedad de Parkinson puede ser sintomático o puede ser modificador de la enfermedad. En una realización, el tratamiento de la enfermedad de Parkinson se refiere al tratamiento sintomático. Los compuestos de la presente invención también pueden ser útiles en el tratamiento de pacientes identificados como susceptibles de progresión al Parkinsonismo severo por medio de una de las características más sutiles asociadas con la progresión de la enfermedad tales como historia familiar, déficit de olfato, estreñimiento, defectos cognitivos, indicadores de marcha o biológicos de progresión de la enfermedad obtenida de las tecnologías moleculares, bioquímicas, inmunológicas o de formación de imágenes. En este contexto, el tratamiento puede ser sintomático o modificador de la enfermedad.

25 En el contexto de la presente invención, el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer se refiere al tratamiento de la enfermedad de Alzheimer idiopática y la 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 al tratamiento sintomático.

30 Del mismo modo, el tratamiento de la demencia (incluyendo demencia del cuerpo de Lewy y demencia vascular), disfunción de la memoria relacionada con la edad, deterioro cognitivo leve, enfermedad de granos argirofílicos, enfermedad de Pick, degeneración corticobasal, parálisis supranuclear progresiva, demencia frontotemporal hereditaria y parkinsonismo ligado al cromosoma 17 (FTDP-7) y cáncer de riñón, mama, pulmón, próstata, así como leucemia mielógena aguda (AML) pueden ser sintomáticos o modificadores de la enfermedad. En una realización, el tratamiento de la demencia (incluyendo demencia del cuerpo de Lewy y demencia vascular), disfunción de la memoria relacionada con la edad, deterioro cognitivo leve, enfermedad de granos argirofílicos, enfermedad de Pick, degeneración corticobasal, parálisis supranuclear progresiva, demencia frontotemporal heredada y parkinsonismo ligado al cromosoma 17 (FTDP-17), y los cánceres de riñón, mama, pulmón, próstata, así como leucemia mielógena aguda (AL) se refiere al tratamiento sintomático.

35 En el contexto de la presente invención, el tratamiento de los síntomas de abstinencia/recaída asociados con la adicción a fármacos y la discinesia inducida por L-Dopa se refiere al tratamiento sintomático.

40 De acuerdo con lo anterior, la presente divulgación proporciona además un método para la prevención y/o tratamiento de trastornos neurológicos tales como, pero sin limitarse a, la enfermedad de Parkinson y la enfermedad de Alzheimer, comprendiendo dicho método administrar a un sujeto que lo necesite una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto o una composición como se define en este documento. Los métodos de la presente divulgación se pueden utilizar en una variedad de ajustes, incluyendo, por ejemplo, en la selección del curso de tratamiento óptimo para un paciente, en la predicción de la probabilidad de éxito al tratar a un paciente individual con un régimen de tratamiento particular, en la evaluación de la progresión de la enfermedad, en la monitorización de la eficacia del tratamiento, en la determinación del pronóstico para pacientes individuales y en la evaluación de la predisposición de un individuo a beneficiarse de una terapia particular.

45 En la invención, se da preferencia particular a los compuestos de fórmula I o cualquier subgrupo de los mismos que en el ensayo de inhibición para LRRK2 descrito a continuación inhiben la actividad quinasa con un valor de IC<sub>50</sub> inferior a 10 μM, preferiblemente menor que 1 μM, más preferiblemente inferior a 100 nM.

Dicha inhibición se puede efectuar *in vitro* y/o *in vivo*, y cuando se efectúa *in vivo*, se efectúa preferiblemente de una manera selectiva, como se ha definido anteriormente.

55 El término "afección mediada por LRRK2 quinasa" o "enfermedad", tal como se usa en este documento, significa cualquier enfermedad u otra condición deletérea en la que se sabe que la LRRK2 quinasa desempeña un papel. El término "afección mediada por LRRK2 quinasa" o "enfermedad" también significa aquellas enfermedades o afecciones que se alivian mediante el tratamiento con un inhibidor de la LRRK2 quinasa. De acuerdo con lo anterior, otra

realización de la presente descripción se refiere al tratamiento o disminución de la gravedad de una o más enfermedades en las que se sabe que la LRRK2 quinasa desempeña un papel.

5 Para uso farmacéutico, los compuestos de la invención se pueden usar como un ácido o base libre, y/o en forma de una sal de adición de ácido y/o de adición de base farmacéuticamente aceptable (por ejemplo, obtenida con un ácido o base orgánico o inorgánico no tóxico), en forma de un hidrato, solvato y/o complejo, y/o en la forma o un profármaco o prefármaco, tal como un éster. Como se usa en este documento y salvo que se indique lo contrario, el término "solvato" incluye cualquier combinación que pueda estar formada por un compuesto de esta invención con un solvente inorgánico apropiado (por ejemplo, hidratos) o solvente orgánico, tal como, pero sin limitarse a, alcoholes, cetonas, y similares. Tales sales, hidratos, solvatos, etc. y la preparación de los mismos serán claros para el experto en la materia; 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.

15 Las sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos de acuerdo con la invención, esto es, en forma de productos dispersables o solubles en agua, solubles en 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 ácido incluyen acetato, adipato, alginato, aspartato, benzoato, bencenosulfonato, biesulfato, butirato, citrato, canforato, canforsulfonato, ciclopentanopropionato, digluconato, dodecilsulfato, etanosulfonato, fumarato, glucoheptanoato, glicerosulfato, hemisulfato, heptanoato, hexanoato, clorhidrato, bromhidrato, yodhidrato, 2-hidroxi-etanosulfonato, lactato, maleato, metanosulfonato, 2-naftaleno-sulfonato, nicotinato, oxalato, palmoato, pectinato, persulfato, 3-fenilpropionato, picrato, pivalato, propionato, succinato, tartrato, tiocianato, tosilato y undecanoato. Las sales básicas incluyen sales de amonio, 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 dicitclohexilamina, N-metil-D-glucamina y sales con aminoácidos tales como arginina, lisina, y así sucesivamente. Además, los grupos que contienen nitrógeno básico pueden ser cuaternizados con agentes tales como haluros de alquilo inferior, tales como cloruros, bromuros y yoduros de metilo, etilo, propilo y butilo; sulfatos de dialquilo 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 los bromuros de bencilo y fenetilo y otros. Otras sales farmacéuticamente aceptables incluyen la sal de sulfato etanolato y sales de sulfato.

25 Generalmente, para uso farmacéutico, los compuestos de la invención se pueden formular como una preparación farmacéutica o composición farmacéutica que comprende al menos un compuesto de la invención y al menos un portador, diluyente o excipiente y/o adyuvante farmacéuticamente aceptable, y opcionalmente uno o más compuestos farmacéuticamente activos adicionales.

30 Mediante ejemplos no limitantes, dicha formulación puede estar en una forma apropiada para administración oral, para administración parenteral (tal como por inyección intravenosa, intramuscular o subcutánea o infusión intravenosa), para administración por inhalación, por un parche para la piel, por un implante, por un supositorio, etc. Tales formas de administración apropiadas - que pueden ser sólidas, semisólidas o líquidas, dependiendo de la forma de administración - así como métodos y portadores, diluyentes y excipientes para uso en la preparación del mismo, será clara para el experto en la materia; se hace nuevamente 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 los manuales estándar, tales como la última edición de Remington's Pharmaceutical Sciences.

35 Algunos ejemplos preferidos pero no limitantes de tales preparaciones incluyen comprimidos, píldoras, polvos, comprimidos masticables, bolsitas, sellos, elixires, suspensiones, emulsiones, soluciones, jarabes, aerosoles, ungüentos, cremas, lociones, cápsulas de gelatina blanda y dura, supositorios, gotas para los ojos, soluciones inyectables estériles y polvos envasados estériles (que habitualmente se reconstituyen antes de su uso) para administración en forma de bolo y/o para administración continua, que se pueden formular con portadores, excipientes y diluyentes que son apropiados per se para tales formulaciones, tales como lactosa, dextrosa, sacarosa, sorbitol, manitol, almidones, goma acacia, fosfato de calcio, alginatos, tragacanto, gelatina, silicato de calcio, celulosa microcristalina, polivinilpirrolidona, polietilenglicol, celulosa, agua (estéril), metilcelulosa, metil- y propilhidroxibenzoatos, talco, estearato de magnesio, aceites comestibles, aceites vegetales y aceites minerales o mezclas apropiadas de los mismos. Las formulaciones pueden contener opcionalmente otras sustancias farmacéuticamente activas (que pueden o no dar lugar a un efecto sinérgico con los compuestos de la invención) y otras sustancias que se usan comúnmente en formulaciones farmacéuticas, tales como agentes lubricantes, agentes humectantes, agentes emulsionantes y de suspensión, agentes dispersantes, desintegrantes, agentes de carga, agentes de relleno, agentes conservantes, agentes edulcorantes, agentes aromatizantes, reguladores de flujo, agentes de liberación, etc. Las composiciones también se pueden formular para proporcionar una liberación rápida, sostenida o retardada del(los) compuesto(s) activo(s) contenidos en las mismas, por ejemplo, usando liposomas o matrices poliméricas hidrófilas basadas en geles naturales o polímeros sintéticos. Con el fin de potenciar la solubilidad y/o la estabilidad de los compuestos de una composición farmacéutica de acuerdo con la invención, puede ser ventajoso emplear  $\alpha$ -,  $\beta$ - o  $\gamma$ -ciclodextrinas o sus derivados. Una forma interesante de formulación de los compuestos en combinación con una ciclodextrina o un derivado del mismo 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.

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

Para la administración local, los compuestos se pueden utilizar ventajosamente en forma de un aerosol, ungüento o parche transdérmico u otra forma apropiada para la administración tópica, transdérmica y/o intradérmica.

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

15 El término "una dispersión sólida" define un sistema en estado sólido (en oposición a un estado líquido o gaseoso) que comprende al menos dos componentes, en el que un componente se dispersa más o menos uniformemente a través del otro componente o componentes. Cuando dicha dispersión de los componentes es tal que el sistema es química y físicamente uniforme o homogéneo a lo largo o consta de una fase como se define en termodinámica, dicha dispersión sólida se denomina como "una solución sólida". Las soluciones sólidas son sistemas físicos preferidos debido a que los componentes en ellos generalmente son fácilmente biodisponibles para los organismos a los que se administran.

20 También puede ser conveniente formular los compuestos en forma de nanopartículas que tienen un modificador de superficie adsorbido sobre la superficie de los mismos en una cantidad suficiente para mantener un tamaño de partícula promedio eficaz inferior a 1000 nm. Los modificadores de superficie apropiados se pueden seleccionar preferiblemente entre excipientes farmacéuticos orgánicos e inorgánicos conocidos. Tales excipientes incluyen diversos polímeros, oligómeros de bajo peso molecular, productos naturales y surfactantes. Los modificadores de superficie preferidos incluyen surfactantes no iónicos y aniónicos.

25 Incluso otra forma interesante de formulación de los compuestos de acuerdo con la invención implica una composición farmacéutica mediante la cual los compuestos se incorporan en polímeros hidrófilos y la aplicación de esta mezcla como una película de revestimiento sobre muchas perlas pequeñas, produciendo de este modo una composición con buena biodisponibilidad que se puede fabricar convenientemente y que es apropiado para preparar formas de dosificación farmacéutica para administración oral. Los materiales apropiados para su uso como núcleos en las perlas son colectores, con la condición de que dichos materiales sean farmacéuticamente aceptables y tengan dimensiones y firmeza apropiadas. Ejemplos de tales materiales son polímeros, sustancias inorgánicas, sustancias orgánicas, y sacáridos y derivados de los mismos.

30 Las preparaciones se pueden preparar de una manera conocida per se, que normalmente implica mezclar al menos un compuesto de acuerdo con la invención con uno o más portadores farmacéuticamente aceptables, y, si se desea, en combinación con otros compuestos activos farmacéuticos, cuando sea necesario en condiciones asépticas. Se hace referencia nuevamente a 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 mencionada anteriormente, así como a los manuales estándar, tales como la última edición de Remington's Pharmaceutical Sciences.

35 Las preparaciones farmacéuticas de la invención están preferiblemente en una forma de dosificación unitaria, y se pueden empaquetar adecuadamente, por ejemplo, en una caja, blíster, vial, botella, bolsita, ampolla o en cualquier otro recipiente o contenedor de dosis única o dosis múltiples apropiado (que puede estar debidamente etiquetado); opcionalmente con uno o más folletos que contienen información del producto y/o instrucciones de uso. Generalmente, dichas dosis unitarias contendrán entre 1 y 1000 mg, y usualmente entre 5 y 500 mg, del al menos un compuesto de la invención, por ejemplo, aproximadamente 10, 25, 50, 100, 200, 300 o 400 mg por unidad de dosificación.

40 Los compuestos se pueden administrar por una variedad de vías incluyendo las vías oral, rectal, ocular, transdérmica, subcutánea, intravenosa, intramuscular o intranasal, dependiendo principalmente de la preparación específica utilizada y de la condición a tratar o prevenir, y usualmente se prefiere con la administración oral e intravenosa. El al menos un compuesto de la invención se administrará generalmente en una "cantidad eficaz", por lo que se entiende cualquier cantidad de un compuesto de fórmula o cualquier subgrupo de los mismos que, a la administración apropiada, sea suficiente para lograr 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, dicha cantidad eficaz estará normalmente entre 0.01 y 1000 mg por kilogramo de peso corporal al día del paciente por día, más frecuentemente entre 0.1 y 500 mg, tal como entre 1 y 250 mg, por ejemplo, aproximadamente 5, 10, 20, 50, 100, 150, 200 o 250 mg, por kilogramo de peso corporal al día del paciente por día, que se puede administrar como una dosis diaria única, dividida en una o más dosis diarias, o esencialmente continuamente, por ejemplo, utilizando una infusión de goteo. La(s) cantidad(es) que se va(n) a administrar, la vía de administración y el régimen de tratamiento adicional se pueden determinar por el médico tratante, dependiendo de factores tales como la edad, el género y la condición general del paciente y la naturaleza y gravedad de la enfermedad/síntomas que se van a tratar. Se hace referencia nuevamente a 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

mencionada anteriormente, así como a los manuales estándar, tales como la última edición de Remington's Pharmaceutical Sciences.

5 De acuerdo con el método de la presente invención, dicha composición farmacéutica se puede administrar por separado en diferentes momentos durante el transcurso de la terapia o concurrentemente en formas de combinación dividida o única. Por lo tanto, la presente invención se debe entender como abarcando todos estos regímenes de tratamiento simultáneo o alternativo y el término "administrar" se debe interpretar de acuerdo con lo anterior.

10 Para una forma de administración oral, las composiciones de la presente invención se pueden mezclar con aditivos apropiados, tales como excipientes, estabilizantes o diluyentes inertes, y llevarse por medio de los métodos habituales a las formas de administración apropiadas, tales como comprimidos, comprimidos recubiertos, cápsulas duras, soluciones acuosas, alcohólicas u oleosas. Ejemplos de portadores inertes apropiados son goma arábica, magnesia, carbonato de magnesio, fosfato de potasio, lactosa, glucosa o almidón, en particular almidón de maíz. En este caso, la preparación se puede llevar a cabo tanto en gránulos secos como en gránulos húmedos. Los excipientes o solventes aceitosos apropiados son aceites vegetales o animales, tales como aceite de girasol o aceite de hígado de bacalao. Los solventes apropiados para soluciones acuosas o alcohólicas son agua, etanol, soluciones de azúcar, o mezclas de los mismos. 15 Los polietilenglicoles y polipropilenglicoles son también útiles como auxiliares adicionales para otras formas de administración. Como comprimidos de liberación inmediata, estas composiciones pueden contener celulosa microcristalina, fosfato dicálcico, almidón, estearato de magnesio y lactosa y/u otros excipientes, aglutinantes, extendedores, desintegrantes, diluyentes y lubricantes conocidos en la técnica.

20 Cuando se administran por aerosol nasal o inhalación, estas composiciones se pueden preparar de acuerdo con técnicas bien conocidas en la técnica de formulación farmacéutica y se pueden preparar como soluciones en solución salina, empleando alcohol bencílico u otros conservantes apropiados, promotores de absorción para mejorar la biodisponibilidad, fluorocarbonos y/u otros agentes solubilizantes o dispersantes conocidos en la técnica. Las formulaciones farmacéuticas apropiadas para la administración en forma de aerosoles o pulverizaciones son, por ejemplo, soluciones, suspensiones o emulsiones de los compuestos de la invención o sus sales fisiológicamente tolerables en un solvente farmacéuticamente aceptable, tal como etanol o agua, o una mezcla de tales solventes. Si se requiere, la formulación también puede contener adicionalmente otros auxiliares farmacéuticos tales como surfactantes, emulsionantes y estabilizantes, así como un propelente. 25

30 Para la administración subcutánea, el compuesto de acuerdo con la invención, si se desea, con las sustancias habituales, por lo tanto, tales como solubilizantes, emulsionantes u otros auxiliares, se llevan a una solución, suspensión o emulsión. Los compuestos de la invención también se pueden liofilizar y los liofilizados obtenidos se utilizan, por ejemplo, para la producción de preparaciones para inyección o infusión. Los solventes apropiados son, por ejemplo, agua, solución salina fisiológica o alcoholes, por ejemplo, etanol, propanol, glicerol, además también soluciones de azúcares tales como soluciones de glucosa o manitol, o alternativamente mezclas de los diversos solventes mencionados. Las soluciones o suspensiones inyectables se pueden formular de acuerdo con la técnica conocida, 35 utilizando diluyentes o solventes apropiados, no tóxicos, parenteralmente aceptables, tales como manitol, 1,3-butanodiol, agua, solución de Ringer o solución isotónica de cloruro de sodio, agentes humectantes y de suspensión, tales como aceites fijos, blandos, estériles, incluyendo mono- o diglicéridos sintéticos, y ácidos grasos, incluyendo ácido oleico.

40 Cuando se administran por vía rectal en forma de supositorios, estas formulaciones se pueden preparar mezclando los compuestos de acuerdo con la invención con un excipiente no irritante apropiado, tal como manteca de cacao, ésteres de glicéridos sintéticos o polietilenglicoles, que son sólidos a temperaturas comunes, pero se licúan y/o se 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.

45 La invención se ilustrará ahora por medio de los siguientes ejemplos de síntesis y biológicos, que no limitan el alcance de la invención de ninguna manera.

#### Ejemplos

##### A. Síntesis del compuesto y propiedades fisicoquímicas

50 Los compuestos de esta invención se pueden preparar por cualquiera de diversos procedimientos de síntesis estándar comúnmente usados por los expertos en el arte de la química orgánica. Los compuestos se preparan generalmente a partir de materiales de partida que están comercialmente disponibles o se preparan por medios convencionales evidentes para los expertos en el arte.

55 Para algunos compuestos que se purificaron por cromatografía líquida de alta resolución de fase inversa (HPLC) se describe a continuación el método usado (indicado en el procedimiento del compuesto con el método de HPLC A. Cuando sea necesario, estos métodos pueden ser ligeramente ajustados por un experto en el arte para obtener un resultado más óptimo para la separación.

Método de HPLC A

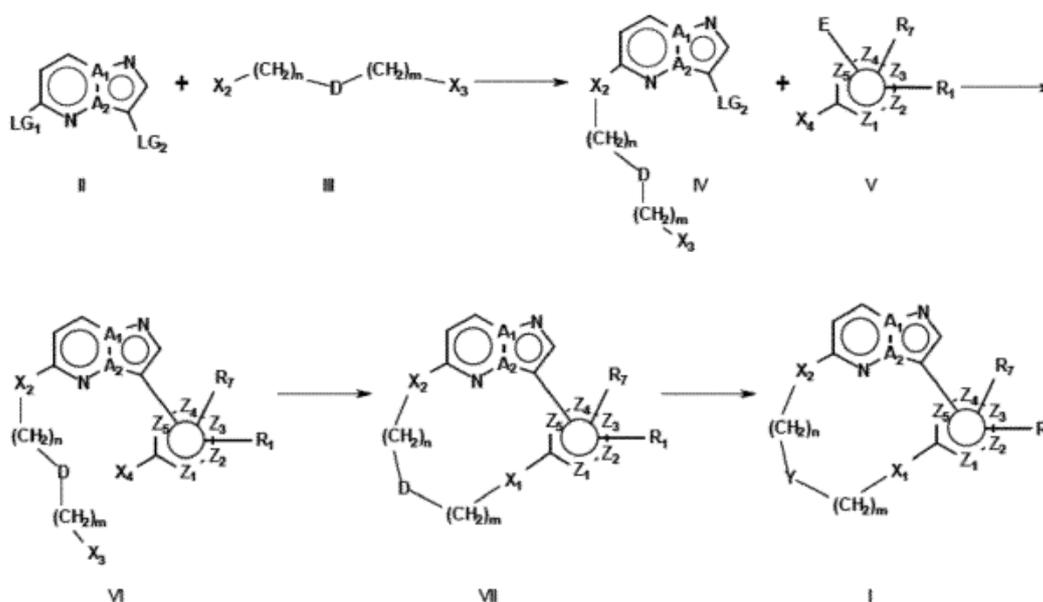
El producto bruto se purificó por HPLC de fase inversa, utilizando un sistema de HPLC semipreparativa de Gilson operado por software Gilson UNIPPOINT.

La purificación se llevó a cabo en una columna Phenomenex Luna (100 mm de largo x 21.2 mm i.d.; partículas de 5  $\mu$ m) a temperatura ambiente, con una velocidad de flujo constante de 20.0 mL/min. Se llevó a cabo una elución en gradiente a partir de 32% (solución acuosa de  $\text{NH}_4\text{HCO}_3$  25 mM) / 68% (Acetonitrilo-Metanol 1:1) a 4% (solución acuosa de  $\text{NH}_4\text{HCO}_3$  25 mM)/96% (Acetonitrilo-Metanol 1:1) en 20 minutos. El detector UV se ajustó a 226 nm, lo que corresponde a la longitud de onda de absorbancia máxima observada para el compuesto.

Esquemas generales:

En general, los compuestos de fórmula (I) se pueden preparar como se muestra en el esquema 1 a continuación 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 (III) en un compuesto de fórmula (IV), que después se hace reaccionar con un (hetero)arilo de fórmula (V) para formar un compuesto de fórmula (VI). A continuación, el compuesto de fórmula (VI) puede ser opcionalmente desprotegido si se desea antes de la ciclación para formar un compuesto de fórmula (VII). El compuesto de fórmula (VII) se puede convertir opcionalmente en un compuesto de fórmula general (I).

**Esquema 1**



En el esquema anterior:

LG<sub>1</sub> y LG<sub>2</sub> representan cada uno independientemente grupos salientes o funcionales apropiados;

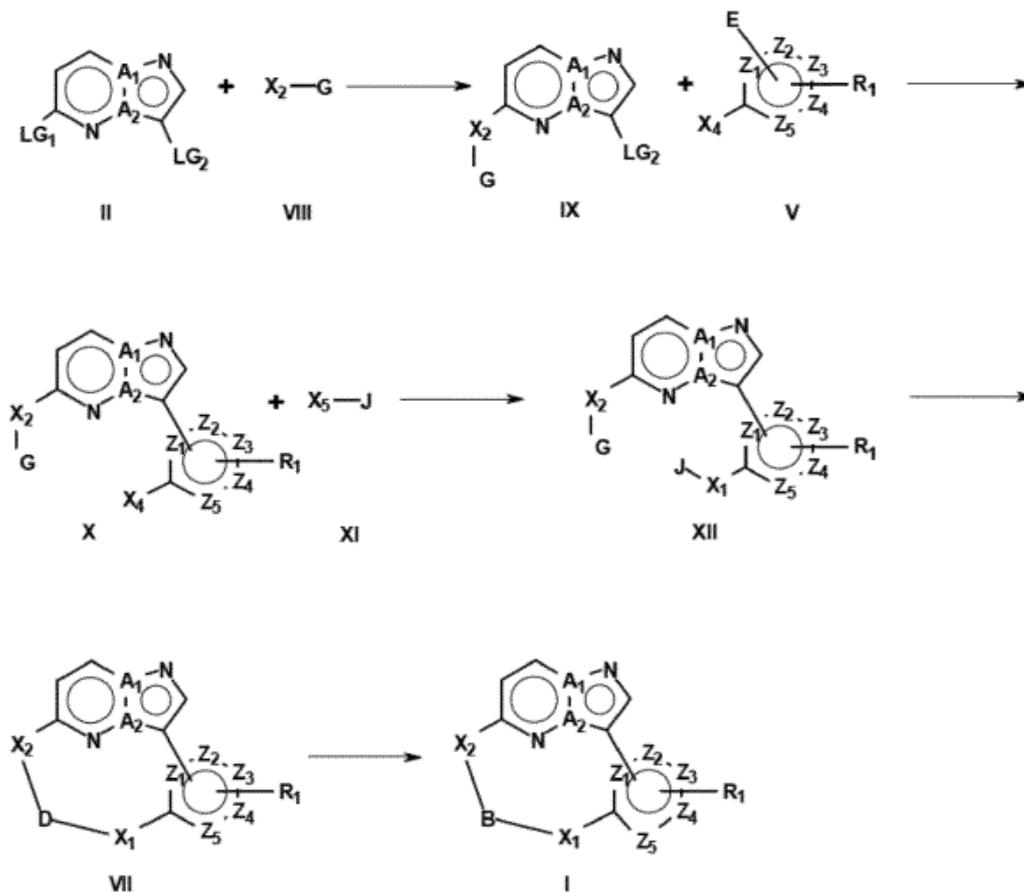
X<sub>3</sub> y X<sub>4</sub> junto con la unidad estructural funcional al que están unidos representan un grupo funcional no protegido o protegido que después de la reacción (después de la desprotección) produce conjuntamente X<sub>1</sub> como se define en la fórmula I;

E representa un grupo funcional apropiado que se puede usar para formar un enlace directo entre el grupo (hetero-)arilo y el armazón proteínico.

