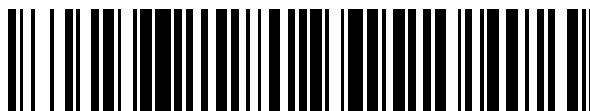


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 717 510**

51 Int. Cl.:

C07D 487/22 (2006.01)

C07D 498/22 (2006.01)

A61K 31/529 (2006.01)

A61P 25/28 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **17.09.2015 PCT/EP2015/071349**

87 Fecha y número de publicación internacional: **24.03.2016 WO16042089**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **17.09.2015 E 15766801 (3)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **26.12.2018 EP 3194405**

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

30 Prioridad:

17.09.2014 EP 14290279

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

21.06.2019

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;
LAVERGNE, OLIVIER y
GOMEZ, SYLVIE**

74 Agente/Representante:

SÁEZ MAESO, Ana

ES 2 717 510 T3

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

DESCRIPCIÓN

Inhibidores macrocíclicos de cinasa LRRK2

Campo de la invención

5 La presente invención se refiere a nuevos compuestos macrocíclicos y a composiciones que contienen dichos compuestos que actúan como inhibidores de cinasa, en particular como inhibidores de LRRK2 (cinasa 2 de repetición rica en leucina). Además, la presente invención proporciona procesos para la preparación de los compuestos expuestos, así como métodos para utilizarlos, por ejemplo como una medicina o un agente de diagnóstico, en particular para el tratamiento y/o el diagnóstico de enfermedades caracterizadas por la actividad de cinasa LRRK2 tales como los trastornos neurológicos que incluyen la enfermedad de Parkinson y la enfermedad de Alzheimer.

10 Antecedentes de la Invención

La enfermedad de Parkinson es un trastorno degenerativo del sistema nervioso central. Ésta resulta de la muerte de las neuronas dopaminérgicas en el mesencéfalo. En las etapas tempranas de las enfermedades, los síntomas más obvios son los relacionados al movimiento tales como temblores, lentitud de movimiento y dificultad para caminar. Posteriormente también surgen problemas cognitivos y conductuales, presentando demencia comúnmente en las etapas avanzadas de la enfermedad. Aunque la enfermedad de Parkinson se considera generalmente esporádica, dentro de la última década se han vinculado a la enfermedad de Parkinson algunas mutaciones en el gen de LRRK2 (cinasa 2 de repetición rica en leucina) (WO2006068492 y WO2006045392). La LRRK2, también conocida como dardarin, es un miembro de la familia cinasa de repetición rica en leucina que tiene una actividad de cinasa de linaje mixto, en particular en el cerebro, pero también en otros tejidos a través de todo el cuerpo. Los investigadores han identificado más de 20 mutaciones de LRRK2 en familias con enfermedad de Parkinson de inicio tardío. Por ejemplo la mutación G2019S se co-segrega con el Parkinsonismo autosómico dominante y representa aproximadamente el 6% de los casos de enfermedad de Parkinson familiar y el 3% de los casos esporádicos de la enfermedad de Parkinson en Europa. La mutación G2019S se presenta en el dominio de cinasa altamente conservado y en consecuencia se ha postulado que la mutación G2019S puede tener un efecto en la actividad de cinasa (WO2006068492). Además, las sustituciones de aminoácidos en el segundo residuo R1441 también se asocian con la enfermedad de Parkinson y también han demostrado elevar la actividad de cinasa LRRK2. La sobre-expresión del R1441G mutante de la proteína LRRK2 en modelos de ratón transgénico (Li, Y et al., 2009, Nature Neuroscience 12:826-828) se asocia con los síntomas de la enfermedad de Parkinson así como con una reducida liberación de dopamina, lo que sugiere que los inhibidores de LRRK2 también pueden regular positivamente la liberación de dopamina y tener una utilidad potencial en el tratamiento de condiciones caracterizadas por reducidos niveles de dopamina tales como, los síntomas de abstinencia/reincidencia asociados con la adicción a fármacos; enfermedades Tauopáticas tales como la enfermedad de Alzheimer, enfermedad argirofílica granulosa, enfermedad de Pick, degeneración cortico-basal, demencia fronto-temporal hereditaria; y enfermedad de Parkinson. Dos mutaciones adicionales en LRRK2 se han asociado clínicamente con la transición de disfunción cognitiva leve a enfermedad de Alzheimer (WO200714979). Estos datos proporcionan además una evidencia de que los inhibidores de la actividad de cinasa LRRK2 pueden ser útiles para el tratamiento de demencias y trastornos neurodegenerativos relacionados.

Por tanto, la inhibición farmacológica de la cinasa LRRK2 es una atractiva estrategia hacia terapias basadas en el mecanismo en trastornos neurodegenerativos, tales como la enfermedad de Parkinson y la enfermedad de Alzheimer. En consecuencia, un objetivo de la presente invención fue proporcionar compuestos y composiciones que comprenden dichos compuestos, que actúan como inhibidores de cinasas LRRK2s.

Hasta ahora se han sugerido varias pirazolopirimidinas (no-macroscíclicas) para el tratamiento de trastornos neuronales, en particular enfermedad de Alzheimer y/o enfermedad de Parkinson (ver por ejemplo, la EP1908764, US6194410, EP1354884, EP0729758 y la US6194410). Sin embargo, ninguno de los compuestos expuestos en dichas referencias ha demostrado tener actividad inhibidora de LRRK2.

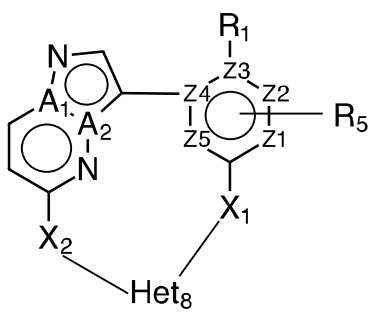
45 Además, los inhibidores de cinasa LRRK2 actualmente desarrollados, en particular aquellos para el tratamiento de trastornos neuronales, no comprenden residuos de pirazolopirimidina macroscíclica (ver por ejemplo la WO2009127652, WO2011038572).

Sin embargo, existe una necesidad continua de diseñar y desarrollar inhibidores de cinasa LRRK2 para el tratamiento de trastornos neuronales. Hemos descubierto que las pirazolopirimidinas macroscíclicas y las composiciones farmacéuticamente aceptables de acuerdo con esta invención son útiles para el tratamiento de diversos trastornos neuronales asociados con la actividad de la cinasa LRRK2.

Sumario de la Invención

Sorprendentemente hemos descubierto que los compuestos macroscíclicos descritos en la presente actúan como inhibidores de cinasa, en particular inhibidores de cinasa LRRK2.

55 En un primer objetivo la presente invención proporciona un compuesto de la Fórmula I o un estereoisómero, tautómero, racémico, metabolito, pro o pre-fármaco, sal, hidrato, forma de N-óxido, o solvato del mismo,



en donde

5 R_1 se selecciona de $-H$, $-halo$, $-OH$, $-alquilo\ C_{1-6}$, $-O-alquilo\ C_{1-6}$, $-S-alquilo\ C_{1-6}$, $-NR_9R_{10}$, $-(C=O)-R_4$, $-(C=S)-R_4$, $-SO_2-R_4$, $-CN$, $-NR_9-SO_2-R_4$, $-cicloalquilo\ C_{3-6}$, $-O-cicloalquilo\ C_{3-6}$, $-Ar_1$ y $-Het_1$; en donde cada uno de dicho $-alquilo\ C_{1-6}$ se sustituye opcional e independientemente con de 1 a 3 sustituyentes seleccionados de $-halo$, $-OR_{35}$, $-NR_{11}R_{12}$, $-O-$ alquilo C_{1-6} , y $-S-alquilo\ C_{1-6}$;

10 R_5 se une a Z_1 o Z_5 y se selecciona de $-H$, $-halo$, $-OH$, $-alquilo\ C_{1-6}$, $-O-alquilo\ C_{1-6}$, $-S-alquilo\ C_{1-6}$, $-NR_6R_7$, $-(C=O)-R_8$, $-(C=S)-R_8$, $-SO_2-R_8$, $-CN$, $-NR_6-SO_2-R_8$, $-cicloalquilo\ C_{3-6}$, $-O-cicloalquilo\ C_{3-6}$, $-Ar_5$ y $-Het_5$; en donde cada uno de dicho $-alquilo\ C_{1-6}$ se sustituye opcional e independientemente con de 1 a 3 sustituyentes seleccionados de $-halo$, $-OR_{36}$, $-NR_{23}R_{24}$, $-O-alquilo\ C_{1-6}$, y $-S-alquilo\ C_{1-6}$;

R_2 se selecciona de $-H$, $-halo$, $-OH$, $-alquilo\ C_{1-6}$, y $-cicloalquilo\ C_{3-6}$; en donde cada uno de dicho $-alquilo\ C_{1-6}$ se sustituye opcional e independientemente con de 1 a 3 sustituyentes seleccionados de $-halo$, $-OR_{27}$, y $-NR_{13}R_{14}$;

R_3 se selecciona de $-H$, $-halo$, $-OH$, $-alquilo\ C_{1-6}$, y $-cicloalquilo\ C_{3-6}$; en donde cada uno de dicho $-alquilo\ C_{1-6}$ se sustituye opcional e independientemente con de 1 a 3 sustituyentes seleccionados de $-halo$, $-OR_{28}$, y $-NR_{15}R_{16}$;

15 R_4 y R_8 se seleccionan cada uno independientemente de $-halo$, $-OH$, $-alquilo\ C_{1-6}$, $-O-alquilo\ C_{1-6}$, $-S-alquilo\ C_{1-6}$, $-NR_{17}R_{18}$, $-cicloalquilo\ C_{3-6}$, $-O-cicloalquilo\ C_{3-6}$, $-Ar_4$ y $-Het_4$;

20 R_6 , R_7 , 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_{31} , R_{32} , R_{33} , R_{34} , R_{35} y R_{36} se seleccionan cada uno independientemente de $-H$, $-halo$, $=O$, $-OH$, $-alquilo\ C_{1-6}$, $-O-alquilo\ C_{1-6}$, $-S-alquilo\ C_{1-6}$, $-cicloalquilo\ C_{3-6}$, $-Ar_6$ y $-Het_6$; en donde cada uno de dicho $-alquilo\ C_{1-6}$ se sustituye opcional e independientemente con de 1 a 3 sustituyentes seleccionados de $-halo$, $-OH$, $-O-alquilo\ C_{1-6}$, $-S-alquilo\ C_{1-6}$, $-cicloalquilo\ C_{3-6}$, $-Het_6$, $-Ar_6$ y $-NR_{37}R_{38}$;

R_{27} y R_{28} se seleccionan cada uno independientemente de $-H$, $-alquilo\ C_{1-6}$, $-cicloalquilo\ C_{3-6}$ y $-Het_2$;

R_{37} y R_{38} se seleccionan cada uno independientemente de $-H$, $-halo$, $-OH$, $-alquilo\ C_{1-6}$, $-O-alquilo\ C_{1-6}$, $-S-alquilo\ C_{1-6}$, $-cicloalquilo\ C_{3-6}$, $-Ar_7$ y $-Het_7$;

25 X_1 se selecciona de $-alquilo\ C_{1-6}$, $-O-alquilo\ C_{1-6}$, $-S-alquilo\ C_{1-6}$, $-alquilo\ C_{1-6}-NR_3-alquilo\ C_{1-6}$, $-NR_3-alquilo\ C_{1-6}$, $-NR_3-$, y $-O-$; en donde cada uno de dicho $-alquilo\ C_{1-6}$ se sustituye opcional e independientemente con de 1 a 3 sustituyentes seleccionados de $-halo$, $-OH$, $-alquilo\ C_{1-6}$, $-O-alquilo\ C_{1-6}$, $-S-alquilo\ C_{1-6}$, $-fenilo$, y $-NR_{33}R_{34}$;

30 X_2 se selecciona de $-alquilo\ C_{1-6}$, $-O-alquilo\ C_{1-6}$, $-S-alquilo\ C_{1-6}$, $-alquilo\ C_{1-6}-NR_2-alquilo\ C_{1-6}$, $-NR_2-alquilo\ C_{1-6}$, $-NR_2-$, y $-O-$; en donde cada uno de dicho $-alquilo\ C_{1-6}$ se sustituye opcional e independientemente con de 1 a 3 sustituyentes seleccionados de $-halo$, $-OH$, $-alquilo\ C_{1-6}$, $-O-alquilo\ C_{1-6}$, $-S-alquilo\ C_{1-6}$, $-fenilo$ y $-NR_{31}R_{32}$;

35 Ar_1 , Ar_4 , Ar_5 , Ar_6 , y Ar_7 son cada uno independientemente un ciclo aromático de 5 a 10 miembros que comprende opcionalmente de 1 a 3 heteroátomos seleccionados de O, N y S; siendo cada uno de dichos Ar_1 , Ar_4 , Ar_5 , Ar_6 , y Ar_7 opcional e independientemente sustituido con de 1 a 3 sustituyentes seleccionados de $-halo$, $-OH$, $-alquilo\ C_{1-6}$, $-O-alquilo\ C_{1-6}$, $-S-alquilo\ C_{1-6}$, y $-NR_{19}R_{20}$; en donde cada uno de dicho $-alquilo\ C_{1-6}$ se sustituye opcional e independientemente con de 1 a 3 $-halo$;

40 Het_1 , Het_2 , Het_4 , Het_5 , Het_6 , y Het_7 son cada uno independientemente un heterociclo de 3 a 10 miembros que tiene de 1 a 3 heteroátomos seleccionados de O, N y S; en donde cada uno de dichos Het_1 , Het_2 , Het_4 , Het_5 , Het_6 , y Het_7 se sustituye opcional e independientemente con de 1 a 3 sustituyentes seleccionados de $-halo$, $-OH$, $-alquilo\ C_{1-6}$, $-O-alquilo\ C_{1-6}$, $-S-alquilo\ C_{1-6}$, $=O$, $-(C=O)-alquilo\ C_{1-6}$, y $-NR_{21}R_{22}$; en donde cada uno de dicho $-alquilo\ C_{1-6}$ se sustituye opcional e independientemente con de 1 a 3 $-halo$;

Het_8 es un heterociclo de 3 a 10 miembros que tiene de 1 a 3 heteroátomos seleccionados de O, N y S;

en donde dicho Het_8 se sustituye opcional e independientemente con de 1 a 3 sustituyentes seleccionados de $-halo$,

-OH, -alquilo C₁₋₆, -alquileo C₁₋₆, -alquilo C₁₋₆-cicloalquilo C₃₋₆, -cicloalquilo C₃₋₆, -O-alquilo C₁₋₆, -S-alquilo C₁₋₆, =O, -(C=O)-alquilo C₁₋₆, -alquilo C₁₋₆-O-alquilo C₁₋₆ y -NR₂₁R₂₂; en donde cada uno de dicho -alquilo C₁₋₆ se sustituye opcional e independientemente con de 1 a 3 -halo;

en donde, cuando R₁ es -H, entonces al menos un heteroátomo de Het₈ se une a X₂

5 Z₁, Z₂, Z₃, Z₄ y Z₅ se seleccionan cada uno independientemente de C y N; y

A₁ y A₂ se seleccionan cada uno independientemente de C y N.

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

10 R₁ se selecciona de -H, -halo, -OH, -alquilo C₁₋₆, -O-alquilo C₁₋₆, -S-alquilo C₁₋₆, -NR₉R₁₀, -(C=O)-R₄, -(C=S)-R₄, -SO₂-R₄, -CN, -NR₉-SO₂-R₄, -cicloalquilo C₃₋₆, -O-cicloalquilo C₃₋₆, -Ar₁ y -Het₁; en donde cada uno de dicho -alquilo C₁₋₆ se sustituye opcional e independientemente con de 1 a 3 sustituyentes seleccionados de -halo, -OR₃₅, -NR₁₁R₁₂, -O-alquilo C₁₋₆, y -S-alquilo C₁₋₆;

R₅ se une a Z₁ o Z₅ y se selecciona de -H, -halo, -OH, -alquilo C₁₋₆, -OH, -alquilo C₁₋₆, -O-alquilo C₁₋₆, -S-alquilo C₁₋₆, -NR₆R₇, -(C=O)-R₈, -(C=S)-R₈, -SO₂-R₈, -CN, -NR₆-SO₂-R₈, -cicloalquilo C₃₋₆, -O-cicloalquilo C₃₋₆, -Ar₅ y -Het₅;

15 en donde cada uno de dicho -alquilo C₁₋₆ se sustituye opcional e independientemente con de 1 a 3 sustituyentes seleccionados de -halo, -OR₃₆, -NR₂₃R₂₄, -O-alquilo C₁₋₆, y -S-alquilo C₁₋₆;

R₂ se selecciona de -H, -halo, -OH, -alquilo C₁₋₆, y -cicloalquilo C₃₋₆; en donde cada uno de dicho -alquilo C₁₋₆ se sustituye opcional e independientemente con de 1 a 3 sustituyentes seleccionados de -halo, -OR₂₇, y -NR₁₃R₁₄;

20 R₃ se selecciona de -H, -halo, -OH, -alquilo C₁₋₆, y -cicloalquilo C₃₋₆; en donde cada uno de dicho -alquilo C₁₋₆ se sustituye opcional e independientemente con de 1 a 3 sustituyentes seleccionados de -halo, -OR₂₈, y -NR₁₅R₁₆;

R₄ y R₈ se seleccionan cada uno independientemente de -halo, -OH, -alquilo C₁₋₆, -O-alquilo C₁₋₆, -S-alquilo C₁₋₆, -NR₁₇R₁₈, -cicloalquilo C₃₋₆, -O-cicloalquilo C₃₋₆, -Ar₄ y -Het₄;

25 R₆, R₇, R₉, R₁₀, R₁₁, R₁₂, R₁₃, R₁₄, R₁₅, R₁₆, R₁₇, R₁₈, R₁₉, R₂₀, R₂₁, R₂₂, R₂₃, R₂₄, R₃₁, R₃₂, R₃₃, R₃₄, R₃₅ y R₃₆ se seleccionan cada uno independientemente de -H, -halo, =O, -OH, -alquilo C₁₋₆, -O-alquilo C₁₋₆, -S-alquilo C₁₋₆, -cicloalquilo C₃₋₆, -Ar₆ y -Het₆; en donde cada uno de dicho -alquilo C₁₋₆ se sustituye opcional e independientemente con de 1 a 3 sustituyentes seleccionados de -halo, -OH, -O-alquilo C₁₋₆, -S-alquilo C₁₋₆, -cicloalquilo C₃₋₆, -Het₆, -Ar₆ y -NR₃₇R₃₈;

R₂₇ y R₂₈, se seleccionan cada uno independientemente de -H, -alquilo C₁₋₆, -cicloalquilo C₃₋₆ y -Het₂;

30 R₃₇ y R₃₈, se seleccionan cada uno independientemente de -H, -halo, -OH, -alquilo C₁₋₆, -O-alquilo C₁₋₆, -S-alquilo C₁₋₆, -cicloalquilo C₃₋₆, -Ar₇ y -Het₇;

X₁ se selecciona de -alquilo C₁₋₆⁻, -O-alquilo C₁₋₆⁻, -S-alquilo C₁₋₆⁻, -alquilo C₁₋₆-NR₃-alquilo C₁₋₆⁻, -NR₃-alquilo C₁₋₆⁻, -NR₃⁻ y -O⁻;

X₂ se selecciona de -alquilo C₁₋₆⁻, -O-alquilo C₁₋₆⁻, -S-alquilo C₁₋₆⁻, -alquilo C₁₋₆-NR₂-alquilo C₁₋₆⁻, -NR₂-alquilo C₁₋₆⁻, -NR₂⁻, y -O⁻;

35 Ar₁, Ar₄, Ar₅, Ar₆, y Ar₇ son cada uno independientemente un ciclo aromático de 5 a 10 miembros que comprende opcionalmente de 1 a 3 heteroátomos seleccionados de O, N y S; siendo cada uno de dichos Ar₁, Ar₄, Ar₅, Ar₆, y Ar₇ opcional e independientemente sustituido con de 1 a 3 sustituyentes seleccionados de -halo, -OH, -alquilo C₁₋₆, -O-alquilo C₁₋₆, -S-alquilo C₁₋₆, y -NR₁₉R₂₀; en donde cada uno de dicho -alquilo C₁₋₆ se sustituye opcional e independientemente con de 1 a 3 -halo;

40 Het₁, Het₂, Het₄, Het₅, Het₆, y Het₇ son cada uno independientemente un heterociclo de 3 a 10 miembros que tiene de 1 a 3 heteroátomos seleccionados de O, N y S; en donde cada uno de dichos Het₁, Het₂, Het₄, Het₅, Het₆, y Het₇ se sustituye opcional e independientemente con de 1 a 3 sustituyentes seleccionados de -halo, -OH, -alquilo C₁₋₆, -O-alquilo C₁₋₆, -S-alquilo C₁₋₆, =O, -(C=O)-alquilo C₁₋₆, y -NR₂₁R₂₂; en donde cada uno de dicho -alquilo C₁₋₆ se sustituye opcional e independientemente con de 1 a 3 -halo;

45 Het₈ es un heterociclo de 3 a 10 miembros que tiene de 1 a 3 heteroátomos seleccionados de O, N y S;

en donde dicho Het₈ se sustituye opcional e independientemente con de 1 a 3 sustituyentes seleccionados de -halo, -OH, -alquilo C₁₋₆, -alquileo C₁₋₆, -alquilo C₁₋₆-cicloalquilo C₃₋₆, -cicloalquilo C₃₋₆, -O-alquilo C₁₋₆, -S-alquilo C₁₋₆, =O, -(C=O)-alquilo C₁₋₆, -alquilo C₁₋₆-O-alquilo C₁₋₆ y -NR₂₁R₂₂; en donde cada uno de dicho -alquilo C₁₋₆ se sustituye opcional e independientemente con de 1 a 3 -halo;

en donde, cuando R_1 es -H, entonces al menos un heteroátomo de Het_8 se une a X_2

Z_1, Z_2, Z_3, Z_4 y Z_5 se seleccionan cada uno independientemente de C y N; y

A_1 y A_2 se seleccionan cada uno independientemente de C y N.

- 5 Más particularmente la presente invención proporciona un compuesto de la Fórmula I o un estereoisómero, tautómero, racémico, metabolito, pro o pre-fármaco, sal, hidrato, forma de N-óxido o solvato del mismo,

en donde

- 10 R_1 se selecciona de -H, -halo, -OH, -alquilo C_{1-6} , -O-alquilo C_{1-6} , -S-alquilo C_{1-6} , -NR₉R₁₀, -(C=O)-R₄, -(C=S)-R₄, -SO₂-R₄, -CN, -NR₉-SO₂-R₄, -cicloalquilo C_{3-6} , -O-cicloalquilo C_{3-6} , -Ar₁ y -Het₁; en donde cada uno de dicho -alquilo C_{1-6} se sustituye opcional e independientemente con de 1 a 3 sustituyentes seleccionados de -halo, -OR₃₅, -NR₁₁R₁₂, -O-alquilo C_{1-6} , y -S-alquilo C_{1-6} ;

R_5 se une a Z_1 o Z_5 y se selecciona de -H, -halo, -OH, -alquilo C_{1-6} , -O-alquilo C_{1-6} , -S-alquilo C_{1-6} , -NR₆R₇, -(C=O)-R₈, -(C=S)-R₈, -SO₂-R₈, -CN, -NR₆-SO₂-R₈, -cicloalquilo C_{3-6} , -O-cicloalquilo C_{3-6} , -Ar₅ y -Het₅; en donde cada uno de dicho -alquilo C_{1-6} se sustituye opcional e independientemente con de 1 a 3 sustituyentes seleccionados de -halo, -OR₃₆, -NR₂₃R₂₄, -O-alquilo C_{1-6} , y -S-alquilo C_{1-6} ;

- 15 R_2 se selecciona de -H, -halo, -OH, -alquilo C_{1-6} , y -cicloalquilo C_{3-6} ; en donde cada uno de dicho -alquilo C_{1-6} se sustituye opcional e independientemente con de 1 a 3 sustituyentes seleccionados de -halo, -OR₂₇, y -NR₁₃R₁₄;

R_3 se selecciona de -H, -halo, -OH, -alquilo C_{1-6} , y -cicloalquilo C_{3-6} ; en donde cada uno de dicho -alquilo C_{1-6} se sustituye opcional e independientemente con de 1 a 3 sustituyentes seleccionados de -halo, -OR₂₈, y -NR₁₅R₁₆;

- 20 R_4 y R_8 se seleccionan cada uno independientemente de -halo, -OH, -alquilo C_{1-6} , -O-alquilo C_{1-6} , -S-alquilo C_{1-6} , -NR₁₇R₁₈, -O-cicloalquilo C_{3-6} , -cicloalquilo C_{3-6} , -Ar₄ y -Het₄;

- 25 $R_6, R_7, R_9, R_{10}, R_{11}, R_{12}, R_{13}, R_{14}, R_{15}, R_{16}, R_{17}, R_{18}, R_{19}, R_{20}, R_{21}, R_{22}, R_{23}, R_{24}, R_{31}, R_{32}, R_{33}, R_{34}, R_{35}$ y R_{36} se seleccionan cada uno independientemente de -H, -halo, =O, -OH, -alquilo C_{1-6} , -O-alquilo C_{1-6} , -S-alquilo C_{1-6} , -cicloalquilo C_{3-6} , -Ar₆ y -Het₆; en donde cada uno de dicho -alquilo C_{1-6} se sustituye opcional e independientemente con de 1 a 3 sustituyentes seleccionados de -halo, -OH, -O-alquilo C_{1-6} , -S-alquilo C_{1-6} , -cicloalquilo C_{3-6} , -Het₆, -Ar₆ y -NR₃₇R₃₈;

R_{27} y R_{28} , se seleccionan cada uno independientemente de -H, -alquilo C_{1-6} , -cicloalquilo C_{3-6} y -Het₂;

R_{37} y R_{38} , se seleccionan cada uno independientemente de -H, -halo, -OH, -alquilo C_{1-6} , -O-alquilo C_{1-6} , -S-alquilo C_{1-6} , -cicloalquilo C_{3-6} , -Ar₇ y -Het₇;

- 30 X_1 se selecciona de -alquilo C_{1-6} , -O-alquilo C_{1-6} , -S-alquilo C_{1-6} , -alquilo C_{1-6} -NR₃-alquilo C_{1-6} , -NR₃-alquilo C_{1-6} , -NR₃, y -O-; en donde cada uno de dicho -alquilo C_{1-6} se sustituye opcional e independientemente con de 1 a 3 sustituyentes seleccionados de -halo, -OH, -alquilo C_{1-6} , -O-alquilo C_{1-6} , -S-alquilo C_{1-6} , -fenilo, y -NR₃₃R₃₄

X_2 se selecciona de -alquilo C_{1-6} , -O-alquilo C_{1-6} , -S-alquilo C_{1-6} , -alquilo C_{1-6} -NR₂-alquilo C_{1-6} , -NR₂-alquilo C_{1-6} , -NR₂, y -O-; en donde cada uno de dicho -alquilo C_{1-6} se sustituye opcional e independientemente con de 1 a 3 sustituyentes seleccionados de -halo, -OH, -alquilo C_{1-6} , -O-alquilo C_{1-6} , -S-alquilo C_{1-6} , -fenilo y -NR₃₁R₃₂;

- 35 Ar_1, Ar_4, Ar_5, Ar_6 , y Ar_7 son cada uno independientemente un ciclo aromático de 5 a 10 miembros que comprende opcionalmente de 1 a 3 heteroátomos seleccionados de O, N y S; siendo cada uno de dichos Ar_1, Ar_4, Ar_5, Ar_6 , y Ar_7 opcional e independientemente sustituido con de 1 a 3 sustituyentes seleccionados de -halo, -OH, -alquilo C_{1-6} , -O-alquilo C_{1-6} , -S-alquilo C_{1-6} , y -NR₁₉R₂₀; en donde cada uno de dicho -alquilo C_{1-6} se sustituye opcional e independientemente con de 1 a 3 -halo;

- 40 $Het_1, Het_2, Het_4, Het_5, Het_6$, y Het_7 son cada uno independientemente un heterociclo de 3 a 10 miembros que tiene de 1 a 3 heteroátomos seleccionados de O, N y S; en donde cada uno de dichos $Het_1, Het_2, Het_4, Het_5, Het_6$, y Het_7 se sustituye opcional e independientemente con de 1 a 3 sustituyentes seleccionados de -halo, -OH, -alquilo C_{1-6} , -O-alquilo C_{1-6} , -S-alquilo C_{1-6} , =O, -(C=O)-alquilo C_{1-6} , y -NR₂₁R₂₂; en donde cada uno de dicho -alquilo C_{1-6} se sustituye opcional e independientemente con de 1 a 3 -halo;

- 45 Het_8 es un heterociclo bivalente de 3 a 10 miembros que tiene de 1 a 3 heteroátomos seleccionados de O, N y S;

en donde al menos uno de dichos heteroátomos se une a X_1 o X_2 ;

en donde, cuando R_1 es -H, entonces al menos un heteroátomo de Het_8 se une a X_2 ; y

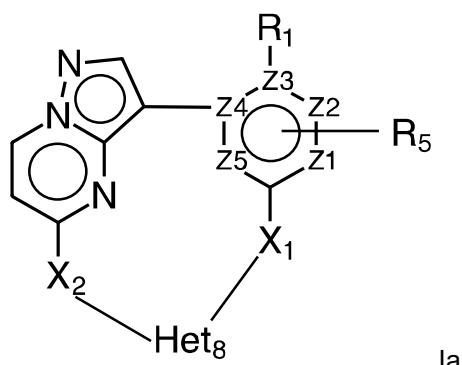
en donde dicho Het_8 se sustituye opcional e independientemente con de 1 a 3 sustituyentes seleccionados de -halo, -OH, -alquilo C_{1-6} , -alquilo C_{1-6} , -alquilo C_{1-6} -cicloalquilo C_{3-6} , -cicloalquilo C_{3-6} , -O-alquilo C_{1-6} , -S-alquilo C_{1-6} , =O, -

(C=O)-alquilo C₁₋₆, -alquilo C₁₋₆-O-alquilo C₁₋₆ y -NR₂₁R₂₂; en donde cada uno de dicho -alquilo C₁₋₆ se sustituye opcional e independientemente con de 1 a 3 -halo;

Z₁, Z₂, Z₃, Z₄ y Z₅ se seleccionan cada uno independientemente de C y N; y

A₁ y A₂ se seleccionan cada uno independientemente de C y N.

- 5 Más particularmente la presente invención proporciona un compuesto de la Fórmula Ia o un estereoisómero, tautómero, racémico, metabolito, pro o pre-fármaco, sal, hidrato, forma de N-óxido o solvato del mismo,



en donde

- 10 R₁ se selecciona de -H, -halo, -OH, -alquilo C₁₋₆, -O-alquilo C₁₋₆, -S-alquilo C₁₋₆, -NR₉R₁₀, -(C=O)-R₄, -(C=S)-R₄, -SO₂-R₄, -CN, -NR₉-SO₂-R₄, -cicloalquilo C₃₋₆, -O-cicloalquilo C₃₋₆, -Ar₁ y -Het₁; en donde cada uno de dicho -alquilo C₁₋₆ se sustituye opcional e independientemente con de 1 a 3 sustituyentes seleccionados de -halo, -OR₃₅, -NR₁₁R₁₂, -O-alquilo C₁₋₆, y -S-alquilo C₁₋₆;

- 15 R₅ se une a Z₁ o Z₅ y se selecciona de -H, -halo, -OH, -alquilo C₁₋₆, -O-alquilo C₁₋₆, -S-alquilo C₁₋₆, -NR₆R₇, -(C=O)-R₈, -(C=S)-R₈, -SO₂-R₈, -CN, -NR₆-SO₂-R₈, -cicloalquilo C₃₋₆, -O-cicloalquilo C₃₋₆, -Ar₅ y -Het₅; en donde cada uno de dicho -alquilo C₁₋₆ se sustituye opcional e independientemente con de 1 a 3 sustituyentes seleccionados de -halo, -OR₃₆, -NR₂₃R₂₄, -O-alquilo C₁₋₆, y -S-alquilo C₁₋₆;

R₂ se selecciona de -H, -halo, -OH, -alquilo C₁₋₆, y -cicloalquilo C₃₋₆; en donde cada uno de dicho -alquilo C₁₋₆ se sustituye opcional e independientemente con de 1 a 3 sustituyentes seleccionados de -halo, -OR₂₇, y -NR₁₃R₁₄;

- 20 R₃ se selecciona de -H, -halo, -OH, -alquilo C₁₋₆, y -cicloalquilo C₃₋₆; en donde cada uno de dicho -alquilo C₁₋₆ se sustituye opcional e independientemente con de 1 a 3 sustituyentes seleccionados de -halo, -OR₂₈, y -NR₁₅R₁₆;

R₄ y R₈ se seleccionan cada uno independientemente de -halo, -OH, -alquilo C₁₋₆, -O-alquilo C₁₋₆, -S-alquilo C₁₋₆, -NR₁₇R₁₈, -cicloalquilo C₃₋₆, -O-cicloalquilo C₃₋₆, -Ar₄ y -Het₄;

- 25 R₆, R₇, R₉, R₁₀, R₁₁, R₁₂, R₁₃, R₁₄, R₁₅, R₁₆, R₁₇, R₁₈, R₁₉, R₂₀, R₂₁, R₂₂, R₂₃, R₂₄, R₃₁, R₃₂, R₃₃, R₃₄, R₃₅ y R₃₆ se seleccionan cada uno independientemente de -H, -halo, =O, -OH, -alquilo C₁₋₆, -O-alquilo C₁₋₆, -S-alquilo C₁₋₆, -cicloalquilo C₃₋₆, -Ar₆ y -Het₆; en donde cada uno de dicho -alquilo C₁₋₆ se sustituye opcional e independientemente con de 1 a 3 sustituyentes seleccionados de -halo, -OH, -O-alquilo C₁₋₆, -S-alquilo C₁₋₆, -cicloalquilo C₃₋₆, -Het₆, -Ar₆ y -NR₃₇R₃₈;

R₂₇ y R₂₈, se seleccionan cada uno independientemente de -H, -alquilo C₁₋₆, -cicloalquilo C₃₋₆ y -Het₂;

- 30 R₃₇ y R₃₈, se seleccionan cada uno independientemente de -H, -halo, -OH, -alquilo C₁₋₆, -O-alquilo C₁₋₆, -S-alquilo C₁₋₆, -cicloalquilo C₃₋₆, -Ar₇ y -Het₇;

X₁ se selecciona de -alquilo C₁₋₆, -O-alquilo C₁₋₆, -S-alquilo C₁₋₆, -alquilo C₁₋₆-NR₃-alquilo C₁₋₆, -NR₃-alquilo C₁₋₆, -NR₃, y -O-; en donde cada uno de dicho -alquilo C₁₋₆ se sustituye opcional e independientemente con de 1 a 3 sustituyentes seleccionados de -halo, -OH, -alquilo C₁₋₆, -O-alquilo C₁₋₆, -S-alquilo C₁₋₆, -fenilo, y -NR₃₃R₃₄

- 35 X₂ se selecciona de -alquilo C₁₋₆, -O-alquilo C₁₋₆, -S-alquilo C₁₋₆, -alquilo C₁₋₆-NR₂-alquilo C₁₋₆, -NR₂-alquilo C₁₋₆, -NR₂, y -O-; en donde cada uno de dicho -alquilo C₁₋₆ se sustituye opcional e independientemente con de 1 a 3 sustituyentes seleccionados de -halo, -OH, -alquilo C₁₋₆, -O-alquilo C₁₋₆, -S-alquilo C₁₋₆, -fenilo y -NR₃₁R₃₂;

Ar₁, Ar₄, Ar₅, Ar₆, y Ar₇ son cada uno independientemente un ciclo aromático de 5 a 10 miembros que comprende opcionalmente de 1 a 3 heteroátomos seleccionados de O, N y S; siendo cada uno de dichos Ar₁, Ar₄, Ar₅, Ar₆, y Ar₇ opcional e independientemente sustituido con de 1 a 3 sustituyentes seleccionados de -halo, -OH, -alquilo C₁₋₆, -O-

alquilo C₁₋₆, -S-alquilo C₁₋₆, y -NR₁₉R₂₀; en donde cada uno de dicho -alquilo C₁₋₆ se sustituye opcional e independientemente con de 1 a 3 -halo;

5 Het₁, Het₂, Het₄, Het₅, Het₆, y Het₇ son cada uno independientemente un heterociclo de 3 a 10 miembros que tiene de 1 a 3 heteroátomos seleccionados de O, N y S; en donde cada uno de dichos Het₁, Het₂, Het₄, Het₅, Het₆, y Het₇ se sustituye opcional e independientemente con de 1 a 3 sustituyentes seleccionados de -halo, -OH, -alquilo C₁₋₆, -O-alquilo C₁₋₆, -S-alquilo C₁₋₆, =O, -(C=O)-alquilo C₁₋₆, y -NR₂₁R₂₂; en donde cada uno de dicho -alquilo C₁₋₆ se sustituye opcional e independientemente con de 1 a 3 -halo;

Het₈ es un heterociclo de 3 a 10 miembros que tiene de 1 a 3 heteroátomos seleccionados de O, N y S;

10 en donde dicho Het₈ se sustituye opcional e independientemente con de 1 a 3 sustituyentes seleccionados de -halo, -OH, -alquilo C₁₋₆, -alquileno C₁₋₆, -alquilo C₁₋₆-cicloalquilo C₃₋₆, -cicloalquilo C₃₋₆, -O-alquilo C₁₋₆, -S-alquilo C₁₋₆, =O, -(C=O)-alquilo C₁₋₆, -alquilo C₁₋₆-O-alquilo C₁₋₆ y -NR₂₁R₂₂; en donde cada uno de dicho -alquilo C₁₋₆ se sustituye opcional e independientemente con de 1 a 3 -halo;

en donde, cuando R₁ es -H, entonces al menos un heteroátomo de Het₈ se une a X₂

Z₁, Z₂, Z₃, Z₄ y Z₅ se seleccionan cada uno independientemente de C y N.

15 Más particularmente la presente invención proporciona un compuesto de la Fórmula Ia o un estereoisómero, tautómero, racémico, metabolito, pro o pre-fármaco, sal, hidrato, forma de N-óxido o solvato del mismo, en donde

20 R₁ se selecciona de -H, -halo, -OH, -alquilo C₁₋₆, -O-alquilo C₁₋₆, -S-alquilo C₁₋₆, -NR₉R₁₀, -(C=O)-R₄, -(C=S)-R₄, -SO₂-R₄, -CN, -NR₉-SO₂-R₄, -cicloalquilo C₃₋₆, -O-cicloalquilo C₃₋₆, -Ar₁ y -Het₁; en donde cada uno de dicho -alquilo C₁₋₆ se sustituye opcional e independientemente con de 1 a 3 sustituyentes seleccionados de -halo, -OR₃₅, -NR₁₁R₁₂, -O-alquilo C₁₋₆, y -S-alquilo C₁₋₆;

R₅ se une a Z₁ o Z₅ y se selecciona de -H, -halo, -OH, -alquilo C₁₋₆, -O-alquilo C₁₋₆, -S-alquilo C₁₋₆, -NR₆R₇, -(C=O)-R₈, -(C=S)-R₈, -SO₂-R₈, -CN, -NR₆-SO₂-R₈, -cicloalquilo C₃₋₆, -O-cicloalquilo C₃₋₆, -Ar₅ y -Het₅; en donde cada uno de dicho -alquilo C₁₋₆ se sustituye opcional e independientemente con de 1 a 3 sustituyentes seleccionados de -halo, -OR₃₆, -NR₂₃R₂₄, -O-alquilo C₁₋₆, y -S-alquilo C₁₋₆;

25 R₂ se selecciona de -H, -halo, -OH, -alquilo C₁₋₆, y -cicloalquilo C₃₋₆; en donde cada uno de dicho -alquilo C₁₋₆ se sustituye opcional e independientemente con de 1 a 3 sustituyentes seleccionados de -halo, -OR₂₇, y -NR₁₃R₁₄;

R₃ se selecciona de -H, -halo, -OH, -alquilo C₁₋₆, -cicloalquilo C₃₋₆; en donde cada uno de dicho -alquilo C₁₋₆ se sustituye opcional e independientemente con de 1 a 3 sustituyentes seleccionados de -halo, -OR₂₈, y -NR₁₅R₁₆;

30 R₄ y R₈ se seleccionan cada uno independientemente de -halo, -OH, -alquilo C₁₋₆, -O-alquilo C₁₋₆, -S-alquilo C₁₋₆, -NR₁₇R₁₈, -cicloalquilo C₃₋₆, -O-cicloalquilo C₃₋₆, -Ar₄ y -Het₄;

35 R₆, R₇, R₉, R₁₀, R₁₁, R₁₂, R₁₃, R₁₄, R₁₅, R₁₆, R₁₇, R₁₈, R₁₉, R₂₀, R₂₁, R₂₂, R₂₃, R₂₄, R₃₁, R₃₂, R₃₃, R₃₄, R₃₅ y R₃₆ se seleccionan cada uno independientemente de -H, -halo, =O, -OH, -alquilo C₁₋₆, -O-alquilo C₁₋₆, -S-alquilo C₁₋₆, -cicloalquilo C₃₋₆, -Ar₆ y -Het₆; en donde cada uno de dicho -alquilo C₁₋₆ se sustituye opcional e independientemente con de 1 a 3 sustituyentes seleccionados de -halo, -OH, -O-alquilo C₁₋₆, -S-alquilo C₁₋₆, -cicloalquilo C₃₋₆, -Het₆, -Ar₆ y -NR₃₇R₃₈;

R₂₇ y R₂₈, se seleccionan cada uno independientemente de -H, -alquilo C₁₋₆, -cicloalquilo C₃₋₆ y -Het₂;

R₃₇ y R₃₈, se seleccionan cada uno independientemente de -H, -halo, -OH, -alquilo C₁₋₆, -O-alquilo C₁₋₆, -S-alquilo C₁₋₆, -cicloalquilo C₃₋₆, -Ar₇ y -Het₇;

40 X₁ se selecciona de -alquilo C₁₋₆⁻, -O-alquilo C₁₋₆⁻, -S-alquilo C₁₋₆⁻, -alquilo C₁₋₆-NR₃-alquilo C₁₋₆⁻, -NR₃-alquilo C₁₋₆⁻, -NR₃⁻ y -O⁻;

X₂ se selecciona de -alquilo C₁₋₆⁻, -O-alquilo C₁₋₆⁻, -S-alquilo C₁₋₆⁻, -alquilo C₁₋₆-NR₂-alquilo C₁₋₆⁻, -NR₂-alquilo C₁₋₆⁻, -NR₂⁻, y -O⁻;

45 Ar₁, Ar₄, Ar₅, Ar₆, y Ar₇ son cada uno independientemente un ciclo aromático de 5 a 10 miembros que comprende opcionalmente de 1 a 3 heteroátomos seleccionados de O, N y S; siendo cada uno de dichos Ar₁, Ar₄, Ar₅, Ar₆, y Ar₇ opcional e independientemente sustituido con de 1 a 3 sustituyentes seleccionados de -halo, -OH, -alquilo C₁₋₆, -O-alquilo C₁₋₆, -S-alquilo C₁₋₆, -NR₁₉R₂₀; en donde cada uno de dicho -alquilo C₁₋₆ se sustituye opcional e independientemente con de 1 a 3 -halo;

50 Het₁, Het₂, Het₄, Het₅, Het₆, y Het₇ son cada uno independientemente un heterociclo de 3 a 10 miembros que tiene de 1 a 3 heteroátomos seleccionados de O, N y S; en donde cada uno de dichos Het₁, Het₂, Het₄, Het₅, Het₆, y Het₇ se sustituye opcional e independientemente con de 1 a 3 sustituyentes seleccionados de -halo, -OH, -alquilo C₁₋₆, -O-alquilo C₁₋₆, -S-alquilo C₁₋₆, =O, -(C=O)-alquilo C₁₋₆, y -NR₂₁R₂₂; en donde cada uno de dicho -alquilo C₁₋₆ se sustituye

opcional e independientemente con de 1 a 3 -halo;

Het₈ es un heterociclo de 3 a 10 miembros que tiene de 1 a 3 heteroátomos seleccionados de O, N y S;

5 en donde dicho Het₈ se sustituye opcional e independientemente con de 1 a 3 sustituyentes seleccionados de -halo, -OH, -alquilo C₁₋₆, -alquileo C₁₋₆, -alquilo C₁₋₆-cicloalquilo C₃₋₆, -cicloalquilo C₃₋₆, -O-alquilo C₁₋₆, -S-alquilo C₁₋₆, =O, -(C=O)-alquilo C₁₋₆, -alquilo C₁₋₆-O-alquilo C₁₋₆ y -NR₂₁R₂₂; en donde cada uno de dicho -alquilo C₁₋₆ se sustituye opcional e independientemente con de 1 a 3 -halo;

en donde, cuando R₁ es -H, entonces al menos un heteroátomo de Het₈ se une a X₂

Z₁, Z₂, Z₃, Z₄ y Z₅ se seleccionan cada uno independientemente de C y N.

10 En una modalidad adicional, la presente invención proporciona un compuesto de la Fórmula la o un estereoisómero, tautómero, racémico, metabolito, pro o pre-fármaco, sal, hidrato, forma de N-óxido o solvato del mismo, en donde

R₁ se selecciona de -H, -halo, -OH, -alquilo C₁₋₆, -O-alquilo C₁₋₆, -S-alquilo C₁₋₆, -NR₉R₁₀, -(C=O)-R₄, -(C=S)-R₄, -SO₂-R₄, -CN, -NR₉-SO₂-R₄, -cicloalquilo C₃₋₆, -O-cicloalquilo C₃₋₆, -Ar₁ y -Het₁; en donde cada uno de dicho -alquilo C₁₋₆ se sustituye opcional e independientemente con de 1 a 3 sustituyentes seleccionados de -halo, -OR₃₅, -NR₁₁R₁₂, -O-alquilo C₁₋₆, y -S-alquilo C₁₋₆;

15 R₅ se une a Z₁ o Z₅ y se selecciona de -H, -halo, -OH, -alquilo C₁₋₆, -O-alquilo C₁₋₆, -S-alquilo C₁₋₆, -NR₆R₇, -(C=O)-R₈, -(C=S)-R₈, -SO₂-R₈, -CN, -NR₆-SO₂-R₈, -cicloalquilo C₃₋₆, -O-cicloalquilo C₃₋₆, -Ar₅ y -Het₅; en donde cada uno de dicho -alquilo C₁₋₆ se sustituye opcional e independientemente con de 1 a 3 sustituyentes seleccionados de -halo, -OR₃₆, -NR₂₃R₂₄, -O-alquilo C₁₋₆, y -S-alquilo C₁₋₆;

20 R₂ se selecciona de -H, -halo, -OH, -alquilo C₁₋₆, y -cicloalquilo C₃₋₆; en donde cada uno de dicho -alquilo C₁₋₆ se sustituye opcional e independientemente con de 1 a 3 sustituyentes seleccionados de -halo, -OR₂₇, y -NR₁₃R₁₄;

R₃ se selecciona de -H, -halo, -OH, -alquilo C₁₋₆, y -cicloalquilo C₃₋₆; en donde cada uno de dicho -alquilo C₁₋₆ se sustituye opcional e independientemente con de 1 a 3 sustituyentes seleccionados de -halo, -OR₂₈, y -NR₁₅R₁₆;

25 R₆, R₇, R₉, R₁₀, R₁₁, R₁₂, R₁₃, R₁₄, R₁₅, R₁₆, R₁₉, R₂₀, R₂₁, R₂₂, R₃₁, R₃₂, R₃₃ y R₃₄ se seleccionan cada uno independientemente de -H, -halo, =O, -OH, -alquilo C₁₋₆, -O-alquilo C₁₋₆, -S-alquilo C₁₋₆, -cicloalquilo C₃₋₆, -Ar₆ y -Het₆; en donde cada uno de dicho -alquilo C₁₋₆ se sustituye opcional e independientemente con de 1 a 3 sustituyentes seleccionados de -halo, -OH, -O-alquilo C₁₋₆, -S-alquilo C₁₋₆, -cicloalquilo C₃₋₆, -Het₆, -Ar₆ y -NR₃₇R₃₈;

R₂₇ y R₂₈, se seleccionan cada uno independientemente de -H, -alquilo C₁₋₆, -cicloalquilo C₃₋₆ y -Het₂;

R₃₇ y R₃₈, se seleccionan cada uno independientemente de -H, -halo, -OH, -alquilo C₁₋₆, -O-alquilo C₁₋₆, -S-alquilo C₁₋₆, -cicloalquilo C₃₋₆, -Ar₇ y -Het₇;

30 X₁ se selecciona de -alquilo C₁₋₆, -O-alquilo C₁₋₆, -S-alquilo C₁₋₆, -alquilo C₁₋₆-NR₃-alquilo C₁₋₆, -NR₃-alquilo C₁₋₆, -NR₃, y -O-; en donde cada uno de dicho -alquilo C₁₋₆ se sustituye opcional e independientemente con de 1 a 3 sustituyentes seleccionados de -halo, -OH, -alquilo C₁₋₆, -O-alquilo C₁₋₆, -S-alquilo C₁₋₆, -fenilo, y -NR₃₃R₃₄

35 X₂ se selecciona de -alquilo C₁₋₆, -O-alquilo C₁₋₆, -S-alquilo C₁₋₆, -alquilo C₁₋₆-NR₃-alquilo C₁₋₆, -NR₂-alquilo C₁₋₆, -NR₂, y -O-; en donde cada uno de dicho -alquilo C₁₋₆ se sustituye opcional e independientemente con de 1 a 3 sustituyentes seleccionados de -halo, -OH, -alquilo C₁₋₆, -O-alquilo C₁₋₆, -S-alquilo C₁₋₆, -fenilo y -NR₃₁R₃₂;

40 Ar₁, Ar₄, Ar₅, Ar₆, y Ar₇ son cada uno independientemente un ciclo aromático de 5 a 10 miembros que comprende opcionalmente de 1 a 3 heteroátomos seleccionados de O, N y S; siendo cada uno de dichos Ar₁, Ar₄, Ar₅, Ar₆, y Ar₇ opcional e independientemente sustituido con de 1 a 3 sustituyentes seleccionados de -halo, -OH, -alquilo C₁₋₆, -O-alquilo C₁₋₆, -S-alquilo C₁₋₆, y -NR₁₉R₂₀; en donde cada uno de dicho -alquilo C₁₋₆ se sustituye opcional e independientemente con de 1 a 3 -halo;

45 Het₁, Het₂, Het₄, Het₅, Het₆, y Het₇ son cada uno independientemente un heterociclo de 3 a 10 miembros que tiene de 1 a 3 heteroátomos seleccionados de O, N y S; en donde cada uno de dichos Het₁, Het₂, Het₄, Het₅, Het₆, y Het₇ se sustituye opcional e independientemente con de 1 a 3 sustituyentes seleccionados de -halo, -OH, -alquilo C₁₋₆, -O-alquilo C₁₋₆, -S-alquilo C₁₋₆, =O, -(C=O)-alquilo C₁₋₆, y -NR₂₁R₂₂; en donde cada uno de dicho -alquilo C₁₋₆ se sustituye opcional e independientemente con de 1 a 3 -halo;

Het₈ es un heterociclo de 3 a 10 miembros que tiene de 1 a 3 heteroátomos seleccionados de O, N y S;

en donde al menos uno de dichos heteroátomos se une a X₁ o X₂;

en donde, cuando R₁ es -H, entonces al menos un heteroátomo de Het₈ se une a X₂; y

en donde dicho Het₈ se sustituye opcional e independientemente con de 1 a 3 sustituyentes seleccionados de -halo,

-OH, -alquilo C₁₋₆, -alquileo C₁₋₆, -alquilo C₁₋₆-cicloalquilo C₃₋₆, -cicloalquilo C₃₋₆, -O-alquilo C₁₋₆, -S-alquilo C₁₋₆, =O, -(C=O)-alquilo C₁₋₆, -alquilo C₁₋₆-O-alquilo C₁₋₆ y -NR₂¹R₂₂; en donde cada uno de dicho -alquilo C₁₋₆ se sustituye opcional e independientemente con de 1 a 3 -halo;

Z₁, Z₂, Z₃, Z₄ y Z₅ se seleccionan cada uno independientemente de C y N.

5 En una modalidad adicional, la presente invención proporciona un compuesto de la Fórmula Ia o de la Fórmula I o un estereoisómero, tautómero, racémico, metabolito, pro o pre-fármaco, sal, hidrato, forma de N-óxido o solvato del mismo, en donde cada uno de dichos Z₁, Z₂, Z₃, Z₄ y Z₅ es C; y en donde se aplican las definiciones y disposiciones definidas anteriormente en la presente.

10 En una modalidad adicional, la presente invención proporciona un compuesto de la Fórmula Ia o un estereoisómero, tautómero, racémico, metabolito, pro o pre-fármaco, sal, hidrato, forma de N-óxido o solvato del mismo, en donde dicho Het₈ es un heterociclo saturado de 3 a 10 miembros que tiene de 1 a 3 heteroátomos seleccionados de O, N y S; y en donde se aplican las definiciones y disposiciones definidas anteriormente en la presente.

En una modalidad adicional, la presente invención proporciona un compuesto de la Fórmula I o un estereoisómero, tautómero, racémico, metabolito, pro o pre-fármaco, sal, hidrato, forma de N-óxido o solvato del mismo,

15 en donde

A₁ y A₂ se seleccionan cada uno independientemente de C y N;

R₁ se selecciona de -H y -halo;

R₅ se selecciona de -H, -halo y -alquilo C₁₋₆;

R₂ se selecciona de -H y -alquilo C₁₋₆;

20 R₃ se selecciona de -H y -alquilo C₁₋₆;

X₁ se selecciona de -O-alquilo C₁₋₆-, -NR₃-alquilo C₁₋₆-, -NR₃-, -O-;

X₂ se selecciona de -alquilo C₁₋₆-, -O-alquilo C₁₋₆-, -NR₂-alquilo C₁₋₆-, -NR₂-, -O-;

25 Het₈ es un heterociclo de 3 a 10 miembros; en donde dicho Het₈ se sustituye opcionalmente con de 1 a 3 sustituyentes seleccionados de -halo, -OH, -alquilo C₁₋₆, -alquileo C₁₋₆, -cicloalquilo C₃₋₆, -alquilo C₁₋₆-cicloalquilo C₃₋₆, -(C=O)-alquilo C₁₋₆, y -(C=O)-cicloalquilo C₃₋₆; y

Z₁, Z₂, Z₃, Z₄ y Z₅ son cada uno C.

En una modalidad adicional, la presente invención proporciona un compuesto de la Fórmula I o un estereoisómero, tautómero, racémico, metabolito, pro o pre-fármaco, sal, hidrato, forma de N-óxido o solvato del mismo,

en donde

30 A₁ y A₂ se seleccionan cada uno independientemente de C y N;

R₁ se selecciona de -H y -halo;

R₅ se selecciona de -H, -halo y -alquilo C₁₋₆;

R₂ se selecciona de -H y -alquilo C₁₋₆;

R₃ se selecciona de -H y -alquilo C₁₋₆;

35 X₁ se selecciona de -O-alquilo C₁₋₆-, -NR₃-alquilo C₁₋₆-, -NR₃-, -O-;

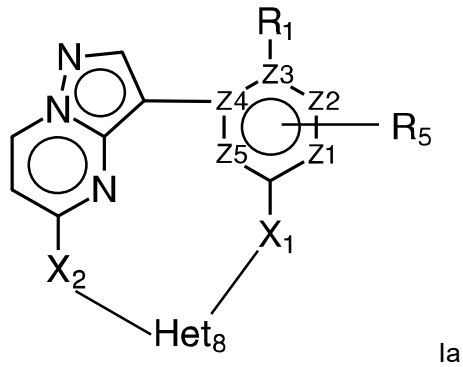
X₂ se selecciona de -O-alquilo C₁₋₆-, -NR₂-alquilo C₁₋₆-, -NR₂-, -O-;

Het₈ es un heterociclo de 3 a 10 miembros; en donde dicho Het₈ se sustituye opcionalmente con de 1 a 3 sustituyentes seleccionados de -halo, -OH, -alquilo C₁₋₆, -alquileo C₁₋₆, -cicloalquilo C₃₋₆, y -alquilo C₁₋₆-cicloalquilo C₃₋₆; y

Z₁, Z₂, Z₃, Z₄ y Z₅ son cada uno C.

40 En una modalidad adicional, la presente invención proporciona un compuesto de la Fórmula I o un estereoisómero, tautómero, racémico, metabolito, pro o pre-fármaco, sal, hidrato, forma de N-óxido o solvato del mismo, en donde A₁ es N y A₂ es C.

En una modalidad adicional, la presente invención proporciona un compuesto de la Fórmula Ia o un estereoisómero, tautómero, racémico, metabolito, pro o pre-fármaco, sal, hidrato, forma de N-óxido o solvato del mismo



en donde

R₁ se selecciona de -H y -halo;

R₅ se une a Z₁ y se selecciona de -H y -alquilo C₁₋₆;

5 R₂ se selecciona de -H y -alquilo C₁₋₆;

R₃ se selecciona de -H y -alquilo C₁₋₆;

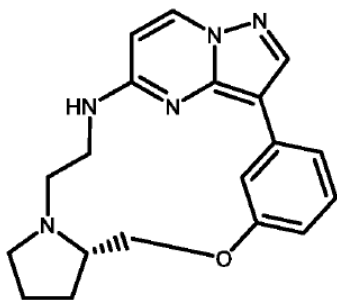
X₁ se selecciona de -O-alquilo C₁₋₆-, -NR₃-alquilo C₁₋₆-, -NR₃-, -O-;

X₂ se selecciona de -O-alquilo C₁₋₆-, -NR₂-alquilo C₁₋₆-, -NR₂-, -O-;

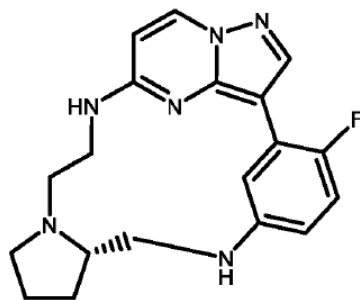
10 Het₈ es un heterociclo de 3 a 10 miembros que contiene N; en donde dicho Het₈ se sustituye opcionalmente con de 1 a 3 sustituyentes seleccionados de -halo, -OH, -alquilo C₁₋₆, -alquileno C₁₋₆, -cicloalquilo C₃₋₆, -O-alquilo C₁₋₆, -S-alquilo C₁₋₆, =O, -(C=O)-alquilo C₁₋₆, -alquilo C₁₋₆-O-alquilo C₁₋₆ y -NR₂₁R₂₂; y

Z₁, Z₂, Z₃, Z₄ y Z₅ son cada uno C.