D representa un grupo funcional tal como Y o un grupo funcional protegido, que después de la reacción adicional y/o desprotección produce un grupo funcional tal como Y 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 LG<sub>1</sub> y LG<sub>2</sub> son ventajosamente un grupo halo tal como un grupo cloro o un grupo bromo. La reacción se puede ver afectada por una sustitución, por ejemplo, tratando el compuesto de fórmula (II) con el compuesto de fórmula (III) en un solvente orgánico tal como acetonitrilo con una base apropiada tal como, por ejemplo, diisopropiletilamina a una temperatura elevada, por ejemplo, bajo reflujo.

- 5 Los compuestos de fórmula (III) se pueden obtener a través de diversas etapas de protección y desprotección selectiva. Las reacciones de protección se pueden efectuar utilizando, por ejemplo, isoindolina-1,3-diona en un solvente tal como tolueno a una temperatura elevada por ejemplo, reflujo o se puede efectuar utilizando, por ejemplo, benzaldehído en presencia de un agente reductor, por ejemplo, triacetoxiborohidruro de sodio en un solvente tal como 1,2-dicloroetano a temperatura ambiente o se puede efectuar usando, por ejemplo, cloruro de tert-butildimetilsililo y trietilamina en un solvente tal como N,N-dimetilformamida a temperatura ambiente. La reacción de desprotección se puede efectuar de una manera convencional utilizando, por ejemplo, hidrazina en un solvente tal como etanol a una temperatura elevada, por ejemplo, bajo reflujo.
- 10 El compuesto de fórmula (IV) se puede proteger opcionalmente con un grupo protector apropiado tal como un grupo tert-butiloxycarbonilamino de una manera convencional, por ejemplo, mediante tratamiento con anhídrido de tert-butoxicarbonilo en condiciones básicas utilizando, por ejemplo, trietilamina y 4-(dimetilamino)piridina en un solvente tal como tetrahidrofurano a una temperatura elevada tal como bajo reflujo.
- 15 La reacción del compuesto (IV) resultante con un compuesto de (hetero-)arilo de fórmula (V) se efectúa ventajosamente mediante el acoplamiento de un ácido borónico E o derivado éster borónico E del compuesto (hetero-)arilo bajo condiciones de Suzuki utilizando por ejemplo, tetrakis(trifenilfosfina)paladio(0), 2-diciclohexilfosfino-2',4',6'-triisopropilbifenilo (Xphos) y fosfato de potasio tribásico en una mezcla de solventes tal como 1,4-dioxano/agua a una temperatura elevada, por ejemplo, bajo reflujo.
- 20 El compuesto resultante de fórmula (VI) se puede tratar opcionalmente para eliminar cualquier grupo protector deseado, por ejemplo, grupos éter silílico tales como grupos tert-butildimetilsililo, se pueden convertir en el grupo hidroxilo libre original. Tal desprotección se puede efectuar de una manera convencional, por ejemplo, usando fluoruro de tetrabutilamonio en tetrahidrofurano a temperatura ambiente. El compuesto resultante de fórmula (VI) también se puede tratar opcionalmente para eliminar cualquier grupo protector deseado, por ejemplo, grupos bencilo se pueden eliminar de una manera convencional, por ejemplo, usando gas hidrógeno y paladio sobre carbón activado (10%) en un solvente tal como metanol a una temperatura tal como la temperatura ambiente. El compuesto de fórmula (VI) se puede tratar
- 25 opcionalmente para eliminar cualquier grupo protector deseado, por ejemplo, los grupos tert-butiloxycarbonilamino se pueden convertir en el grupo amino libre original. Dicha desprotección se puede efectuar de una manera convencional, por ejemplo, mediante tratamiento bajo condiciones ácidas, por ejemplo, usando una solución de cloruro de acetilo 4N en un solvente tal como metanol, por ejemplo, a temperatura ambiente.
- 30 La ciclación del compuesto de fórmula (VI) se puede efectuar, por ejemplo, bajo condiciones de Mitsunobu usando, por ejemplo, azodicarboxilato de diisopropilo y trifenilfosfina en una mezcla solvente tal como 2-metil-1,4-dioxano y tolueno a una temperatura elevada tal como 90°C.
- 35 El compuesto resultante de fórmula (VII) se puede tratar opcionalmente para eliminar cualquier grupo protector deseado, por ejemplo, los grupos tert-butiloxycarbonilamino se pueden convertir en el grupo amino libre original. Tal desprotección se puede efectuar de una manera convencional, por ejemplo, mediante tratamiento en condiciones ácidas, por ejemplo, usando una solución de ácido clorhídrico 4N en metanol a temperatura ambiente.
- Los compuestos C1, C2, D1, D3, D4, D5, G2, G4, G6, G7, G10, G12, G14, G15, G16, G17, G18, G20, G21, G22, G24, G25, G26, G27, G30, G32, G33, G34, G35, G37, G38, G39, G40, G41, G42, G43, G45, G46, G47, G48, G49 y G50 se pueden preparar de acuerdo con la síntesis descrita en el esquema 1.

**Esquema 2**

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 se puede ver afectada por una sustitución, por ejemplo, tratando el compuesto de fórmula (II) con el compuesto de fórmula (VIII) en un solvente orgánico tal como acetonitrilo con una base apropiada tal como, por ejemplo, diisopropilamina a una temperatura elevada, por ejemplo, bajo reflujo.

Los compuestos de fórmula (VIII) y (XI) se pueden ya sea adquirir comercialmente u obtenerse a través de diversas etapas de protección y desprotección selectivas.

El compuesto resultante de fórmula (IX) se puede proteger opcionalmente con un grupo protector apropiado tal como un grupo tert-butiloxycarbonilamino de una manera convencional, por ejemplo, mediante tratamiento con anhídrido de tert-butoxicarbonilo en condiciones básicas usando, por ejemplo, trietilamina y 4-(dimetilamino)piridina en un solvente tal como tetrahidrofurano a una temperatura elevada tal como bajo reflujo.

La reacción del compuesto (IX) resultante con un compuesto de (hetero-)arilo de fórmula (V) se efectúa ventajosamente mediante el acoplamiento de un ácido borónico E o derivado del éster borónico E del compuesto (hetero-)arilo bajo condiciones de Suzuki utilizando, por ejemplo, tetrakis(trifenilfosfina)paladio(0), 2-diciclohexilfosfino-2',4',6'-triisopropilbifenilo (Xphos) y fosfato de potasio tribásico en una mezcla de solventes tal como 1,4-dioxano/agua a una temperatura elevada por ejemplo,  $80^\circ\text{C}$ .

La reacción del compuesto resultante de fórmula (X) con un compuesto de fórmula (XI) que se puede efectuar ventajosamente bajo condiciones de Williamson usando una base tal como carbonato de potasio en un solvente tal como acetonitrilo a una temperatura elevada tal como bajo reflujo. Esta reacción también se puede efectuar bajo condiciones de Mitsunobu usando, por ejemplo, azodicarboxilato de diisopropilo y trifenilfosfina en un solvente tal como tetrahidrofurano a una temperatura elevada tal como  $90^\circ\text{C}$ .

El compuesto resultante de fórmula (XII) se puede tratar opcionalmente para eliminar cualquier grupo protector deseado, por ejemplo, los grupos tert-butiloxycarbonilamino se pueden convertir en el grupo amino libre original y, por ejemplo, los grupos éster se pueden convertir en los grupos de ácido carboxílico libre original. Tal desprotección se puede efectuar

de una manera convencional, por ejemplo, mediante tratamiento bajo condiciones ácidas, por ejemplo, usando una solución acuosa de ácido clorhídrico 6N en un solvente tal como acetonitrilo a una temperatura elevada, por ejemplo, 60°C o usando un ácido tal como ácido trifluoroacético en un solvente tal como diclorometano, por ejemplo, a temperatura ambiente.

- 5 La ciclación del compuesto de fórmula (XII) se puede efectuar, por ejemplo, mediante tratamiento con hexafluorofosfato de O-(benzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio (HBTU) y N,N-diisopropiletilamina en un solvente tal como N,N-dimetilformamida, por ejemplo, a temperatura ambiente. La ciclación del compuesto de fórmula (XII) también se puede efectuar ventajosamente bajo condiciones de Williamson usando una base tal como carbonato de potasio en un solvente tal como acetonitrilo a una temperatura elevada tal como bajo reflujo o a temperatura ambiente. Esta reacción  
10 también se puede efectuar bajo condiciones de Mitsunobu usando, por ejemplo, azodicarboxilato de diisopropilo y trifetilfosfina en un solvente tal como tetrahidrofurano a una temperatura elevada tal como 90°C.

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

Los compuestos G1, G3, G8, G11, G13, G19, G23, G28, G31, G36 y G44 se pueden preparar de acuerdo con la síntesis descrita en el esquema 1.

- 15 Los procesos generales anteriores se ilustran mediante los procedimientos específicos que se describen en las solicitudes de patente WO2013/045653 A1 y WO2013/046029 A1.

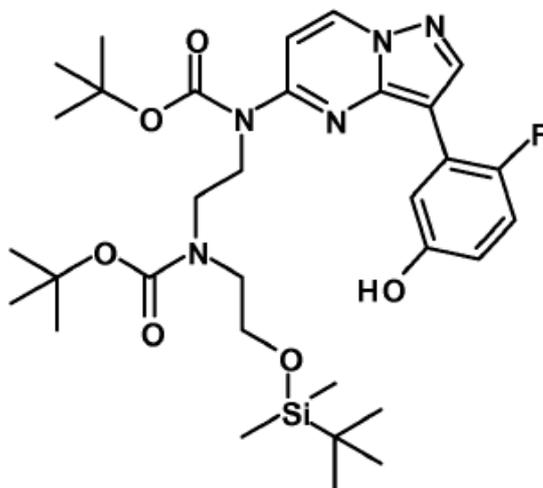
El procedimiento para obtener el ejemplo A18 se describe en la solicitud de patente WO2013/045653.

Ejemplo C1

Ejemplo C1 se prepara siguiendo el esquema general 1.

- 20 tert-Butil N-(3-bromopirazolo[1,5-a]pirimidin-5-il)-N-[2-[tert-butoxicarbonil-[2-(tert-butil(dimetil)silil)oxietil]amino]etil]carbamato se preparó de acuerdo con el método descrito en la solicitud de patente WO2013/045653.

Preparación del intermedio 1

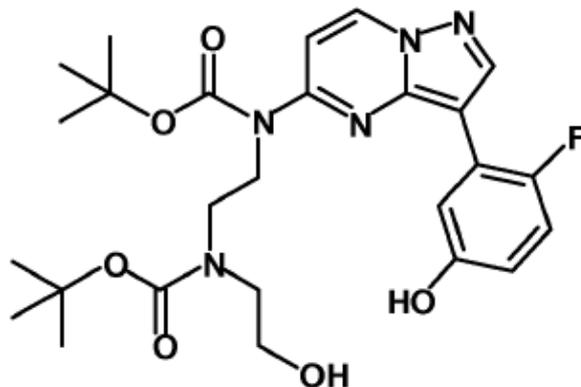


- 25 tert-Butil amino]etil]carbamato se puede preparar de acuerdo con procedimientos similares descritos en la solicitud de patente WO2013/045653 para obtener el intermedio 23. Una mezcla de 1,4-dioxano y agua (3:1, 10,3 ml) se desgasificó burbujeando gas de nitrógeno a través de la mezcla. Se adicionaron tert-Butil N-(3-bromopirazolo[1,5-a]pirimidin-5-il)-N-[2-[tert-butoxicarbonil-[2-(tertbutil(dimetil)silil)oxietil]amino]etil]carbamato (2.11 g, 3.43 mmol), 4-fluoro-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenol (1.06 g, 4.46 mmol), tris(dibencilidenoacetona)dipaladio(0) (81 mg, 0.07 mmol), 2-diciclohexilfosfino-2',4',6'-triisopropilbifenilo (Xphos) (67 mg, 0.14 mmol) y fosfato de potasio tribásico (3 eq.) y la mezcla se agitó bajo gas de nitrógeno a 85°C, durante la noche. La mezcla de reacción se enfrió y se eliminó el 1,4-dioxano bajo presión reducida. Se le adicionó agua y la capa acuosa se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se secó, se filtró y el solvente se eliminó bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía de columna instantánea sobre sílica gel utilizando heptano y acetato de etilo como eluyentes (gradiente de elución de 0% a 20% de acetato de etilo). Las fracciones del producto se recolectaron y el solvente se evaporó.  
35

Rendimiento: 950 mg del intermedio 1 (43%)

Método LCMS 1:  $MH^+$  = 546 (MW-Boc), RT = 1.585 min

Preparación del intermedio 2

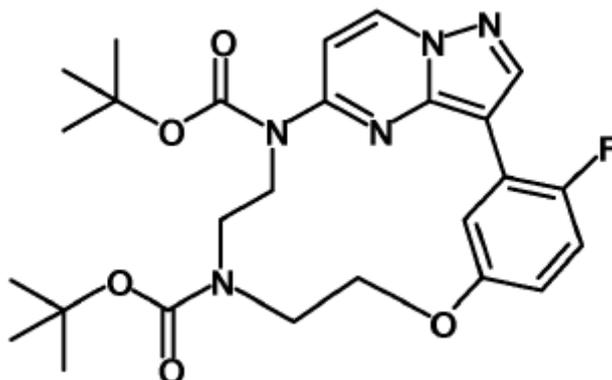


- 5 Se adicionó fluoruro de tetrabutilamonio (461 mg, 1.76 mmol) a una solución del intermedio 1 (950 mg, 1.47 mmol) en tetrahidrofurano (4.41 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente, durante 72 horas. El solvente se eliminó bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía de columna instantánea sobre sílica gel utilizando heptano y acetato de etilo como eluyentes (gradiente de elución de 0% a 70% de acetato de etilo). Las fracciones del producto se recolectaron y el solvente se evaporó.

Rendimiento: 640 mg del intermedio C2 (82%)

- 10 Método LCMS 1:  $MH^+$  = 532, RT = 1.025 min

Preparación del intermedio 3

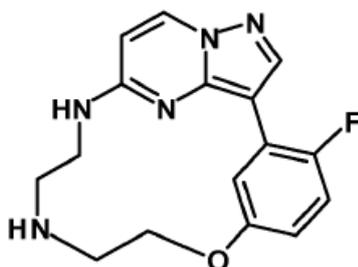


- 15 Una solución del intermedio 2 (590 mg, 1.11 mmol) en 2-metiltetrahidrofurano (20 ml/mmol) y una solución del azodicarboxilato de diisopropilo (660 mg, 3.33 mmol) en tolueno (20 ml/mmol) se adicionaron en porciones y simultáneamente a una solución de trifenilfosfina (873 mg, 3.33 mmol) en tolueno (75 ml/mmol). La mezcla se agitó a 90°C, durante 3 horas. La mezcla de reacción se enfrió y el solvente se eliminó bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía de columna instantánea sobre sílica gel utilizando heptano y acetato de etilo como eluyentes (gradiente de elución de 0% a 40% de acetato de etilo). Las fracciones del producto se recolectaron y el solvente se evaporó.

- 20 Rendimiento: 573 mg del intermedio 3 (100%)

Método LCMS 1:  $MH^+$  = 514, RT = 5.132 min

Preparación del ejemplo C1



El intermedio 3 (523 mg, 1.02 mmol) se disolvió en ácido clorhídrico 4N en metanol (3 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente, durante 2 horas. El solvente se eliminó bajo presión reducida. Se adicionó tolueno y se eliminó bajo presión reducida (2 veces). El compuesto se obtuvo como la sal clorhidrato.

5 Rendimiento: 145 mg del ejemplo C1 (41 %)

Método LCMS 2:  $MH^+$  = 314, RT = 1.971 min

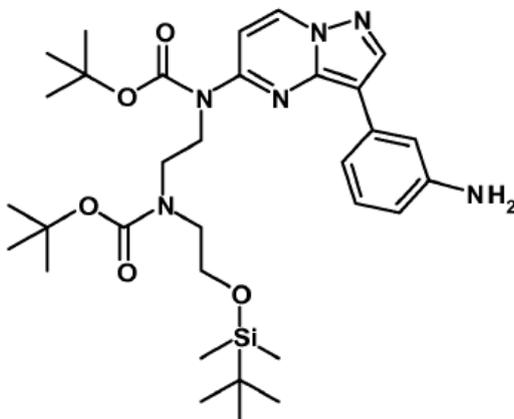
Ejemplo C2

El ejemplo C2 se preparó de acuerdo con el esquema general 1 y más en particular con los métodos descritos para obtener el ejemplo C1.

10 Ejemplo D1

El ejemplo D1 se prepara siguiendo el esquema general 1.

Preparación del intermedio 4

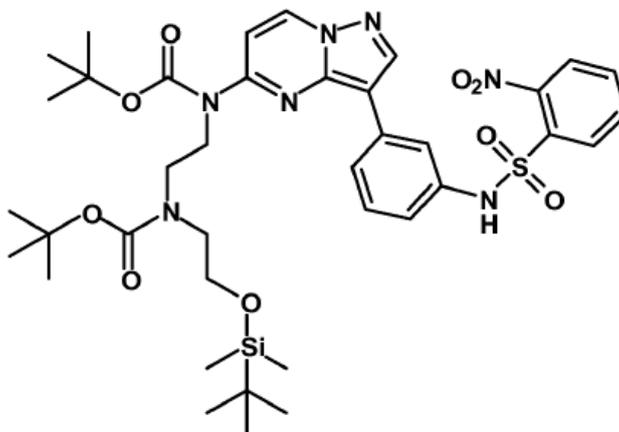


15 Una mezcla de 1,4-dioxano y agua (3:1, 68,46 ml) se desgasificó burbujeando gas de nitrógeno a través de la mezcla. Se adicionaron tert-butil N-(3-bromopirazolo[1,5-a]pirimidin-5-il)-N-[2-[tert-butoxicarbonil]-[2-(tert-butildimetil)silil]oxietil]amino] etil]carbamato (14.025 g, 22.82 mmol), hidrato del ácido (3-aminofenilo)borónico (4.60 g, 29.67 mmol), tris(dibencilidenoacetona) dipaladio(0) (533 mg, 0.46 mmol), 2-diciclohexilfosfino-2',4',6'-trisopropilbifenilo (Xphos) (872 mg, 1.83 mmol) y fosfato de potasio tribásico (3 eq.) y la mezcla se agitó bajo gas de nitrógeno at 85°C, durante 4 horas. La mezcla de reacción se enfrió y 1,4-dioxano se eliminó bajo presión reducida. Se le adicionó agua y la capa acuosa se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se secó, se filtró y el solvente se eliminó bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía de columna instantánea sobre sílica gel utilizando heptano y acetato de etilo como eluyentes (gradiente de elución de 0% a 60% de acetato de etilo). Las fracciones del producto se recolectaron y el solvente se evaporó.

20 Rendimiento: 13.741 g del intermedio 4 (96%)

25 Método LCMS 1:  $MH^+$  = 527 ( $MH^+$ -Boc), RT = 1.488 min

Preparación del intermedio 5

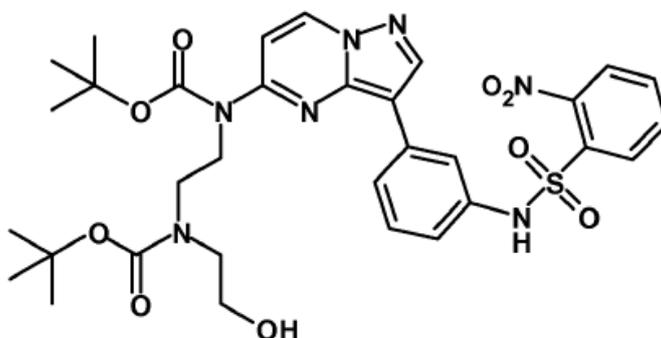


5 Se adicionó cloruro de 2-nitrobenzenosulfonilo (6.90 g, 31.14 mmol) en porciones a 0°C y bajo atmósfera de nitrógeno a una solución del intermedio 4 (13.013 g, 20.76 mmol), trietilamina (4.617 ml, 33.22 mmol) y 4-(dimetilamino) piridina (127 mg, 1.04 mmol) en diclorometano (62.28 ml). La mezcla de reacción se agitó durante la noche permitiendo que alcanzara la temperatura ambiente. El solvente se eliminó bajo presión reducida. Se adicionó acetato de etilo y la capa orgánica se lavó con agua y salmuera. La capa orgánica se secó, se filtró y el solvente se eliminó bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía de columna instantánea sobre sílica gel utilizando heptano y acetato de etilo como eluyentes (gradiente de elución de 0% a 80% de acetato de etilo). Las fracciones del producto se recolectaron y el solvente se evaporó.

10 Rendimiento: 16.85 g del intermedio 5 (100%)

Método LCMS 1:  $MH^+$  = 713 ( $MH^+$ -Boc), RT = 1.544 min

Preparación del intermedio 6

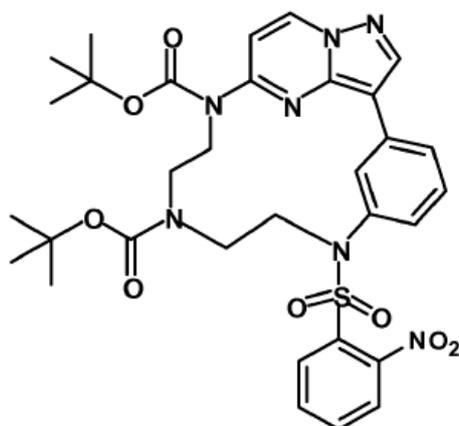


15 Se adicionó fluoruro de tetrabutilamonio (4.39 g, 15.12 mmol) a una solución del intermedio 5 (8.184 g, 10.08 mmol) en tetrahidrofurano (30.24 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Se adicionó más fluoruro de tetrabutilamonio (2.93 g, 10.08 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. El solvente se eliminó bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía de columna instantánea sobre sílica gel utilizando heptano y acetato de etilo como eluyentes (gradiente de elución de 0% a 70% de acetato de etilo). Las fracciones del producto se recolectaron y el solvente se eliminó bajo presión reducida.

20 Rendimiento: 3.78 g del intermedio 6 (54%)

Método LCMS 1:  $MH^+$  = 598 ( $MH^+$ -Boc), RT = 1.073 min

Preparación del intermedio 7

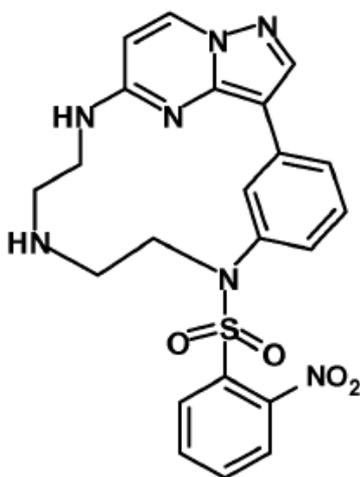


5 Una solución del intermedio 6 (6.25 g, 8,96 mmol) en 2-metiltetrahydrofurano (20 ml/mmol) y una solución de azodicarboxilato de diisopropilo (5.40 g, 26.88 mmol) en tolueno (20 ml/mmol) se adicionaron en porciones y simultáneamente a una solución de trifenilfosfina (7.05 g, 26.88 mmol) en tolueno (75 ml/mmol). La mezcla se agitó a 90°C, durante 3 horas. La mezcla de reacción se enfrió y el solvente se eliminó bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía de columna instantánea sobre sílica gel utilizando heptano y acetato de etilo como eluyentes (gradiente de elución de 0% a 70% de acetato de etilo). Las fracciones del producto se recolectaron y el solvente se evaporó.

Rendimiento: 3.02 g del intermedio 7 (50%)

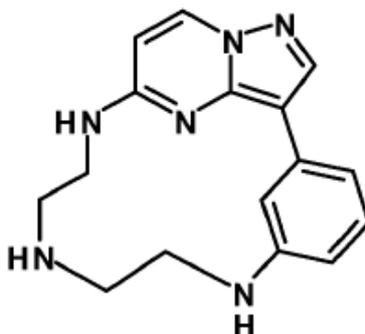
10 Método LCMS 1:  $MH^+$  = 680, RT = 1.348 min

Preparación del intermedio 8



15 El intermedio 7 (3.02 g, 4.44 mmol) se disolvió en ácido clorhídrico 4N en metanol (13.32 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente, durante 5 horas. El solvente se eliminó bajo presión reducida y el residuo se utilizó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

Preparación del ejemplo D1



5 El intermedio 8 (150 mg, 0.29 mmol) y carbonato de cesio (377 mg, 1.16 mmol) se suspendieron en N,N-dimetilformamida (0.87 ml). Se adicionó tiofenol (40  $\mu$ l, 0.35 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente, durante 18 horas. Se adicionó hidróxido de sodio y el solvente se eliminó bajo presión reducida. El residuo se suspendió en una mezcla de diclorometano y metanol y se filtró. El producto se purificó por cromatografía de columna de fase reversa (método de HPLC A). Las fracciones del producto se recolectaron y el solvente se eliminó bajo presión reducida.