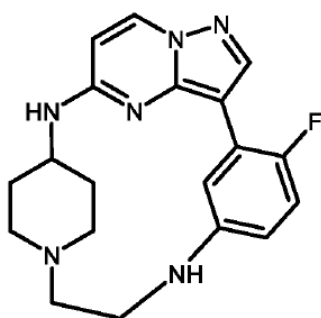
Más particularmente la presente invención proporciona un compuesto seleccionado de la lista que comprende:



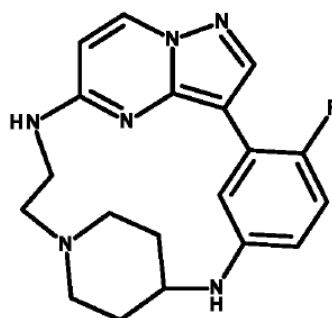
Compuesto N1, Ejemplo N1



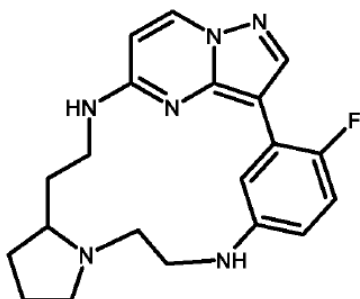
Compuesto N2, Ejemplo N2



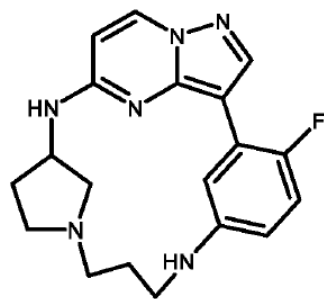
Compuesto N3, Ejemplo N3



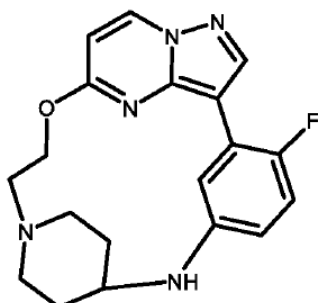
Compuesto N4, Ejemplo N4



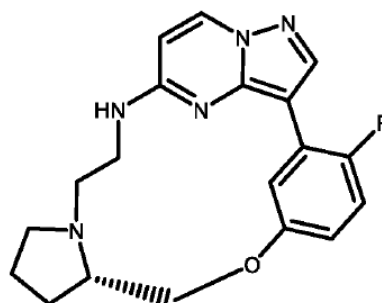
Compuesto N5, Ejemplo N5



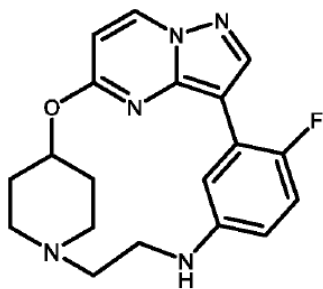
Compuesto N6, Ejemplo N6



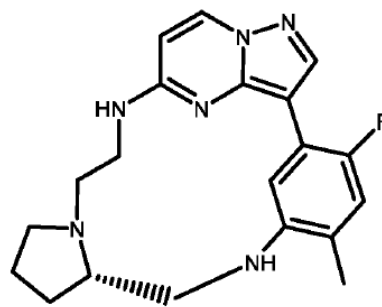
Compuesto N7, Ejemplo N7



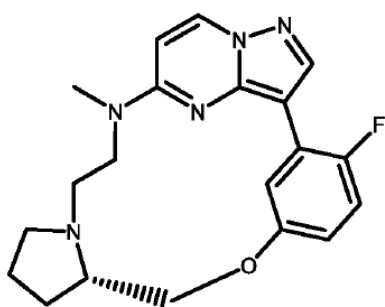
Compuesto N8, Ejemplo N8



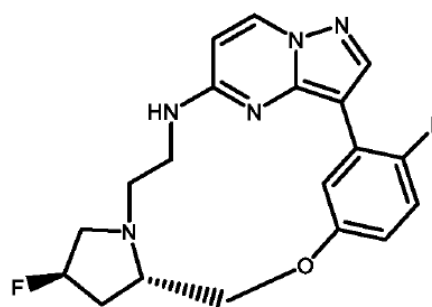
Compuesto N9, Ejemplo N9



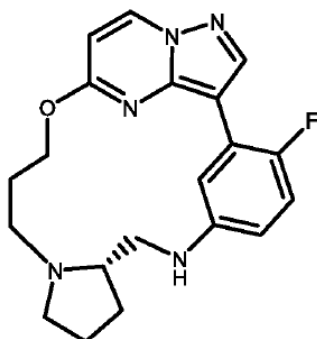
Compuesto N10, Ejemplo N10



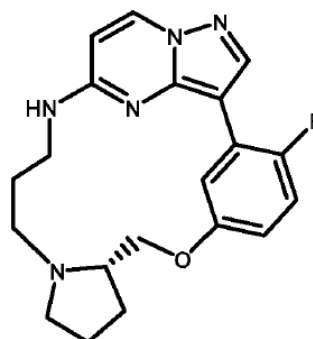
Compuesto N11, Ejemplo N11



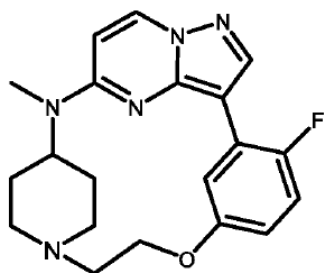
Compuesto N12, Ejemplo N12



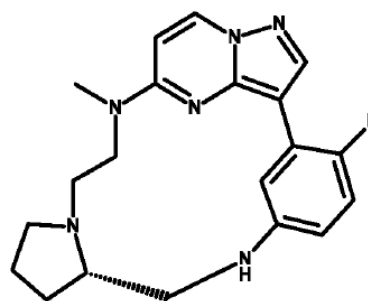
Compuesto N13, Ejemplo N13



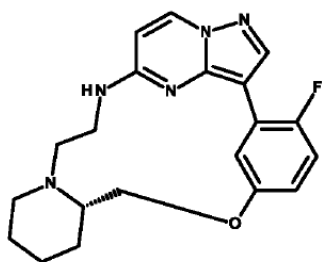
Compuesto N14, Ejemplo N14



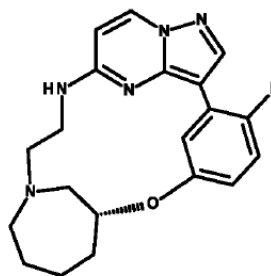
Compuesto N15, Ejemplo N15



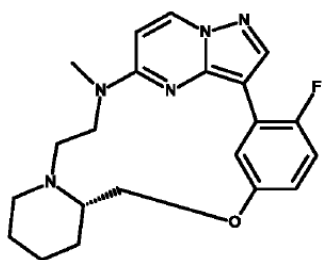
Compuesto N16, Ejemplo N16



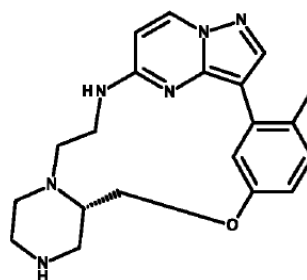
Compuesto N17, Ejemplo N17



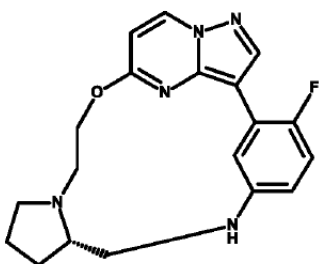
Compuesto N18, Ejemplo N18



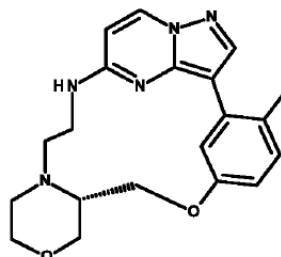
Compuesto N19, Ejemplo N19



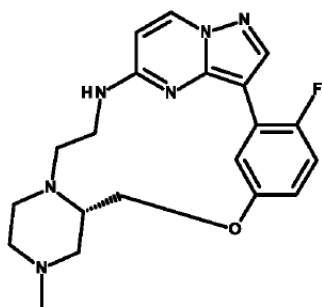
Compuesto N20, Ejemplo N20



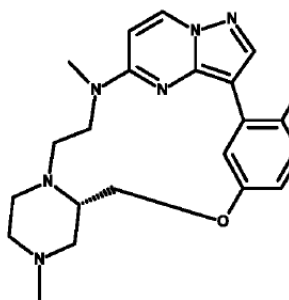
Compuesto N21, Ejemplo N21



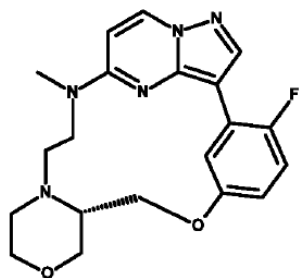
Compuesto N22, Ejemplo N22



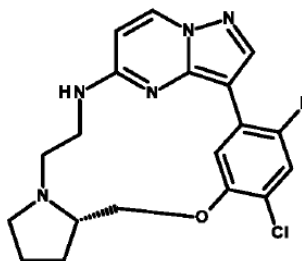
Compuesto N23, Ejemplo N23



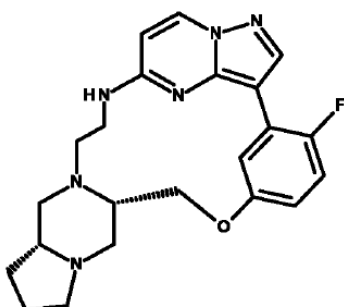
Compuesto N24, Ejemplo N24



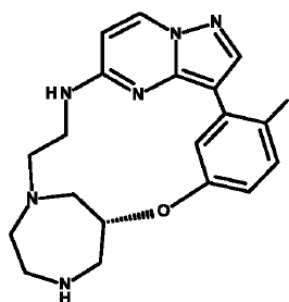
Compuesto N25, Ejemplo N25



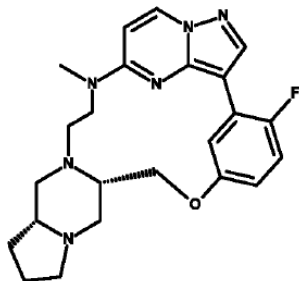
Compuesto N26, Ejemplo N26



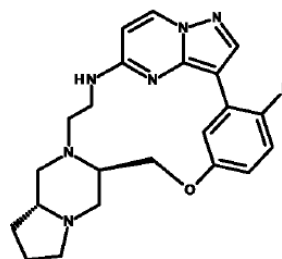
Compuesto N27, Ejemplo N27



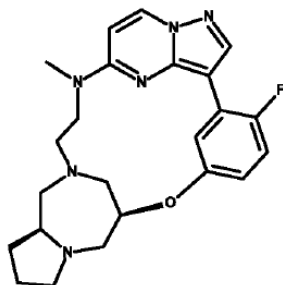
Compuesto N28, Ejemplo N28



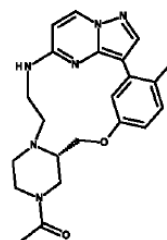
Compuesto N29, Ejemplo N29



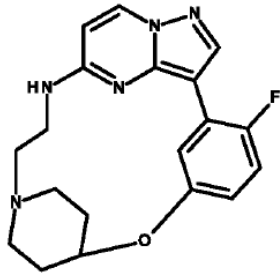
Compuesto N30, Ejemplo N30



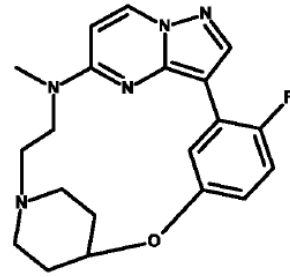
Compuesto N31, Ejemplo N31



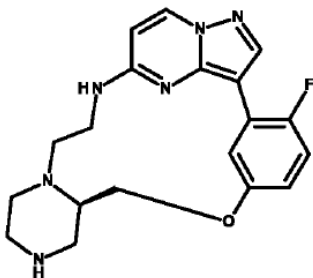
Compuesto N32, Ejemplo N32



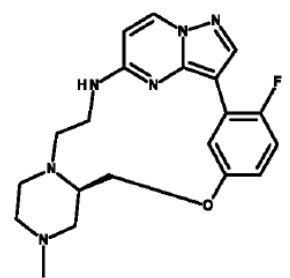
Compuesto N33, Ejemplo N33



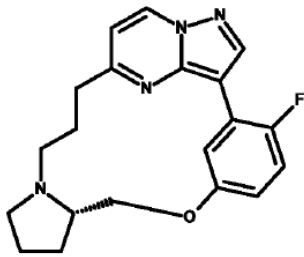
Compuesto N34, Ejemplo N34



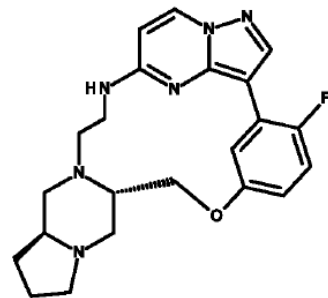
Compuesto N35, Ejemplo N35



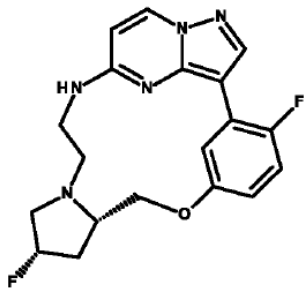
Compuesto N36, Ejemplo N36



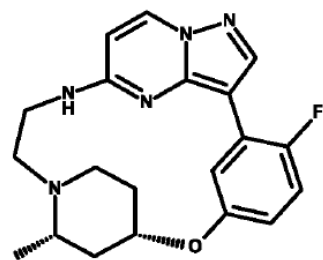
Compuesto N37, Ejemplo N37



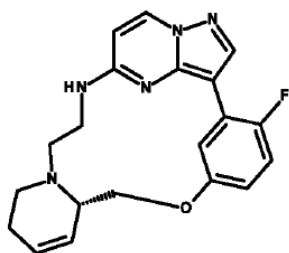
Compuesto N38, Ejemplo N38



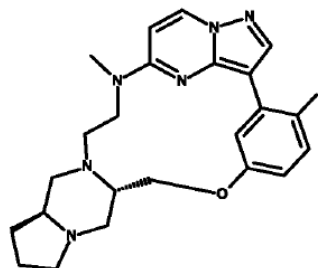
Compuesto N39, Ejemplo N39



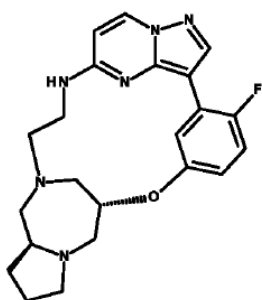
Compuesto N40, Ejemplo N40



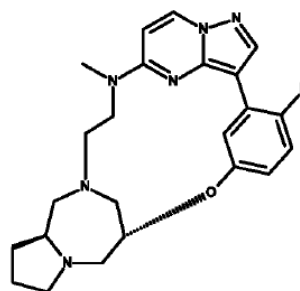
Compuesto N41, Ejemplo N41



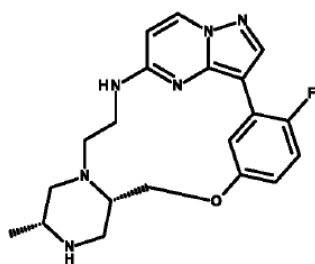
Compuesto N42, Ejemplo N42



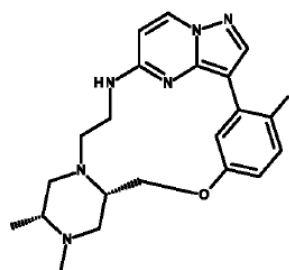
Compuesto N43, Ejemplo N43



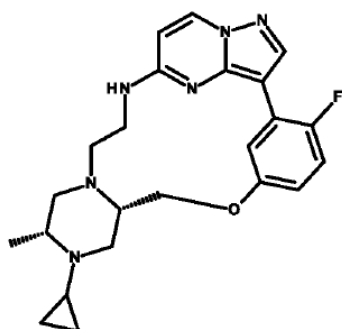
Compuesto N44, Ejemplo N44



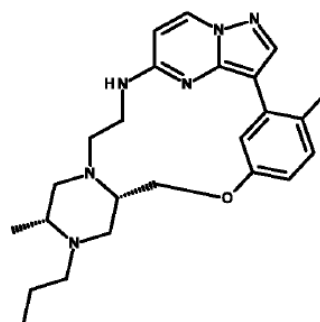
Compuesto N45, Ejemplo N45



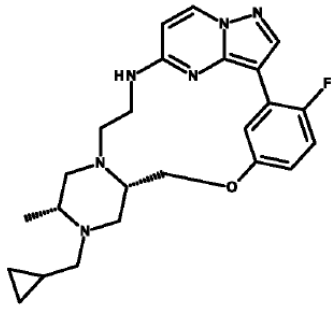
Compuesto N46, Ejemplo N46



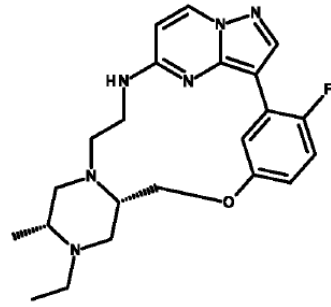
Compuesto N47, Ejemplo N47



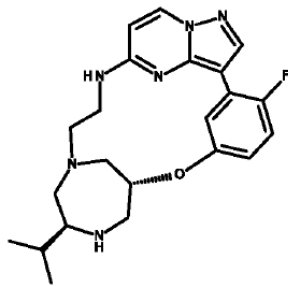
Compuesto N48, Ejemplo N48



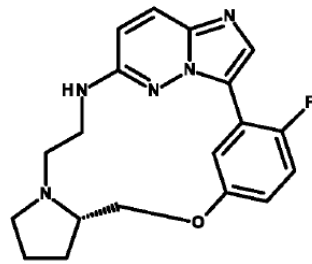
Compuesto N49, Ejemplo N49



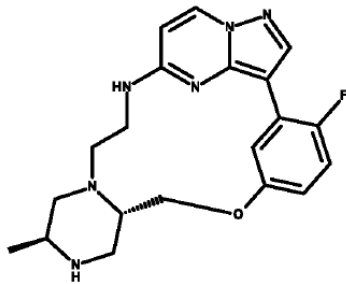
Compuesto N50, Example N50



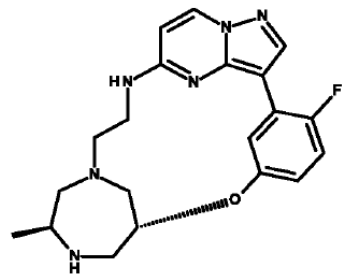
Compuesto N51, Ejemplo N51



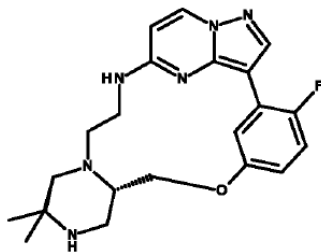
Compuesto N52, Ejemplo N52



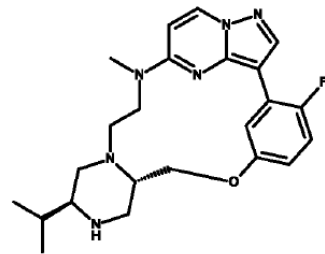
Compuesto N53, Ejemplo N53



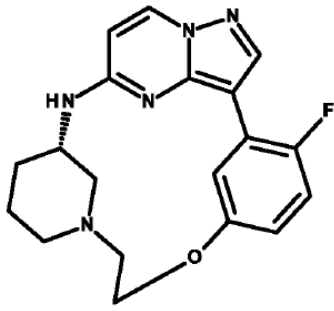
Compuesto N54, Ejemplo N54



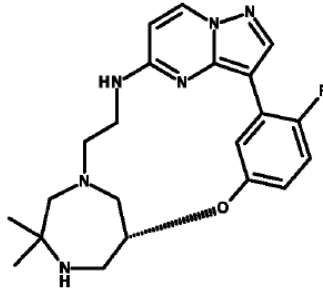
Compuesto N55, Ejemplo N55



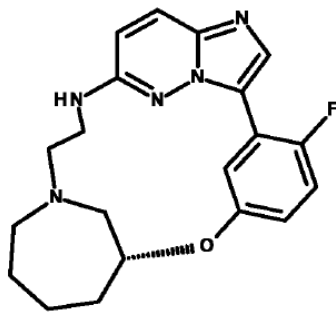
Compuesto N56, Ejemplo N56



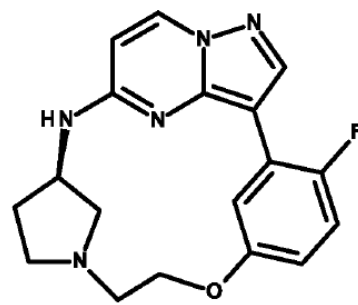
Compuesto N57, Ejemplo N57



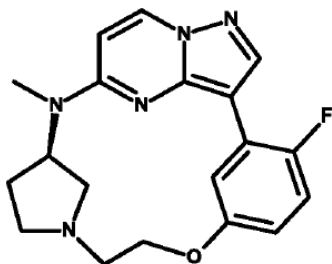
Compuesto N58, Ejemplo N58



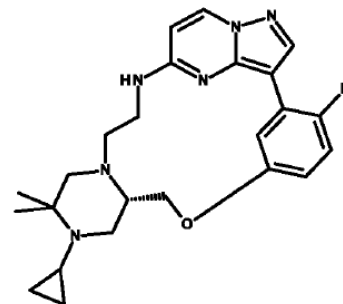
Compuesto N59, Ejemplo N59



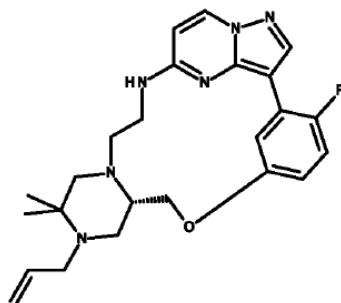
Compuesto N60, Ejemplo N60



Compuesto N61, Ejemplo N61

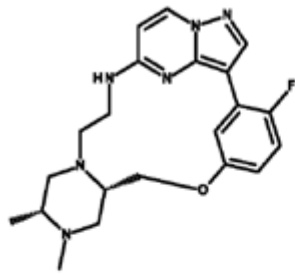


Compuesto N62, Ejemplo N62

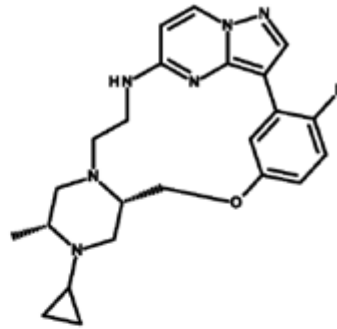


Compuesto N63, Ejemplo N63

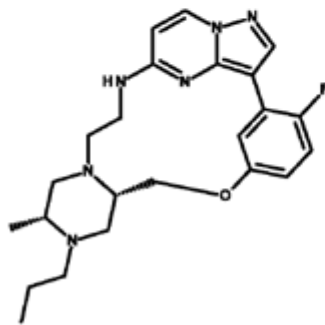
Más particularmente la presente invención proporciona un compuesto seleccionado de la lista que comprende:



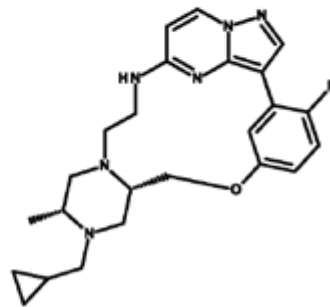
Compuesto N46, Ejemplo N46



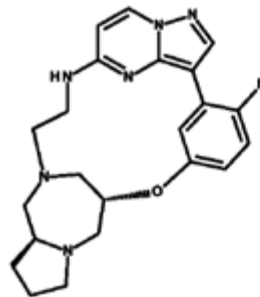
Compuesto N47, Ejemplo N47



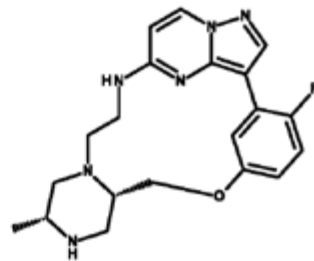
Compuesto N48, Ejemplo N48



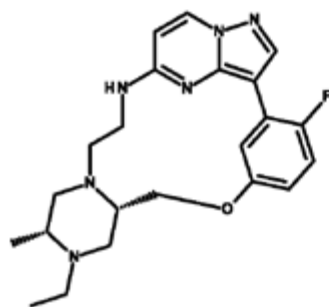
Compuesto N49, Ejemplo N49



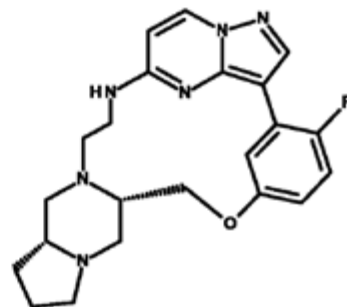
Compuesto N43, Ejemplo N43



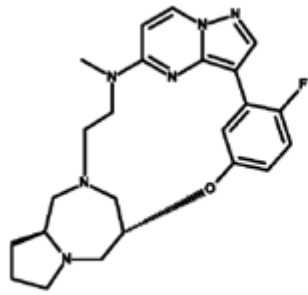
Compuesto N45, Ejemplo N45



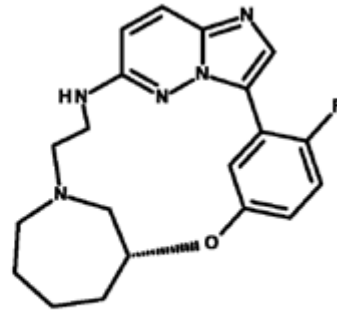
Compuesto N50, Example N50



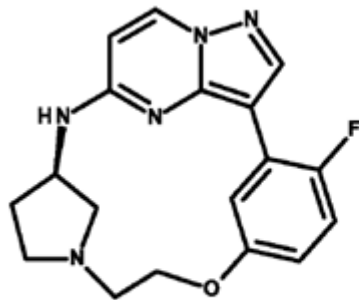
Compuesto N27, Ejemplo N27



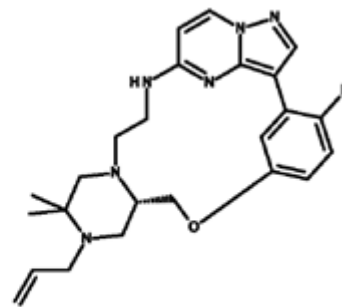
Compuesto N44, Ejemplo N44



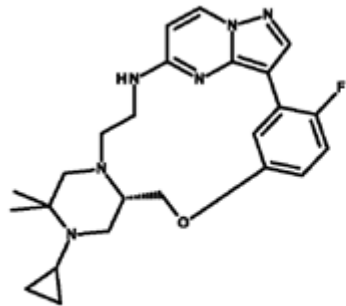
Compuesto N59, Ejemplo N59



Compuesto N60, Ejemplo N60

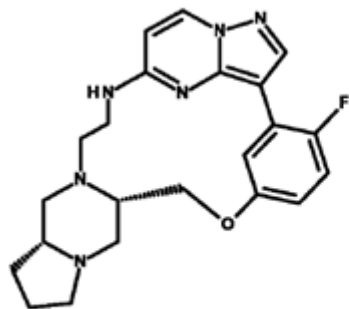


Compuesto N63, Ejemplo N63

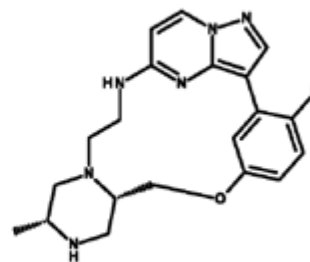


Compuesto N62, Ejemplo N62 y

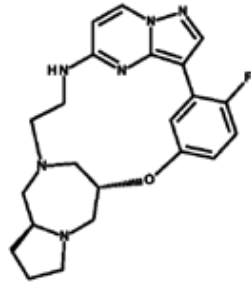
Más particularmente la presente invención proporciona un compuesto seleccionado de la lista que comprende:



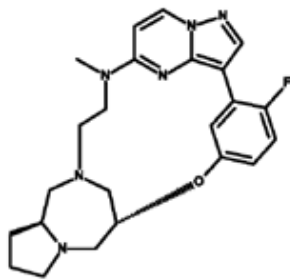
Compuesto N27, Ejemplo N27



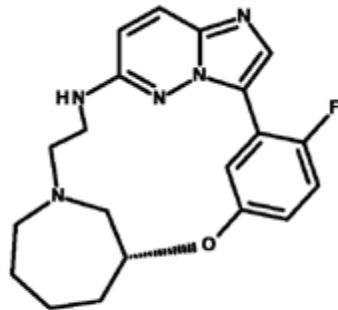
Compuesto N45, Ejemplo N45



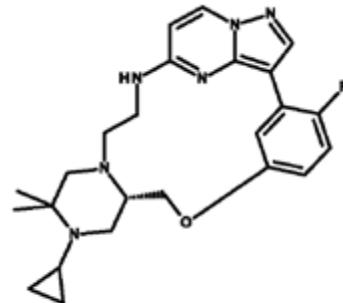
Compuesto N43, Ejemplo N43



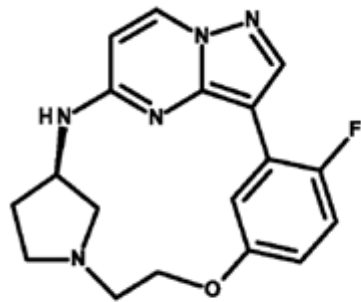
Compuesto N44, Ejemplo N44



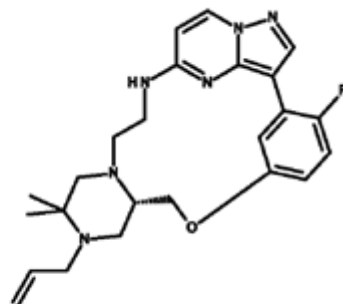
Compuesto N59, Ejemplo N59



Compuesto N62, Ejemplo N62

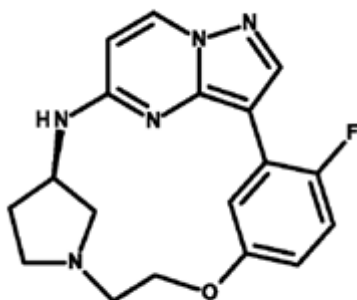


Compuesto N60, Ejemplo N60



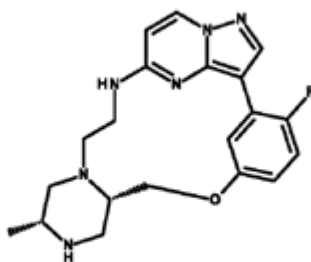
Compuesto N63, Ejemplo N63

Más particularmente la presente invención proporciona un compuesto seleccionado de la lista que comprende:



Compuesto N60, Ejemplo N60

y



Compuesto N45, Ejemplo N45

5 En una modalidad particular adicional, la presente invención proporciona un compuesto de acuerdo con esta invención, en donde R_5 se enlaza al residuo arilo o heteroarilo en la posición Z_1 de acuerdo con la numeración proporcionada en la Fórmula I o la.

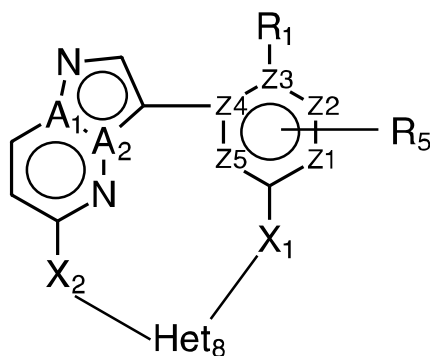
Aun en una modalidad particular adicional, la presente invención proporciona un compuesto de acuerdo con esta invención, en donde dicho compuesto es el enantiómero S.

10 Aun en una modalidad particular adicional, la presente invención proporciona un compuesto de acuerdo con esta invención, en donde dicho compuesto es el enantiómero R.

15 Un objetivo adicional de la presente invención es proporcionar composiciones (farmacéuticas) que comprenden un compuesto de acuerdo con esta invención. En particular, los compuestos y composiciones de acuerdo con esta invención son adecuados para su uso como una medicina humana o veterinaria. Los compuestos y composiciones de acuerdo con esta invención son adecuados para inhibir la actividad de una cinasa, en particular cinasa LRRK2, y pueden utilizarse para el tratamiento y/o la prevención de trastornos neurológicos tales como enfermedad de Alzheimer o enfermedad de Parkinson.

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

20 Alternativamente, la presente invención proporciona un compuesto de la Fórmula I o un estereoisómero, tautómero, racémico, metabolito, pro o pre-fármaco, sal, hidrato, forma de N-óxido o solvato del mismo,



en donde

5 R_1 se selecciona de -H, -halo, -OH, -alquilo C_{1-6} , -O-alquilo C_{1-6} , -S-alquilo C_{1-6} , -NR₉R₁₀, -(C=O)-R₄, -(C=S)-R₄, -SO₂-R₄, -CN, -NR₉-SO₂-R₄, -cicloalquilo C_{3-6} , -O-cicloalquilo C_{3-6} , -Ar₁ y -Het₁; en donde cada uno de dicho -alquilo C_{1-6} se sustituye opcional e independientemente con de 1 a 3 sustituyentes seleccionados de -halo, -OR₃₅, -NR₁₁R₁₂, -O-

10 R_5 se une a Z₁ o Z₅ y se selecciona de -H, -halo, -OH, -alquilo C_{1-6} , -O-alquilo C_{1-6} , -S-alquilo C_{1-6} , -NR₆R₇, -(C=O)-R₈, -(C=S)-R₈, -SO₂-R₈, -CN, -NR₆-SO₂-R₈, -cicloalquilo C_{3-6} , -O-cicloalquilo C_{3-6} , -Ar₅ y -Het₅; en donde cada uno de dicho -alquilo C_{1-6} se sustituye opcional e independientemente con de 1 a 3 sustituyentes seleccionados de -halo, -OR₃₆, -NR₂₃R₂₄, -O-alquilo C_{1-6} , y -S-alquilo C_{1-6} ;

R_2 se selecciona de -H, -halo, -OH, -alquilo C_{1-6} , y -cicloalquilo C_{3-6} ; en donde cada uno de dicho -alquilo C_{1-6} se sustituye opcional e independientemente con de 1 a 3 sustituyentes seleccionados de -halo, -OR₂₇, y -NR₁₃R₁₄;

R_3 se selecciona de -H, -halo, -OH, -alquilo C_{1-6} , y -cicloalquilo C_{3-6} ; en donde cada uno de dicho -alquilo C_{1-6} se sustituye opcional e independientemente con de 1 a 3 sustituyentes seleccionados de -halo, -OR₂₈, y -NR₁₅R₁₆;

15 R_4 y R_8 se seleccionan cada uno independientemente de -halo, -OH, -alquilo C_{1-6} , -O-alquilo C_{1-6} , -S-alquilo C_{1-6} , -NR₁₇R₁₈, -cicloalquilo C_{3-6} , -O-cicloalquilo C_{3-6} , -Ar₄ y -Het₄;

20 R_6 , R_7 , 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_{31} , R_{32} , R_{33} , R_{34} , R_{35} y R_{36} se seleccionan cada uno independientemente de -H, -halo, =O, -OH, -alquilo C_{1-6} , -O-alquilo C_{1-6} , -S-alquilo C_{1-6} , -cicloalquilo C_{3-6} , -Ar₆ y -Het₆; en donde cada uno de dicho -alquilo C_{1-6} se sustituye opcional e independientemente con de 1 a 3 sustituyentes seleccionados de -halo, -OH, -O-alquilo C_{1-6} , -S-alquilo C_{1-6} , -cicloalquilo C_{3-6} , -Het₆, -Ar₆ y -NR₃₇R₃₈;

R_{27} y R_{28} se seleccionan cada uno independientemente de -H, -alquilo C_{1-6} , -cicloalquilo C_{3-6} y -Het₂;

R_{37} y R_{38} se seleccionan cada uno independientemente de -H, -halo, -OH, -alquilo C_{1-6} , -O-alquilo C_{1-6} , -S-alquilo C_{1-6} , -cicloalquilo C_{3-6} , -Ar₇ y -Het₇;

25 X_1 se selecciona de -alquilo C_{1-6} , -O-alquilo C_{1-6} , -S-alquilo C_{1-6} , -alquilo C_{1-6} -NR₃-alquilo C_{1-6} , -NR₃-alquilo C_{1-6} , -NR₃-, y -O-; en donde cada uno de dicho -alquilo C_{1-6} se sustituye opcional e independientemente con de 1 a 3 sustituyentes seleccionados de -halo, -OH, -alquilo C_{1-6} , -O-alquilo C_{1-6} , -S-alquilo C_{1-6} , -fenilo, y -NR₃₃R₃₄;

30 X_2 se selecciona de -alquilo C_{1-6} , -O-alquilo C_{1-6} , -S-alquilo C_{1-6} , -alquilo C_{1-6} -NR₂-alquilo C_{1-6} , -NR₂-alquilo C_{1-6} , -NR₂-, y -O-; en donde cada uno de dicho -alquilo C_{1-6} se sustituye opcional e independientemente con de 1 a 3 sustituyentes seleccionados de -halo, -OH, -alquilo C_{1-6} , -O-alquilo C_{1-6} , -S-alquilo C_{1-6} , -fenilo y -NR₃₁R₃₂;

35 Ar₁, Ar₄, Ar₅, Ar₆, y Ar₇ son cada uno independientemente un ciclo aromático de 5 a 10 miembros que comprende opcionalmente de 1 a 3 heteroátomos seleccionados de O, N y S; siendo cada uno de dichos Ar₁, Ar₄, Ar₅, Ar₆, y Ar₇ opcional e independientemente sustituido con de 1 a 3 sustituyentes seleccionados de -halo, -OH, -alquilo C_{1-6} , -O-alquilo C_{1-6} , -S-alquilo C_{1-6} , y -NR₁₉R₂₀; en donde cada uno de dicho -alquilo C_{1-6} se sustituye opcional e independientemente con de 1 a 3 -halo;

40 Het₁, Het₂, Het₄, Het₅, Het₆, y Het₇ son cada uno independientemente un heterociclo de 3 a 10 miembros que tiene de 1 a 3 heteroátomos seleccionados de O, N y S; en donde cada uno de dichos Het₁, Het₂, Het₄, Het₅, Het₆, y Het₇ se sustituye opcional e independientemente con de 1 a 3 sustituyentes seleccionados de -halo, -OH, -alquilo C_{1-6} , -O-alquilo C_{1-6} , -S-alquilo C_{1-6} , =O, -(C=O)-alquilo C_{1-6} , y -NR₂₁R₂₂; en donde cada uno de dicho -alquilo C_{1-6} se sustituye opcional e independientemente con de 1 a 3 -halo;

Het₈ es un heterociclo de 3 a 10 miembros que tiene de 1 a 3 heteroátomos seleccionados de O, N y S;

en donde dicho Het₈ se sustituye opcional e independientemente con de 1 a 3 sustituyentes seleccionados de -halo, -OH, -alquilo C₁₋₆, -O-alquilo C₁₋₆, -S-alquilo C₁₋₆, =O, -(C=O)-alquilo C₁₋₆, -alquilo C₁₋₆-O-alquilo C₁₋₆ y -NR₂₁R₂₂; en donde cada uno de dicho -alquilo C₁₋₆ se sustituye opcional e independientemente con de 1 a 3 -halo;

en donde, cuando R₁ es -H, entonces al menos un heteroátomo de Het₈ se une a X₂

5 Z₁, Z₂, Z₃, Z₄ y Z₅ se seleccionan cada uno independientemente de C y N; y

A₁ y A₂ se seleccionan cada uno independientemente de C y N.

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

10 R₁ se selecciona de -H, -halo, -OH, -alquilo C₁₋₆, -O-alquilo C₁₋₆, -S-alquilo C₁₋₆, -NR₉R₁₀, -(C=O)-R₄, -(C=S)-R₄, -SO₂-R₄, -CN, -NR₉-SO₂-R₄, -cicloalquilo C₃₋₆, -O-cicloalquilo C₃₋₆, -Ar₁ y -Het₁; en donde cada uno de dicho -alquilo C₁₋₆ se sustituye opcional e independientemente con de 1 a 3 sustituyentes seleccionados de -halo, -OR₃₅, -NR₁₁R₁₂, -O-alquilo C₁₋₆, y -S-alquilo C₁₋₆;

15 R₅ se une a Z₁ o Z₅ y se selecciona de -H, -halo, -OH, -alquilo C₁₋₆, -OH, -alquilo C₁₋₆, -O-alquilo C₁₋₆, -S-alquilo C₁₋₆, -NR₆R₇, -(C=O)-R₈, -(C=S)-R₈, -SO₂-R₈, -CN, -NR₆-SO₂-R₈, -cicloalquilo C₃₋₆, -O-cicloalquilo C₃₋₆, -Ar₅ y -Het₅; en donde cada uno de dicho -alquilo C₁₋₆ se sustituye opcional e independientemente con de 1 a 3 sustituyentes seleccionados de -halo, -OR₃₆, -NR₂₃R₂₄, -O-alquilo C₁₋₆, y -S-alquilo C₁₋₆;

R₂ se selecciona de -H, -halo, -OH, -alquilo C₁₋₆, y -cicloalquilo C₃₋₆; en donde cada uno de dicho -alquilo C₁₋₆ se sustituye opcional e independientemente con de 1 a 3 sustituyentes seleccionados de -halo, -OR₂₇, y -NR₁₃R₁₄;

20 R₃ se selecciona de -H, -halo, -OH, -alquilo C₁₋₆, y -cicloalquilo C₃₋₆; en donde cada uno de dicho -alquilo C₁₋₆ se sustituye opcional e independientemente con de 1 a 3 sustituyentes seleccionados de -halo, -OR₂₈, y -NR₁₅R₁₆;

R₄ y R₈ se seleccionan cada uno independientemente de -halo, -OH, -alquilo C₁₋₆, -O-alquilo C₁₋₆, -S-alquilo C₁₋₆, -NR₁₇R₁₈, -cicloalquilo C₃₋₆, -O-cicloalquilo C₃₋₆, -Ar₄ y -Het₄;

25 R₆, R₇, R₉, R₁₀, R₁₁, R₁₂, R₁₃, R₁₄, R₁₅, R₁₆, R₁₇, R₁₈, R₁₉, R₂₀, R₂₁, R₂₂, R₂₃, R₂₄, R₃₁, R₃₂, R₃₃, R₃₄, R₃₅ y R₃₆ se seleccionan cada uno independientemente de -H, -halo, =O, -OH, -alquilo C₁₋₆, -O-alquilo C₁₋₆, -S-alquilo C₁₋₆, -cicloalquilo C₃₋₆, -Ar₆ y -Het₆; en donde cada uno de dicho -alquilo C₁₋₆ se sustituye opcional e independientemente con de 1 a 3 sustituyentes seleccionados de -halo, -OH, -O-alquilo C₁₋₆, -S-alquilo C₁₋₆, -cicloalquilo C₃₋₆, -Het₆, -Ar₆ y -NR₃₇R₃₈;

R₂₇ y R₂₈, se seleccionan cada uno independientemente de -H, -alquilo C₁₋₆, -cicloalquilo C₃₋₆ y -Het₂;

30 R₃₇ y R₃₈, se seleccionan cada uno independientemente de -H, -halo, -OH, -alquilo C₁₋₆, -O-alquilo C₁₋₆, -S-alquilo C₁₋₆, -cicloalquilo C₃₋₆, -Ar₇ y -Het₇;

X₁ se selecciona de -alquilo C₁₋₆-, -O-alquilo C₁₋₆-, -S-alquilo C₁₋₆-, -alquilo C₁₋₆-NR₃-alquilo C₁₋₆-, -NR₃-alquilo C₁₋₆-, y -NR₃-;

X₂ se selecciona de -O-alquilo C₂₋₃-, -S-alquilo C₂₋₃-, -NR₂-alquilo C₂₋₃-, -NR₂-, y -O-;

35 Ar₁, Ar₄, Ar₅, Ar₆, y Ar₇ son cada uno independientemente un ciclo aromático de 5 a 10 miembros que comprende opcionalmente de 1 a 3 heteroátomos seleccionados de O, N y S; siendo cada uno de dichos Ar₁, Ar₄, Ar₅, Ar₆, y Ar₇ opcional e independientemente sustituido con de 1 a 3 sustituyentes seleccionados de -halo, -OH, -alquilo C₁₋₆, -O-alquilo C₁₋₆, -S-alquilo C₁₋₆, y -NR₁₉R₂₀; en donde cada uno de dicho -alquilo C₁₋₆ se sustituye opcional e independientemente con de 1 a 3 -halo;

40 Het₁, Het₂, Het₄, Het₅, Het₆, y Het₇ son cada uno independientemente un heterociclo de 3 a 10 miembros que tiene de 1 a 3 heteroátomos seleccionados de O, N y S; en donde cada uno de dichos Het₁, Het₂, Het₄, Het₅, Het₆, y Het₇ se sustituye opcional e independientemente con de 1 a 3 sustituyentes seleccionados de -halo, -OH, -alquilo C₁₋₆, -O-alquilo C₁₋₆, -S-alquilo C₁₋₆, =O, -(C=O)-alquilo C₁₋₆, y -NR₂₁R₂₂; en donde cada uno de dicho -alquilo C₁₋₆ se sustituye opcional e independientemente con de 1 a 3 -halo;

Het₈ es un heterociclo de 3 a 10 miembros que tiene de 1 a 3 heteroátomos seleccionados de O, N y S;

45 en donde dicho Het₈ se sustituye opcional e independientemente con de 1 a 3 sustituyentes seleccionados de -halo, -OH, -alquilo C₁₋₆, -O-alquilo C₁₋₆, -S-alquilo C₁₋₆, =O, -(C=O)-alquilo C₁₋₆, -alquilo C₁₋₆-O-alquilo C₁₋₆ y -NR₂₁R₂₂; en donde cada uno de dicho -alquilo C₁₋₆ se sustituye opcional e independientemente con de 1 a 3 -halo;

en donde, cuando R₁ es -H, entonces al menos un heteroátomo de Het₈ se une a X₂

Z₁, Z₂, Z₃, Z₄ y Z₅ se seleccionan cada uno independientemente de C y N; y

A₁ y A₂ se seleccionan cada uno independientemente de C y N.

Más particularmente la presente invención proporciona un compuesto de la Fórmula I o un estereoisómero, tautómero, racémico, metabolito, pro o pre-fármaco, sal, hidrato, forma de N-óxido o solvato del mismo, en donde,

5 R₁ se selecciona de -H, -halo, -OH, -alquilo C₁₋₆, -O-alquilo C₁₋₆, -S-alquilo C₁₋₆, -NR₉R₁₀, -(C=O)-R₄, -(C=S)-R₄, -SO₂-R₄, -CN, -NR₉-SO₂-R₄, -cicloalquilo C₃₋₆, -O-cicloalquilo C₃₋₆, -Ar₁ y -Het₁; en donde cada uno de dicho -alquilo C₁₋₆ se sustituye opcional e independientemente con de 1 a 3 sustituyentes seleccionados de -halo, -OR₃₅, -NR₁₁R₁₂, -O-alquilo C₁₋₆, y -S-alquilo C₁₋₆;

10 R₅ se une a Z₁ o Z₅ y se selecciona de -H, -halo, -OH, -alquilo C₁₋₆, -O-alquilo C₁₋₆, -S-alquilo C₁₋₆, -NR₆R₇, -(C=O)-R₈, -(C=S)-R₈, -SO₂-R₈, -CN, -NR₆-SO₂-R₈, -cicloalquilo C₃₋₆, -O-cicloalquilo C₃₋₆, -Ar₅ y -Het₅; en donde cada uno de dicho -alquilo C₁₋₆ se sustituye opcional e independientemente con de 1 a 3 sustituyentes seleccionados de -halo, -OR₃₆, -NR₂₃R₂₄, -O-alquilo C₁₋₆, y -S-alquilo C₁₋₆;

R₂ se selecciona de -H, -halo, -OH, -alquilo C₁₋₆, y -cicloalquilo C₃₋₆; en donde cada uno de dicho -alquilo C₁₋₆ se sustituye opcional e independientemente con de 1 a 3 sustituyentes seleccionados de -halo, -OR₂₇, y -NR₁₃R₁₄;

15 R₃ se selecciona de -H, -halo, -OH, -alquilo C₁₋₆, y -cicloalquilo C₃₋₆; en donde cada uno de dicho -alquilo C₁₋₆ se sustituye opcional e independientemente con de 1 a 3 sustituyentes seleccionados de -halo, -OR₂₈, y -NR₁₅R₁₆;

R₄ y R₈ se seleccionan cada uno independientemente de -halo, -OH, -alquilo C₁₋₆, -O-alquilo C₁₋₆, -S-alquilo C₁₋₆, -NR₁₇R₁₈, -O-cicloalquilo C₃₋₆, -cicloalquilo C₃₋₆, -Ar₄ y -Het₄;

20 R₆, R₇, R₉, R₁₀, R₁₁, R₁₂, R₁₃, R₁₄, R₁₅, R₁₆, R₁₇, R₁₈, R₁₉, R₂₀, R₂₁, R₂₂, R₂₃, R₂₄, R₃₁, R₃₂, R₃₃, R₃₄, R₃₅ y R₃₆ se seleccionan cada uno independientemente de -H, -halo, =O, -OH, -alquilo C₁₋₆, -O-alquilo C₁₋₆, -S-alquilo C₁₋₆, -cicloalquilo C₃₋₆, -Ar₆ y -Het₆; en donde cada uno de dicho -alquilo C₁₋₆ se sustituye opcional e independientemente con de 1 a 3 sustituyentes seleccionados de -halo, -OH, -O-alquilo C₁₋₆, -S-alquilo C₁₋₆, -cicloalquilo C₃₋₆, -Het₆, -Ar₆ y -NR₃₇R₃₈;

R₂₇ y R₂₈, se seleccionan cada uno independientemente de -H, -alquilo C₁₋₆, -cicloalquilo C₃₋₆ y -Het₂;

25 R₃₇ y R₃₈, se seleccionan cada uno independientemente de -H, -halo, -OH, -alquilo C₁₋₆, -O-alquilo C₁₋₆, -S-alquilo C₁₋₆, -cicloalquilo C₃₋₆, -Ar₇ y -Het₇;

X₁ se selecciona de -alquilo C₁₋₆-, -O-alquilo C₁₋₆-, -S-alquilo C₁₋₆-, -alquilo C₁₋₆-NR₃-alquilo C₁₋₆-, -NR₃-alquilo C₁₋₆-, -NR₃-, y -O-; en donde cada uno de dicho -alquilo C₁₋₆- se sustituye opcional e independientemente con de 1 a 3 sustituyentes seleccionados de -halo, -OH, -alquilo C₁₋₆, -O-alquilo C₁₋₆, -S-alquilo C₁₋₆, -fenilo, y -NR₃₃R₃₄

30 X₂ se selecciona de -alquilo C₁₋₆-, -O-alquilo C₁₋₆-, -S-alquilo C₁₋₆-, -alquilo C₁₋₆-NR₂-alquilo C₁₋₆-, -NR₂-alquilo C₁₋₆-, -NR₂-, y -O-; en donde cada uno de dicho -alquilo C₁₋₆- se sustituye opcional e independientemente con de 1 a 3 sustituyentes seleccionados de -halo, -OH, -alquilo C₁₋₆, -O-alquilo C₁₋₆, -S-alquilo C₁₋₆, -fenilo y -NR₃₁R₃₂;

35 Ar₁, Ar₄, Ar₅, Ar₆, y Ar₇ son cada uno independientemente un ciclo aromático de 5 a 10 miembros que comprende opcionalmente de 1 a 3 heteroátomos seleccionados de O, N y S; siendo cada uno de dichos Ar₁, Ar₄, Ar₅, Ar₆, y Ar₇ opcional e independientemente sustituido con de 1 a 3 sustituyentes seleccionados de -halo, -OH, -alquilo C₁₋₆, -O-alquilo C₁₋₆, -S-alquilo C₁₋₆, y -NR₁₉R₂₀; en donde cada uno de dicho -alquilo C₁₋₆ se sustituye opcional e independientemente con de 1 a 3 -halo;

40 Het₁, Het₂, Het₄, Het₅, Het₆, y Het₇ son cada uno independientemente un heterociclo de 3 a 10 miembros que tiene de 1 a 3 heteroátomos seleccionados de O, N y S; en donde cada uno de dichos Het₁, Het₂, Het₄, Het₅, Het₆, y Het₇ se sustituye opcional e independientemente con de 1 a 3 sustituyentes seleccionados de -halo, -OH, -alquilo C₁₋₆, -O-alquilo C₁₋₆, -S-alquilo C₁₋₆, =O, -(C=O)-alquilo C₁₋₆, y -NR₂₁R₂₂; en donde cada uno de dicho -alquilo C₁₋₆ se sustituye opcional e independientemente con de 1 a 3 -halo;

Het₈ es un heterociclo bivalente de 3 a 10 miembros que tiene de 1 a 3 heteroátomos seleccionados de O, N y S;

en donde al menos uno de dichos heteroátomos se une a X₁ o X₂;

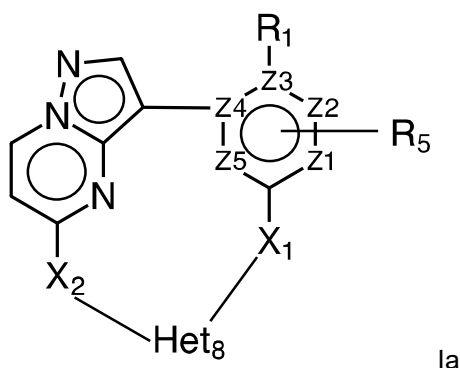
en donde, cuando R₁ es -H, entonces al menos un heteroátomo de Het₈ se une a X₂; y

45 en donde dicho Het₈ se sustituye opcional e independientemente con de 1 a 3 sustituyentes seleccionados de -halo, -OH, -alquilo C₁₋₆, -O-alquilo C₁₋₆, -S-alquilo C₁₋₆, =O, -(C=O)-alquilo C₁₋₆, -alquilo C₁₋₆-O-alquilo C₁₋₆ y -NR₂₁R₂₂; en donde cada uno de dicho -alquilo C₁₋₆ se sustituye opcional e independientemente con de 1 a 3 -halo;

Z₁, Z₂, Z₃, Z₄ y Z₅ se seleccionan cada uno independientemente de C y N; y

A₁ y A₂ se seleccionan cada uno independientemente de C y N.

Más particularmente la presente invención proporciona un compuesto de la Fórmula Ia o un estereoisómero, tautómero, racémico, metabolito, pro o pre-fármaco, sal, hidrato, forma de N-óxido o solvato del mismo,



en donde

- 5 R_1 se selecciona de -H, -halo, -OH, -alquilo C_{1-6} , -O-alquilo C_{1-6} , -S-alquilo C_{1-6} , -NR₉R₁₀, -(C=O)-R₄, -(C=S)-R₄, -SO₂-R₄, -CN, -NR₉-SO₂-R₄, -cicloalquilo C_{3-6} , -O-cicloalquilo C_{3-6} , -Ar₁ y -Het₁; en donde cada uno de dicho -alquilo C_{1-6} se sustituye opcional e independientemente con de 1 a 3 sustituyentes seleccionados de -halo, -OR₃₅, -NR₁₁R₁₂, -O-alquilo C_{1-6} , y -S-alquilo C_{1-6} ;
- 10 R_5 se une a Z₁ o Z₅ y se selecciona de -H, -halo, -OH, -alquilo C_{1-6} , -O-alquilo C_{1-6} , -S-alquilo C_{1-6} , -NR₆R₇, -(C=O)-R₈, -(C=S)-R₈, -SO₂-R₈, -CN, -NR₆-SO₂-R₈, -cicloalquilo C_{3-6} , -O-cicloalquilo C_{3-6} , -Ar₅ y -Het₅; en donde cada uno de dicho -alquilo C_{1-6} se sustituye opcional e independientemente con de 1 a 3 sustituyentes seleccionados de -halo, -OR₃₆, -NR₂₃R₂₄, -O-alquilo C_{1-6} , y -S-alquilo C_{1-6} ;
- R_2 se selecciona de -H, -halo, -OH, -alquilo C_{1-6} , y -cicloalquilo C_{3-6} ; en donde cada uno de dicho -alquilo C_{1-6} se sustituye opcional e independientemente con de 1 a 3 sustituyentes seleccionados de -halo, -OR₂₇, y -NR₁₃R₁₄;
- 15 R_3 se selecciona de -H, -halo, -OH, -alquilo C_{1-6} , y -cicloalquilo C_{3-6} ; en donde cada uno de dicho -alquilo C_{1-6} se sustituye opcional e independientemente con de 1 a 3 sustituyentes seleccionados de -halo, -OR₂₈, y -NR₁₅R₁₆;
- R_4 y R_8 se seleccionan cada uno independientemente de -halo, -OH, -alquilo C_{1-6} , -O-alquilo C_{1-6} , -S-alquilo C_{1-6} , -NR₁₇R₁₈, -cicloalquilo C_{3-6} , -O-cicloalquilo C_{3-6} , -Ar₄ y -Het₄;
- 20 R_6 , R_7 , 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_{31} , R_{32} , R_{33} , R_{34} , R_{35} y R_{36} se seleccionan cada uno independientemente de -H, -halo, =O, -OH, -alquilo C_{1-6} , -O-alquilo C_{1-6} , -S-alquilo C_{1-6} , -cicloalquilo C_{3-6} , -Ar₆ y -Het₆; en donde cada uno de dicho -alquilo C_{1-6} se sustituye opcional e independientemente con de 1 a 3 sustituyentes seleccionados de -halo, -OH, -O-alquilo C_{1-6} , -S-alquilo C_{1-6} , -cicloalquilo C_{3-6} , -Het₆, -Ar₆ y -NR₃₇R₃₈;
- R_{27} y R_{28} , se seleccionan cada uno independientemente de -H, -alquilo C_{1-6} , -cicloalquilo C_{3-6} y -Het₂;
- 25 R_{37} y R_{38} , se seleccionan cada uno independientemente de -H, -halo, -OH, -alquilo C_{1-6} , -O-alquilo C_{1-6} , -S-alquilo C_{1-6} , -cicloalquilo C_{3-6} , -Ar₇ y -Het₇;
- X_1 se selecciona de -alquilo C_{1-6} , -O-alquilo C_{1-6} , -S-alquilo C_{1-6} , -alquilo C_{1-6} -NR₃-alquilo C_{1-6} , -NR₃-alquilo C_{1-6} , -NR₃, y -O-; en donde cada uno de dicho -alquilo C_{1-6} se sustituye opcional e independientemente con de 1 a 3 sustituyentes seleccionados de -halo, -OH, -alquilo C_{1-6} , -O-alquilo C_{1-6} , -S-alquilo C_{1-6} , -fenilo, y -NR₃₃R₃₄;
- 30 X_2 se selecciona de -alquilo C_{1-6} , -O-alquilo C_{1-6} , -S-alquilo C_{1-6} , -alquilo C_{1-6} -NR₃-alquilo C_{1-6} , -NR₂-alquilo C_{1-6} , -NR₂, y -O-; en donde cada uno de dicho -alquilo C_{1-6} se sustituye opcional e independientemente con de 1 a 3 sustituyentes seleccionados de -halo, -OH, -alquilo C_{1-6} , -O-alquilo C_{1-6} , -S-alquilo C_{1-6} , -fenilo y -NR₃₁R₃₂;
- 35 Ar₁, Ar₄, Ar₅, Ar₆, y Ar₇ son cada uno independientemente un ciclo aromático de 5 a 10 miembros que comprende opcionalmente de 1 a 3 heteroátomos seleccionados de O, N y S; siendo cada uno de dichos Ar₁, Ar₄, Ar₅, Ar₆, y Ar₇ opcional e independientemente sustituido con de 1 a 3 sustituyentes seleccionados de -halo, -OH, -alquilo C_{1-6} , -O-alquilo C_{1-6} , -S-alquilo C_{1-6} , y -NR₁₉R₂₀; en donde cada uno de dicho -alquilo C_{1-6} se sustituye opcional e independientemente con de 1 a 3 -halo;
- 40 Het₁, Het₂, Het₄, Het₅, Het₆, y Het₇ son cada uno independientemente un heterociclo de 3 a 10 miembros que tiene de 1 a 3 heteroátomos seleccionados de O, N y S; en donde cada uno de dichos Het₁, Het₂, Het₄, Het₅, Het₆, y Het₇ se sustituye opcional e independientemente con de 1 a 3 sustituyentes seleccionados de -halo, -OH, -alquilo C_{1-6} , -O-alquilo C_{1-6} , -S-alquilo C_{1-6} , =O, -(C=O)-alquilo C_{1-6} , y -NR₂₁R₂₂; en donde cada uno de dicho -alquilo C_{1-6} se sustituye

opcional e independientemente con de 1 a 3 -halo;

Het₈ es un heterociclo de 3 a 10 miembros que tiene de 1 a 3 heteroátomos seleccionados de O, N y S;

en donde dicho Het₈ se sustituye opcional e independientemente con de 1 a 3 sustituyentes seleccionados de -halo, -OH, -alquilo C₁₋₆, -O-alquilo C₁₋₆, -S-alquilo C₁₋₆, =O, -(C=O)-alquilo C₁₋₆, -alquilo C₁₋₆-O-alquilo C₁₋₆ y -NR₂₁R₂₂; en donde cada uno de dicho -alquilo C₁₋₆ se sustituye opcional e independientemente con de 1 a 3 -halo;

en donde, cuando R₁ es -H, entonces al menos un heteroátomo de Het₈ se une a X₂

Z₁, Z₂, Z₃, Z₄ y Z₅ se seleccionan cada uno independientemente de C y N.

Más particularmente la presente invención proporciona un compuesto de la Fórmula Ia o un estereoisómero, tautómero, racémico, metabolito, pro o pre-fármaco, sal, hidrato, forma de N-óxido o solvato del mismo, en donde

10 R₁ se selecciona de -H, -halo, -OH, -alquilo C₁₋₆, -O-alquilo C₁₋₆, -S-alquilo C₁₋₆, -NR₉R₁₀, -(C=O)-R₄, -(C=S)-R₄, -SO₂-R₄, -CN, -NR₉-SO₂-R₄, -cicloalquilo C₃₋₆, -O-cicloalquilo C₃₋₆, -Ar₁ y -Het₁; en donde cada uno de dicho -alquilo C₁₋₆ se sustituye opcional e independientemente con de 1 a 3 sustituyentes seleccionados de -halo, -OR₃₅, -NR₁₁R₁₂, -O-alquilo C₁₋₆, y -S-alquilo C₁₋₆;

15 R₅ se une a Z₁ o Z₅ y se selecciona de -H, -halo, -OH, -alquilo C₁₋₆, -O-alquilo C₁₋₆, -S-alquilo C₁₋₆, -NR₆R₇, -(C=O)-R₈, -(C=S)-R₈, -SO₂-R₈, -CN, -NR₆-SO₂-R₈, -cicloalquilo C₃₋₆, -O-cicloalquilo C₃₋₆, -Ar₅ y -Het₅; en donde cada uno de dicho -alquilo C₁₋₆ se sustituye opcional e independientemente con de 1 a 3 sustituyentes seleccionados de -halo, -OR₃₆, -NR₂₃R₂₄, -O-alquilo C₁₋₆, y -S-alquilo C₁₋₆;

R₂ se selecciona de -H, -halo, -OH, -alquilo C₁₋₆, y -cicloalquilo C₃₋₆; en donde cada uno de dicho -alquilo C₁₋₆ se sustituye opcional e independientemente con de 1 a 3 sustituyentes seleccionados de -halo, -OR₂₇, y -NR₁₃R₁₄;

20 R₃ se selecciona de -H, -halo, -OH, -alquilo C₁₋₆, -cicloalquilo C₃₋₆; en donde cada uno de dicho -alquilo C₁₋₆ se sustituye opcional e independientemente con de 1 a 3 sustituyentes seleccionados de -halo, -OR₂₈, y -NR₁₅R₁₆;

R₄ y R₈ se seleccionan cada uno independientemente de -halo, -OH, -alquilo C₁₋₆, -O-alquilo C₁₋₆, -S-alquilo C₁₋₆, -NR₁₇R₁₈, -cicloalquilo C₃₋₆, -O-cicloalquilo C₃₋₆, -Ar₄ y -Het₄;

25 R₆, R₇, R₉, R₁₀, R₁₁, R₁₂, R₁₃, R₁₄, R₁₅, R₁₆, R₁₇, R₁₈, R₁₉, R₂₀, R₂₁, R₂₂, R₂₃, R₂₄, R₃₁, R₃₂, R₃₃, R₃₄, R₃₅ y R₃₆ se seleccionan cada uno independientemente de -H, -halo, =O, -OH, -alquilo C₁₋₆, -O-alquilo C₁₋₆, -S-alquilo C₁₋₆, -cicloalquilo C₃₋₆, -Ar₆ y -Het₆; en donde cada uno de dicho -alquilo C₁₋₆ se sustituye opcional e independientemente con de 1 a 3 sustituyentes seleccionados de -halo, -OH, -O-alquilo C₁₋₆, -S-alquilo C₁₋₆, -cicloalquilo C₃₋₆, -Het₆, -Ar₆ y -NR₃₇R₃₈;

R₂₇ y R₂₈, se seleccionan cada uno independientemente de -H, -alquilo C₁₋₆, -cicloalquilo C₃₋₆ y -Het₂;

30 R₃₇ y R₃₈, se seleccionan cada uno independientemente de -H, -halo, -OH, -alquilo C₁₋₆, -O-alquilo C₁₋₆, -S-alquilo C₁₋₆, -cicloalquilo C₃₋₆, -Ar₇ y -Het₇;

X₁ se selecciona de -alquilo C₁₋₆⁻, -O-alquilo C₁₋₆⁻, -S-alquilo C₁₋₆⁻, -alquilo C₁₋₆-NR₃-alquilo C₁₋₆⁻, -NR₃-alquilo C₁₋₆⁻, y -NR₃⁻;

X₂ se selecciona de -O-alquilo C₂₋₃⁻, -S-alquilo C₂₋₃⁻, -NR₂-alquilo C₂₋₃⁻, -NR₂⁻, y -O⁻;

35 Ar₁, Ar₄, Ar₅, Ar₆, y Ar₇ son cada uno independientemente un ciclo aromático de 5 a 10 miembros que comprende opcionalmente de 1 a 3 heteroátomos seleccionados de O, N y S; siendo cada uno de dichos Ar₁, Ar₄, Ar₅, Ar₆, y Ar₇ opcional e independientemente sustituido con de 1 a 3 sustituyentes seleccionados de -halo, -OH, -alquilo C₁₋₆, -O-alquilo C₁₋₆, -S-alquilo C₁₋₆, -NR₁₉R₂₀; en donde cada uno de dicho -alquilo C₁₋₆ se sustituye opcional e independientemente con de 1 a 3 -halo;

40 Het₁, Het₂, Het₄, Het₅, Het₆, y Het₇ son cada uno independientemente un heterociclo de 3 a 10 miembros que tiene de 1 a 3 heteroátomos seleccionados de O, N y S; en donde cada uno de dichos Het₁, Het₂, Het₄, Het₅, Het₆, y Het₇ se sustituye opcional e independientemente con de 1 a 3 sustituyentes seleccionados de -halo, -OH, -alquilo C₁₋₆, -O-alquilo C₁₋₆, -S-alquilo C₁₋₆, =O, -(C=O)-alquilo C₁₋₆, y -NR₂₁R₂₂; en donde cada uno de dicho -alquilo C₁₋₆ se sustituye opcional e independientemente con de 1 a 3 -halo;

45 Het₈ es un heterociclo de 3 a 10 miembros que tiene de 1 a 3 heteroátomos seleccionados de O, N y S;

en donde dicho Het₈ se sustituye opcional e independientemente con de 1 a 3 sustituyentes seleccionados de -halo, -OH, -alquilo C₁₋₆, -O-alquilo C₁₋₆, -S-alquilo C₁₋₆, =O, -(C=O)-alquilo C₁₋₆, -alquilo C₁₋₆-O-alquilo C₁₋₆ y -NR₂₁R₂₂; en donde cada uno de dicho -alquilo C₁₋₆ se sustituye opcional e independientemente con de 1 a 3 -halo;

en donde, cuando R₁ es -H, entonces al menos un heteroátomo de Het₈ se une a X₂

Z₁, Z₂, Z₃, Z₄ y Z₅ se seleccionan cada uno independientemente de C y N.

En una modalidad adicional, la presente invención proporciona un compuesto de la Fórmula Ia o un estereoisómero, tautómero, racémico, metabolito, pro o pre-fármaco, sal, hidrato, forma de N-óxido o solvato del mismo, en donde

5 R₁ se selecciona de -H, -halo, -OH, -alquilo C₁₋₆, -O-alquilo C₁₋₆, -S-alquilo C₁₋₆, -NR₉R₁₀, -(C=O)-R₄, -(C=S)-R₄, -SO₂-R₄, -CN, -NR₉-SO₂-R₄, -cicloalquilo C₃₋₆, -O-cicloalquilo C₃₋₆, -Ar₁ y -Het₁; en donde cada uno de dicho -alquilo C₁₋₆ se sustituye opcional e independientemente con de 1 a 3 sustituyentes seleccionados de -halo, -OR₃₅, -NR₁₁R₁₂, -O-alquilo C₁₋₆, y -S-alquilo C₁₋₆;

10 R₅ se une a Z₁ o Z₅ y se selecciona de -H, -halo, -OH, -alquilo C₁₋₆, -O-alquilo C₁₋₆, -S-alquilo C₁₋₆, -NR₆R₇, -(C=O)-R₈, -(C=S)-R₈, -SO₂-R₈, -CN, -NR₆-SO₂-R₈, -cicloalquilo C₃₋₆, -O-cicloalquilo C₃₋₆, -Ar₅ y -Het₅; en donde cada uno de dicho -alquilo C₁₋₆ se sustituye opcional e independientemente con de 1 a 3 sustituyentes seleccionados de -halo, -OR₃₆, -NR₂₃R₂₄, -O-alquilo C₁₋₆, y -S-alquilo C₁₋₆;

R₂ se selecciona de -H, -halo, -OH, -alquilo C₁₋₆, y -cicloalquilo C₃₋₆; en donde cada uno de dicho -alquilo C₁₋₆ se sustituye opcional e independientemente con de 1 a 3 sustituyentes seleccionados de -halo, -OR₂₇, y -NR₁₃R₁₄;

15 R₃ se selecciona de -H, -halo, -OH, -alquilo C₁₋₆, y -cicloalquilo C₃₋₆; en donde cada uno de dicho -alquilo C₁₋₆ se sustituye opcional e independientemente con de 1 a 3 sustituyentes seleccionados de -halo, -OR₂₈, y -NR₁₅R₁₆;

R₆, R₇, R₉, R₁₀, R₁₁, R₁₂, R₁₃, R₁₄, R₁₅, R₁₆, R₁₉, R₂₀, R₂₁, R₂₂, R₃₁, R₃₂, R₃₃ y R₃₄ se seleccionan cada uno independientemente de -H, -halo, =O, -OH, -alquilo C₁₋₆, -O-alquilo C₁₋₆, -S-alquilo C₁₋₆, -cicloalquilo C₃₋₆, -Ar₆ y -Het₆; en donde cada uno de dicho -alquilo C₁₋₆ se sustituye opcional e independientemente con de 1 a 3 sustituyentes seleccionados de -halo, -OH, -O-alquilo C₁₋₆, -S-alquilo C₁₋₆, -cicloalquilo C₃₋₆, -Het₆, -Ar₆ y -NR₃₇R₃₈;

20 R₂₇ y R₂₈, se seleccionan cada uno independientemente de -H, -alquilo C₁₋₆, -cicloalquilo C₃₋₆ y -Het₂;

R₃₇ y R₃₈, se seleccionan cada uno independientemente de -H, -halo, -OH, -alquilo C₁₋₆, -O-alquilo C₁₋₆, -S-alquilo C₁₋₆, -cicloalquilo C₃₋₆, -Ar₇ y -Het₇;

25 X₁ se selecciona de -alquilo C₁₋₆, -O-alquilo C₁₋₆, -S-alquilo C₁₋₆, -alquilo C₁₋₆-NR₃-alquilo C₁₋₆, -NR₃-alquilo C₁₋₆, -NR₃, y -O-; en donde cada uno de dicho -alquilo C₁₋₆ se sustituye opcional e independientemente con de 1 a 3 sustituyentes seleccionados de -halo, -OH, -alquilo C₁₋₆, -O-alquilo C₁₋₆, -S-alquilo C₁₋₆, -fenilo, y -NR₃₃R₃₄

X₂ se selecciona de -alquilo C₁₋₆, -O-alquilo C₁₋₆, -S-alquilo C₁₋₆, -alquilo C₁₋₆-NR₃-alquilo C₁₋₆, -NR₂-alquilo C₁₋₆, -NR₂, y -O-; en donde cada uno de dicho -alquilo C₁₋₆ se sustituye opcional e independientemente con de 1 a 3 sustituyentes seleccionados de -halo, -OH, -alquilo C₁₋₆, -O-alquilo C₁₋₆, -S-alquilo C₁₋₆, -fenilo y -NR₃₁R₃₂;

30 Ar₁, Ar₄, Ar₅, Ar₆, y Ar₇ son cada uno independientemente un ciclo aromático de 5 a 10 miembros que comprende opcionalmente de 1 a 3 heteroátomos seleccionados de O, N y S; siendo cada uno de dichos Ar₁, Ar₄, Ar₅, Ar₆, y Ar₇ opcional e independientemente sustituido con de 1 a 3 sustituyentes seleccionados de -halo, -OH, -alquilo C₁₋₆, -O-alquilo C₁₋₆, -S-alquilo C₁₋₆, y -NR₁₉R₂₀; en donde cada uno de dicho -alquilo C₁₋₆ se sustituye opcional e independientemente con de 1 a 3 -halo;

35 Het₁, Het₂, Het₄, Het₅, Het₆, y Het₇ son cada uno independientemente un heterociclo de 3 a 10 miembros que tiene de 1 a 3 heteroátomos seleccionados de O, N y S; en donde cada uno de dichos Het₁, Het₂, Het₄, Het₅, Het₆, y Het₇ se sustituye opcional e independientemente con de 1 a 3 sustituyentes seleccionados de -halo, -OH, -alquilo C₁₋₆, -O-alquilo C₁₋₆, -S-alquilo C₁₋₆, =O, -(C=O)-alquilo C₁₋₆, y -NR₂₁R₂₂; en donde cada uno de dicho -alquilo C₁₋₆ se sustituye opcional e independientemente con de 1 a 3 -halo;

Het₈ es un heterociclo de 3 a 10 miembros que tiene de 1 a 3 heteroátomos seleccionados de O, N y S;

40 en donde al menos uno de dichos heteroátomos se une a X₁ o X₂;

en donde, cuando R₁ es -H, entonces al menos un heteroátomo de Het₈ se une a X₂; y

en donde dicho Het₈ se sustituye opcional e independientemente con de 1 a 3 sustituyentes seleccionados de -halo, -OH, -alquilo C₁₋₆, -O-alquilo C₁₋₆, -S-alquilo C₁₋₆, =O, -(C=O)-alquilo C₁₋₆, -alquilo C₁₋₆-O-alquilo C₁₋₆ y -NR₂₁R₂₂; en donde cada uno de dicho -alquilo C₁₋₆ se sustituye opcional e independientemente con de 1 a 3 -halo;

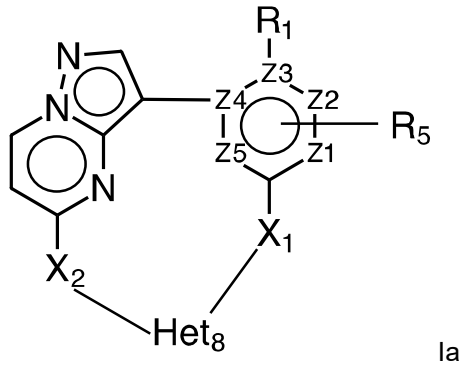
45 Z₁, Z₂, Z₃, Z₄ y Z₅ se seleccionan cada uno independientemente de C y N.

En una modalidad adicional, la presente invención proporciona un compuesto de la Fórmula Ia o un estereoisómero, tautómero, racémico, metabolito, pro o pre-fármaco, sal, hidrato, forma de N-óxido o solvato del mismo, en donde cada uno de dichos Z₁, Z₂, Z₃, Z₄ y Z₅ es C; y en donde se aplican las definiciones y disposiciones definidas anteriormente en la presente.

50 En una modalidad adicional, la presente invención proporciona un compuesto de la Fórmula Ia o un estereoisómero,

tautómero, racémico, metabolito, pro o pre-fármaco, sal, hidrato, forma de N-óxido o solvato del mismo, en donde dicho Het₈ es un heterociclo saturado de 3 a 10 miembros que tiene de 1 a 3 heteroátomos seleccionados de O, N y S; y en donde se aplican las definiciones y disposiciones definidas anteriormente en la presente.

5 En una modalidad adicional, la presente invención proporciona un compuesto de la Fórmula Ia o un estereoisómero, tautómero, racémico, metabolito, pro o pre-fármaco, sal, hidrato, forma de N-óxido o solvato del mismo



en donde

R₁ es -halo;

R₅ se une a Z₁ y se selecciona de -H y -alquilo C₁₋₆;

10 R₂ se selecciona de -H y -alquilo C₁₋₆;

R₃ se selecciona de -H y -alquilo C₁₋₆;

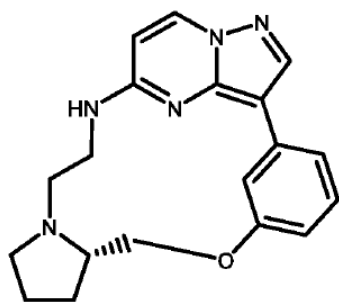
X₁ se selecciona de -O-alquilo C₁₋₆-, -NR₃-alquilo C₁₋₆-, -NR₃-, -O-;

X₂ se selecciona de -O-alquilo C₁₋₆-, -NR₂-alquilo C₁₋₆-, -NR₂-, -O-;

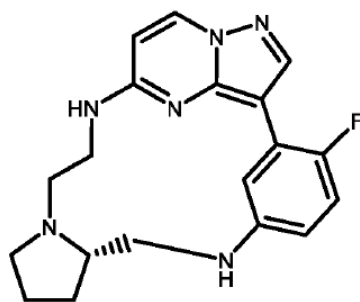
15 Het₈ es un heterociclo de 3 a 10 miembros que contiene N; en donde dicho Het₈ se sustituye opcionalmente con de 1 a 3 sustituyentes seleccionados de -halo, -OH, -alquilo C₁₋₆-, -O-alquilo C₁₋₆-, -S-alquilo C₁₋₆-, =O, -(C=O)-alquilo C₁₋₆-, -alquilo C₁₋₆-O-alquilo C₁₋₆ y -NR₂₁R₂₂; y

Z₁, Z₂, Z₃, Z₄ y Z₅ son cada uno C.