Rendimiento: 25 mg del ejemplo D1 (29%)

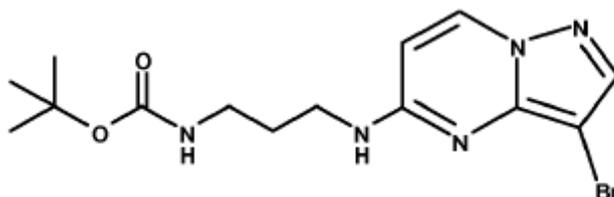
Método LCMS 2:  $MH^+$  = 295, RT = 1.753 min

Ejemplos D3, D4 y D5 se pueden preparar de acuerdo con la síntesis como se describe anteriormente.

10 Ejemplo G1

Ejemplo G1 se prepara siguiendo el esquema general 2.

Preparación del intermedio 9



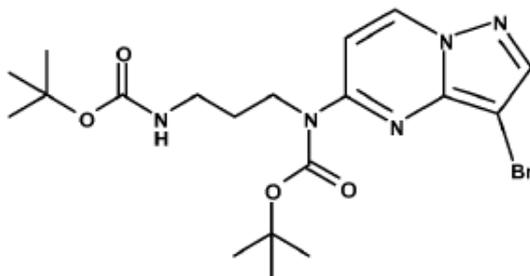
15 Una mezcla de 3-bromo-5-cloro-pirazolo[1,5-a]pirimidina (6.0 g, 25.812 mmol), tert-butil N-(3-aminopropil)carbamato (4.95 g, 28.39 mmol) y N,N-diisopropiletilamina (5.27 ml, 30.97 mmol) en acetonitrilo (77 ml) se sometió a reflujo, durante 4 horas. Se adicionó más tert-butil N-(3-aminopropil)carbamato (450 mg, 2.58 mmol) y la mezcla de reacción se sometió a reflujo durante la noche. La mezcla de reacción se enfrió y el solvente se eliminó bajo presión reducida. El residuo se disolvió en acetato de etilo y se lavó con agua y salmuera. La capa orgánica se secó, se filtró y el solvente se eliminó bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía de columna instantánea sobre sílica gel utilizando heptano y acetato de etilo como eluyentes (gradiente de elución de 20% a 100% de acetato de etilo). Las fracciones del producto se recolectaron y el solvente se evaporó.

20

Rendimiento: 6.99 g del intermedio 9 (73%)

Método LCMS 1:  $MH^+$  = 371, RT = 0.792 min

Preparación del intermedio 10

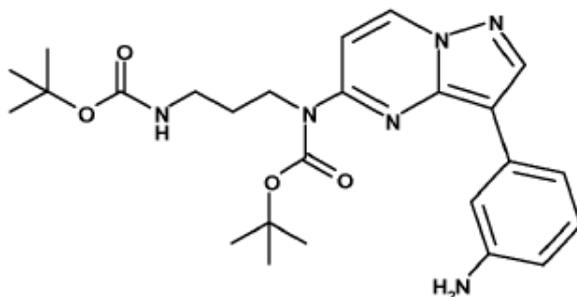


5 A una mezcla del intermedio 9 (14.43 g, 38.97 mmol) en tetrahidrofurano (117 ml) se le adicionaron anhídrido de tert-butoxicarbonilo (8.93 g, 40.92 mmol), trietilamina (6 ml, 42.87 mmol) y 4-(dimetilamino)piridina (238 mg, 1.95 mmol) se agitó bajo reflujo durante la noche. El solvente se eliminó bajo presión reducida. El residuo se disolvió en acetato de etilo y se lavó con agua y salmuera. La capa orgánica se secó, se filtró y el solvente se eliminó bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía de columna instantánea sobre sílica gel utilizando heptano y acetato de etilo como eluyentes (gradiente de elución de 0% a 33% de acetato de etilo). Las fracciones del producto se recolectaron y se evaporó el solvente.

Rendimiento: 14.53 g del intermedio 10 (79%)

10 Método LCMS 1:  $MH^+$  = 494, RT = 1.184 min

Preparación del intermedio 11

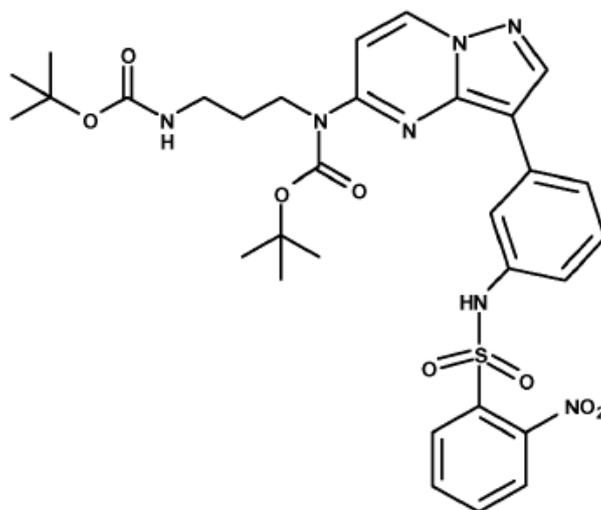


15 Una mezcla de 1,4-dioxano y agua (3:1, 53 ml) se desgasificó burbujeando gas de nitrógeno a través de la mezcla. Se adicionaron el intermedio 10 (4.00 g, 8.50 mmol), ácido (3-aminofenilo)borónico (1.71 g, 11.05 mmol), tetrakis(trifenilfosfina)paladio(0) (197 mg, 0.17 mmol), 2-diciclohexilfosfino-2',4',6'-triisopropilbifenilo (Xphos) (162 mg, 0.34 mmol) y fosfato de potasio tribásico (5.41 g, 3 eq.) y la mezcla se agitó bajo gas de nitrógeno a 80°C, durante 5 horas. La mezcla de reacción se enfrió, se diluyó con acetato de etilo y la capa orgánica se lavó con agua y salmuera. La capa orgánica se secó, se filtró y el solvente se eliminó bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía de columna instantánea sobre sílica gel utilizando heptano y acetato de etilo como eluyentes (gradiente de elución de 20% a 100% de acetato de etilo). Las fracciones del producto se recolectaron y el solvente se eliminó bajo presión reducida.

20

Método LCMS 1:  $MH^+$  = 483, RT = 1.492 min

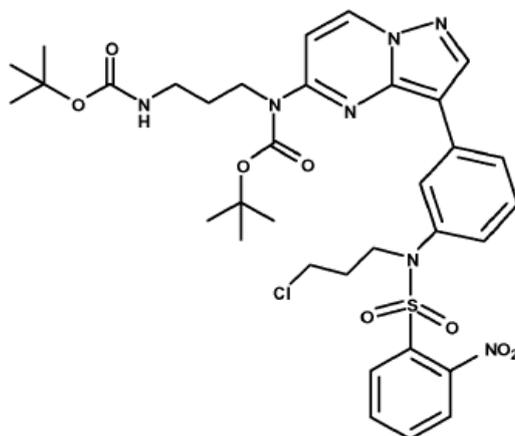
Preparación del intermedio 12



5 Se adicionó cloruro de 2-nitrobenzenosulfonilo (3.24 g, 14.61 mmol) a una solución del intermedio 11 (4.70 g, 9.74 mmol) y trietilamina (4 ml, 29.22 mmol) en diclorometano (50 ml). Se adicionó 4-dimetilaminopiridina (60 mg, 0.49 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Se adicionó más cloruro de 2-nitrobenzenosulfonilo (716 mg, 3.23 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente, durante 2 días. La mezcla de reacción en bruto se diluyó con diclorometano y se lavó con una solución saturada de bicarbonato de sodio acuoso y agua. La capa orgánica se secó, se filtró y el solvente se eliminó bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía de columna instantánea sobre sílica gel utilizando heptano y acetato de etilo como eluyentes (gradiente de elución de 0% a 50% de acetato de etilo). Las fracciones del producto se recolectaron y el solvente se evaporó.

10 Rendimiento: 4.40 g del intermedio 12 (68%)

Preparación del intermedio 13

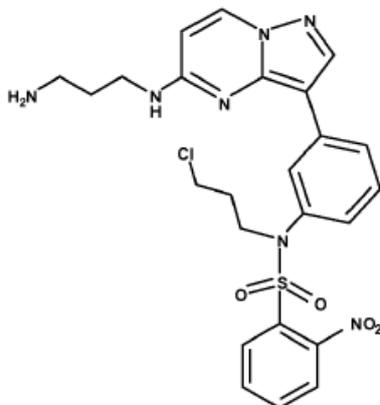


15 Una mezcla del intermedio 12 (4.40 g, 6.59 mmol), carbonato de cesio (5.37 g, 16.48 mmol) y 1-bromo-3-cloro-propano (1.31 ml, 13.18 mmol) en N,N-dimetilformamida (20 ml) se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Se adicionaron más 1-bromo-3-cloro-propano (650  $\mu$ l, 6.59 mmol) y carbonato de cesio (1.15 g, 6.59 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a 75°C, durante la noche. La mezcla de reacción se enfrió y se concentró bajo presión reducida. El residuo se diluyó con acetato de etilo y la capa orgánica se lavó con agua. La capa orgánica se secó, se filtró y el solvente se eliminó bajo presión reducida. El producto se utilizó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

Rendimiento: 1.82 g del intermedio 13 (37%)

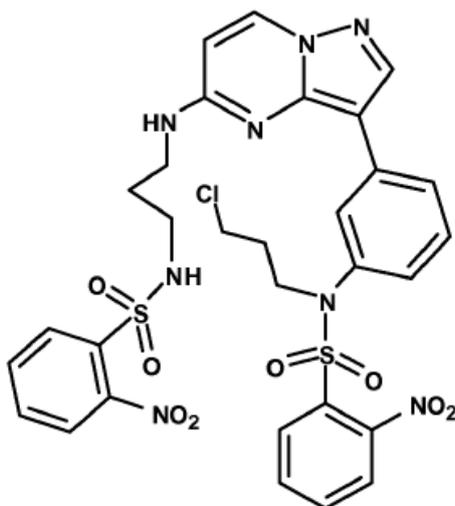
20 Método LCMS 1:  $MH^+$  = 644 (MW - Boc), RT = 1.278 min

Preparación del intermedio 14



El intermedio 13 (1.82 g, 2.45 mmol) se disolvió en ácido clorhídrico 4N en metanol (7.35 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente, durante 2 horas. El solvente se eliminó bajo presión reducida. El compuesto se obtuvo como la sal clorhidrato y se utilizó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

5 Preparación del intermedio 15

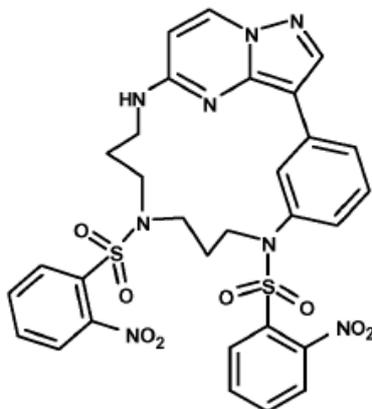


10 Cloruro de 2-nitrobenzenosulfonilo (0.60 g, 2.69 mmol) disuelto en N,N-dimetilacetamida (2 ml) y Se adicionó en porciones a 0°C a una solución agitada del intermedio 14 (2.45 mmol) y trietilamina (1.70 ml, 12.25 mmol) en N,Ndimetilacetamida (5.35 ml). La mezcla de reacción se agitó a 0°C, durante 1 hora. La mezcla de reacción en bruto se diluyó con diclorometano y se lavó con agua. La capa orgánica se secó, se filtró y el solvente se eliminó bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía de columna instantánea sobre sílica gel utilizando heptano y acetato de etilo como eluyentes. Las fracciones del producto se recolectaron y el solvente se evaporó.

Rendimiento: 1.618 g del intermedio 15 (91%)

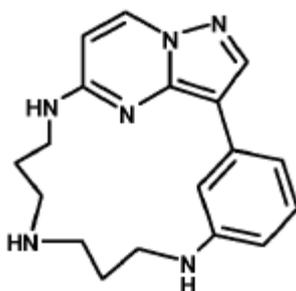
Método LCMS 1: MH<sup>+</sup> = 730, RT = 1.844 min

15 Preparación del intermedio 16



5 A una suspensión agitada de carbonato de cesio (3.61 g, 11.10 mmol) en N,N-dimetilformamida (56 ml) se le adicionó en porciones a 90°C una solución del intermedio 15 (1.618 g, 2.22 mmol) en N,N-dimetilformamida (166 ml). La mezcla de reacción se agitó a 90°C, durante 1 hora. El solvente se eliminó bajo presión reducida. El producto se utilizó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

Preparación del ejemplo G1

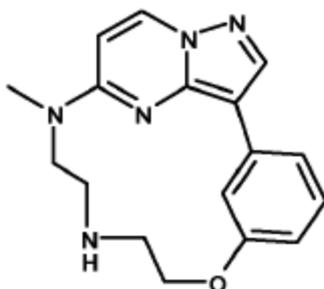


10 Se suspendieron el intermedio 16 (2.22 mmol) y carbonato de cesio (2.886 g, 8.88 mmol) en N,N-dimetilformamida (6.7 ml). Se adicionó tiofenol (500 µl, 4.88 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente, durante 2 horas. Se adicionó anhídrido de tert-butoxicarbonilo (1.06 g, 2.20 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente, durante 4 horas. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo y se lavó con salmuera. La capa orgánica se secó, se filtró y el solvente se eliminó bajo presión reducida. El residuo se disolvió en ácido clorhídrico 4N en metanol (10 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente, durante 1 hora. El sólido se filtró y se lavó con éter dietílico y metanol. El producto se obtuvo como la sal HCl.

15 Rendimiento: 0.470 g del ejemplo G1 (82%)

Método LCMS 1: MH<sup>+</sup> = 323, RT = 0.416 min

Ejemplo G2

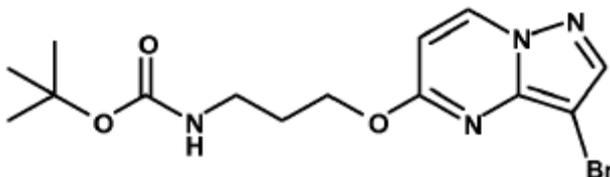


20 El ejemplo G2 se puede preparar siguiendo el esquema general 1 y de acuerdo con los procedimientos ilustrados anteriormente para la preparación del ejemplo C1.

## Ejemplo G3

El ejemplo G3 se prepara siguiendo el esquema general 2.

## Preparación del intermedio 17

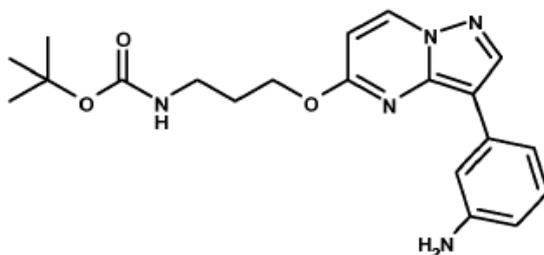


- 5 Se disolvieron hidruro de sodio (60% en aceite mineral, 2.58 g, 64.53 mmol) y tert-butil N-(3-hidroxiopropil)carbamato (30.15 g, 172.08 mmol) en tetrahidrofurano anhidro y se agitó a temperatura ambiente, durante 30 minutos. Se adicionó en porciones 3-bromo-5-cloro-pirazolo[1,5-a]pirimidina (10.00 g, 43.02 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente, durante 1 hora. Se le adicionó agua y el tetrahidrofurano se eliminó bajo presión reducida. El residuo se diluyó con diclorometano y se lavó con agua. La capa orgánica se secó, se filtró y el solvente se eliminó bajo presión reducida.
- 10 El residuo se purificó por cromatografía de columna instantánea sobre sílica gel utilizando heptano y acetato de etilo como eluyentes (gradiente de elución de 10% a 80% de acetato de etilo). Las fracciones del producto se recolectaron y el solvente se eliminó bajo presión reducida. El producto se trituró con éter dietílico, se filtró y se secó bajo presión reducida.

Rendimiento: 14.06 g del intermedio 17 (88%)

- 15 Método LCMS 2:  $MH^+$  = 315, RT = 3.401 min

## Preparación del intermedio 18

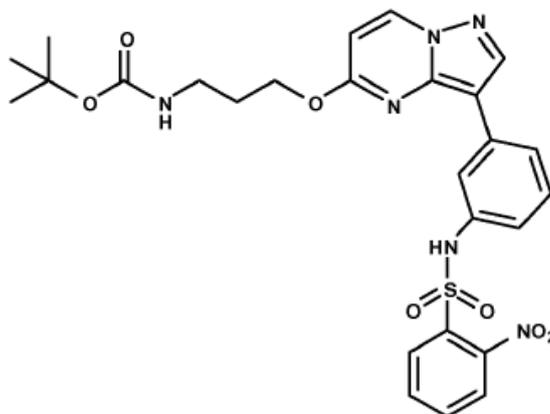


- 20 Una mezcla de 1,4-dioxano y agua (3:1, 65 ml) se desgasificó burbujeando gas de nitrógeno a través de la mezcla. Se adicionaron el intermedio 17 (4.00 g, 10.77 mmol), ácido (3-aminofenilo)borónico (2.17 g, 14.00 mmol), tetrakis(trifenilfosfina)paladio(0) (255 mg, 0.22 mmol), 2-diciclohexilfosfino-2',4',6'-trisisopropilbifenilo (Xphos) (205 mg, 0.43 mmol) y fosfato de potasio tribásico (85 g, 3 eq.) y la mezcla se agitó bajo gas de nitrógeno a 80°C, durante 3 horas. La mezcla de reacción se enfrió, se diluyó con acetato de etilo y la capa orgánica se lavó con agua y salmuera. La capa orgánica se secó, se filtró y el solvente se eliminó bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía de columna instantánea sobre sílica gel utilizando heptano y acetato de etilo como eluyentes (gradiente de elución de 30 % a 100 % de acetato de etilo). Las fracciones del producto se recolectaron y el solvente se eliminó bajo presión reducida.
- 25

Rendimiento: 3.12 g del intermedio 18 (76%)

Método LCMS 1:  $MH^+$  = 384, RT = 1.012 min

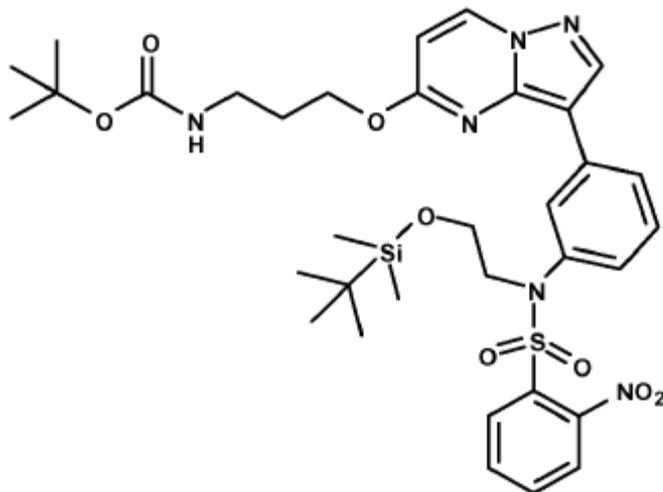
## Preparación del intermedio 19



5 Se adicionó en porciones cloruro de 2-nitrobenzenosulfonilo (3.38 g, 15.52 mmol) a una solución del intermedio 18 (3.90 g, 10.17 mmol) y trietilamina (4.24 ml, 30.51 mmol) en diclorometano (42 ml). Se adicionó 4-dimetilaminopiridina (62 mg, 0.51 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a ambiente, durante 18 horas. La mezcla de reacción se diluyó con diclorometano y se lavó con una solución saturada de bicarbonato de sodio acuoso y agua. La capa orgánica se secó, se filtró y el solvente se eliminó bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía de columna instantánea sobre sílica gel utilizando heptano y acetato de etilo como eluyentes (gradiente de elución de 0% a 40% de acetato de etilo). Las fracciones del producto se recolectaron y el solvente se eliminó bajo presión reducida.

Rendimiento: 5.71 g del intermedio 19 (99%)

10 Preparación del intermedio 20

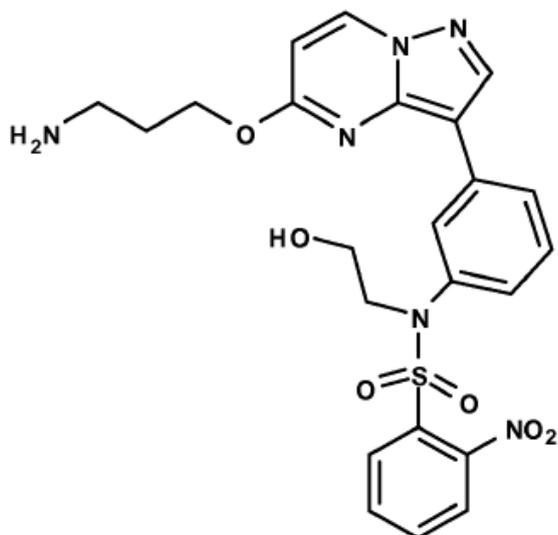


15 Se adicionó 2-bromoetoxi-tert-butil-dimetil-silano (360 mg, 1.68 mmol) a una mezcla del intermedio 19 (716 mg, 1.53 mmol) y carbonato de cesio (600 mg, 1.84 mmol) en N,N-dimetilformamida (4.6 ml). La mezcla de reacción se agitó a 75°C, durante la noche. La mezcla de reacción se enfrió y se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía de columna instantánea sobre sílica gel utilizando heptano y acetato de etilo como eluyentes (gradiente de elución de 10% a 60% de acetato de etilo). Las fracciones del producto se recolectaron y el solvente se eliminó bajo presión reducida.

Rendimiento: 560 mg del intermedio 20 (58%)

Método LCMS 2:  $MH^+$  = 627, RT = 4.960 min

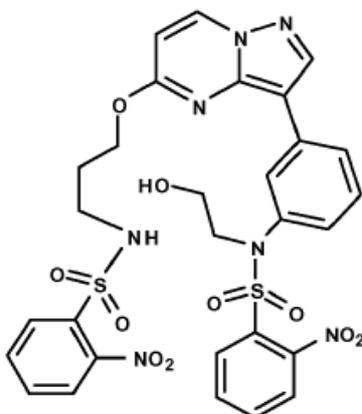
20 Preparación del intermedio 21



Se disolvió el intermedio 20 (3.42 g, 4.70 mmol) en ácido clorhídrico 4N en metanol (14.1 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente, durante la noche. El solvente se eliminó bajo presión reducida, se adicionó dos veces tolueno y se eliminó dos veces bajo presión reducida. El residuo se utilizó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

5 Método LCMS 2:  $MH^+$  = 513, RT = 2.276 min

Preparación del intermedio 22

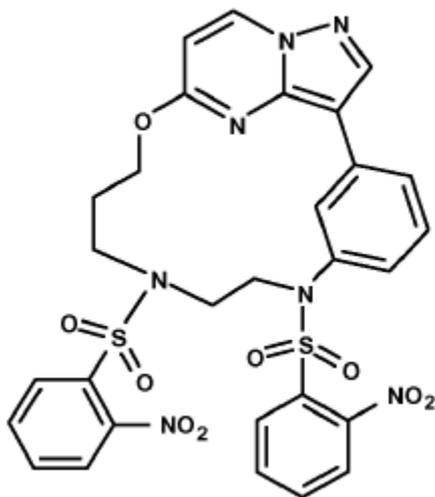


10 Cloruro de 2-nitrobenzenosulfonilo (510 mg, 2.29 mmol) disuelto en N,N-dimetilacetamida (8.2 ml) se adicionó a 0°C a una solución del intermedio 21 (2.29 mmol) y trietilamina (1.592 ml, 11.45 mmol) en N,N-dimetilacetamida (6.9 ml). La mezcla de reacción se agitó a 0°C, durante 1 hora. Se adicionó más trietilamina (1.0 ml, 7.19 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla en bruto se diluyó con acetato de etilo y se lavó con agua. La capa orgánica se secó, se filtró y el solvente se eliminó bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía de columna instantánea sobre sílica gel utilizando heptano y acetato de etilo como eluyentes (gradiente de elución de 30% a 80% de acetato de etilo). Las fracciones del producto se recolectaron y el solvente se eliminó bajo presión reducida.

15 Rendimiento: 1.40 g del intermedio 22 (88%)

Método LCMS 1:  $MH^+$  = 698, RT = 2.011 min

Preparación del intermedio 23

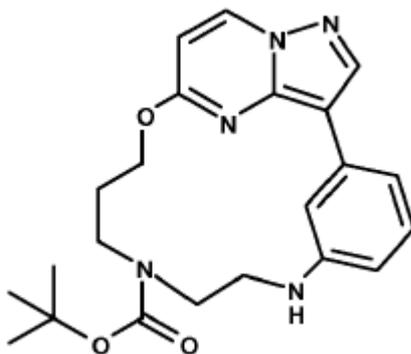


5 Una solución del intermedio 22 (1.40 g, 2.01 mmol) en 2-metiltetrahidrofurano (20 ml/mmol) se desgasificó burbujeando gas de nitrógeno a través de la mezcla. Una solución desgasificada de azodicarboxilato de diisopropilo (1.20 g, 6.03 mmol) en tolueno (20 ml/mmol) se adicionó en porciones a 90°C y simultáneamente a una solución desgasificada de trifenílfosfina (1.582 g, 6.03 mmol) en tolueno (75 ml/mmol). La mezcla se agitó a 90°C, durante 30 minutos. La mezcla de reacción se enfrió y el solvente se eliminó bajo presión reducida. Se adicionó metanol, el sólido se filtró y se lavó con éter dietílico. El residuo se secó bajo presión reducida y se utilizó sin purificación adicional en la siguiente etapa.