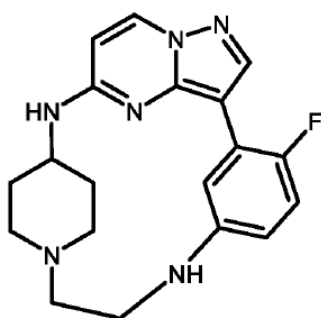
Más particularmente la presente invención proporciona un compuesto seleccionado de la lista que comprende:



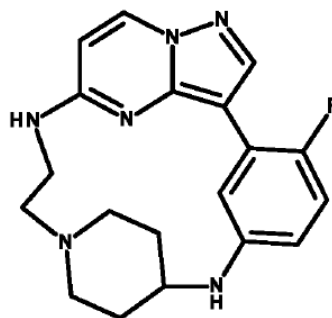
Compuesto N1, Ejemplo N1



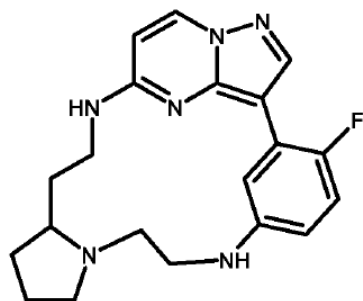
Compuesto N2, Ejemplo N2



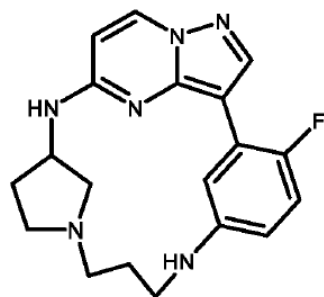
Compuesto N3, Ejemplo N3



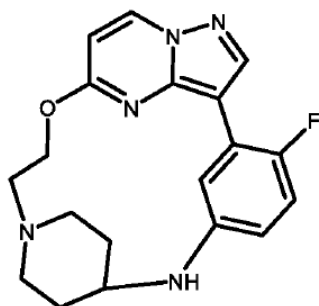
Compuesto N4, Ejemplo N4



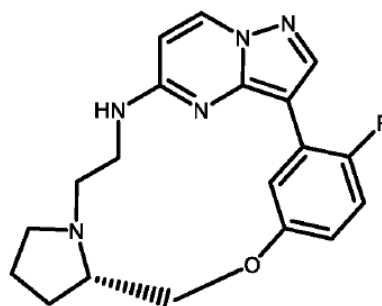
Compuesto N5, Ejemplo N5



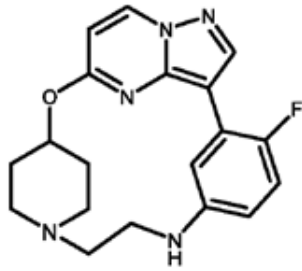
Compuesto N6, Ejemplo N6



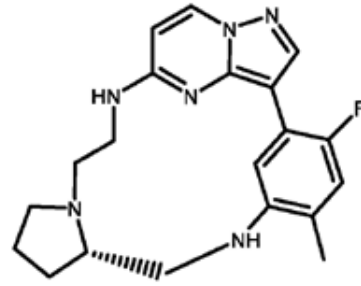
Compuesto N7, Ejemplo N7



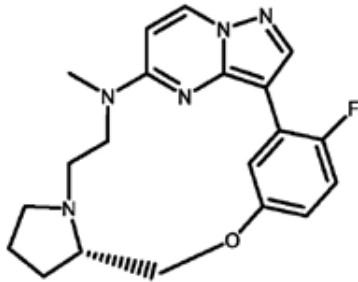
Compuesto N8, Ejemplo N8



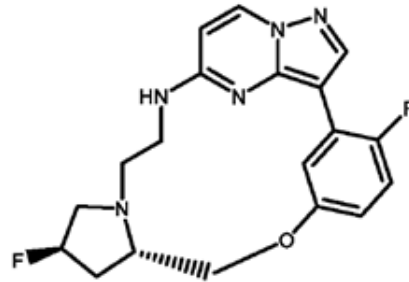
Compuesto N9, Ejemplo N9



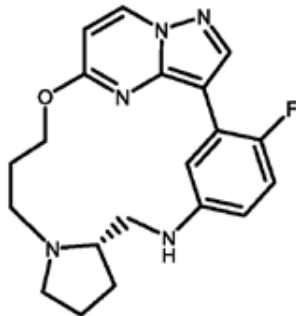
Compuesto N10, Ejemplo N10



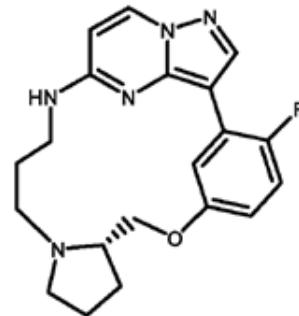
Compuesto N11, Ejemplo N11



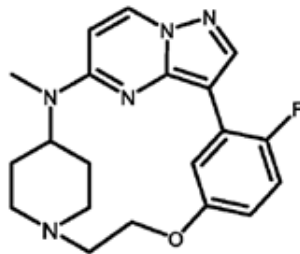
Compuesto N12, Ejemplo N12



Compuesto N13, Ejemplo N13



Compuesto N14, Ejemplo N14



Compuesto N15, Ejemplo N15

En una modalidad particular adicional, la presente invención proporciona un compuesto de acuerdo con esta invención, en donde R_5 se enlaza al residuo arilo o heteroarilo en la posición Z_1 de acuerdo con la numeración proporcionada en la Fórmula I o Ia.

- 5 Aun en una modalidad particular adicional, la presente invención proporciona un compuesto de acuerdo con esta invención, en donde dicho compuesto es el enantiómero S.

Aun en una modalidad particular adicional, la presente invención proporciona un compuesto de acuerdo con esta

invención, en donde dicho compuesto es el enantiómero R.

Un objetivo adicional de la presente invención es proporcionar composiciones (farmacéuticas) que comprenden un compuesto de acuerdo con esta invención. En particular, los compuestos y composiciones de acuerdo con esta invención son adecuados para su uso como una medicina humana o veterinaria.

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

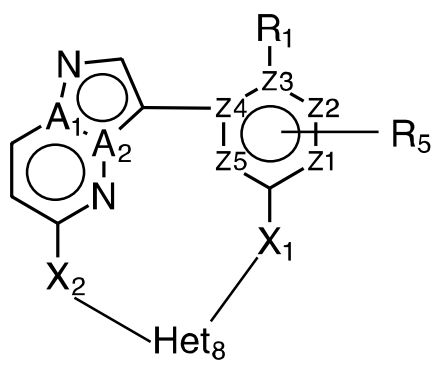
En un objetivo final, la presente invención proporciona un método para la prevención y/o el tratamiento de un trastorno neurológico, tal como enfermedad de Alzheimer o enfermedad de Parkinson; comprendiendo dicho método administrar a un sujeto que lo necesita un compuesto o una composición de acuerdo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

Descripción Detallada de la Invención

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

A menos que el contexto lo indique de otra manera, en la presente se utilizan asteriscos para indicar el punto en el cual un radical mono o bivalente se conecta a la estructura a la cual se refiere y de la cual forma parte el radical.

Como ya se mencionó anteriormente en la presente, en un primer aspecto la presente invención proporciona los compuestos de la Fórmula I o un estereoisómero, tautómero, racémico, metabolito, pro o pre-fármaco, sal, hidrato, forma de N-óxido o solvato del mismo



en donde

25 R_1 se selecciona de -H, -halo, -OH, -alquilo C_{1-6} , -O-alquilo C_{1-6} , -S-alquilo C_{1-6} , -NR₉R₁₀, -(C=O)-R₄, -(C=S)-R₄, -SO₂-R₄, -CN, -NR₉-SO₂-R₄, -cicloalquilo C_{3-6} , -O-cicloalquilo C_{3-6} , -Ar₁ y -Het₁; en donde cada uno de dicho -alquilo C_{1-6} se sustituye opcional e independientemente con de 1 a 3 sustituyentes seleccionados de -halo, -OR₃₅, -NR₁₁R₁₂, -O-alquilo C_{1-6} , y -S-alquilo C_{1-6} ;

30 R_5 se une a Z₁ o Z₅ y se selecciona de -H, -halo, -OH, -alquilo C_{1-6} , -O-alquilo C_{1-6} , -S-alquilo C_{1-6} , -NR₆R₇, -(C=O)-R₈, -(C=S)-R₈, -SO₂-R₈, -CN, -NR₆-SO₂-R₈, -cicloalquilo C_{3-6} , -O-cicloalquilo C_{3-6} , -Ar₅ y -Het₅; en donde cada uno de dicho -alquilo C_{1-6} se sustituye opcional e independientemente con de 1 a 3 sustituyentes seleccionados de -halo, -OR₃₆, -NR₂₃R₂₄, -O-alquilo C_{1-6} , y -S-alquilo C_{1-6} ;

R_2 se selecciona de -H, -halo, -OH, -alquilo C_{1-6} , y -cicloalquilo C_{3-6} ; en donde cada uno de dicho -alquilo C_{1-6} se sustituye opcional e independientemente con de 1 a 3 sustituyentes seleccionados de -halo, -OR₂₇, y -NR₁₃R₁₄;

35 R_3 se selecciona de -H, -halo, -OH, -alquilo C_{1-6} , y -cicloalquilo C_{3-6} ; en donde cada uno de dicho -alquilo C_{1-6} se sustituye opcional e independientemente con de 1 a 3 sustituyentes seleccionados de -halo, -OR₂₈, y -NR₁₅R₁₆;

R_4 y R_8 se seleccionan cada uno independientemente de -halo, -OH, -alquilo C_{1-6} , -O-alquilo C_{1-6} , -S-alquilo C_{1-6} , -NR₁₇R₁₈, -cicloalquilo C_{3-6} , -O-cicloalquilo C_{3-6} , -Ar₄ y -Het₄;

40 R_6 , R_7 , 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_{31} , R_{32} , R_{33} , R_{34} , R_{35} y R_{36} se seleccionan cada uno independientemente de -H, -halo, =O, -OH, -alquilo C_{1-6} , -O-alquilo C_{1-6} , -S-alquilo C_{1-6} , -cicloalquilo C_{3-6} , -Ar₆ y -Het₆; en donde cada uno de dicho -alquilo C_{1-6} se sustituye opcional e independientemente

con de 1 a 3 sustituyentes seleccionados de -halo, -OH, -O-alquilo C₁₋₆, -S-alquilo C₁₋₆, -cicloalquilo C₃₋₆, -Het₆, -Ar₆ y -NR₃₇R₃₈;

R₂₇ y R₂₈ se seleccionan cada uno independientemente de -H, -alquilo C₁₋₆, -cicloalquilo C₃₋₆ y -Het₂;

5 R₃₇ y R₃₈ se seleccionan cada uno independientemente de -H, -halo, -OH, -alquilo C₁₋₆, -O-alquilo C₁₋₆, -S-alquilo C₁₋₆, -cicloalquilo C₃₋₆, -Ar₇ y -Het₇;

X₁ se selecciona de -alquilo C₁₋₆, -O-alquilo C₁₋₆, -S-alquilo C₁₋₆, -alquilo C₁₋₆-NR₃-alquilo C₁₋₆, -NR₃-alquilo C₁₋₆, -NR₃-, y -O-; en donde cada uno de dicho -alquilo C₁₋₆ se sustituye opcional e independientemente con de 1 a 3 sustituyentes seleccionados de -halo, -OH, -alquilo C₁₋₆, -O-alquilo C₁₋₆, -S-alquilo C₁₋₆, -fenilo, y -NR₃₃R₃₄;

10 X₂ se selecciona de -alquilo C₁₋₆, -O-alquilo C₁₋₆, -S-alquilo C₁₋₆, -alquilo C₁₋₆-NR₂-alquilo C₁₋₆, -NR₂-alquilo C₁₋₆, -NR₂-, y -O-; en donde cada uno de dicho -alquilo C₁₋₆ se sustituye opcional e independientemente con de 1 a 3 sustituyentes seleccionados de -halo, -OH, -alquilo C₁₋₆, -O-alquilo C₁₋₆, -S-alquilo C₁₋₆, -fenilo y -NR₃₁R₃₂;

15 Ar₁, Ar₄, Ar₅, Ar₆, y Ar₇ son cada uno independientemente un ciclo aromático de 5 a 10 miembros que comprende opcionalmente de 1 a 3 heteroátomos seleccionados de O, N y S; siendo cada uno de dichos Ar₁, Ar₄, Ar₅, Ar₆ y Ar₇ opcional e independientemente sustituido con de 1 a 3 sustituyentes seleccionados de -halo, -OH, -alquilo C₁₋₆, -O-alquilo C₁₋₆, -S-alquilo C₁₋₆, y -NR₁₉R₂₀; en donde cada uno de dicho -alquilo C₁₋₆ se sustituye opcional e independientemente con de 1 a 3 -halo;

20 Het₁, Het₂, Het₄, Het₅, Het₆, y Het₇ son cada uno independientemente un heterociclo de 3 a 10 miembros que tiene de 1 a 3 heteroátomos seleccionados de O, N y S; en donde cada uno de dichos Het₁, Het₂, Het₄, Het₅, Het₆, y Het₇ se sustituye opcional e independientemente con de 1 a 3 sustituyentes seleccionados de -halo, -OH, -alquilo C₁₋₆, -O-alquilo C₁₋₆, -S-alquilo C₁₋₆, =O, -(C=O)-alquilo C₁₋₆, y -NR₂₁R₂₂; en donde cada uno de dicho -alquilo C₁₋₆ se sustituye opcional e independientemente con de 1 a 3 -halo;

Het₈ es un heterociclo de 3 a 10 miembros que tiene de 1 a 3 heteroátomos seleccionados de O, N y S;

25 en donde dicho Het₈ se sustituye opcional e independientemente con de 1 a 3 sustituyentes seleccionados de -halo, -OH, -alquilo C₁₋₆, -alqueno C₁₋₆, -alquilo C₁₋₆-cicloalquilo C₃₋₆, -cicloalquilo C₃₋₆, -O-alquilo C₁₋₆, -S-alquilo C₁₋₆, =O, -(C=O)-alquilo C₁₋₆, -alquilo C₁₋₆-O-alquilo C₁₋₆ y -NR₂₁R₂₂; en donde cada uno de dicho -alquilo C₁₋₆ se sustituye opcional e independientemente con de 1 a 3 -halo;

en donde, cuando R₁ es -H, entonces al menos un heteroátomo de Het₈ se une a X₂

Z₁, Z₂, Z₃, Z₄ y Z₅ se seleccionan cada uno independientemente de C y N; y

A₁ y A₂ se seleccionan cada uno independientemente de C y N.

30 A menos que se indique de otra manera, todos los radicales anteriores pueden leerse en ambos sentidos. Por ejemplo, cuando X₁ es -NR₃-alquilo C₁₋₆, el -alquilo C₁₋₆ puede unirse a Het₈ y -NR₃ unirse al residuo arilo o heteroarilo Z₁-Z₅. Alternativamente, el -alquilo C₁₋₆ puede unirse al residuo arilo o heteroarilo Z₁-Z₅ y -NR₃ unirse a Het₈. Lo que se denomina "parte izquierda" de un radical es por ejemplo cuando X₁ es -NR₃-alquilo C₁₋₆, -NR₃-, y la "parte derecha" es -alquilo C₁₋₆.

35 Preferentemente, X₁ es tal como la parte izquierda de los valores posibles de X₁ (i.e. en particular -O del -O-alquilo C₁₋₆, -S del -S-alquilo C₁₋₆, -NR₃ del -NR₃-alquilo C₁₋₆, etc.) unida al residuo arilo o heteroarilo Z₁-Z₅. Alternativamente, X₁ es tal como la parte derecha de los valores posibles de X₁ (i.e. en particular (alquilo C₁₋₆)- del -O-alquilo C₁₋₆, -S-alquilo C₁₋₆ y -NR₃-alquilo C₁₋₆, etc.) unida al residuo arilo o heteroarilo Z₁-Z₅.

40 Preferentemente, X₂ es tal como la parte izquierda de los valores posibles de X₂ (i.e. en particular -O del -O-alquilo C₁₋₆, -S del -S-alquilo C₁₋₆, -NR₂ del -NR₂-alquilo C₁₋₆, etc.) unida al residuo pirazolopirimidina. Alternativamente, X₂ es tal como la parte derecha de los valores posibles de X₂ (i.e. en particular (alquilo C₁₋₆)- del -O-alquilo C₁₋₆, -S-alquilo C₁₋₆ y -NR₂-alquilo C₁₋₆, etc.) unida al residuo pirazolopirimidina.

Los mismos principios se aplican a todos los radicales de la invención a menos que se especifique de otra manera.

45 Cuando se describen los compuestos de la invención, los términos utilizados deben interpretarse de acuerdo con las siguientes definiciones, a menos que el contexto lo dicte de otra manera.

50 El término "alquilo" por sí mismo o como parte de otro sustituyente se refiere a radicales de hidrocarburo totalmente saturados. En general, los grupos alquilo de esta invención comprenden de 1 a 6 átomos de carbono. Los grupos alquilo pueden ser lineales o ramificados y pueden ser sustituidos como se indica en la presente. Cuando se utiliza un subíndice después de un átomo de carbono, el subíndice se refiere al número de átomos de carbono que puede contener el grupo nombrado. Por tanto, por ejemplo, alquilo C₁₋₆ significa un alquilo de uno a seis átomos de carbono. Ejemplos de los grupos alquilo son metilo, etilo, n-propilo, i-propilo, butilo, y sus isómeros (e.g. n-butilo, i-butilo y t-butilo); pentilo y sus isómeros, hexilo y sus isómeros. El alquilo C₁₋₆ incluye todos los grupos alquilo lineales,

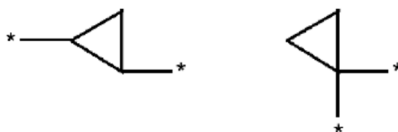
ramificados o cíclicos con entre 1 y 6 átomos de carbono, y por tanto incluye metilo, etilo, n-propilo, i-propilo, butilo y sus isómeros (e.g. n-butilo, i-butilo y t-butilo); pentilo y sus isómeros, hexilo y sus isómeros, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, y ciclohexilo.

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

- 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 los grupos cicloalquilo incluyen, pero no se limitan a, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo.

- 15 Cuando los grupos alquilo como se definen son bivalentes, i.e., con dos enlaces únicos para su unión a otros dos grupos, se denominan grupos "alquilenos". Ejemplos no limitantes de grupos alquilenos incluyen metileno, etileno, metilmetileno, trimetileno, propileno, tetrametileno, etiletileno, 1,2-dimetileno, pentametileno y hexametileno.

- 20 Generalmente, los grupos alquilenos de esta invención comprenden preferentemente el mismo número de átomos de carbono que sus equivalentes alquilo. Cuando se encuentra presente un birradical alquilenos o cicloalquilenos, la conectividad a la estructura molecular de la que forma parte puede ser a través de un átomo de carbono común o de un átomo de carbono diferente. Para ilustrar esto aplicando la nomenclatura de asteriscos de esta invención, un grupo alquilenos C₃ puede ser, por ejemplo, *-CH₂CH₂CH₂*, *-CH(-CH₂CH₃)*, o *-CH₂CH(-CH₃)*. De manera similar, un grupo cicloalquilenos C₃ puede ser



- 25 Los términos "heterociclo" como se utilizan en la presente 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 anillo monocíclico de 3 a 6 miembros) que tienen al menos un heteroátomo en al menos un anillo que contiene un átomo de carbono. Cada anillo del grupo heterocíclico que contiene un heteroátomo puede tener 1, 2, 3 o 4 heteroátomos seleccionados de átomos de nitrógeno, átomos de oxígeno y/o átomos de azufre. Un heterocíclico opcionalmente sustituido se refiere a un heterocíclico que tiene opcionalmente uno o más sustituyentes (por ejemplo de 1 a 4 sustituyentes, o por ejemplo 1, 2, 3 o 4), seleccionados de aquellos definidos anteriormente para alquilo sustituido.

- 30 Los grupos heterocíclicos ejemplares incluyen piperidinilo, azetidino, imidazolinilo, imidazolidinilo, isoxazolinilo, oxazolidinilo, isoxazolidinilo, tiazolidinilo, isotiazolidinilo, piperidilo, succinimidilo, 3H-indolilo, isoindolinilo, cromenilo, isocromanilo, xantenilo, 2H-pirrolilo, 1-pirrolinilo, 2-pirrolinilo, 3-pirrolinilo, pirrolidinilo, 4H-quinolizino, 4aH-carbazolilo, 2-oxopiperazinilo, piperazinilo, homopiperazinilo, 2-pirazolinilo, 3-pirazolinilo, piranilo, dihidro-2H-piranilo, 4H-piranilo, 3,4-dihidro-2H-piranilo, ftalazinilo, oxetanilo, tietanilo, 3-dioxolanilo, 1,3-dioxanilo, 2,5-dioximidazolidinilo, 2,2,4-piperidonilo, 2-oxopiperidinilo, 2-oxopirrolodinilo, 2-oxoazepinilo, indolinilo, tetrahidropiranilo, tetrahidrofuranilo, tetrahidrotienilo, tetrahydroquinolinilo, tetrahydroisoquinolinilo, tiomorfolinilo, sulfóxido de tiomorfolinilo, sulfona de tiomorfolinilo, 1,3-dioxolanilo, 1,4-oxatiano, 1,4-ditiano, 1,3,5-trioxanilo, 6H-1,2,5-tiadiazinilo, 2H-1,5,2-ditiazinilo, 2H-oxocinilo, 1H-pirrolizino, tetrahydro-1,1-dioxotienilo, N-formilpiperazinilo, y morfolinilo; en particular pirrolidinilo, imidazolidinilo, pirazolidinilo, piperidinilo, dioxolanilo, dioxanilo, morfolinilo, tiomorfolinilo, piperazinilo, tiazolidinilo, tetrahidropiranilo, pirroloperazinilo, 3-azabicyclo[3.1.0]hexanilo, 2-azabicyclo[3.1.0]hexanilo, 2-azabicyclo[2.2.1]heptanilo, octahidropirrol[1,2-a]pirazinilo, octahidro-1H-pirrol[1,2-a]pirazinilo, 3,4-dihidro-2H-benzo[6][1,4]oxazinilo, 2-oxa-5-azabicyclo[4.1.0]heptanilo, 1,4-oxazepanilo, y tetrahidrofuranilo.

- 45 El término "arilo" como se utiliza en la presente se refiere a un grupo hidrocarbilo aromático poliinsaturado que tiene un anillo único (i.e. fenilo). Arilo también pretende incluir los derivados parcialmente hidrogenados de los sistemas carbocíclicos enumerados en la presente. Ejemplos no limitantes de arilo comprenden fenilo, bifeniloilo, bifeniloeno, 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-acenaftenilo, 1-, 2-, 3-, 4-, o 10-fenantrilo, 1- o 2-pentalenilo, 1, 2-, 3-, o 4-fluorenilo, 4- o 5-indanilo, 5-, 6-, 7-, u 8-tetrahidronaftilo, 1,2,3,4-tetrahidronaftilo, 1,4-dihidronaftilo, dibenzo[a,d]cicloheptenilo, y 1-, 2-, 3-, 4-, o 5-pirenilo; en particular fenilo.

- 50 El anillo arilo puede sustituirse opcionalmente por uno o más sustituyentes. Un "arilo opcionalmente sustituido" se refiere a un arilo que tiene opcionalmente uno o más sustituyentes (por ejemplo de 1 a 5 sustituyentes, por ejemplo 1,

2, 3 o 4) en cualquier punto de unión disponible, seleccionado de aquellos definidos anteriormente para alquilo sustituido.

Cuando un átomo de carbono en un grupo arilo se reemplaza con un heteroátomo, el anillo resultante se refiere en la presente como un anillo heteroarilo.

5 El término "heteroarilo" como se utiliza en la presente por sí mismo o como parte de otro grupo se refiere pero no se limita a, anillos aromáticos de 5 a 6 átomos de carbono en los cuales uno o más átomos de carbono pueden reemplazarse por átomos de oxígeno, nitrógeno o azufre. Ejemplos no limitantes de tal 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, 10 tetrazolo[1,5-a]piridinilo, indolilo, indolizínilo, isoindolilo, benzofuranilo, isobenzofuranilo, benzotiofenilo, isobenzotiofenilo, indazolilo, bencimidazolilo, 1,3-benzoxazolilo, 1,2-bencisoxazolilo, 2,1-bencisoxazolilo, 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, 15 quinolinilo, isoquinolinilo, cinnolinilo, quinazolínilo, quinoxalínilo, 7-azaindolilo, 6-azaindolilo, 5-azaindolilo, 4-azaindolilo.

Un "heteroarilo opcionalmente sustituido" se refiere a un heteroarilo que tiene opcionalmente uno o más sustituyentes (por ejemplo de 1 a 4 sustituyentes, por ejemplo 1, 2, 3 o 4), seleccionados de aquellos definidos anteriormente para alquilo sustituido.

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

Cuando se utiliza el término "sustituido" en la presente invención, pretende indicar que uno o más hidrógenos en el átomo indicado en la expresión que utiliza "sustituido" se reemplaza con una selección a partir del grupo indicado, siempre que no se exceda la valencia normal del átomo indicado, y que la sustitución de como resultado un compuesto químicamente estable, i.e. un compuesto que sea suficientemente robusto para sobrevivir el aislamiento a un grado de pureza útil de una mezcla de reacción, y la formulación en un agente terapéutico y/o de diagnóstico.

30 Cuando los grupos pueden ser opcionalmente sustituidos, tales grupos pueden sustituirse una vez o más, y preferentemente una vez, dos veces o tres veces. Los sustituyentes pueden seleccionarse de aquellos definidos anteriormente para alquilo sustituido.

Como se utilizan en la presente los términos tales como "alquilo, arilo, o cicloalquilo, siendo cada uno opcionalmente sustituido con" o "alquilo, arilo, o cicloalquilo, opcionalmente sustituido con" se refieren a alquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido y cicloalquilo opcionalmente sustituido.

35 Más generalmente, a partir de lo anterior, será claro para la persona experta que los compuestos de la invención pueden existir en forma de diferentes isómeros y/o tautómeros, que incluyen, pero no se limitan a, isómeros geométricos, isómeros conformacionales, isómeros E/Z, isómeros estereoquímicos (i.e. 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 tales posibles isómeros, tautómeros y mezclas de los mismos se incluyen dentro del alcance de la invención.

40 Adicionalmente, la invención incluye compuestos y sales isotópicamente etiquetados, que son idénticos a los compuestos de la Fórmula (I), pero por el hecho de que uno o más átomos se reemplazan por un átomo que tiene una masa atómica o un número de masa diferente a la masa atómica o al número de masa más comúnmente encontrado en la naturaleza. Ejemplos de isótopos que pueden incorporarse en los compuestos de la Fórmula (I) son isótopos de hidrógeno, carbono, nitrógeno, flúor, tales como ³H, ¹¹C, ¹³N, ¹⁴C, ¹⁵O y ¹⁸F. Tales compuestos isotópicamente etiquetados de la Fórmula (I) son útiles en análisis de distribución en tejidos de fármacos y/o sustratos. Por ejemplo 45 los isótopos ¹¹C y ¹⁸F son particularmente útiles en PET (tomografía de emisión de positrón). La PET es útil en la visualización cerebral. Los compuestos isotópicamente etiquetados de la Fórmula (I) pueden prepararse generalmente llevando a cabo los procedimientos expuestos más adelante, sustituyendo un reactivo no isotópicamente etiquetado fácilmente disponible con un reactivo isotópicamente etiquetado.

50 Cuando se utiliza en la presente invención el término "compuestos de la invención" o un término similar, pretende incluir los compuestos de la Fórmula general I y cualquier subgrupo de los mismos. Este término también se refiere a los compuestos representados en la Tabla 1, sus derivados, N-óxidos, sales, solvatos, hidratos, formas estereoisoméricas, mezclas racémicas, formas tautoméricas, isómeros ópticos, análogos, pro-fármacos, ésteres y metabolitos, así como sus análogos de nitrógeno cuaternizado. Las formas de N-óxido de dichos compuestos 55 pretenden comprender compuestos en donde uno o varios átomos de nitrógeno se oxidan al llamado N-óxido.

Como se utilizan en la especificación y en las reivindicaciones anexas, las formas en singular "un", "una", y "el (la)" incluyen los referentes al plural a menos que el contexto lo dicte claramente de otra manera. A modo de ejemplo, "un

compuesto" significa un compuesto o más de un compuesto.

Los términos descritos anteriormente y otros utilizados en la especificación son bien comprendidos por los técnicos.

Preferentemente, los compuestos de la Fórmula I se definen de tal manera que

5 A₁ y A₂ se seleccionan de C y N; en donde, cuando A₁ es C, entonces A₂ es N; y en donde, cuando A₂ es C, entonces A₁ es N;

Más preferentemente, A₁ es N y A₂ es C. Alternativamente, A₂ es N y A₁ es C;

10 Preferentemente, R₁ se selecciona de -H, -halo, -OH, -alquilo C₁₋₆, -O-alquilo C₁₋₆, -S-alquilo C₁₋₆, -NR₉R₁₀, -(C=O)-R₄, -(C=S)-R₄, -SO₂-R₄, -CN, -NR₉-SO₂-R₄, -cicloalquilo C₃₋₆, -O-cicloalquilo C₃₋₆, -Ar₁ y -Het₁; en donde cada uno de dicho -alquilo C₁₋₆ se sustituye opcional e independientemente con de 1 a 3 sustituyentes seleccionados de -halo, -OR₃₅, -NR₁₁R₁₂, -O-alquilo C₁₋₆, y -S-alquilo C₁₋₆.

Más preferentemente, R₁ se selecciona de -H, -halo, y -alquilo C₁₋₆; en donde cada uno de dichos alquilo C₁₋₆ se sustituye opcional e independientemente con de 1 a 3 -halo o -alquilo C₁₋₆. Más preferentemente R₁ es -halo, incluso más preferentemente R₁ es -F.

15 Preferentemente, R₅ se une a Z₁ o Z₅ y se selecciona de -H, -halo, -OH, -alquilo C₁₋₆, -O-alquilo C₁₋₆, -S-alquilo C₁₋₆, -NR₆R₇, -(C=O)-R₈, -(C=S)-R₈, -SO₂-R₈, -CN, -NR₆-SO₂-R₈, -cicloalquilo C₃₋₆, -O-cicloalquilo C₃₋₆, -Ar₅ y -Het₅; en donde cada uno de dicho -alquilo C₁₋₆ se sustituye opcional e independientemente con de 1 a 3 sustituyentes seleccionados de -halo, -OR₃₆, -NR₂₃R₂₄, -O-alquilo C₁₋₆, y -S-alquilo C₁₋₆.

20 Más preferentemente, R₅ se selecciona de -H, -halo, y -alquilo C₁₋₆; en donde cada uno de dichos alquilo C₁₋₆ se sustituye opcional e independientemente con de 1 a 3 -halo, o -alquilo C₁₋₆. Más preferentemente R₅ se selecciona de -H, -F, y un grupo metilo. Incluso más preferentemente, R₅ es -H.

Preferentemente R₅ se une a Z₁.

Preferentemente, R₂ se selecciona de -H, -halo, -OH, -alquilo C₁₋₆, y -cicloalquilo C₃₋₆; en donde cada uno de dicho -alquilo C₁₋₆ se sustituye opcional e independientemente con de 1 a 3 sustituyentes seleccionados de -halo, -OR₂₇, y -NR₁₃R₁₄.

25 Más preferentemente, R₂ se selecciona de -H y -alquilo C₁₋₆; más preferentemente R₂ se selecciona de -H y un grupo metilo. Preferentemente, R₂ es -H. Alternativamente, R₂ es un grupo metilo.

Preferentemente, R₃ se selecciona de -H, -halo, -OH, -alquilo C₁₋₆, y -cicloalquilo C₃₋₆; en donde cada uno de dicho -alquilo C₁₋₆ se sustituye opcional e independientemente con de 1 a 3 sustituyentes seleccionados de -halo, -OR₂₈, y -NR₁₅R₁₆.

30 Más preferentemente, R₃ se selecciona de -H y -alquilo C₁₋₆; más preferentemente R₃ se selecciona de -H y un grupo metilo. Preferentemente, R₃ es -H. Alternativamente, R₃ es un grupo metilo.

Preferentemente, R₄ y R₈ se seleccionan cada uno independientemente de -halo, -OH, -alquilo C₁₋₆, -O-alquilo C₁₋₆, -S-alquilo C₁₋₆, -NR₁₇R₁₈, -cicloalquilo C₃₋₆, -O-cicloalquilo C₃₋₆, -Ar₄ y -Het₄.

35 Más preferentemente, R₄ se selecciona de -halo, -OH, o -alquilo C₁₋₆; y R₈ se selecciona de -halo, -OH, o -alquilo C₁₋₆.

40 Preferentemente, R₆, R₇, R₉, R₁₀, R₁₁, R₁₂, R₁₃, R₁₄, R₁₅, R₁₆, R₁₇, R₁₈, R₁₉, R₂₀, R₂₁, R₂₂, R₂₃, R₂₄, R₃₁, R₃₂, R₃₃, R₃₄, R₃₅ y R₃₆ se seleccionan cada uno independientemente de -H, -halo, =O, -OH, -alquilo C₁₋₆, -O-alquilo C₁₋₆, -S-alquilo C₁₋₆, -cicloalquilo C₃₋₆, -Ar₆ y -Het₆; en donde cada uno de dicho -alquilo C₁₋₆ se sustituye opcional e independientemente con de 1 a 3 sustituyentes seleccionados de -halo, -OH, -O-alquilo C₁₋₆, -S-alquilo C₁₋₆, -cicloalquilo C₃₋₆, -Het₆, -Ar₆ y -NR₃₇R₃₈.

Más preferentemente R₆, R₇, R₉, R₁₀, R₁₁, R₁₂, R₁₃, R₁₄, R₁₅, R₁₆, R₁₇, R₁₈, R₁₉, R₂₀, R₂₁, R₂₂, R₂₃, R₂₄, R₃₁, R₃₂, R₃₃, R₃₄, R₃₅ y R₃₆ se seleccionan cada uno independientemente de -H, y -alquilo C₁₋₆.

Preferentemente, R₂₇ y R₂₈, se seleccionan cada uno independientemente de -H, -alquilo C₁₋₆, -cicloalquilo C₃₋₆ y Het₂.

45 Más preferentemente, R₂₇ y R₂₈ se seleccionan cada uno independientemente de -H y -alquilo C₁₋₆, más preferentemente R₂₇ y R₂₈ son ambos -H.

Preferentemente, R₃₇ y R₃₈, se seleccionan cada uno independientemente de -H, -halo, -OH, -alquilo C₁₋₆, -O-alquilo C₁₋₆, -S-alquilo C₁₋₆, -cicloalquilo C₃₋₆, -Ar₇ y -Het₇.

Más preferentemente, R₃₇ y R₃₈ se seleccionan cada uno independientemente de -H y -alquilo C₁₋₆.

Preferentemente, X_1 se selecciona de -alquilo C_{1-6} -, -O-alquilo C_{1-6} -, -S-alquilo C_{1-6} -, -alquilo C_{1-6} -NR₃-alquilo C_{1-6} -, -NR₃-alquilo C_{1-6} -, -NR₃-, -O-; en donde cada uno de dicho -alquilo C_{1-6} - se sustituye opcional e independientemente con de 1 a 3 sustituyentes seleccionados de -halo, -OH, -alquilo C_{1-6} -, -O-alquilo C_{1-6} -, -S-alquilo C_{1-6} -, -fenilo, y -NR₃₃R₃₄.

5 Más preferentemente, X_1 se selecciona de -O-alquilo C_{1-6} -, NR₃-alquilo C_{1-6} -, -NR₃-, -O-; en donde cada uno de dichos alquilo C_{1-6} se sustituye opcional e independientemente con de 1 a 3 -halo, -OH, y -alquilo C_{1-6} .

Preferentemente, X_2 se selecciona de -alquilo C_{1-6} -, -O-alquilo C_{1-6} -, -S-alquilo C_{1-6} -, -alquilo C_{1-6} -NR₂-alquilo C_{1-6} -, -NR₂-alquilo C_{1-6} -, -NR₂-, -O-; en donde cada uno de dicho -alquilo C_{1-6} - se sustituye opcional e independientemente con de 1 a 3 sustituyentes seleccionados de -halo, -OH, -alquilo C_{1-6} -, -O-alquilo C_{1-6} -, -S-alquilo C_{1-6} -, -fenilo y -NR₃₁R₃₂.

10 Más preferentemente, X_2 se selecciona de -O-alquilo C_{1-6} -, NR₂-alquilo C_{1-6} -, -NR₂-, -O-; en donde cada uno de dichos alquilo C_{1-6} se sustituye opcional e independientemente con de 1 a 3 -halo, -OH, y -alquilo C_{1-6} .

15 Preferentemente, Ar₁, Ar₄, Ar₅, Ar₆, y Ar₇ son cada uno independientemente un ciclo aromático de 5 a 10 miembros que comprende opcionalmente de 1 a 3 heteroátomos seleccionados de O, N y S; siendo cada uno de dichos Ar₁, Ar₄, Ar₅, Ar₆ y Ar₇ opcional e independientemente sustituido con de 1 a 3 sustituyentes seleccionados de -halo, -OH, -alquilo C_{1-6} -, -O-alquilo C_{1-6} -, -S-alquilo C_{1-6} -, -NR₁₉R₂₀; en donde cada uno de dicho -alquilo C_{1-6} se sustituye opcional e independientemente con de 1 a 3 -halo.

Más preferentemente, Ar₁, Ar₄, Ar₅, Ar₆, y Ar₇ se seleccionan cada uno independientemente de un ciclo aromático de 5 a 6 miembros que comprende opcionalmente 1 o 2 átomos de N.

20 Preferentemente, Het₁, Het₂, Het₄, Het₅, Het₆, y Het₇ son cada uno independientemente un heterociclo de 3 a 10 miembros que tiene de 1 a 3 heteroátomos seleccionados de O, N y S; en donde cada uno de dichos Het₁, Het₂, Het₄, Het₅, Het₆, y Het₇ se sustituye opcional e independientemente con de 1 a 3 sustituyentes seleccionados de -halo, -OH, -alquilo C_{1-6} -, -O-alquilo C_{1-6} -, -S-alquilo C_{1-6} -, =O, -(C=O)-alquilo C_{1-6} , y -NR₂₁R₂₂; en donde cada uno de dicho -alquilo C_{1-6} se sustituye opcional e independientemente con de 1 a 3 -halo.

Más preferentemente, Het₁, Het₂, Het₄, Het₅, Het₆, y Het₇ se seleccionan cada uno independientemente de un heterociclo de 3 a 6 miembros que tiene de 1 a 3 átomos de N.

25 Preferentemente, Het₈ es un heterociclo de 3 a 10 miembros que tiene de 1 a 3 heteroátomos seleccionados de O, N y S;

en donde dicho Het₈ se sustituye opcional e independientemente con de 1 a 3 sustituyentes seleccionados de -halo, -OH, -alquilo C_{1-6} -, -O-alquilo C_{1-6} -, -S-alquilo C_{1-6} -, =O, -(C=O)-alquilo C_{1-6} -, -alquilo C_{1-6} -O-alquilo C_{1-6} y -NR₂₁R₂₂; en donde cada uno de dicho -alquilo C_{1-6} se sustituye opcional e independientemente con de 1 a 3 -halo;

30 en donde, cuando R₁ es -H, entonces al menos un heteroátomo de Het₈ se une a X₂.

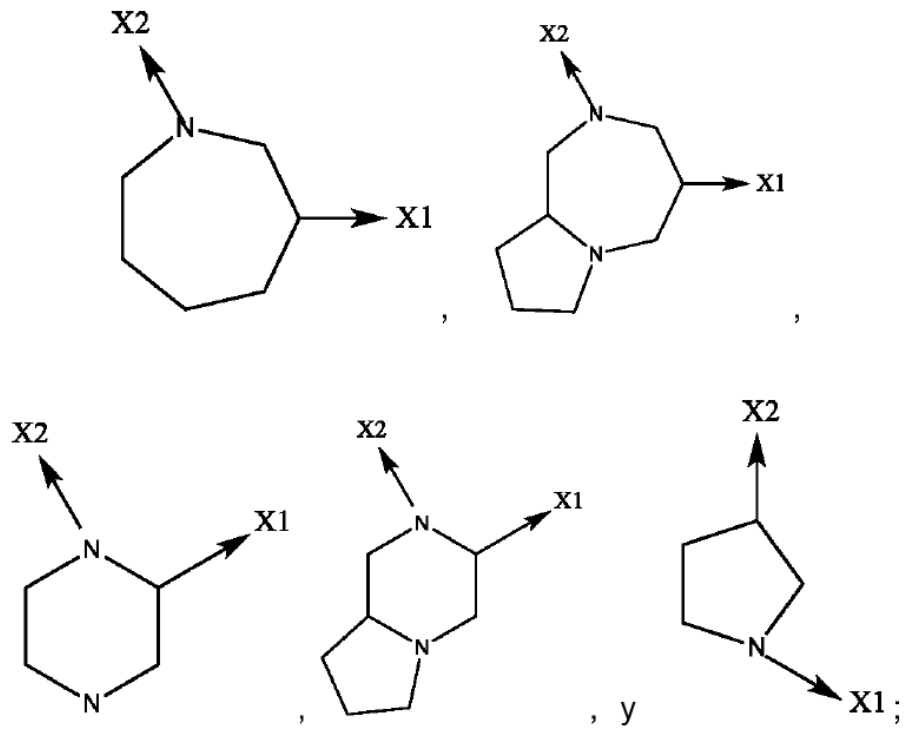
Más preferentemente, Het₈ es un heterociclo de 3 a 10 miembros que tiene de 1 a 3 heteroátomos seleccionados de O, N y S;

35 en donde dicho Het₈ se sustituye opcional e independientemente con de 1 a 3 sustituyentes seleccionados de -halo, -alquilo C_{1-6} -, -O-alquilo C_{1-6} -, =O; en donde cada uno de dicho -alquilo C_{1-6} se sustituye opcional e independientemente con de 1 a 3 -halo;

en donde, cuando R₁ es -H, entonces al menos un heteroátomo de Het₈ se une a X₂.

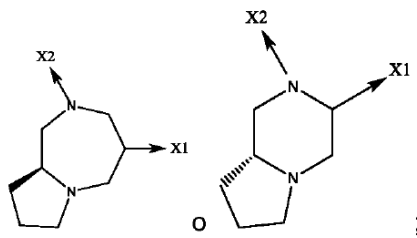
40 Más preferentemente, Het₈ se selecciona de piperazinilo, piperidinilo, pirrolidinilo, pirrolopiperazinilo, 3-azabicyclo[3.1.0]hexanilo, 2-azabicyclo[3.1.0]hexanilo, 2-azabicyclo[2.2.1]heptanilo, octahidropirrol[1,2-a]pirazinilo, octahidro-1H-pirrol[1,2-a]pirazinilo, tetrahidroquinolinilo, tetrahidroisoquinolinilo, morfolinilo, 3,4-dihidro-2H-benzo[6][1,4]oxazinilo, 2-oxa-5-azabicyclo[4.1.0]heptanilo, 1,4-oxazepanilo, homopiperazinilo. Incluso más preferentemente, Het₈ se selecciona de pirrolidinilo, piperazinilo, y piperidinilo.

Muy preferentemente, Het₈ se selecciona de:



en donde, cuando R_1 es $-H$, entonces al menos un heteroátomo de Het_8 se une a X_2

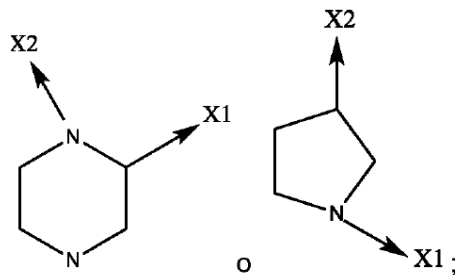
Más preferentemente, Het_8 se selecciona de:



5

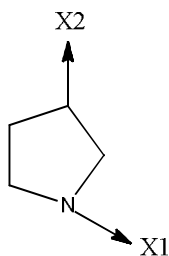
en donde, cuando R_1 es $-H$, entonces al menos un heteroátomo de Het_8 se une a X_2 .

Incluso más preferentemente Het_8 se selecciona de



en donde, cuando R_1 es $-H$, entonces al menos un heteroátomo de Het_8 se une a X_2

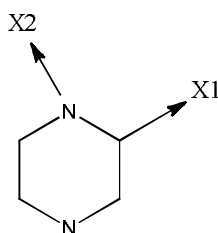
Incluso más preferentemente Het₈ es:



en donde, cuando R₁ es -H, entonces al menos un heteroátomo de Het₈ se une a X₂

En todos los grupos Het₈ ejemplificados en lo anterior y más adelante, las flechas indican el punto de unión.

5 Por ejemplo,

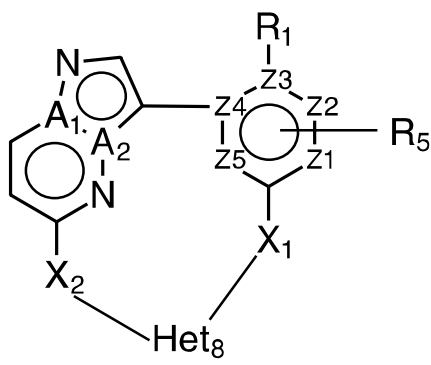


significa que el átomo de nitrógeno se encuentra unido directamente al grupo X₂ y el átomo de carbono cercano al mismo se une directamente al grupo X₁.

Preferentemente, Z₁, Z₂, Z₃, Z₄ y Z₅ se seleccionan cada uno independientemente de C y N.

10 Más preferentemente, Z₁, Z₂, Z₃, Z₄ y Z₅ son cada uno C.

En una modalidad particular, la presente invención proporciona los compuestos de la Fórmula I o un estereoisómero, tautómero, racémico, metabolito, pro o pre-fármaco, sal, hidrato, forma de N-óxido o solvato del mismo



en donde se aplica uno o más de los siguientes:

15 R₁ se selecciona de -H, -halo, -OH, -alquilo C₁₋₆, -O-alquilo C₁₋₆, -S-alquilo C₁₋₆, -NR₉R₁₀, -(C=O)-R₄, -(C=S)-R₄, -SO₂-R₄, -CN, -NR₉-SO₂-R₄, -cicloalquilo C₃₋₆, -O-cicloalquilo C₃₋₆, -Ar₁ y -Het₁; en donde cada uno de dicho -alquilo C₁₋₆ se sustituye opcional e independientemente con de 1 a 3 sustituyentes seleccionados de -halo, -OR₃₅, -NR₁₁R₁₂, -O-alquilo C₁₋₆, y -S-alquilo C₁₋₆;

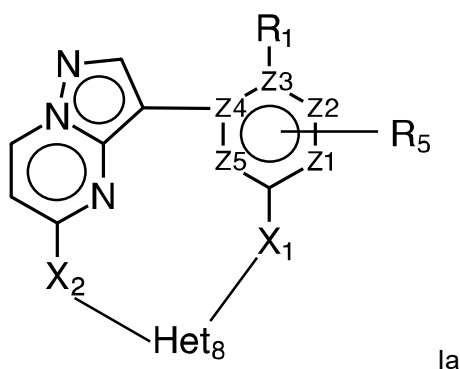
20 R₅ se une a Z₁ o Z₅ y se selecciona de -H, -halo, -OH, -alquilo C₁₋₆, -O-alquilo C₁₋₆, -S-alquilo C₁₋₆, -NR₆R₇, -(C=O)-R₈, -(C=S)-R₈, -SO₂-R₈, -CN, -NR₆-SO₂-R₈, -cicloalquilo C₃₋₆, -O-cicloalquilo C₃₋₆, -Ar₅ y -Het₅; en donde cada uno de dicho -alquilo C₁₋₆ se sustituye opcional e independientemente con de 1 a 3 sustituyentes seleccionados de -halo, -OR₃₆, -NR₂₃R₂₄, -O-alquilo C₁₋₆, y -S-alquilo C₁₋₆;

R₂ se selecciona de -H, -halo, -OH, -alquilo C₁₋₆, y -cicloalquilo C₃₋₆; en donde cada uno de dicho -alquilo C₁₋₆ se sustituye opcional e independientemente con de 1 a 3 sustituyentes seleccionados de -halo, -OR₂₇, y -NR₁₃R₁₄;

- R₃ se selecciona de -H, -halo, -OH, -alquilo C₁₋₆, y -cicloalquilo C₃₋₆; en donde cada uno de dicho -alquilo C₁₋₆ se sustituye opcional e independientemente con de 1 a 3 sustituyentes seleccionados de -halo, -OR₂₈, y -NR₁₅R₁₆;
- R₄ y R₈ se seleccionan cada uno independientemente de -halo, -OH, -alquilo C₁₋₆, -O-alquilo C₁₋₆, -S-alquilo C₁₋₆, -NR₁₇R₁₈, -cicloalquilo C₃₋₆, -O-cicloalquilo C₃₋₆, -Ar₄ y -Het₄;
- 5 R₆, R₇, R₉, R₁₀, R₁₁, R₁₂, R₁₃, R₁₄, R₁₅, R₁₆, R₁₇, R₁₈, R₁₉, R₂₀, R₂₁, R₂₂, R₂₃, R₂₄, R₃₁, R₃₂, R₃₃, R₃₄, R₃₅ y R₃₆ se seleccionan cada uno independientemente de -H, -halo, =O, -OH, -alquilo C₁₋₆, -O-alquilo C₁₋₆, -S-alquilo C₁₋₆, -cicloalquilo C₃₋₆, -Ar₆ y -Het₆; en donde cada uno de dicho -alquilo C₁₋₆ se sustituye opcional e independientemente con de 1 a 3 sustituyentes seleccionados de -halo, -OH, -O-alquilo C₁₋₆, -S-alquilo C₁₋₆, -cicloalquilo C₃₋₆, -Het₆, -Ar₆ y -NR₃₇R₃₈;
- 10 R₂₇ y R₂₈ se seleccionan cada uno independientemente de -H, -alquilo C₁₋₆, -cicloalquilo C₃₋₆ y -Het₂;
- R₃₇ y R₃₈ se seleccionan cada uno independientemente de -H, -halo, -OH, -alquilo C₁₋₆, -O-alquilo C₁₋₆, -S-alquilo C₁₋₆, -cicloalquilo C₃₋₆, -Ar₇ y -Het₇;
- X₁ se selecciona de -alquilo C₁₋₆, -O-alquilo C₁₋₆, -S-alquilo C₁₋₆, -alquilo C₁₋₆-NR₃-alquilo C₁₋₆, -NR₃-alquilo C₁₋₆, -NR₃, y -O-; en donde cada uno de dicho -alquilo C₁₋₆ se sustituye opcional e independientemente con de 1 a 3 sustituyentes seleccionados de -halo, -OH, -alquilo C₁₋₆, -O-alquilo C₁₋₆, -S-alquilo C₁₋₆, -fenilo, y -NR₃₃R₃₄;
- 15 X₂ se selecciona de -alquilo C₁₋₆, -O-alquilo C₁₋₆, -S-alquilo C₁₋₆, -alquilo C₁₋₆-NR₂-alquilo C₁₋₆, -NR₂-alquilo C₁₋₆, -NR₂, y -O-; en donde cada uno de dicho -alquilo C₁₋₆ se sustituye opcional e independientemente con de 1 a 3 sustituyentes seleccionados de -halo, -OH, -alquilo C₁₋₆, -O-alquilo C₁₋₆, -S-alquilo C₁₋₆, -fenilo y -NR₃₁R₃₂;
- 20 Ar₁, Ar₄, Ar₅, Ar₆, y Ar₇ son cada uno independientemente un ciclo aromático de 5 a 10 miembros que comprende opcionalmente de 1 a 3 heteroátomos seleccionados de O, N y S; siendo cada uno de dichos Ar₁, Ar₄, Ar₅, Ar₆ y Ar₇ opcional e independientemente sustituido con de 1 a 3 sustituyentes seleccionados de -halo, -OH, -alquilo C₁₋₆, -O-alquilo C₁₋₆, -S-alquilo C₁₋₆, y -NR₁₉R₂₀; en donde cada uno de dicho -alquilo C₁₋₆ se sustituye opcional e independientemente con de 1 a 3 -halo;
- 25 Het₁, Het₂, Het₄, Het₅, Het₆, y Het₇ son cada uno independientemente un heterociclo de 3 a 10 miembros que tiene de 1 a 3 heteroátomos seleccionados de O, N y S; en donde cada uno de dichos Het₁, Het₂, Het₄, Het₅, Het₆, y Het₇ se sustituye opcional e independientemente con de 1 a 3 sustituyentes seleccionados de -halo, -OH, -alquilo C₁₋₆, -O-alquilo C₁₋₆, -S-alquilo C₁₋₆, =O, -(C=O)-alquilo C₁₋₆, y -NR₂₁R₂₂; en donde cada uno de dicho -alquilo C₁₋₆ se sustituye opcional e independientemente con de 1 a 3 -halo;
- Het₈ es un heterociclo de 3 a 10 miembros que tiene de 1 a 3 heteroátomos seleccionados de O, N y S;
- 30 en donde dicho Het₈ se sustituye opcional e independientemente con de 1 a 3 sustituyentes seleccionados de -halo, -OH, -alquilo C₁₋₆, -alquilenilo C₁₋₆, -alquilo C₁₋₆-cicloalquilo C₃₋₆, -cicloalquilo C₃₋₆, -O-alquilo C₁₋₆, -S-alquilo C₁₋₆, =O, -(C=O)-alquilo C₁₋₆, -alquilo C₁₋₆-O-alquilo C₁₋₆ y -NR₂₁R₂₂; en donde cada uno de dicho -alquilo C₁₋₆ se sustituye opcional e independientemente con de 1 a 3 -halo;
- en donde, cuando R₁ es -H, entonces al menos un heteroátomo de Het₈ se une a X₂
- 35 Z₁, Z₂, Z₃, Z₄ y Z₅ se seleccionan cada uno independientemente de C y N; y
- A₁ y A₂ se seleccionan cada uno independientemente de C y N.
- En particular, X₁ y X₂ como se utilizan en la presente, representan birradicales, que tomados juntos con los radicales a los cuales se encuentran unidos forman un compuesto de pirazolopirimidina macrocíclica. Dichos birradicales pueden estar presentes en cualquiera de ambas direcciones en la pirazolopirimidina macrocíclica, pero preferentemente se encuentran presentes en la dirección descrita más adelante:
- 40 Con referencia a la Fórmula I:
- X₁ se selecciona de la lista que comprende *-alquilo C₁₋₆-, *-O-alquilo C₁₋₆-, *-S-alquilo C₁₋₆-, *-alquilo C₁₋₆-NR₃-alquilo C₁₋₆-, *-NR₃-alquilo C₁₋₆-, *-NR₃-, *-O-; * en donde dicho birradical se encuentra unido preferentemente al residuo arilo o heteroarilo a través de *;
- 45 X₂ se selecciona de la lista que comprende *-alquilo C₁₋₆-, *-O-alquilo C₁₋₆-, *-S-alquilo C₁₋₆-, *-alquilo C₁₋₆-NR₂-alquilo C₁₋₆-, *-NR₂-alquilo C₁₋₆-, *-NR₂-, *-O-; * en donde dicho birradical se encuentra unido preferentemente al residuo pirazolopirimidina a través de *;
- En una modalidad preferida, la presente invención proporciona los compuestos de la Fórmula I o un estereoisómero, tautómero, racémico, metabolito, pro o pre-fármaco, sal, hidrato, forma de N-óxido o solvato del mismo, en donde
- 50 R₁ se selecciona de -H, -halo, -OH, -alquilo C₁₋₆, -O-alquilo C₁₋₆, -S-alquilo C₁₋₆, -NR₉R₁₀, -(C=O)-R₄, -(C=S)-R₄, -SO₂-

- R₄, -CN, -NR₉-SO₂-R₄, -cicloalquilo C₃₋₆, -O-cicloalquilo C₃₋₆, -Ar₁ y -Het₁; en donde cada uno de dicho -alquilo C₁₋₆ se sustituye opcional e independientemente con de 1 a 3 sustituyentes seleccionados de -halo, -OR₃₅, -NR₁₁R₁₂, -O-alquilo C₁₋₆, y -S-alquilo C₁₋₆;
- 5 R₅ se une a Z₁ o Z₅ y se selecciona de -H, -halo, -OH, -alquilo C₁₋₆, -OH, -alquilo C₁₋₆, -O-alquilo C₁₋₆, -S-alquilo C₁₋₆, -NR₆R₇, -(C=O)-R₈, -(C=S)-R₈, -SO₂-R₈, -CN, -NR₆-SO₂-R₈, -cicloalquilo C₃₋₆, -O-cicloalquilo C₃₋₆, -Ar₅ y -Het₅; en donde cada uno de dicho -alquilo C₁₋₆ se sustituye opcional e independientemente con de 1 a 3 sustituyentes seleccionados de -halo, -OR₃₆, -NR₂₃R₂₄, -O-alquilo C₁₋₆, y -S-alquilo C₁₋₆;
- R₂ se selecciona de -H, -halo, -OH, -alquilo C₁₋₆, y -cicloalquilo C₃₋₆; en donde cada uno de dicho -alquilo C₁₋₆ se sustituye opcional e independientemente con de 1 a 3 sustituyentes seleccionados de -halo, -OR₂₇, y -NR₁₃R₁₄;
- 10 R₃ se selecciona de -H, -halo, -OH, -alquilo C₁₋₆, y -cicloalquilo C₃₋₆; en donde cada uno de dicho -alquilo C₁₋₆ se sustituye opcional e independientemente con de 1 a 3 sustituyentes seleccionados de -halo, -OR₂₈, y -NR₁₅R₁₆;
- R₄ y R₈ se seleccionan cada uno independientemente de -halo, -OH, -alquilo C₁₋₆, -O-alquilo C₁₋₆, -S-alquilo C₁₋₆, -NR₁₇R₁₈, -cicloalquilo C₃₋₆, -O-cicloalquilo C₃₋₆, -Ar₄ y -Het₄;
- 15 R₆, R₇, R₉, R₁₀, R₁₁, R₁₂, R₁₃, R₁₄, R₁₅, R₁₆, R₁₇, R₁₈, R₁₉, R₂₀, R₂₁, R₂₂, R₂₃, R₂₄, R₃₁, R₃₂, R₃₃, R₃₄, R₃₅ y R₃₆ se seleccionan cada uno independientemente de -H, -halo, =O, -OH, -alquilo C₁₋₆, -O-alquilo C₁₋₆, -S-alquilo C₁₋₆, -cicloalquilo C₃₋₆, -Ar₆ y -Het₆; en donde cada uno de dicho -alquilo C₁₋₆ se sustituye opcional e independientemente con de 1 a 3 sustituyentes seleccionados de -halo, -OH, -O-alquilo C₁₋₆, -S-alquilo C₁₋₆, -cicloalquilo C₃₋₆, -Het₆, -Ar₆ y -NR₃₇R₃₈;
- R₂₇ y R₂₈, se seleccionan cada uno independientemente de -H, -alquilo C₁₋₆, -cicloalquilo C₃₋₆ y -Het₂;
- 20 R₃₇ y R₃₈, se seleccionan cada uno independientemente de -H, -halo, -OH, -alquilo C₁₋₆, -O-alquilo C₁₋₆, -S-alquilo C₁₋₆, -cicloalquilo C₃₋₆, -Ar₇ y -Het₇;
- X₁ se selecciona de -alquilo C₁₋₆-, -O-alquilo C₁₋₆-, -S-alquilo C₁₋₆-, -alquilo C₁₋₆-NR₃-alquilo C₁₋₆-, -NR₃-alquilo C₁₋₆-, -NR₃- y -O-;
- 25 X₂ se selecciona de -alquilo C₁₋₆-, -O-alquilo C₁₋₆-, -S-alquilo C₁₋₆-, -alquilo C₁₋₆-NR₂-alquilo C₁₋₆-, -NR₂-alquilo C₁₋₆-, -NR₂- y -O-;
- Ar₁, Ar₄, Ar₅, Ar₆, y Ar₇ son cada uno independientemente un ciclo aromático de 5 a 10 miembros que comprende opcionalmente de 1 a 3 heteroátomos seleccionados de O, N y S; siendo cada uno de dichos Ar₁, Ar₄, Ar₅, Ar₆ y Ar₇ opcional e independientemente sustituido con de 1 a 3 sustituyentes seleccionados de -halo, -OH, -alquilo C₁₋₆, -O-alquilo C₁₋₆, -S-alquilo C₁₋₆, y -NR₁₉R₂₀; en donde cada uno de dicho -alquilo C₁₋₆ se sustituye opcional e independientemente con de 1 a 3 -halo;
- 30 Het₁, Het₂, Het₄, Het₅, Het₆, y Het₇ son cada uno independientemente un heterociclo de 3 a 10 miembros que tiene de 1 a 3 heteroátomos seleccionados de O, N y S; en donde cada uno de dichos Het₁, Het₂, Het₄, Het₅, Het₆, y Het₇ se sustituye opcional e independientemente con de 1 a 3 sustituyentes seleccionados de -halo, -OH, -alquilo C₁₋₆, -O-alquilo C₁₋₆, -S-alquilo C₁₋₆, =O, -(C=O)-alquilo C₁₋₆, y -NR₂₁R₂₂; en donde cada uno de dicho -alquilo C₁₋₆ se sustituye opcional e independientemente con de 1 a 3 -halo;
- 35 Het₈ es un heterociclo de 3 a 10 miembros que tiene de 1 a 3 heteroátomos seleccionados de O, N y S;
- en donde dicho Het₈ se sustituye opcional e independientemente con de 1 a 3 sustituyentes seleccionados de -halo, -OH, -alquilo C₁₋₆, -alquilenos C₁₋₆, -alquilo C₁₋₆-cicloalquilo C₃₋₆, -cicloalquilo C₃₋₆, -O-alquilo C₁₋₆, -S-alquilo C₁₋₆, =O, -(C=O)-alquilo C₁₋₆, -alquilo C₁₋₆-O-alquilo C₁₋₆ y -NR₂₁R₂₂; en donde cada uno de dicho -alquilo C₁₋₆ se sustituye opcional e independientemente con de 1 a 3 -halo;
- 40 en donde, cuando R₁ es -H, entonces al menos un heteroátomo de Het₈ se une a X₂
- Z₁, Z₂, Z₃, Z₄ y Z₅ se seleccionan cada uno independientemente de C y N; y
- A₁ y A₂ se seleccionan cada uno independientemente de C y N.
- En una modalidad particular la presente invención proporciona los compuestos de la Fórmula I o un estereoisómero, tautómero, racémico, metabolito, pro o pre-fármaco, sal, hidrato, forma de N-óxido o solvato del mismo, en donde
- 45 R₁ se selecciona de -H, -halo, -OH, -alquilo C₁₋₆, -O-alquilo C₁₋₆, -S-alquilo C₁₋₆, -NR₉R₁₀, -(C=O)-R₄, -(C=S)-R₄, -SO₂-R₄, -CN, -NR₉-SO₂-R₄, -cicloalquilo C₃₋₆, -O-cicloalquilo C₃₋₆, -Ar₁ y -Het₁; en donde cada uno de dicho -alquilo C₁₋₆ se sustituye opcional e independientemente con de 1 a 3 sustituyentes seleccionados de -halo, -OR₃₅, -NR₁₁R₁₂, -O-alquilo C₁₋₆, y -S-alquilo C₁₋₆;
- 50 R₅ se une a Z₁ o Z₅ y se selecciona de -H, -halo, -OH, -alquilo C₁₋₆, -O-alquilo C₁₋₆, -S-alquilo C₁₋₆, -NR₆R₇, -(C=O)-

- R₈, -(C=S)-R₈, -SO₂-R₈, -CN, -NR₆-SO₂-R₈, -cicloalquilo C₃₋₆, -O-cicloalquilo C₃₋₆, -Ar₅ y -Het₅; en donde cada uno de dicho -alquilo C₁₋₆ se sustituye opcional e independientemente con de 1 a 3 sustituyentes seleccionados de -halo, -OR₃₆, -NR₂₃R₂₄, -O-alquilo C₁₋₆, y -S-alquilo C₁₋₆;
- 5 R₂ se selecciona de -H, -halo, -OH, -alquilo C₁₋₆, y -cicloalquilo C₃₋₆; en donde cada uno de dicho -alquilo C₁₋₆ se sustituye opcional e independientemente con de 1 a 3 sustituyentes seleccionados de -halo, -OR₂₇, y -NR₁₃R₁₄;
- R₃ se selecciona de -H, -halo, -OH, -alquilo C₁₋₆, y -cicloalquilo C₃₋₆; en donde cada uno de dicho -alquilo C₁₋₆ se sustituye opcional e independientemente con de 1 a 3 sustituyentes seleccionados de -halo, -OR₂₈, y -NR₁₅R₁₆;
- R₄ y R₈ se seleccionan cada uno independientemente de -halo, -OH, -alquilo C₁₋₆, -O-alquilo C₁₋₆, -S-alquilo C₁₋₆, -NR₁₇R₁₈, -O-cicloalquilo C₃₋₆, -cicloalquilo C₃₋₆, -Ar₄ y -Het₄;
- 10 R₆, R₇, R₉, R₁₀, R₁₁, R₁₂, R₁₃, R₁₄, R₁₅, R₁₆, R₁₇, R₁₈, R₁₉, R₂₀, R₂₁, R₂₂, R₂₃, R₂₄, R₃₁, R₃₂, R₃₃, R₃₄, R₃₅ y R₃₆ se seleccionan cada uno independientemente de -H, -halo, =O, -OH, -alquilo C₁₋₆, -O-alquilo C₁₋₆, -S-alquilo C₁₋₆, -cicloalquilo C₃₋₆, -Ar₆ y -Het₆; en donde cada uno de dicho -alquilo C₁₋₆ se sustituye opcional e independientemente con de 1 a 3 sustituyentes seleccionados de -halo, -OH, -O-alquilo C₁₋₆, -S-alquilo C₁₋₆, -cicloalquilo C₃₋₆, -Het₆, -Ar₆ y -NR₃₇R₃₈;
- 15 R₂₇ y R₂₈, se seleccionan cada uno independientemente de -H, -alquilo C₁₋₆, -cicloalquilo C₃₋₆ y -Het₂;
- R₃₇ y R₃₈, se seleccionan cada uno independientemente de -H, -halo, -OH, -alquilo C₁₋₆, -O-alquilo C₁₋₆, -S-alquilo C₁₋₆, -cicloalquilo C₃₋₆, -Ar₇ y -Het₇;
- X₁ se selecciona de -alquilo C₁₋₆-, -O-alquilo C₁₋₆-, -S-alquilo C₁₋₆-, -alquilo C₁₋₆-NR₃-alquilo C₁₋₆-, -NR₃-alquilo C₁₋₆-, -NR₃-, y -O-; en donde cada uno de dicho -alquilo C₁₋₆- se sustituye opcional e independientemente con de 1 a 3 sustituyentes seleccionados de -halo, -OH, -alquilo C₁₋₆, -O-alquilo C₁₋₆, -S-alquilo C₁₋₆, -fenilo, y -NR₃₃R₃₄
- 20 X₂ se selecciona de -alquilo C₁₋₆-, -O-alquilo C₁₋₆-, -S-alquilo C₁₋₆-, -alquilo C₁₋₆-NR₂-alquilo C₁₋₆-, -NR₂-alquilo C₁₋₆-, -NR₂-, y -O-; en donde cada uno de dicho -alquilo C₁₋₆- se sustituye opcional e independientemente con de 1 a 3 sustituyentes seleccionados de -halo, -OH, -alquilo C₁₋₆, -O-alquilo C₁₋₆, -S-alquilo C₁₋₆, -fenilo y -NR₃₁R₃₂;
- 25 Ar₁, Ar₄, Ar₅, Ar₆, y Ar₇ son cada uno independientemente un ciclo aromático de 5 a 10 miembros que comprende opcionalmente de 1 a 3 heteroátomos seleccionados de O, N y S; siendo cada uno de dichos Ar₁, Ar₄, Ar₅, Ar₆ y Ar₇ opcional e independientemente sustituido con de 1 a 3 sustituyentes seleccionados de -halo, -OH, -alquilo C₁₋₆, -O-alquilo C₁₋₆, -S-alquilo C₁₋₆, y -NR₁₉R₂₀; en donde cada uno de dicho -alquilo C₁₋₆ se sustituye opcional e independientemente con de 1 a 3 -halo;
- 30 Het₁, Het₂, Het₄, Het₅, Het₆, y Het₇ son cada uno independientemente un heterociclo de 3 a 10 miembros que tiene de 1 a 3 heteroátomos seleccionados de O, N y S; en donde cada uno de dichos Het₁, Het₂, Het₄, Het₅, Het₆, y Het₇ se sustituye opcional e independientemente con de 1 a 3 sustituyentes seleccionados de -halo, -OH, -alquilo C₁₋₆, -O-alquilo C₁₋₆, -S-alquilo C₁₋₆, =O, -(C=O)-alquilo C₁₋₆, y -NR₂₁R₂₂; en donde cada uno de dicho -alquilo C₁₋₆ se sustituye opcional e independientemente con de 1 a 3 -halo;
- Het₈ es un heterociclo bivalente de 3 a 10 miembros que tiene de 1 a 3 heteroátomos seleccionados de O, N y S;
- 35 en donde al menos uno de dichos heteroátomos se une a X₁ o X₂;
- en donde, cuando R₁ es -H, entonces al menos un heteroátomo de Het₈ se une a X₂; y
- en donde dicho Het₈ se sustituye opcional e independientemente con de 1 a 3 sustituyentes seleccionados de -halo, -OH, -alquilo C₁₋₆, -alqueno C₁₋₆, -alquilo C₁₋₆-cicloalquilo C₃₋₆, -cicloalquilo C₃₋₆, -O-alquilo C₁₋₆, -S-alquilo C₁₋₆, =O, -(C=O)-alquilo C₁₋₆, -alquilo C₁₋₆-O-alquilo C₁₋₆ y -NR₂₁R₂₂; en donde cada uno de dicho -alquilo C₁₋₆ se sustituye opcional e independientemente con de 1 a 3 -halo;
- 40 Z₁, Z₂, Z₃, Z₄ y Z₅ se seleccionan cada uno independientemente de C y N; y
- A₁ y A₂ se seleccionan cada uno independientemente de C y N.
- En una modalidad particular adicional la presente invención proporciona los compuestos de la Fórmula Ia o un estereoisómero, tautómero, racémico, metabolito, pro o pre-fármaco, sal, hidrato, forma de N-óxido o solvato del mismo,
- 45



1a

en donde

- 5 R_1 se selecciona de -H, -halo, -OH, -alquilo C_{1-6} , -O-alquilo C_{1-6} , -S-alquilo C_{1-6} , -NR₉R₁₀, -(C=O)-R₄, -(C=S)-R₄, -SO₂-R₄, -CN, -NR₉-SO₂-R₄, -cicloalquilo C_{3-6} , -O-cicloalquilo C_{3-6} , -Ar₁ y -Het₁; en donde cada uno de dicho -alquilo C_{1-6} se sustituye opcional e independientemente con de 1 a 3 sustituyentes seleccionados de -halo, -OR₃₅, -NR₁₁R₁₂, -O-alquilo C_{1-6} , y -S-alquilo C_{1-6} ;
- 10 R_5 se une a Z₁ o Z₅ y se selecciona de -H, -halo, -OH, -alquilo C_{1-6} , -O-alquilo C_{1-6} , -S-alquilo C_{1-6} , -NR₆R₇, -(C=O)-R₈, -(C=S)-R₈, -SO₂-R₈, -CN, -NR₆-SO₂-R₈, -cicloalquilo C_{3-6} , -O-cicloalquilo C_{3-6} , -Ar₅ y -Het₅; en donde cada uno de dicho -alquilo C_{1-6} se sustituye opcional e independientemente con de 1 a 3 sustituyentes seleccionados de -halo, -OR₃₆, -NR₂₃R₂₄, -O-alquilo C_{1-6} , y -S-alquilo C_{1-6} ;
- R_2 se selecciona de -H, -halo, -OH, -alquilo C_{1-6} , y -cicloalquilo C_{3-6} ; en donde cada uno de dicho -alquilo C_{1-6} se sustituye opcional e independientemente con de 1 a 3 sustituyentes seleccionados de -halo, -OR₂₇, y -NR₁₃R₁₄;
- R_3 se selecciona de -H, -halo, -OH, -alquilo C_{1-6} , y -cicloalquilo C_{3-6} ; en donde cada uno de dicho -alquilo C_{1-6} se sustituye opcional e independientemente con de 1 a 3 sustituyentes seleccionados de -halo, -OR₂₈, y -NR₁₅R₁₆;
- 15 R_4 y R_8 se seleccionan cada uno independientemente de -halo, -OH, -alquilo C_{1-6} , -O-alquilo C_{1-6} , -S-alquilo C_{1-6} , -NR₁₇R₁₈, -cicloalquilo C_{3-6} , -O-cicloalquilo C_{3-6} , -Ar₄ y -Het₄;
- 20 R_6 , R_7 , 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_{31} , R_{32} , R_{33} , R_{34} , R_{35} y R_{36} se seleccionan cada uno independientemente de -H, -halo, =O, -OH, -alquilo C_{1-6} , -O-alquilo C_{1-6} , -S-alquilo C_{1-6} , -cicloalquilo C_{3-6} , -Ar₆ y -Het₆; en donde cada uno de dicho -alquilo C_{1-6} se sustituye opcional e independientemente con de 1 a 3 sustituyentes seleccionados de -halo, -OH, -O-alquilo C_{1-6} , -S-alquilo C_{1-6} , -cicloalquilo C_{3-6} , -Het₆, -Ar₆ y -NR₃₇R₃₈;
- R_{27} y R_{28} , se seleccionan cada uno independientemente de -H, -alquilo C_{1-6} , -cicloalquilo C_{3-6} y -Het₂;
- R_{37} y R_{38} , se seleccionan cada uno independientemente de -H, -halo, -OH, -alquilo C_{1-6} , -O-alquilo C_{1-6} , -S-alquilo C_{1-6} , -cicloalquilo C_{3-6} , -Ar₇ y -Het₇;
- 25 X_1 se selecciona de -alquilo C_{1-6} , -O-alquilo C_{1-6} , -S-alquilo C_{1-6} , -alquilo C_{1-6} -NR₃-alquilo C_{1-6} , -NR₃-alquilo C_{1-6} , -NR₃-, y -O-; en donde cada uno de dicho -alquilo C_{1-6} se sustituye opcional e independientemente con de 1 a 3 sustituyentes seleccionados de -halo, -OH, -alquilo C_{1-6} , -O-alquilo C_{1-6} , -S-alquilo C_{1-6} , -fenilo, y -NR₃₃R₃₄;
- 30 X_2 se selecciona de -alquilo C_{1-6} , -O-alquilo C_{1-6} , -S-alquilo C_{1-6} , -alquilo C_{1-6} -NR₂-alquilo C_{1-6} , -NR₂-alquilo C_{1-6} , -NR₂-, y -O-; en donde cada uno de dicho -alquilo C_{1-6} se sustituye opcional e independientemente con de 1 a 3 sustituyentes seleccionados de -halo, -OH, -alquilo C_{1-6} , -O-alquilo C_{1-6} , -S-alquilo C_{1-6} , -fenilo y -NR₃₁R₃₂;
- 35 Ar₁, Ar₄, Ar₅, Ar₆, y Ar₇ son cada uno independientemente un ciclo aromático de 5 a 10 miembros que comprende opcionalmente de 1 a 3 heteroátomos seleccionados de O, N y S; siendo cada uno de dichos Ar₁, Ar₄, Ar₅, Ar₆ y Ar₇ opcional e independientemente sustituido con de 1 a 3 sustituyentes seleccionados de -halo, -OH, -alquilo C_{1-6} , -O-alquilo C_{1-6} , -S-alquilo C_{1-6} , y -NR₁₉R₂₀; en donde cada uno de dicho -alquilo C_{1-6} se sustituye opcional e independientemente con de 1 a 3 -halo;
- 40 Het₁, Het₂, Het₄, Het₅, Het₆, y Het₇ son cada uno independientemente un heterociclo de 3 a 10 miembros que tiene de 1 a 3 heteroátomos seleccionados de O, N y S; en donde cada uno de dichos Het₁, Het₂, Het₄, Het₅, Het₆, y Het₇ se sustituye opcional e independientemente con de 1 a 3 sustituyentes seleccionados de -halo, -OH, -alquilo C_{1-6} , -O-alquilo C_{1-6} , -S-alquilo C_{1-6} , =O, -(C=O)-alquilo C_{1-6} , y -NR₂₁R₂₂; en donde cada uno de dicho -alquilo C_{1-6} se sustituye opcional e independientemente con de 1 a 3 -halo;
- Het₈ es un heterociclo de 3 a 10 miembros que tiene de 1 a 3 heteroátomos seleccionados de O, N y S;

en donde dicho Het₈ se sustituye opcional e independientemente con de 1 a 3 sustituyentes seleccionados de -halo, -OH, -alquilo C₁₋₆, -alquileo C₁₋₆, -alquilo C₁₋₆-cicloalquilo C₃₋₆, -cicloalquilo C₃₋₆, -O-alquilo C₁₋₆, -S-alquilo C₁₋₆, =O, -(C=O)-alquilo C₁₋₆, -alquilo C₁₋₆-O-alquilo C₁₋₆ y -NR₂₁R₂₂; en donde cada uno de dicho -alquilo C₁₋₆ se sustituye opcional e independientemente con de 1 a 3 -halo;

5 en donde, cuando R₁ es -H, entonces al menos un heteroátomo de Het₈ se une a X₂

Z₁, Z₂, Z₃, Z₄ y Z₅ se seleccionan cada uno independientemente de C y N.