Rendimiento: 1.05 g del intermedio 23 (77%)

Método LCMS 2:  $MH^+$  = 680, RT = 3.810 min

10 Preparación del intermedio 24

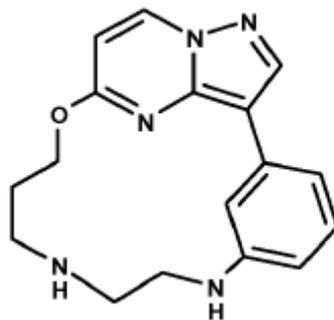


15 El intermedio 23 (1.05 g, 1.54 mmol) y carbonato de cesio (2.00 g, 6.16 mmol) se suspendieron en N,N-dimetilformamida (4.6 ml). Se adicionó tiofenol (350  $\mu$ l, 3.39 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Se adicionó tert-butoxicarbonil anhídrido (740 mg, 3.39 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente, durante 4 horas. Se adicionó una solución acuosa de hidróxido de sodio 1N y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua y salmuera. La capa orgánica se secó, se filtró y el solvente se eliminó bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía de columna instantánea sobre sílica gel utilizando heptano y acetato de etilo como eluyentes (gradiente de elución de 30% a 80% de acetato de etilo). Las fracciones del producto se recolectaron y el solvente se eliminó bajo presión reducida.

20 Rendimiento: 392 mg del intermedio 24 (62%)

Método LCMS 2:  $MH^+$  = 410, RT = 3.502 min

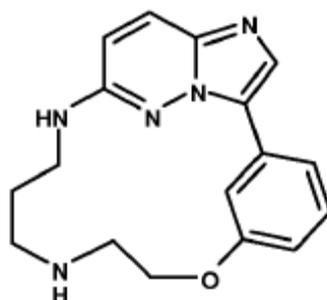
Preparación del ejemplo G3



Se disolvió el intermedio 24 (392 mg, 0.96 mmol) en ácido clorhídrico 4N en dioxano (2.88 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente, durante 2 horas. El solvente se eliminó bajo presión reducida, se adicionó dos veces tolueno y se eliminó dos veces bajo presión reducida. El producto se obtuvo como la sal HCl.

5 Método LCMS 2:  $MH^+$  = 310, RT = 1.940 min

Ejemplo G4

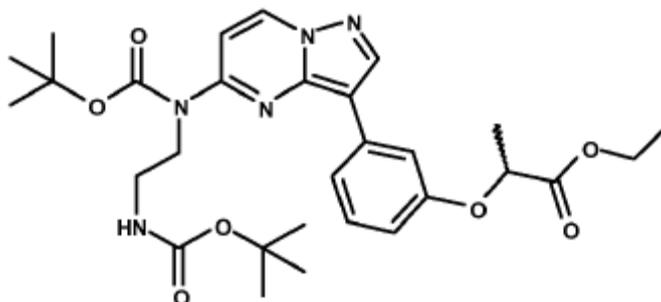


El ejemplo G4 se puede preparar siguiendo el esquema general 1 y de acuerdo con los procedimientos ilustrados anteriormente para la preparación del ejemplo C1.

10 Ejemplo G5

El ejemplo G5 se puede preparar siguiendo el esquema general 2.

Preparación del intermedio 25



15 El tert-butil N-[2-(tert-butoxicarbonilamino)etil]-N-[3-(3-hidroxifenilo)pirazolo[1,5-a]pirimidin-5-il]carbamato se preparó de acuerdo con el método descrito en la solicitud de patente WO2013/0460029. Una mezcla de tertbutil N-[2-(tert-butoxicarbonilamino)etil]-N-[3-(3-hidroxifenilo)pirazolo[1,5-a]pirimidin-5-il]carbamato (1.65 g, 3.51 mmol), etil 2-bromopropanoato (690  $\mu$ l, 5.26 mmol) y carbonato de potasio (970 mg, 7.02 mmol) en N,N-dimetilformamida (10.5 ml) se agitó a 80°C, durante 2 horas. El solvente se eliminó bajo presión reducida y el residuo se disolvió en acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua y salmuera. La capa orgánica se secó, se filtró y el solvente se eliminó bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía de columna instantánea sobre sílica gel utilizando heptano y acetato de etilo como eluyentes (gradiente de elución de 0% a 50% de acetato de etilo).

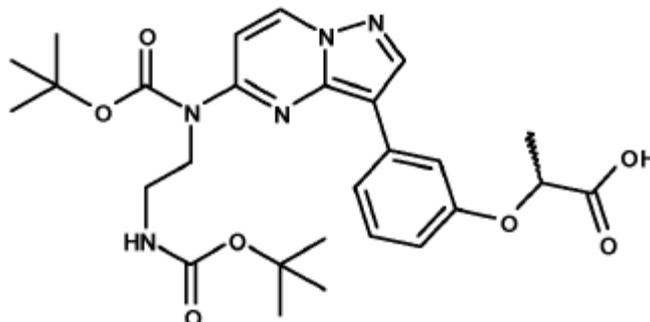
20

Las fracciones del producto se recolectaron y el solvente se eliminó bajo presión reducida.

Rendimiento: 1,60 g del intermedio 25 (80%)

Método LCMS 1:  $MH^+ = 470$  ( $=MH^+-Boc$ ), RT = 1.320 min

Preparación del intermedio 26

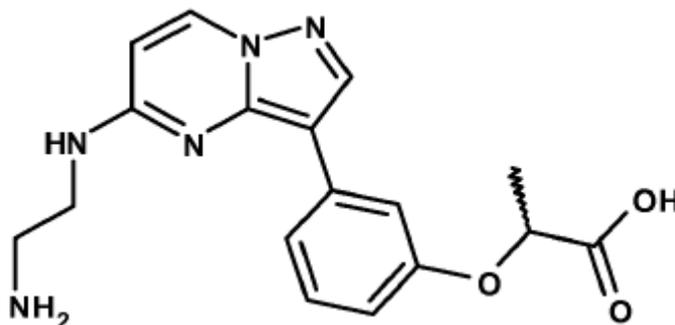


5

El intermedio 25 (1.60 g, 2.81 mmol) se disolvió en una mezcla de tetrahidrofurano, metanol y agua (2;2;1,8.43 ml) y se adicionó hidróxido de litio monohidrato (340 mg, 8.43 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 50°C, durante 4 horas. El solvente se eliminó bajo presión reducida y el residuo se utilizó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

Método LCMS 1:  $MH^+ = 542$ , RT = 1.129 min

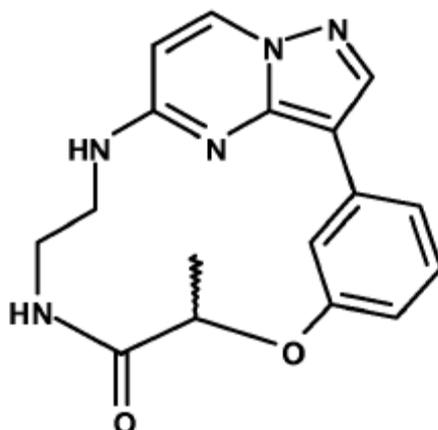
10 Preparación del intermedio 27



El intermedio 26 (2.81 mmol) se disolvió en ácido clorhídrico 4N en dioxano (8.43 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente, durante 72 horas. El solvente se eliminó bajo presión reducida, tolueno se adicionó dos veces y se eliminó dos veces bajo presión reducida. El producto se obtuvo como la sal HCl.

15 Método LCMS 1:  $MH^+ = 342$ , RT = 0.391 min

Preparación del intermedio 28

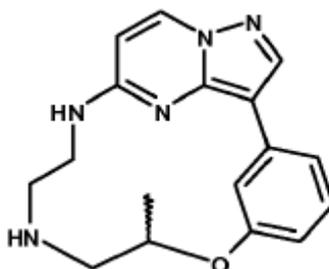


5 Una solución del intermedio 27 (2.81 mmol) y N,N-diisopropiletilamina (2.4 ml, 5 eq.) en N,N-dimetilformamida (93 ml) se  
 10 adició en porciones a una solución de O-(benzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio hexafluorofosfato (HBTU) (3.21  
 g, 8.43 mmol) y N,N'-diisopropilmetanodiimina (4.9 ml, 10 eq.) en N,N-dimetilformamida (188 ml). La mezcla de reacción  
 se agitó a temperatura ambiente, durante 1 hora después de que se completó la adición. El solvente se eliminó bajo  
 presión reducida. El residuo se disolvió en acetato de etilo y se lavó con agua y salmuera. La capa orgánica se secó, se  
 filtró y el solvente se eliminó bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía de columna instantánea  
 sobre sílica gel utilizando diclorometano y metanol como eluyentes (gradiente de elución de 2% a 10% de metanol). Las  
 fracciones del producto se recolectaron y el solvente se evaporó. El residuo se purificó por cromatografía de columna de  
 fase reversa (método de HPLC A).

Rendimiento: 150 mg del intermedio 28 (17%)

Método LCMS 2:  $MH^+$  = 324, RT = 2.126 min

Preparación del ejemplo G5

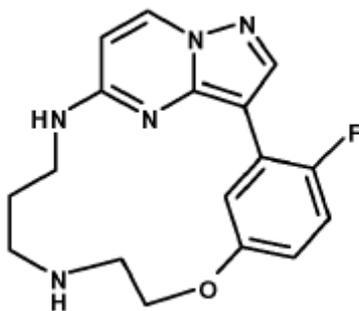


15 El intermedio 28 (130 mg, 0.4 mmol) se disolvió en borano dimetilsulfuro 2N en tetrahidrofurano (1 ml). La mezcla de  
 reacción se agitó a temperatura ambiente, durante 18 horas. Se adicionó más borano dimetilsulfuro 2N en  
 tetrahidrofurano (0.5 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente, durante 24 horas. Se adicionó una  
 20 solución acuosa de ácido clorhídrico 2N y la mezcla de reacción se agitó a 100°C, durante 1 hora. La mezcla de  
 reacción se neutralizó a pH 7 con una solución saturada de bicarbonato de sodio acuoso. El producto se extrajo con una  
 mezcla de diclorometano y metanol (9:1). El solvente de la capa orgánica se eliminó bajo presión reducida. El residuo se  
 purificó por cromatografía de columna de fase reversa (método de HPLC A).

Rendimiento: 14 mg del ejemplo G5 (1 %)

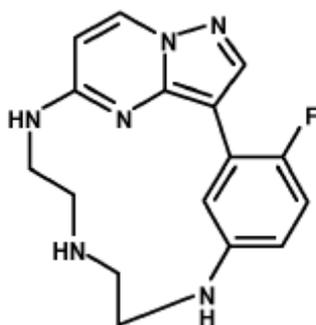
Método LCMS 2:  $MH^+$  = 310, RT = 1.990 min

Ejemplo G6



El ejemplo G6 se puede preparar siguiendo el esquema general 1 y de acuerdo con los procedimientos ilustrados anteriormente para la preparación del ejemplo C1.

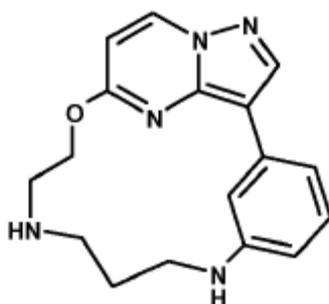
Ejemplo G7



5

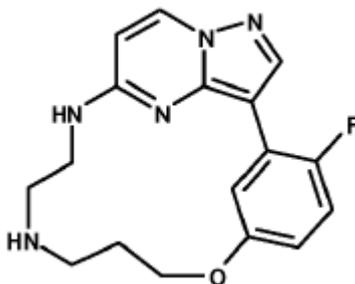
El ejemplo G7 se puede preparar siguiendo el esquema general 1 y de acuerdo con los procedimientos ilustrados anteriormente para la preparación del ejemplo D1.

Ejemplo G8



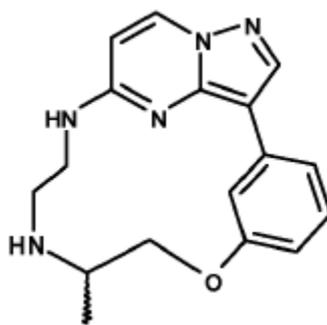
10 El ejemplo G8 se puede preparar siguiendo el esquema general 2 y de acuerdo con los procedimientos ilustrados anteriormente para la preparación del ejemplo G3.

Ejemplo G10



El ejemplo G10 se puede preparar siguiendo el esquema general 1 y de acuerdo con los procedimientos ilustrados anteriormente para la preparación del ejemplo C1.

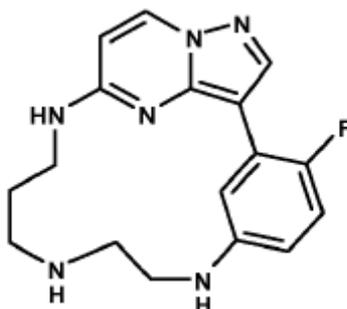
Ejemplo G11



5

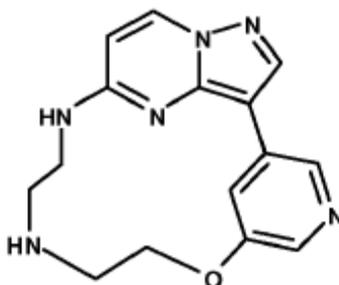
El ejemplo G11 se puede preparar siguiendo el esquema general 2 y de acuerdo con los procedimientos ilustrados anteriormente para la preparación del ejemplo G5.

Ejemplo G12



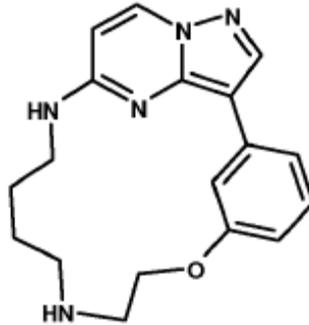
10 El ejemplo G12 se puede preparar siguiendo el esquema general 1 y de acuerdo con los procedimientos ilustrados anteriormente para la preparación del ejemplo D1.

Ejemplo G13



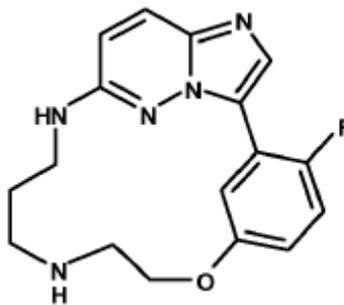
El ejemplo G13 se puede preparar siguiendo el esquema general 2 y de acuerdo con los procedimientos ilustrados anteriormente para la preparación del ejemplo G5.

Ejemplo G14



5 El ejemplo G14 se puede preparar siguiendo el esquema general 1 y de acuerdo con los procedimientos ilustrados anteriormente para la preparación del ejemplo C1.

Ejemplo G15

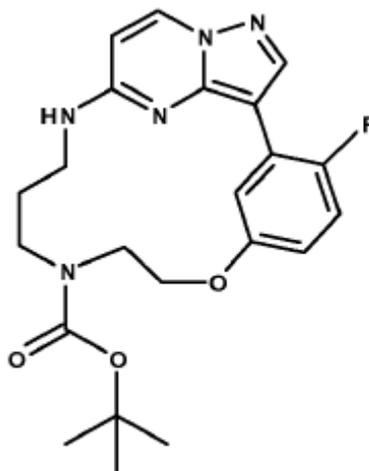


10 El ejemplo G15 se puede preparar siguiendo el esquema general 1 y de acuerdo con los procedimientos ilustrados anteriormente para la preparación del ejemplo C1.

Ejemplo G16

El ejemplo G16 se puede preparar siguiendo el esquema general 1.

Preparación del intermedio 29



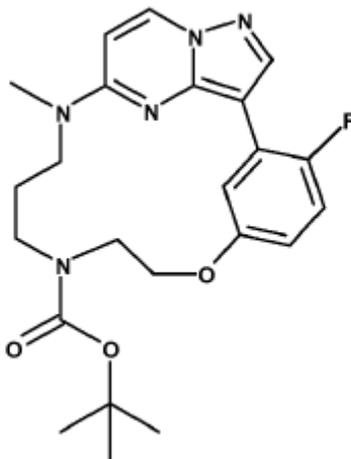
15 El ejemplo G6 (HCl sal, 400 mg, 1.10 mmol) y trietilamina (306  $\mu$ l, 2.20 mmol) se suspendieron en tetrahidrofurano (3.3 ml). Se adicionó tert-butoxicarbonil anhídrido (0.38 g, 1.65 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente, durante 4

horas. El solvente se eliminó bajo presión reducida. El residuo se disolvió en diclorometano y se lavó con agua. La capa orgánica se secó, se filtró y el solvente se eliminó bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía de columna instantánea sobre sílica gel utilizando diclorometano y metanol como eluyentes (gradiente de elución de 0% a 3% de metanol). Las fracciones del producto se recolectaron y el solvente se evaporó.

5 Rendimiento: 389 mg del intermedio 29 (83%)

Método LCMS 1:  $MH^+$  = 428, RT = 1.084 min

Preparación del intermedio 30



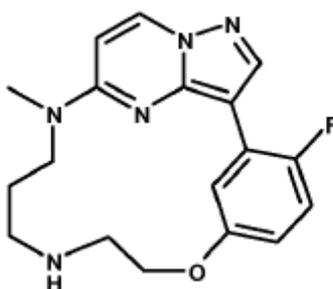
10 Se adicionó hidruro de sodio (60% en aceite mineral, 180 mg, 4.60 mmol) en una porción a una solución del intermedio 29 (460 mg, 0.195 mmol) en N,N-dimetilformamida anhidra (5 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente, durante 50 minutos. Se adicionó yoduro de metilo (33  $\mu$ l, 0.53 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente, durante 2 horas. Se adicionó más yoduro de metilo (0.2 eq) y las mezclas se agitaron a temperatura ambiente, durante 90 minutos. Se adicionaron más hidruro de sodio (60% en aceite mineral, 180 mg, 4.60 mmol) y yoduro de metilo (33  $\mu$ l, 0.53 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se vertió en una solución acuosa saturada de cloruro de amonio fría y el producto se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se secaron, se filtraron y el solvente se eliminó bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía de columna instantánea sobre sílica gel utilizando diclorometano y metanol como eluyentes (gradiente de elución de 0% a 2% de metanol). Las fracciones del producto se recolectaron y el solvente se evaporó.

15

Rendimiento: 133 mg del intermedio 30 (65%)

20 Método LCMS 2:  $MH^+$  = 442, RT = 4.471 min

Preparación del ejemplo G16



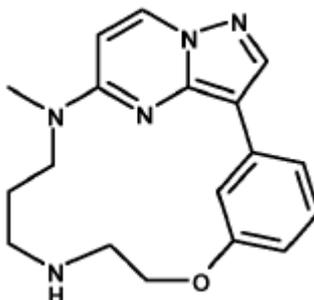
25

El intermedio 30 (133 mg, 0.30 mmol) se disolvió en ácido clorhídrico 4N en dioxano (0.90 ml). La mezcla se agitó a 50°C, durante 2 horas. El solvente se eliminó bajo presión reducida, se adicionó dos veces éter dietílico y se eliminó dos veces bajo presión reducida. El producto se secó a 55°C bajo presión reducida. El producto se obtuvo como la sal HCl.

Rendimiento: 112 mg del ejemplo G16 (99%)

Método LCMS 2:  $MH^+$  = 342, RT = 1.907 min

## Ejemplo G17

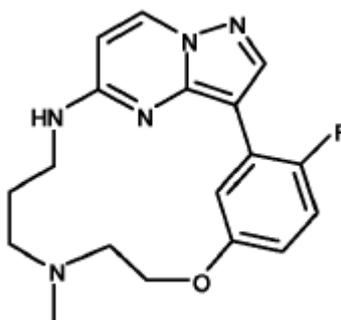


El ejemplo G17 se puede preparar siguiendo el esquema general 1 y de acuerdo con los procedimientos ilustrados anteriormente para la preparación del ejemplo G16.

## 5 Ejemplo G18

El ejemplo G18 se puede preparar siguiendo el esquema general 1.

Preparación del ejemplo G18



- 10 El ejemplo G6 (157 mg, 0.48 mmol) y formaldehído (37% solución acuosa) se suspendieron en una mezcla de diclorometano/metanol (1:1, 1.44 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente, durante 1 hora. Se adicionó en porciones triacetoxiborohidruro de sodio (203 mg, 0.96 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente, durante 16 horas. Se adicionó acetato de etilo y la capa orgánica se lavó con una solución saturada de bicarbonato de sodio y salmuera. La capa orgánica se secó y el solvente se eliminó bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía de columna instantánea sobre sílica gel utilizando diclorometano y metanol como eluyentes (gradiente de elución de 0% a 5% de metanol). Las fracciones del producto se recolectaron y el solvente se evaporó.
- 15

Rendimiento: 119 mg del ejemplo G18 (73%)

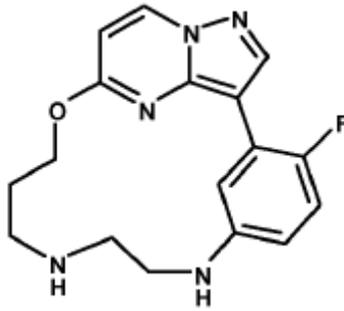
Método LCMS 2:  $MH^+ = 342$ , RT = 1.865 min

- 20 El ejemplo G18 (119 mg, 0.35 mmol) se disolvió en una mezcla de diclorometano/metanol (4:1, 1.05 ml) y se adicionó ácido clorhídrico 4N en dioxano (0.13 ml, 0.52 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente, durante 2 horas. El solvente se eliminó bajo presión reducida, se adicionó dos veces éter dietílico y se eliminó dos veces bajo presión reducida. El producto se secó a 60°C bajo presión reducida, durante 8 horas. El producto se obtuvo como la sal HCl.

Rendimiento: 117 mg del ejemplo G18 como sal HCl (883%)

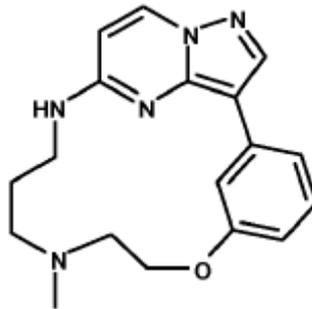
Método LCMS 2:  $MH^+ = 342$ , RT = 1.853 min

## 25 Ejemplo G19



El ejemplo G19 se puede preparar siguiendo el esquema general 2 y de acuerdo con los procedimientos ilustrados anteriormente para la preparación del ejemplo G3.

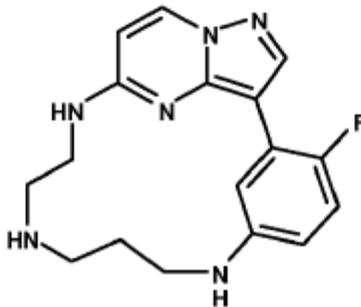
Ejemplo G20



5

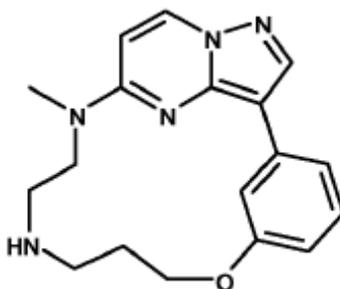
El ejemplo G20 se puede preparar siguiendo el esquema general 1 y de acuerdo con los procedimientos ilustrados anteriormente para la preparación del ejemplo G18.

Ejemplo G21



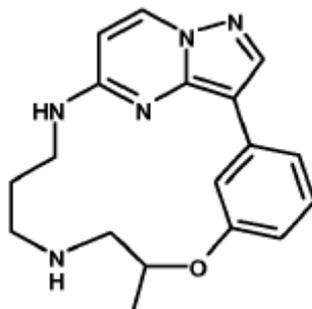
10 El ejemplo G21 se puede preparar siguiendo el esquema general 1 y de acuerdo con los procedimientos ilustrados anteriormente para la preparación del ejemplo D1.

Ejemplo G22



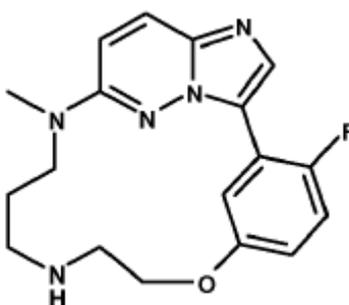
15 El ejemplo G22 se puede preparar siguiendo el esquema general 1 y de acuerdo con los procedimientos ilustrados anteriormente para la preparación del ejemplo G16.

Ejemplo G23



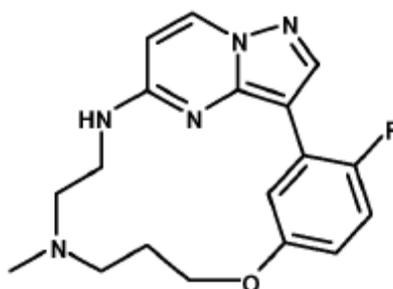
El ejemplo G23 se puede preparar siguiendo el esquema general 2 y de acuerdo con los procedimientos ilustrados anteriormente para la preparación del ejemplo G5.

5 Ejemplo G24



El ejemplo G24 se puede preparar siguiendo el esquema general 1 y de acuerdo con los procedimientos ilustrados anteriormente para la preparación del ejemplo G16.

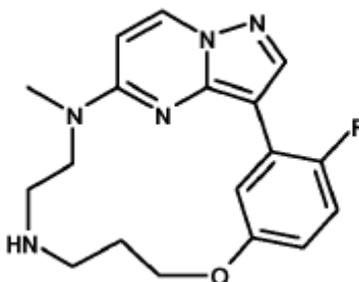
Ejemplo G25



10

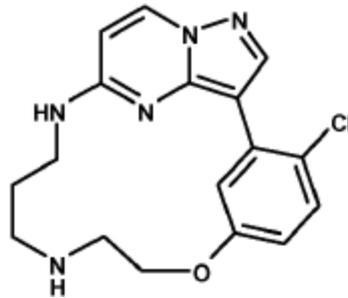
El ejemplo G25 se puede preparar siguiendo el esquema general 1 y de acuerdo con los procedimientos ilustrados anteriormente para la preparación del ejemplo G18.

Ejemplo G26



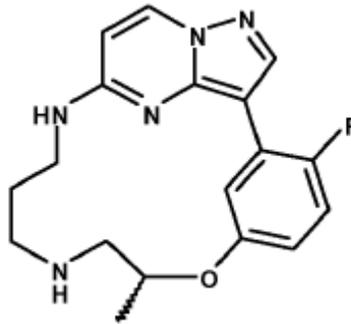
El ejemplo G26 se puede preparar siguiendo el esquema general 1 y de acuerdo con los procedimientos ilustrados anteriormente para la preparación del ejemplo G16.

Ejemplo G27



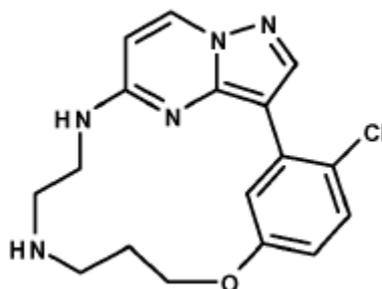
5 El ejemplo G27 se puede preparar siguiendo el esquema general 1 y de acuerdo con los procedimientos ilustrados anteriormente para la preparación del ejemplo C1.

Ejemplo G28



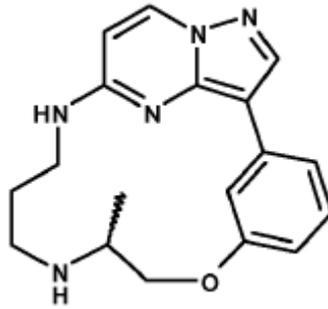
10 El ejemplo G28 se puede preparar siguiendo el esquema general 2 y de acuerdo con los procedimientos ilustrados anteriormente para la preparación del ejemplo G5.

Ejemplo G30



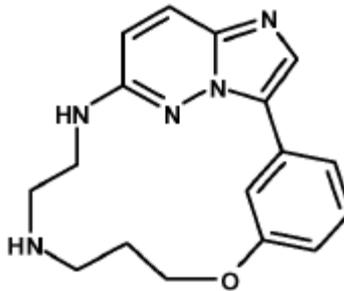
El ejemplo G30 se puede preparar siguiendo el esquema general 1 y de acuerdo con los procedimientos ilustrados anteriormente para la preparación del ejemplo C1.

15 Ejemplo G31



El ejemplo G31 se puede preparar siguiendo el esquema general 2 y de acuerdo con los procedimientos ilustrados anteriormente para la preparación del ejemplo G5.

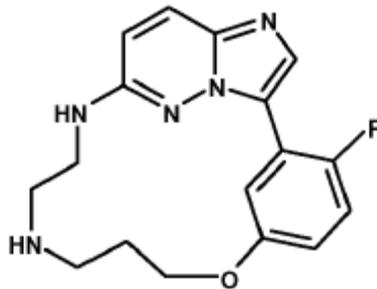
Ejemplo G32



5

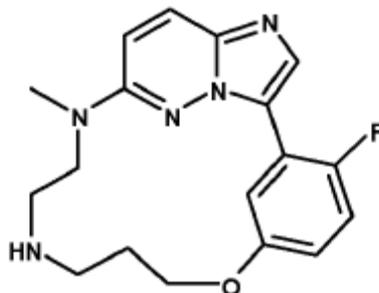
El ejemplo G32 se puede preparar siguiendo el esquema general 1 y de acuerdo con los procedimientos ilustrados anteriormente para la preparación del ejemplo C1.

Ejemplo G33



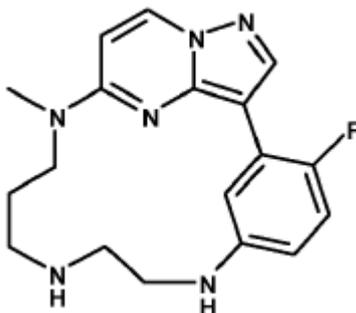
10 El ejemplo G33 se puede preparar siguiendo el esquema general 1 y de acuerdo con los procedimientos ilustrados anteriormente para la preparación del ejemplo C1.

Ejemplo G34



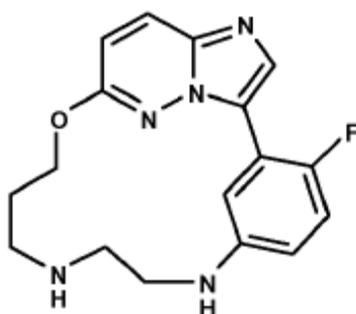
15 El ejemplo G34 se puede preparar siguiendo el esquema general 1 y de acuerdo con los procedimientos ilustrados anteriormente para la preparación del ejemplo G16.

Ejemplo G35



El ejemplo G35 se puede preparar siguiendo el esquema general 1.

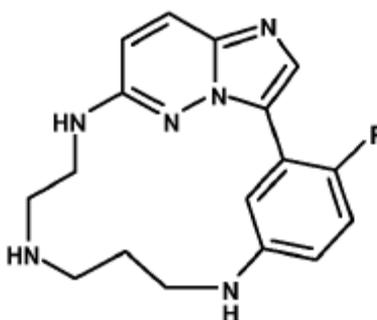
Ejemplo G36



5

El ejemplo G36 se puede preparar siguiendo el esquema general 2 y de acuerdo con los procedimientos ilustrados anteriormente para la preparación del ejemplo G3.

Ejemplo G37



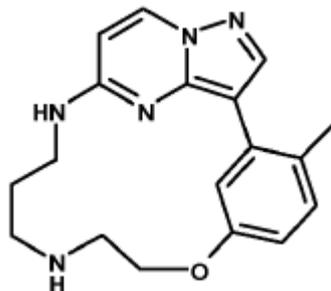
10 El ejemplo G37 se puede preparar siguiendo el esquema general 1 y de acuerdo con los procedimientos ilustrados anteriormente para la preparación del ejemplo D1.

Ejemplo G38



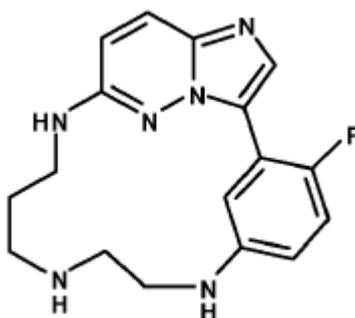
El ejemplo G41 se puede preparar siguiendo el esquema general 1.

Ejemplo G42



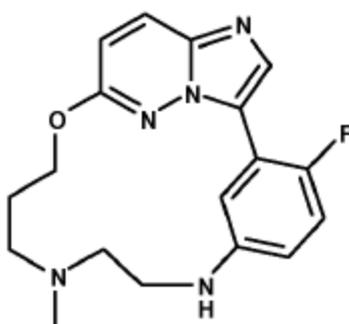
5 El ejemplo G42 se puede preparar siguiendo el esquema general 1 y de acuerdo con los procedimientos ilustrados anteriormente para la preparación del ejemplo C1.

Ejemplo G43



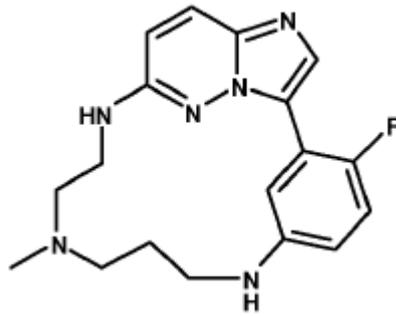
El ejemplo G43 se puede preparar siguiendo el esquema general 1 y de acuerdo con los procedimientos ilustrados anteriormente para la preparación del ejemplo D1.

10 Ejemplo G44



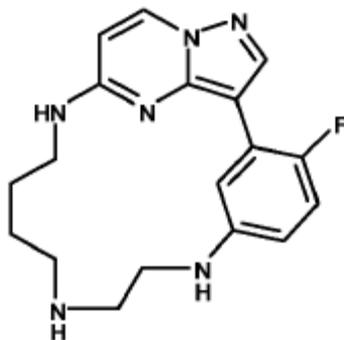
El ejemplo G44 se puede preparar siguiendo el esquema general 2.

Ejemplo G45



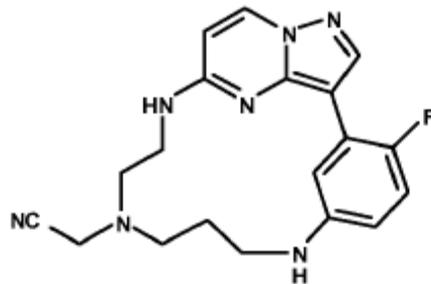
El ejemplo G45 se puede preparar siguiendo el esquema general 1.

Ejemplo G46



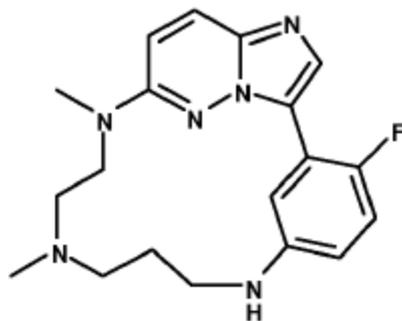
- 5 El ejemplo G46 se puede preparar siguiendo el esquema general 1 y de acuerdo con los procedimientos ilustrados anteriormente para la preparación del ejemplo D1.

Ejemplo G47



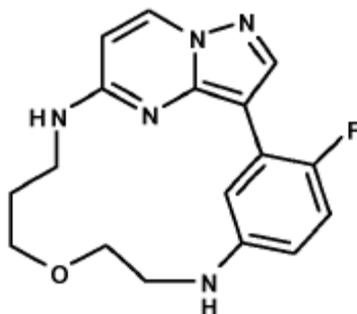
El ejemplo G47 se puede preparar siguiendo el esquema general 1.

- 10 Ejemplo G48



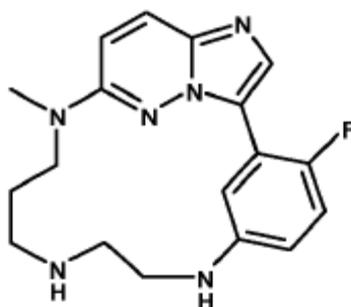
El ejemplo G48 se puede preparar siguiendo el esquema general 1.

Ejemplo G49



Ejemplo G49 se puede preparar siguiendo el esquema general 1.

Ejemplo G50



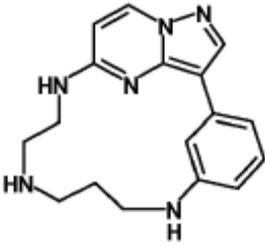
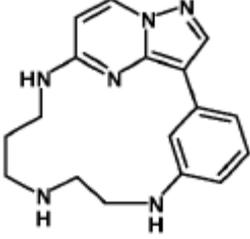
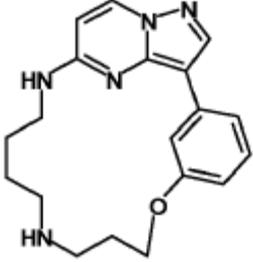
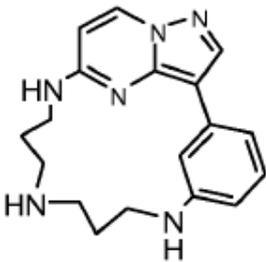
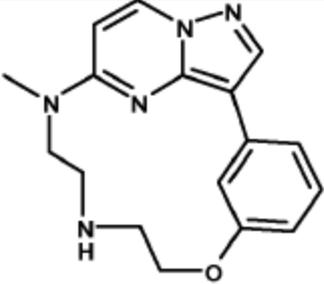
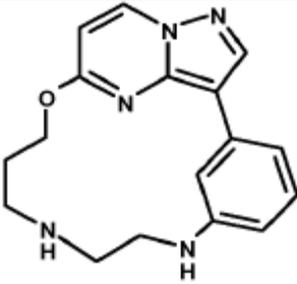
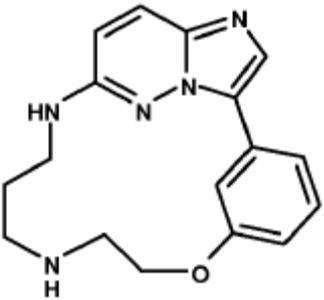
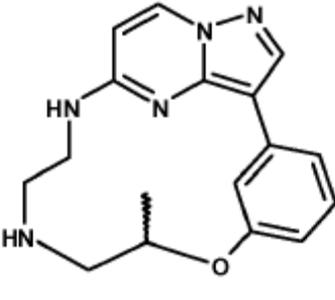
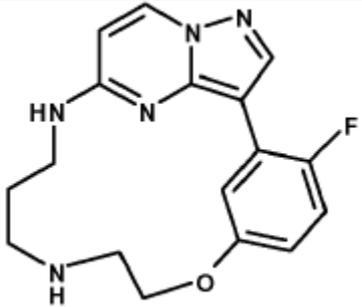
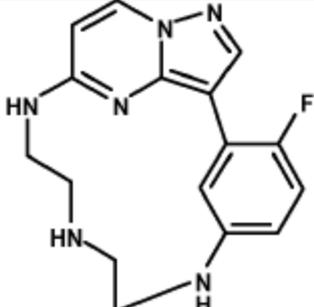
5

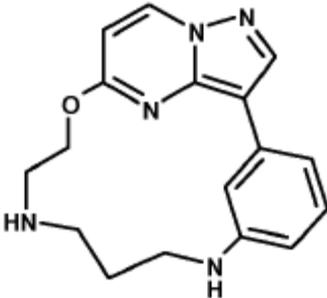
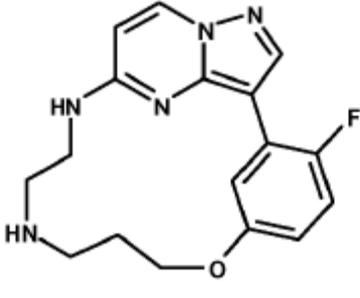
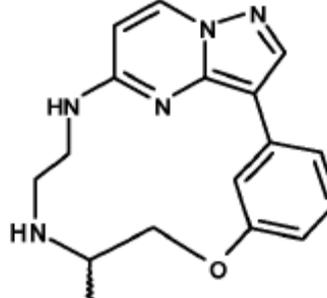
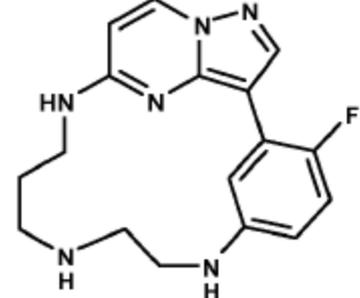
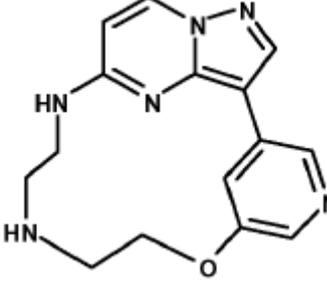
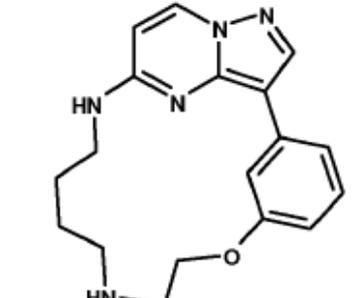
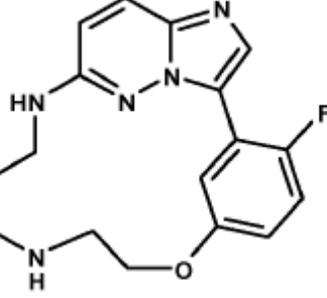
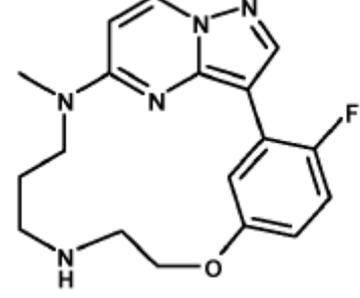
El ejemplo G50 se puede preparar siguiendo el esquema general 1.

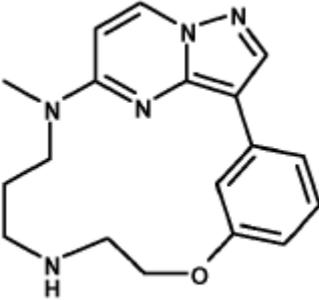
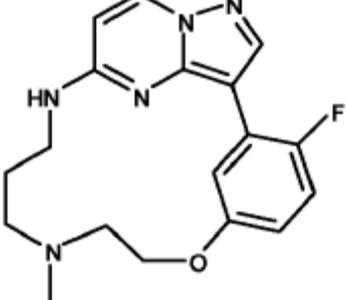
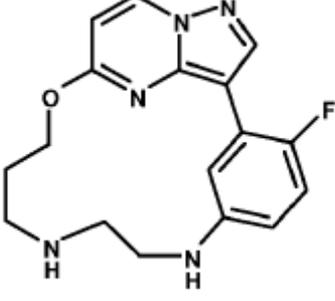
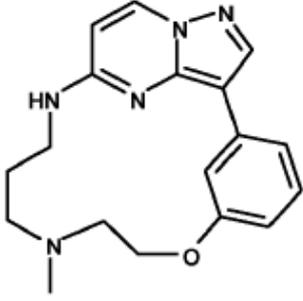
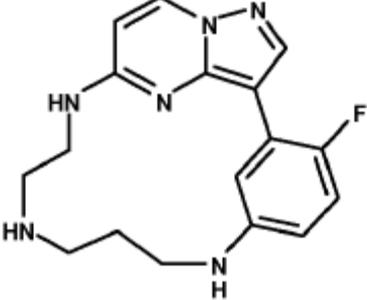
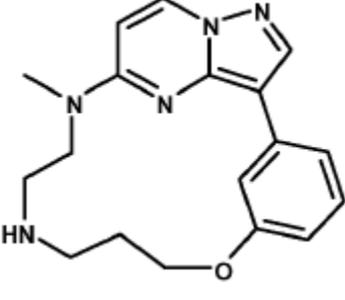
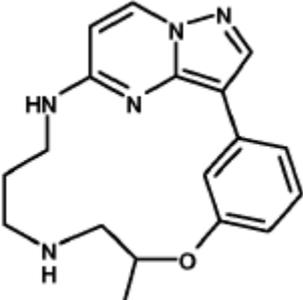
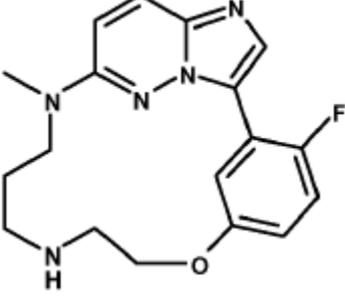
Los compuestos de la tabla 1 se prepararon de acuerdo con uno de los procedimientos descritos anteriormente.

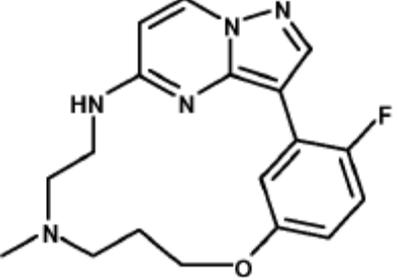
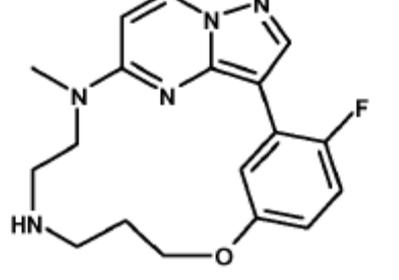
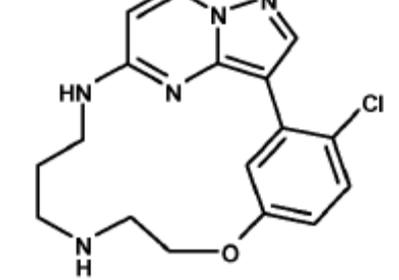
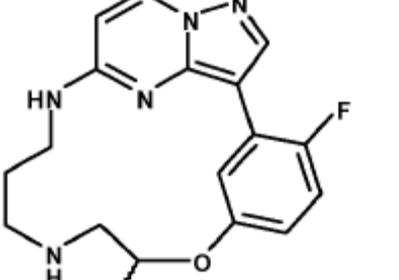
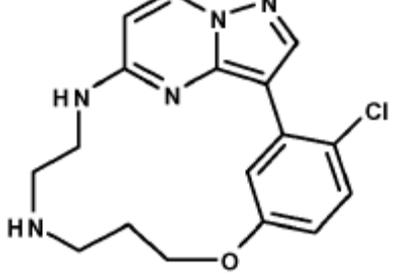
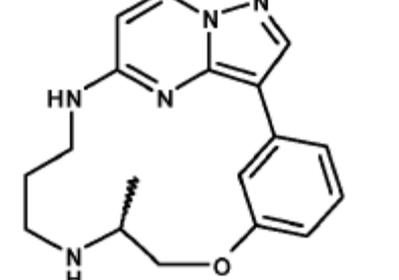
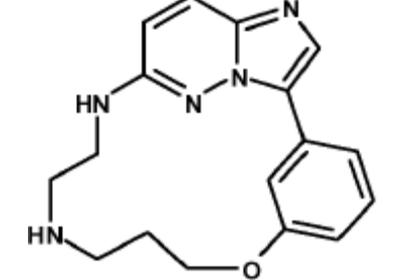
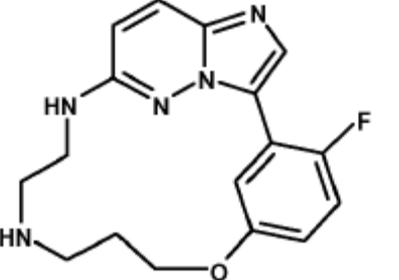
Tabla 1

<p>Compuesto A33, Ejemplo A18</p>	<p>Compuesto C1, Ejemplo C1</p>
<p>Compuesto C2, Ejemplo C2</p>	<p>Compuesto D1, Ejemplo D1</p>

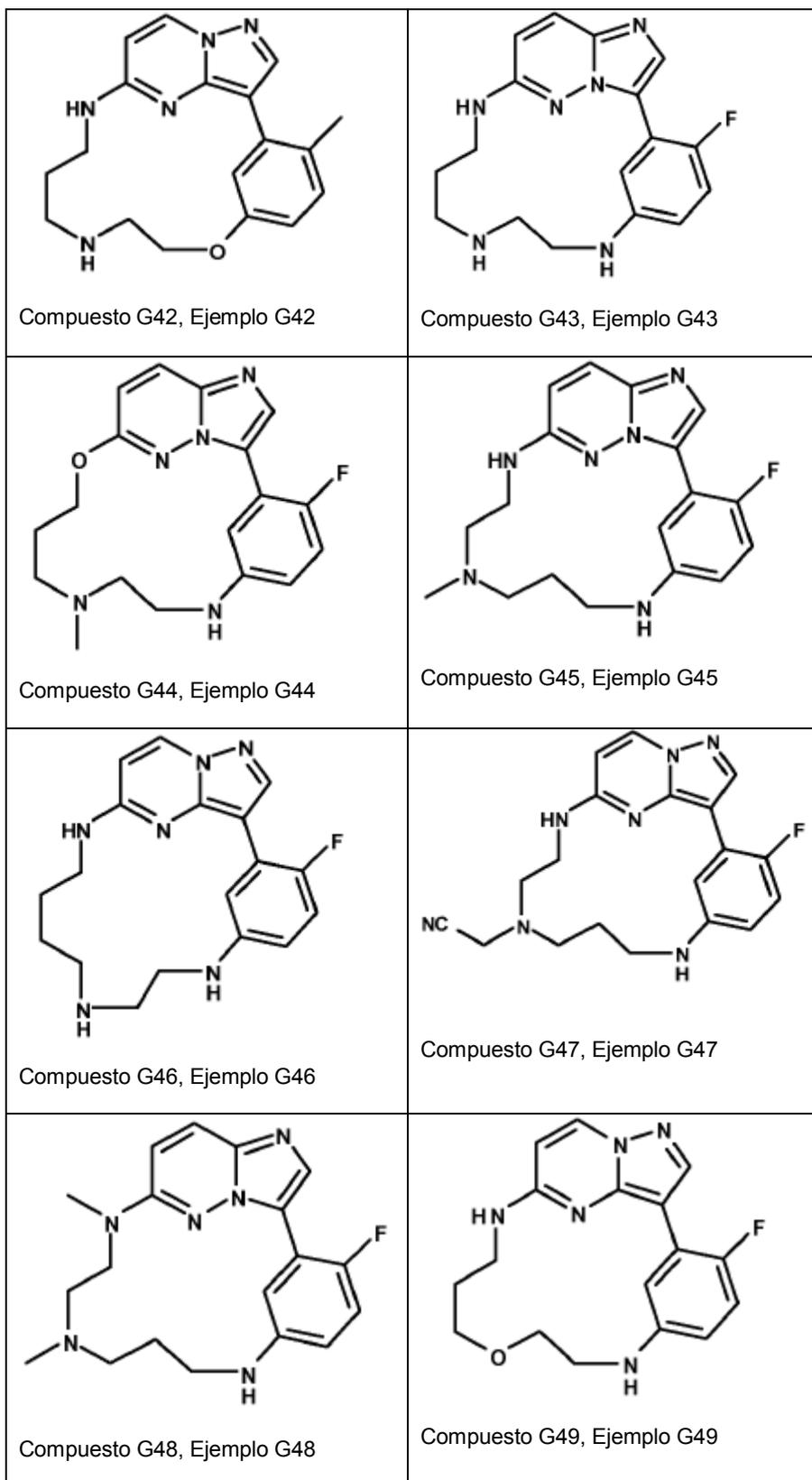
 <p>Compuesto D3, Ejemplo D3</p>	 <p>Compuesto D4, Ejemplo D4</p>
 <p>Compuesto D5, Ejemplo D5</p>	 <p>Compuesto G1, Ejemplo G1</p>
 <p>Compuesto G2, Ejemplo G2</p>	 <p>Compuesto G3, Ejemplo G3</p>
 <p>Compuesto G4, Ejemplo G4</p>	 <p>Compuesto G5, Ejemplo G5</p>
	