Preferentemente, los compuestos de la Fórmula la se definen de tal manera que

A₁ y A₂ se seleccionan de C y N; en donde, cuando A₁ es C, entonces A₂ es N; y en donde, cuando A₂ es C, entonces A₁ es N;

10 Más preferentemente, A₁ es N y A₂ es C. Alternativamente, A₂ es N y A₁ es C;

Preferentemente, R₁ se selecciona de -H, -halo, -OH, -alquilo C₁₋₆, -O-alquilo C₁₋₆, -S-alquilo C₁₋₆, -NR₉R₁₀, -(C=O)-R₄, -(C=S)-R₄, -SO₂-R₄, -CN, -NR₉-SO₂-R₄, -cicloalquilo C₃₋₆, -O-cicloalquilo C₃₋₆, -Ar₁ y -Het₁; en donde cada uno de dicho -alquilo C₁₋₆ se sustituye opcional e independientemente con de 1 a 3 sustituyentes seleccionados de -halo, -OR₃₅, -NR₁₁R₁₂, -O-alquilo C₁₋₆, y -S-alquilo C₁₋₆.

15 Más preferentemente, R₁ se selecciona de -H, -halo, y -alquilo C₁₋₆; en donde cada uno de dichos alquilo C₁₋₆ se sustituye opcional e independientemente con de 1 a 3 -halo o -alquilo C₁₋₆. Más preferentemente R₁ es -halo, incluso más preferentemente R₁ es -F.

Preferentemente, R₅ se une a Z₁ o Z₅ y se selecciona de -H, -halo, -OH, -alquilo C₁₋₆, -O-alquilo C₁₋₆, -S-alquilo C₁₋₆, -NR₆R₇, -(C=O)-R₈, -(C=S)-R₈, -SO₂-R₈, -CN, -NR₆-SO₂-R₈, -cicloalquilo C₃₋₆, -O-cicloalquilo C₃₋₆, -Ar₅ y -Het₅; en donde cada uno de dicho -alquilo C₁₋₆ se sustituye opcional e independientemente con de 1 a 3 sustituyentes seleccionados de -halo, -OR₃₆, -NR₂₃R₂₄, -O-alquilo C₁₋₆, y -S-alquilo C₁₋₆.

20 Más preferentemente, R₅ se selecciona de -H, -halo, y -alquilo C₁₋₆; en donde cada uno de dichos alquilo C₁₋₆ se sustituye opcional e independientemente con de 1 a 3 -halo, o -alquilo C₁₋₆. Más preferentemente R₅ se selecciona de -H, -F, y un grupo metilo. Incluso más preferentemente, R₅ es -H.

25 Preferentemente R₅ se une a Z₁.

Preferentemente, R₂ se selecciona de -H, -halo, -OH, -alquilo C₁₋₆, y -cicloalquilo C₃₋₆; en donde cada uno de dicho -alquilo C₁₋₆ se sustituye opcional e independientemente con de 1 a 3 sustituyentes seleccionados de -halo, -OR₂₇, y -NR₁₃R₁₄.

30 Más preferentemente, R₂ se selecciona de -H y -alquilo C₁₋₆; más preferentemente R₂ se selecciona de -H y un grupo metilo. Preferentemente, R₂ es -H. Alternativamente, R₂ es un grupo metilo.

Preferentemente, R₃ se selecciona de -H, -halo, -OH, -alquilo C₁₋₆, y -cicloalquilo C₃₋₆; en donde cada uno de dicho -alquilo C₁₋₆ se sustituye opcional e independientemente con de 1 a 3 sustituyentes seleccionados de -halo, -OR₂₈, y -NR₁₅R₁₆.

35 Más preferentemente, R₃ se selecciona de -H y -alquilo C₁₋₆; más preferentemente R₃ se selecciona de -H y un grupo metilo. Preferentemente, R₃ es -H. Alternativamente, R₃ es un grupo metilo.

Preferentemente, R₄ y R₈ se seleccionan cada uno independientemente de -halo, -OH, -alquilo C₁₋₆, -O-alquilo C₁₋₆, -S-alquilo C₁₋₆, -NR₁₇R₁₈, -cicloalquilo C₃₋₆, -O-cicloalquilo C₃₋₆, -Ar₄ y -Het₄.

Más preferentemente, R₄ se selecciona de -halo, -OH, o -alquilo C₁₋₆; y R₈ se selecciona de -halo, -OH, o -alquilo C₁₋₆.

40 Preferentemente, R₆, R₇, R₉, R₁₀, R₁₁, R₁₂, R₁₃, R₁₄, R₁₅, R₁₆, R₁₇, R₁₈, R₁₉, R₂₀, R₂₁, R₂₂, R₂₃, R₂₄, R₃₁, R₃₂, R₃₃, R₃₄, R₃₅ y R₃₆ se seleccionan cada uno independientemente de -H, -halo, =O, -OH, -alquilo C₁₋₆, -O-alquilo C₁₋₆, -S-alquilo C₁₋₆, -cicloalquilo C₃₋₆, -Ar₆ y -Het₆; en donde cada uno de dicho -alquilo C₁₋₆ se sustituye opcional e independientemente con de 1 a 3 sustituyentes seleccionados de -halo, -OH, -O-alquilo C₁₋₆, -S-alquilo C₁₋₆, -cicloalquilo C₃₋₆, -Het₆, -Ar₆ y -NR₃₇R₃₈.

45 Más preferentemente R₆, R₇, R₉, R₁₀, R₁₁, R₁₂, R₁₃, R₁₄, R₁₅, R₁₆, R₁₇, R₁₈, R₁₉, R₂₀, R₂₁, R₂₂, R₂₃, R₂₄, R₃₁, R₃₂, R₃₃, R₃₄, R₃₅ y R₃₆ se seleccionan cada uno independientemente de -H, y -alquilo C₁₋₆.

Preferentemente, R₂₇ y R₂₈, se seleccionan cada uno independientemente de -H, -alquilo C₁₋₆, -cicloalquilo C₃₋₆ y Het₂.

Más preferentemente, R₂₇ y R₂₈ se seleccionan cada uno independientemente de -H y -alquilo C₁₋₆, más preferentemente R₂₇ y R₂₈ son ambos -H.

Preferentemente, R_{37} y R_{38} , se seleccionan cada uno independientemente de -H, -halo, -OH, -alquilo C_{1-6} , -O-alquilo C_{1-6} , -S-alquilo C_{1-6} , -cicloalquilo C_{3-6} , - Ar_7 y -Het₇.

Más preferentemente, R_{37} y R_{38} se seleccionan cada uno independientemente de -H y -alquilo C_{1-6} .

5 Preferentemente, X_1 se selecciona de -alquilo C_{1-6} , -O-alquilo C_{1-6} , -S-alquilo C_{1-6} , -alquilo C_{1-6} - NR_3 -alquilo C_{1-6} , - NR_3 -alquilo C_{1-6} , - NR_3 , -O-; en donde cada uno de dicho -alquilo C_{1-6} se sustituye opcional e independientemente con de 1 a 3 sustituyentes seleccionados de -halo, -OH, -alquilo C_{1-6} , -O-alquilo C_{1-6} , -S-alquilo C_{1-6} , -fenilo, y - $NR_{33}R_{34}$.

Más preferentemente, X_1 se selecciona de -O-alquilo C_{1-6} , NR_3 -alquilo C_{1-6} , - NR_3 , -O-; en donde cada uno de dichos alquilo C_{1-6} se sustituye opcional e independientemente con de 1 a 3 -halo, -OH, y -alquilo C_{1-6} .

10 Preferentemente, X_2 se selecciona de -alquilo C_{1-6} , -O-alquilo C_{1-6} , -S-alquilo C_{1-6} , -alquilo C_{1-6} - NR_2 -alquilo C_{1-6} , - NR_2 -alquilo C_{1-6} , - NR_2 , -O-; en donde cada uno de dicho -alquilo C_{1-6} se sustituye opcional e independientemente con de 1 a 3 sustituyentes seleccionados de -halo, -OH, -alquilo C_{1-6} , -O-alquilo C_{1-6} , -S-alquilo C_{1-6} , -fenilo y - $NR_{31}R_{32}$.

Más preferentemente, X_2 se selecciona de -O-alquilo C_{1-6} , NR_2 -alquilo C_{1-6} , - NR_2 , -O-; en donde cada uno de dichos alquilo C_{1-6} se sustituye opcional e independientemente con de 1 a 3 -halo, -OH, y -alquilo C_{1-6} .

15 Preferentemente, Ar_1 , Ar_4 , Ar_5 , Ar_6 , y Ar_7 son cada uno independientemente un ciclo aromático de 5 a 10 miembros que comprende opcionalmente de 1 a 3 heteroátomos seleccionados de O, N y S; siendo cada uno de dichos Ar_1 , Ar_4 , Ar_5 , Ar_6 y Ar_7 opcional e independientemente sustituido con de 1 a 3 sustituyentes seleccionados de -halo, -OH, -alquilo C_{1-6} , -O-alquilo C_{1-6} , -S-alquilo C_{1-6} , - $NR_{19}R_{20}$; en donde cada uno de dicho -alquilo C_{1-6} se sustituye opcional e independientemente con de 1 a 3 -halo.

20 Más preferentemente, Ar_1 , Ar_4 , Ar_5 , Ar_6 , y Ar_7 se seleccionan cada uno independientemente de un ciclo aromático de 5 a 6 miembros que comprende opcionalmente 1 o 2 átomos de N.

25 Preferentemente, Het₁, Het₂, Het₄, Het₅, Het₆, y Het₇ son cada uno independientemente un heterociclo de 3 a 10 miembros que tiene de 1 a 3 heteroátomos seleccionados de O, N y S; en donde cada uno de dichos Het₁, Het₂, Het₄, Het₅, Het₆, y Het₇ se sustituye opcional e independientemente con de 1 a 3 sustituyentes seleccionados de -halo, -OH, -alquilo C_{1-6} , -O-alquilo C_{1-6} , -S-alquilo C_{1-6} , =O, -(C=O)-alquilo C_{1-6} , y - $NR_{21}R_{22}$; en donde cada uno de dicho -alquilo C_{1-6} se sustituye opcional e independientemente con de 1 a 3 -halo.

Más preferentemente, Het₁, Het₂, Het₄, Het₅, Het₆, y Het₇ se seleccionan cada uno independientemente de un heterociclo de 3 a 6 miembros que tiene de 1 a 3 átomos de N.

Preferentemente, Het₈ es un heterociclo de 3 a 10 miembros que tiene de 1 a 3 heteroátomos seleccionados de O, N y S;

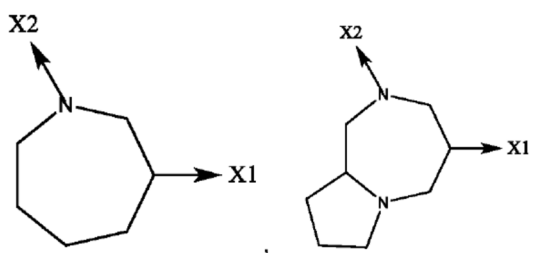
30 en donde dicho Het₈ se sustituye opcional e independientemente con de 1 a 3 sustituyentes seleccionados de -halo, -OH, -alquilo C_{1-6} , -O-alquilo C_{1-6} , -S-alquilo C_{1-6} , =O, -(C=O)-alquilo C_{1-6} , -alquilo C_{1-6} -O-alquilo C_{1-6} y - $NR_{21}R_{22}$; en donde cada uno de dicho -alquilo C_{1-6} se sustituye opcional e independientemente con de 1 a 3 -halo;

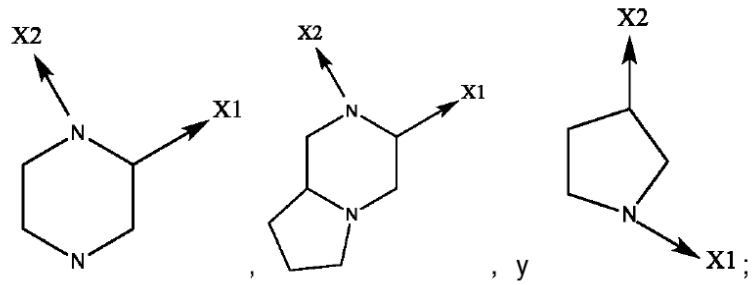
en donde, cuando R_1 es -H, entonces al menos un heteroátomo de Het₈ se une a X_2 .

35 Más preferentemente, Het₈ se selecciona de piperazinilo, piperidinilo, pirrolidinilo, pirrolopiperazinilo, 3-azabicyclo[3.1.0]hexanilo, 2-azabicyclo[3.1.0]hexanilo, 2-azabicyclo[2.2.1]heptanilo, octahidropirrol[1,2-a]pirazinilo, octahidro-1H-pirrol[1,2-a]pirazinilo, tetrahidroquinolinilo, tetrahidroisoquinolinilo, morfolinilo, 3,4-dihidro-2H-benzo[6][1,4]oxazinilo, 2-oxa-5-azabicyclo[4.1.0]heptanilo, 1,4-oxazepanilo, homopiperazinilo. Incluso más preferentemente, Het₈ se selecciona de pirrolidinilo, piperazinilo, y piperidinilo;

en donde, cuando R_1 es -H, entonces al menos un heteroátomo de Het₈ se une a X_2 .

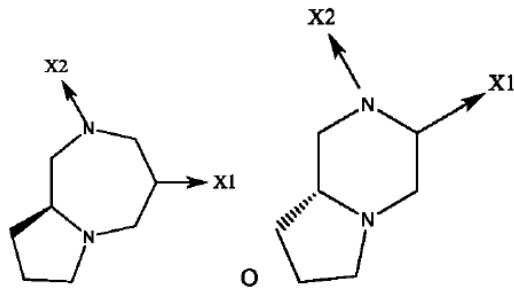
40 Muy preferentemente, Het₈ se selecciona de





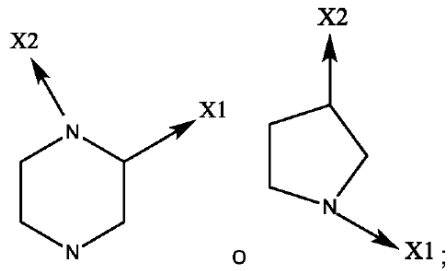
en donde, cuando R_1 es $-H$, entonces al menos un heteroátomo de Het_8 se une a X_2 .

Más preferentemente, Het_8 se selecciona de



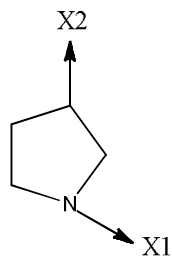
5 en donde, cuando R_1 es $-H$, entonces al menos un heteroátomo de Het_8 se une a X_2 .

Incluso más preferentemente Het_8 se selecciona de



en donde, cuando R_1 es $-H$, entonces al menos un heteroátomo de Het_8 se une a X_2 .

Incluso más preferentemente Het_8 es



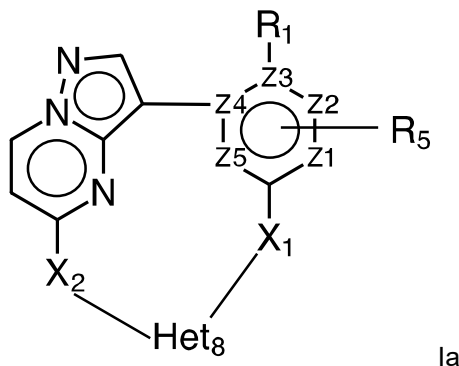
10

en donde, cuando R_1 es $-H$, entonces al menos un heteroátomo de Het_8 se une a X_2

Preferentemente, Z_1, Z_2, Z_3, Z_4 y Z_5 se seleccionan cada uno independientemente de C y N.

Más preferentemente, Z_1, Z_2, Z_3, Z_4 y Z_5 son cada uno C.

En una modalidad particular adicional la presente invención proporciona los compuestos de la Fórmula la o un estereoisómero, tautómero, racémico, metabolito, pro o pre-fármaco, sal, hidrato, forma de N-óxido o solvato del mismo,



5 en donde se aplica uno o más de los siguientes:

R₁ se selecciona de -H, -halo, -OH, -alquilo C₁₋₆, -O-alquilo C₁₋₆, -S-alquilo C₁₋₆, -NR₉R₁₀, -(C=O)-R₄, -(C=S)-R₄, -SO₂-R₄, -CN, -NR₉-SO₂-R₄, -cicloalquilo C₃₋₆, -O-cicloalquilo C₃₋₆, -Ar₁ y -Het₁; en donde cada uno de dicho -alquilo C₁₋₆ se sustituye opcional e independientemente con de 1 a 3 sustituyentes seleccionados de -halo, -OR₃₅, -NR₁₁R₁₂, -O-alquilo C₁₋₆, y -S-alquilo C₁₋₆;

10 R₅ se une a Z₁ o Z₅ y se selecciona de -H, -halo, -OH, -alquilo C₁₋₆, -O-alquilo C₁₋₆, -S-alquilo C₁₋₆, -NR₆R₇, -(C=O)-R₈, -(C=S)-R₈, -SO₂-R₈, -CN, -NR₆-SO₂-R₈, -cicloalquilo C₃₋₆, -O-cicloalquilo C₃₋₆, -Ar₅ y -Het₅; en donde cada uno de dicho -alquilo C₁₋₆ se sustituye opcional e independientemente con de 1 a 3 sustituyentes seleccionados de -halo, -OR₃₆, -NR₂₃R₂₄, -O-alquilo C₁₋₆, y -S-alquilo C₁₋₆;

15 R₂ se selecciona de -H, -halo, -OH, -alquilo C₁₋₆, y -cicloalquilo C₃₋₆; en donde cada uno de dicho -alquilo C₁₋₆ se sustituye opcional e independientemente con de 1 a 3 sustituyentes seleccionados de -halo, -OR₂₇, y -NR₁₃R₁₄;

R₃ se selecciona de -H, -halo, -OH, -alquilo C₁₋₆, y -cicloalquilo C₃₋₆; en donde cada uno de dicho -alquilo C₁₋₆ se sustituye opcional e independientemente con de 1 a 3 sustituyentes seleccionados de -halo, -OR₂₈, y -NR₁₅R₁₆;

R₄ y R₈ se seleccionan cada uno independientemente de -halo, -OH, -alquilo C₁₋₆, -O-alquilo C₁₋₆, -S-alquilo C₁₋₆, -NR₁₇R₁₈, -cicloalquilo C₃₋₆, -O-cicloalquilo C₃₋₆, -Ar₄ y -Het₄;

20 R₆, R₇, R₉, R₁₀, R₁₁, R₁₂, R₁₃, R₁₄, R₁₅, R₁₆, R₁₇, R₁₈, R₁₉, R₂₀, R₂₁, R₂₂, R₂₃, R₂₄, R₃₁, R₃₂, R₃₃, R₃₄, R₃₅ y R₃₆ se seleccionan cada uno independientemente de -H, -halo, =O, -OH, -alquilo C₁₋₆, -O-alquilo C₁₋₆, -S-alquilo C₁₋₆, -cicloalquilo C₃₋₆, -Ar₆ y -Het₆; en donde cada uno de dicho -alquilo C₁₋₆ se sustituye opcional e independientemente con de 1 a 3 sustituyentes seleccionados de -halo, -OH, -O-alquilo C₁₋₆, -S-alquilo C₁₋₆, -cicloalquilo C₃₋₆, -Het₆, -Ar₆ y -NR₃₇R₃₈;

25 R₂₇ y R₂₈, se seleccionan cada uno independientemente de -H, -alquilo C₁₋₆, -cicloalquilo C₃₋₆ y -Het₂;

R₃₇ y R₃₈, se seleccionan cada uno independientemente de -H, -halo, -OH, -alquilo C₁₋₆, -O-alquilo C₁₋₆, -S-alquilo C₁₋₆, -cicloalquilo C₃₋₆, -Ar₇ y -Het₇;

30 X₁ se selecciona de -alquilo C₁₋₆, -O-alquilo C₁₋₆, -S-alquilo C₁₋₆, -alquilo C₁₋₆-NR₃-alquilo C₁₋₆, -NR₃-alquilo C₁₋₆, -NR₃, y -O-; en donde cada uno de dicho -alquilo C₁₋₆ se sustituye opcional e independientemente con de 1 a 3 sustituyentes seleccionados de -halo, -OH, -alquilo C₁₋₆, -O-alquilo C₁₋₆, -S-alquilo C₁₋₆, -fenilo, y -NR₃₃R₃₄

X₂ se selecciona de -alquilo C₁₋₆, -O-alquilo C₁₋₆, -S-alquilo C₁₋₆, -alquilo C₁₋₆-NR₂-alquilo C₁₋₆, -NR₂-alquilo C₁₋₆, -NR₂, y -O-; en donde cada uno de dicho -alquilo C₁₋₆ se sustituye opcional e independientemente con de 1 a 3 sustituyentes seleccionados de -halo, -OH, -alquilo C₁₋₆, -O-alquilo C₁₋₆, -S-alquilo C₁₋₆, -fenilo y -NR₃₁R₃₂;

35 Ar₁, Ar₄, Ar₅, Ar₆, y Ar₇ son cada uno independientemente un ciclo aromático de 5 a 10 miembros que comprende opcionalmente de 1 a 3 heteroátomos seleccionados de O, N y S; siendo cada uno de dichos Ar₁, Ar₄, Ar₅, Ar₆ y Ar₇ opcional e independientemente sustituido con de 1 a 3 sustituyentes seleccionados de -halo, -OH, -alquilo C₁₋₆, -O-alquilo C₁₋₆, -S-alquilo C₁₋₆, y -NR₁₉R₂₀; en donde cada uno de dicho -alquilo C₁₋₆ se sustituye opcional e independientemente con de 1 a 3 -halo;

40 Het₁, Het₂, Het₄, Het₅, Het₆, y Het₇ son cada uno independientemente un heterociclo de 3 a 10 miembros que tiene de 1 a 3 heteroátomos seleccionados de O, N y S; en donde cada uno de dichos Het₁, Het₂, Het₄, Het₅, Het₆, y Het₇ se sustituye opcional e independientemente con de 1 a 3 sustituyentes seleccionados de -halo, -OH, -alquilo C₁₋₆, -O-

alquilo C₁₋₆, -S-alquilo C₁₋₆, =O, -(C=O)-alquilo C₁₋₆, y -NR₂₁R₂₂; en donde cada uno de dicho -alquilo C₁₋₆ se sustituye opcional e independientemente con de 1 a 3 -halo;

Het₈ es un heterociclo de 3 a 10 miembros que tiene de 1 a 3 heteroátomos seleccionados de O, N y S;

5 en donde dicho Het₈ se sustituye opcional e independientemente con de 1 a 3 sustituyentes seleccionados de -halo, -OH, -alquilo C₁₋₆, -alquileno C₁₋₆, -alquilo C₁₋₆-cicloalquilo C₃₋₆, -cicloalquilo C₃₋₆, -O-alquilo C₁₋₆, -S-alquilo C₁₋₆, =O, -(C=O)-alquilo C₁₋₆, -alquilo C₁₋₆-O-alquilo C₁₋₆ y -NR₂₁R₂₂; en donde cada uno de dicho -alquilo C₁₋₆ se sustituye opcional e independientemente con de 1 a 3 -halo;

en donde, cuando R₁ es -H, entonces al menos un heteroátomo de Het₈ se une a X₂

Z₁, Z₂, Z₃, Z₄ y Z₅ se seleccionan cada uno independientemente de C y N.

10 En otra modalidad particular la presente invención proporciona los compuestos de la Fórmula Ia o un estereoisómero, tautómero, racémico, metabolito, pro o pre-fármaco, sal, hidrato, forma de N-óxido o solvato del mismo, en donde

15 R₁ se selecciona de -H, -halo, -OH, -alquilo C₁₋₆, -O-alquilo C₁₋₆, -S-alquilo C₁₋₆, -NR₉R₁₀, -(C=O)-R₄, -(C=S)-R₄, -SO₂-R₄, -CN, -NR₉-SO₂-R₄, -cicloalquilo C₃₋₆, -O-cicloalquilo C₃₋₆, -Ar₁ y -Het₁; en donde cada uno de dicho -alquilo C₁₋₆ se sustituye opcional e independientemente con de 1 a 3 sustituyentes seleccionados de -halo, -OR₃₅, -NR₁₁R₁₂, -O-alquilo C₁₋₆, y -S-alquilo C₁₋₆;

R₅ se une a Z₁ o Z₅ y se selecciona de -H, -halo, -OH, -alquilo C₁₋₆, -O-alquilo C₁₋₆, -S-alquilo C₁₋₆, -NR₆R₇, -(C=O)-R₈, -(C=S)-R₈, -SO₂-R₈, -CN, -NR₆-SO₂-R₈, -cicloalquilo C₃₋₆, -O-cicloalquilo C₃₋₆, -Ar₅ y -Het₅; en donde cada uno de dicho -alquilo C₁₋₆ se sustituye opcional e independientemente con de 1 a 3 sustituyentes seleccionados de -halo, -OR₃₆, -NR₂₃R₂₄, -O-alquilo C₁₋₆, y -S-alquilo C₁₋₆;

20 R₂ se selecciona de -H, -halo, -OH, -alquilo C₁₋₆, y -cicloalquilo C₃₋₆; en donde cada uno de dicho -alquilo C₁₋₆ se sustituye opcional e independientemente con de 1 a 3 sustituyentes seleccionados de -halo, -OR₂₇, y -NR₁₃R₁₄;

R₃ se selecciona de -H, -halo, -OH, -alquilo C₁₋₆, -cicloalquilo C₃₋₆; en donde cada uno de dicho -alquilo C₁₋₆ se sustituye opcional e independientemente con de 1 a 3 sustituyentes seleccionados de -halo, -OR₂₈, y -NR₁₅R₁₆;

25 R₄ y R₈ se seleccionan cada uno independientemente de -halo, -OH, -alquilo C₁₋₆, -O-alquilo C₁₋₆, -S-alquilo C₁₋₆, -NR₁₇R₁₈, -cicloalquilo C₃₋₆, -O-cicloalquilo C₃₋₆, -Ar₄ y -Het₄;

30 R₆, R₇, R₉, R₁₀, R₁₁, R₁₂, R₁₃, R₁₄, R₁₅, R₁₆, R₁₇, R₁₈, R₁₉, R₂₀, R₂₁, R₂₂, R₂₃, R₂₄, R₃₁, R₃₂, R₃₃, R₃₄, R₃₅ y R₃₆ se seleccionan cada uno independientemente de -H, -halo, =O, -OH, -alquilo C₁₋₆, -O-alquilo C₁₋₆, -S-alquilo C₁₋₆, -cicloalquilo C₃₋₆, -Ar₆ y -Het₆; en donde cada uno de dicho -alquilo C₁₋₆ se sustituye opcional e independientemente con de 1 a 3 sustituyentes seleccionados de -halo, -OH, -O-alquilo C₁₋₆, -S-alquilo C₁₋₆, -cicloalquilo C₃₋₆, -Het₆, -Ar₆ y -NR₃₇R₃₈;

R₂₇ y R₂₈, se seleccionan cada uno independientemente de -H, -alquilo C₁₋₆, -cicloalquilo C₃₋₆ y -Het₂;

R₃₇ y R₃₈, se seleccionan cada uno independientemente de -H, -halo, -OH, -alquilo C₁₋₆, -O-alquilo C₁₋₆, -S-alquilo C₁₋₆, -cicloalquilo C₃₋₆, -Ar₇ y -Het₇;

35 X₁ se selecciona de -alquilo C₁₋₆-, -O-alquilo C₁₋₆-, -S-alquilo C₁₋₆-, -alquilo C₁₋₆-NR₃-alquilo C₁₋₆-, -NR₃-alquilo C₁₋₆-, -NR₃- y -O-;

X₂ se selecciona de -alquilo C₁₋₆-, -O-alquilo C₁₋₆-, -S-alquilo C₁₋₆-, -alquilo C₁₋₆-NR₂-alquilo C₁₋₆-, -NR₂-alquilo C₁₋₆-, -NR₂- y -O-;

40 Ar₁, Ar₄, Ar₅, Ar₆, y Ar₇ son cada uno independientemente un ciclo aromático de 5 a 10 miembros que comprende opcionalmente de 1 a 3 heteroátomos seleccionados de O, N y S; siendo cada uno de dichos Ar₁, Ar₄, Ar₅, Ar₆ y Ar₇ opcional e independientemente sustituido con de 1 a 3 sustituyentes seleccionados de -halo, -OH, -alquilo C₁₋₆, -O-alquilo C₁₋₆, -S-alquilo C₁₋₆, -NR₁₉R₂₀; en donde cada uno de dicho -alquilo C₁₋₆ se sustituye opcional e independientemente con de 1 a 3 -halo;

45 Het₁, Het₂, Het₄, Het₅, Het₆, y Het₇ son cada uno independientemente un heterociclo de 3 a 10 miembros que tiene de 1 a 3 heteroátomos seleccionados de O, N y S; en donde cada uno de dichos Het₁, Het₂, Het₄, Het₅, Het₆, y Het₇ se sustituye opcional e independientemente con de 1 a 3 sustituyentes seleccionados de -halo, -OH, -alquilo C₁₋₆, -O-alquilo C₁₋₆, -S-alquilo C₁₋₆, =O, -(C=O)-alquilo C₁₋₆, y -NR₂₁R₂₂; en donde cada uno de dicho -alquilo C₁₋₆ se sustituye opcional e independientemente con de 1 a 3 -halo;

Het₈ es un heterociclo de 3 a 10 miembros que tiene de 1 a 3 heteroátomos seleccionados de O, N y S;

50 en donde dicho Het₈ se sustituye opcional e independientemente con de 1 a 3 sustituyentes seleccionados de -halo, -OH, -alquilo C₁₋₆, -alquileno C₁₋₆, -alquilo C₁₋₆-cicloalquilo C₃₋₆, -cicloalquilo C₃₋₆, -O-alquilo C₁₋₆, -S-alquilo C₁₋₆, =O, -

(C=O)-alquilo C₁₋₆, -alquilo C₁₋₆-O-alquilo C₁₋₆ y -NR₂₁R₂₂; en donde cada uno de dicho -alquilo C₁₋₆ se sustituye opcional e independientemente con de 1 a 3 -halo;

en donde, cuando R₁ es -H, entonces al menos un heteroátomo de Het₈ se une a X₂

Z₁, Z₂, Z₃, Z₄ y Z₅ se seleccionan cada uno independientemente de C y N.

- 5 En otra modalidad particular la presente invención proporciona los compuestos de la Fórmula Ia o un estereoisómero, tautómero, racémico, metabolito, pro o pre-fármaco, sal, hidrato, forma de N-óxido o solvato del mismo, en donde

R₁ se selecciona de -H, -halo, -OH, -alquilo C₁₋₆, -O-alquilo C₁₋₆, -S-alquilo C₁₋₆, -NR₉R₁₀, -(C=O)-R₄, -(C=S)-R₄, -SO₂-R₄, -CN, -NR₉-SO₂-R₄, -cicloalquilo C₃₋₆, -O-cicloalquilo C₃₋₆, -Ar₁ y -Het₁; en donde cada uno de dicho -alquilo C₁₋₆ se sustituye opcional e independientemente con de 1 a 3 sustituyentes seleccionados de -halo, -OR₃₅, -NR₁₁R₁₂, -O-

10 alquilo C₁₋₆, y -S-alquilo C₁₋₆;
R₅ se une a Z₁ o Z₅ y se selecciona de -H, -halo, -OH, -alquilo C₁₋₆, -O-alquilo C₁₋₆, -S-alquilo C₁₋₆, -NR₆R₇, -(C=O)-R₈, -(C=S)-R₈, -SO₂-R₈, -CN, -NR₆-SO₂-R₈, -cicloalquilo C₃₋₆, -O-cicloalquilo C₃₋₆, -Ar₅ y -Het₅; en donde cada uno de dicho -alquilo C₁₋₆ se sustituye opcional e independientemente con de 1 a 3 sustituyentes seleccionados de -halo, -OR₃₆, -NR₂₃R₂₄, -O-alquilo C₁₋₆, y -S-alquilo C₁₋₆;

15 R₂ se selecciona de -H, -halo, -OH, -alquilo C₁₋₆, y -cicloalquilo C₃₋₆; en donde cada uno de dicho -alquilo C₁₋₆ se sustituye opcional e independientemente con de 1 a 3 sustituyentes seleccionados de -halo, -OR₂₇, y -NR₁₃R₁₄;

R₃ se selecciona de -H, -halo, -OH, -alquilo C₁₋₆, y -cicloalquilo C₃₋₆; en donde cada uno de dicho -alquilo C₁₋₆ se sustituye opcional e independientemente con de 1 a 3 sustituyentes seleccionados de -halo, -OR₂₈, y -NR₁₅R₁₆;

20 R₆, R₇, R₉, R₁₀, R₁₁, R₁₂, R₁₃, R₁₄, R₁₅, R₁₆, R₁₉, R₂₀, R₂₁, R₂₂, R₃₁, R₃₂, R₃₃ y R₃₄ se seleccionan cada uno independientemente de -H, -halo, =O, -OH, -alquilo C₁₋₆, -O-alquilo C₁₋₆, -S-alquilo C₁₋₆, -cicloalquilo C₃₋₆, -Ar₆ y -Het₆;

en donde cada uno de dicho -alquilo C₁₋₆ se sustituye opcional e independientemente con de 1 a 3 sustituyentes seleccionados de -halo, -OH, -O-alquilo C₁₋₆, -S-alquilo C₁₋₆, -cicloalquilo C₃₋₆, -Het₆, -Ar₆ y -NR₃₇R₃₈;

R₂₇ y R₂₈, se seleccionan cada uno independientemente de -H, -alquilo C₁₋₆, -cicloalquilo C₃₋₆ y -Het₂;

25 R₃₇ y R₃₈, se seleccionan cada uno independientemente de -H, -halo, -OH, -alquilo C₁₋₆, -O-alquilo C₁₋₆, -S-alquilo C₁₋₆, -cicloalquilo C₃₋₆, -Ar₇ y -Het₇;

X₁ se selecciona de -alquilo C₁₋₆, -O-alquilo C₁₋₆, -S-alquilo C₁₋₆, -alquilo C₁₋₆-NR₃-alquilo C₁₋₆, -NR₃-alquilo C₁₋₆, -NR₃, y -O-; en donde cada uno de dicho -alquilo C₁₋₆ se sustituye opcional e independientemente con de 1 a 3 sustituyentes seleccionados de -halo, -OH, -alquilo C₁₋₆, -O-alquilo C₁₋₆, -S-alquilo C₁₋₆, -fenilo, y -NR₃₃R₃₄;

30 X₂ se selecciona de -alquilo C₁₋₆, -O-alquilo C₁₋₆, -S-alquilo C₁₋₆, -alquilo C₁₋₆-NR₃-alquilo C₁₋₆, -NR₂-alquilo C₁₋₆, -NR₂, y -O-; en donde cada uno de dicho -alquilo C₁₋₆ se sustituye opcional e independientemente con de 1 a 3 sustituyentes seleccionados de -halo, -OH, -alquilo C₁₋₆, -O-alquilo C₁₋₆, -S-alquilo C₁₋₆, -fenilo y -NR₃₁R₃₂;

35 Ar₁, Ar₄, Ar₅, Ar₆, y Ar₇ son cada uno independientemente un ciclo aromático de 5 a 10 miembros que comprende opcionalmente de 1 a 3 heteroátomos seleccionados de O, N y S; siendo cada uno de dichos Ar₁, Ar₄, Ar₅, Ar₆ y Ar₇ opcional e independientemente sustituido con de 1 a 3 sustituyentes seleccionados de -halo, -OH, -alquilo C₁₋₆, -O-alquilo C₁₋₆, -S-alquilo C₁₋₆, y -NR₁₉R₂₀; en donde cada uno de dicho -alquilo C₁₋₆ se sustituye opcional e independientemente con de 1 a 3 -halo;

40 Het₁, Het₂, Het₄, Het₅, Het₆, y Het₇ son cada uno independientemente un heterociclo de 3 a 10 miembros que tiene de 1 a 3 heteroátomos seleccionados de O, N y S; en donde cada uno de dichos Het₁, Het₂, Het₄, Het₅, Het₆, y Het₇ se sustituye opcional e independientemente con de 1 a 3 sustituyentes seleccionados de -halo, -OH, -alquilo C₁₋₆, -O-alquilo C₁₋₆, -S-alquilo C₁₋₆, =O, -(C=O)-alquilo C₁₋₆, y -NR₂₁R₂₂; en donde cada uno de dicho -alquilo C₁₋₆ se sustituye opcional e independientemente con de 1 a 3 -halo;

Het₈ es un heterociclo de 3 a 10 miembros que tiene de 1 a 3 heteroátomos seleccionados de O, N y S;

en donde al menos uno de dichos heteroátomos se une a X₁ o X₂;

en donde, cuando R₁ es -H, entonces al menos un heteroátomo de Het₈ se une a X₂; y

45 en donde dicho Het₈ se sustituye opcional e independientemente con de 1 a 3 sustituyentes seleccionados de -halo, -OH, -alquilo C₁₋₆, -alquilenos C₁₋₆, -alquilo C₁₋₆-cicloalquilo C₃₋₆, -cicloalquilo C₃₋₆, -O-alquilo C₁₋₆, -S-alquilo C₁₋₆, =O, -(C=O)-alquilo C₁₋₆, -alquilo C₁₋₆-O-alquilo C₁₋₆ y -NR₂₁R₂₂; en donde cada uno de dicho -alquilo C₁₋₆ se sustituye opcional e independientemente con de 1 a 3 -halo;

Z₁, Z₂, Z₃, Z₄ y Z₅ se seleccionan cada uno independientemente de C y N.

En una modalidad específica la presente invención proporciona un compuesto de la Fórmula Ia o un estereoisómero, tautómero, racémico, metabolito, pro o pre-fármaco, sal, hidrato, forma de N-óxido o solvato del mismo como se define en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en donde cada uno de dichos Z_1 , Z_2 , Z_3 , Z_4 y Z_5 es C; y en donde se aplican las definiciones y disposiciones adicionales definidas en la presente.

5 En una modalidad específica la presente invención proporciona un compuesto de la Fórmula Ia o un estereoisómero, tautómero, racémico, metabolito, pro o pre-fármaco, sal, hidrato, forma de N-óxido o solvato del mismo como se define en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, en donde dicho Het_8 es un heterociclo saturado de 3 a 10 miembros que tiene de 1 a 3 heteroátomos seleccionados de O, N y S; y en donde se aplican las definiciones y disposiciones adicionales definidas en la presente.

10 En una modalidad específica la presente invención proporciona un compuesto de la Fórmula I o un estereoisómero, tautómero, racémico, metabolito, pro o pre-fármaco, sal, hidrato, forma de N-óxido o solvato del mismo, en donde

A_1 y A_2 se seleccionan cada uno independientemente de C y N;

R_1 se selecciona de -H y -halo;

R_5 se selecciona de -H, -halo y -alquilo C_{1-6} ;

15 R_2 se selecciona de -H y -alquilo C_{1-6} ;

R_3 se selecciona de -H y -alquilo C_{1-6} ;

X_1 se selecciona de -O-alquilo C_{1-6} -, -NR₃-alquilo C_{1-6} -, -NR₃-, -O-;

X_2 se selecciona de -alquilo C_{1-6} -, -O-alquilo C_{1-6} -, -NR₂-alquilo C_{1-6} -, -NR₂-, -O-;

20 Het_8 es un heterociclo de 3 a 10 miembros; en donde dicho Het_8 se sustituye opcionalmente con de 1 a 3 sustituyentes seleccionados de -halo, -OH, -alquilo C_{1-6} , -alquileno C_{1-6} , -cicloalquilo C_{3-6} , -alquilo C_{1-6} cicloalquilo C_{3-6} , -(C=O)-alquilo C_{1-6} , y -(C=O)-cicloalquilo C_{3-6} ; y

Z_1 , Z_2 , Z_3 , Z_4 y Z_5 son cada uno C.

Más preferentemente,

A_1 y A_2 se seleccionan cada uno independientemente de C y N;

25 R_1 se selecciona de -H y -halo;

R_5 se selecciona de -H, -halo y -alquilo C_{1-6} ;

R_2 se selecciona de -H y -alquilo C_{1-6} ;

R_3 se selecciona de -H y -alquilo C_{1-6} ;

X_1 se selecciona de -O-alquilo C_{1-6} -, -NR₃-alquilo C_{1-6} -, -NR₃-, -O-;

30 X_2 se selecciona de -O-alquilo C_{1-6} -, -NR₂-alquilo C_{1-6} -, -NR₂-, -O-;

Het_8 es un heterociclo de 3 a 10 miembros; en donde dicho Het_8 se sustituye opcionalmente con de 1 a 3 sustituyentes seleccionados de -halo, -OH, -alquilo C_{1-6} , -alquileno C_{1-6} , -cicloalquilo C_{3-6} , y -alquilo C_{1-6} cicloalquilo C_{3-6} ; y

Z_1 , Z_2 , Z_3 , Z_4 y Z_5 son cada uno C.

Incluso más preferentemente, A_1 es N y A_2 es C.

35 En una modalidad específica la presente invención proporciona un compuesto de la Fórmula Ia o un estereoisómero, tautómero, racémico, metabolito, pro o pre-fármaco, sal, hidrato, forma de N-óxido o solvato del mismo, en donde

R_1 se selecciona de -H y -halo;

R_5 se une a Z_1 y se selecciona de -H y -alquilo C_{1-6} ;

R_2 se selecciona de -H y -alquilo C_{1-6} ;

40 R_3 se selecciona de -H y -alquilo C_{1-6} ;

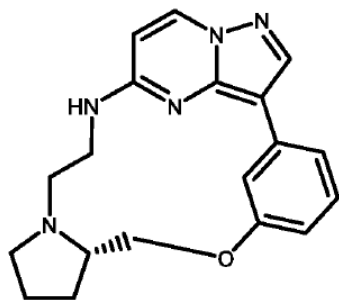
X_1 se selecciona de -O-alquilo C_{1-6} -, -NR₃-alquilo C_{1-6} -, -NR₃-, -O-;

X_2 se selecciona de -O-alquilo C_{1-6} -, -NR₂-alquilo C_{1-6} -, -NR₂-, -O-;

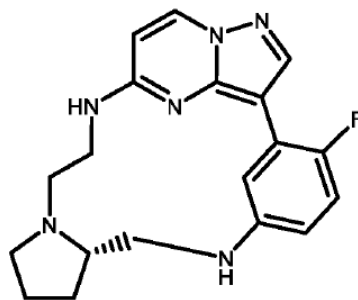
Het₈ es un heterociclo de 3 a 10 miembros que contiene N; en donde dicho Het₈ se sustituye opcionalmente con de 1 a 3 sustituyentes seleccionados de -halo, -OH, -alquilo C₁₋₆, -alquileo C₁₋₆, -cicloalquilo C₃₋₆, -O-alquilo C₁₋₆, -S-alquilo C₁₋₆, =O, -(C=O)-alquilo C₁₋₆, -alquilo C₁₋₆-O-alquilo C₁₋₆ y -NR₂₁R₂₂; y

Z₁, Z₂, Z₃, Z₄ y Z₅ son cada uno C.

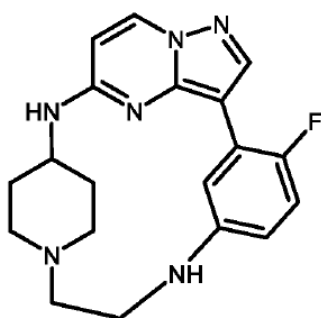
- 5 Aun en otra modalidad particular, la presente invención proporciona un compuesto o un estereoisómero, tautómero, racémico, metabolito, pro o pre-fármaco, sal, hidrato, forma de N-óxido o solvato del mismo, seleccionado de la lista que comprende:



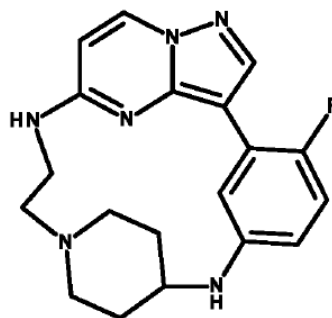
Compuesto N1, Ejemplo N1



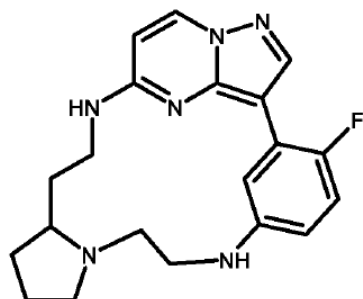
Compuesto N2, Ejemplo N2



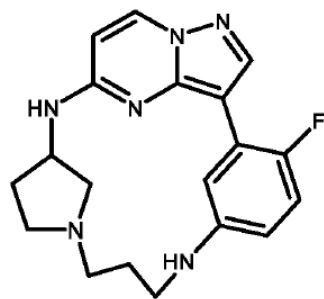
Compuesto N3, Ejemplo N3



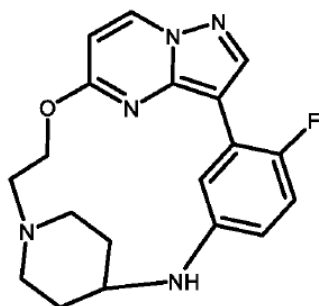
Compuesto N4, Ejemplo N4



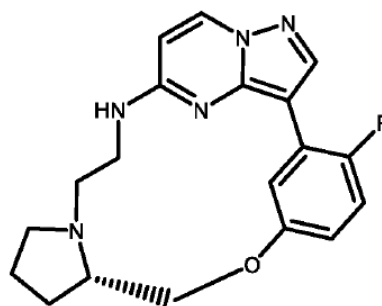
Compuesto N5, Ejemplo N5



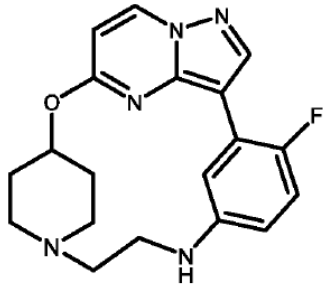
Compuesto N6, Ejemplo N6



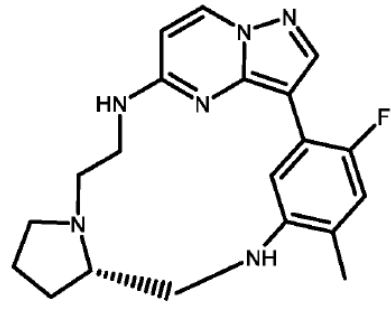
Compuesto N7, Ejemplo N7



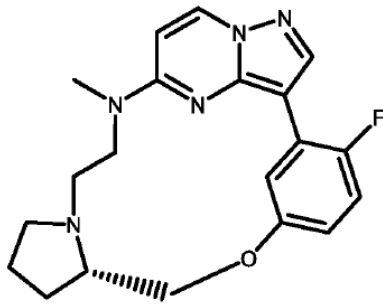
Compuesto N8, Ejemplo N8



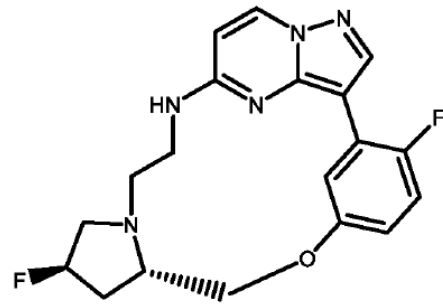
Compuesto N9, Ejemplo N9



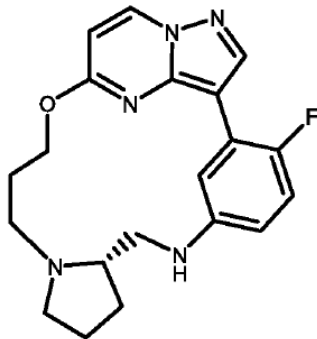
Compuesto N10, Ejemplo N10



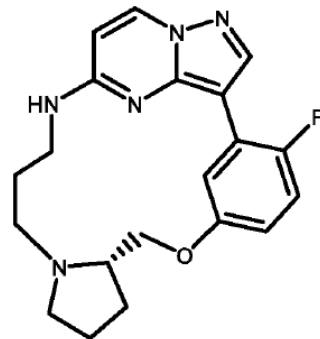
Compuesto N11, Ejemplo N11



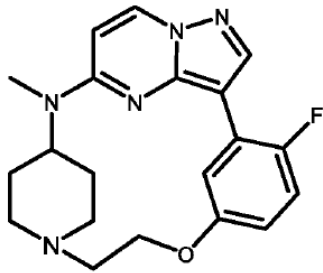
Compuesto N12, Ejemplo N12



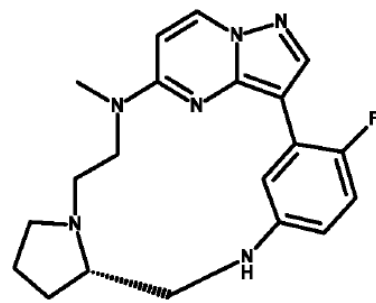
Compuesto N13, Ejemplo N13



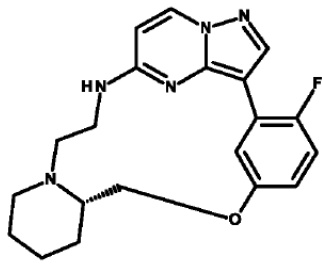
Compuesto N14, Ejemplo N14



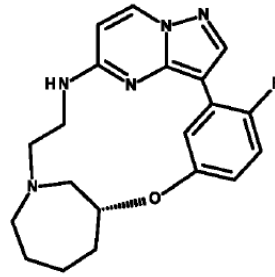
Compuesto N15, Ejemplo N15



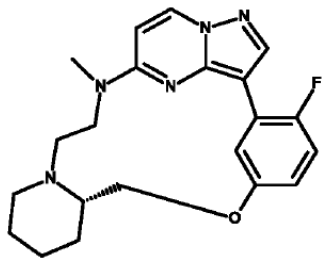
Compuesto N16, Ejemplo N16



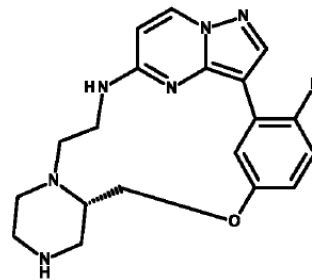
Compuesto N17, Ejemplo N17



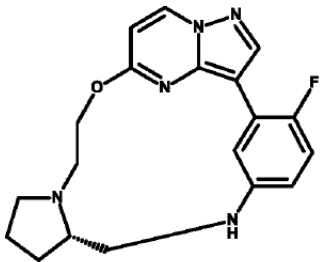
Compuesto N18, Ejemplo N18



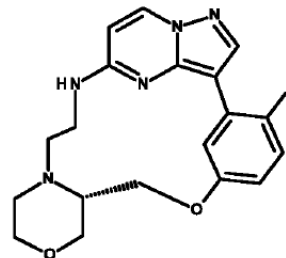
Compuesto N19, Ejemplo N19



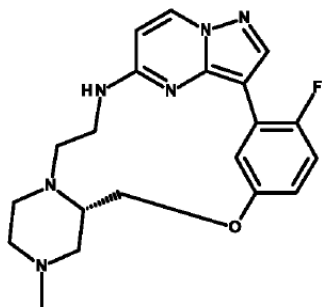
Compuesto N20, Ejemplo N20



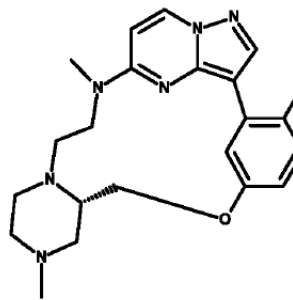
Compuesto N21, Ejemplo N21



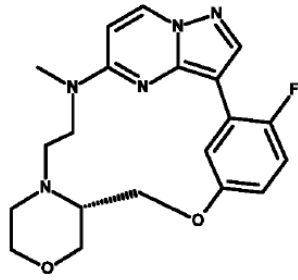
Compuesto N22, Ejemplo N22



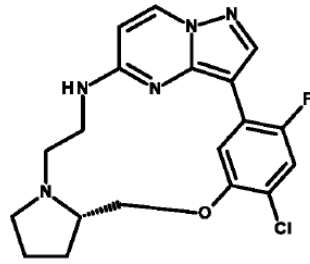
Compuesto N23, Ejemplo N23



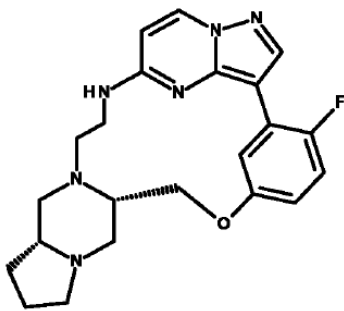
Compuesto N24, Ejemplo N24



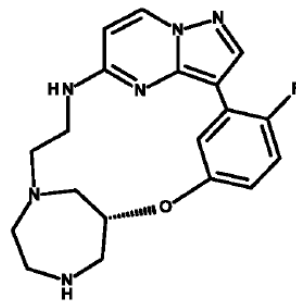
Compuesto N25, Ejemplo N25



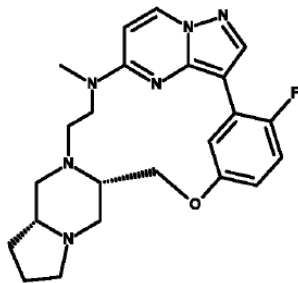
Compuesto N26, Ejemplo N26



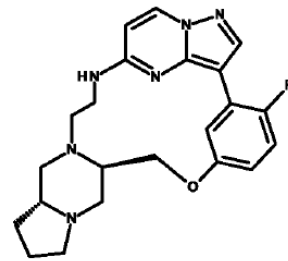
Compuesto N27, Ejemplo N27



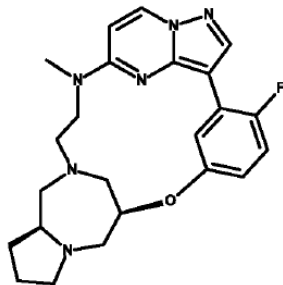
Compuesto N28, Ejemplo N28



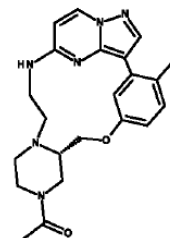
Compuesto N29, Ejemplo N29



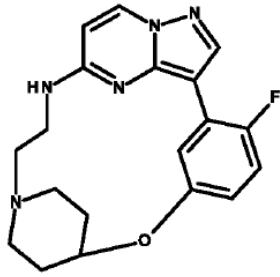
Compuesto N30, Ejemplo N30



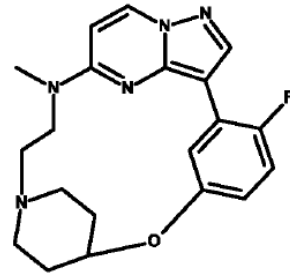
Compuesto N31, Ejemplo N31



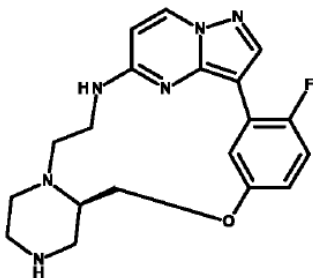
Compuesto N32, Ejemplo N32



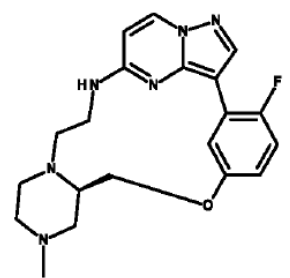
Compuesto N33, Ejemplo N33



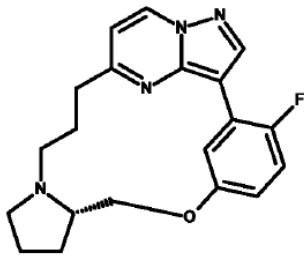
Compuesto N34, Ejemplo N34



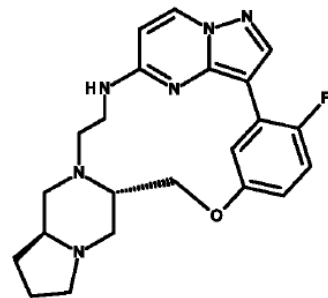
Compuesto N35, Ejemplo N35



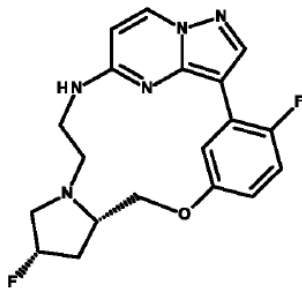
Compuesto N36, Ejemplo N36



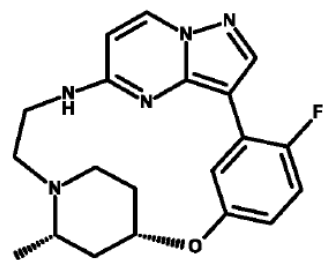
Compuesto N37, Ejemplo N37



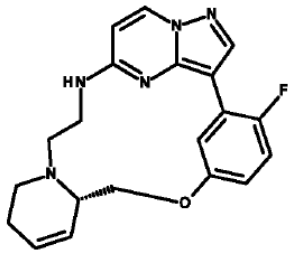
Compuesto N38, Ejemplo N38



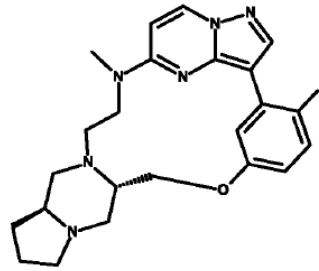
Compuesto N39, Ejemplo N39



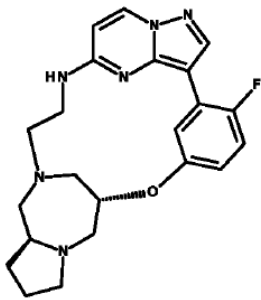
Compuesto N40, Ejemplo N40



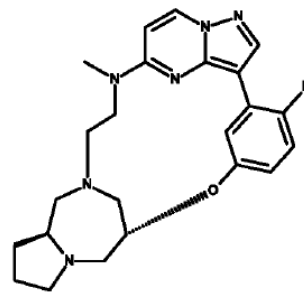
Compuesto N41, Ejemplo N41



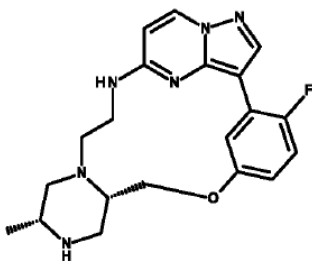
Compuesto N42, Ejemplo N42



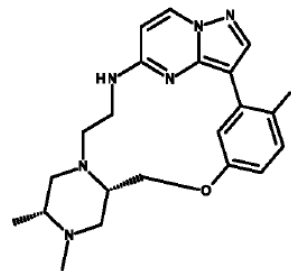
Compuesto N43, Ejemplo N43



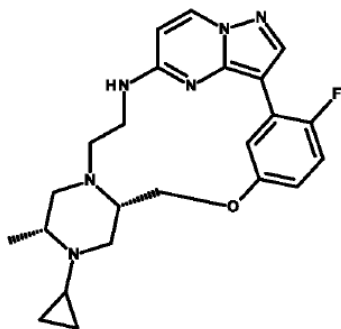
Compuesto N44, Ejemplo N44



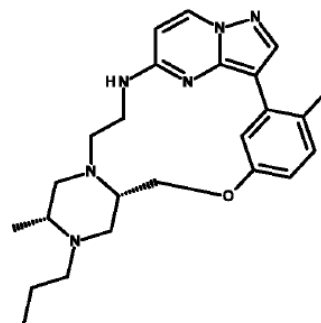
Compuesto N45, Ejemplo N45



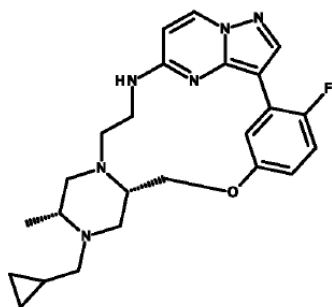
Compuesto N46, Ejemplo N46



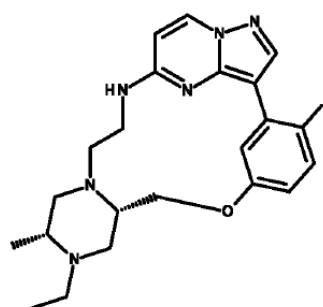
Compuesto N47, Ejemplo N47



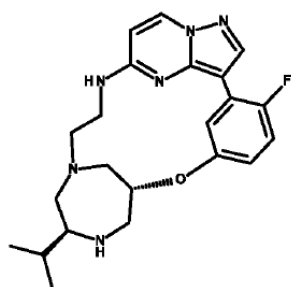
Compuesto N48, Ejemplo N48



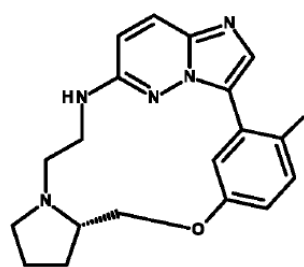
Compuesto N49, Ejemplo N49



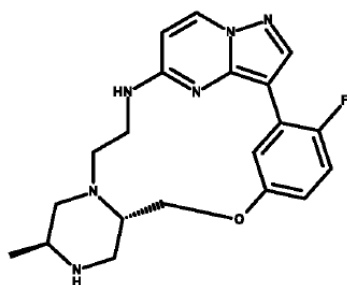
Compuesto N50, Example N50



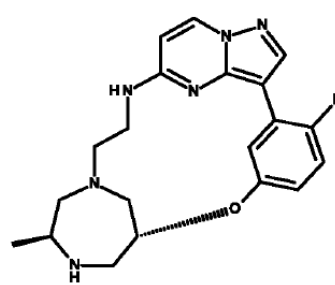
Compuesto N51, Ejemplo N51



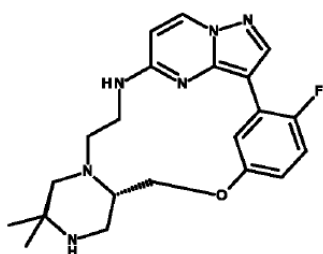
Compuesto N52, Ejemplo N52



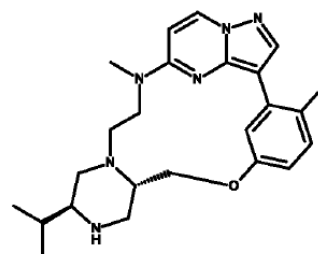
Compuesto N53, Ejemplo N53



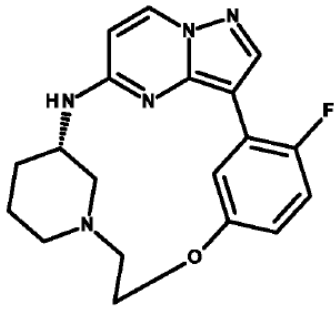
Compuesto N54, Ejemplo N54



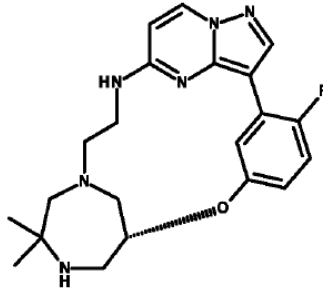
Compuesto N55, Ejemplo N55



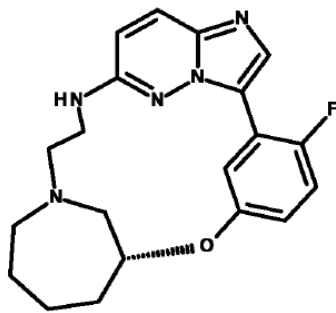
Compuesto N56, Ejemplo N56



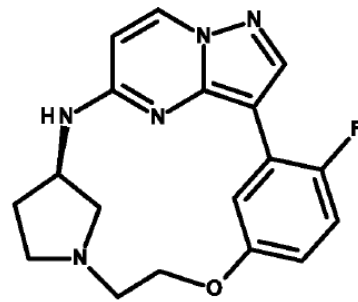
Compuesto N57, Ejemplo N57



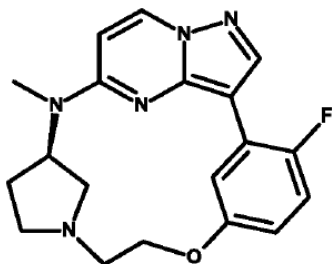
Compuesto N58, Ejemplo N58



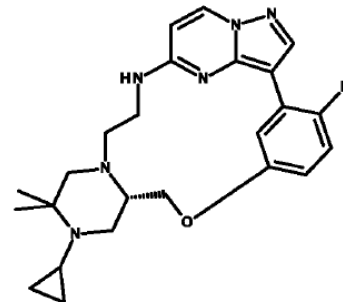
Compuesto N59, Ejemplo N59



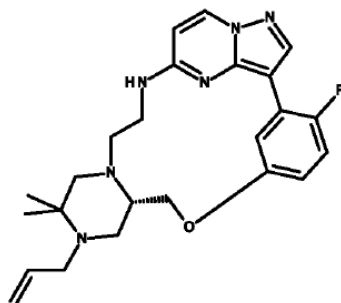
Compuesto N60, Ejemplo N60



Compuesto N61, Ejemplo N61

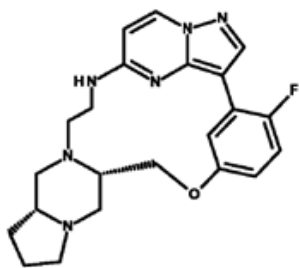


Compuesto N62, Ejemplo N62

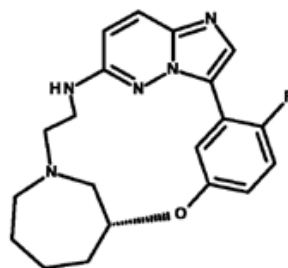


Compuesto N63, Ejemplo N63

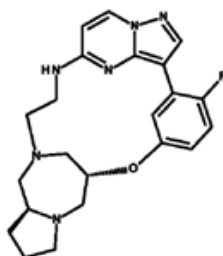
En una modalidad más preferida la presente invención proporciona un compuesto seleccionado de la lista que comprende:



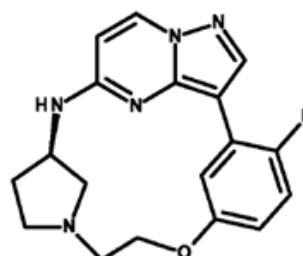
Compuesto N27, Ejemplo N27



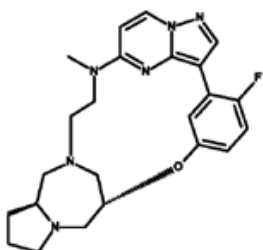
Compuesto N59, Ejemplo N59



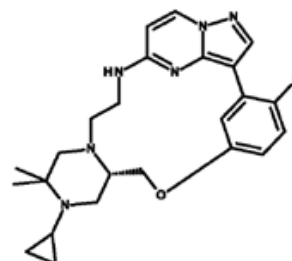
Compuesto N43, Ejemplo N43



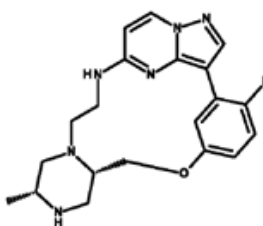
Compuesto N60, Ejemplo N60



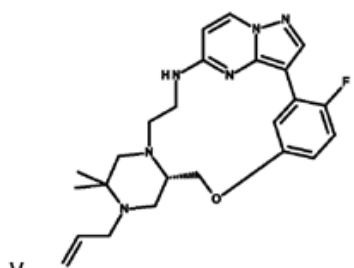
Compuesto N44, Ejemplo N44



Compuesto N62, Ejemplo N62

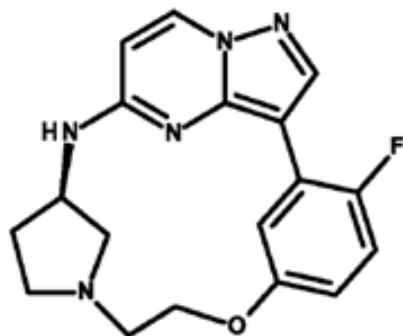


Compuesto N45, Ejemplo N45

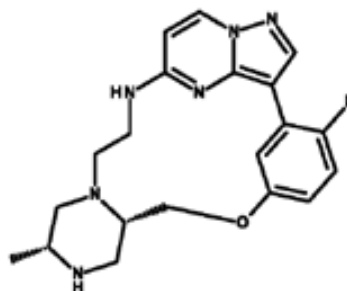


y Compuesto N63, Ejemplo N63

Preferentemente la presente invención proporciona un compuesto que es



Compuesto N60, Ejemplo N60



Compuesto N45, Ejemplo N45

En particular en los compuestos de acuerdo con esta invención, el R_5 se enlaza al residuo arilo o heteroarilo en la posición Z_1 de acuerdo con la numeración proporcionada en la Fórmula I o la.

5 Además, la presente invención proporciona un compuesto de acuerdo con esta invención, en donde dicho compuesto es el enantiómero S.

Además, la presente invención proporciona un compuesto de acuerdo con esta invención, en donde dicho compuesto es el enantiómero R.

10 Los compuestos de la presente invención pueden prepararse de acuerdo con los esquemas de reacción proporcionados en los ejemplos más adelante en la presente, pero los expertos en la técnica apreciarán que estos son solamente ilustrativos para la invención y que los compuestos de esta invención pueden prepararse por medio de cualquiera de diversos procesos sintéticos estándar comúnmente utilizados por los expertos en la técnica de la química orgánica.

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

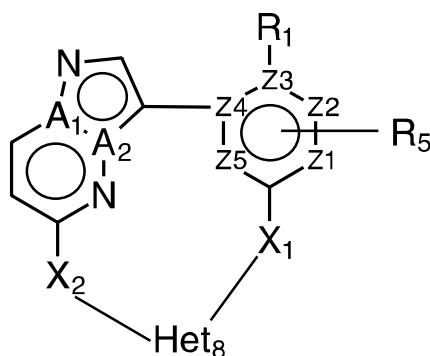
15 La presente invención proporciona además el uso de un compuesto como se definió anteriormente en la presente o el uso de una composición que comprende dicho compuesto, como una medicina humana o veterinaria, en particular para la prevención y/o el tratamiento de trastornos neurológicos tales como, pero sin limitarse a enfermedad de Parkinson y enfermedad de Alzheimer.

20 En una modalidad preferida, la invención proporciona el uso de un compuesto como se definió anteriormente en la presente o el uso de una composición que comprende dicho compuesto en la prevención y/o el tratamiento de trastornos neurológicos tales como, pero sin limitarse a enfermedad de Parkinson y enfermedad de Alzheimer.

La presente invención proporciona además un compuesto como se definió anteriormente en la presente o una composición que comprende dicho compuesto para uso en la prevención y/o el tratamiento de trastornos neurológicos tales como, pero sin limitarse a enfermedad de Parkinson y enfermedad de Alzheimer.

25 Se detallan a continuación en la presente modalidades adicionales de la presente invención en forma de declaraciones numeradas:

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



en donde

5 R_1 se selecciona de $-H$, $-halo$, $-OH$, $-alquilo$ C_{1-6} , $-O-alquilo$ C_{1-6} , $-S-alquilo$ C_{1-6} , $-NR_9R_{10}$, $-(C=O)-R_4$, $-(C=S)-R_4$, $-SO_2-R_4$, $-CN$, $-NR_9-SO_2-R_4$, $-cicloalquilo$ C_{3-6} , $-O-cicloalquilo$ C_{3-6} , $-Ar_1$ y $-Het_1$; en donde cada uno de dicho $-alquilo$ C_{1-6} se sustituye opcional e independientemente con de 1 a 3 sustituyentes seleccionados de $-halo$, $-OR_{35}$, $-NR_{11}R_{12}$, $-O-alquilo$ C_{1-6} , y $-S-alquilo$ C_{1-6} ;

10 R_5 se une a Z_1 o Z_5 y se selecciona de $-H$, $-halo$, $-OH$, $-alquilo$ C_{1-6} , $-O-alquilo$ C_{1-6} , $-S-alquilo$ C_{1-6} , $-NR_6R_7$, $-(C=O)-R_8$, $-(C=S)-R_8$, $-SO_2-R_8$, $-CN$, $-NR_6-SO_2-R_8$, $-cicloalquilo$ C_{3-6} , $-O-cicloalquilo$ C_{3-6} , $-Ar_5$ y $-Het_5$; en donde cada uno de dicho $-alquilo$ C_{1-6} se sustituye opcional e independientemente con de 1 a 3 sustituyentes seleccionados de $-halo$, $-OR_{36}$, $-NR_{23}R_{24}$, $-O-alquilo$ C_{1-6} , y $-S-alquilo$ C_{1-6} ;

R_2 se selecciona de $-H$, $-halo$, $-OH$, $-alquilo$ C_{1-6} , y $-cicloalquilo$ C_{3-6} ; en donde cada uno de dicho $-alquilo$ C_{1-6} se sustituye opcional e independientemente con de 1 a 3 sustituyentes seleccionados de $-halo$, $-OR_{27}$, y $-NR_{13}R_{14}$;

R_3 se selecciona de $-H$, $-halo$, $-OH$, $-alquilo$ C_{1-6} , y $-cicloalquilo$ C_{3-6} ; en donde cada uno de dicho $-alquilo$ C_{1-6} se sustituye opcional e independientemente con de 1 a 3 sustituyentes seleccionados de $-halo$, $-OR_{28}$, y $-NR_{15}R_{16}$;

15 R_4 y R_8 se seleccionan cada uno independientemente de $-halo$, $-OH$, $-alquilo$ C_{1-6} , $-O-alquilo$ C_{1-6} , $-S-alquilo$ C_{1-6} , $-NR_{17}R_{18}$, $-cicloalquilo$ C_{3-6} , $-O-cicloalquilo$ C_{3-6} , $-Ar_4$ y $-Het_4$;

20 R_6 , R_7 , 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_{31} , R_{32} , R_{33} , R_{34} , R_{35} y R_{36} se seleccionan cada uno independientemente de $-H$, $-halo$, $=O$, $-OH$, $-alquilo$ C_{1-6} , $-O-alquilo$ C_{1-6} , $-S-alquilo$ C_{1-6} , $-cicloalquilo$ C_{3-6} , $-Ar_6$ y $-Het_6$; en donde cada uno de dicho $-alquilo$ C_{1-6} se sustituye opcional e independientemente con de 1 a 3 sustituyentes seleccionados de $-halo$, $-OH$, $-O-alquilo$ C_{1-6} , $-S-alquilo$ C_{1-6} , $-cicloalquilo$ C_{3-6} , $-Het_6$, $-Ar_6$ y $-NR_{37}R_{38}$;

R_{27} y R_{28} se seleccionan cada uno independientemente de $-H$, $-alquilo$ C_{1-6} , $-cicloalquilo$ C_{3-6} y $-Het_2$;

R_{37} y R_{38} se seleccionan cada uno independientemente de $-H$, $-halo$, $-OH$, $-alquilo$ C_{1-6} , $-O-alquilo$ C_{1-6} , $-S-alquilo$ C_{1-6} , $-cicloalquilo$ C_{3-6} , $-Ar_7$ y $-Het_7$;

25 X_1 se selecciona de $-alquilo$ C_{1-6} , $-O-alquilo$ C_{1-6} , $-S-alquilo$ C_{1-6} , $-alquilo$ $C_{1-6}-NR_3-alquilo$ C_{1-6} , $-NR_3-alquilo$ C_{1-6} , $-NR_3-$, y $-O-$; en donde cada uno de dicho $-alquilo$ C_{1-6} se sustituye opcional e independientemente con de 1 a 3 sustituyentes seleccionados de $-halo$, $-OH$, $-alquilo$ C_{1-6} , $-O-alquilo$ C_{1-6} , $-S-alquilo$ C_{1-6} , $-fenilo$ y $-NR_{33}R_{34}$;

30 X_2 se selecciona de $-alquilo$ C_{1-6} , $-O-alquilo$ C_{1-6} , $-S-alquilo$ C_{1-6} , $-alquilo$ $C_{1-6}-NR_2-alquilo$ C_{1-6} , $-NR_2-alquilo$ C_{1-6} , $-NR_2-$, y $-O-$; en donde cada uno de dicho $-alquilo$ C_{1-6} se sustituye opcional e independientemente con de 1 a 3 sustituyentes seleccionados de $-halo$, $-OH$, $-alquilo$ C_{1-6} , $-O-alquilo$ C_{1-6} , $-S-alquilo$ C_{1-6} , $-fenilo$ y $-NR_{31}R_{32}$;

35 Ar_1 , Ar_4 , Ar_5 , Ar_6 , y Ar_7 son cada uno independientemente un ciclo aromático de 5 a 10 miembros que comprende opcionalmente de 1 a 3 heteroátomos seleccionados de O, N y S; siendo cada uno de dichos Ar_1 , Ar_4 , Ar_5 , Ar_6 y Ar_7 sustituido opcional e independientemente con de 1 a 3 sustituyentes seleccionados de $-halo$, $-OH$, $-alquilo$ C_{1-6} , $-O-alquilo$ C_{1-6} , $-S-alquilo$ C_{1-6} , y $-NR_{19}R_{20}$; en donde cada uno de dicho $-alquilo$ C_{1-6} se sustituye opcional e independientemente con de 1 a 3 $-halo$;

40 Het_1 , Het_2 , Het_4 , Het_5 , Het_6 , y Het_7 son cada uno independientemente un heterociclo de 3 a 10 miembros que tiene de 1 a 3 heteroátomos seleccionados de O, N y S; en donde cada uno de dichos Het_1 , Het_2 , Het_4 , Het_5 , Het_6 , y Het_7 se sustituye opcional e independientemente con de 1 a 3 sustituyentes seleccionados de $-halo$, $-OH$, $-alquilo$ C_{1-6} , $-O-alquilo$ C_{1-6} , $-S-alquilo$ C_{1-6} , $=O$, $-(C=O)-alquilo$ C_{1-6} , y $-NR_{21}R_{22}$; en donde cada uno de dicho $-alquilo$ C_{1-6} se sustituye opcional e independientemente con de 1 a 3 $-halo$;

Het_8 es un heterociclo de 3 a 10 miembros que tiene de 1 a 3 heteroátomos seleccionados de O, N y S;

en donde dicho Het₈ se sustituye opcional e independientemente con de 1 a 3 sustituyentes seleccionados de -halo, -OH, -alquilo C₁₋₆, -alquileno C₁₋₆, -alquilo C₁₋₆-cicloalquilo C₃₋₆, -cicloalquilo C₃₋₆, -O-alquilo C₁₋₆, -S-alquilo C₁₋₆, =O, -(C=O)-alquilo C₁₋₆, -alquilo C₁₋₆-O-alquilo C₁₋₆ y -NR₂₁R₂₂; en donde cada uno de dicho -alquilo C₁₋₆ se sustituye opcional e independientemente con de 1 a 3 -halo;

5 en donde, cuando R₁ es -H, entonces al menos un heteroátomo de Het₈ se une a X₂

Z₁, Z₂, Z₃, Z₄ y Z₅ se seleccionan cada uno independientemente de C y N; y

A₁ y A₂ se seleccionan cada uno independientemente de C y N.

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

10 R₁ se selecciona de -H, -halo, -OH, -alquilo C₁₋₆, -O-alquilo C₁₋₆, -S-alquilo C₁₋₆, -NR₉R₁₀, -(C=O)-R₄, -(C=S)-R₄, -SO₂-R₄, -CN, -NR₉-SO₂-R₄, -cicloalquilo C₃₋₆, -O-cicloalquilo C₃₋₆, -Ar₁ y -Het₁; en donde cada uno de dicho -alquilo C₁₋₆ se sustituye opcional e independientemente con de 1 a 3 sustituyentes seleccionados de -halo, -OR₃₅, -NR₁₁R₁₂, -O-alquilo C₁₋₆, y -S-alquilo C₁₋₆;

15 R₅ se une a Z₁ o Z₅ y se selecciona de -H, -halo, -OH, -alquilo C₁₋₆, -OH, -alquilo C₁₋₆, -O-alquilo C₁₋₆, -S-alquilo C₁₋₆, -NR₆R₇, -(C=O)-R₈, -(C=S)-R₈, -SO₂-R₈, -CN, -NR₆-SO₂-R₈, -cicloalquilo C₃₋₆, -O-cicloalquilo C₃₋₆, -Ar₅ y -Het₅; en donde cada uno de dicho -alquilo C₁₋₆ se sustituye opcional e independientemente con de 1 a 3 sustituyentes seleccionados de -halo, -OR₃₆, -NR₂₃R₂₄, -O-alquilo C₁₋₆, y -S-alquilo C₁₋₆;

R₂ se selecciona de -H, -halo, -OH, -alquilo C₁₋₆, y -cicloalquilo C₃₋₆; en donde cada uno de dicho -alquilo C₁₋₆ se sustituye opcional e independientemente con de 1 a 3 sustituyentes seleccionados de -halo, -OR₂₇, y -NR₁₃R₁₄;

20 R₃ se selecciona de -H, -halo, -OH, -alquilo C₁₋₆, y -cicloalquilo C₃₋₆; en donde cada uno de dicho -alquilo C₁₋₆ se sustituye opcional e independientemente con de 1 a 3 sustituyentes seleccionados de -halo, -OR₂₈, y -NR₁₅R₁₆;

R₄ y R₈ se seleccionan cada uno independientemente de -halo, -OH, -alquilo C₁₋₆, -O-alquilo C₁₋₆, -S-alquilo C₁₋₆, -NR₁₇R₁₈, -cicloalquilo C₃₋₆, -O-cicloalquilo C₃₋₆, -Ar₄ y -Het₄;

25 R₆, R₇, R₉, R₁₀, R₁₁, R₁₂, R₁₃, R₁₄, R₁₅, R₁₆, R₁₇, R₁₈, R₁₉, R₂₀, R₂₁, R₂₂, R₂₃, R₂₄, R₃₁, R₃₂, R₃₃, R₃₄, R₃₅ y R₃₆ se seleccionan cada uno independientemente de -H, -halo, =O, -OH, -alquilo C₁₋₆, -O-alquilo C₁₋₆, -S-alquilo C₁₋₆, -cicloalquilo C₃₋₆, -Ar₆ y -Het₆; en donde cada uno de dicho -alquilo C₁₋₆ se sustituye opcional e independientemente con de 1 a 3 sustituyentes seleccionados de -halo, -OH, -O-alquilo C₁₋₆, -S-alquilo C₁₋₆, -cicloalquilo C₃₋₆, -Het₆, -Ar₆ y -NR₃₇R₃₈;

R₂₇ y R₂₈, se seleccionan cada uno independientemente de -H, -alquilo C₁₋₆, -cicloalquilo C₃₋₆ y -Het₂;

30 R₃₇ y R₃₈, se seleccionan cada uno independientemente de -H, -halo, -OH, -alquilo C₁₋₆, -O-alquilo C₁₋₆, -S-alquilo C₁₋₆, -cicloalquilo C₃₋₆, -Ar₇ y -Het₇;

X₁ se selecciona de -alquilo C₁₋₆-, -O-alquilo C₁₋₆-, -S-alquilo C₁₋₆-, -alquilo C₁₋₆-NR₃-alquilo C₁₋₆-, -NR₃-alquilo C₁₋₆-, -NR₃- y -O-;

X₂ se selecciona de -alquilo C₁₋₆-, -O-alquilo C₁₋₆-, -S-alquilo C₁₋₆-, -alquilo C₁₋₆-NR₂-alquilo C₁₋₆-, -NR₂-alquilo C₁₋₆-, -NR₂-, y -O-;

35 Ar₁, Ar₄, Ar₅, Ar₆, y Ar₇ son cada uno independientemente un ciclo aromático de 5 a 10 miembros que comprende opcionalmente de 1 a 3 heteroátomos seleccionados de O, N y S; siendo cada uno de dichos Ar₁, Ar₄, Ar₅, Ar₆ y Ar₇ sustituido opcional e independientemente con de 1 a 3 sustituyentes seleccionados de -halo, -OH, -alquilo C₁₋₆, -O-alquilo C₁₋₆, -S-alquilo C₁₋₆, y -NR₁₉R₂₀; en donde cada uno de dicho -alquilo C₁₋₆ se sustituye opcional e independientemente con de 1 a 3 -halo;

40 Het₁, Het₂, Het₄, Het₅, Het₆, y Het₇ son cada uno independientemente un heterociclo de 3 a 10 miembros que tiene de 1 a 3 heteroátomos seleccionados de O, N y S; en donde cada uno de dichos Het₁, Het₂, Het₄, Het₅, Het₆, y Het₇ se sustituye opcional e independientemente con de 1 a 3 sustituyentes seleccionados de -halo, -OH, -alquilo C₁₋₆, -O-alquilo C₁₋₆, -S-alquilo C₁₋₆, =O, -(C=O)-alquilo C₁₋₆, y -NR₂₁R₂₂; en donde cada uno de dicho -alquilo C₁₋₆ se sustituye opcional e independientemente con de 1 a 3 -halo;

45 Het₈ es un heterociclo de 3 a 10 miembros que tiene de 1 a 3 heteroátomos seleccionados de O, N y S;

en donde dicho Het₈ se sustituye opcional e independientemente con de 1 a 3 sustituyentes seleccionados de -halo, -OH, -alquilo C₁₋₆, -alquileno C₁₋₆, -alquilo C₁₋₆-cicloalquilo C₃₋₆, -cicloalquilo C₃₋₆, -O-alquilo C₁₋₆, -S-alquilo C₁₋₆, =O, -(C=O)-alquilo C₁₋₆, -alquilo C₁₋₆-O-alquilo C₁₋₆ y -NR₂₁R₂₂; en donde cada uno de dicho -alquilo C₁₋₆ se sustituye opcional e independientemente con de 1 a 3 -halo;

50 en donde, cuando R₁ es -H, entonces al menos un heteroátomo de Het₈ se une a X₂

Z₁, Z₂, Z₃, Z₄ y Z₅ se seleccionan cada uno independientemente de C y N; y

A₁ y A₂ se seleccionan cada uno independientemente de C y N.

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

5 R₁ se selecciona de -H, -halo, -OH, -alquilo C₁₋₆, -O-alquilo C₁₋₆, -S-alquilo C₁₋₆, -NR₉R₁₀, -(C=O)-R₄, -(C=S)-R₄, -SO₂-R₄, -CN, -NR₉-SO₂-R₄, -cicloalquilo C₃₋₆, -O-cicloalquilo C₃₋₆, -Ar₁ y -Het₁; en donde cada uno de dicho -alquilo C₁₋₆ se sustituye opcional e independientemente con de 1 a 3 sustituyentes seleccionados de -halo, -OR₃₅, -NR₁₁R₁₂, -O-alquilo C₁₋₆, y -S-alquilo C₁₋₆;

10 R₅ se une a Z₁ o Z₅ y se selecciona de -H, -halo, -OH, -alquilo C₁₋₆, -O-alquilo C₁₋₆, -S-alquilo C₁₋₆, -NR₆R₇, -(C=O)-R₈, -(C=S)-R₈, -SO₂-R₈, -CN, -NR₆-SO₂-R₈, -cicloalquilo C₃₋₆, -O-cicloalquilo C₃₋₆, -Ar₅ y -Het₅; en donde cada uno de dicho -alquilo C₁₋₆ se sustituye opcional e independientemente con de 1 a 3 sustituyentes seleccionados de -halo, -OR₃₆, -NR₂₃R₂₄, -O-alquilo C₁₋₆, y -S-alquilo C₁₋₆;

R₂ se selecciona de -H, -halo, -OH, -alquilo C₁₋₆, y -cicloalquilo C₃₋₆; en donde cada uno de dicho -alquilo C₁₋₆ se sustituye opcional e independientemente con de 1 a 3 sustituyentes seleccionados de -halo, -OR₂₇, y -NR₁₃R₁₄;

15 R₃ se selecciona de -H, -halo, -OH, -alquilo C₁₋₆, y -cicloalquilo C₃₋₆; en donde cada uno de dicho -alquilo C₁₋₆ se sustituye opcional e independientemente con de 1 a 3 sustituyentes seleccionados de -halo, -OR₂₈, y -NR₁₅R₁₆;

R₄ y R₈ se seleccionan cada uno independientemente de -halo, -OH, -alquilo C₁₋₆, -O-alquilo C₁₋₆, -S-alquilo C₁₋₆, -NR₁₇R₁₈, -O-cicloalquilo C₃₋₆, -cicloalquilo C₃₋₆, -Ar₄ y -Het₄;

20 R₆, R₇, R₉, R₁₀, R₁₁, R₁₂, R₁₃, R₁₄, R₁₅, R₁₆, R₁₇, R₁₈, R₁₉, R₂₀, R₂₁, R₂₂, R₂₃, R₂₄, R₃₁, R₃₂, R₃₃, R₃₄, R₃₅ y R₃₆ se seleccionan cada uno independientemente de -H, -halo, =O, -OH, -alquilo C₁₋₆, -O-alquilo C₁₋₆, -S-alquilo C₁₋₆, -cicloalquilo C₃₋₆, -Ar₆ y -Het₆; en donde cada uno de dicho -alquilo C₁₋₆ se sustituye opcional e independientemente con de 1 a 3 sustituyentes seleccionados de -halo, -OH, -O-alquilo C₁₋₆, -S-alquilo C₁₋₆, -cicloalquilo C₃₋₆, -Het₆, -Ar₆ y -NR₃₇R₃₈;

R₂₇ y R₂₈, se seleccionan cada uno independientemente de -H, -alquilo C₁₋₆, -cicloalquilo C₃₋₆ y -Het₂;

25 R₃₇ y R₃₈, se seleccionan cada uno independientemente de -H, -halo, -OH, -alquilo C₁₋₆, -O-alquilo C₁₋₆, -S-alquilo C₁₋₆, -cicloalquilo C₃₋₆, -Ar₇ y -Het₇;

X₁ se selecciona de -alquilo C₁₋₆-, -O-alquilo C₁₋₆-, -S-alquilo C₁₋₆-, -alquilo C₁₋₆-NR₃-alquilo C₁₋₆-, -NR₃-alquilo C₁₋₆-, -NR₃-, y -O-; en donde cada uno de dicho -alquilo C₁₋₆- se sustituye opcional e independientemente con de 1 a 3 sustituyentes seleccionados de -halo, -OH, -alquilo C₁₋₆, -O-alquilo C₁₋₆, -S-alquilo C₁₋₆, -fenilo, y -NR₃₃R₃₄

30 X₂ se selecciona de -alquilo C₁₋₆-, -O-alquilo C₁₋₆-, -S-alquilo C₁₋₆-, -alquilo C₁₋₆-NR₂-alquilo C₁₋₆-, -NR₂-alquilo C₁₋₆-, -NR₂-, y -O-; en donde cada uno de dicho -alquilo C₁₋₆- se sustituye opcional e independientemente con de 1 a 3 sustituyentes seleccionados de -halo, -OH, -alquilo C₁₋₆, -O-alquilo C₁₋₆, -S-alquilo C₁₋₆, -fenilo y -NR₃₁R₃₂;

35 Ar₁, Ar₄, Ar₅, Ar₆, y Ar₇ son cada uno independientemente un ciclo aromático de 5 a 10 miembros que comprende opcionalmente de 1 a 3 heteroátomos seleccionados de O, N y S; siendo cada uno de dichos Ar₁, Ar₄, Ar₅, Ar₆ y Ar₇ sustituido opcional e independientemente con de 1 a 3 sustituyentes seleccionados de -halo, -OH, -alquilo C₁₋₆, -O-alquilo C₁₋₆, -S-alquilo C₁₋₆, y -NR₁₉R₂₀; en donde cada uno de dicho -alquilo C₁₋₆ se sustituye opcional e independientemente con de 1 a 3 -halo;

40 Het₁, Het₂, Het₄, Het₅, Het₆, y Het₇ son cada uno independientemente un heterociclo de 3 a 10 miembros que tiene de 1 a 3 heteroátomos seleccionados de O, N y S; en donde cada uno de dichos Het₁, Het₂, Het₄, Het₅, Het₆, y Het₇ se sustituye opcional e independientemente con de 1 a 3 sustituyentes seleccionados de -halo, -OH, -alquilo C₁₋₆, -O-alquilo C₁₋₆, -S-alquilo C₁₋₆, =O, -(C=O)-alquilo C₁₋₆, y -NR₂₁R₂₂; en donde cada uno de dicho -alquilo C₁₋₆ se sustituye opcional e independientemente con de 1 a 3 -halo;

Het₈ es un heterociclo bivalente de 3 a 10 miembros que tiene de 1 a 3 heteroátomos seleccionados de O, N y S;

en donde al menos uno de dichos heteroátomos se une a X₁ o X₂;

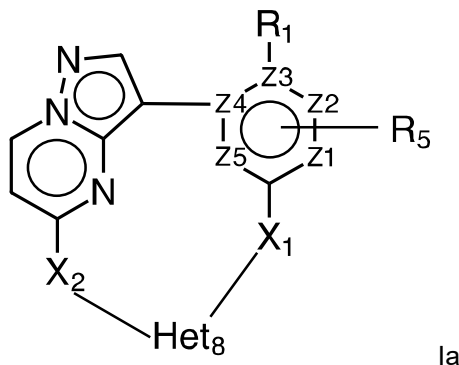
en donde, cuando R₁ es -H, entonces al menos un heteroátomo de Het₈ se une a X₂; y

45 en donde dicho Het₈ se sustituye opcional e independientemente con de 1 a 3 sustituyentes seleccionados de -halo, -OH, -alquilo C₁₋₆, -alquilenilo C₁₋₆, -alquilo C₁₋₆-cicloalquilo C₃₋₆, -cicloalquilo C₃₋₆, -O-alquilo C₁₋₆, -S-alquilo C₁₋₆, =O, -(C=O)-alquilo C₁₋₆, -alquilo C₁₋₆-O-alquilo C₁₋₆ y -NR₂₁R₂₂; en donde cada uno de dicho -alquilo C₁₋₆ se sustituye opcional e independientemente con de 1 a 3 -halo;

Z₁, Z₂, Z₃, Z₄ y Z₅ se seleccionan cada uno independientemente de C y N; y

A₁ y A₂ se seleccionan cada uno independientemente de C y N.

4. Un compuesto de la Fórmula la o un estereoisómero, tautómero, racémico, metabolito, pro o pre-fármaco, sal, hidrato, forma de N-óxido o solvato del mismo,



5 en donde

R₁ se selecciona de -H, -halo, -OH, -alquilo C₁₋₆, -O-alquilo C₁₋₆, -S-alquilo C₁₋₆, -NR₉R₁₀, -(C=O)-R₄, -(C=S)-R₄, -SO₂-R₄, -CN, -NR₉-SO₂-R₄, -cicloalquilo C₃₋₆, -O-cicloalquilo C₃₋₆, -Ar₁ y -Het₁; en donde cada uno de dicho -alquilo C₁₋₆ se sustituye opcional e independientemente con de 1 a 3 sustituyentes seleccionados de -halo, -OR₃₅, -NR₁₁R₁₂, -O-alquilo C₁₋₆, y -S-alquilo C₁₋₆;

10 R₅ se une a Z₁ o Z₅ y se selecciona de -H, -halo, -OH, -alquilo C₁₋₆, -O-alquilo C₁₋₆, -S-alquilo C₁₋₆, -NR₆R₇, -(C=O)-R₈, -(C=S)-R₈, -SO₂-R₈, -CN, -NR₆-SO₂-R₈, -cicloalquilo C₃₋₆, -O-cicloalquilo C₃₋₆, -Ar₅ y -Het₅; en donde cada uno de dicho -alquilo C₁₋₆ se sustituye opcional e independientemente con de 1 a 3 sustituyentes seleccionados de -halo, -OR₃₆, -NR₂₃R₂₄, -O-alquilo C₁₋₆, y -S-alquilo C₁₋₆;

15 R₂ se selecciona de -H, -halo, -OH, -alquilo C₁₋₆, y -cicloalquilo C₃₋₆; en donde cada uno de dicho -alquilo C₁₋₆ se sustituye opcional e independientemente con de 1 a 3 sustituyentes seleccionados de -halo, -OR₂₇, y -NR₁₃R₁₄;

R₃ se selecciona de -H, -halo, -OH, -alquilo C₁₋₆, y -cicloalquilo C₃₋₆; en donde cada uno de dicho -alquilo C₁₋₆ se sustituye opcional e independientemente con de 1 a 3 sustituyentes seleccionados de -halo, -OR₂₈, y -NR₁₅R₁₆;

R₄ y R₈ se seleccionan cada uno independientemente de -halo, -OH, -alquilo C₁₋₆, -O-alquilo C₁₋₆, -S-alquilo C₁₋₆, -NR₁₇R₁₈, -cicloalquilo C₃₋₆, -O-cicloalquilo C₃₋₆, -Ar₄ y -Het₄;

20 R₆, R₇, R₉, R₁₀, R₁₁, R₁₂, R₁₃, R₁₄, R₁₅, R₁₆, R₁₇, R₁₈, R₁₉, R₂₀, R₂₁, R₂₂, R₂₃, R₂₄, R₃₁, R₃₂, R₃₃, R₃₄, R₃₅ y R₃₆ se seleccionan cada uno independientemente de -H, -halo, =O, -OH, -alquilo C₁₋₆, -O-alquilo C₁₋₆, -S-alquilo C₁₋₆, -cicloalquilo C₃₋₆, -Ar₆ y -Het₆; en donde cada uno de dicho -alquilo C₁₋₆ se sustituye opcional e independientemente con de 1 a 3 sustituyentes seleccionados de -halo, -OH, -O-alquilo C₁₋₆, -S-alquilo C₁₋₆, -cicloalquilo C₃₋₆, -Het₆, -Ar₆ y -NR₃₇R₃₈;

25 R₂₇ y R₂₈, se seleccionan cada uno independientemente de -H, -alquilo C₁₋₆, -cicloalquilo C₃₋₆ y -Het₂;

R₃₇ y R₃₈, se seleccionan cada uno independientemente de -H, -halo, -OH, -alquilo C₁₋₆, -O-alquilo C₁₋₆, -S-alquilo C₁₋₆, -cicloalquilo C₃₋₆, -Ar₇ y -Het₇;

30 X₁ se selecciona de -alquilo C₁₋₆, -O-alquilo C₁₋₆, -S-alquilo C₁₋₆, -alquilo C₁₋₆-NR₃-alquilo C₁₋₆, -NR₃-alquilo C₁₋₆, -NR₃, y -O-; en donde cada uno de dicho -alquilo C₁₋₆ se sustituye opcional e independientemente con de 1 a 3 sustituyentes seleccionados de -halo, -OH, -alquilo C₁₋₆, -O-alquilo C₁₋₆, -S-alquilo C₁₋₆, -fenilo, y -NR₃₃R₃₄;

X₂ se selecciona de -alquilo C₁₋₆, -O-alquilo C₁₋₆, -S-alquilo C₁₋₆, -alquilo C₁₋₆-NR₂-alquilo C₁₋₆, -NR₂-alquilo C₁₋₆, -NR₂, y -O-; en donde cada uno de dicho -alquilo C₁₋₆ se sustituye opcional e independientemente con de 1 a 3 sustituyentes seleccionados de -halo, -OH, -alquilo C₁₋₆, -O-alquilo C₁₋₆, -S-alquilo C₁₋₆, -fenilo y -NR₃₁R₃₂;

35 Ar₁, Ar₄, Ar₅, Ar₆, y Ar₇ son cada uno independientemente un ciclo aromático de 5 a 10 miembros que comprende opcionalmente de 1 a 3 heteroátomos seleccionados de O, N y S; siendo cada uno de dichos Ar₁, Ar₄, Ar₅, Ar₆ y Ar₇ sustituido opcional e independientemente con de 1 a 3 sustituyentes seleccionados de -halo, -OH, -alquilo C₁₋₆, -O-alquilo C₁₋₆, -S-alquilo C₁₋₆, y -NR₁₉R₂₀; en donde cada uno de dicho -alquilo C₁₋₆ se sustituye opcional e independientemente con de 1 a 3 -halo;

40 Het₁, Het₂, Het₄, Het₅, Het₆, y Het₇ son cada uno independientemente un heterociclo de 3 a 10 miembros que tiene de 1 a 3 heteroátomos seleccionados de O, N y S; en donde cada uno de dichos Het₁, Het₂, Het₄, Het₅, Het₆, y Het₇ se

sustituye opcional e independientemente con de 1 a 3 sustituyentes seleccionados de -halo, -OH, -alquilo C₁₋₆, -O-alquilo C₁₋₆, -S-alquilo C₁₋₆, =O, -(C=O)-alquilo C₁₋₆, y -NR₂₁R₂₂; en donde cada uno de dicho -alquilo C₁₋₆ se sustituye opcional e independientemente con de 1 a 3 -halo;

Het₈ es un heterociclo de 3 a 10 miembros que tiene de 1 a 3 heteroátomos seleccionados de O, N y S;

- 5 en donde dicho Het₈ se sustituye opcional e independientemente con de 1 a 3 sustituyentes seleccionados de -halo, -OH, -alquilo C₁₋₆, -alquileno C₁₋₆, -alquilo C₁₋₆-cicloalquilo C₃₋₆, -cicloalquilo C₃₋₆, -O-alquilo C₁₋₆, -S-alquilo C₁₋₆, =O, -(C=O)-alquilo C₁₋₆, -alquilo C₁₋₆-O-alquilo C₁₋₆ y -NR₂₁R₂₂; en donde cada uno de dicho -alquilo C₁₋₆ se sustituye opcional e independientemente con de 1 a 3 -halo;

en donde, cuando R₁ es -H, entonces al menos un heteroátomo de Het₈ se une a X₂

- 10 Z₁, Z₂, Z₃, Z₄ y Z₅ se seleccionan cada uno independientemente de C y N.

5. Un compuesto como se define en la declaración 4, en donde

- 15 R₁ se selecciona de -H, -halo, -OH, -alquilo C₁₋₆, -O-alquilo C₁₋₆, -S-alquilo C₁₋₆, -NR₉R₁₀, -(C=O)-R₄, -(C=S)-R₄, -SO₂-R₄, -CN, -NR₉-SO₂-R₄, -cicloalquilo C₃₋₆, -O-cicloalquilo C₃₋₆, -Ar₁ y -Het₁; en donde cada uno de dicho -alquilo C₁₋₆ se sustituye opcional e independientemente con de 1 a 3 sustituyentes seleccionados de -halo, -OR₃₅, -NR₁₁R₁₂, -O-alquilo C₁₋₆, y -S-alquilo C₁₋₆;

R₅ se une a Z₁ o Z₅ y se selecciona de -H, -halo, -OH, -alquilo C₁₋₆, -O-alquilo C₁₋₆, -S-alquilo C₁₋₆, -NR₆R₇, -(C=O)-R₈, -(C=S)-R₈, -SO₂-R₈, -CN, -NR₆-SO₂-R₈, -cicloalquilo C₃₋₆, -O-cicloalquilo C₃₋₆, -Ar₅ y -Het₅; en donde cada uno de dicho -alquilo C₁₋₆ se sustituye opcional e independientemente con de 1 a 3 sustituyentes seleccionados de -halo, -OR₃₆, -NR₂₃R₂₄, -O-alquilo C₁₋₆, y -S-alquilo C₁₋₆;

- 20 R₂ se selecciona de -H, -halo, -OH, -alquilo C₁₋₆, y -cicloalquilo C₃₋₆; en donde cada uno de dicho -alquilo C₁₋₆ se sustituye opcional e independientemente con de 1 a 3 sustituyentes seleccionados de -halo, -OR₂₇, y -NR₁₃R₁₄;

R₃ se selecciona de -H, -halo, -OH, -alquilo C₁₋₆, -cicloalquilo C₃₋₆; en donde cada uno de dicho -alquilo C₁₋₆ se sustituye opcional e independientemente con de 1 a 3 sustituyentes seleccionados de -halo, -OR₂₈, y -NR₁₅R₁₆;

- 25 R₄ y R₈ se seleccionan cada uno independientemente de -halo, -OH, -alquilo C₁₋₆, -O-alquilo C₁₋₆, -S-alquilo C₁₋₆, -NR₁₇R₁₈, -cicloalquilo C₃₋₆, -O-cicloalquilo C₃₋₆, -Ar₄ y -Het₄;

R₆, R₇, R₉, R₁₀, R₁₁, R₁₂, R₁₃, R₁₄, R₁₅, R₁₆, R₁₇, R₁₈, R₁₉, R₂₀, R₂₁, R₂₂, R₂₃, R₂₄, R₃₁, R₃₂, R₃₃, R₃₄, R₃₅ y R₃₆ se seleccionan cada uno independientemente de -H, -halo, =O, -OH, -alquilo C₁₋₆, -O-alquilo C₁₋₆, -S-alquilo C₁₋₆, -cicloalquilo C₃₋₆, -Ar₆ y -Het₆; en donde cada uno de dicho -alquilo C₁₋₆ se sustituye opcional e independientemente con de 1 a 3 sustituyentes seleccionados de -halo, -OH, -O-alquilo C₁₋₆, -S-alquilo C₁₋₆, -cicloalquilo C₃₋₆, -Het₆, -Ar₆ y -NR₃₇R₃₈;

- 30

R₂₇ y R₂₈, se seleccionan cada uno independientemente de -H, -alquilo C₁₋₆, -cicloalquilo C₃₋₆ y -Het₂;

R₃₇ y R₃₈, se seleccionan cada uno independientemente de -H, -halo, -OH, -alquilo C₁₋₆, -O-alquilo C₁₋₆, -S-alquilo C₁₋₆, -cicloalquilo C₃₋₆, -Ar₇ y -Het₇;

- 35 X₁ se selecciona de -alquilo C₁₋₆-, -O-alquilo C₁₋₆-, -S-alquilo C₁₋₆-, -alquilo C₁₋₆-NR₃-alquilo C₁₋₆-, -NR₃-alquilo C₁₋₆-, -NR₃- y -O-;

X₂ se selecciona de -alquilo C₁₋₆-, -O-alquilo C₁₋₆-, -S-alquilo C₁₋₆-, -alquilo C₁₋₆-NR₂-alquilo C₁₋₆-, -NR₂-alquilo C₁₋₆-, -NR₂-, y -O-;

- 40 Ar₁, Ar₄, Ar₅, Ar₆, y Ar₇ son cada uno independientemente un ciclo aromático de 5 a 10 miembros que comprende opcionalmente de 1 a 3 heteroátomos seleccionados de O, N y S; siendo cada uno de dichos Ar₁, Ar₄, Ar₅, Ar₆ y Ar₇ sustituido opcional e independientemente con de 1 a 3 sustituyentes seleccionados de -halo, -OH, -alquilo C₁₋₆, -O-alquilo C₁₋₆, -S-alquilo C₁₋₆, -NR₁₉R₂₀; en donde cada uno de dicho -alquilo C₁₋₆ se sustituye opcional e independientemente con de 1 a 3 -halo;

- 45 Het₁, Het₂, Het₄, Het₅, Het₆, y Het₇ son cada uno independientemente un heterociclo de 3 a 10 miembros que tiene de 1 a 3 heteroátomos seleccionados de O, N y S; en donde cada uno de dichos Het₁, Het₂, Het₄, Het₅, Het₆, y Het₇ se sustituye opcional e independientemente con de 1 a 3 sustituyentes seleccionados de -halo, -OH, -alquilo C₁₋₆, -O-alquilo C₁₋₆, -S-alquilo C₁₋₆, =O, -(C=O)-alquilo C₁₋₆, y -NR₂₁R₂₂; en donde cada uno de dicho -alquilo C₁₋₆ se sustituye opcional e independientemente con de 1 a 3 -halo;

Het₈ es un heterociclo de 3 a 10 miembros que tiene de 1 a 3 heteroátomos seleccionados de O, N y S;

- 50 en donde dicho Het₈ se sustituye opcional e independientemente con de 1 a 3 sustituyentes seleccionados de -halo, -OH, -alquilo C₁₋₆, -alquileno C₁₋₆, -alquilo C₁₋₆-cicloalquilo C₃₋₆, -cicloalquilo C₃₋₆, -O-alquilo C₁₋₆, -S-alquilo C₁₋₆, =O, -

(C=O)-alquilo C₁₋₆, -alquilo C₁₋₆-O-alquilo C₁₋₆ y -NR₂₁R₂₂; en donde cada uno de dicho -alquilo C₁₋₆ se sustituye opcional e independientemente con de 1 a 3 -halo;

en donde, cuando R₁ es -H, entonces al menos un heteroátomo de Het₈ se une a X₂

Z₁, Z₂, Z₃, Z₄ y Z₅ se seleccionan cada uno independientemente de C y N.

6. Un compuesto como se define en la declaración 4 en donde

R₁ se selecciona de -H, -halo, -OH, -alquilo C₁₋₆, -O-alquilo C₁₋₆, -S-alquilo C₁₋₆, -NR₉R₁₀, -(C=O)-R₄, -(C=S)-R₄, -SO₂-R₄, -CN, -NR₉-SO₂-R₄, -cicloalquilo C₃₋₆, -O-cicloalquilo C₃₋₆, -Ar₁ y -Het₁; en donde cada uno de dicho -alquilo C₁₋₆ se sustituye opcional e independientemente con de 1 a 3 sustituyentes seleccionados de -halo, -OR₃₅, -NR₁₁R₁₂, -O-alquilo C₁₋₆, y -S-alquilo C₁₋₆;

10 R₅ se une a Z₁ o Z₅ y se selecciona de -H, -halo, -OH, -alquilo C₁₋₆, -O-alquilo C₁₋₆, -S-alquilo C₁₋₆, -NR₆R₇, -(C=O)-R₈, -(C=S)-R₈, -SO₂-R₈, -CN, -NR₆-SO₂-R₈, -cicloalquilo C₃₋₆, -O-cicloalquilo C₃₋₆, -Ar₅ y -Het₅; en donde cada uno de dicho -alquilo C₁₋₆ se sustituye opcional e independientemente con de 1 a 3 sustituyentes seleccionados de -halo, -OR₃₆, -NR₂₃R₂₄, -O-alquilo C₁₋₆, y -S-alquilo C₁₋₆;

15 R₂ se selecciona de -H, -halo, -OH, -alquilo C₁₋₆, y -cicloalquilo C₃₋₆; en donde cada uno de dicho -alquilo C₁₋₆ se sustituye opcional e independientemente con de 1 a 3 sustituyentes seleccionados de -halo, -OR₂₇, y -NR₁₃R₁₄;

R₃ se selecciona de -H, -halo, -OH, -alquilo C₁₋₆, y -cicloalquilo C₃₋₆; en donde cada uno de dicho -alquilo C₁₋₆ se sustituye opcional e independientemente con de 1 a 3 sustituyentes seleccionados de -halo, -OR₂₈, y -NR₁₅R₁₆;

20 R₆, R₇, R₉, R₁₀, R₁₁, R₁₂, R₁₃, R₁₄, R₁₅, R₁₆, R₁₉, R₂₀, R₂₁, R₂₂, R₃₁, R₃₂, R₃₃ y R₃₄ se seleccionan cada uno independientemente de -H, -halo, =O, -OH, -alquilo C₁₋₆, -O-alquilo C₁₋₆, -S-alquilo C₁₋₆, -cicloalquilo C₃₋₆, -Ar₆ y -Het₆; en donde cada uno de dicho -alquilo C₁₋₆ se sustituye opcional e independientemente con de 1 a 3 sustituyentes seleccionados de -halo, -OH, -O-alquilo C₁₋₆, -S-alquilo C₁₋₆, -cicloalquilo C₃₋₆, -Het₆, -Ar₆ y -NR₃₇R₃₈;

R₂₇ y R₂₈, se seleccionan cada uno independientemente de -H, -alquilo C₁₋₆, -cicloalquilo C₃₋₆ y -Het₂;

R₃₇ y R₃₈, se seleccionan cada uno independientemente de -H, -halo, -OH, -alquilo C₁₋₆, -O-alquilo C₁₋₆, -S-alquilo C₁₋₆, -cicloalquilo C₃₋₆, -Ar₇ y -Het₇;

25 X₁ se selecciona de -alquilo C₁₋₆, -O-alquilo C₁₋₆, -S-alquilo C₁₋₆, -alquilo C₁₋₆-NR₃-alquilo C₁₋₆, -NR₃-alquilo C₁₋₆, -NR₃-, y -O-; en donde cada uno de dicho -alquilo C₁₋₆ se sustituye opcional e independientemente con de 1 a 3 sustituyentes seleccionados de -halo, -OH, -alquilo C₁₋₆, -O-alquilo C₁₋₆, -S-alquilo C₁₋₆, -fenilo, y -NR₃₃R₃₄

30 X₂ se selecciona de -alquilo C₁₋₆, -O-alquilo C₁₋₆, -S-alquilo C₁₋₆, -alquilo C₁₋₆-NR₃-alquilo C₁₋₆, -NR₂-alquilo C₁₋₆, -NR₂-, y -O-; en donde cada uno de dicho -alquilo C₁₋₆ se sustituye opcional e independientemente con de 1 a 3 sustituyentes seleccionados de -halo, -OH, -alquilo C₁₋₆, -O-alquilo C₁₋₆, -S-alquilo C₁₋₆, -fenilo y -NR₃₁R₃₂;

35 Ar₁, Ar₄, Ar₅, Ar₆, y Ar₇ son cada uno independientemente un ciclo aromático de 5 a 10 miembros que comprende opcionalmente de 1 a 3 heteroátomos seleccionados de O, N y S; siendo cada uno de dichos Ar₁, Ar₄, Ar₅, Ar₆ y Ar₇ sustituido opcional e independientemente con de 1 a 3 sustituyentes seleccionados de -halo, -OH, -alquilo C₁₋₆, -O-alquilo C₁₋₆, -S-alquilo C₁₋₆, y -NR₁₉R₂₀; en donde cada uno de dicho -alquilo C₁₋₆ se sustituye opcional e independientemente con de 1 a 3 -halo;

40 Het₁, Het₂, Het₄, Het₅, Het₆, y Het₇ son cada uno independientemente un heterociclo de 3 a 10 miembros que tiene de 1 a 3 heteroátomos seleccionados de O, N y S; en donde cada uno de dichos Het₁, Het₂, Het₄, Het₅, Het₆, y Het₇ se sustituye opcional e independientemente con de 1 a 3 sustituyentes seleccionados de -halo, -OH, -alquilo C₁₋₆, -O-alquilo C₁₋₆, -S-alquilo C₁₋₆, =O, -(C=O)-alquilo C₁₋₆, y -NR₂₁R₂₂; en donde cada uno de dicho -alquilo C₁₋₆ se sustituye opcional e independientemente con de 1 a 3 -halo;

Het₈ es un heterociclo de 3 a 10 miembros que tiene de 1 a 3 heteroátomos seleccionados de O, N y S;

en donde al menos uno de dichos heteroátomos se une a X₁ o X₂;

en donde, cuando R₁ es -H, entonces al menos un heteroátomo de Het₈ se une a X₂; y

45 en donde dicho Het₈ se sustituye opcional e independientemente con de 1 a 3 sustituyentes seleccionados de -halo, -OH, -alquilo C₁₋₆, -alquilenilo C₁₋₆, -alquilo C₁₋₆-cicloalquilo C₃₋₆, -cicloalquilo C₃₋₆, -O-alquilo C₁₋₆, -S-alquilo C₁₋₆, =O, -(C=O)-alquilo C₁₋₆, -alquilo C₁₋₆-O-alquilo C₁₋₆ y -NR₂₁R₂₂; en donde cada uno de dicho -alquilo C₁₋₆ se sustituye opcional e independientemente con de 1 a 3 -halo;

Z₁, Z₂, Z₃, Z₄ y Z₅ se seleccionan cada uno independientemente de C y N.

7. Un compuesto de la Fórmula Ia o Formula I o un estereoisómero, tautómero, racémico, metabolito, pro o pre-

fármaco, sal, hidrato, forma de N-óxido, o solvato del mismo como se define en cualquiera de las declaraciones 1 a 6, en donde cada uno de dichos Z₁, Z₂, Z₃, Z₄ y Z₅ es C; y en donde se aplican las definiciones y disposiciones adicionales como se define en las declaraciones 1 a 6.

8. Un compuesto como se define en una de las declaraciones 1 a 3 en donde

5 A₁ y A₂ se seleccionan cada uno independientemente de C y N;

R₁ se selecciona de -H y -halo;

R₅ se selecciona de -H, -halo y -alquilo C₁₋₆;

R₂ se selecciona de -H y -alquilo C₁₋₆;

R₃ se selecciona de -H y -alquilo C₁₋₆;

10 X₁ se selecciona de -O-alquilo C₁₋₆-, -NR₃-alquilo C₁₋₆-, -NR₃-, -O-;

X₂ se selecciona de -alquilo C₁₋₆-, -O-alquilo C₁₋₆-, -NR₂-alquilo C₁₋₆-, -NR₂-, -O-;

Het₈ es un heterociclo de 3 a 10 miembros; en donde dicho Het₈ se sustituye opcionalmente con de 1 a 3 sustituyentes seleccionados de -halo, -OH, -alquilo C₁₋₆, -alquileno C₁₋₆, -cicloalquilo C₃₋₆, -alquilo C₁₋₆-cicloalquilo C₃₋₆, -(C=O)-alquilo C₁₋₆, y -(C=O)-cicloalquilo C₃₋₆; y

15 Z₁, Z₂, Z₃, Z₄ y Z₅ son cada uno C.

9. Un compuesto como se define en la declaración 8 en donde

A₁ y A₂ se seleccionan cada uno independientemente de C y N;

R₁ se selecciona de -H y -halo;

R₅ se selecciona de -H, -halo y -alquilo C₁₋₆;

20 R₂ se selecciona de -H y -alquilo C₁₋₆;

R₃ se selecciona de -H y -alquilo C₁₋₆;

X₁ se selecciona de -O-alquilo C₁₋₆-, -NR₃-alquilo C₁₋₆-, -NR₃-, -O-;

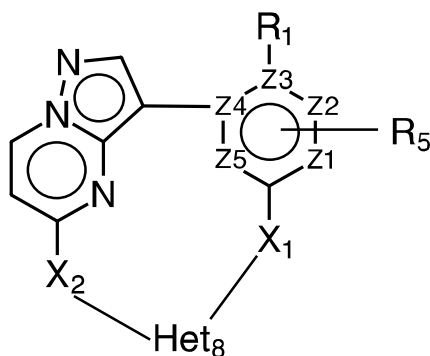
X₂ se selecciona de -O-alquilo C₁₋₆-, -NR₂-alquilo C₁₋₆-, -NR₂-, -O-;

25 Het₈ es un heterociclo de 3 a 10 miembros; en donde dicho Het₈ se sustituye opcionalmente con de 1 a 3 sustituyentes seleccionados de -halo, -OH, -alquilo C₁₋₆, -alquileno C₁₋₆, -cicloalquilo C₃₋₆, y -alquilo C₁₋₆-cicloalquilo C₃₋₆; y

Z₁, Z₂, Z₃, Z₄ y Z₅ son cada uno C.

10. Un compuesto como se define en la declaración 8 o 9 en donde A₁ es N y A₂ es C.

11. Un compuesto de la Fórmula la o un estereoisómero, tautómero, racémico, metabolito, pro o pre-fármaco, sal, hidrato, forma de N-óxido o solvato del mismo,



30

en donde

R₁ se selecciona de -H y -halo;

R₅ se une a Z₁ y se selecciona de -H y -alquilo C₁₋₆;

R₂ se selecciona de -H y -alquilo C₁₋₆;

R₃ se selecciona de -H y -alquilo C₁₋₆;

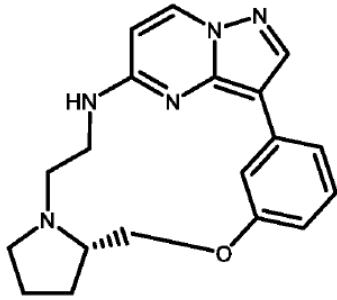
X₁ se selecciona de -O-alquilo C₁₋₆-, -NR₃-alquilo C₁₋₆-, -NR₃-, -O-;

5 X₂ se selecciona de -O-alquilo C₁₋₆-, -NR₂-alquilo C₁₋₆-, -NR₂-, -O-;

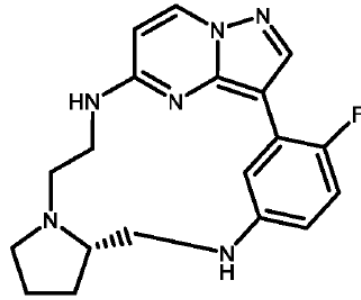
Het₈ es un heterociclo de 3 a 10 miembros que contiene N; en donde dicho Het₈ se sustituye opcionalmente con de 1 a 3 sustituyentes seleccionados de -halo, -OH, -alquilo C₁₋₆, -alquileo C₁₋₆, -cicloalquilo C₃₋₆, -O-alquilo C₁₋₆, -S-alquilo C₁₋₆, =O, -(C=O)-alquilo C₁₋₆, -alquilo C₁₋₆-O-alquilo C₁₋₆ y -NR₂₁R₂₂; y

Z₁, Z₂, Z₃, Z₄ y Z₅ son cada uno C.