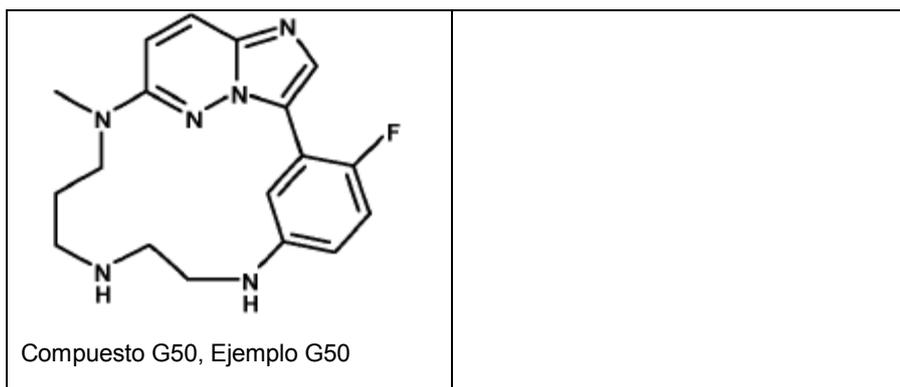
<p>Compuesto G6, Ejemplo G6</p>	<p>Compuesto G7, Ejemplo G7</p>
 <p>Compuesto G8, Ejemplo G8</p>	 <p>Compuesto G10, Ejemplo G10</p>
 <p>Compuesto G11, Ejemplo G11</p>	 <p>Compuesto G12, Ejemplo G12</p>
 <p>Compuesto G13, Ejemplo G13</p>	 <p>Compuesto G14, Ejemplo G14</p>
 <p>Compuesto G15, Ejemplo G15</p>	 <p>Compuesto G16, Ejemplo G16</p>

 <p>Chemical structure of Compuesto G17: A macrocyclic molecule featuring a fused pyrimidopyrimidine ring system. One nitrogen atom in the pyrimidine ring is substituted with a methyl group. The macrocycle is formed by a chain of atoms including two secondary amine groups (NH) and an ether oxygen atom, which is linked to a phenyl ring.</p> <p>Compuesto G17, Ejemplo G17</p>	 <p>Chemical structure of Compuesto G18: Similar to G17, but with a fluorine atom (F) substituted at the 2-position of the phenyl ring. The methyl group is on the nitrogen atom of the pyrimidine ring.</p> <p>Compuesto G18, Ejemplo G18</p>
 <p>Chemical structure of Compuesto G19: Similar to G17, but with a fluorine atom (F) substituted at the 3-position of the phenyl ring. The methyl group is on the nitrogen atom of the pyrimidine ring.</p> <p>Compuesto G19, Ejemplo G19</p>	 <p>Chemical structure of Compuesto G20: Similar to G17, but with a methyl group on the nitrogen atom of the pyrimidine ring and an ether oxygen atom in the macrocycle chain.</p> <p>Compuesto G20, Ejemplo G20</p>
 <p>Chemical structure of Compuesto G21: Similar to G17, but with a fluorine atom (F) substituted at the 4-position of the phenyl ring. The methyl group is on the nitrogen atom of the pyrimidine ring.</p> <p>Compuesto G21, Ejemplo G21</p>	 <p>Chemical structure of Compuesto G22: Similar to G17, but with a methyl group on the nitrogen atom of the pyrimidine ring and an ether oxygen atom in the macrocycle chain.</p> <p>Compuesto G22, Ejemplo G22</p>
 <p>Chemical structure of Compuesto G23: Similar to G17, but with a methyl group on the nitrogen atom of the pyrimidine ring and a methyl group on the carbon atom adjacent to the ether oxygen in the macrocycle chain.</p> <p>Compuesto G23, Ejemplo G23</p>	 <p>Chemical structure of Compuesto G24: Similar to G18, but with a methyl group on the nitrogen atom of the pyrimidine ring and an ether oxygen atom in the macrocycle chain.</p> <p>Compuesto G24, Ejemplo G24</p>

 <p>Chemical structure of Compuesto G25, Ejemplo G25. It features a fused pyrimidopyrimidine ring system. One nitrogen atom in the six-membered ring is substituted with a 2-(dimethylamino)ethyl group. The other nitrogen atom in the six-membered ring is substituted with a 2-(4-(2-(dimethylamino)ethoxy)phenyl)ethylamino group. The five-membered ring is fused to a benzene ring, which has a fluorine atom at the 2-position.</p>	 <p>Chemical structure of Compuesto G26, Ejemplo G26. It features a fused pyrimidopyrimidine ring system. One nitrogen atom in the six-membered ring is substituted with a methyl group. The other nitrogen atom in the six-membered ring is substituted with a 2-(4-(2-(dimethylamino)ethoxy)phenyl)ethylamino group. The five-membered ring is fused to a benzene ring, which has a fluorine atom at the 2-position.</p>
 <p>Chemical structure of Compuesto G27, Ejemplo G27. It features a fused pyrimidopyrimidine ring system. One nitrogen atom in the six-membered ring is substituted with a 2-(4-(2-(dimethylamino)ethoxy)phenyl)ethylamino group. The other nitrogen atom in the six-membered ring is substituted with a 2-(4-chlorophenyl)ethylamino group. The five-membered ring is fused to a benzene ring, which has a chlorine atom at the 2-position.</p>	 <p>Chemical structure of Compuesto G28, Ejemplo G28. It features a fused pyrimidopyrimidine ring system. One nitrogen atom in the six-membered ring is substituted with a 2-(4-(2-(dimethylamino)ethoxy)phenyl)ethylamino group. The other nitrogen atom in the six-membered ring is substituted with a 2-(4-(2-(dimethylamino)ethoxy)phenyl)ethylamino group. The five-membered ring is fused to a benzene ring, which has a fluorine atom at the 2-position.</p>
 <p>Chemical structure of Compuesto G30, Ejemplo G30. It features a fused pyrimidopyrimidine ring system. One nitrogen atom in the six-membered ring is substituted with a 2-(4-(2-(dimethylamino)ethoxy)phenyl)ethylamino group. The other nitrogen atom in the six-membered ring is substituted with a 2-(4-(2-(dimethylamino)ethoxy)phenyl)ethylamino group. The five-membered ring is fused to a benzene ring, which has a chlorine atom at the 2-position.</p>	 <p>Chemical structure of Compuesto G31, Ejemplo G31. It features a fused pyrimidopyrimidine ring system. One nitrogen atom in the six-membered ring is substituted with a 2-(4-(2-(dimethylamino)ethoxy)phenyl)ethylamino group. The other nitrogen atom in the six-membered ring is substituted with a 2-(4-(2-(dimethylamino)ethoxy)phenyl)ethylamino group. The five-membered ring is fused to a benzene ring.</p>
 <p>Chemical structure of Compuesto G32, Ejemplo G32. It features a fused pyrimidopyrimidine ring system. One nitrogen atom in the six-membered ring is substituted with a 2-(4-(2-(dimethylamino)ethoxy)phenyl)ethylamino group. The other nitrogen atom in the six-membered ring is substituted with a 2-(4-(2-(dimethylamino)ethoxy)phenyl)ethylamino group. The five-membered ring is fused to a benzene ring.</p>	 <p>Chemical structure of Compuesto G33, Ejemplo G33. It features a fused pyrimidopyrimidine ring system. One nitrogen atom in the six-membered ring is substituted with a 2-(4-(2-(dimethylamino)ethoxy)phenyl)ethylamino group. The other nitrogen atom in the six-membered ring is substituted with a 2-(4-(2-(dimethylamino)ethoxy)phenyl)ethylamino group. The five-membered ring is fused to a benzene ring, which has a fluorine atom at the 2-position.</p>







Identificación del compuesto

Puntos de fusión

Para la determinación del punto de fusión de los compuestos de la presente invención, se usó el siguiente método.

5 Método del punto de fusión

Para un número 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 varía de 50°C a 300°C, usando un gradiente de 10°C/minuto. El valor del punto de fusión se leyó desde una pantalla digital y no se corrigió.

Tabla 2: Puntos de fusión

NÚMERO DE COMPUESTO	PUNTO DE FUSIÓN (°C)
A33	> 300
C1	> 300
C2	> 300
D1	> 300
D3	> 300
D4	296,8
D5	146,9
G1	280,0
G2	> 300
G3	280
G4	> 300
G5	215
G6	197,6
G7	> 300
G8	276,7
G10	> 300

ES 2 635 021 T3

G11	245,9
G12	> 300
G13	283,3
G14	> 300
G15	ND*
G16	> 300
G17	297,5
G18	> 300
G19	279,1
G20	ND*
G21	> 300
G22	286,4
G23	> 300
G24	> 300
G25	168,8
G26	> 300
G27	> 300
G28	> 300
G30	> 300
G31	ND*
G32	> 300
G33	> 300
G34	> 300
G35	284,8
G36	> 300
G37	> 300
G38	286,8
G39	> 300
G40	> 300
G41	263,8
G42	296,8
G43	> 300

G44	242,3
G45	289,1
G46	270,4
G47	262,6
G48	289,4
G49	ND*
G50	ND*
* No determinado	

## LCMS

Para la caracterización por LCMS de los compuestos de la presente invención, se usó el siguiente método.

## Procedimiento general de LCMS

- 5 Todos los análisis se realizaron utilizando un cuadrupolo LC/MSD de la serie Agilent 6110 acoplado a un sistema de cromatografía líquida (LC) de la serie Agilent 1290 que consistía en una bomba binaria con desgasificador, muestreador automático, compartimiento de columna termostatazado y detector de matriz de diodos. El espectrómetro de masas (MS) se hizo funcionar con una fuente de ionización por electroaspersión a presión atmosférica (API-ES) en modo de iones positivos. El voltaje capilar se ajustó a 3000 V, el voltaje del fragmento a 70 V y la temperatura cuadrupolar se mantuvo a 100°C. El flujo de gas de secado y los valores de temperatura fueron de 12.0 L/min y 350°C respectivamente. Se utilizó nitrógeno como gas nebulizador, a una presión de 35 psig. La adquisición de datos se realizó con el software Agilent Chemstation.

## Método LCMS 1

- 15 Además del procedimiento general LCMS1: Los análisis se llevaron a cabo en una columna Phenomenex Kinetex C18 (50 mm de largo x 2.1 mm i.d. y partículas de 1.7  $\mu\text{m}$ ) a 60°C, con una velocidad de flujo de 1.5 mL/min. Se realizó una elución de gradiente desde 90% (agua + ácido fórmico al 0.1%)/10% de acetonitrilo a 10% (agua + ácido fórmico al 0.1%)/90% de acetonitrilo en 1.50 minutos, después se mantuvo la composición de fase móvil final durante un tiempo adicional de 0.40 min. El volumen de inyección estándar fue de 2  $\mu\text{L}$ . Los rangos de adquisición se fijaron en 254 nm para el detector UV-PDA y 80-800 m/z para el detector MS.

## 20 Método LCMS 2

- 25 Además del procedimiento general LCMS1: Los análisis se llevaron a cabo en una columna YMC pack ODS-AQ C18 (50 mm de largo x 4.6 mm de i.d. y partículas de 3  $\mu\text{m}$ ) a 35°C, con una velocidad de flujo de 2.6 mL/min. Se llevó a cabo una elución de gradiente desde 95% (agua + ácido fórmico al 0.1%)/5% de acetonitrilo hasta 5% (agua + 0.1% de ácido fórmico)/95% de acetonitrilo en 4.80 minutos, después se mantuvo la composición de fase móvil final durante un tiempo adicional de 1.00 min. El volumen de inyección estándar fue de 2  $\mu\text{L}$ . Los rangos de adquisición se establecieron en 190-400 nm para el detector UV-PDA y 100-1400 m/z para el detector MS.

Tabla 3: Datos LCMS

NÚMERO DE COMPUESTO	PICO MASAS (MH) <sup>+</sup>	TIEMPO DE RETENCIÓN (min)	MÉTODO LCMS
A33	310,2	1,753	2
C1	314,1	1,971	2
C2	314,2	1,906	2
D1	295,2	1,000	2
D3	309,2	1,600	2

ES 2 635 021 T3

D4	309,2	1,782	2
D5	338,2	2,030	2
G1	323,2	0,416	2
G2	310,2	1,971	2
G3	310,2	1,940	2
G4	310,2	1,154	2
G5	310,2	1,990	2
G6	327,2	2,023	2
G7	313,2	1,927	2
G8	310,2	1,708	2
G10	328,2	2,122	2
G11	310,2	2,045	2
G12	326,2	1,360	2
G13	311,2	1,690	2
G14	324,2	1,790	2
G15	328,1	1,180	2
G16	342,2	1,907	2
G17	324,2	1,113	2
G18	342,2	1,853	2
G19	328,2	1,860	2
G20	324,2	1,787	2
G21	327,2	1,587	2
G22	324,1	1,859	2
G23	324,2	1,827	2
G24	342,2	1,240	2
G25	342,2	1,980	2
G26	342,2	1,973	2
G27	344,1	1,907	2
G28	342,2	1,940	2
G30	344	2,020	2
G31	324,1	1,887	2

ES 2 635 021 T3

G32	310,2	1,167	2
G33	328,2	1,273	2
G34	342,2	1,313	2
G35	341,2	1,913	2
G36	328,2	1,100	2
G37	327	1,100	2
G38	327	1,853	2
G39	341,2	1,700	2
G40	342,1	1,917	2
G41	341,1	0,359	2
G42	324,1	1,855	2
G43	327,2	2,768	2
G44	342,2	1,360	2
G45	341,2	1,120	2
G46	341,2	1,773	2
G47	366,2	2,330	2
G48	355,3	1,151	2
G49	328,1	2,004	2
G50	341,1	1,180	2

Ensayo de actividad de la quinasa

La inhibición de la LRRK2 quinasa se evaluó usando la proteína recombinante LRRK2 en un ensayo de quinasa basado en péptidos *in vitro*.

5 Protocolo

Se usa un ensayo radiométrico de proteína quinasa (<sup>33</sup>PanQinase® Activity Assay) para medir la actividad quinasa. Todos los ensayos se realizan en FlashPlates™ de 96 pozos de Perkin Elmer en un volumen de reacción de 50 µl. El cóctel de reacción se transfirió con pipeta en 4 etapas en el siguiente orden:

10 µl de solución de ATP no radiactiva (en H<sub>2</sub>O)

10 25 µl de solución reguladora de ensayo/mezcla [<sup>33</sup>P]-ATP

5 µl de muestra de ensayo en DMSO al 10%

10 µl de mezcla de enzima/sustrato

15 El ensayo para LRRK2 contiene HEPES-NaOH 70 mM pH 7.5, MgCl<sub>2</sub> 3 mM, MnCl<sub>2</sub> 3 mM, ortovanadato de Na 3 µM, DTT 1.2 mM, PEG20000 50 µg/ml, ATP (0.3 µM), [<sup>33</sup>P]-ATP (aproximadamente 4 x 10<sup>5</sup> cpm por pozo), proteína LRRK2 quinasa (7,3 nM) y sustrato (GSK3 (14-27), 1,0 µg/50 µl). La quinasa se obtiene de Invitrogen Corporation.

Los cócteles de reacción se incubaron a 30°C, durante 60 minutos. La reacción se detuvo con 50 µl de H<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> al 2% (v/v), se aspiraron las placas y se lavaron dos veces con 200 µl de NaCl al 0.9% (p/v). Se determinó la incorporación de <sup>33</sup>Pi (conteo de "cpm") con un contador de centelleo de microplacas.

#### Compuestos

- 5 Los compuestos se disuelven a 10 mM en DMSO. Cuando sea necesario, las soluciones son sonicadas en un baño sonicador.

La tabla 2 proporciona los valores de pIC<sub>50</sub> de los compuestos de acuerdo con la invención, obtenidos usando el ensayo de quinasa mencionado anteriormente.

Tabla 2

Compuesto N°	IC <sub>50</sub> para LRRK2
A33	+++
C1	+++
C2	+++
D1	+++
D3	+++
D4	+++
D5	+++
G1	+++
G2	+++
G3	+++
G4	+++
G5	+++
G6	+++
G7	+++
G8	+++
G10	+++
G11	+++
G12	+++
G13	+++
G14	+++
G15	+++
G16	+++
G17	+++

ES 2 635 021 T3

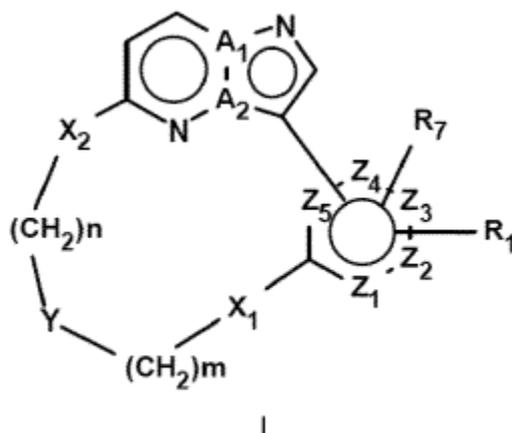
G18	+++
G19	+++
G20	+++
G21	+++
G22	+++
G23	+++
G24	+++
G25	++
G26	+++
G27	+++
G28	+++
G30	++
G31	+++
G32	+++
G33	+++
G34	+++
G35	+++
G36	+++
G37	+++
G38	+++
G39	+++
G40	+++
G41	+++
G42	++
G43	+++
G44	+++
G45	+++
G46	+++
G47	+++
G48	++

## ES 2 635 021 T3

G49	+++
G50	+++
+ Indica una $IC_{50} > 1 \mu M$ , ++ indica una $IC_{50}$ entre 100 nM y $1 \mu M$ , y +++ indica una $IC_{50} < 100 nM$	

## 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

$A_1$  y  $A_2$  se seleccionan entre C y N; en la que cuando  $A_1$  es C, entonces  $A_2$  es N; y en la que cuando  $A_2$  es C, entonces  $A_1$  es N;

$R_1$  y  $R_7$  cada uno se selecciona independientemente entre -H, -halo, -OH, -alquilo  $C_{1-6}$ , -O-alquilo  $C_{1-6}$ , -S-alquilo  $C_{1-6}$ , - $NR_9R_{10}$ , -(C=O)- $R_4$ , - $SO_2-R_4$ , -CN, - $NR_9-SO_2-R_4$ , -cicloalquilo  $C_{3-6}$ , y -Het<sub>6</sub>; en la que cada uno de dicho -alquilo  $C_{1-6}$  es opcional e independientemente sustituido con desde 1 a 3 sustituyentes seleccionados entre -halo, -OH, - $NR_{11}R_{12}$ , -O-alquilo  $C_{1-6}$ , y -S-alquilo  $C_{1-6}$ ;

$R_2$  se selecciona entre -H, -halo, -OH, -alquilo  $C_{1-6}$ , -O-alquilo  $C_{1-6}$ , -S-alquilo  $C_{1-6}$ , -(C=O)-alquilo  $C_{1-6}$ , -(C=O)-O-alquilo  $C_{1-6}$ , -(C=O)- $NR_{27}R_{28}$ , -Het<sub>3</sub>, -(C=O)-Het<sub>3</sub>, - $SO_2$ -alquilo  $C_{1-6}$ , y -cicloalquilo  $C_{3-6}$ ; en la que cada uno de dicho -alquilo  $C_{1-6}$  es opcional e independientemente sustituido con desde 1 a 3 sustituyentes seleccionados entre -halo, -OH, -O-alquilo  $C_{1-6}$ , -S-alquilo  $C_{1-6}$ , -Het<sub>3</sub>, - $Ar_2$ , y - $NR_{13}R_{14}$ ;

$R_3$  se selecciona entre -H, -halo, -OH, -alquilo  $C_{1-6}$ , -O-alquilo  $C_{1-6}$ , -S-alquilo  $C_{1-6}$ , -(C=O)-alquilo  $C_{1-6}$ , -(C=O)-O-alquilo  $C_{1-6}$ , -Het<sub>2</sub>, -cicloalquilo  $C_{3-6}$ , -(C=O)-Het<sub>2</sub>, -(C=O)- $NR_{29}R_{30}$ , y - $SO_2$ -alquilo  $C_{1-6}$ ; en la que cada uno de dicho -alquilo  $C_{1-6}$  es opcional e independientemente sustituido con desde 1 a 3 sustituyentes seleccionados entre -halo, -OH, -O-alquilo  $C_{1-6}$ , -S-alquilo  $C_{1-6}$ , - $NR_{15}R_{16}$ , -Het<sub>2</sub>, y - $Ar_3$ ;

$R_4$  se selecciona independientemente entre -halo, -OH, -alquilo  $C_{1-6}$ , -O-alquilo  $C_{1-6}$ , -S-alquilo  $C_{1-6}$ , - $NR_{17}R_{18}$ , y -Het<sub>4</sub>;

$R_5$  se selecciona entre -H, -alquilo  $C_{1-6}$ , -cicloalquilo  $C_{3-6}$ ; en la que cada uno de dicho alquilo  $C_{1-6}$  o -cicloalquilo  $C_{3-6}$  es opcional e independientemente sustituido con desde 1 a 3 sustituyentes seleccionados entre -halo, -OH, -O-alquilo  $C_{1-6}$ , -S-alquilo  $C_{1-6}$ , -Het<sub>5</sub>, -CN y - $NR_{31}R_{32}$ ;

$R_6$  se selecciona entre -H, -OH, -halo, -alquilo  $C_{1-6}$ , -O-alquilo  $C_{1-6}$ , -S-alquilo  $C_{1-6}$ , - $NR_{33}R_{34}$ , y -Het<sub>6</sub>;

$R_9$ ,  $R_{10}$ ,  $R_{11}$ ,  $R_{12}$ ,  $R_{13}$ ,  $R_{14}$ ,  $R_{15}$ ,  $R_{16}$ ,  $R_{17}$ ,  $R_{18}$ ,  $R_{19}$ ,  $R_{20}$ ,  $R_{21}$ ,  $R_{22}$ ,  $R_{23}$ ,  $R_{24}$ ,  $R_{25}$ ,  $R_{26}$ ,  $R_{27}$ ,  $R_{28}$ ,  $R_{29}$ ,  $R_{30}$ ,  $R_{31}$ ,  $R_{32}$ ,  $R_{33}$ ,  $R_{34}$ ,  $R_{37}$  y  $R_{38}$  cada uno se selecciona independientemente entre -H, =O, -alquilo  $C_{1-6}$ , y -Het<sub>1</sub>; en la que cada uno de dicho -alquilo  $C_{1-6}$  es opcional e independientemente sustituido con desde 1 a 3 sustituyentes seleccionados entre -halo, -OH, -O-alquilo  $C_{1-6}$ , -S-alquilo  $C_{1-6}$ , - $NR_{35}R_{36}$ , -Het<sub>7</sub>, y - $Ar_4$ ;

$R_{35}$  y  $R_{36}$  cada uno se selecciona independientemente entre -H, =O, y -alquilo  $C_{1-6}$ ; en la que cada uno de dicho -alquilo  $C_{1-6}$  es opcional e independientemente sustituido con desde 1 a 3 sustituyentes seleccionados entre -halo, -OH, -O-alquilo  $C_{1-6}$ , y -S-alquilo  $C_{1-6}$ ;

$X_1$  se selecciona entre -alquilo  $C_{1-6}$ , -O-alquilo  $C_{1-6}$ , -S-alquilo  $C_{1-6}$ , -(C=O)-, - $NR_3$ -(C=O)-, -alquilo  $C_{1-6}$ - $NR_3$ -, - $NR_3$ -, -(C=O)-, - $NR_3$ -(C=O)- $NR_{37}$ -, - $NR_3$ -alquilo  $C_{1-6}$ -, - $NR_3$ - $SO_2$ -, - $NR_3$ -(C=O)-alquilo  $C_{1-6}$ -, -(C=O)- $NR_3$ -alquilo  $C_{1-6}$ -, -O-alquilo  $C_{1-6}$ -O-alquilo  $C_{1-6}$ - y -alquilo  $C_{1-6}$ - $NR_3$ -alquilo  $C_{1-6}$ -; en la que cada uno de dicho -alquilo  $C_{1-6}$  es opcional e independientemente sustituido con desde 1 a 3 sustituyentes seleccionados entre -halo, -OH, -alquilo  $C_{1-6}$ , -O-alquilo  $C_{1-6}$ , -S-alquilo  $C_{1-6}$ , -fenilo, y - $NR_{23}R_{24}$

5  $X_2$  se selecciona entre -alquilo  $C_{1-6}$ -, -O-alquilo  $C_{1-6}$ -, -S-alquilo  $C_{1-6}$ -, -(C=O)-, -NR<sub>2</sub>-(C=O)-, -alquilo  $C_{1-6}$ -NR<sub>2</sub>-, -NR<sub>2</sub>-, -(C=O)-, -NR<sub>2</sub>-(C=O)-NR<sub>38</sub>-, -NR<sub>2</sub>-alquilo  $C_{1-6}$ -, -NR<sub>2</sub>-SO<sub>2</sub>-, -NR<sub>2</sub>-(C=O)-alquilo  $C_{1-6}$ -, -(C=O)-NR<sub>2</sub>-alquilo  $C_{1-6}$ -, -O-alquilo  $C_{1-6}$ -O-alquilo  $C_{1-6}$ - y -alquilo  $C_{1-6}$ -NR<sub>2</sub>-alquilo  $C_{1-6}$ -; en la que cada uno de dicho -alquilo  $C_{1-6}$  es opcional e independientemente sustituido con desde 1 a 3 sustituyentes seleccionados entre -halo, -OH, -alquilo  $C_{1-6}$ -, -O-alquilo  $C_{1-6}$ -, -S-alquilo  $C_{1-6}$ -, -fenilo y -NR<sub>25</sub>R<sub>26</sub>;

Y se selecciona entre un enlace directo, -CHR<sub>6</sub>-, -O-, -S-, y -NR<sub>5</sub>-;

10 Ar<sub>2</sub>, Ar<sub>3</sub>, y Ar<sub>4</sub> son cada uno independientemente un heterociclo aromático de 5- o 6-miembros que comprende opcionalmente 1 o 2 heteroátomos seleccionados entre O, N y S; en la que cada uno de dicho Ar<sub>2</sub>, Ar<sub>3</sub>, y Ar<sub>4</sub> opcionalmente se sustituye independientemente con desde 1 a 3 sustituyentes seleccionados entre -NR<sub>19</sub>R<sub>20</sub>-, -alquilo  $C_{1-6}$ -, -O-alquilo  $C_{1-6}$ -, y -S-alquilo  $C_{1-6}$ ;

15 Het<sub>1</sub>, Het<sub>2</sub>, Het<sub>3</sub>, Het<sub>4</sub>, Het<sub>5</sub>, Het<sub>6</sub>, Het<sub>7</sub> y Het<sub>8</sub> son cada uno independientemente un heterociclo monocíclico de 5- o 6-miembros que tiene desde 1 a 3 heteroátomos seleccionados entre O, N y S, en la que cada uno de dicho Het<sub>1</sub>, Het<sub>2</sub>, Het<sub>3</sub>, Het<sub>4</sub>, Het<sub>5</sub>, Het<sub>6</sub>, Het<sub>7</sub> y Het<sub>8</sub> opcionalmente se sustituye con desde 1 a 3 sustituyentes seleccionados entre -alquilo  $C_{1-6}$ -, -O-alquilo  $C_{1-6}$ -, -S-alquilo  $C_{1-6}$ -, y -NR<sub>21</sub>R<sub>22</sub>; en la que cada uno de dicho -alquilo  $C_{1-6}$  opcionalmente se sustituye independientemente con desde 1 a 3 -halo;

Z<sub>1</sub>, Z<sub>2</sub>, Z<sub>3</sub>, Z<sub>4</sub> y Z<sub>5</sub> cada uno se selecciona independientemente entre C y N;

m y n son cada uno independientemente 0, 1, 2, 3, o 4.

para uso en la prevención y/o tratamiento de una enfermedad asociada con LRRK2-quinasa.

20 2. Un compuesto de fórmula I o un estereoisómero, tautómero, racémico, sal, hidrato, forma N-óxido, o solvato del mismo, según la reivindicación 1, en la que

A<sub>1</sub> es C y A<sub>2</sub> es N

25 R<sub>1</sub> y R<sub>7</sub> cada uno se selecciona independientemente entre -H, -halo, -OH, -alquilo  $C_{1-6}$ -, -O-alquilo  $C_{1-6}$ -, -S-alquilo  $C_{1-6}$ -, -NR<sub>9</sub>R<sub>10</sub>-, -(C=O)-R<sub>4</sub>-, -SO<sub>2</sub>-R<sub>4</sub>-, -CN, -NR<sub>9</sub>-SO<sub>2</sub>-R<sub>4</sub>-, -cicloalquilo  $C_{3-6}$ -, y -Het<sub>6</sub>; en la que cada uno de dicho -alquilo  $C_{1-6}$  es opcional e independientemente sustituido con desde 1 a 3 sustituyentes seleccionados entre -halo, -OH, -NR<sub>11</sub>R<sub>12</sub>-, -O-alquilo  $C_{1-6}$ -, y -S-alquilo  $C_{1-6}$ ;

R<sub>2</sub> se selecciona entre -H, -halo, -OH, -alquilo  $C_{1-6}$ -, -O-alquilo  $C_{1-6}$ -, -S-alquilo  $C_{1-6}$ -, -(C=O)-alquilo  $C_{1-6}$ -, -(C=O)-O-alquilo  $C_{1-6}$ -, -(C=O)-NR<sub>27</sub>R<sub>28</sub>-, -Het<sub>3</sub>-, -(C=O)-Het<sub>3</sub>-, -SO<sub>2</sub>-alquilo  $C_{1-6}$ -, y -cicloalquilo  $C_{3-6}$ ; en la que cada uno de dicho -alquilo  $C_{1-6}$  es opcional e independientemente sustituido con desde 1 a 3 sustituyentes seleccionados entre -halo, -OH, -O-alquilo  $C_{1-6}$ -, -S-alquilo  $C_{1-6}$ -, -Het<sub>3</sub>-, -Ar<sub>2</sub>-, y -NR<sub>13</sub>R<sub>14</sub>;

30 R<sub>3</sub> se selecciona entre -H, -halo, -OH, -alquilo  $C_{1-6}$ -, -O-alquilo  $C_{1-6}$ -, -S-alquilo  $C_{1-6}$ -, -(C=O)-alquilo  $C_{1-6}$ -, -(C=O)-O-alquilo  $C_{1-6}$ -, -Het<sub>2</sub>-, -cicloalquilo  $C_{3-6}$ -, -(C=O)-Het<sub>2</sub>-, -(C=O)-NR<sub>29</sub>R<sub>30</sub>-, y -SO<sub>2</sub>-alquilo  $C_{1-6}$ ; en la que cada uno de dicho -alquilo  $C_{1-6}$  es opcional e independientemente sustituido con desde 1 a 3 sustituyentes seleccionados entre -halo, -OH, -O-alquilo  $C_{1-6}$ -, -S-alquilo  $C_{1-6}$ -, -NR<sub>15</sub>R<sub>16</sub>-, -Het<sub>2</sub>-, y -Ar<sub>3</sub>;

R<sub>4</sub> se selecciona independientemente entre -halo, -OH, -alquilo  $C_{1-6}$ -, -O-alquilo  $C_{1-6}$ -, -S-alquilo  $C_{1-6}$ -, -NR<sub>17</sub>R<sub>18</sub>-, y -Het<sub>4</sub>;

35 R<sub>5</sub> se selecciona entre -H, -alquilo  $C_{1-6}$ -, -cicloalquilo  $C_{3-6}$ ; en la que cada uno de dicho alquilo  $C_{1-6}$  o -cicloalquilo  $C_{3-6}$  es opcional e independientemente sustituido con desde 1 a 3 sustituyentes seleccionados entre -halo, -OH, -O-alquilo  $C_{1-6}$ -, -S-alquilo  $C_{1-6}$ -, -Het<sub>5</sub>-, -CN y -NR<sub>31</sub>R<sub>32</sub>;

R<sub>6</sub> se selecciona entre -H, -OH, -halo, -alquilo  $C_{1-6}$ -, -O-alquilo  $C_{1-6}$ -, -S-alquilo  $C_{1-6}$ -, -NR<sub>33</sub>R<sub>34</sub>-, y -Het<sub>8</sub>;

40 R<sub>9</sub>, R<sub>10</sub>, R<sub>11</sub>, R<sub>12</sub>, R<sub>13</sub>, R<sub>14</sub>, R<sub>15</sub>, R<sub>16</sub>, R<sub>17</sub>, R<sub>18</sub>, R<sub>19</sub>, R<sub>20</sub>, R<sub>21</sub>, R<sub>22</sub>, R<sub>23</sub>, R<sub>24</sub>, R<sub>25</sub>, R<sub>26</sub>, R<sub>27</sub>, R<sub>28</sub>, R<sub>29</sub>, R<sub>30</sub>, R<sub>31</sub>, R<sub>32</sub>, R<sub>33</sub>, R<sub>34</sub>, R<sub>37</sub> y R<sub>38</sub> cada uno se selecciona independientemente entre -H, =O, -alquilo  $C_{1-6}$ -, y -Het<sub>1</sub>; en la que cada uno de dicho -alquilo  $C_{1-6}$  es opcional e independientemente sustituido con desde 1 a 3 sustituyentes seleccionados entre -halo, -OH, -O-alquilo  $C_{1-6}$ -, -S-alquilo  $C_{1-6}$ -, -NR<sub>35</sub>R<sub>36</sub>-, -Het<sub>7</sub>-, y -Ar<sub>4</sub>;

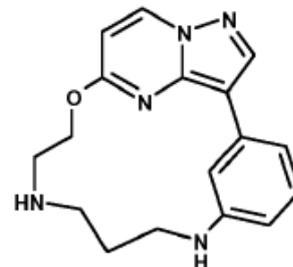
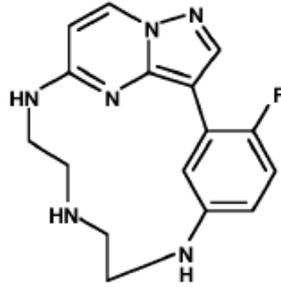
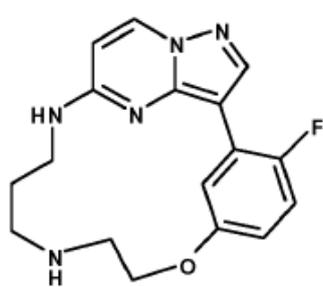
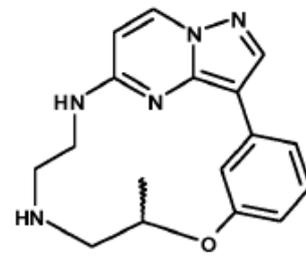
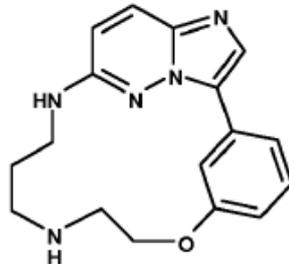
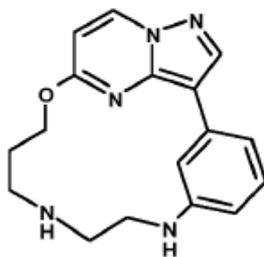
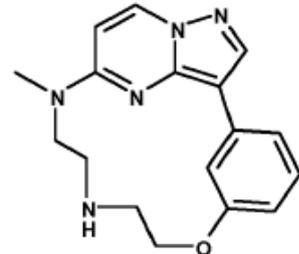
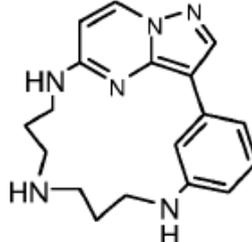
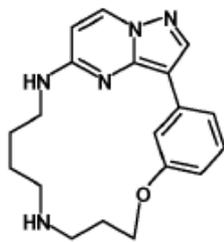
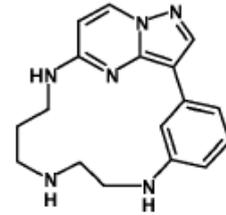
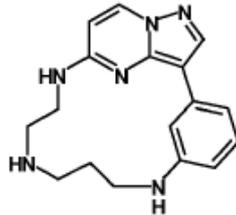
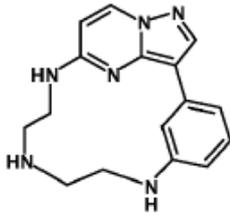
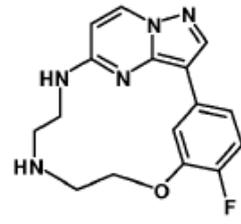
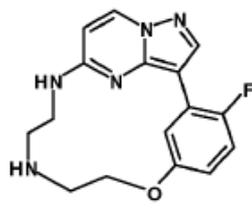
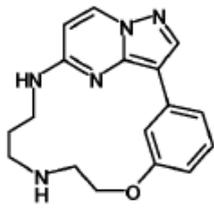
45 R<sub>35</sub> y R<sub>36</sub> cada uno se selecciona independientemente entre -H, =O y -alquilo  $C_{1-6}$ ; en la que cada uno de dicho -alquilo  $C_{1-6}$  es opcional e independientemente sustituido con desde 1 a 3 sustituyentes seleccionados entre -halo, -OH, -O-alquilo  $C_{1-6}$ -, y -S-alquilo  $C_{1-6}$ ;

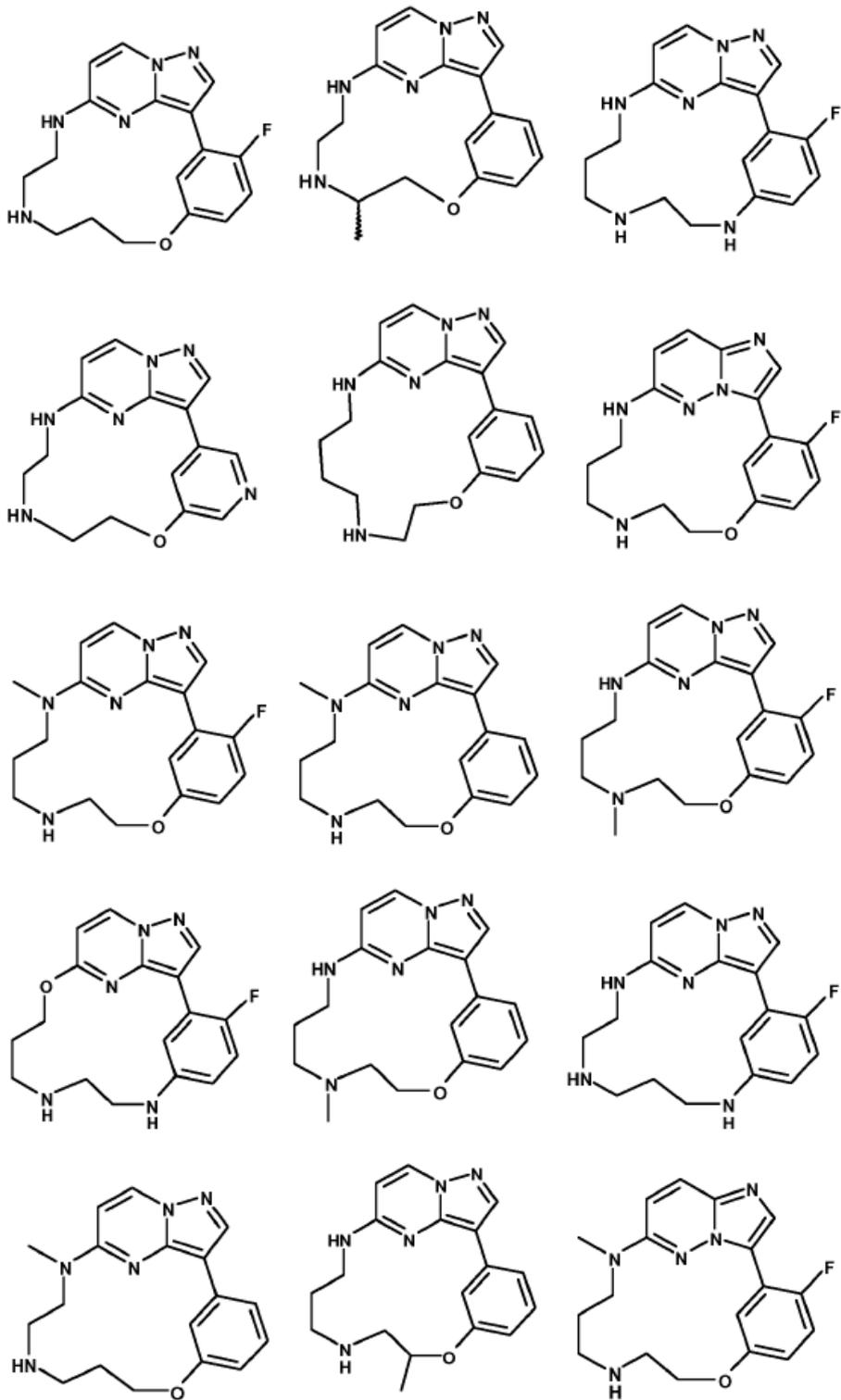
X<sub>1</sub> se selecciona entre -alquilo  $C_{1-6}$ -, -O-alquilo  $C_{1-6}$ -, -S-alquilo  $C_{1-6}$ -, -(C=O)-, -NR<sub>3</sub>-(C=O)-, -alquilo  $C_{1-6}$ -NR<sub>3</sub>-, -NR<sub>3</sub>-, -(C=O)-, -NR<sub>3</sub>-(C=O)-NR<sub>37</sub>-, -NR<sub>3</sub>-alquilo  $C_{1-6}$ -, -NR<sub>3</sub>-SO<sub>2</sub>-, -NR<sub>3</sub>-(C=O)-alquilo  $C_{1-6}$ -, -(C=O)-NR<sub>3</sub>-alquilo  $C_{1-6}$ -, -O-alquilo  $C_{1-6}$ -O-alquilo  $C_{1-6}$ - y -alquilo  $C_{1-6}$ -NR<sub>3</sub>-alquilo  $C_{1-6}$ -; en la que cada uno de dicho -alquilo  $C_{1-6}$  es opcional e

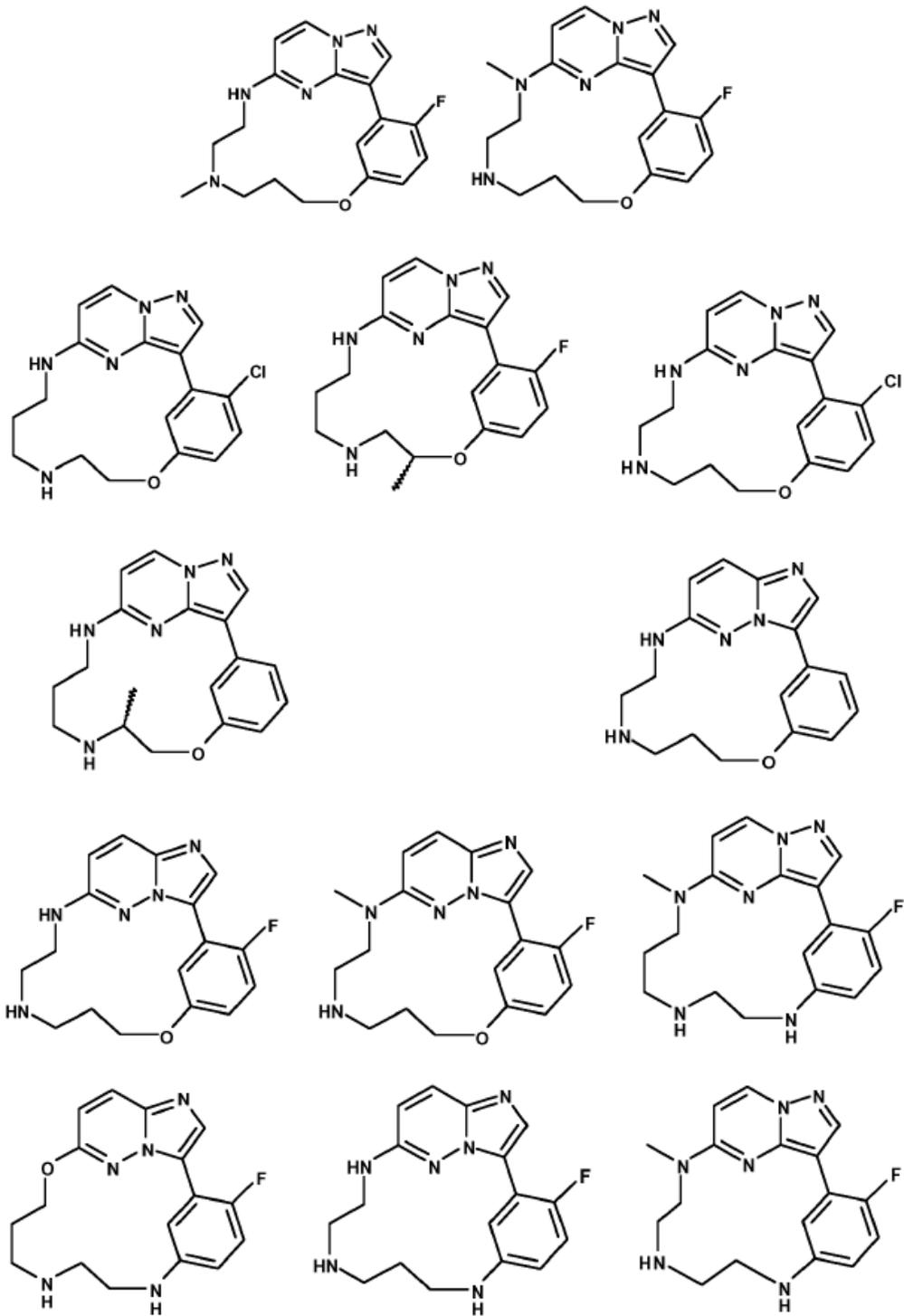
- independientemente sustituido con desde 1 a 3 sustituyentes seleccionados entre -halo, -OH, -alquilo C<sub>1-6</sub>, -O-alquilo C<sub>1-6</sub>, -S-alquilo C<sub>1-6</sub>, -fenilo, y -NR<sub>23</sub>R<sub>24</sub>
- 5 X<sub>2</sub> se selecciona entre -alquilo C<sub>1-6</sub>-, -O-alquilo C<sub>1-6</sub>-, -S-alquilo C<sub>1-6</sub>-, -(C=O)-, -NR<sub>2</sub>-(C=O)-, -alquilo C<sub>1-6</sub>-NR<sub>2</sub>-, -NR<sub>2</sub>-, -(C=O)-, -NR<sub>2</sub>-(C=O)-NR<sub>38</sub>-, -NR<sub>2</sub>-alquilo C<sub>1-6</sub>-, -NR<sub>2</sub>-SO<sub>2</sub>-, -NR<sub>2</sub>-(C=O)-alquilo C<sub>1-6</sub>-, -(C=O)-NR<sub>2</sub>-alquilo C<sub>1-6</sub>-, -O-alquilo C<sub>1-6</sub>-O-alquilo C<sub>1-6</sub>- y -alquilo C<sub>1-6</sub>-NR<sub>2</sub>-alquilo C<sub>1-6</sub>-; en la que cada uno de dicho -alquilo C<sub>1-6</sub> es opcional e independientemente sustituido con desde 1 a 3 sustituyentes seleccionados entre -halo, -OH, -alquilo C<sub>1-6</sub>, -O-alquilo C<sub>1-6</sub>, -S-alquilo C<sub>1-6</sub>, -fenilo y -NR<sub>25</sub>R<sub>26</sub>;
- Y se selecciona entre un enlace directo, -CHR<sub>6</sub>-, -O-, -S-, y -NR<sub>5</sub>-;
- 10 Ar<sub>2</sub>, Ar<sub>3</sub>, y Ar<sub>4</sub> son cada uno independientemente un heterociclo aromático de 5- o 6-miembros que comprende opcionalmente 1 o 2 heteroátomos seleccionados entre O, N y S; en la que cada uno de dicho Ar<sub>2</sub>, Ar<sub>3</sub>, y Ar<sub>4</sub> opcionalmente se sustituye independientemente con desde 1 a 3 sustituyentes seleccionados entre -NR<sub>19</sub>R<sub>20</sub>-, -alquilo C<sub>1-6</sub>-, -O-alquilo C<sub>1-6</sub>-, y -S-alquilo C<sub>1-6</sub>;
- 15 Het<sub>1</sub>, Het<sub>2</sub>, Het<sub>3</sub>, Het<sub>4</sub>, Het<sub>5</sub>, Het<sub>6</sub>, Het<sub>7</sub> y Het<sub>8</sub> son cada uno independientemente un heterociclo monocíclico de 5-o 6-miembros que tiene desde 1 a 3 heteroátomos seleccionados entre O, N y S, en la que cada uno de dicho Het<sub>1</sub>, Het<sub>2</sub>, Het<sub>3</sub>, Het<sub>4</sub>, Het<sub>5</sub>, Het<sub>6</sub>, Het<sub>7</sub> y Het<sub>8</sub> opcionalmente se sustituye con desde 1 a 3 sustituyentes seleccionados entre -alquilo C<sub>1-6</sub>-, -O-alquilo C<sub>1-6</sub>-, -S-alquilo C<sub>1-6</sub>-, y -NR<sub>21</sub>R<sub>22</sub>; en la que cada uno de dicho -alquilo C<sub>1-6</sub> opcionalmente se sustituye independientemente con desde 1 a 3 -halo;
- Z<sub>1</sub>, Z<sub>2</sub>, Z<sub>3</sub>, Z<sub>4</sub> y Z<sub>5</sub> cada uno se selecciona independientemente entre C y N;
- m y n son cada uno independientemente 0, 1, 2, 3, o 4.
- 20 para uso en la prevención y/o tratamiento de una enfermedad asociada con LRRK2-quinasa.
3. Un compuesto de fórmula I o un estereoisómero, tautómero, racémico, sal, hidrato, forma N-óxido, o solvato del mismo, según la reivindicación 1, en la que
- A<sub>1</sub> es N y A<sub>2</sub> es C
- 25 A<sub>1</sub> y A<sub>2</sub> se seleccionan entre C y N; en la que cuando A<sub>1</sub> es C, entonces A<sub>2</sub> es N; y en la que cuando A<sub>2</sub> es C, entonces A<sub>1</sub> es N;
- R<sub>1</sub> y R<sub>7</sub> cada uno se selecciona independientemente entre -H, -halo, -OH, -alquilo C<sub>1-6</sub>, -O-alquilo C<sub>1-6</sub>, -S-alquilo C<sub>1-6</sub>, -NR<sub>9</sub>R<sub>10</sub>-, -(C=O)-R<sub>4</sub>-, -SO<sub>2</sub>-R<sub>4</sub>-, -CN, -NR<sub>9</sub>-SO<sub>2</sub>-R<sub>4</sub>-, -cicloalquilo C<sub>3-6</sub>-, y -Het<sub>6</sub>; en la que cada uno de dicho -alquilo C<sub>1-6</sub> es opcional e independientemente sustituido con desde 1 a 3 sustituyentes seleccionados entre -halo, -OH, -NR<sub>11</sub>R<sub>12</sub>-, -O-alquilo C<sub>1-6</sub>-, y -S-alquilo C<sub>1-6</sub>;
- 30 R<sub>2</sub> se selecciona entre -H, -halo, -OH, -alquilo C<sub>1-6</sub>-, -O-alquilo C<sub>1-6</sub>-, -S-alquilo C<sub>1-6</sub>-, -(C=O)-alquilo C<sub>1-6</sub>-, -(C=O)-O-alquilo C<sub>1-6</sub>-, -(C=O)-NR<sub>27</sub>R<sub>28</sub>-, -Het<sub>3</sub>-, -(C=O)-Het<sub>3</sub>-, -SO<sub>2</sub>-alquilo C<sub>1-6</sub>-, y -cicloalquilo C<sub>3-6</sub>; en la que cada uno de dicho -alquilo C<sub>1-6</sub> es opcional e independientemente sustituido con desde 1 a 3 sustituyentes seleccionados entre -halo, -OH, -O-alquilo C<sub>1-6</sub>-, -S-alquilo C<sub>1-6</sub>-, -Het<sub>3</sub>-, -Ar<sub>2</sub>-, y -NR<sub>13</sub>R<sub>14</sub>;
- 35 R<sub>3</sub> se selecciona entre -H, -halo, -OH, -alquilo C<sub>1-6</sub>-, -O-alquilo C<sub>1-6</sub>-, -S-alquilo C<sub>1-6</sub>-, -(C=O)-alquilo C<sub>1-6</sub>-, -(C=O)-O-alquilo C<sub>1-6</sub>-, -Het<sub>2</sub>-, -cicloalquilo C<sub>3-6</sub>-, -(C=O)-Het<sub>2</sub>-, -(C=O)-NR<sub>29</sub>R<sub>30</sub>-, y -SO<sub>2</sub>-alquilo C<sub>1-6</sub>-, en la que cada uno de dicho -alquilo C<sub>1-6</sub> es opcional e independientemente sustituido con desde 1 a 3 sustituyentes seleccionados entre -halo, -OH, -O-alquilo C<sub>1-6</sub>-, -S-alquilo C<sub>1-6</sub>-, -NR<sub>15</sub>R<sub>16</sub>-, -Het<sub>2</sub>-, y -Ar<sub>3</sub>;
- R<sub>4</sub> se selecciona independientemente entre -halo, -OH, -alquilo C<sub>1-6</sub>-, -O-alquilo C<sub>1-6</sub>-, -S-alquilo C<sub>1-6</sub>-, -NR<sub>17</sub>R<sub>18</sub>-, y -Het<sub>4</sub>;
- 40 R<sub>5</sub> se selecciona entre -H, -alquilo C<sub>1-6</sub>-, -cicloalquilo C<sub>3-6</sub>; en la que cada uno de dicho alquilo C<sub>1-6</sub> o -cicloalquilo C<sub>3-6</sub> es opcional e independientemente sustituido con desde 1 a 3 sustituyentes seleccionados entre -halo, -OH, -O-alquilo C<sub>1-6</sub>-, -S-alquilo C<sub>1-6</sub>-, -Het<sub>5</sub>-, -CN y -NR<sub>31</sub>R<sub>32</sub>;
- R<sub>6</sub> se selecciona entre -H, -OH, -halo, -alquilo C<sub>1-6</sub>-, -O-alquilo C<sub>1-6</sub>-, -S-alquilo C<sub>1-6</sub>-, -NR<sub>33</sub>R<sub>34</sub>-, y -Het<sub>8</sub>;
- 45 R<sub>9</sub>, R<sub>10</sub>, R<sub>11</sub>, R<sub>12</sub>, R<sub>13</sub>, R<sub>14</sub>, R<sub>15</sub>, R<sub>16</sub>, R<sub>17</sub>, R<sub>18</sub>, R<sub>19</sub>, R<sub>20</sub>, R<sub>21</sub>, R<sub>22</sub>, R<sub>23</sub>, R<sub>24</sub>, R<sub>25</sub>, R<sub>26</sub>, R<sub>27</sub>, R<sub>28</sub>, R<sub>29</sub>, R<sub>30</sub>, R<sub>31</sub>, R<sub>32</sub>, R<sub>33</sub>, R<sub>34</sub>, R<sub>37</sub> y R<sub>38</sub> cada uno se selecciona independientemente entre -H, =O, -alquilo C<sub>1-6</sub>-, y -Het<sub>1</sub>; en la que cada uno de dicho -alquilo C<sub>1-6</sub> es opcional e independientemente sustituido con desde 1 a 3 sustituyentes seleccionados entre -halo, -OH, -O-alquilo C<sub>1-6</sub>-, -S-alquilo C<sub>1-6</sub>-, -NR<sub>35</sub>R<sub>36</sub>-, -Het<sub>7</sub>-, y -Ar<sub>4</sub>;