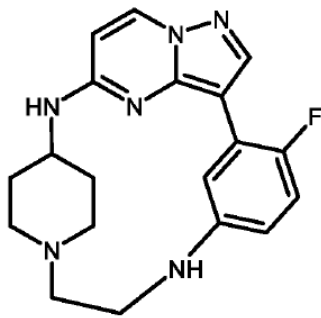
10 12. Un compuesto seleccionado de la lista que comprende:



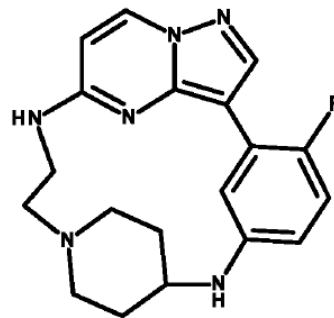
Compuesto N1, Ejemplo N1



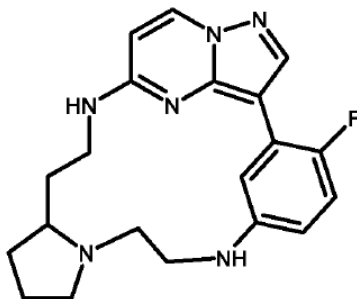
Compuesto N2, Ejemplo N2



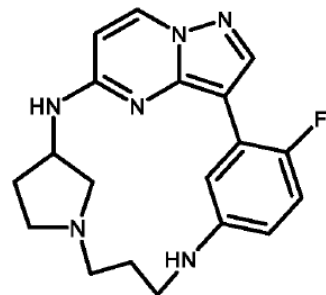
Compuesto N3, Ejemplo N3



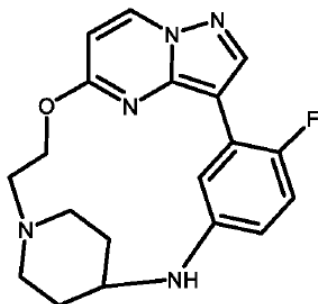
Compuesto N4, Ejemplo N4



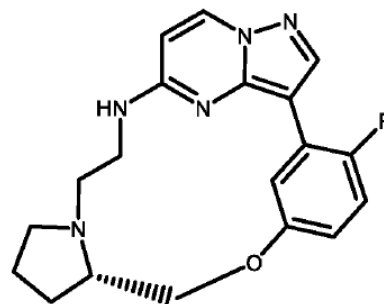
Compuesto N5, Ejemplo N5



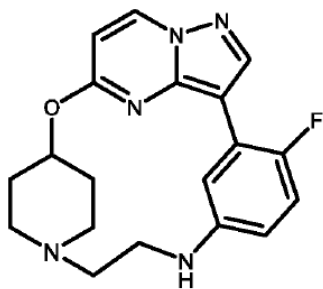
Compuesto N6, Ejemplo N6



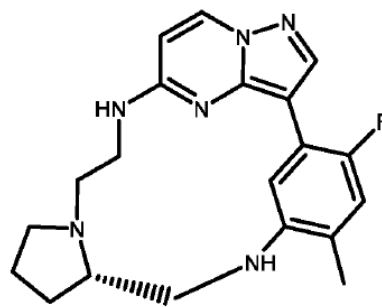
Compuesto N7, Ejemplo N7



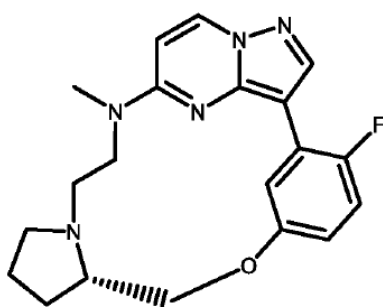
Compuesto N8, Ejemplo N8



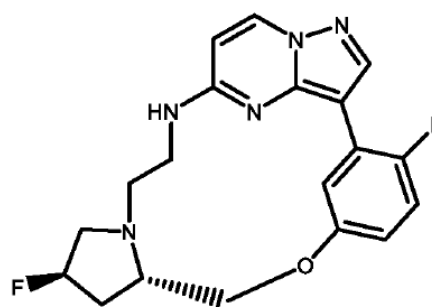
Compuesto N9, Ejemplo N9



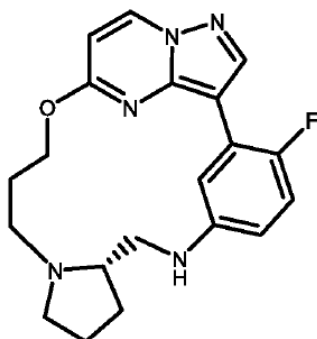
Compuesto N10, Ejemplo N10



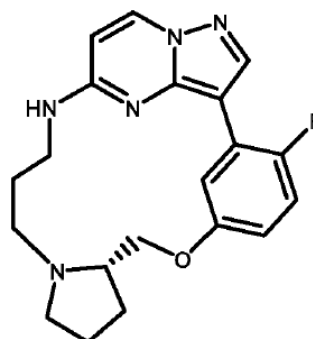
Compuesto N11, Ejemplo N11



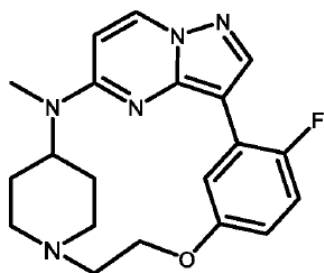
Compuesto N12, Ejemplo N12



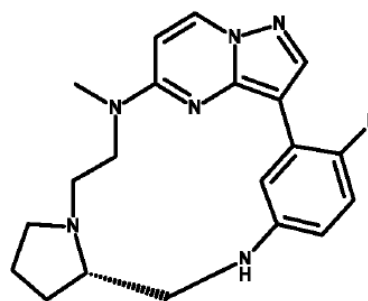
Compuesto N13, Ejemplo N13



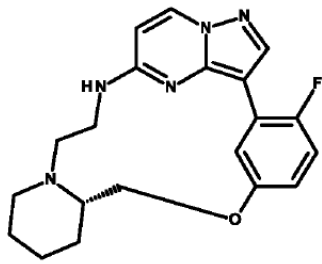
Compuesto N14, Ejemplo N14



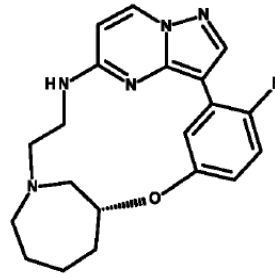
Compuesto N15, Ejemplo N15



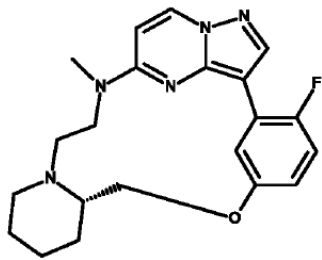
Compuesto N16, Ejemplo N16



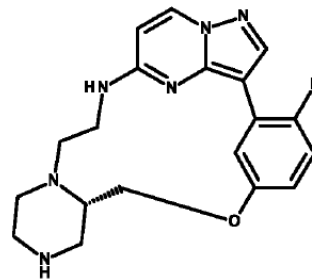
Compuesto N17, Ejemplo N17



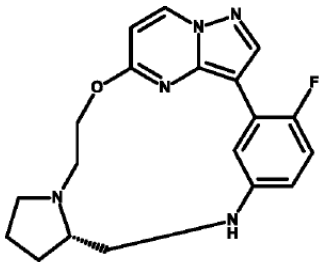
Compuesto N18, Ejemplo N18



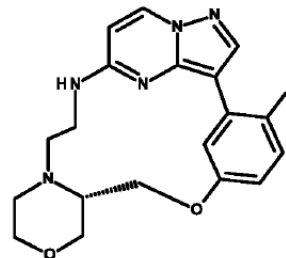
Compuesto N19, Ejemplo N19



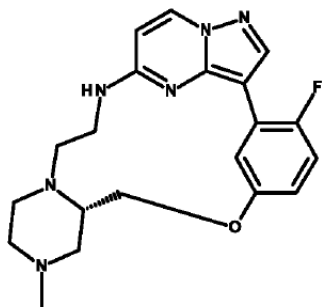
Compuesto N20, Ejemplo N20



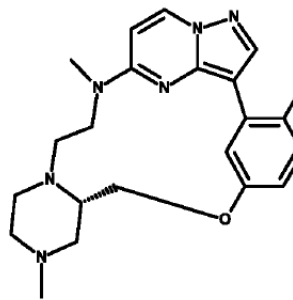
Compuesto N21, Ejemplo N21



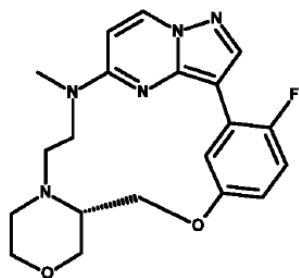
Compuesto N22, Ejemplo N22



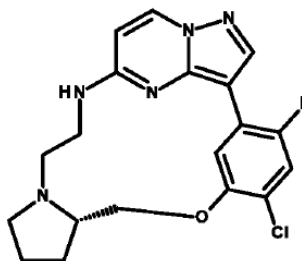
Compuesto N23, Ejemplo N23



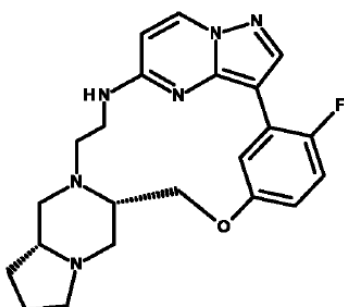
Compuesto N24, Ejemplo N24



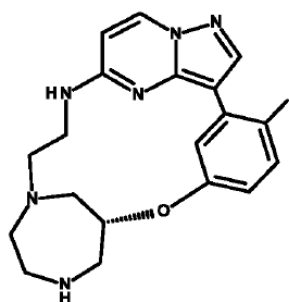
Compuesto N25, Ejemplo N25



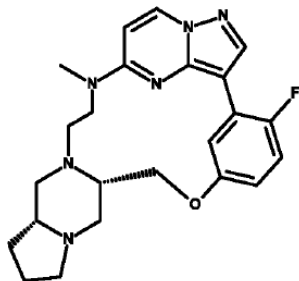
Compuesto N26, Ejemplo N26



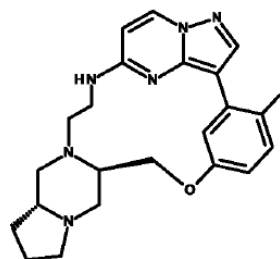
Compuesto N27, Ejemplo N27



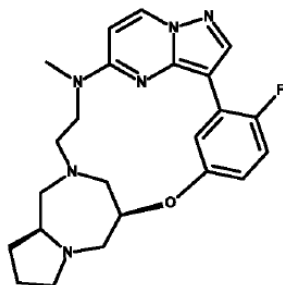
Compuesto N28, Ejemplo N28



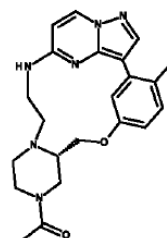
Compuesto N29, Ejemplo N29



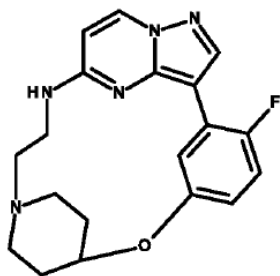
Compuesto N30, Ejemplo N30



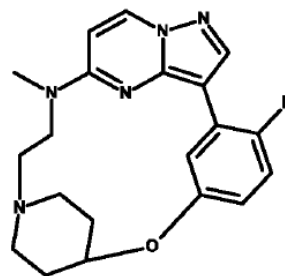
Compuesto N31, Ejemplo N31



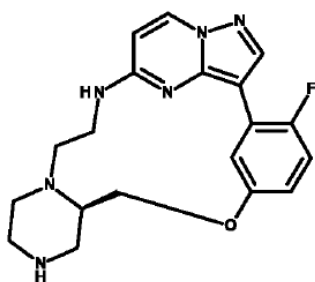
Compuesto N32, Ejemplo N32



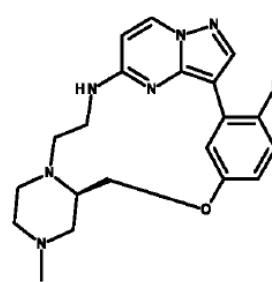
Compuesto N33, Ejemplo N33



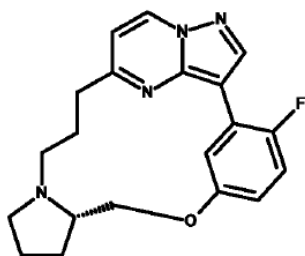
Compuesto N34, Ejemplo N34



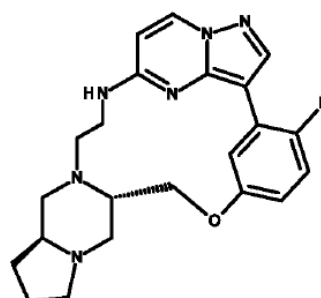
Compuesto N35, Ejemplo N35



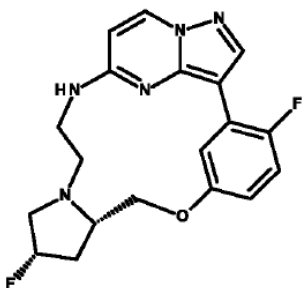
Compuesto N36, Ejemplo N36



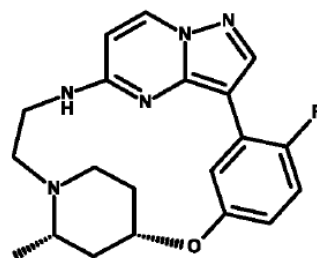
Compuesto N37, Ejemplo N37



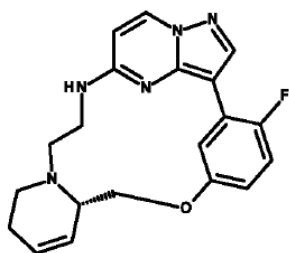
Compuesto N38, Ejemplo N38



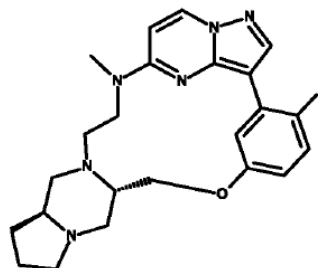
Compuesto N39, Ejemplo N39



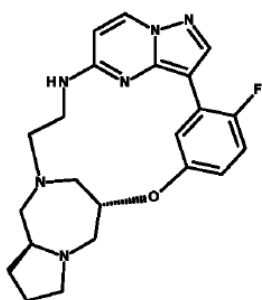
Compuesto N40, Ejemplo N40



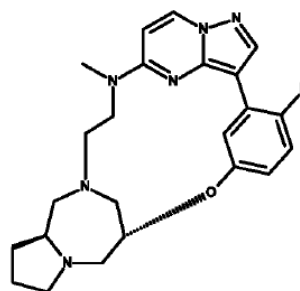
Compuesto N41, Ejemplo N41



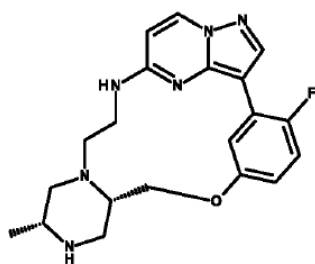
Compuesto N42, Ejemplo N42



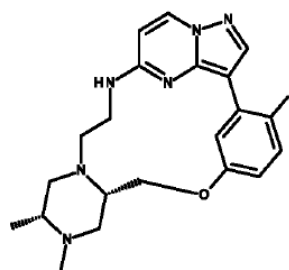
Compuesto N43, Ejemplo N43



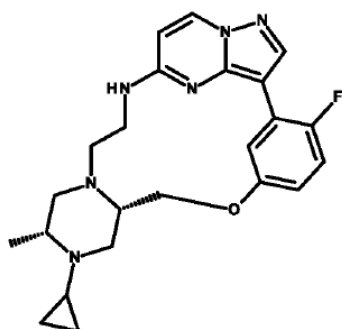
Compuesto N44, Ejemplo N44



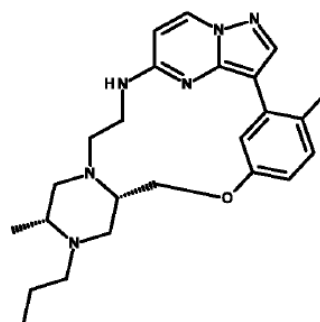
Compuesto N45, Ejemplo N45



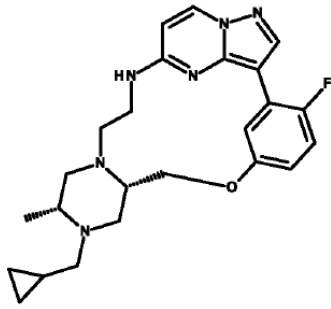
Compuesto N46, Ejemplo N46



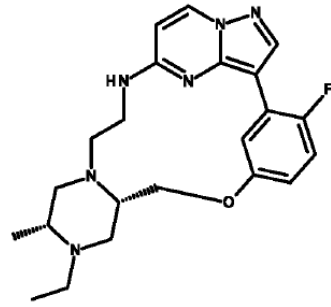
Compuesto N47, Ejemplo N47



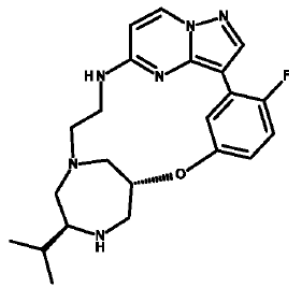
Compuesto N48, Ejemplo N48



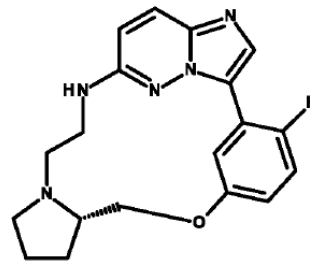
Compuesto N49, Ejemplo N49



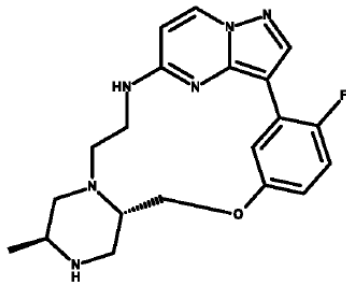
Compuesto N50, Example N50



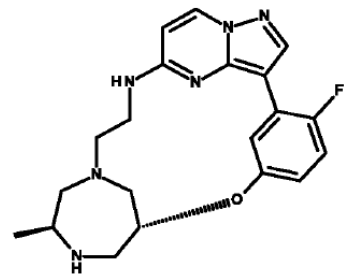
Compuesto N51, Ejemplo N51



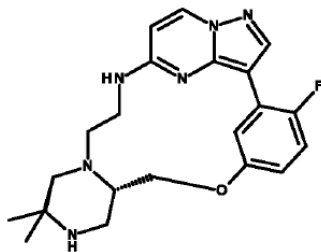
Compuesto N52, Ejemplo N52



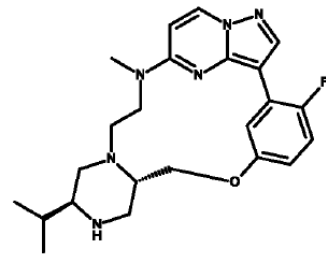
Compuesto N53, Ejemplo N53



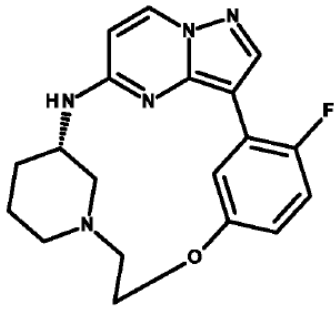
Compuesto N54, Ejemplo N54



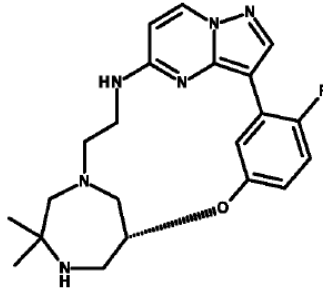
Compuesto N55, Ejemplo N55



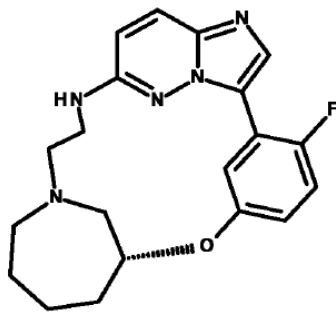
Compuesto N56, Ejemplo N56



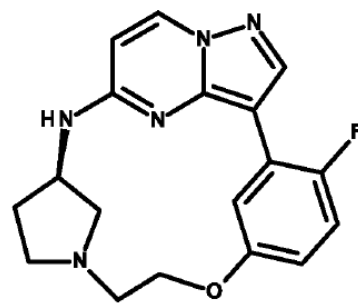
Compuesto N57, Ejemplo N57



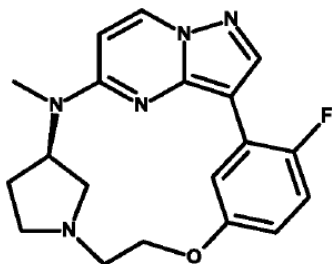
Compuesto N58, Ejemplo N58



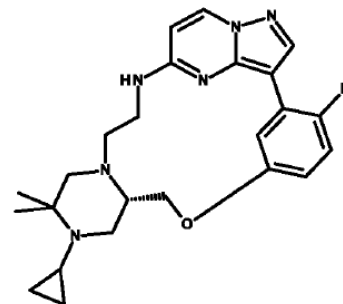
Compuesto N59, Ejemplo N59



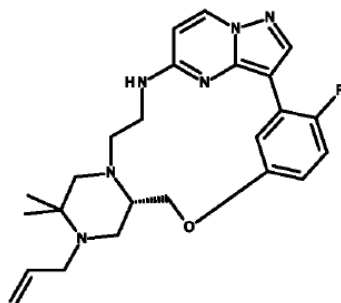
Compuesto N60, Ejemplo N60



Compuesto N61, Ejemplo N61

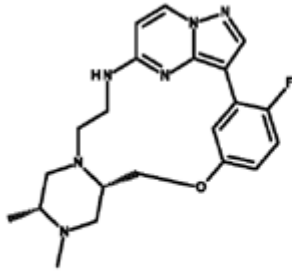


Compuesto N62, Ejemplo N62

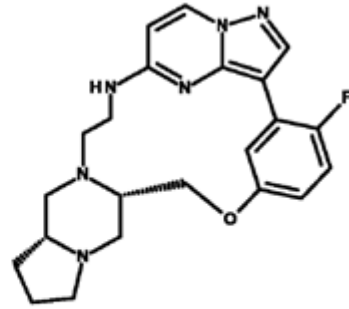


Compuesto N63, Ejemplo N63

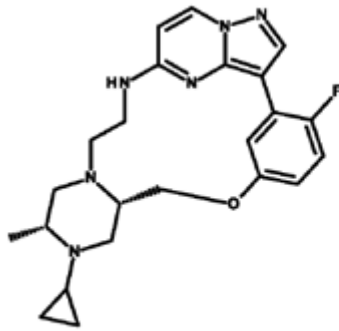
13. Un compuesto como se define en la declaración 11 que se selecciona de



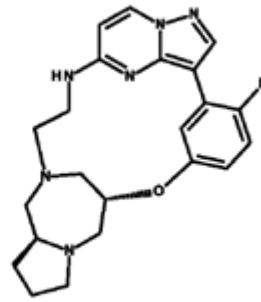
Compuesto N46, Ejemplo N46



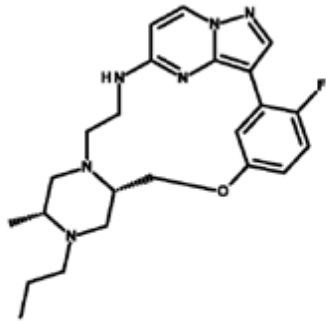
Compuesto N27, Ejemplo N27



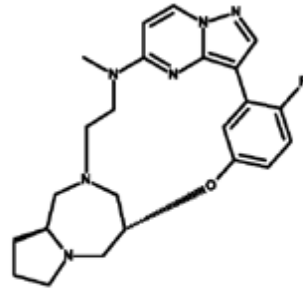
Compuesto N47, Ejemplo N47



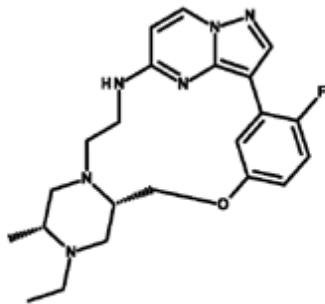
Compuesto N43, Ejemplo N43



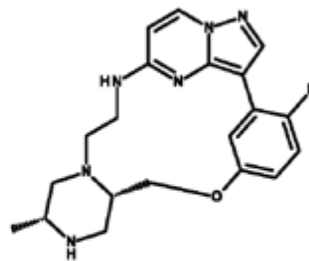
Compuesto N48, Ejemplo N48



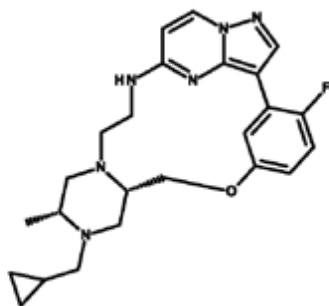
Compuesto N44, Ejemplo N44



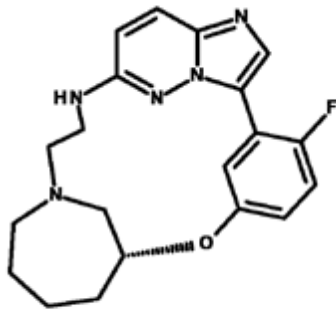
Compuesto N50, Example N50



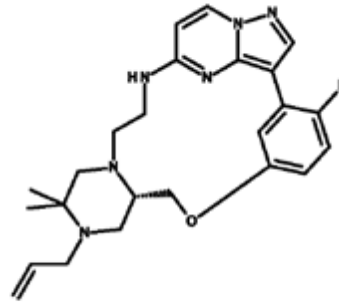
Compuesto N45, Ejemplo N45



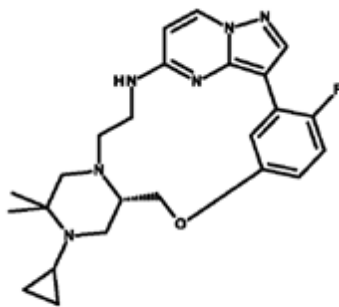
Compuesto N49, Ejemplo N49



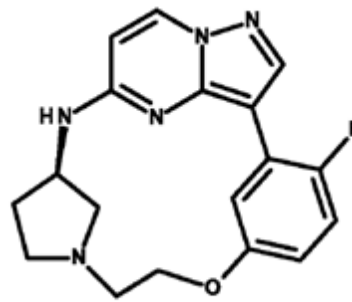
Compuesto N59, Ejemplo N59



Compuesto N63, Ejemplo N63

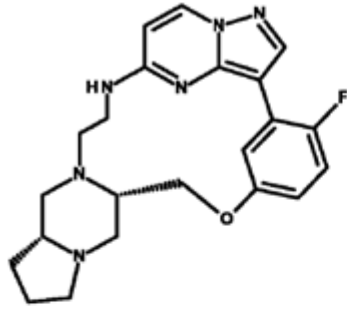


Compuesto N62, Ejemplo N62

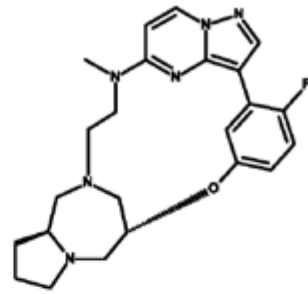


Compuesto N60, Ejemplo N60

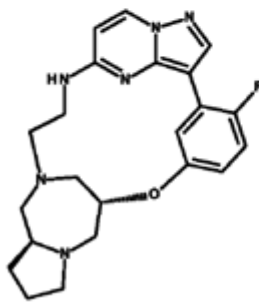
14. Un compuesto como se define en la declaración 13 que se selecciona de



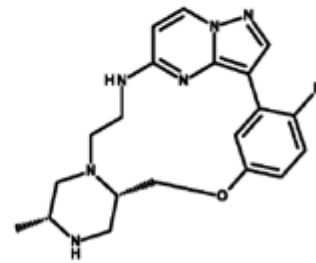
Compuesto N27, Ejemplo N27



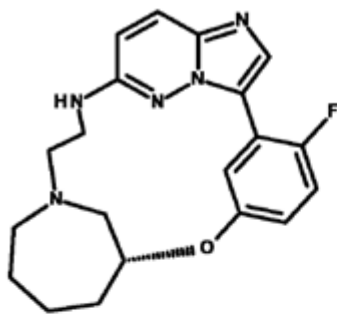
Compuesto N44, Ejemplo N44



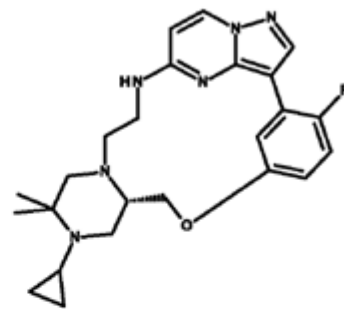
Compuesto N43, Ejemplo N43



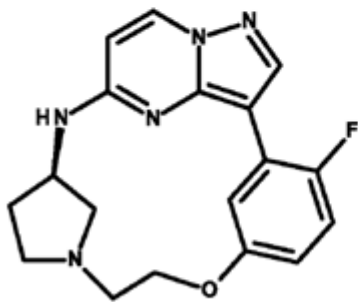
Compuesto N45, Ejemplo N45



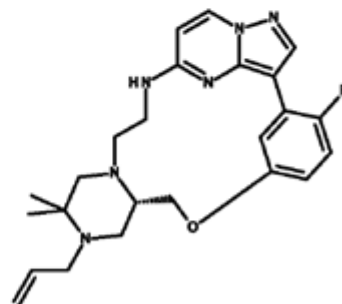
Compuesto N59, Ejemplo N59



Compuesto N62, Ejemplo N62

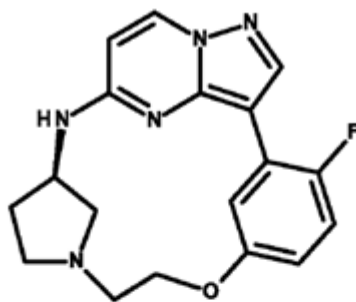


Compuesto N60, Ejemplo N60

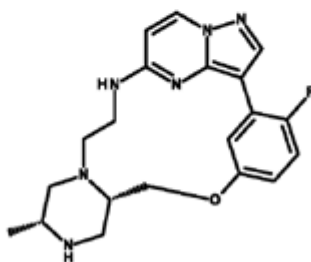


y Compuesto N63, Ejemplo N63

15. Un compuesto como se define en la declaración 12 que se selecciona de



Compuesto N60, Ejemplo N60



Compuesto N45, Ejemplo N45

16. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las declaraciones 1 a 11; en donde R₅ se enlaza al residuo arilo o heteroarilo en la posición Z₁ de acuerdo con la numeración proporcionada en la Fórmula I o Ia.
- 5 17. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las declaraciones 1 a 12; en donde dicho compuesto es el enantiómero S.
18. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las declaraciones 1 a 12; en donde dicho compuesto es el enantiómero R.
19. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de acuerdo con cualquiera de las declaraciones 1 a 18.
- 10 20. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las declaraciones 1 a 18 o una composición de acuerdo con la declaración 19 para su uso como una medicina.
21. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las declaraciones 1 a 18 o una composición de acuerdo con la declaración 19 para su uso en el diagnóstico, la prevención y/o el tratamiento de una enfermedad asociada con cinasa LRRK2.
- 15 22. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las declaraciones 1 a 18 o una composición de acuerdo con la declaración 19 para su uso en el diagnóstico, la prevención y/o el tratamiento de una enfermedad asociada con cinasa LRRK2; en donde la enfermedad asociada con cinasa LRRK2 es un trastorno neurológico, tal como la enfermedad de Parkinson o la enfermedad de Alzheimer.
- 20 23. El uso de un compuesto como se define en cualquiera de las declaraciones 1 a 18, o una composición como se define en la declaración 19, adecuado para inhibir la actividad de una cinasa; en particular una cinasa LRRK2.
24. El uso de un compuesto de acuerdo con cualquiera de las declaraciones 1 a 18 o una composición de acuerdo con la declaración 19, para el diagnóstico, la prevención y/o el tratamiento de una enfermedad asociada con cinasa LRRK2.
- 25 25. Un método para la prevención y/o el tratamiento de una enfermedad asociada con cinasa LRRK2; comprendiendo dicho método administrar a un sujeto que lo necesita un compuesto de acuerdo con cualquiera de las declaraciones 1 a 19 o una composición de acuerdo con la declaración 12.

MÉTODO DE TRATAMIENTO

Los compuestos de la Fórmula (I) y (Ia), un estereoisómero, tautómero, racémico, metabolito, pro o pre-fármaco, sal,

hidrato, forma de N-óxido o solvato del mismo, son inhibidores de la actividad de LRRK cinasa y por tanto se consideran de uso potencial en el tratamiento de trastornos neurológicos que incluyen enfermedad de Parkinson, enfermedad de Alzheimer, demencia (incluyendo demencia del cuerpo Lewy y demencia vascular), disfunción de la memoria relacionada con la edad, disfunción cognitiva leve, enfermedad argirofílica granulosa, enfermedad de Pick, degeneración corticobasal, parálisis supranuclear progresiva, demencia fronto-temporal hereditaria y parkinsonismo vinculado al cromosoma 17 (FTDP-17), los síntomas de abstinencia/reincidencia asociados con la adicción a fármacos, disquinesia inducida por L-dopa, y cánceres renal, de mama, pulmonar, y de próstata así como leucemia mielógena aguda (AML).

En el contexto de la presente invención, tratamiento de la enfermedad de Parkinson se refiere al tratamiento de la enfermedad de Parkinson idiopática y la enfermedad de Parkinson familiar. En una modalidad, la enfermedad de Parkinson familiar incluye pacientes que expresan cinasa LRRK2 portadora de 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 modalidad, el tratamiento de la enfermedad de Parkinson se refiere al tratamiento sintomático. Los compuestos de la presente invención también pueden ser útiles para tratar pacientes identificados como susceptibles a la progresión a parkinsonismo severo por medio de una o más sutiles características asociadas con la progresión de la enfermedad tal como la historia familiar, los déficits olfativos, constipación, defectos cognitivos, la marcha o indicadores biológicos del progreso de la enfermedad obtenidos de tecnologías moleculares, bioquímicas, inmunológicas o de visualización. En este contexto, el tratamiento puede ser sintomático o modificador de la enfermedad.

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 modalidad, el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer se refiere a un tratamiento sintomático.

De manera similar, el tratamiento de la demencia (incluyendo demencia del cuerpo Lewy y demencia vascular), la disfunción de la memoria relacionada con la edad, la disfunción cognitiva leve, la enfermedad argirofílica granulosa, enfermedad de Pick, degeneración corticobasal, parálisis supranuclear progresiva, demencia fronto-temporal hereditaria y parkinsonismo vinculado al cromosoma 17 (FTDP-17), y cánceres renal, de mama, pulmonar, y de próstata así como leucemia mielógena aguda (AML) puede ser sintomático o modificador de la enfermedad. En una modalidad, el tratamiento de la demencia (incluyendo demencia del cuerpo Lewy y demencia vascular), la disfunción de la memoria relacionada con la edad, la disfunción cognitiva leve, la enfermedad argirofílica granulosa, enfermedad de Pick, degeneración corticobasal, parálisis supranuclear progresiva, demencia fronto-temporal hereditaria y parkinsonismo vinculado al cromosoma 17 (FTDP-17), y cánceres renal, de mama, pulmonar, y de próstata así como leucemia mielógena aguda (AML) se refiere al tratamiento sintomático.

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

Por consiguiente, la presente invención proporciona además un método para la prevención y/o el tratamiento de trastornos neurológicos tales como, pero sin limitarse a, enfermedad de Parkinson y enfermedad de Alzheimer, comprendiendo dicho método administrar a un sujeto que lo necesita una cantidad terapéutica efectiva de un compuesto o una composición como se define en la presente. Los métodos de la presente invención pueden utilizarse en una variedad de escenarios que incluyen, por ejemplo, para seleccionar el curso óptimo de tratamiento para un paciente, para predecir la probabilidad de éxito cuando se trata a un paciente individual con un régimen de tratamiento particular, para evaluar el progreso de la enfermedad, para monitorear la eficacia del tratamiento, para determinar el pronóstico para pacientes individuales y para evaluar la predisposición de un individuo a beneficiarse de una terapia particular.

En la invención, se da particular preferencia a los compuestos de la Fórmula I o cualquier subgrupo del mismo que en el análisis de inhibición para LRRK2 descrito más adelante inhiben la actividad de cinasa con un valor IC50 menor que 10 μM , preferentemente menor que 1 μM , de mayor preferencia menor que 100 nM.

Dicha inhibición puede efectuarse in vitro y/o in vivo y, cuando se efectúa in vivo, se efectúa preferentemente de manera selectiva, como se definió anteriormente.

El término "condición mediada por cinasa LRRK2" o "enfermedad" como se utiliza en la presente, significa cualquier enfermedad u otra condición nociva en la cual se sabe que la cinasa LRRK2 juega un papel. El término "condición mediada por cinasa LRRK2" o "enfermedad" también significa aquellas enfermedades o condiciones que se alivian por medio de un tratamiento con un inhibidor de cinasa LRRK2. Por consiguiente, otra modalidad de la presente invención se refiere a tratar o disminuir la severidad de una o más enfermedades en las cuales se sabe que la cinasa LRRK2 juega un papel.

Para uso farmacéutico, los compuestos de la invención pueden utilizarse 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 (e.g., obtenida con un ácido o base orgánico o inorgánico no tóxico), en forma de un hidrato, solvato, y/o complejo, y/o en forma de un profármaco o pre-

fármaco, tal como un éster. Como se utiliza en la presente y a menos que se declare de otra manera, el término “solvato” incluye cualquier combinación que pueda formarse por medio de un compuesto de esta invención con un solvente inorgánico adecuado (e.g., hidratos) o un solvente orgánico tal como, pero sin limitarse a, alcoholes, cetonas, ésteres y lo similar. Tales sales, hidratos, solvatos, etc., y su preparación serán claros para la persona experta; por ejemplo se hace referencia a las sales, hidratos, solvatos, etc., descritos en la US-A-6,372,778, US-A-6,369,086, US-A-6,369,087 y la US-A-6,372,733.

Las sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos de acuerdo con la invención, i.e., en forma de productos solubles en agua, en aceite o dispersables, incluyen las sales no tóxicas convencionales o las sales de amonio cuaternario que se forman, e.g., a partir de ácidos o bases inorgánicas u orgánicas. Ejemplos de tales sales de adición de ácido incluyen acetato, adipato, alginato, aspartato, benzoato, bencenosulfonato, bisulfato, butirato, citrato, camforato, camforsulfonato, ciclopentanopropionato, digluconato, dodecilsulfato, etanosulfonato, fumarato, glucoheptanoato, glicerofosfato, hemisulfato, heptanoato, hexanoato, hidrocloreuro, hidrobromuro, hidroyoduro, 2-hidroxietanosulfonato, lactato, maleato, metanosulfonato, 2-naftaleno-sulfonato, nicotinato, oxalato, palmoato, pectinato, persulfato, 3-fenilpropionato, picrato, pivalato, propionato, succinato, tartrato, tiocianato, tosilato, y undecanoato. Las sales de base incluyen sales de amonio, sales de metal alcalino tales como las sales de sodio y potasio, sales de metal de tierra alcalina tales como las sales de calcio y magnesio, sales con bases orgánicas tales como las sales de dicitohexilamina, N-metil-D-glucamina, y sales con aminoácidos tales como arginina, lisina y así sucesivamente. Adicionalmente, los grupos básicos que contienen nitrógeno pueden cuaternizarse con agentes tales como los haluros de alquilo inferior tales como cloruro de metilo, etilo, propilo, y butilo, bromuros y yoduros; dialquil sulfatos como dimetilo, dietilo, dibutilo; y diamil sulfatos, haluros de cadena larga tales como cloruros bromuros y yoduros de decilo, laurilo, miristilo y estearilo, aralquil haluros como bencil y fenetil-bromuros y otros. Otras sales farmacéuticamente aceptables incluyen la sal de sulfato etanolato y sales de sulfato.

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

Por medio de los ejemplos no limitantes, tal formulación puede encontrarse en una forma adecuada para administración oral, para administración parenteral (tal como mediante inyección intravenosa, intramuscular o subcutánea, o infusión intravenosa), para administración por inhalación, por medio de un parche dérmico, por medio de un implante, por medio de un supositorio, etc. Tales formas de administración adecuadas – que pueden ser sólidas, semisólidas o líquidas, dependiendo de la forma de administración – así como los métodos y los vehículos, diluyentes y excipientes para uso en su preparación, serán claros para la persona experta; de nuevo se hace referencia por ejemplo a la US-A-6,372,778, US-A-6,369,086, US-A-6,369,087 y la US-A-6,372,733, así como a los manuales estándar, tales como la más reciente edición de Remington’s Pharmaceutical Sciences.

Algunos ejemplos preferidos, pero no limitantes, de tales preparaciones incluyen tabletas, píldoras, polvos, pastillas, sachets, cachets, elíxires, suspensiones, emulsiones, soluciones, jarabes, aerosoles, ungüentos, cremas, lociones, cápsulas de gelatina blandas o duras, supositorios, gotas para ojos, soluciones inyectables estériles y polvos estériles empaquetados (que comúnmente se reconstituyen antes de su uso) para administración como un bolo y/o para administración continua, que pueden formularse con vehículos, excipientes y diluyentes que son adecuados pero 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 adecuadas de los mismos. Las formulaciones pueden contener opcionalmente otras sustancias activas (que pueden o no conducir a un efecto sinérgico con los compuestos de la invención) y otras sustancias comúnmente utilizadas en formulaciones farmacéuticas tales como agentes lubricantes, agentes humectantes, agentes emulsionantes y de suspensión, agentes de dispersión, desintegradores, agentes de volumen, rellenos, agentes conservadores, agentes edulcorantes, agentes saborizantes, reguladores de flujo, agentes de liberación, etc. Las composiciones también pueden formularse a fin de proporcionar una liberación rápida, sostenida o retardada del (de los) compuesto(s) activo(s) contenido(s) en las mismas, por ejemplo, utilizando liposomas o matrices poliméricas hidrófilas a base de geles naturales o polímeros sintéticos. A fin de mejorar la solubilidad y/o la estabilidad de los compuestos de la composición farmacéutica de acuerdo con la invención, puede ser ventajoso emplear ciclodextrinas α , β , o γ o sus derivados. Una forma interesante de formular los compuestos en combinación con una ciclodextrina o un derivado de la misma, se ha descrito en la EP-A-721,331. En particular, la presente invención abarca una composición farmacéutica que comprende una cantidad efectiva de un compuesto de acuerdo con la invención con una ciclodextrina farmacéuticamente aceptable.

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

Para administración local, los compuestos pueden utilizarse ventajosamente en forma de un espray, ungüento o parche transdérmico u otra forma adecuada para administración tópica, transdérmica y/o intradérmica.

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

5 El término “una dispersión sólida” define un sistema en estado sólido (opuesto a un estado líquido o gaseoso) que comprende al menos dos componentes, en donde un componente se dispersa más o menos uniformemente a través de todo el otro componente o componentes. Cuando dicha dispersión de los componentes es tal que el sistema es química y físicamente uniforme u homogéneo a través de todos o consiste de una fase como se define en termodinámica, tal dispersión sólida se refiere como “una solución sólida”. Las soluciones sólidas son los sistemas físicos preferidos debido a que los componentes en las mismas comúnmente son fácilmente biodisponibles a los organismos a los cuales se administran.

10 Además puede ser conveniente formular los compuestos en forma de nanopartículas que tienen un modificador de superficie adsorbido en su superficie en una cantidad suficiente para mantener un tamaño promedio de partícula efectivo de menos de 1000 nm. Los modificadores de superficie adecuados pueden seleccionarse preferentemente de excipientes farmacéuticos orgánicos e inorgánicos conocidos. Tales excipientes incluyen varios polímeros, oligómeros de bajo peso molecular, productos naturales y surfactantes. Los modificadores de superficie preferidos incluyen surfactantes no iónicos y aniónicos.

15 Aun otra forma interesante para formular los compuestos de acuerdo con la invención implica una composición farmacéutica mediante la cual los compuestos se incorporan en polímeros hidrófilos y aplicar esta mezcla como una película de revestimiento sobre muchas pequeñas perlas, produciendo así una composición con buena biodisponibilidad que puede fabricarse convenientemente y que es adecuada para preparar formas de dosis farmacéuticas para administración oral. Los materiales adecuados para uso como núcleos en las perlas son variados, siempre que dichos materiales sean farmacéuticamente aceptables y tengan las dimensiones y la firmeza adecuadas. Ejemplos de tales materiales son los polímeros, sustancias inorgánicas, sustancias orgánicas y sacáridos y sus derivados.

20 Las preparaciones pueden prepararse de la manera conocida per se, que comúnmente implica mezclar al menos un compuesto de acuerdo con la invención con los uno o más vehículos farmacéuticamente aceptables y, si se desea, en combinación con otros compuestos farmacéuticos activos, cuando es necesario bajo condiciones asépticas. De nuevo se hace referencia a la US-A-6,372,778, US-A-6,369,086, US-A-6,369,087 y la US-A-6,372,733 y la técnica anterior adicional mencionada anteriormente, así como a los manuales estándar, tal como la más reciente edición de Remington's Pharmaceutical Sciences.

25 Las preparaciones farmacéuticas de la invención se encuentran preferentemente en una forma de dosis unitaria y pueden empaquetarse adecuadamente, por ejemplo, en una caja, blíster, vial, botella, sachet, ampollita o en cualquier otro recipiente o contenedor adecuado para dosis única o multi-dosis (que puede etiquetarse apropiadamente), opcionalmente con uno o más folletos conteniendo la información y/o las instrucciones de uso del producto. Generalmente, tales dosis unitarias contendrán entre 1 y 1000 mg y comúnmente entre 5 y 500 mg del al menos un compuesto de la invención, e.g., aproximadamente 10, 25, 50, 100, 200, 300, o 400 mg por dosis unitaria.

30 Los compuestos pueden administrarse por una variedad de vías incluyendo la vía oral, rectal, ocular, transdérmica, subcutánea, intravenosa, intramuscular o intranasal, dependiendo principalmente de la preparación específica utilizada y de la condición que va a tratarse o prevenirse, y siendo comúnmente preferida la administración oral e intravenosa. El al menos un compuesto de la invención se administrará generalmente en una “cantidad efectiva”, por la cual se entiende cualquier cantidad de un compuesto de la fórmula o cualquier subgrupo de la misma que, al administrarse adecuadamente, es suficiente para lograr el efecto terapéutico o profiláctico deseado en el individuo a quien se administra. Comúnmente, dependiendo de la condición que va a prevenirse o tratarse y de la vía de administración, tal cantidad efectiva se encontrará comúnmente entre 0.01 y 1000 mg por kilogramo del peso corporal del paciente por día, más frecuentemente entre 90.1 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 del peso corporal del paciente por día, que puede administrarse como una dosis diaria única, dividirse en una o más dosis diarias, o esencialmente de manera continua, e.g., utilizando una infusión por goteo. La(s) cantidad(es) que va(n) a administrarse, la vía de administración y el régimen de tratamiento posterior pueden determinarse por el médico a cargo dependiendo de factores tales como la edad, el género y la condición general del paciente y de la naturaleza y la severidad de la enfermedad/los síntomas que van a tratarse. Se hace referencia de nuevo a la US-A-6,372,778, US-A-6,369,086, US-A-6,369,087 y la US-A-6,372,733 y la técnica anterior adicional mencionada anteriormente, así como a los manuales estándar, tal como la más reciente edición de Remington's Pharmaceutical Sciences.

35 De acuerdo con el método de la presente invención, dicha composición farmacéutica puede administrarse por separado en diferentes momentos durante el curso de la terapia o concurrentemente en formas de combinación dividida o única. En consecuencia, la presente invención debe entenderse abarcando todos tales regímenes de tratamiento simultáneo o alternado y el término “administración” debe interpretarse en consecuencia.

40 Para una forma de administración oral, las composiciones de la presente invención pueden mezclarse con aditivos adecuados tales como excipientes, estabilizadores, o diluyentes inertes, y por medio de los métodos comunes se

5 convierten en formas adecuadas de administración tales como tabletas, tabletas recubiertas, cápsulas duras, soluciones acuosas, alcohólicas u oleosas. Ejemplos de vehículos inertes adecuados son goma arábiga, magnesia, carbonato de magnesio, fosfato de calcio, lactosa, glucosa, o almidón, en particular, almidón de maíz. En este caso, la preparación puede llevarse a cabo como gránulos tanto secos como húmedos. Los excipientes o solventes oleosos adecuados son aceites vegetales o animales tales como aceite de girasol, o aceite de hígado de bacalao. Los solventes adecuados para soluciones acuosas o alcohólicas son agua, etanol, soluciones azucaradas o mezclas de los mismos. También son útiles los polietileno glicoles y los propileno glicoles como auxiliares adicionales para otras formas de administración. Como tabletas de liberación inmediata, estas composiciones pueden contener celulosa microcristalina, fosfato dicálcico, almidón, estearato de magnesio, y lactosa y/u otros excipientes, aglutinantes, extensores, desintegradores, diluyentes y lubricantes conocidos en la técnica.

10 Cuando se administran por medio de aerosol o inhalación nasal, estas composiciones pueden prepararse de acuerdo con técnicas muy conocidas en la técnica de la formulación farmacéutica y pueden prepararse como soluciones en salina empleando alcohol bencílico u otros conservadores adecuados, promotores de absorción para mejorar la biodisponibilidad, fluorocarburos, y/u otros agentes solubilizantes o dispersantes conocidos en la técnica. Las formulaciones farmacéuticas adecuadas para administración en forma de aerosoles o espráis 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 estabilizadores así como un propulsor.

15 Para administración subcutánea, el compuesto de acuerdo con la invención, si se desea, se produce en solución, suspensión o emulsión con las sustancias comunes para las mismas tales como solubilizantes, emulsionantes o auxiliares adicionales. Los compuestos de la invención también pueden ser liofilizados y los liofilizados obtenidos se utilizan, por ejemplo, para la producción de preparaciones para inyección o infusión. Los solventes adecuados son, por ejemplo, agua, solución salina fisiológica o alcoholes, e.g., etanol, propanol, glicerol, además también soluciones azucaradas tales como glucosa o soluciones de manitol, o alternativamente mezclas de los diversos solventes mencionados. Las soluciones o suspensiones inyectables pueden formularse de acuerdo con la técnica conocida utilizando diluyentes o solventes no tóxicos, parenteralmente aceptables adecuados, tales como manitol, 1,3-butanodiol, agua, solución de Ringer o solución isotónica de cloruro de sodio o agentes de dispersión o humectantes y de suspensión adecuados tales como aceites estériles, blandos, fijos, incluyendo mono o di glicéridos sintéticos y ácidos grasos incluyendo ácido oleico.

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

25 En modalidades preferidas, los compuestos y composiciones de la invención se utilizan oralmente o parenteralmente.

Ahora se ilustrará la invención por medio de los siguientes ejemplos sintéticos y biológicos, que no limitan en alcance de la invención en modo alguno.

EJEMPLOS

A. Síntesis y propiedades fisicoquímicas del compuesto

30 Los compuestos de esta invención pueden prepararse mediante cualquiera de varios procesos sintéticos estándar comúnmente utilizados por los expertos en la técnica de la química orgánica. Los compuestos se preparan generalmente a partir de materiales de partida que ya sea se encuentran comercialmente disponibles o se preparan mediante medios convencionales obvios para los expertos en la técnica.

35 Para algunos compuestos que fueron purificados mediante cromatografía líquida de alto desempeño en fase inversa (HPLC) se describe a continuación el método utilizado (indicado en el procedimiento del compuesto con HPLC método A). Cuando sea necesario, estos métodos pueden ajustarse ligeramente por la persona experta en la técnica para obtener un resultado más óptimo para la separación.

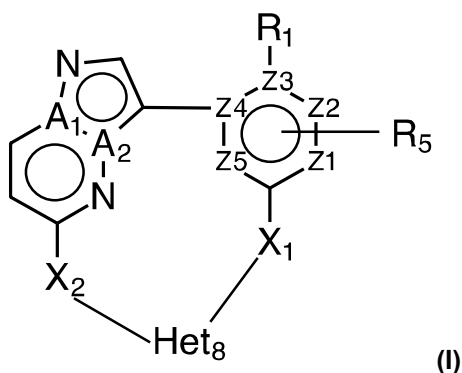
HPLC método A

40 El producto crudo se purificó por medio de HPLC en fase inversa, utilizando un sistema Gilson de HPLC semi-preparativa operado por medio de un software Gilson UNIPOINT.

45 La purificación se llevó a cabo en una columna Phenomenex Luna (100 mm de longitud x 21.2 mm i.d.; partículas de 5µm) a temperatura ambiente, con una tasa de flujo constante de 20.0 ml/min. Se llevó a cabo una elución de gradiente del 32% (25 mM de solución acuosa de NH₄HCO₃)/68% (Acetonitrilo-metanol 1:1) al 4% (25 mM solución acuosa de NH₄HCO₃)/96% (Acetonitrilo-metanol 1:1) en 20 minutos. El detector UV se ajustó a 226 nm, lo cual corresponde a la longitud de onda de la máxima absorbencia observada para el compuesto.

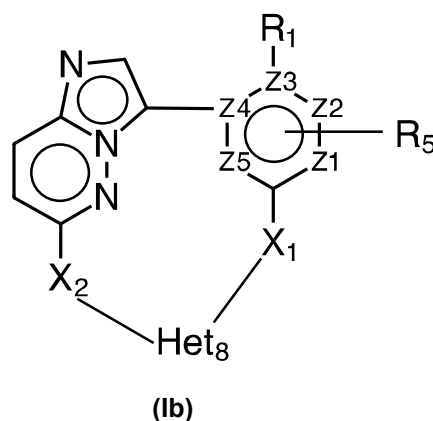
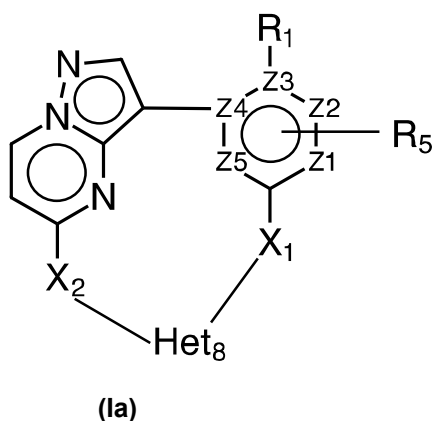
Esquemas generales:

Como se indicó anteriormente en la presente, la presente invención proporciona en general compuestos de acuerdo con la Fórmula I, para su uso en el diagnóstico, la prevención y/o el tratamiento de enfermedades asociadas con cinasa LRRK2:



5

Con referencia a los esquemas generales de reacción adecuados para preparar dichos compuestos, estos compuestos pueden representarse por las Fórmulas Ia o Ib respectivamente, para las cuales pueden encontrarse los esquemas generales de reacción a continuación en la presente.

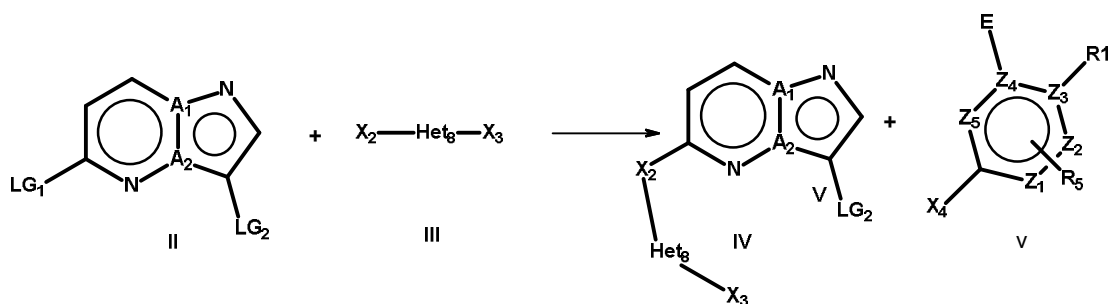


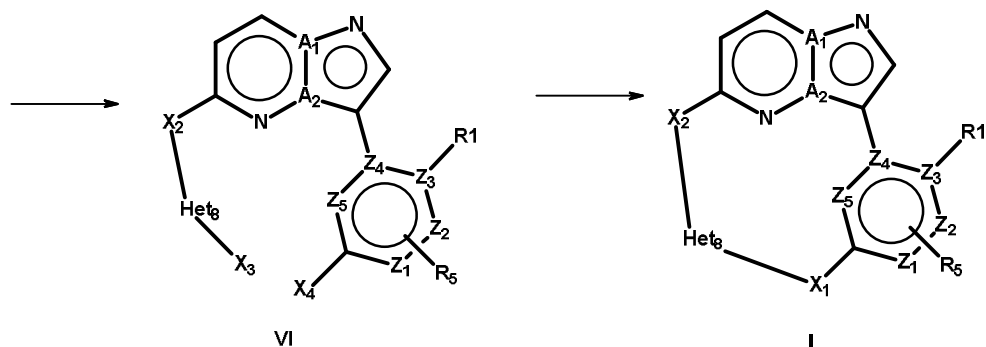
10 **Esquemas generales:**

En general los compuestos de la Fórmula (I) pueden prepararse como se muestra en el esquema 1 siguiente en donde una pirazolo[1,5-a]pirimidina o una imidazo[2,1-f]piridazina de la Fórmula (II) se convierte mediante la reacción con un compuesto de la Fórmula (III) en un compuesto de la Fórmula (IV), que después se hace reaccionar con un (hetero)arilo de la Fórmula (V) para formar un compuesto de la Fórmula (VI). El compuesto de la Fórmula (VI) puede ciclarse para formar un compuesto de la Fórmula (I).

15

Esquema 1





En el esquema anterior:

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

5 X₃ y X₄ junto con el residuo funcional al cual se encuentran unidos representan un grupo funcional no protegido o uno protegido que, a la reacción (después de la desprotección) producen juntos X₁ como se define en la Fórmula I;

E representa un grupo funcional adecuado que puede utilizarse para formar un enlace directo entre el grupo (hetero-)arilo y el andamiaje.

10 En la reacción anterior del compuesto de la Fórmula (II) con el compuesto de la Fórmula (III) los grupos de partida LG₁ y LG₂ son ventajosamente un grupo halo tal como un grupo cloro o uno bromo. La reacción puede afectarse por una sustitución por ejemplo tratando el compuesto de la Fórmula (II) con el compuesto de la Fórmula (III) en un solvente orgánico tal como acetonitrilo con una base apropiada tal como por ejemplo trietilamina a una temperatura elevada por ejemplo bajo reflujo.

Los compuestos de la Fórmula (III) pueden obtenerse a través de varias etapas de reacción selectivas mediante medios estándar obvios para los expertos en la técnica.

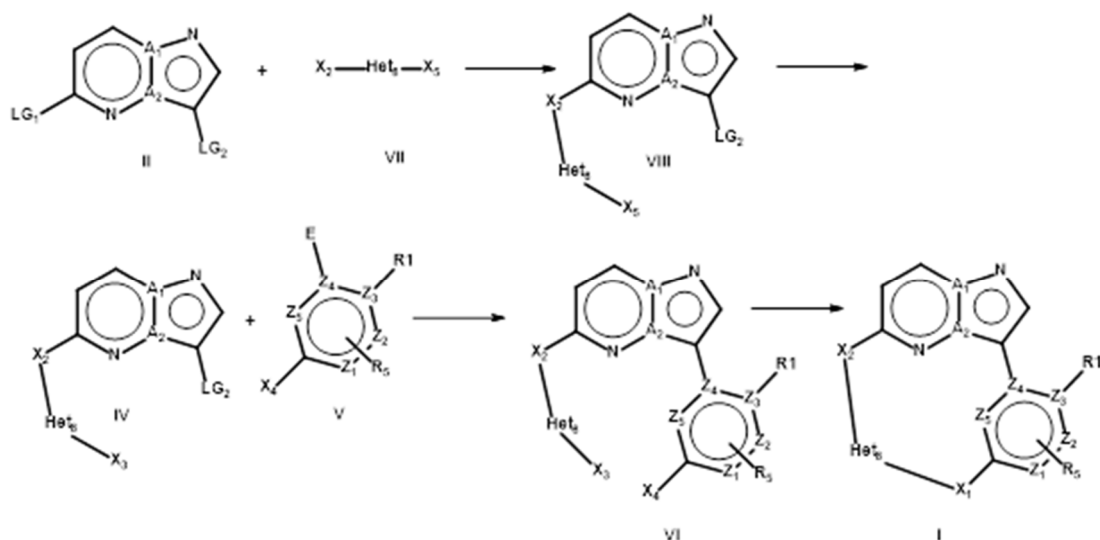
15 La reacción del compuesto (IV) con un compuesto (hetero-)arilo de la Fórmula (V) se efectúa ventajosamente a través del acoplamiento de un derivado de ácido borónico E o éster borónico E del compuesto (hetero-)arilo bajo condiciones Suzuki utilizando por ejemplo tetrakis(trifenilfosfina)paladio(0), 2-diciclohexilfosfino-2',4',6'-trioisopropilbifenilo (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 ciclado del compuesto de la Fórmula (VI) puede efectuarse por ejemplo bajo condiciones Mitsunobu utilizando por ejemplo diisopropil azodicarboxilato y trifenilfosfina en una mezcla de solventes tal como 2-metil-1,4-dioxano y tolueno a una temperatura elevada tal como 90°C.

El compuesto resultante de la Fórmula (I) puede tratarse opcionalmente para introducir sustituyentes tales como un grupo alquilo.

25 En general los compuestos de la Fórmula (I) pueden prepararse como se muestra en el esquema 2 siguiente en donde una pirazolo[1,5-a]pirimidina o una imidazo[2,1-f]piridazina de la Fórmula (II) se convierte mediante la reacción con un compuesto de la Fórmula (VII) en un compuesto de la Fórmula (VIII), que después se transforma en un compuesto de la Fórmula (IV) y se hace reaccionar con un (hetero-)arilo de la Fórmula (V) para formar un compuesto de la Fórmula (VI). El compuesto de la Fórmula (VI) puede ciclarse para formar un compuesto de la Fórmula (I).

30 **Esquema 2**



En el esquema anterior:

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

X₅ se convierte en un grupo funcional X₃;

- 5 X₃ y X₄ junto con el residuo funcional al cual se encuentran unidos representan un grupo funcional no protegido o uno protegido que, a la reacción (después de la desprotección) producen juntos X₁ como se define en la Fórmula I;

E representa un grupo funcional adecuado que puede utilizarse para formar un enlace directo entre el grupo (hetero-)arilo y el andamiaje.

- 10 En la reacción anterior del compuesto de la Fórmula (II) con el compuesto de la Fórmula (VII) los grupos de partida LG₁ y LG₂ son ventajosamente un grupo halo tal como un grupo cloro o uno bromo. La reacción puede afectarse por una sustitución por ejemplo tratando el compuesto de la Fórmula (II) con el compuesto de la Fórmula (VII) en un solvente orgánico tal como acetonitrilo con una base apropiada tal como por ejemplo trietilamina a una temperatura elevada por ejemplo bajo reflujo.

- 15 Los compuestos de la Fórmula (VII) pueden obtenerse a través de varias etapas de reacción selectivas mediante medios estándar obvios para los expertos en la técnica.

Los compuestos de la Fórmula (VII) pueden convertirse en los compuestos de la Fórmula (IV) mediante la reacción con un grupo enlazador protegido o no protegido adecuado.

- 20 La reacción del compuesto (IV) con un compuesto (hetero-)arilo de la Fórmula (V) se efectúa ventajosamente a través del acoplamiento de un derivado de ácido borónico E o éster borónico E del compuesto (hetero-)arilo bajo condiciones 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.

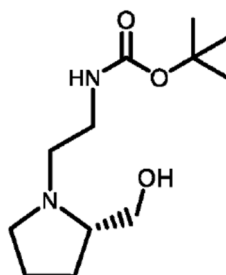
- 25 El ciclado del compuesto de la Fórmula (VI) puede efectuarse por ejemplo bajo condiciones Mitsunobu utilizando por ejemplo diisopropil azodicarboxilato y trifenilfosfina en una mezcla de solventes tal como 2-metil-1,4-dioxano y tolueno a una temperatura elevada tal como 90°C.

El compuesto resultante de la Fórmula (I) puede tratarse opcionalmente para introducir sustituyentes tales como un grupo alquilo.

Ejemplo N1

El Ejemplo N1 se preparó siguiendo el esquema general 1.

- 30 Preparación del intermediario 1

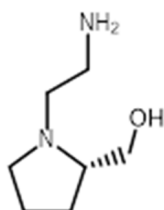


5 Una mezcla de metanosulfonato de 2-(ter-butoxicarbonilamino)etilo (1.20 g, 5.01 mmol), [(2S)-pirrolidin-2-il]metanol (0.99 g, 10.02 mmol), carbonato de sodio (1.593 g, 15.03 mmol) y yoduro de potasio (1.081 g, 6.51 mmol) en N,N-dimetilformamida (32 ml) se agitó a 60°C durante la noche. El solvente se retiró bajo presión reducida, se agregó diclorometano y la mezcla se filtró sobre Celite®. El solvente se retiró bajo presión reducida y el residuo se purificó mediante cromatografía de columna en fase inversa (HPLC método A).

Rendimiento: 513 mg del intermediario 1 (42%)

LCMS método 2: MH+ = 245, RT = 1.165 min

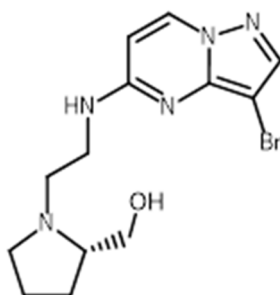
Preparación del intermediario 2



10 El intermediario 1 (513 mg, 2.10 mmol) se disolvió en 4N de ácido clorhídrico en 1,4-dioxano (6.3 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. El solvente se retiró bajo presión reducida, se agregó tolueno dos veces y se retiró dos veces bajo presión reducida. El producto se obtuvo como la sal de HCl y se utilizó sin purificación adicional en la siguiente etapa.

15 LCMS método 1: MH+ = 145, RT = 0.128 min

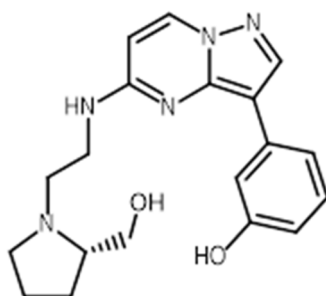
Preparación del intermediario 3



20 A una mezcla del intermediario 2 (300 mg, 2.10 mmol) y trietilamina (1.162 ml, 8.36 mmol) en acetonitrilo (6.27 ml) se agregó 3-bromo-5-cloro-pirazolo[1,5-a]pirimidina (485 mg, 2.09 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 80°C durante la noche. La mezcla de reacción se enfrió y el solvente se retiró bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía de columna instantánea sobre gel de sílice utilizando diclorometano y una solución de 7N de amoníaco en metanol como eluyentes (elución gradiente de 2 % a 10 % de la solución de 7N de amoníaco en metanol). Las fracciones del producto se recolectaron y el solvente se retiró bajo presión reducida.

LCMS método 2: MH+ = 340, RT = 1.548 minutos.

25 Preparación del intermediario 4

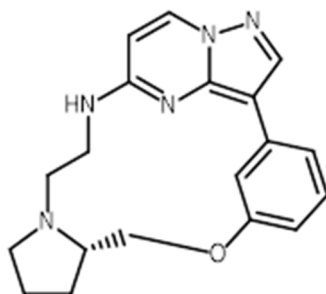


5 El intermediario 3 (1.71 mmol), ácido 3-hidroxifenil)borónico (350 mg, 2.56 mmol), 2-diciclohexilfosfino-2',4',6'-triiisopropilbifenilo (Xphos) (33 mg, 0.07 mmol) y fosfato de potasio tribásico (1.08 g, 3 equivalentes) se disolvieron en una mezcla de 1,4-dioxano y agua (3:1, 10,3 ml) y la mezcla se desgasificó burbujeando gas nitrógeno a través de la mezcla. Se agregó tetrakis(trifenilfosfina)paladio(0) (35 mg, 0.03 mmol) y la mezcla se agitó bajo gas nitrógeno a 80°C durante 5 horas. Se agregó más ácido 3-hidroxifenil)borónico (175 mg, 1.28 mmol), tetrakis(trifenilfosfina)paladio(0) (17 mg, 0.015 mmol), 2-diciclohexilfosfino-2',4',6'-triiisopropilbifenilo (Xphos) (16 mg, 0.035 mmol) y fosfato de potasio tribásico (540 mg, 1.5 equivalentes) y la mezcla se agitó bajo gas nitrógeno a 80°C durante la noche. La mezcla de reacción se enfrió y el solvente se retiró bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía de columna instantánea sobre gel de sílice utilizando diclorometano y una solución de 7N de amoniaco en metanol como eluyentes (elución gradiente de 2 % a 10 % de la solución de 7N de amoniaco en metanol). Las fracciones del producto se recolectaron y el solvente se retiró bajo presión reducida.

Rendimiento: 239 mg del intermediario 4 (40%)

LCMS método 2: MH+ = 354, RT = 1.718 minutos.

15 Preparación del ejemplo N1



20 Una solución del intermediario 4 (239 mg, 0.68 mmol) en 2-metiltetrahidrofurano (20 ml/mmol) se desgasificó burbujeando gas nitrógeno a través de la mezcla. Una solución de diisopropil azodicarboxilato (400 mg, 2.04 mmol) en tolueno (20 ml/mmol) se desgasificó burbujeando gas nitrógeno a través de la mezcla. Ambas soluciones se agregaron por goteo y simultáneamente durante un período de 2.5 horas a 90°C a una solución desgasificada de trifenilfosfina (535 mg, 2.04 mmol) en tolueno (75 ml/mmol). La mezcla se agitó a 90°C durante 1 hora. La mezcla de reacción se enfrió y el solvente se retiró bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía de columna instantánea sobre gel de sílice utilizando diclorometano y una solución de 7N de amoniaco en metanol como eluyentes (elución gradiente de 2 % a 10 % de la solución de 7N de amoniaco en metanol). Las fracciones del producto se recolectaron y el solvente se retiró bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía de columna en fase inversa (HPLC método A).

Rendimiento: 56 mg del ejemplo N1 (12%)

LCMS método 2: MH+ = 336, RT = 2.132 minutos.

30 El Ejemplo N1 (40 mg, 0.12 mmol) se disolvió en una mezcla de diclorometano y metanol (4:1, 0.5 ml) y se agregaron 4N de ácido clorhídrico en 1,4-dioxano (10 µl). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. El solvente se retiró bajo presión reducida, se trituró con diisopropil éter y se secó bajo presión reducida. El producto se obtuvo como la sal de HCl.

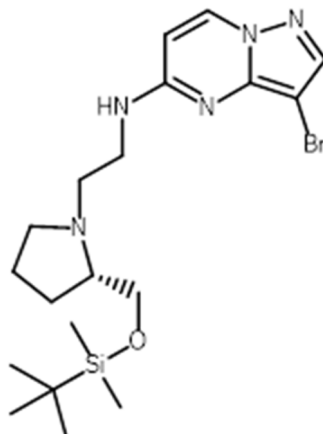
Rendimiento: 6 mg del ejemplo N1 (15%)

LCMS método 2: MH+ = 336, RT = 2.127 minutos.

35 **Ejemplo N2**

El Ejemplo N2 se preparó siguiendo el esquema general 1.

Preparación del intermediario 5

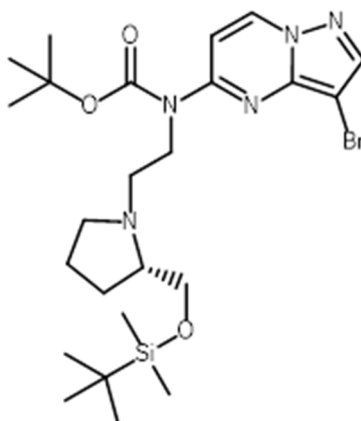


5 Se agregó ter-butil-clorodimetilsilano (0.90 g, 6.0 mmol) en porciones a una mezcla del intermediario 3 (1.70 g, 5.0 mmol) y trietilamina (1.21 g, 12.0 mmol) en diclorometano (15 ml). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 24 horas. Se agregó agua y la capa acuosa se extrajo con diclorometano. El solvente se retiró bajo presión reducida y el producto se utilizó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

Rendimiento: 2,24 g del intermediario 5 (99%)

LCMS método 2: MH+ = 354, RT = 2.625 minutos.

Preparación del intermediario 6

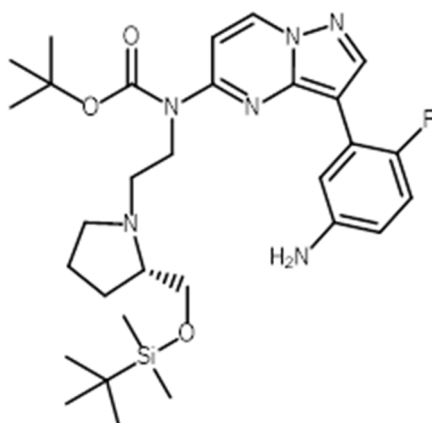


10 Se agregó ter-butoxicarbonil anhídrido (1.18 g, 5.42 mmol) a una mezcla del intermediario 5 (2.24 g, 4.93 mmol), 4-(dimetilamino)piridina (31 mg, 0.25 mmol) en tetrahidrofurano (15 ml). La solución se agitó bajo reflujo durante 2 horas. El solvente se retiró bajo presión reducida. Se agregó agua y la capa acuosa se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se secó, se filtró y el solvente se retiró bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía de columna instantánea sobre gel de sílice utilizando heptano y acetato de etilo como eluyentes (elución gradiente de 0 % a 100 % de acetato de etilo). Las fracciones del producto se recolectaron y el solvente se retiró bajo presión reducida.

15 Rendimiento: 1.7 g del intermediario 6 (62%)

LCMS método 2: MH+ = 554, RT = 3.094 minutos.

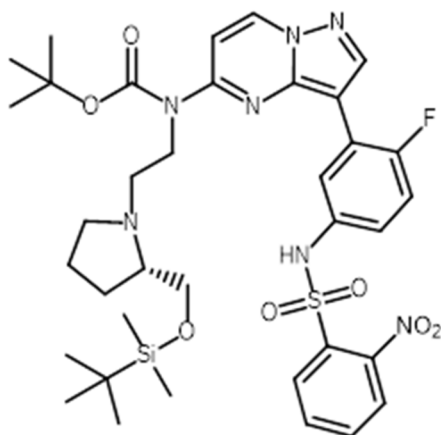
20 Preparación del intermediario 7



Una mezcla de 1,4-dioxano y agua (3:1, 8,1 ml) se desgasificó burbujeando gas nitrógeno a través de la mezcla. El intermediario 6 (1.50 g, 2.70 mmol), ácido (5-amino-2-fluoro-fenil)borónico (500 mg, 3.24 mmol), tetrakis(trifenilfosfina)paladio(0) (533 mg, 0.46 mmol), 2-diciclohexilfosfino-2',4',6'-triisopropilbifenilo (Xphos) (872 mg, 1.83 mmol) y fosfato de potasio tribásico (1.7 g, 3 equivalentes) se agregaron y la mezcla se agitó bajo gas nitrógeno a 85°C durante la noche. Se agregó más ácido (5-amino-2-fluoro-fenil)borónico (1.2 equivalentes), tetrakis(trifenilfosfina)paladio(0) (0.02 equivalentes), 2-diciclohexilfosfino-2',4',6'-triisopropilbifenilo (Xphos) (0.08 equivalentes) y la mezcla se agitó bajo gas nitrógeno a 85°C durante la noche. La mezcla de reacción se enfrió y se diluyó con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua, se secó, se filtró y el solvente se retiró bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía de columna instantánea sobre gel de sílice utilizando heptano y acetato de etilo como eluyentes (elución gradiente de 0% a 60% de acetato de etilo). Las fracciones del producto se recolectaron y el solvente se retiró bajo presión reducida.

Rendimiento: 1.30 g del intermediario 7 (82%)

Preparación del intermediario 8

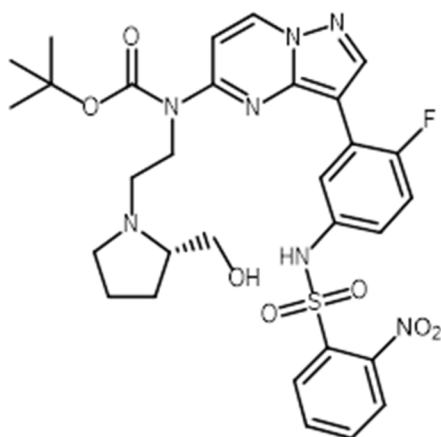


Se agregó cloruro de 2-nitrobenzenosulfonilo (0.59 g, 2.66 mmol) a una solución del intermediario 7 (1.30 g, 2.22 mmol), piridina (236 µl, 2.66 mmol) y 4-(dimetilamino)piridina (13 mg, 0.11 mmol) en diclorometano (6.66 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Se agregó diclorometano y la capa orgánica se lavó con una solución acuosa de 1N de ácido clorhídrico. La capa orgánica se secó, se filtró y el solvente se retiró bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía de columna instantánea sobre gel de sílice utilizando heptano y acetato de etilo como eluyentes (elución gradiente de 0% a 100% de acetato de etilo). Las fracciones del producto se recolectaron y el solvente se retiró bajo presión reducida.

Rendimiento: 1.033 g del intermediario 8 (60%)

LCMS método 1: MH+ = 770, RT = 1.176 minutos.

Preparación del intermediario 9

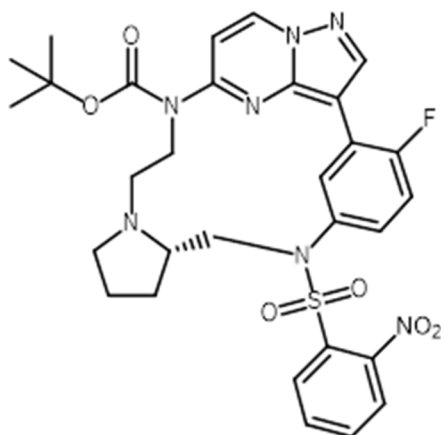


5 El intermediario 8 (800 mg, 1.04 mmol) se disolvió en ácido acético/agua/tetrahidrofurano (3:1:1, 3.12 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida y se agregó tolueno 3 veces y se concentró 3 veces bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía de columna instantánea sobre gel de sílice utilizando heptano y acetato de etilo como eluyentes. Las fracciones del producto se recolectaron y el solvente se retiró bajo presión reducida.

Rendimiento: 580 mg del intermediario 9 (85%)

LCMS método 1: MH+ = 656, RT = 0.830 minutos.

Preparación del intermediario 10



10 Una solución del intermediario 9 (580 mg, 0.88 mmol) en 2-metiltetrahidrofurano (20 ml/mmol) se desgasificó burbujeando gas nitrógeno a través de la mezcla. Una solución de diisopropil azodicarboxilato (180 mg, 0.88 mmol) en tolueno (20 ml/mmol) se desgasificó burbujeando gas nitrógeno a través de la mezcla. Ambas soluciones se agregaron simultáneamente y por goteo durante un período de 3 horas a 90°C a una solución desgasificada de trifetilfosfina (231 mg, 0.88 mmol) en tolueno (75 ml/mmol). La mezcla se agitó a 90°C durante 1 hora. La mezcla de reacción se enfrió y el solvente se retiró bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía de columna instantánea sobre gel de sílice utilizando heptano y acetato de etilo como eluyentes. Las fracciones del producto se recolectaron y el solvente se retiró bajo presión reducida.

Rendimiento: 470 mg del intermediario 10 (84%)

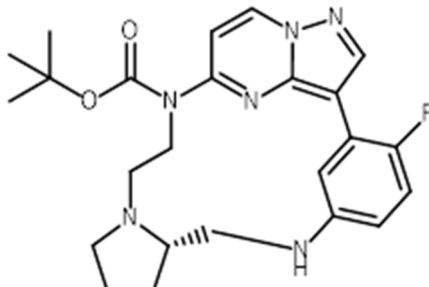
20 LCMS método 1: MH+ = 638, RT = 0.957 minutos.

25 Una solución del intermediario 9 (580 mg, 0.88 mmol) en 2-metiltetrahidrofurano (20 ml/mmol) se desgasificó burbujeando gas nitrógeno a través de la mezcla. Una solución de diisopropil azodicarboxilato (180 mg, 0.88 mmol) en tolueno (20 ml/mmol) se desgasificó burbujeando gas nitrógeno a través de la mezcla. Ambas soluciones se agregaron simultáneamente y por goteo durante un período de 3 horas a 90°C a una solución desgasificada de trifetilfosfina (231 mg, 0.88 mmol) en tolueno (75 ml/mmol). La mezcla se agitó a 90°C durante 1 hora. La mezcla de reacción se enfrió y el solvente se retiró bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía de columna instantánea sobre gel de sílice utilizando heptano y acetato de etilo como eluyentes. Las fracciones del producto se recolectaron y el solvente se retiró bajo presión reducida.

Rendimiento: 470 mg del intermediario 10 (84%)

LCMS método 1: MH+ = 638, RT = 0.957 minutos.

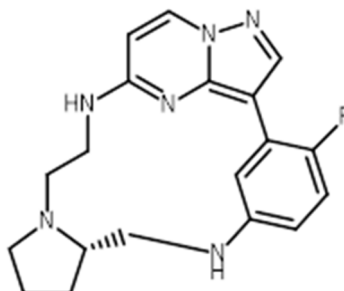
Preparación del intermediario 11



- 5 A una solución del intermediario 10 (400 mg, 0.63 mmol) en N,N-dimetilformamida (2.0 ml) se agregaron carbonato de cesio (411 mg, 1.26 mmol) y tiofenol (80 μ l, 0.76 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 17 horas. Se agregó más carbonato de cesio (0.5 equivalentes) y tiofenol (0.1 equivalentes) y la reacción se agitó a temperatura ambiente. Se agregó una solución acuosa de 1N de hidróxido de sodio y la capa acuosa se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se secó, se filtró y el solvente se retiró bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía de columna instantánea sobre gel de sílice utilizando heptano y acetato de etilo como eluyentes (elución gradiente de 0% a 100% de acetato de etilo). Las fracciones del producto se recolectaron y el solvente se retiró bajo presión reducida.
- 10

LCMS método 1: MH+ = 453, RT = 0.771 minutos.

Preparación del ejemplo N2



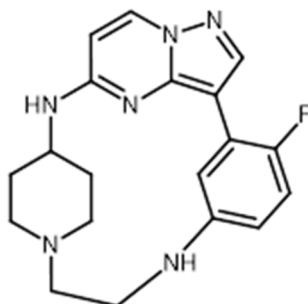
- 15 El intermediario 11 (358 mg, 0.79 mmol) se disolvió en 4N de ácido clorhídrico en 1,4-dioxano (3.16 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. El solvente se retiró bajo presión reducida. Se agregó dietiléter, el compuesto se filtró y se secó bajo presión reducida. El compuesto se obtuvo como la sal de ácido clorhídrico.

Rendimiento: 100 mg del ejemplo N2 (36%)

- 20 LCMS método 2: MH+ = 353, RT = 1.952 minutos.

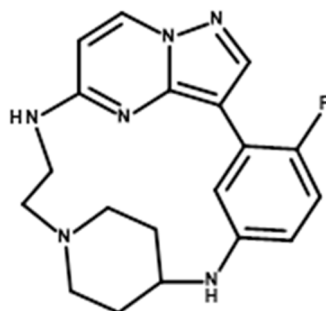
Ejemplo N3

El Ejemplo N3 puede prepararse siguiendo el esquema general 1 y de acuerdo con los procedimientos ilustrados para la preparación del ejemplo N2. El producto se obtuvo como la sal de HCl.



- 25 **Ejemplo N4**

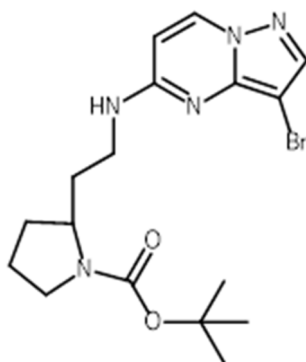
El Ejemplo N4 puede prepararse siguiendo el esquema general 1 y de acuerdo con los procedimientos ilustrados para la preparación del ejemplo N2. El producto se obtuvo como la sal de HCl.



Ejemplo N5

5 El Ejemplo N5 puede prepararse siguiendo el esquema general 2.

Preparación del intermediario 12

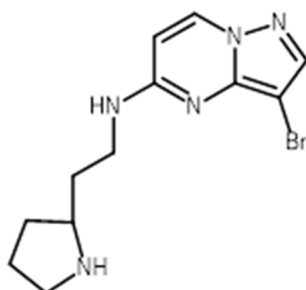


10 Una mezcla de 3-bromo-5-cloro-pirazolo[1,5-a]pirimidina (1.0 g, 4.30 mmol), ter-butil 2-(2-aminoetil)pirrolidina-1-carboxilato (1.01 g, 4.73 mmol) y trietilamina (0.878 ml, 5.16 mmol) en acetonitrilo (12.9 ml) se agitó bajo reflujo durante 16 horas. La mezcla de reacción se enfrió y se agregó acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua, se secó, se filtró y el solvente se retiró bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía de columna instantánea sobre gel de sílice utilizando heptano y acetato de etilo como eluyentes (elución gradiente de 0 % a 100 % de acetato de etilo). Las fracciones del producto se recolectaron y el solvente se retiró bajo presión reducida.

Rendimiento: 1.654 g del intermediario 12 (94%)

15 LCMS método 1: MH+ = 410, RT = 1.000 minutos.

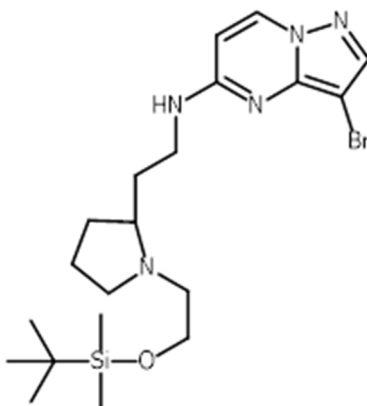
Preparación del intermediario 13



20 El intermediario 12 (1.654 g, 4.03 mmol) se disolvió en 4N de ácido clorhídrico en metanol (12.09 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. El solvente se retiró bajo presión reducida. Se agregó tolueno dos veces y se retiró dos veces bajo presión reducida. El compuesto se obtuvo como la sal de ácido clorhídrico y se utilizó sin purificación adicional en la siguiente etapa.

LCMS método 1: MH+ = 347, RT = 0.287 minutos.

Preparación del intermediario 14

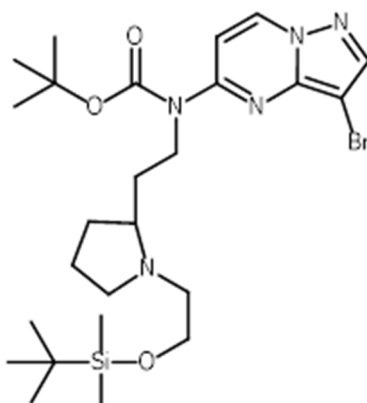


5 Se agregó 2-bromoetoxi-ter-butil-dimetilsilano (880 μ l, 4.03 mmol) y carbonato de cesio (3.939 g, 12.09 mmol) a una solución del intermediario 13 (4.03 mmol) en N,N-dimetilformamida (12,09 ml). La mezcla de reacción se agitó a 60°C durante 6 horas. Se agregó agua y la capa acuosa se extrajo con acetato de etilo y una mezcla de diclorometano/metanol (9:1). La capa orgánica se secó, se filtró y el solvente se retiró bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía de columna instantánea sobre gel de sílice utilizando diclorometano y metanol como eluyentes (elución gradiente de 0% a 10 % de metanol). Las fracciones del producto se recolectaron y el solvente se retiró bajo presión reducida.

Rendimiento: 1.227 g del intermediario 14 (65%)

10 LCMS método 1: MH+ = 469, RT = 0.779 minutos.

Preparación del intermediario 15



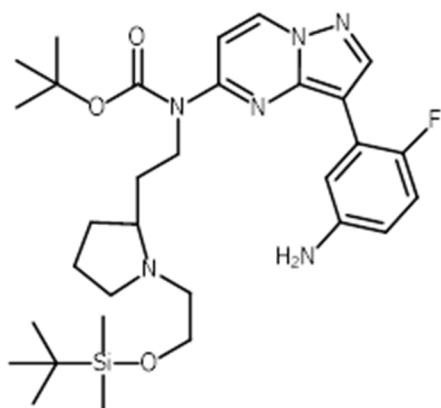
15 Se agregó ter-butoxicarbonil anhídrido (0.90 ml, 3.93 mmol) a una mezcla del intermediario 14 (1.227 g, 2.62 mmol), 4-(dimetilamino)piridina (16 mg, 0.13 mmol) en tetrahidrofurano (7.86 ml). La solución se agitó bajo reflujo durante 16 horas. Se agregaron ter-butoxicarbonil anhídrido (0.90 ml, 3.93 mmol), 4-(dimetilamino)piridina (16 mg, 0.13 mmol) y trietilamina (0.502 ml) y la mezcla se agitó a 70°C durante 20 horas. La mezcla de reacción se enfrió, se agregó acetato de etilo y la capa orgánica se extrajo con agua. La capa orgánica se secó, se filtró y el solvente se retiró bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía de columna instantánea sobre gel de sílice utilizando diclorometano y metanol como eluyentes (elución gradiente de 0 % a 7 % de metanol). Las fracciones del producto se recolectaron y el solvente se retiró bajo presión reducida.

20

Rendimiento: 1.387 g del intermediario 15 (93%)

LCMS método 1: MH+ = 569, RT = 1.095 minutos.

Preparación del intermediario 16

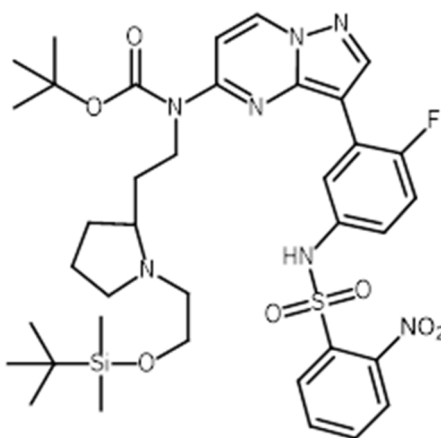


Una mezcla de 1,4-dioxano y agua (3:1, 7.32 ml) se desgasificó burbujeando gas nitrógeno a través de la mezcla. El intermediario 15 (1.387 g, 2.44 mmol), ácido (5-amino-2-fluoro-fenil)borónico (690 mg, 2.93 mmol), tetrakis(trifenilfosfina)paladio(0) (58 mg, 0.05 mmol), 2-diciclohexilfosfino-2',4',6'-triisopropilbifenilo (Xphos) (48 mg, 0.10 mmol) y fosfato de potasio tribásico (1.553 g, 3 equivalentes) se agregaron y la mezcla se agitó bajo gas nitrógeno a 85°C durante 16 horas. La mezcla de reacción se enfrió y se diluyó con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua, se secó, se filtró y el solvente se retiró bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía de columna instantánea sobre gel de sílice utilizando diclorometano y metanol como eluyentes (elución gradiente de 0% a 10% de metanol). Las fracciones del producto se recolectaron y el solvente se retiró bajo presión reducida.

5 Rendimiento: 0.99 g del intermediario 16 (68%)

LCMS método 1: MH+ = 599, RT = 1.053 minutos.

Preparación del intermediario 17

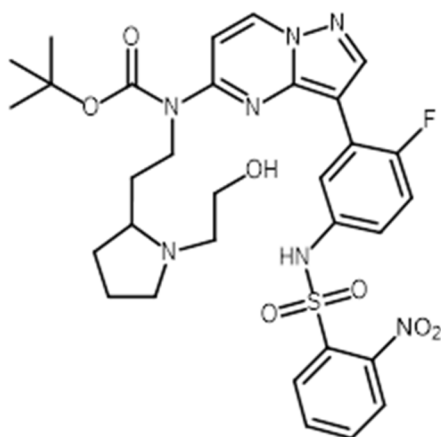


15 Se agregó cloruro de 2-nitrobenzenosulfonilo (0.44 g, 2.00 mmol) a una solución del intermediario 17 (0.99 g, 1.67 mmol), piridina (148 µl, 1.67 mmol) y 4-(dimetilamino)piridina (10 mg, 0.08 mmol) en diclorometano (5.0 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas. Se agregó más cloruro de 2-nitrobenzenosulfonilo (0.088 g, 0.4 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Se agregó diclorometano y la capa orgánica se lavó con una solución acuosa de 1N de ácido clorhídrico. La capa orgánica se secó, se filtró y el solvente se retiró bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía de columna instantánea sobre gel de sílice utilizando diclorometano y metanol como eluyentes (elución gradiente de 0% a 7% de metanol). Las fracciones del producto se recolectaron y el solvente se retiró bajo presión reducida.

20 Rendimiento: 0.975 g del intermediario 17 (74%)

LCMS método 1: MH+ = 784, RT = 1.168 minutos.

Preparación del intermediario 18

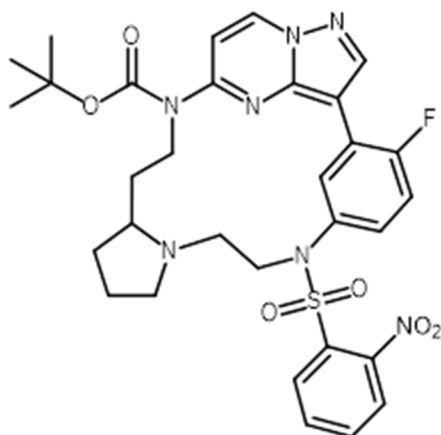


5 Se agregó fluoruro de tetrabutilamonio (1.89 g, 1.89 mmol) a una solución del intermediario 17 (925 mg, 1.18 mmol) en tetrahidrofurano (3.54 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 24 horas. La mezcla se diluyó con acetato de etilo y se lavó con agua y a una solución saturada acuosa de bicarbonato de sodio. La capa orgánica se secó, se filtró y el solvente se retiró bajo presión reducida. Se agregó acetonitrilo, el sólido se filtró y se secó bajo presión reducida.

Rendimiento: 680 mg del intermediario 18 (86%)

LCMS método 1: MH+ = 670, RT = 0.804 minutos.

Preparación del intermediario 19

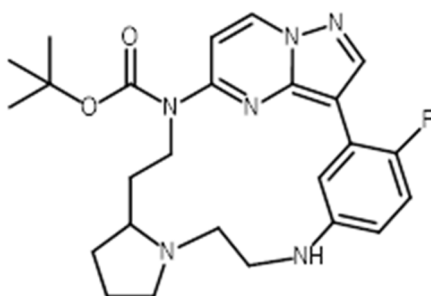


10 Una solución del intermediario 18 (580 mg, 0.87 mmol) en 2-metiltetrahidrofurano (20 ml/mmol) y en N,N-dimetilformamida seca (2 ml) y una solución de diisopropil azodicarboxilato (520 mg, 2.61 mmol) en tolueno (20 ml/mmol) se agregaron simultáneamente y por goteo durante un período de 2 horas a 90°C a una solución de trifenilfosfina (685 mg, 2.61 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 retiró bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía de columna instantánea sobre gel de sílice utilizando diclorometano y metanol como eluyentes (elución gradiente de 0% a 3% de metanol). Las fracciones del producto se recolectaron y el solvente se retiró bajo presión reducida.

15 Rendimiento: 547 mg del intermediario 19 (96%)

LCMS método 1: MH+ = 652, RT = 0.929 minutos.

20 Preparación del intermediario 20

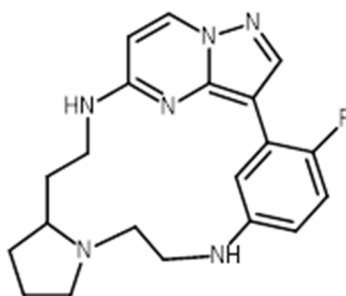


5 A una solución del intermediario 19 (546 mg, 0.84 mmol) en N,N-dimetilformamida (2.52 ml) se agregaron carbonato de cesio (547 mg, 1.68 mmol) y tiofenol (100 μ l, 1.01 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. Se agregó acetato de etilo y la capa orgánica se lavó con una solución acuosa de 1N de hidróxido de sodio. La capa orgánica se secó, se filtró y el solvente se retiró bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía de columna instantánea sobre gel de sílice utilizando diclorometano y metanol como eluyentes (elución gradiente de 0% a 10% de metanol). Las fracciones del producto se recolectaron y el solvente se retiró bajo presión reducida.

Rendimiento: 206 mg del intermediario 20 (53%)

10 LCMS método 1: MH+ = 467, RT = 2.367 minutos.

Preparación del ejemplo N5

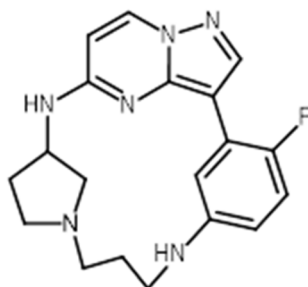


15 El intermediario 20 (206 mg, 0.44 mmol) se disolvió en 4N de ácido clorhídrico en metanol (1.32 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche y a 45°C durante 6 horas. Se agregó dietiléter, el compuesto se filtró y se secó bajo presión reducida a 60°C durante 16 horas. El producto se obtuvo como la sal de HCl.

LCMS método 2: MH+ = 367, RT = 1.880 minutos.

Ejemplo N6

El Ejemplo N6 puede prepararse siguiendo el esquema general 1 y de acuerdo con los procedimientos ilustrados para la preparación del Ejemplo N2. El producto se obtuvo como la sal de HCl.

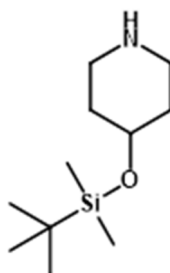


20

Ejemplo N7

El Ejemplo N7 puede prepararse siguiendo el esquema general 1.

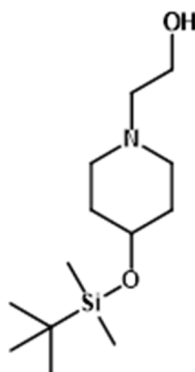
Preparación del intermediario 21



5 Se agregó ter-butil-clorodimetilsilano (4.47 g, 29.66 mmol) a una mezcla de piperidin-4-ol (2.00 g, 19.77 mmol) e imidazol (2.692 g, 39.54 mmol) en diclorometano (59.31 ml). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 72 horas. El solvente se retiró bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía de columna instantánea sobre gel de sílice utilizando diclorometano y metanol como eluyentes (elución gradiente de 0% a 10% de metanol). Las fracciones del producto se recolectaron y el solvente se retiró bajo presión reducida.

LCMS método 1: MH+ = 216, RT = 0.516 minutos.

Preparación del intermediario 22

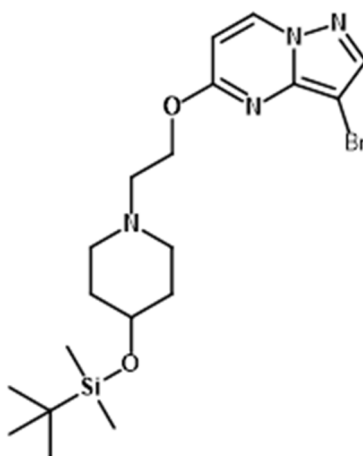


10 Una mezcla del intermediario 21 (19.77 mmol), 2-bromoetanol (2.81 ml, 39.54 mmol) y carbonato de potasio (21.86 g, 158.16 mmol) en acetonitrilo (59.31 ml) se sometió a reflujo durante 20 horas. Se agregó agua y la capa acuosa se extrajo con acetato de etilo y una mezcla de diclorometano y metanol (9:1). La capa orgánica se secó, se filtró y el solvente se retiró bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía de columna instantánea sobre gel de sílice utilizando diclorometano y metanol como eluyentes (elución gradiente de 0% a 10% de metanol). Las fracciones del producto se recolectaron y el solvente se retiró bajo presión reducida.

Rendimiento: 3.06 g del intermediario 22 (60%)

LCMS método 1: MH+ = 260, RT = 0.601 minutos.

Preparación del intermediario 23



20 Se agregó hidruro de sodio (60% en aceite mineral, 155 mg, 6.45 mmol) a 0°C a una solución de 3-bromo-5-cloro-pirazolo[1,5-a]pirimidina (1.50 g, 6.45 mmol) y el intermediario 22 (2.01 g, 7.74 mmol) en N,N-dimetilformamida seca

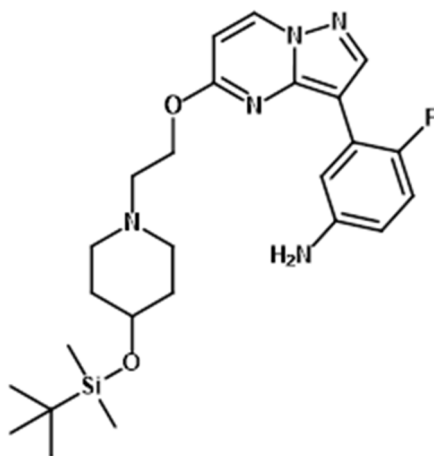
(19.35 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora.

Se agregó una solución saturada acuosa de cloruro de amonio y la capa acuosa se extrajo con acetato de etilo y una mezcla de diclorometano y metanol (9:1). El solvente se retiró bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía de columna instantánea sobre gel de sílice utilizando heptano y acetato de etilo como eluyentes (elución gradiente de 0 % a 7 % de acetato de etilo). Las fracciones del producto se recolectaron y el solvente se retiró bajo presión reducida.

Rendimiento: 1.688 g del intermediario 23 (57%)

LCMS método 1: MH+ = 456, RT = 0.880 minutos.

Preparación del intermediario 24

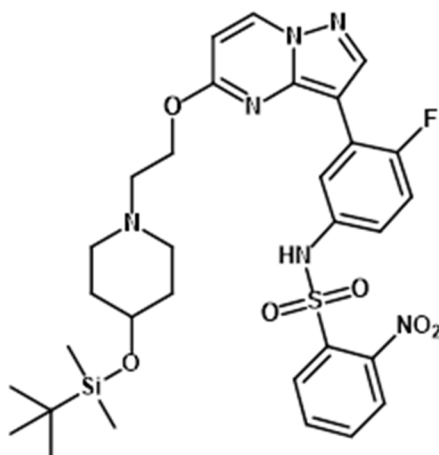


Una mezcla de 1,4-dioxano y agua (3:1, 21.0 ml) se desgasificó burbujeando gas nitrógeno a través de la mezcla. El intermediario 23 (1.588 g, 3.49 mmol), ácido (5-amino-2-fluoro-fenil)borónico (0.99 g, 4.19 mmol), tetrakis(trifenilfosfina)paladio(0) (81 mg, 0.07 mmol), 2-diciclohexilfosfino-2',4',6'-triisopropilbifenilo (Xphos) (67 mg, 0.14 mmol) y fosfato de potasio tribásico (2.222 g, 3 equivalentes) se agregaron y la mezcla se agitó bajo gas nitrógeno a 85°C durante 16 horas. La mezcla de reacción se enfrió y se diluyó con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua, se secó, se filtró y el solvente se retiró bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía de columna instantánea sobre gel de sílice utilizando diclorometano y metanol como eluyentes (elución gradiente de 0% a 5% de metanol). Las fracciones del producto se recolectaron y el solvente se retiró bajo presión reducida.

Rendimiento: 1.40 g del intermediario 24 (83%)

LCMS método 1: MH+ = 486, RT = 0.853 minutos.

Preparación del intermediario 25



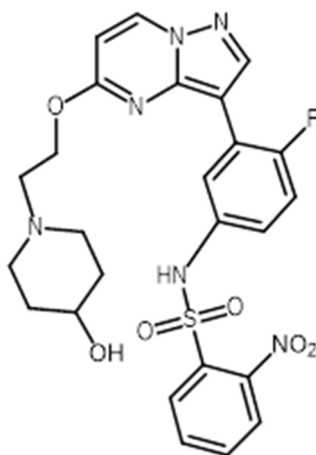
Se agregó cloruro de 2-nitrobenzenosulfonilo (0.77 g, 3.46 mmol) en porciones a una solución del intermediario 24 (1.40 g, 2.88 mmol), piridina (256 µl, 2.88 mmol) y 4-(dimetilamino)piridina (17 mg, 0.14 mmol) en diclorometano (8.64 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. Se agregó diclorometano y la capa orgánica se lavó con una solución acuosa de 1N de ácido clorhídrico. La capa orgánica se secó, se filtró y el solvente

se retiró bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía de columna instantánea sobre gel de sílice utilizando diclorometano y metanol como eluyentes (elución gradiente de 0% a 8% de metanol). Las fracciones del producto se recolectaron y el solvente se retiró bajo presión reducida.

Rendimiento: 1.486 g del intermediario 25 (77%)

5 LCMS método 1: MH+ = 671, RT = 0.936 minutos.

Preparación del intermediario 26

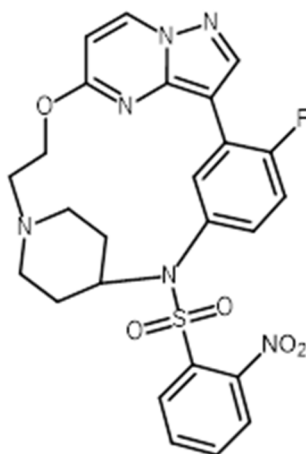


10 Se agregó fluoruro de tetrabutilamonio (4.44 g, 4.44 mmol) a una solución del intermediario 25 (1.486 g, 2.22 mmol) en tetrahidrofurano (6.66 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 20 horas. Se agregó más fluoruro de tetrabutilamonio (1 equivalente) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 24 horas y a 60°C durante 4 horas. La mezcla se diluyó con acetato de etilo y se lavó con agua y una solución saturada acuosa de bicarbonato de sodio. La capa orgánica se secó, se filtró y el solvente se retiró bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía de columna instantánea sobre gel de sílice utilizando heptano y acetato de etilo como eluyentes (elución gradiente de 0% a 100% de acetato de etilo). Las fracciones del producto se recolectaron y el solvente se retiró bajo presión reducida.

15 Rendimiento: 800 mg del intermediario 26 (65%)

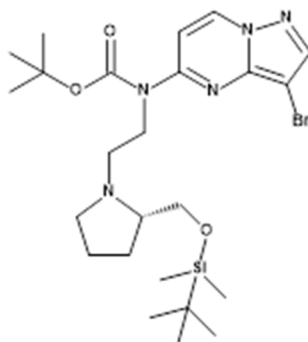
LCMS método 1: MH+ = 557, RT = 0.559 minutos.

Preparación del intermediario 27



20 Una solución del intermediario 26 (650 mg, 1.17 mmol) en 2-metiltetrahidrofurano (20 ml/mmol) y una solución de diisopropil azodicarboxilato (1.16 g, 5.85 mmol) en tolueno (20 ml/mmol) se agregaron simultáneamente y por goteo durante un período de 3 horas a 90°C a una solución de trifetilfosfina (1.534 g, 5.85 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 retiró bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía de columna instantánea sobre gel de sílice utilizando diclorometano y metanol como eluyentes (elución gradiente de 0% a 7% de metanol). Las fracciones del producto se recolectaron y el solvente se retiró bajo presión reducida.

25

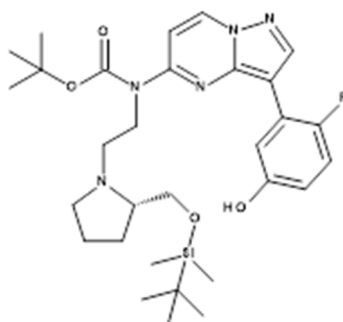


5 Se agregó ter-butoxicarbonil anhídrido (1.81 g, 8.29 mmol) a una mezcla del intermediario 28 (3.14 g, 6.91 mmol), trimetilamina (1.248 ml, 8.98 mmol) y 4-(dimetilamino)piridina (43 mg, 0.35 mmol) en tetrahidrofurano (20.73 ml). La solución se agitó a 80°C durante 2.5 horas. Se agregó más ter-butoxicarbonil anhídrido (362 mg, 1.658 mmol), 4-(dimetilamino)piridina (9 mg, 0.07 mmol) y trietilamina (0.250 ml, 1.796 mmol) y la mezcla se agitó a 80°C durante 2 horas. La mezcla de reacción se enfrió y el solvente se retiró bajo presión reducida. Se agregó diclorometano y la capa orgánica se extrajo con agua y salmuera. La capa orgánica se secó, se filtró y el solvente se retiró bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía de columna instantánea sobre gel de sílice utilizando 10 se recolectaron y el solvente se retiró bajo presión reducida.

Rendimiento: 3.47 g del intermediario 29 (91%)

LCMS método 1: MH+ = 556, RT = 0.855 minutos.

Preparación del intermediario 30



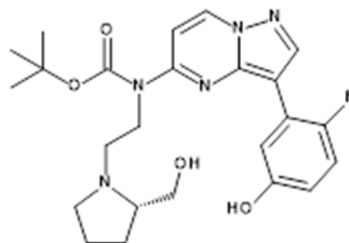
15 El intermediario 29 (1.40 g, 2.52 mmol), 4-fluoro-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenol (720 mg, 3.02 mmol), 2-diciclohexilfosfino-2',4',6'-triisopropilbifenilo (Xphos) (119 mg, 0.25 mmol) y fosfato de potasio tribásico (1.60 g, 3 equivalentes) se disolvieron en una mezcla de 1,4-dioxano y agua (3:1, 7.56 ml) y la mezcla se desgasificó burbujeando gas nitrógeno a través de la mezcla. Se agregó tetrakis(trifenilfosfina)paladio(0) (116 mg, 0.10 mmol) y la mezcla se agitó bajo gas nitrógeno a 80°C durante la noche. Se agregó más 4-fluoro-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenol (216 mg, 0.906 mmol), 2-diciclohexilfosfino-2',4',6'-triisopropilbifenilo (Xphos) (36 mg, 0.075 mmol) fosfato de potasio tribásico (480 mg, 0.9 equivalentes) y tetrakis(trifenilfosfina)paladio(0) (35 mg, 0.03 mmol) y la mezcla se agitó bajo gas nitrógeno a 80°C durante 6 horas. La mezcla de reacción se enfrió y el solvente se retiró bajo presión reducida. Se agregó acetato de etilo y agua y la capa acuosa se extrajo dos veces con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se secaron, se filtraron y el solvente se retiró bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía de columna instantánea sobre gel de sílice utilizando heptano y acetato de etilo como 25 eluyentes (elución gradiente de 0 % a 50 % de acetato de etilo). Las fracciones del producto se recolectaron y el solvente se retiró bajo presión reducida.

Rendimiento: 1.23 g del intermediario 30 (83%)

LCMS método 1: MH+ = 586, RT = 0.983 minutos.

30 Preparación del intermediario 31

ES 2 717 510 T3

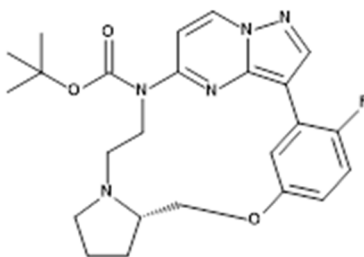


5 Se agregó fluoruro de tetrabutilamonio (solución de 1M en tetrahidrofurano, 0.66 g, 2.52 mmol) a una solución del intermediario 31 (1.23 g, 2.10 mmol) en tetrahidrofurano (6.30 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Se agregó más fluoruro de tetrabutilamonio (solución de 1M en tetrahidrofurano, 66 mg, 0.252 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. El solvente se retiró bajo presión reducida y se agregó diclorometano. La capa orgánica se lavó con agua y una solución saturada acuosa de bicarbonato de sodio. La capa orgánica se secó, se filtró y el solvente se retiró bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía de columna instantánea sobre gel de sílice utilizando diclorometano y metanol como eluyentes (elución gradiente de 0% a 10% de metanol). Las fracciones del producto se recolectaron y el solvente se retiró bajo presión reducida.

Rendimiento: 710 mg del intermediario 31 (72%)

LCMS método 1: MH+ = 472, RT = 0.640 minutos.

Preparación del intermediario 32

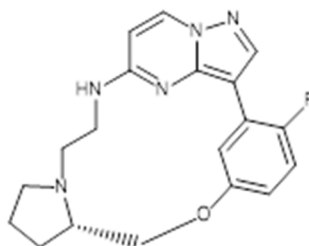


15 Una solución del intermediario 31 (680 mg, 1.44 mmol) en 2-metiltetrahidrofurano (20 ml/mmol) se desgasificó burbujeando gas nitrógeno a través de la mezcla. Una solución de diisopropil azodicarboxilato (860 mg, 4.32 mmol) en tolueno (20 ml/mmol) se desgasificó burbujeando gas nitrógeno a través de la mezcla. Ambas soluciones se agregaron simultáneamente y por goteo durante un periodo de 45 minutos a 90°C a una solución desgasificada de trifetilfosfina (1.133 g, 4.32 mmol) en tolueno (75 ml/mmol). La mezcla se agitó a 90°C durante 1 hora. La mezcla de reacción se enfrió y el solvente se retiró bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía de columna instantánea sobre gel de sílice utilizando diclorometano y metanol como eluyentes (elución gradiente de 0% a 5% de metanol). Las fracciones del producto se recolectaron y el solvente se retiró bajo presión reducida.

Rendimiento: 346 mg del intermediario 32 (53%)

LCMS método 1: MH+ = 454, RT = 2.660 minutos.

25 Preparación del Ejemplo N8



30 Una mezcla del intermediario 31 (346 mg, 0.76 mmol) y 4N de ácido clorhídrico en 1,4-dioxano (2.28 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas, a 50°C durante 2 horas y durante la noche a temperatura ambiente. Se agregaron dietil éter y metanol (1 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. El sólido se filtró, se lavó con dietil éter y una pequeña cantidad de metanol y se secó bajo vacío a 60°C. El producto se obtuvo como la sal de HCl.

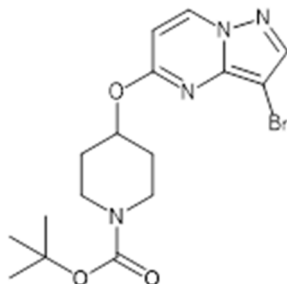
Rendimiento: 225 mg del Ejemplo N8 (84%)

LCMS método 2: MH+ = 354, RT = 2.098 minutos.

Ejemplo N9

El Ejemplo N9 puede prepararse siguiendo el esquema general 2.

5 Preparación del intermediario 33

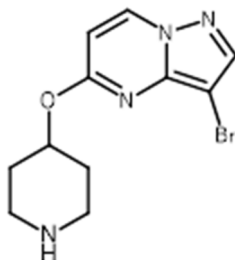


- 10 Una mezcla de 3-bromo-5-cloro-pirazolo[1,5-a]pirimidina (2.00 g, 8.60 mmol) y ter-butyl 4-hidroxipiperidina-1-carboxilato (1.99 g, 9.89 mmol) en tetrahidrofurano seco (25.80 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Se agregó hidruro de sodio (60% en aceite mineral, 310 mg, 12.90 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Se agregó más hidruro de sodio (60% en aceite mineral, 30%) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla de reacción se enfrió a 0°C y se agregó una solución saturada acuosa de cloruro de amonio y la capa acuosa se extrajo con acetato de etilo. El solvente se retiró bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía de columna instantánea sobre gel de sílice utilizando heptano y acetato de etilo como eluyentes (elución gradiente de 0 % a 30 % de acetato de etilo). Las
- 15 fracciones del producto se recolectaron y el solvente se retiró bajo presión reducida.

Rendimiento: 826 mg del intermediario 33 (24%)

LCMS método 1: MH+ = 398, RT = 1.125 minutos.

Preparación del intermediario 34

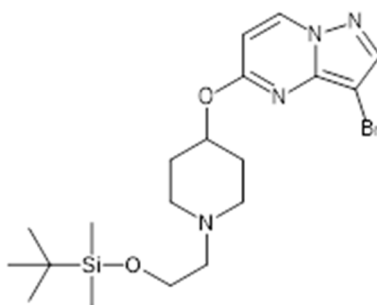


- 20 El intermediario 33 (826 mg, 2.08 mmol) se disolvió en 4N de ácido clorhídrico en metanol (6.24 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas. Se agregó tolueno dos veces y se retiró dos veces bajo presión reducida. El compuesto se obtuvo como la sal de ácido clorhídrico y se utilizó sin purificación adicional en la siguiente etapa.

Rendimiento: 678 mg del intermediario 34 (98%)

- 25 LCMS método 2: MH+ = 298, RT = 0.306 minutos.

Preparación del intermediario 35

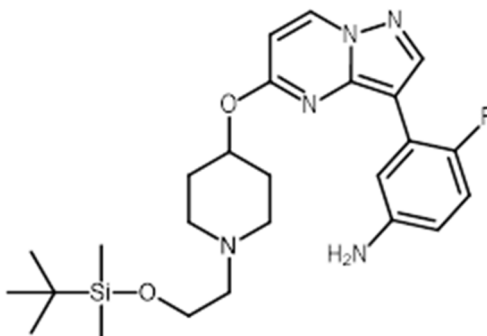


5 Se agregó triacetoxiborohidruro de sodio (1.339 g, 6.32 mmol) en porciones a una solución del intermediario 34 (1.054 g, 3.16 mmol), 2-[ter-butil(dimetil)silil]oxiacetaldehído (90%, 830 mg, 4.74 mmol) y trietilamina (1.318 ml, 9.48 mmol) en una mezcla de 1,2-dicloroetano (9 ml) y metanol (4 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. Se agregó una solución saturada acuosa de bicarbonato de sodio y la capa acuosa se extrajo con diclorometano. La capa orgánica se secó, se filtró y el solvente se retiró bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía de columna instantánea sobre gel de sílice utilizando diclorometano y metanol como eluyentes (elución gradiente de 0% a 3% de metanol). Las fracciones del producto se recolectaron y el solvente se retiró bajo presión reducida.

10 Rendimiento: 1.233 g del intermediario 35 (86%)

LCMS método 1: MH+ = 456, RT = 0.725 minutos.

Preparación del intermediario 36



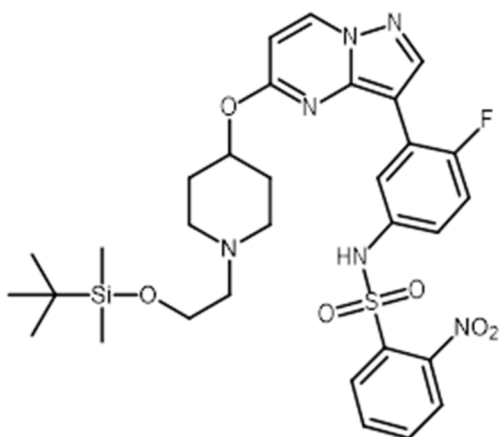
15 Una mezcla de 1,4-dioxano y agua (3:1, 12.0 ml) se desgasificó burbujeando gas nitrógeno a través de la mezcla. El intermediario 35 (818 mg, 1.80 mmol), ácido (5-amino-2-fluoro-fenil)borónico (0.42 g, 2.70 mmol), tetrakis(trifenilfosfina)paladio(0) (46 mg, 0.04 mmol), 2-diciclohexilfosfino-2',4',6'-triisopropilbifenilo (Xphos) (33 mg, 0.07 mmol) y fosfato de potasio tribásico (1.146 g, 3 equivalentes) se agregaron y la mezcla se agitó bajo gas nitrógeno a 85°C durante 16 horas. La mezcla de reacción se enfrió y se diluyó con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua, se secó, se filtró y el solvente se retiró bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía de columna instantánea sobre gel de sílice utilizando diclorometano y metanol como eluyentes (elución gradiente de 0% a 5% de metanol). Las fracciones del producto se recolectaron y el solvente se retiró bajo presión reducida.

20

Rendimiento: 731 mg del intermediario 36 (84%)

LCMS método 1: MH+ = 486, RT = 0.877 minutos.

Preparación del intermediario 37

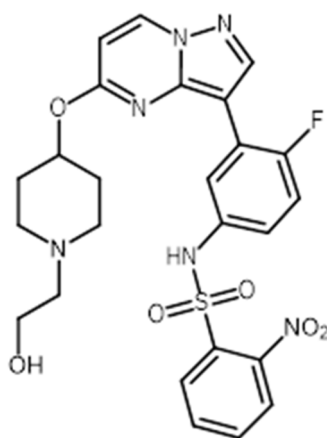


- 5 Se agregó cloruro de 2-nitrobenzenosulfonilo (0.40 g, 1.81 mmol) en porciones a una solución del intermediario 36 (731 mg, 1.51 mmol), piridina (134 μ l, 1.51 mmol) y 4-(dimetilamino)piridina (10 mg, 0.08 mmol) en diclorometano (4.53 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. Se agregó diclorometano y la capa orgánica se lavó con una solución acuosa de 1N de ácido clorhídrico. La capa orgánica se secó, se filtró y el solvente se retiró bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía de columna instantánea sobre gel de sílice utilizando diclorometano y metanol como eluyentes (elución gradiente de 0% a 5% de metanol). Las fracciones del producto se recolectaron y el solvente se retiró bajo presión reducida.

Rendimiento: 746 mg del intermediario 37 (74%)

- 10 LCMS método 1: MH+ = 671, RT = 1.039 minutos.

Preparación del intermediario 38

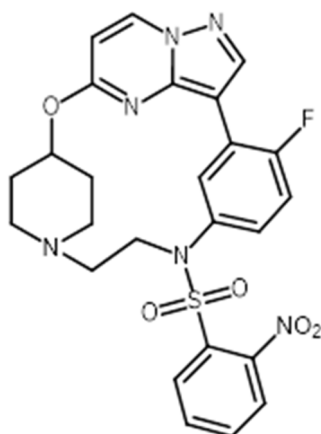


- 15 Se agregó fluoruro de tetrabutilamonio (1.33 g, 1.33 mmol) a una solución del intermediario 37 (746 mg, 1.11 mmol) en tetrahidrofurano (3.33 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 48 horas. La mezcla se diluyó con acetato de etilo y se lavó con agua y una solución saturada acuosa de bicarbonato de sodio. La capa orgánica se secó, se filtró y el solvente se retiró bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía de columna instantánea sobre gel de sílice utilizando diclorometano y metanol como eluyentes (elución gradiente de 0% a 10% de metanol). Las fracciones del producto se recolectaron y el solvente se retiró bajo presión reducida.

Rendimiento: 362 mg del intermediario 38 (59%)

- 20 LCMS método 1: MH+ = 557, RT = 0.648 minutos.

Preparación del intermediario 39

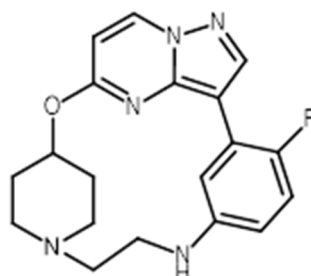


- Una solución del intermediario 38 (287 mg, 0.52 mmol) en 2-metiltetrahidrofurano (20 ml/mmol) y una solución de diisopropil azodicarboxilato (0.52 g, 2.60 mmol) en tolueno (20 ml/mmol) se agregaron simultáneamente y por goteo durante un periodo de 2 horas a 90°C a una solución de trifenilfosfina (682 mg, 2.60 mmol) en tolueno (75 ml/mmol).
 5 La mezcla se agitó a 90°C durante 30 minutos. La mezcla de reacción se enfrió y el solvente se retiró bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía de columna instantánea sobre gel de sílice utilizando diclorometano y acetato de etilo como eluyentes (elución gradiente de 0% a 50% de acetato de etilo). Las fracciones del producto se recolectaron y el solvente se retiró bajo presión reducida.

Rendimiento: 141 mg del intermediario 39 (50%)

- 10 LCMS método 1: MH+ = 539, RT = 2.337 minutos.

Preparación del Ejemplo N9



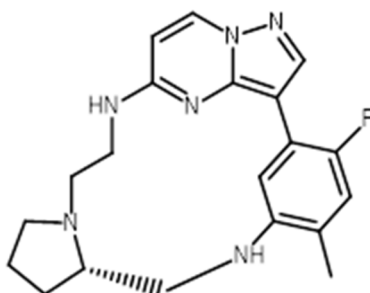
- A una solución del intermediario 39 (141 mg, 0.26 mmol) en N,N-dimetilformamida (0.78 ml) se agregaron carbonato de cesio (169 mg, 0.52 mmol) y tiofenol (30 µl, 0.31 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 5 horas. El solvente se retiró bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía de columna en fase inversa (HPLC método A). Las fracciones del producto se recolectaron y el solvente se retiró bajo presión reducida. El producto se secó bajo vacío a 60°C durante 16 horas.
 15

Rendimiento: 18 mg del Ejemplo N9 (20%)

LCMS método 2: MH+ = 354, RT = 1.977 minutos.

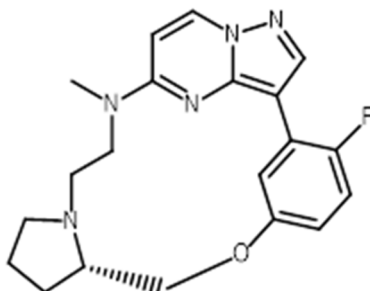
20 Ejemplo N10

El Ejemplo N10 puede prepararse siguiendo el esquema general 1 y de acuerdo con los procedimientos ilustrados para la preparación del Ejemplo N2. El producto se obtuvo como la sal de HCl.



Ejemplo N11

El Ejemplo N11 puede prepararse siguiendo el esquema general 1 y comenzando a partir del Ejemplo N8.



5 Una mezcla del Ejemplo N8 (133 mg, 0.38 mmol) e hidruro de sodio (60% en aceite mineral, 100 mg, 4.18 mmol) en N,N-dimetilformamida anhidro (1.14 ml) se agitó bajo una atmosfera de nitrógeno durante 1 hora. Se agregó yodometano (27 μ l, 0.44 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. Se agregó agua y la capa acuosa se extrajo con diclorometano. La capa orgánica se secó, se filtró y el solvente se retiró bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía de columna instantánea sobre gel de sílice utilizando diclorometano y metanol como eluyentes (elución gradiente de 0% a 5% de metanol). Las fracciones del producto se recolectaron y el solvente se retiró bajo presión reducida.

10 Rendimiento: 105 mg del Ejemplo N11 (75%)

LCMS método 2: MH+ = 368, RT = 2.107 minutos.

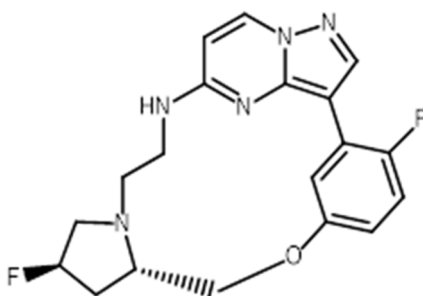
15 El Ejemplo N11 (105 mg, 0.29 mmol) se disolvió en diclorometano (2 ml). Se agregaron 4N de ácido clorhídrico en 1,4-dioxano (0.87 ml) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 5 horas. Se agregaron dietil éter y metanol (1 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. El sólido se filtró, se lavó con dietil éter y una pequeña cantidad de metanol. El compuesto se secó bajo vacío a 60°C. El producto se obtuvo como la sal de HCl.

Rendimiento: 87 mg del Ejemplo N11 (82%)

LCMS método 2: MH+ = 368, RT = 2.114 minutos.

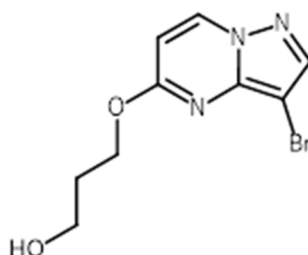
20 Ejemplo N12

El Ejemplo N12 puede prepararse siguiendo el esquema general 1 y de acuerdo con los procedimientos ilustrados para la preparación del Ejemplo N8. El producto se obtuvo como la sal de HCl.

**Ejemplo N13**

25 El Ejemplo N13 puede prepararse siguiendo el esquema general 2.

Preparación del intermediario 40



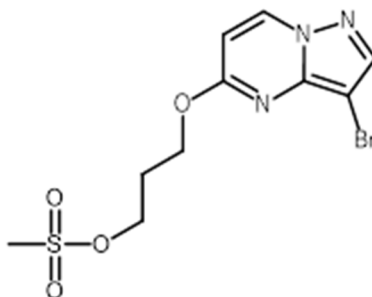
5 Se agregó hidruro de sodio (60% en aceite mineral, 170 mg, 7.10 mmol) a 0°C a una solución de propano-1,3-diol (2.337 ml, 32.25 mmol) en tetrahidrofurano anhidro (19.35 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. La mezcla se enfrió a 0°C y se agregó 3-bromo-5-cloro-pirazolo[1,5-a]pirimidina (1.50 g, 6.45 mmol) en una porción. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 10 minutos. Se agregó N,N-dimetilformamida seca (2 ml) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas.

10 La mezcla de reacción se vertió en una solución acuosa de cloruro de amonio al 50%. La capa acuosa se extrajo con diclorometano. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron, se filtraron y el solvente se retiró bajo presión reducida. El residuo se suspendió en acetato de etilo (5 ml), la mezcla se calentó a 60°C durante 10 minutos y después se enfrió a temperatura ambiente. El sólido se filtró, se lavó con acetato de etilo y se secó bajo presión reducida.

Rendimiento: 1.25 g del intermediario 40 (71%)

LCMS método 1: MH+ = 273, RT = 0.539 minutos.

Preparación del intermediario 41

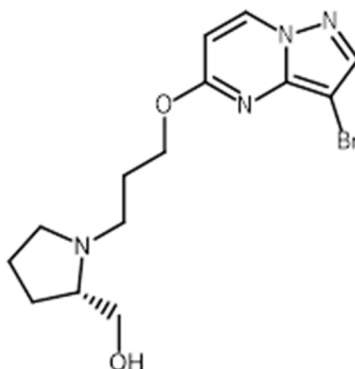


15 El intermediario 40 (4.04 g, 14.85 mmol) y trietilamina (3.097 ml, 22.28 mmol) se disolvieron en diclorometano anhidro (45 ml). La mezcla de reacción se enfrió a 0°C bajo una atmósfera de nitrógeno y se agregó por goteo una mezcla de metilsulfonil metanosulfonato (2.85 g, 16.34 mmol) en diclorometano anhidro (20 ml). La mezcla de reacción se agitó a 0°C durante 15 minutos y a temperatura ambiente durante 3 horas. La mezcla de reacción se diluyó con diclorometano y la capa orgánica se lavó con salmuera. La capa orgánica se secó, se filtró y el solvente se retiró bajo presión reducida. El compuesto se utilizó sin purificación adicional en la siguiente etapa.

20

LCMS método 2: MH+ = 351, RT = 0.701 minutos.

Preparación del intermediario 42



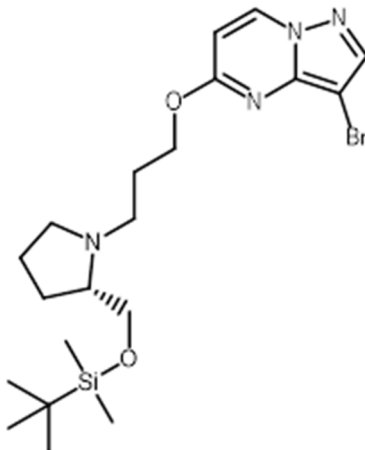
25 El intermediario 41 (7.40 mmol), (S)-(+)-2-pirrolidinametanol (750 mg, 7.40 mmol), carbonato de sodio (2.353 g, 22.2 mmol) y yoduro de potasio (1.597 g, 9.62 mmol) se suspendieron en N,N-dimetilformamida (6 ml/mmol). La mezcla de

5 reacción se agitó a 60°C durante 4 horas. Se agregó más (S)-(+)-2-pirrolidinametanol (10%), carbonato de sodio (10%) y yoduro de potasio (10%) y la mezcla de reacción se agitó a 60°C durante 2 horas. Se agregó agua y la capa acuosa se extrajo con una mezcla de diclorometano y metanol (9:1). Las capas orgánicas combinadas se secaron, se filtraron y el solvente se retiró bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía de columna instantánea sobre gel de sílice utilizando una solución de 7N de amoníaco y metanol como eluyentes (elución gradiente de 0% a 5% de solución de amoníaco). Las fracciones del producto se recolectaron y el solvente se retiró bajo presión reducida.

Rendimiento: 1.53 g del intermediario 42 (58%)

LCMS método 2: MH+ = 356, RT = 1.601 minutos.

Preparación del intermediario 43

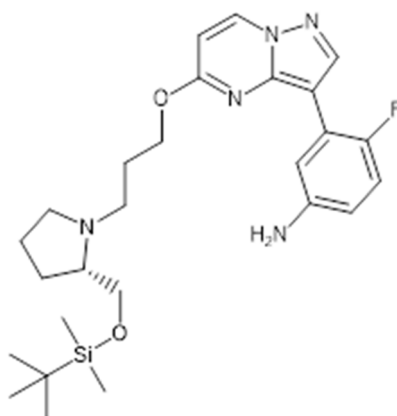


10 Se agregó ter-butil-clorodimetilsilano (0.78 g, 5.17 mmol) a una mezcla del intermediario 42 (1.53 g, 4.31 mmol) y trietilamina (1.09 g, 10.77 mmol) en diclorometano (12.93 ml). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas. Se agregó más ter-butil-clorodimetilsilano (20%) y trietilamina (20%) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1,5 horas. La mezcla de reacción se diluyó con diclorometano y la capa orgánica se lavó con agua y salmuera. La capa orgánica se secó, se filtró y el solvente se retiró bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía de columna instantánea sobre gel de sílice utilizando diclorometano y metanol como eluyentes (elución gradiente de 0% a 10% de metanol). Las fracciones del producto se recolectaron y el solvente se retiró bajo presión reducida.

15 Rendimiento: 1.81 g del intermediario 43 (89%)

20 LCMS método 1: MH+ = 470, RT = 0.707 minutos.

Preparación del intermediario 44



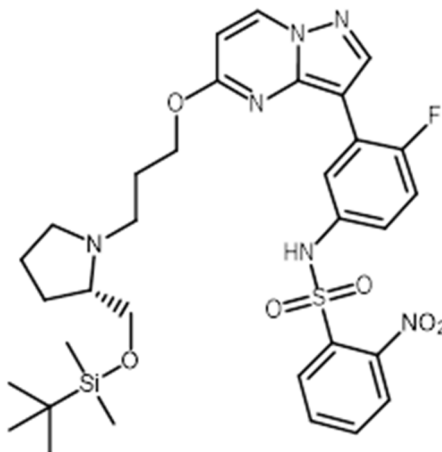
25 Una mezcla de 1,4-dioxano y agua (3:1, 11.25 ml) se desgasificó burbujeando gas nitrógeno a través de la mezcla. El intermediario 43 (1.76 g, 3.75 mmol), ácido (5-amino-2-fluoro-fenil)borónico (0.70 g, 4.50 mmol), tetrakis(trifenilfosfina)paladio(0) (174 mg, 0.15 mmol), 2-diciclohexilfosfino-2',4',6'-triisopropilbifenilo (Xphos) (181 mg, 0.38 mmol) y fosfato de potasio tribásico (2.38 g, 3 equivalentes) se agregaron y la mezcla se agitó bajo gas nitrógeno a 80°C durante la noche. Se agregó más ácido (5-amino-2-fluoro-fenil)borónico (30%), 2-diciclohexilfosfino-2',4',6'-triisopropilbifenilo (Xphos) (30%), fosfato de potasio tribásico (30%) y tetrakis(trifenilfosfina)paladio(0) (30%) y la

mezcla de reacción se agitó bajo gas nitrógeno a 80°C durante 4 horas. La mezcla de reacción se enfrió y el solvente se retiró bajo presión reducida. El residuo se diluyó con diclorometano y se lavó con agua. La capa acuosa se extrajo con diclorometano. Las capas orgánicas combinadas se secaron, se filtraron y el solvente se retiró bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía de columna instantánea sobre gel de sílice utilizando diclorometano y metanol como eluyentes (elución gradiente de 0% a 8% de metanol). Las fracciones del producto se recolectaron y el solvente se retiró bajo presión reducida.

Rendimiento: 1.36 g del intermediario 44 (73%)

LCMS método 1: MH+ = 500, RT = 0.889 minutos.

Preparación del intermediario 45

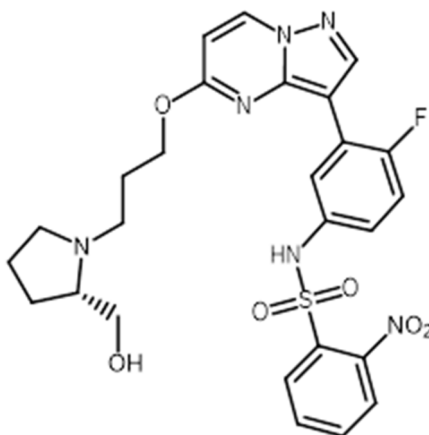


Se agregó cloruro de 2-nitrobenzenosulfonilo (0.66 g, 2.99 mmol) a una solución del intermediario 44 (1.36 g, 2.72 mmol) y piridina (286 µl, 3.54 mmol) en diclorometano (8.16 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Se agregó diclorometano y la capa orgánica se lavó con una solución acuosa de 1N de ácido clorhídrico. La capa acuosa se extrajo con diclorometano. Las capas orgánicas combinadas se secaron, se filtraron y el solvente se retiró bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía de columna instantánea sobre gel de sílice utilizando diclorometano y metanol como eluyentes (elución gradiente de 0% a 10% de metanol). Las fracciones del producto se recolectaron y el solvente se retiró bajo presión reducida.

Rendimiento: 1.65 g del intermediario 45 (89%)

LCMS método 1: MH+ = 685, RT = 1.020 minutos.

Preparación del intermediario 46



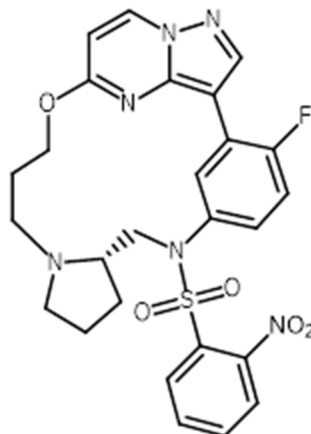
Se agregó fluoruro de tetrabutilamonio (0.76 g, 2.89 mmol) a una solución del intermediario 45 (1.65 g, 2.41 mmol) en tetrahidrofurano (7.23 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. Se agregó más fluoruro de tetrabutilamonio (30%) y la mezcla de reacción se agitó a 80°C durante 3 horas. La mezcla se enfrió y el solvente se retiró bajo presión reducida. El residuo se disolvió en diclorometano y se lavó con agua y una solución saturada acuosa de bicarbonato de sodio. La capa orgánica se secó, se filtró y el solvente se retiró bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía de columna instantánea sobre gel de sílice utilizando

diclorometano y metanol como eluyentes (elución gradiente de 0% a 10% de metanol). Las fracciones del producto se recolectaron y el solvente se retiró bajo presión reducida.

Rendimiento: 955 mg del intermediario 46 (69%)

LCMS método 1: MH+ = 571, RT = 0.646 minutos.

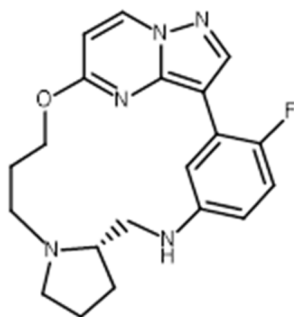
5 Preparación del intermediario 47



Una solución del intermediario 46 (915 mg, 1.60 mmol) en 2-metiltetrahydrofurano (20 ml/mmol) se desgasificó burbujeando gas nitrógeno a través de la mezcla. Una solución de diisopropil azodicarboxilato (950 mg, 4.80 mmol) en tolueno (20 ml/mmol) se desgasificó burbujeando gas nitrógeno a través de la mezcla. Ambas soluciones se agregaron simultáneamente y por goteo durante un período de 3 horas a 90°C a una solución desgasificada de trifetilfosfina (1.259 g, 4.80 mmol) en tolueno (75 ml/mmol). La mezcla se agitó a 90°C durante 1 hora. La mezcla de reacción se enfrió y el solvente se retiró bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía de columna instantánea sobre gel de sílice utilizando heptano y acetato de etilo como eluyentes (elución gradiente de 20% a 80% de acetato de etilo) y se utilizó diclorometano/acetato de etilo (1:1) para recolectar las fracciones del producto. El solvente se retiró bajo presión reducida.

LCMS método 1: MH+ = 553, RT = 0.712 minutos.

Preparación del ejemplo N13



A una solución del intermediario 42 (1.60 mmol) en N,N-dimetilformamida (4.80 ml) se agregó carbonato de cesio (1.043 g, 3.20 mmol) y tiofenol (200 µl, 1.92 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Se agregó una solución acuosa de 1N de hidróxido de sodio y la capa acuosa se extrajo con diclorometano. Las capas orgánicas combinadas se secaron, se filtraron y el solvente se retiró bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía de columna instantánea sobre gel de sílice utilizando diclorometano y metanol como eluyentes (elución gradiente de 0% a 8% de metanol). Las fracciones del producto se recolectaron y el solvente se retiró bajo presión reducida.

Rendimiento: 358 mg del ejemplo N13 (61%)

LCMS método 2: MH+ = 368, RT = 2.064 minutos.

El Ejemplo N13 (358 mg, 0.97 mmol) se disolvió en una mezcla de diclorometano/metanol (4:1, 6.25 ml). Se agregaron 4N de ácido clorhídrico en 1,4-dioxano (50 µl) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. Se agregó dietil éter y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. El sólido se filtró y el

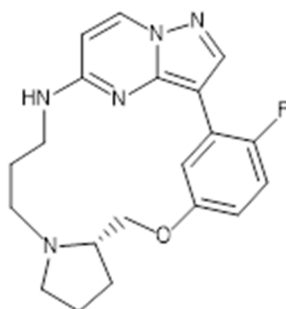
compuesto se secó bajo vacío a 60°C durante 16 horas. El producto se obtuvo como la sal de HCl.

Rendimiento: 314 mg del ejemplo N13 (88%)

LCMS método 2: MH+ = 368, RT = 1.987 minutos.

Ejemplo N14

- 5 El Ejemplo N14 puede prepararse siguiendo el esquema general 1 y de acuerdo con los procedimientos ilustrados para la preparación del ejemplo N8. El producto se obtuvo como la sal de HCl.

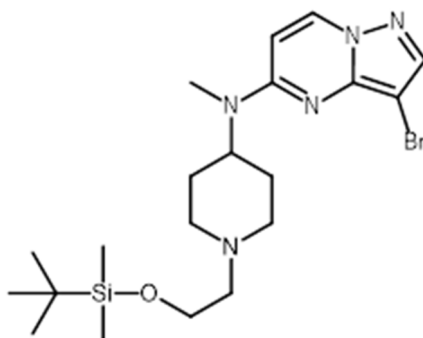


Ejemplo N15

El Ejemplo N15 puede prepararse siguiendo el esquema general 1.

- 10 Puede prepararse 3-bromo-N-[1-[2-[ter-butil(dimetil)silil]oxietil]-4-piperidil]pirazolo[1,5-a]pirimidin-5-amina de acuerdo con los métodos descritos para obtener el intermediario 5.

Preparación del intermediario 48

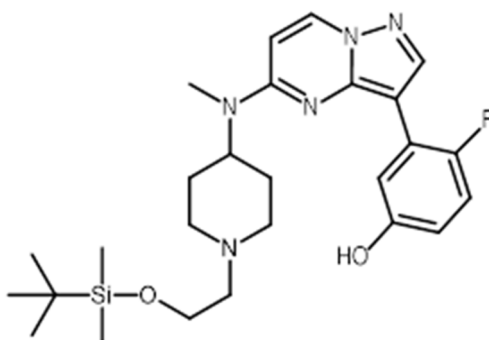


- 15 Una mezcla del intermediario 3-bromo-N-[1-[2-[ter-butil(dimetil)silil]oxietil]-4-piperidil]pirazolo[1,5-a]pirimidin-5-amina (1.5 g, 3.30 mmol) e hidruro de sodio (60% en aceite mineral, 790 mg, 33 mmol) en N,N-dimetilformamida anhidro (9.9 ml) se agitó bajo una atmósfera de nitrógeno durante 1 hora. Se agregó yodometano (237 μ l, 3.80 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. Se agregó agua y la capa acuosa se extrajo con diclorometano. La capa orgánica se secó, se filtró y el solvente se retiró bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía de columna instantánea sobre gel de sílice utilizando una solución de 7N de amoníaco en metanol y diclorometano como eluyentes (elución gradiente de 0% a 5% de amoníaco en metanol). Las fracciones del producto se recolectaron y el solvente se retiró bajo presión reducida.
- 20

Rendimiento: 1.00 g del intermediario 48 (65%)

LCMS método 2: MH+ = 469, RT = 0.706 min

Preparación del intermediario 49

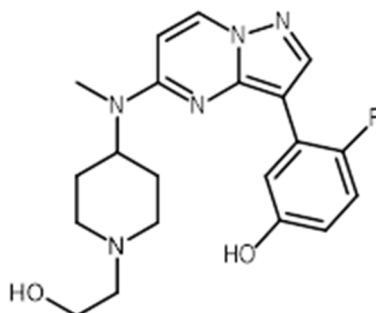


Una mezcla de 1,4-dioxano y agua (3:1, 6.39 ml) se desgasificó burbujeando gas nitrógeno a través de la mezcla. El intermediario 48 (1.00 g, 2.13 mmol), 4-fluoro-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenol (0.61 g, 2.56 mmol), tetrakis(trifenilfosfina)paladio(0) (104 mg, 0.09 mmol), 2-diciclohexilfosfino-2',4',6'-trisopropilbifenilo (Xphos) (100 mg, 0.21 mmol) y fosfato de potasio tribásico (1.36 g, 3 equivalentes) se agregaron y la mezcla se agitó bajo gas nitrógeno a 80°C durante la noche. La mezcla de reacción se enfrió y el solvente se retiró bajo presión reducida. El residuo se diluyó con diclorometano y se lavó con agua. La capa acuosa se extrajo con diclorometano. Las capas orgánicas combinadas se secaron, se filtraron y el solvente se retiró bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía de columna instantánea sobre gel de sílice utilizando diclorometano y metanol como eluyentes (elución gradiente de 0% a 5% de metanol). Las fracciones del producto se recolectaron y el solvente se retiró bajo presión reducida.

Rendimiento: 786 mg del intermediario 49 (74%)

LCMS método 1: MH+ = 500, RT = 0.866 minutos.

Preparación del intermediario 50



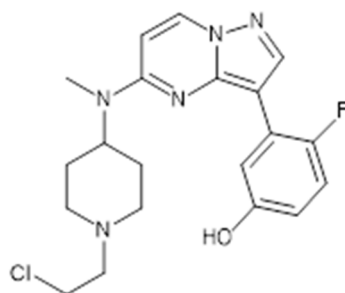
Se agregó fluoruro de tetrabutilamonio (0.49 g, 1.88 mmol) a una solución del intermediario 49 (786 mg, 1.57 mmol) en tetrahidrofurano (4.71 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Se agregó más fluoruro de tetrabutilamonio (10%) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. El solvente se retiró bajo presión reducida. El residuo se disolvió en diclorometano y se lavó con agua y una solución saturada acuosa de bicarbonato de sodio. La capa orgánica se secó, se filtró y el solvente se retiró bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía de columna instantánea sobre gel de sílice utilizando diclorometano y metanol como eluyentes (elución gradiente de 0% a 8% de metanol). Las fracciones del producto se recolectaron y el solvente se retiró bajo presión reducida.

Rendimiento: 450 mg del intermediario 50 (74%)

LCMS método 1: MH+ = 386, RT = 0.445 minutos.

Preparación del intermediario 51

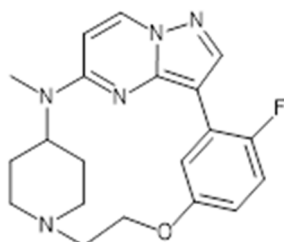
ES 2 717 510 T3



- 5 Se agregó piridina (230 μ l, 2.85 mmol) a una solución del intermediario 50 (365 mg, 0.95 mmol) en diclorometano seco (10 ml/mmol). La mezcla se enfrió a 0°C y cloruro de tionilo (210 μ l, 2.85 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora y bajo reflujo durante 2,5 horas. La mezcla se diluyó con diclorometano y se lavó con agua y una solución saturada acuosa de bicarbonato de sodio. La capa orgánica se secó, se filtró y el solvente se retiró bajo presión reducida. El compuesto se utilizó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

LCMS método 1: MH+ = 404, RT = 0.549 minutos.

Preparación del ejemplo N15



- 10 El intermediario 51 (0.95 mmol) se disolvió en N,N-dimetilformamida (32 ml) y se agregó por goteo a 90°C durante un período de 2 horas a una suspensión de carbonato de cesio (1.55 g, 4.75 mmol) en N,N-dimetilformamida (63 ml). La mezcla de reacción se agitó a 90°C durante 1 hora. La mezcla se enfrió y se agregó agua. La capa acuosa se extrajo con diclorometano. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua y salmuera, se secaron, se filtraron y el solvente se retiró bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía de columna instantánea sobre gel de sílice utilizando diclorometano y metanol como eluyentes (elución gradiente de 0% a 10% de metanol).
- 15 Las fracciones del producto se recolectaron y el solvente se retiró bajo presión reducida. El producto se purificó adicionalmente mediante cromatografía de columna en fase inversa (HPLC método A). Las fracciones del producto se recolectaron y el solvente se retiró bajo presión reducida.

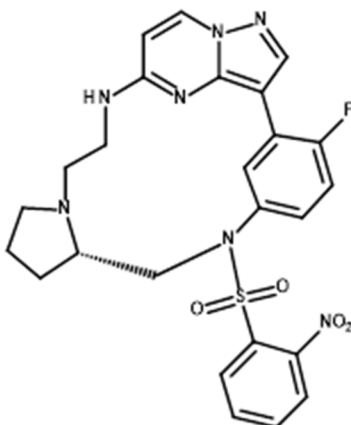
Rendimiento: 96 mg del ejemplo N15 (27%)

- 20 LCMS método 1: MH+ = 368, RT = 2.073 minutos.

Ejemplo N16

El Ejemplo N16 puede prepararse siguiendo el esquema general 1 y de acuerdo con los procedimientos ilustrados para la preparación del ejemplo N2.

Preparación del intermediario 52



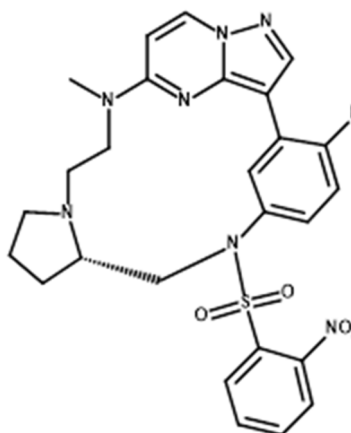
Una mezcla del intermediario 10 (0.92 mmol) y 4N de ácido clorhídrico en 1,4-dioxano (2.76 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas y a 50°C durante 2 horas. Se agregó acetato de etilo y salmuera. Las dos capas se separaron y la capa orgánica se lavó con agua. La capa orgánica se secó, se filtró y el solvente se retiró bajo presión reducida.

5 El residuo se purificó mediante cromatografía de columna instantánea sobre gel de sílice utilizando diclorometano y metanol como eluyentes (elución gradiente de 0% a 10% de metanol). Las fracciones del producto se recolectaron y el solvente se retiró bajo presión reducida.

Rendimiento: 243 mg del intermediario 52 (49%)

LCMS método 1: MH+ = 538, RT = 1.174 minutos.

10 Preparación del intermediario 53



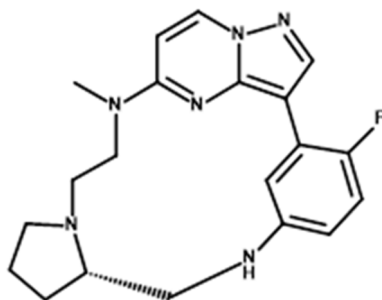
El intermediario 52 (223 mg, 0.41 mmol) se disolvió en N,N-dimetilformamida anhidro (2 ml). Se agregó hidruro de sodio (60% en aceite mineral, 30 mg, 0.82 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Se agregó yodometano (29 µl, 0.47 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. Se agregó acetato de etilo y agua. Las dos capas se separaron y la capa orgánica se secó, se filtró y el solvente se retiró bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía de columna instantánea sobre gel de sílice utilizando diclorometano y metanol como eluyentes (elución gradiente de 0% a 10% de metanol). Las fracciones del producto se recolectaron y el solvente se retiró bajo presión reducida.

15

Rendimiento: 106 mg del intermediario 53 (47%)

20 LCMS método 1: MH+ = 552, RT = 1.204 minutos.

Preparación del ejemplo N16



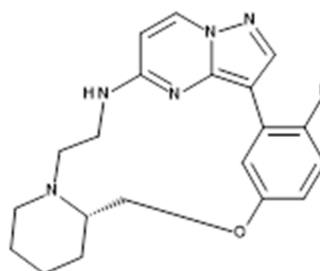
5 Una mezcla del intermediario 53 (106 mg, 0.19 mmol) y carbonato de cesio (124 g, 0.38 mmol) en N,N-dimetilformamida (2.0 ml) se agitó durante 2 minutos. Se agregó tiofenol (20 μ l, 0.23 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Se agregó acetato de etilo y agua. Las dos capas se separaron y la capa orgánica se secó, se filtró y el solvente se retiró bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía de columna instantánea sobre gel de sílice utilizando diclorometano y acetato de etilo como eluyentes (elución gradiente de 0% a 30% de acetato de etilo). Las fracciones del producto se recolectaron y el solvente se retiró bajo presión reducida.

Rendimiento: 29 mg del ejemplo N16 (42%)

10 LCMS método 2: MH⁺ = 367, RT = 2.047 min

Ejemplo N17

El Ejemplo N17 puede prepararse siguiendo el esquema general 1 y de acuerdo con los procedimientos ilustrados

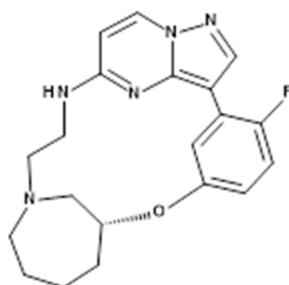


para la preparación del ejemplo N8. El producto se obtuvo como la

sal de HCl.

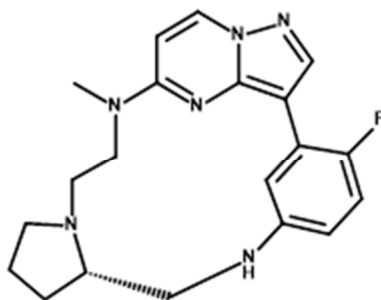
Ejemplo N18

15 El ejemplo N18 se obtiene como un subproducto durante la reacción Mitsunobu en la preparación del ejemplo N17. El producto se obtuvo como la sal de HCl:



Ejemplo N19

20 El ejemplo N19 puede prepararse siguiendo el esquema general 1 y comenzando a partir del ejemplo N17 de acuerdo con los procedimientos de las dos últimas etapas descritas en la preparación del ejemplo N11. El producto se obtuvo como la sal de HCl.



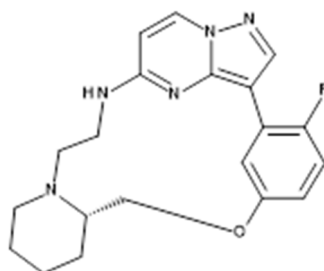
- 5 Una mezcla del intermediario 53 (106 mg, 0.19 mmol) y carbonato de cesio (124 g, 0.38 mmol) en N,N-dimetilformamida (2.0 ml) se agitó durante 2 minutos. Se agregó tiofenol (20 μ l, 0.23 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Se agregó acetato de etilo y agua. Las dos capas se separaron y la capa orgánica se secó, se filtró y el solvente se retiró bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía de columna instantánea sobre gel de sílice utilizando diclorometano y acetato de etilo como eluyentes (elución gradiente de 0% a 30% de acetato de etilo). Las fracciones del producto se recolectaron y el solvente se retiró bajo presión reducida.

Rendimiento: 29 mg del ejemplo N16 (42%)

- 10 LCMS método 2: MH⁺ = 367, RT = 2.047 min

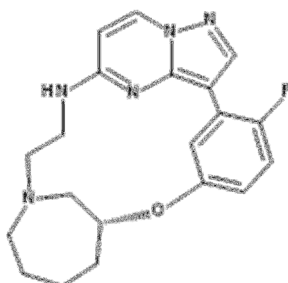
Ejemplo N17

El Ejemplo N17 puede prepararse siguiendo el esquema general 1 y de acuerdo con los procedimientos ilustrados para la preparación del ejemplo N8. El producto se obtuvo como la sal de HCl.



- 15 Ejemplo N18

El ejemplo N18 se obtiene como un subproducto durante la reacción Mitsunobu en la preparación del ejemplo N17. El producto se obtuvo como la sal de HCl:

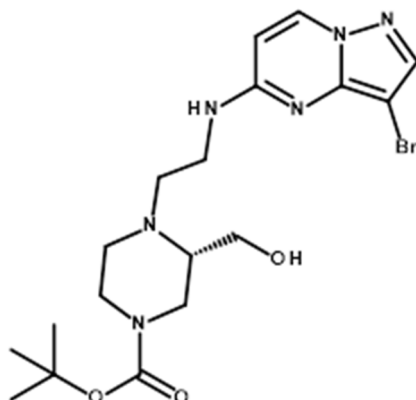


Ejemplo N19

- 20 El ejemplo N19 puede prepararse siguiendo el esquema general 1 y comenzando a partir del ejemplo N17 de acuerdo con los procedimientos de las dos últimas etapas descritas en la preparación del ejemplo N11. El producto se obtuvo como la sal de HCl.

El solvente del filtrado se retiró bajo presión reducida y el residuo se disolvió en etilo acetato. La capa orgánica se lavó con una solución acuosa de 1M de hidróxido de sodio. La capa orgánica se secó, se filtró y el solvente se retiró bajo presión reducida. El producto se utilizó sin purificación adicional en la siguiente etapa.

Preparación del intermediario 56



5

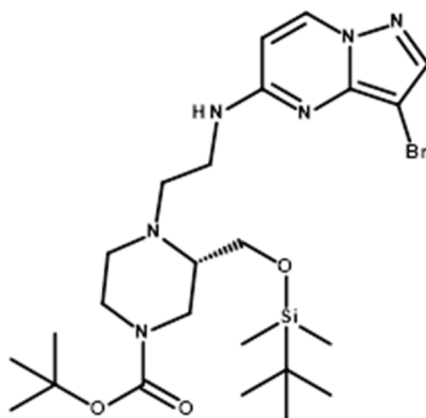
A una mezcla del intermediario 55 (2.34 g, 9.03 mmol) y trietilamina (5.076 ml, 36.12 mmol) en acetonitrilo (27.09 mmol) se agregó 3-bromo-5-cloro-pirazolo[1,5-a]pirimidina (2.10 g, 9.03 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 80°C durante 2 horas. La mezcla de reacción se enfrió y el solvente se retiró bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía de columna instantánea sobre gel de sílice utilizando diclorometano y metanol como eluyentes. Las fracciones del producto se recolectaron y el solvente se retiró bajo presión reducida.

10

Rendimiento: 2.077 g del intermediario 56 (51%).

LCMS método 1: MH+ = 456, RT = 1.005 minutos.

Preparación del intermediario 57



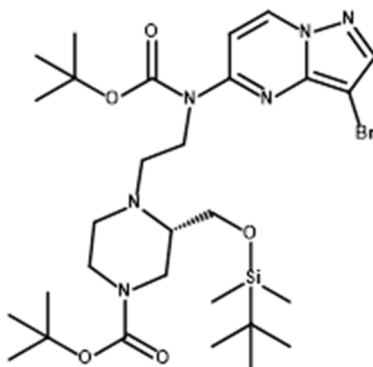
Una mezcla del intermediario 56 (2.077 g, 4.56 mmol), ter-butilclorodimetilsilano (760 mg, 5.02 mmol) y trietilamina (824 µl, 5.93 mmol) en diclorometano (15 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. Se agregó más ter-butil-clorodimetilsilano (0.6 equivalentes) y trietilamina (2 equivalentes) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas. Se agregó más ter-butil-clorodimetilsilano (0.1 equivalentes) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. El solvente se retiró bajo presión reducida. El compuesto se utilizó sin purificación adicional en la siguiente etapa.

15

20

LCMS método 1: MH+ = 570, RT = 1.537 minutos.

Preparación del intermediario 58

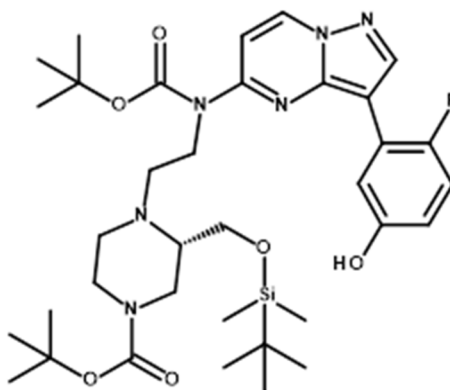


5 Una mezcla del intermediario 57 (4.56 mmol), ter-butoxicarbonilo anhídrido (1.26 ml, 5.47 mmol), trimetilamina (1.901 ml, 13.68 mmol) y 4-(dimetilamino)piridina (56 mg, 0.46 mmol) en tetrahidrofurano (30 ml) se agitó a 65°C durante 4 horas. Se agregó más ter-butoxicarbonilo anhídrido (1.2 equivalentes) y 4-(dimetilamino)piridina (0.1 equivalentes). La mezcla de reacción se enfrió, se agregó etilo acetato y la capa orgánica se extrajo con agua. La capa orgánica se secó, se filtró y el solvente se retiró bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía de columna instantánea sobre gel de sílice utilizando heptano y acetato de etilo como eluyentes. Las fracciones del producto se recolectaron y el solvente se retiró bajo presión reducida.

Rendimiento: 2.636 g del intermediario 58 (86%).

10 LCMS método 1: MH+ = 670, RT = 1.778 minutos.

Preparación del intermediario 59

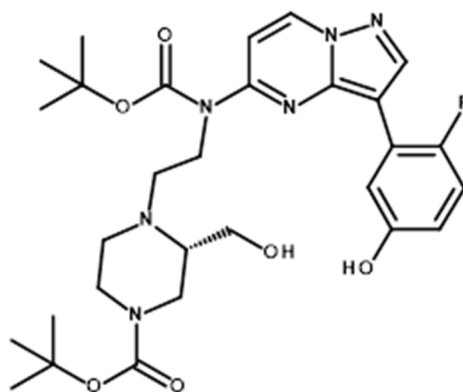


15 Una mezcla de 1,4-dioxano y agua (3:1, 24 ml) se desgasificó burbujeando gas nitrógeno a través de la mezcla. Se agregó el intermediario 58 (2.636 g, 3.94 mmol), 4-fluoro-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenol (1.13 g, 4.73 mmol), tetrakis(trifenilfosfina)paladio(0) (93 mg, 0.08 mmol), 2-diciclohexilfosfino-2',4',6'-triisopropilbifenilo (Xphos) (153 mg, 0.32 mmol) y fosfato de potasio tribásico (3 equivalentes) y la mezcla se agitó bajo gas nitrógeno a 85°C durante la noche. La mezcla de reacción se enfrió. Se agregaron acetato de etilo y agua y se separaron las dos capas. La capa orgánica se secó, se filtró y el solvente se retiró bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía de columna instantánea sobre gel de sílice utilizando diclorometano y acetato de etilo como eluyentes (elución gradiente de 0% a 30% de acetato de etilo). Las fracciones del producto se recolectaron y el solvente se retiró bajo presión reducida.

20 Rendimiento: 2.232 g del intermediario 59 (81%).

LCMS método 2: MH+ = 701, RT = 3.794 minutos

Preparación del intermediario 60

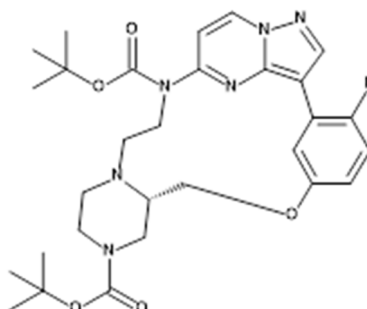


5 Se agregó fluoruro de tetrabutilamonio (1M de solución en tetrahidrofurano, 4.77 ml, 4.77 mmol) a una solución del intermediario 59 (2.232 g, 3.18 mmol) en tetrahidrofurano (20 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla se diluyó con acetato de etilo y se lavó con una solución saturada acuosa de bicarbonato de sodio y salmuera. La capa orgánica se secó, se filtró y el solvente se retiró bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía de columna instantánea sobre gel de sílice utilizando diclorometano y metanol como eluyentes (elución gradiente de 0% a 10% de metanol). Las fracciones del producto se recolectaron y el solvente se retiró bajo presión reducida.

Rendimiento: 1.774 g del intermediario 60 (95%).

10 LCMS método 1: MH+ = 587, RT = 1.430 minutos

Preparación del intermediario 61

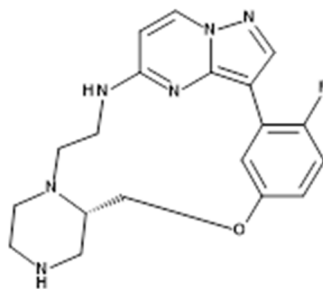


15 Una solución del intermediario 60 (100 mg, 0.17 mmol) en 2-metiltetrahidrofurano (20 ml/mmol) se desgasificó burbujeando gas nitrógeno a través de la mezcla. Una solución de diisopropil azodicarboxilato (170 mg, 0.85 mmol) en tolueno (20 ml/mmol) se desgasificó burbujeando gas nitrógeno a través de la mezcla. Ambas soluciones se agregaron simultáneamente y por goteo durante un periodo de 4 horas a 110°C a una solución desgasificada de trifetilfosfina (223 mg, 0.85 mmol) en tolueno (75 ml/mmol). La mezcla se agitó a 110°C durante 1 hora. La mezcla de reacción se enfrió y el solvente se retiró bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía de columna instantánea sobre gel de sílice utilizando heptano y acetato de etilo como eluyentes. Las fracciones del producto se recolectaron y el solvente se retiró bajo presión reducida.

20 Rendimiento: 27 mg del intermediario 61 (28%).

LCMS método 2: MH+ = 569, RT = 5.191 minutos.

Preparación del ejemplo N20

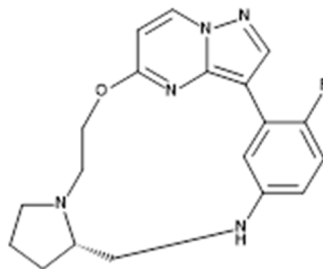


Una mezcla del intermediario 31 (610 mg, 1.07 mmol) y 4N de ácido clorhídrico en 1,4-dioxano (10 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. Se agregó dietilo, el sólido se filtró y se secó bajo vacío. El producto se obtuvo como la sal de HCl.

- 5 LCMS método 2: MH+ = 369, RT = 1.987 minutos.

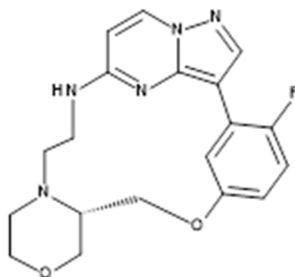
Ejemplo N21

El ejemplo N21 puede prepararse siguiendo el esquema general 1 y de acuerdo con los procedimientos ilustrados para la preparación del ejemplo N7. El producto se obtuvo como la sal HCl.



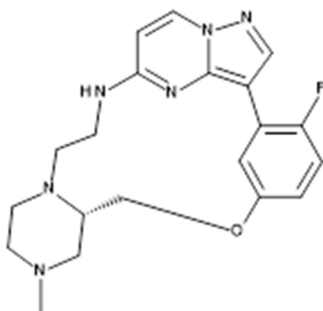
- 10 Ejemplo N22

El ejemplo N22 puede prepararse siguiendo el esquema general 1 y de acuerdo con los procedimientos ilustrados para la preparación del ejemplo N8. El producto se obtuvo como la sal HCl.



Ejemplo N23

- 15 El ejemplo N23 puede prepararse siguiendo el esquema general 1 y comenzando a partir del ejemplo N20.



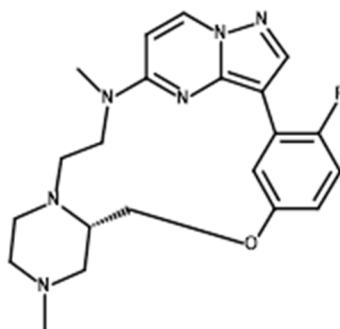
5 Una mezcla del ejemplo N20 (230 mg, 0.57 mmol), formaldehído (37%, 50 mg, 1.14 mmol) y trietilamina (238 μ l, 1.71 mmol) en una mezcla de diclorometano y metanol (4:1, 5 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Se agregó triacetoxiborohidruro de sodio (242 mg, 1.14 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. Se agregó diclorometano y la capa orgánica se extrajo con una solución saturada acuosa de bicarbonato de sodio. La capa orgánica se secó, se filtró y el solvente se retiró bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía de columna instantánea sobre gel de sílice utilizando heptano y acetato de etilo como eluyentes. Las fracciones del producto se recolectaron y el solvente se retiró bajo presión reducida.

Rendimiento: 139 mg del ejemplo N23 (64%).

LCMS método 2: MH+ = 383, RT = 2.061 minutos.

10 Ejemplo N24

El ejemplo N24 puede prepararse siguiendo el esquema general 1 y comenzando a partir del ejemplo N23.



15 El ejemplo N23 (63 mg, 0.16 mmol) se disolvió en N,N-dimetilformamida anhidro (1 ml). Se agregó hidruro de sodio (60% en aceite mineral, 40 mg, 1.60 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Se agregó yodometano (11 μ l, 0.18 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. Se agregaron acetato de etilo y una solución de cloruro de amonio saturada acuosa. Las dos capas se separaron y la capa orgánica se secó, se filtró y el solvente se retiró bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía de columna instantánea sobre gel de sílice utilizando diclorometano y metanol como eluyentes (elución gradiente de 0% a 10% de metanol). Las fracciones del producto se recolectaron y el solvente se retiró bajo presión reducida.

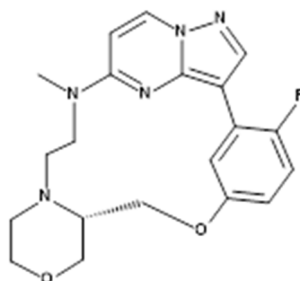
20

Rendimiento: 44 mg del ejemplo N24 (69%).

LCMS método 2: MH+ = 397, RT = 2.127 minutos.

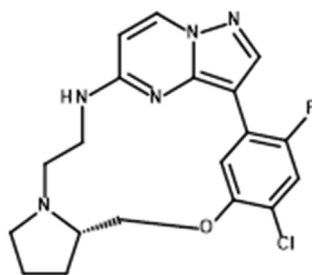
Ejemplo N25

25 El ejemplo N25 puede prepararse siguiendo el esquema general 1 y comenzando a partir del ejemplo N22 utilizando el procedimiento aplicado para la preparación de N11. El producto se obtuvo como la sal de HCl.



Ejemplo N26

El ejemplo N26 puede prepararse siguiendo el esquema general 1 y comenzando a partir del ejemplo N8.



5 Se agregó 1-cloropirrolidina-2,5-diona (50 mg, 0.34 mmol) en una porción a una suspensión agitada del ejemplo N8 (100 mg, 0.28 mmol) en cloroformo (3 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 5 horas. La mezcla de reacción se diluyó con una mezcla de diclorometano y metanol 95:5 y se lavó con una solución saturada acuosa de bicarbonato de sodio. La capa acuosa se extrajo con diclorometano. Las capas orgánicas combinadas se secaron, se filtraron y el solvente se retiró bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía de columna instantánea sobre gel de sílice utilizando heptano y acetato de etilo como eluyentes (elución gradiente de 0% a 20% de acetato de etilo) seguido de la utilización de diclorometano y metanol como eluyentes (elución gradiente de 0% a 6% de metanol). Las fracciones del producto se recolectaron y el solvente se retiró bajo presión reducida. El residuo se purificó adicionalmente mediante cromatografía de columna en fase inversa (HPLC método A). Las fracciones del producto se recolectaron y el solvente se retiró bajo presión reducida.

El residuo se disolvió en diclorometano y se agregaron 4N de ácido clorhídrico en metanol. La mezcla se concentró, se agregó etanol y el solvente se retiró bajo presión reducida. El producto se obtuvo como la sal de HCl.

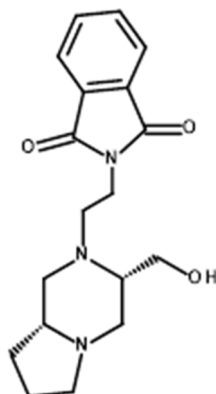
Rendimiento: 27 mg del ejemplo N26 (25%).

15 LCMS método 2: MH+ = 388, RT = 2.250 minutos.

Ejemplo N27

El ejemplo N27 puede prepararse siguiendo el esquema general 1 y de acuerdo con los procedimientos ilustrados para la preparación del ejemplo N8.

Preparación del intermediario 62

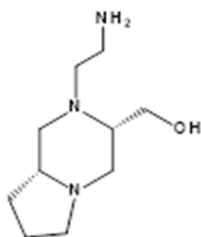


20 Una mezcla de [(3S,8aR)-1,2,3,4,6,7,8,8a-octahidropirrololo[1,2-a]pirazin-3-il]metanol (1.9 g, 12.16 mmol) y 2-(1,3-dioxoisindolin-2-il)acetaldehído (2.76 g, 14.59 mmol) en diclorometano (36.48 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 1.5 horas. Se agregó triacetoxiborohidruro de sodio (5.154 g, 24.32 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. Se agregó diclorometano, la mezcla se agitó y se agregaron 5 ml de una solución saturada acuosa de bicarbonato de sodio por goteo, seguidos por 5 ml de agua. Las dos capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con diclorometano. Las capas orgánicas combinadas se secaron, se filtraron y el solvente se retiró bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía de columna instantánea sobre gel de sílice utilizando diclorometano y una solución de 7N de amoníaco en metanol como eluyentes (elución gradiente de 0% a 5% de solución de 7N de amoníaco en metanol). Las fracciones del producto se recolectaron y el solvente se retiró bajo presión reducida.

Rendimiento: 3.52 g del intermediario 62 (88%).

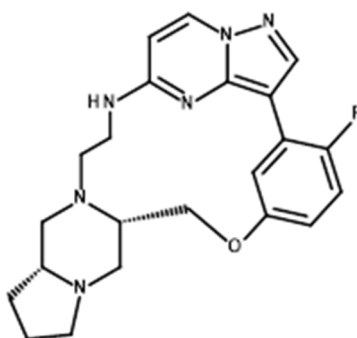
LCMS método 2: MH+ = 330, RT = 1.547 minutos.

Preparación del intermediario 63



5 Una mezcla del intermediario 62 (2.90 g, 8.80 mmol) e hidracina (50/60% en agua, 850 μ l, 26.40 mmol) en etanol (51 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. El solvente se retiró bajo presión reducida y el residuo se co-evaporó con tolueno. El residuo se suspendió en una mezcla de acetato de etilo y metanol (95/5), se filtró y el sólido se lavó con acetato de etilo. El solvente del filtrado se retiró bajo presión reducida. El producto se utilizó sin purificación adicional en la siguiente etapa.

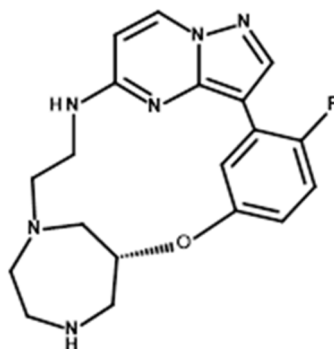
Las etapas subsecuentes para obtener el ejemplo N27 se basan en los procedimientos utilizados para la preparación del N8.



10

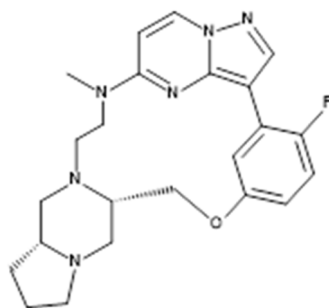
Ejemplo N28

El ejemplo N28 se obtiene como un subproducto durante la reacción Mitsunobu en la preparación del ejemplo N20. El producto se obtuvo como la sal de HCl.



15 Ejemplo N29

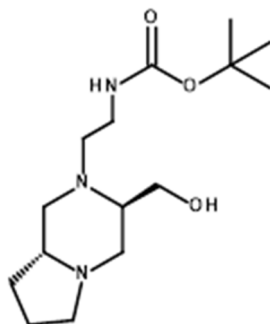
El ejemplo N29 puede prepararse siguiendo el esquema general 1, comenzando a partir del ejemplo N27 y de acuerdo con los procedimientos ilustrados para la preparación del ejemplo N11.



Ejemplo 30

El ejemplo N30 puede prepararse siguiendo el esquema general 1 y de acuerdo con los procedimientos ilustrados para la preparación del ejemplo N8.

5 Preparación del intermediario 64

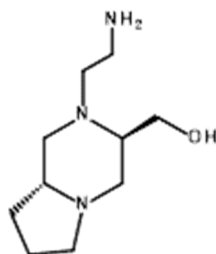


10 Se agitó [(3R,8aR)-1,2,3,4,6,7,8,8a-octahidropirrol[1,2-a]pirazin-3-il]metanol (300 mg, 1.92 mmol) y ter-butil N-(2-oxoetil)carbamato (366 mg, 2.30 mmol) en diclorometano (5.76 ml) a temperatura ambiente durante 1.5 horas. Se agregó triacetoxiborohidruro de sodio (814 mg, 3.84 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Se agregó más triacetoxiborohidruro de sodio (814 mg, 3.84 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 15 horas. Se agregó una solución saturada acuosa de bicarbonato de sodio hasta un pH de 7 y la capa acuosa se extrajo con una mezcla de diclorometano y metanol (9:1). El solvente de ambas capas se retiró bajo presión reducida. Los residuos se combinaron y se purificaron mediante cromatografía de columna instantánea sobre gel de sílice utilizando diclorometano y metanol como eluyentes (elución gradiente de 0% a 20% de metanol). Las fracciones del producto se recolectaron y el solvente se retiró bajo presión reducida.

15 Rendimiento: 409 mg del intermediario 64 (71%).

LCMS método 1: MH+ = 300, RT = 0.304 minutos.

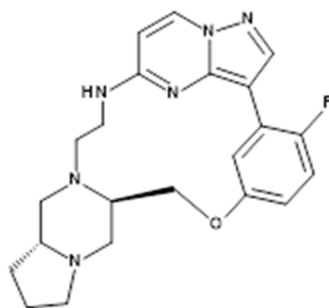
Preparación del intermediario 65



20 El intermediario 64 (409 mg, 1.37 mmol) se agitó en una solución de 4N de ácido clorhídrico en 1,4-dioxano a temperatura ambiente durante 2 horas. El solvente se retiró bajo presión reducida.

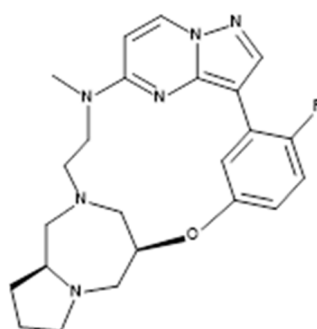
El producto se utilizó sin purificación adicional en la siguiente etapa.

Las siguientes etapas para obtener el ejemplo N30 se basan en los procedimientos utilizados para la preparación del N8. El producto se obtuvo como la sal de HCl.



Ejemplo N31

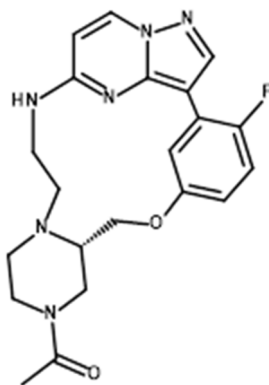
El ejemplo N31 puede prepararse siguiendo el esquema general 1 de acuerdo con los procedimientos ilustrados para la preparación del ejemplo N18 y N11.



5

Ejemplo N32

El ejemplo N32 puede prepararse siguiendo el esquema general 1 y comenzando a partir del ejemplo N20.



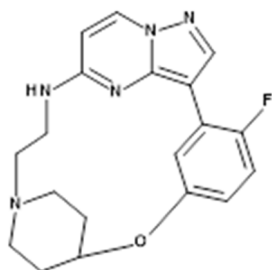
- 10 Se agregó hexafluorofosfato de N,N,N',N'-tetrametil-O-(1H-benzotriazol-1-il)uronio (167 mg, 0.44 mmol) a una mezcla del ejemplo N20 (80 mg, 0.20 mmol), ácido acético (10 μ l, 0.22 mmol) y N, N-diisopropiletilamina (245 μ l, 1.40 mmol) en dimetilformamida (0.60 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. El solvente se retiró bajo presión reducida y el residuo se purificó mediante cromatografía de columna en fase inversa (HPLC método A). Las fracciones del producto se recolectaron y el solvente se retiró bajo presión reducida.

Rendimiento: 17 mg del ejemplo N32 (21%).

- 15 LCMS método 2: MH⁺ = 411, RT = 2.345 minutos.

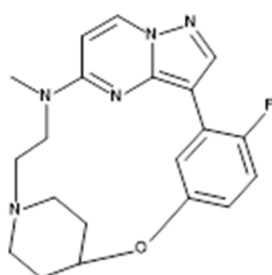
Ejemplo N33

El ejemplo N33 puede prepararse siguiendo el esquema general 1 y de acuerdo con los procedimientos ilustrados para la preparación del ejemplo N8. El producto se obtuvo como la sal de HCl.



Ejemplo N34

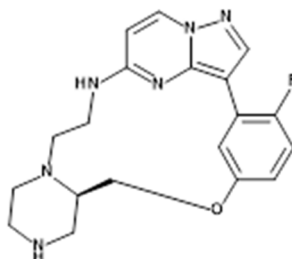
El ejemplo N34 puede prepararse siguiendo el esquema general 1, comenzando a partir del ejemplo N33 y de acuerdo a los procedimientos ilustrados para la preparación del ejemplo N11. El producto se obtuvo como la sal de HCl.



5

Ejemplo N35

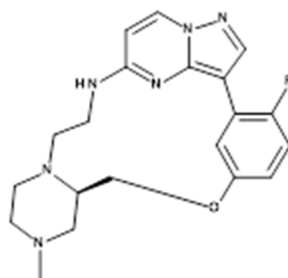
El ejemplo N35 puede prepararse siguiendo el esquema general 1 y de acuerdo con los procedimientos ilustrados para la preparación del ejemplo N20. El producto se obtuvo como la sal de HCl.



10 Ejemplo N36

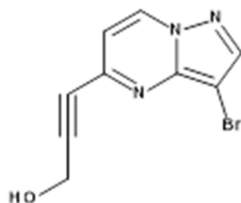
El ejemplo N36 puede prepararse siguiendo el esquema general 1, comenzando a partir del ejemplo N35 y de acuerdo con los procedimientos ilustrados para la preparación del ejemplo N23.

Ejemplo N37



15 El ejemplo N37 puede prepararse siguiendo el esquema general 2.

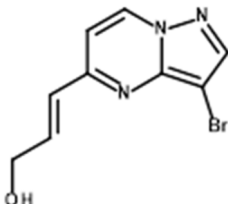
Preparación del intermediario 66



5 Se disolvió 3-bromo-5-cloro-pirazolo[1,5-a]pirimidina (4.0 g, 17.21 mmol) en tetrahidrofurano (51.63 ml), se agregó diisopropilamina (14.47 ml, 103.26 mmol) y la mezcla se purgó con nitrógeno. Se agregaron bicloruro de
 10 bis(trifenilfosfina)paladio(II) (1.207 g, 1.72 mmol) y yoduro de cobre(I) (328 mg, 2.15 mmol) bajo una atmosfera de nitrógeno seguido por prop-2-in-1-ol (1.206 ml, 20.65 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 20 horas. La mezcla se concentró bajo presión reducida. El sólido se filtró y el filtrado se adsorbió sobre gel de sílice y se purificó mediante cromatografía instantánea sobre gel de sílice, utilizando heptano y acetato de etilo como eluyentes (elución gradiente de 0% a 100% de acetato de etilo) y después utilizando diclorometano y metanol como eluyentes (elución gradiente de 0.2% a 10% de metanol). Las fracciones del producto se recolectaron y el solvente se retiró bajo presión reducida.

LCMS método 1: MH+ = 253, RT = 0.424 minutos.

Preparación del intermediario 67

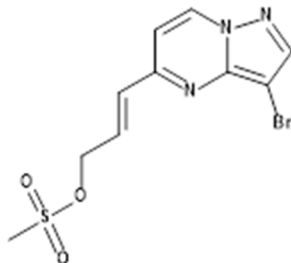


15 El intermediario 66 (5.81 g, 23.05 mmol) se suspendió en una mezcla de diclorometano y metanol (1:1, 310 ml). Se agregó sulfuro de difenilo (39 mg, 0.23 mmol) y la mezcla se purgó con nitrógeno. Se agregó Pd/C húmedo (20% por peso del intermediario 66) y la mezcla se agitó bajo una atmosfera de hidrógeno a temperatura ambiente durante 14 horas. Se agregó más Pd/C húmedo (20% por peso del intermediario 66) y la mezcla se agitó bajo una atmosfera de hidrógeno durante 20 horas. Se retiró el catalizador mediante filtración sobre Celite® y se lavó con una mezcla de diclorometano y metanol (4:1). El solvente del filtrado se retiró bajo presión reducida y el residuo se purificó mediante
 20 cromatografía instantánea sobre gel de sílice, utilizando diclorometano y metanol como eluyentes (elución gradiente de 0% a 5% de metanol). Las fracciones del producto se recolectaron y el solvente se retiró bajo presión reducida.

Rendimiento: 3.393 g del intermediario 67 (58%).

LCMS método 2: MH+ = 255, RT = 2.082 minutos.

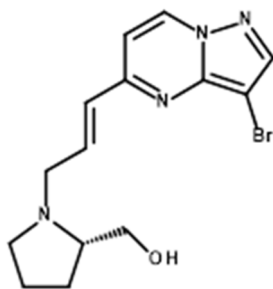
Preparación del intermediario 68



25 Se agregó una solución de metanosulfonato de metilsulfonilo (3.139 g, 18.02 mmol) en diclorometano (12 ml) por goteo a una solución agitada del intermediario 67 (3.052 g, 12.02 mmol) y N,N-diisopropiletilamina (5.311 ml, 31.23 mmol) en diclorometano (24 ml) a 0°C. La mezcla de reacción se agitó a 0°C durante 1 hora. La mezcla de reacción se diluyó con diclorometano y la capa orgánica se lavó con agua. La capa orgánica se secó, se filtró y el solvente se retiró bajo
 30 presión reducida. El compuesto se utilizó sin purificación adicional en la siguiente etapa.

LCMS método 2: MH+ = 333, RT = 2.806 minutos.

Preparación del intermediario 69

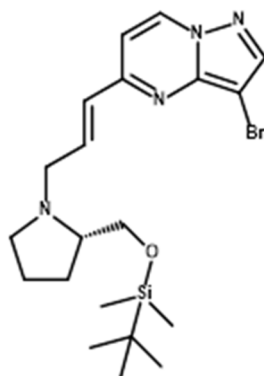


5 Se suspendieron el intermediario 68 (12.01 mmol), (S)-(+)-2-pirrolidinametanol (1.823 g, 18.02 mmol), carbonato de sodio (3.819 g, 36.03 mmol) y yoduro de potasio (1.591 g, 15.61 mmol) en N,N-dimetilformamida (36 ml). La mezcla de reacción se agitó a 60°C durante la noche. La mezcla de reacción se enfrió y el solvente se retiró bajo presión reducida. Se agregó acetato de etilo y la capa orgánica se lavó con agua. La capa acuosa se extrajo con una mezcla de diclorometano/metanol (9:1). Las capas orgánicas combinadas se secaron, se filtraron y el solvente se retiró bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía de columna instantánea sobre gel de sílice utilizando diclorometano y metanol como eluyentes (elución gradiente de 0% a 10% de metanol). Las fracciones del producto se recolectaron y el solvente se retiró bajo presión reducida.

10 Rendimiento: 1.125 g del intermediario 69 (28%).

LCMS método 2: MH+ = 338, RT = 1.480 minutos.

Preparación del intermediario 70

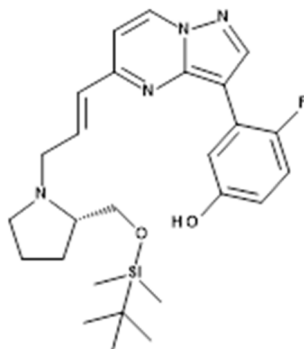


15 Se agregó ter-butil-clorodimetilsilano (755 mg, 5.01 mmol) a una mezcla del intermediario 69 (1.125 g, 3.34 mmol) y trietilamina (1.161 ml, 8.35 mmol) en diclorometano (10 ml). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Se agregó diclorometano y la capa orgánica se lavó con agua. La capa orgánica se secó, se filtró y el solvente se retiró bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía de columna instantánea sobre gel de sílice utilizando diclorometano y metanol como eluyentes (elución gradiente de 0% a 5% de metanol). Las fracciones del producto se recolectaron y el solvente se retiró bajo presión reducida.

20 Rendimiento: 775 mg del intermediario 70 (51%).

LCMS método 2: MH+ = 452, RT = 2.819 minutos.

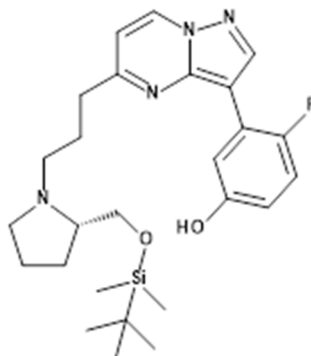
Preparación del intermediario 71



Una mezcla de 1,4-dioxano y agua (3:1, 10 ml) se desgasificó burbujeando gas nitrógeno a través de la mezcla. Se agregaron el intermediario 70 (775 mg, 1.72 mmol), 4-fluoro-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenol (490 mg, 2.06 mmol), tetrakis(trifenilfosfina)paladio(0) (35 mg, 0.03 mmol), 2-diciclohexilfosfino-2',4',6'-trisisopropilbifenilo (Xphos) (33 mg, 0.07 mmol) y fosfato de potasio tribásico (3 equivalentes) y la mezcla se agitó bajo gas nitrógeno a 85°C durante 16 horas. La mezcla de reacción se enfrió. Se agregó acetato de etilo y la capa orgánica se lavó con agua. La capa orgánica se secó, se filtró y el solvente se retiró bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía de columna instantánea sobre gel de sílice utilizando diclorometano y metanol como eluyentes (elución gradiente de 0% a 5% de metanol). Las fracciones del producto se recolectaron y el solvente se retiró bajo presión reducida.

LCMS método 2: MH+ = 483, RT = 1.836 minutos.

Preparación del intermediario 72

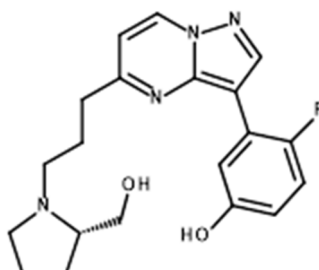


Se suspendió el intermediario 71 (851 mg, 1.76 mmol) en etanol (5.28 ml) y la mezcla se purgó con nitrógeno. Se agregó Pd/C húmedo (10%, 85 mg, 1.76) y la mezcla se agitó bajo una atmósfera de nitrógeno a temperatura ambiente durante 15 horas. El catalizador se retiró mediante filtración sobre Celite® y se lavó con una mezcla de diclorometano y metanol (4:1). El solvente del filtrado se retiró bajo presión reducida y el residuo se purificó mediante cromatografía de columna instantánea sobre gel de sílice utilizando diclorometano y metanol como eluyentes (elución gradiente de 0% a 8% de metanol). Las fracciones del producto se recolectaron y el solvente se retiró bajo presión reducida.

Rendimiento: 402 mg del intermediario 72 (47%).

LCMS método 2: MH+ = 485, RT = 2.811 minutos.

Preparación del intermediario 73



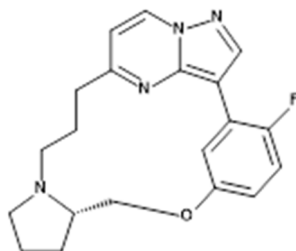
ES 2 717 510 T3

Se agregó fluoruro de tetrabutilamonio (1 M de solución en tetrahidrofurano, 1.0 ml, 1.0 mmol) a una solución del intermediario 72 (402 mg, 0.83 mmol) en tetrahidrofurano (2.49 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. La mezcla se diluyó con acetato de etilo y se lavó con agua y una solución saturada acuosa de bicarbonato de sodio. La capa orgánica se secó, se filtró y el solvente se retiró bajo presión reducida. Se agregó acetonitrilo, el sólido se filtró y se secó bajo presión reducida.

Rendimiento: 232 mg del intermediario 73 (85%).

LCMS método 2: MH+ = 371, RT = 1.814 minutos.

Preparación del ejemplo N37



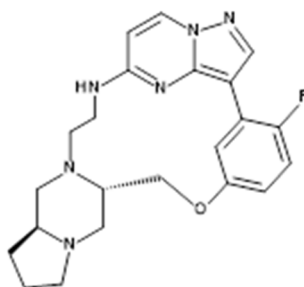
Una solución del intermediario 73 (182 mg, 0.49 mmol) en 2-metiltetrahidrofurano (20 ml/mmol) se desgasificó burbujeando gas nitrógeno a través de la mezcla. Una solución de diisopropil azodicarboxilato (291 mg, 1.47 mmol) en tolueno (20 ml/mmol) se desgasificó burbujeando gas nitrógeno a través de la mezcla. Ambas soluciones se agregaron simultáneamente y por goteo durante un periodo de 3 horas a 90°C a una solución desgasificada de trifetilfosfina (386 mg, 1.47 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 retiró bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía de columna instantánea sobre gel de sílice utilizando heptano y acetato de etilo como eluyentes (elución gradiente de 0% a 50% de acetato de etilo) seguido por diclorometano y metanol como eluyentes (elución gradiente de 0% a 10% de metanol). Las fracciones del producto se recolectaron y el solvente se retiró bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía de columna en fase inversa (HPLC método A). Las fracciones del producto se recolectaron y el solvente se retiró bajo presión reducida.

Rendimiento: 328 g del ejemplo N37 (19%).

LCMS método 2: MH+ = 353, RT = 2.061 minutos.

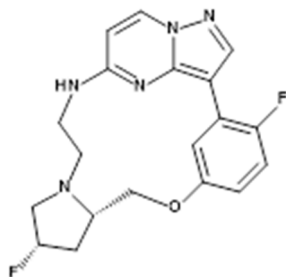
Ejemplo N38

El ejemplo N38 puede prepararse siguiendo el esquema general 1 y de acuerdo con los procedimientos ilustrados para la preparación del ejemplo N30. El producto se obtuvo como la sal de HCl.



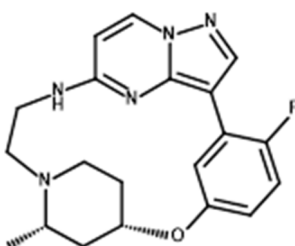
Ejemplo N39

El ejemplo N39 puede prepararse siguiendo el esquema general 1 y de acuerdo con los procedimientos ilustrados para la preparación de los ejemplos N27 y N8.



Ejemplo N40

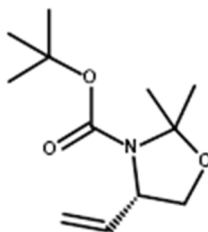
5 El ejemplo N40 puede prepararse siguiendo el esquema general 1 y de acuerdo con los procedimientos ilustrados para la preparación del ejemplo N8 utilizando un grupo protector de ter-butil difenilsililo en lugar de un grupo protector de ter-butil dimetilsililo. El producto se obtuvo como la sal de HCl.



Ejemplo N41

10 El ejemplo N41 puede prepararse siguiendo el esquema general 1 y de acuerdo con los procedimientos ilustrados para la preparación del ejemplo N8 utilizando un grupo protector de ter-butil difenilsililo en lugar de un grupo protector de ter-butil dimetilsililo.

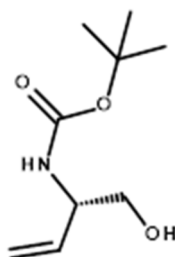
Preparación del intermediario 74



15 Se agregó por goteo una solución de 1N de sal de hexametildisilazano de sodio en tetrahidrofurano anhidro (25.52 ml, 25.52 mmol) durante un periodo de 15 minutos a una suspensión de yoduro de metiltrifenilfosfonio (10.316 g, 15.52 mmol) en tetrahidrofurano anhidro (75 ml) a una temperatura de -20 a -25°C y la mezcla se agitó a una temperatura de 20 a -25°C durante 15 minutos. Se agregó por goteo una solución de (R)-(+)-3-boc-2,2-dimetiloxazolidina-4-carboxaldehído (4.50 g, 19.63 mmol) en tetrahidrofurano anhidro (75 ml) durante un periodo de 15 minutos y la mezcla se agitó a 0°C durante 5 horas y a temperatura ambiente durante 16 horas. La mezcla de reacción se enfrió a 5°C y se agregó una solución saturada acuosa de cloruro de amonio y la mezcla se agitó durante 10 minutos. El producto se extrajo con una mezcla de heptano y acetato de etilo (1:1). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron, se filtraron y el solvente se retiró bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía de columna instantánea sobre gel de sílice utilizando heptano y acetato de etilo como eluyentes (elución gradiente de 0% a 15% de acetato de etilo). Las fracciones del producto se recolectaron y el solvente se retiró bajo presión reducida.

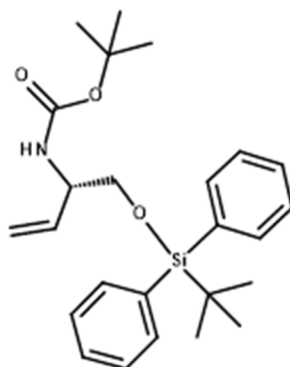
25 Rendimiento: 3.80 g del intermediario 74 (85%).

Preparación del intermediario 75



- 5 Se agregó monohidrato de ácido de p-tolueno sulfónico (1.084 g, 5.70 mmol) a una solución agitada del intermediario 74 (3.60 g, 15.84 mmol) en metanol (158 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. Se agregó bicarbonato de sodio (1 ml) a la mezcla de reacción. El volumen se redujo a 10 ml bajo presión reducida. El residuo se disolvió en acetato de etilo y agua. La capa acuosa se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron, se filtraron y el solvente se retiró bajo presión reducida. El producto se utilizó sin purificación adicional en la siguiente etapa.

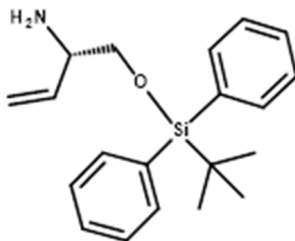
Preparación del intermediario 76



- 10 Se agregó imidazol (1.402 g, 20.59 mmol), 4-(dimetilamino)piridina (387 mg, 3.17 mmol) y ter-butil(cloro)difenilsilano (4.56 g, 17.42 mmol) a una solución agitada del intermediario 75 (15.84 mmol) en diclorometano (31 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 72 horas. Los sólidos se filtraron y se lavaron con diclorometano. El filtrado se lavó con agua y salmuera, se secó se filtró y el solvente se retiró bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía de columna instantánea sobre gel de sílice utilizando heptano y acetato de etilo como eluyentes (elución gradiente de 0% a 10% de acetato de etilo). Las fracciones del producto se recolectaron y el solvente se retiró bajo presión reducida.
- 15

Rendimiento: 6.20 g del intermediario 76 (92%).

Preparación del intermediario 77

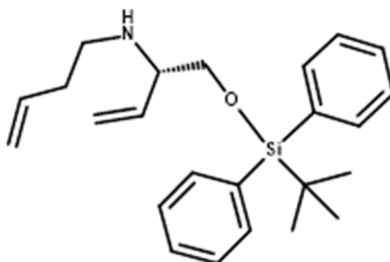


- 20 Se agregó una solución del intermediario 76 (6.20 g, 14.57 mmol) en diclorometano (10 ml) a una mezcla agitada de ácido trifluoroacético y diclorometano (1:1, 130 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. El solvente se retiró bajo presión reducida. El residuo se disolvió en diclorometano. Se agregó una solución saturada acuosa de bicarbonato de sodio en porciones. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. Las dos capas se separaron y la capa orgánica se lavó con una solución saturada acuosa de bicarbonato de sodio. La capa orgánica se lavó, se filtró y el solvente se retiró bajo presión reducida. El producto se utilizó sin purificación adicional en la siguiente etapa.
- 25

Rendimiento: 4.32 g del intermediario 77 (91%).

LCMS método 2: MH+ = 326, RT = 2.785 minutos.

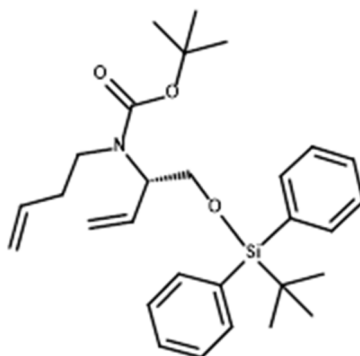
Preparación del intermediario 78



5 Una mezcla del intermediario 77 (4.10 g, 12.59 mmol) y carbonato de potasio (1.74 g, 12.59 mmol) en acetonitrilo (37.77 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. Se agregó 4-bromo-1-buteno (1.164 ml, 12.59 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a 90°C durante 16 horas. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente. Los sólidos se filtraron y se lavaron con acetato de etilo. El solvente del filtrado se retiró bajo presión reducida. El residuo se disolvió en acetato de etilo y se lavó con una solución saturada acuosa de bicarbonato de sodio y salmuera. La capa orgánica se secó, se filtró y el solvente se retiró bajo presión reducida. El producto se utilizó sin purificación adicional en la siguiente etapa.

LCMS método 2: MH+ = 380, RT = 3.072 minutos.

Preparación del intermediario 79

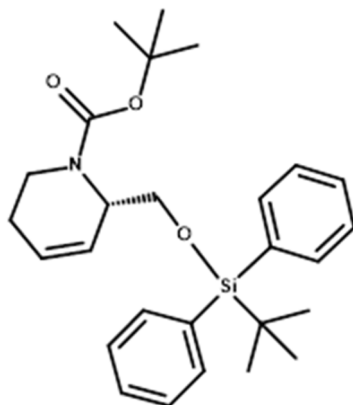


15 Se agregó una solución de ter-butoxicarbonilo anhídrido (2.75 g, 12.59 mmol) en tetrahidrofurano (7 ml) por goteo a una solución agitada del intermediario 78 (12.59 mmol) y trietilamina (2.624 ml, 18.88 mmol) en tetrahidrofurano (30 ml). La solución se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. El solvente se retiró bajo presión reducida y se agregó una mezcla de acetato de etilo y heptano (8:2). La capa orgánica se lavó con una solución saturada acuosa de bicarbonato de sodio y salmuera. La capa orgánica se secó, se filtró y el solvente se retiró bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía de columna instantánea sobre gel de sílice utilizando heptano y acetato de etilo como eluyentes (elución gradiente de 0% a 7% de acetato de etilo). Las fracciones del producto se recolectaron y el solvente se retiró bajo presión reducida.

Rendimiento: 3.75 g del intermediario 79 (62%).

LCMS método 2: MH+ = 380 (MH+ - Boc), RT = 4.238 minutos.

Preparación del intermediario 80

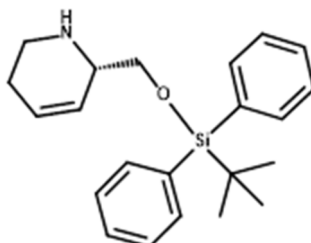


5 Se reflujo diclorometano bajo una atmosfera de nitrógeno durante 2 horas. Una solución de catalizador de Grubb (segunda generación, 310 mg, 0.37 mmol) en diclorometano (10 ml) se agregó a una solución del intermediario 79 (3.52 g, 7.34 mmol) en diclorometano (279 ml) bajo una atmosfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se agitó bajo una atmosfera de nitrógeno a 30°C durante 16 horas.

10 Se agregó más catalizador de Grubb (segunda generación, 0.03 equivalentes) y la mezcla se agitó bajo una atmosfera de nitrógeno a 30°C durante 16 horas. El solvente se retiró bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía de columna instantánea sobre gel de sílice utilizando heptano y acetato de etilo como eluyentes (elución gradiente de 0 % a 5 % de acetato de etilo). Las fracciones del producto se recolectaron y el solvente se retiró bajo presión reducida.

Rendimiento: 1.90 g del intermediario 80 (57%)

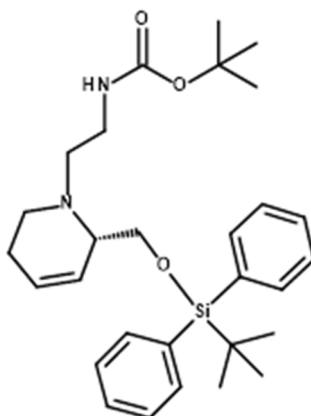
Preparación del intermediario 81



15 Una solución del intermediario 80 (1.90 g, 4.21 mmol) en diclorometano (10 ml) se agregó a una mezcla agitada de ácido trifluoroacético y diclorometano (1:3, 47 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla se diluyó con diclorometano y se lavó con agua, una solución acuosa de 1N de hidróxido de sodio y salmuera. La capa orgánica se secó, se filtró y el solvente se retiró bajo presión reducida. El producto se utilizó sin purificación adicional en la siguiente etapa.

LCMS método 2: MH+ = 352, RT = 2.917 minutos.

20 Preparación del intermediario 82

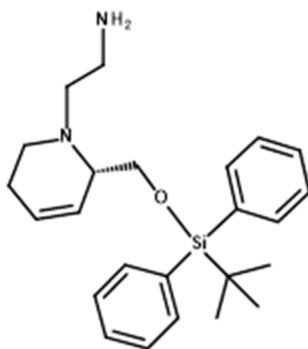


Una mezcla de metanosulfonato de 2-(ter-butoxicarbonilamino)etilo (1.20 g, 5.01 mmol), el intermediario 81 (1.50 g, 4.26 mmol), carbonato de sodio (1.593 g, 15.03 mmol) y yoduro de potasio (1.081 g, 6.51 mmol) en N,N-dimetilformamida (25 ml) se agitó a 60°C durante la noche. La mezcla de reacción se vertió en agua y se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se secaron, se filtraron y el solvente se retiró bajo presión reducida. El solvente se retiró bajo presión reducida y el residuo se purificó mediante cromatografía de columna instantánea sobre gel de sílice utilizando heptano y acetato de etilo como eluyentes (elución gradiente de 0 % a 40 % de acetato de etilo). Las fracciones del producto se recolectaron y el solvente se retiró bajo presión reducida.

Rendimiento: 1.16 g del intermediario 82 (47%)

LCMS método 2: MH+ = 495, RT = 3.374 minutos.

10 Preparación del intermediario 83

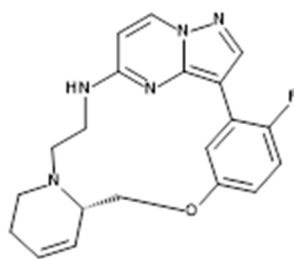


El intermediario 82 (1.16 g, 2.34 mmol) se agitó en una mezcla de ácido trifluoroacético y diclorometano (1:3, 10 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. Una solución acuosa de 1N de hidróxido de sodio se agregó a la mezcla de reacción hasta un pH de 11. El producto se extrajo con diclorometano. Las capas orgánicas combinadas se secaron, se filtraron y el solvente se retiró bajo presión reducida. El producto se utilizó sin purificación adicional en la siguiente etapa.

15

LCMS método 2: MH+ = 395

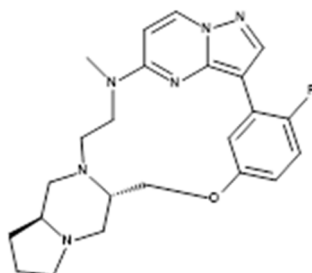
Preparación del ejemplo N41



20 Las etapas subsecuentes para obtener el ejemplo N41 se basan en los procedimientos utilizados para la preparación del N8 y utilizando el intermediario 83. El producto se obtuvo como la sal de HCl.

Ejemplo N42

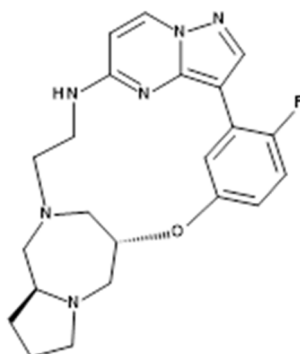
El Ejemplo N42 puede prepararse siguiendo el esquema general 1, comenzando a partir del ejemplo N38 y de acuerdo con los procedimientos ilustrados para la preparación del ejemplo N11.



25

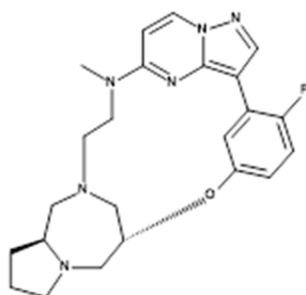
Ejemplo N43

El Ejemplo N43 se obtiene como un subproducto durante la reacción Mitsunobu en la preparación del ejemplo N38.



Ejemplo N44

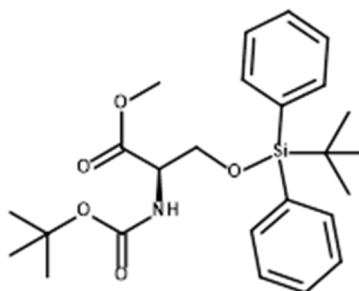
- 5 El Ejemplo N44 puede prepararse siguiendo el esquema general