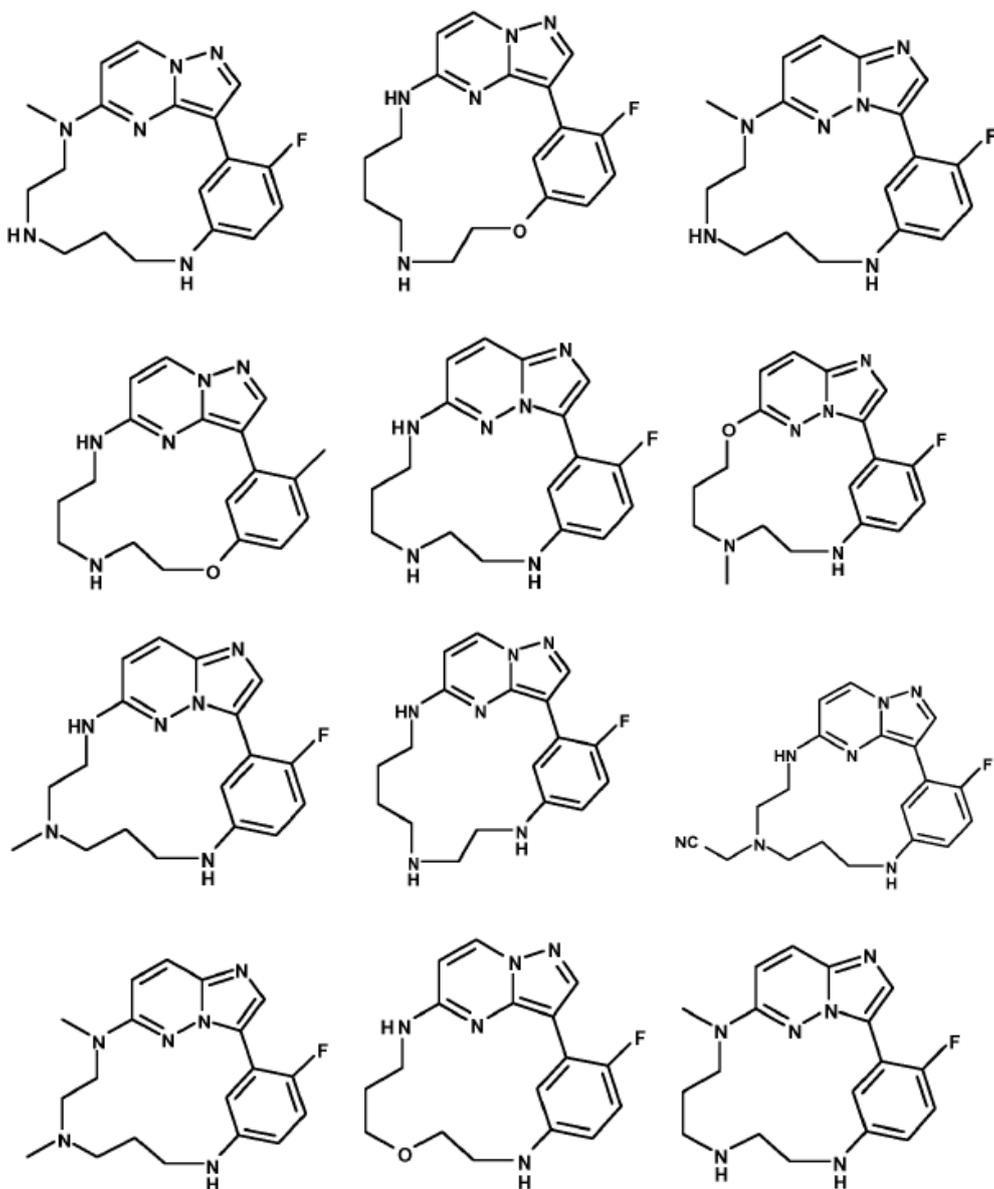
- R<sub>35</sub> y R<sub>36</sub> cada uno se selecciona independientemente entre -H, =O y -alquilo C<sub>1-6</sub>; en la que cada uno de dicho -alquilo C<sub>1-6</sub> es opcional e independientemente sustituido con desde 1 a 3 sustituyentes seleccionados entre -halo, -OH, -O-alquilo C<sub>1-6</sub>, y -S-alquilo C<sub>1-6</sub>;
- 5 X<sub>1</sub> se selecciona entre -alquilo C<sub>1-6</sub>-, -O-alquilo C<sub>1-6</sub>-, -S-alquilo C<sub>1-6</sub>-, -(C=O)-, -NR<sub>3</sub>-(C=O)-, -alquilo C<sub>1-6</sub>-NR<sub>3</sub>-, -NR<sub>3</sub>-, -(C=O)-, -NR<sub>3</sub>-(C=O)-NR<sub>37</sub>-, -NR<sub>3</sub>-alquilo C<sub>1-6</sub>-, -NR<sub>3</sub>-SO<sub>2</sub>-, -NR<sub>3</sub>-(C=O)-alquilo C<sub>1-6</sub>-, -(C=O)-NR<sub>3</sub>-alquilo C<sub>1-6</sub>-, -O-alquilo C<sub>1-6</sub>-O-alquilo C<sub>1-6</sub>- y -alquilo C<sub>1-6</sub>-NR<sub>3</sub>-alquilo C<sub>1-6</sub>-; en la que cada uno de dicho -alquilo C<sub>1-6</sub> es opcional e independientemente sustituido con desde 1 a 3 sustituyentes seleccionados entre -halo, -OH, -alquilo C<sub>1-6</sub>, -O-alquilo C<sub>1-6</sub>, -S-alquilo C<sub>1-6</sub>, -fenilo, y -NR<sub>23</sub>R<sub>24</sub>
- 10 X<sub>2</sub> se selecciona entre -alquilo C<sub>1-6</sub>-, -O-alquilo C<sub>1-6</sub>-, -S-alquilo C<sub>1-6</sub>-, -(C=O)-, -NR<sub>2</sub>-(C=O)-, -alquilo C<sub>1-6</sub>-NR<sub>2</sub>-, -NR<sub>2</sub>-, -(C=O)-, -NR<sub>2</sub>-(C=O)-NR<sub>38</sub>-, -NR<sub>2</sub>-alquilo C<sub>1-6</sub>-, -NR<sub>2</sub>-SO<sub>2</sub>-, -NR<sub>2</sub>-(C=O)-alquilo C<sub>1-6</sub>-, -(C=O)-NR<sub>2</sub>-alquilo C<sub>1-6</sub>-, -O-alquilo C<sub>1-6</sub>-O-alquilo C<sub>1-6</sub>- y -alquilo C<sub>1-6</sub>-NR<sub>2</sub>-alquilo C<sub>1-6</sub>-; en la que cada uno de dicho -alquilo C<sub>1-6</sub> es opcional e independientemente sustituido con desde 1 a 3 sustituyentes seleccionados entre -halo, -OH, -alquilo C<sub>1-6</sub>, -O-alquilo C<sub>1-6</sub>, -S-alquilo C<sub>1-6</sub>, -fenilo y -NR<sub>25</sub>R<sub>26</sub>;
- Y se selecciona entre un enlace directo, -CHR<sub>6</sub>-, -O-, -S-, y -NR<sub>5</sub>-;
- 15 Ar<sub>2</sub>, Ar<sub>3</sub>, y Ar<sub>4</sub> son cada uno independientemente un heterociclo aromático de 5- o 6-miembros que comprende opcionalmente 1 o 2 heteroátomos seleccionados entre O, N y S; en la que cada uno de dicho Ar<sub>2</sub>, Ar<sub>3</sub>, y Ar<sub>4</sub> opcionalmente se sustituye independientemente con desde 1 a 3 sustituyentes seleccionados entre -NR<sub>19</sub>R<sub>20</sub>-, -alquilo C<sub>1-6</sub>-, -O-alquilo C<sub>1-6</sub>, y -S-alquilo C<sub>1-6</sub>;
- 20 Het<sub>1</sub>, Het<sub>2</sub>, Het<sub>3</sub>, Het<sub>4</sub>, Het<sub>5</sub>, Het<sub>6</sub>, Het<sub>7</sub> y Het<sub>8</sub> son cada uno independientemente a heterociclo monocíclico de 5- o 6-miembros que tiene desde 1 a 3 heteroátomos seleccionados entre O, N y S, en la que cada uno de dicho Het<sub>1</sub>, Het<sub>2</sub>, Het<sub>3</sub>, Het<sub>4</sub>, Het<sub>5</sub>, Het<sub>6</sub>, Het<sub>7</sub> y Het<sub>8</sub> opcionalmente se sustituye con desde 1 a 3 sustituyentes seleccionados entre -alquilo C<sub>1-6</sub>-, -O-alquilo C<sub>1-6</sub>-, -S-alquilo C<sub>1-6</sub>, y -NR<sub>21</sub>R<sub>22</sub>; en la que cada uno de dicho -alquilo C<sub>1-6</sub> opcionalmente se sustituye independientemente con desde 1 a 3 -halo;
- Z<sub>1</sub>, Z<sub>2</sub>, Z<sub>3</sub>, Z<sub>4</sub> y Z<sub>5</sub> cada uno se selecciona independientemente entre C y N;
- 25 m y n son cada uno independientemente 0, 1, 2, 3, o 4.
- para uso en la prevención y/o tratamiento de una enfermedad asociada con LRRK2-quinasa.
4. Un compuesto de fórmula I o un estereoisómero, tautómero, racémico, sal, hidrato, forma N-óxido, o solvato del mismo, según la reivindicación 1, en la que
- 30 A<sub>1</sub> y A<sub>2</sub> se seleccionan entre C y N; en la que cuando A<sub>1</sub> es C, entonces A<sub>2</sub> es N; y en la que cuando A<sub>2</sub> es C, entonces A<sub>1</sub> es N;
- R<sub>1</sub> y R<sub>7</sub> cada uno se selecciona independientemente entre -H, -halo y -alquilo C<sub>1-6</sub>;
- R<sub>2</sub> se selecciona entre -H y -alquilo C<sub>1-6</sub>;
- R<sub>3</sub> es -H;
- R<sub>5</sub> se selecciona entre -H y -alquilo C<sub>1-6</sub>; en la que dicho -alquilo C<sub>1-6</sub> puede ser opcionalmente sustituido con -CN
- 35 X<sub>1</sub> se selecciona entre -O-alquilo C<sub>1-6</sub>- y -alquilo C<sub>1-6</sub>-NR<sub>3</sub>-; en la que cada uno de dicho -alquilo C<sub>1-6</sub> opcionalmente se sustituye independientemente con desde 1 a 3 sustituyentes seleccionados entre -alquilo C<sub>1-6</sub>;
- X<sub>2</sub> se selecciona entre -O-alquilo C<sub>1-6</sub>- y -alquilo C<sub>1-6</sub>-NR<sub>2</sub>;
- Y se selecciona entre -O- y -NR<sub>5</sub>-;
- Z<sub>1</sub>, Z<sub>2</sub>, Z<sub>3</sub>, Z<sub>4</sub> y Z<sub>5</sub> cada uno se selecciona independientemente entre C y N;
- 40 m y n son cada uno independientemente 0, 1, 2, 3, o 4.
- para uso en la prevención y/o tratamiento de una enfermedad asociada con LRRK2-quinasa.
5. Un compuesto de fórmula I o un estereoisómero, tautómero, racémico, sal, hidrato, forma N-óxido, o solvato del mismo, según la reivindicación 1, en la que
- A<sub>1</sub> es N y A<sub>2</sub> es C

- R<sub>1</sub> y R<sub>7</sub> cada uno se selecciona independientemente entre -H, -halo y -alquilo C<sub>1-6</sub>;
- R<sub>2</sub> se selecciona entre -H y -alquilo C<sub>1-6</sub>;
- R<sub>3</sub> es -H;
- R<sub>5</sub> se selecciona entre -H y -alquilo C<sub>1-6</sub>; en la que dicho -alquilo C<sub>1-6</sub> puede ser opcionalmente sustituido con -CN
- 5 X<sub>1</sub> se selecciona entre -O-alquilo C<sub>1-6</sub>- y -alquilo C<sub>1-6</sub>-NR<sub>3</sub>-; en la que cada uno de dicho -alquilo C<sub>1-6</sub> opcionalmente se sustituye independientemente con desde 1 a 3 sustituyentes seleccionados entre -alquilo C<sub>1-6</sub>;
- X<sub>2</sub> se selecciona entre -O-alquilo C<sub>1-6</sub>- y -alquilo C<sub>1-6</sub>-NR<sub>2</sub>;
- Y se selecciona entre -O- y -NR<sub>5</sub>-;
- Z<sub>1</sub>, Z<sub>2</sub>, Z<sub>3</sub>, Z<sub>4</sub> y Z<sub>5</sub> cada uno se selecciona independientemente entre C y N;
- 10 m y n son cada uno independientemente 0, 1, 2, 3, o 4.
- para uso en la prevención y/o tratamiento de una enfermedad asociada con LRRK2-quinasa.
6. Un compuesto de fórmula I o un estereoisómero, tautómero, racémico, sal, hidrato, forma N-óxido, o solvato del mismo, según la reivindicación 1, en la que
- A<sub>1</sub> es C y A<sub>2</sub> es N
- 15 R<sub>1</sub> y R<sub>7</sub> cada uno se selecciona independientemente entre -H, -halo y -alquilo C<sub>1-6</sub>;
- R<sub>2</sub> se selecciona entre -H y -alquilo C<sub>1-6</sub>;
- R<sub>3</sub> es -H;
- R<sub>5</sub> se selecciona entre -H y -alquilo C<sub>1-6</sub>; en la que dicho -alquilo C<sub>1-6</sub> puede ser opcionalmente sustituido con -CN
- 20 X<sub>1</sub> se selecciona entre -O-alquilo C<sub>1-6</sub>- y -alquilo C<sub>1-6</sub>-NR<sub>3</sub>-; en la que cada uno de dicho -alquilo C<sub>1-6</sub> opcionalmente se sustituye independientemente con desde 1 a 3 sustituyentes seleccionados entre -alquilo C<sub>1-6</sub>;
- X<sub>2</sub> se selecciona entre -O-alquilo C<sub>1-6</sub>- y -alquilo C<sub>1-6</sub>-NR<sub>2</sub>;
- Y se selecciona entre -O- y -NR<sub>5</sub>-;
- Z<sub>1</sub>, Z<sub>2</sub>, Z<sub>3</sub>, Z<sub>4</sub> y Z<sub>5</sub> cada uno se selecciona independientemente entre C y N;
- m y n son cada uno independientemente 0, 1, 2, 3, o 4.
- 25 para uso en la prevención y/o tratamiento de una enfermedad asociada con LRRK2-quinasa.
7. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6 para uso en el diagnóstico, prevención y/o tratamiento de una enfermedad asociada con la LRRK2-quinasa; en el que dicho compuesto se selecciona entre la lista que comprende:

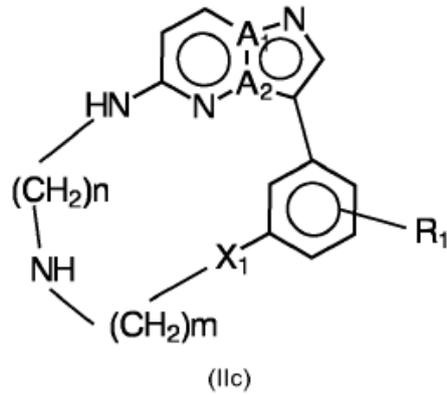








8. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7 para uso en el diagnóstico, prevención y/o tratamiento de una enfermedad asociada con LRRK2-quinasa; en el que la pirazolopirimidina o la unidad estructural imidazopiridazina se une a la unidad estructural arilo o heteroarilo en la posición Z<sub>4</sub> o Z<sub>5</sub>, de acuerdo con la numeración como se proporciona en la fórmula I.
9. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7 para uso en el diagnóstico, prevención y/o tratamiento de una enfermedad asociada con la LRRK2-quinasa; en la que R<sub>1</sub> se une a la unidad estructural arilo o heteroarilo en la posición Z<sub>1</sub>, Z<sub>2</sub> o Z<sub>3</sub>, de acuerdo con la numeración como se proporciona en la fórmula I.
10. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7 para uso en el diagnóstico, prevención y/o tratamiento de una enfermedad asociada con LRRK2-quinasa; en el que la enfermedad asociada con LRRK2-quinasa es un trastorno neurológico, en particular seleccionado entre la lista que comprende la enfermedad de Parkinson o la enfermedad de Alzheimer.
11. Un compuesto según la reivindicación 1 de fórmula (IIc) o un estereoisómero, tautómero, racémico, sal, hidrato, forma N-óxido, o solvato del mismo,



en la que

$A_1$  y  $A_2$  se seleccionan entre C y N; en la que cuando  $A_1$  es C, entonces  $A_2$  es N; y en la que cuando  $A_2$  es C, entonces  $A_1$  es N;

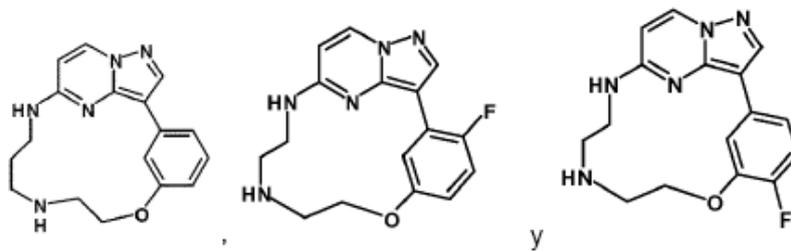
5  $R_1$  se selecciona entre la lista que comprende -H, -F, -CH<sub>3</sub>, y -CN

$X_1$  se selecciona entre la lista que comprende -NH- y -O-

$m$  y  $n$  son cada uno independientemente 1, 2, 3, o 4

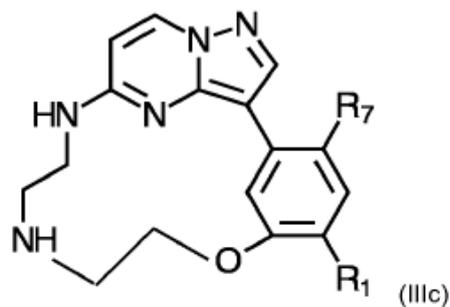
para uso en la prevención y/o tratamiento de una enfermedad asociada con LRRK2-quinasa.

10 12. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11 para uso en el diagnóstico, prevención y/o tratamiento de una enfermedad asociada con LRRK2-quinasa; en la que dicho compuesto se selecciona entre la lista que comprende



13. Una composición farmacéutica para uso en el diagnóstico, prevención y/o tratamiento de una enfermedad asociada con LRRK2-quinasa que comprende un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12.

15 14. Un compuesto o un estereoisómero, tautómero, racémico, sal, hidrato, forma N-óxido, o solvato del mismo, de acuerdo con la fórmula general (IIIc)

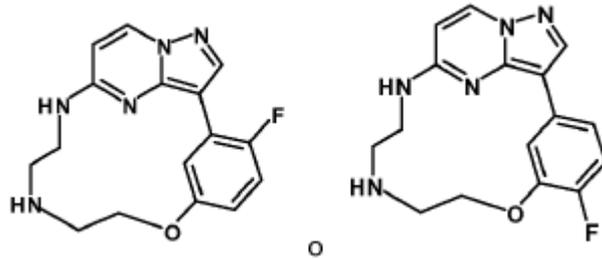


en la que

$R_1$  es -H y  $R_7$  es -F; o

R<sub>7</sub> es -H y R<sub>1</sub> es -F.

15. Un compuesto según la reivindicación 14, en la que dicho compuesto es:



16. Un compuesto seleccionado entre la lista que comprende:

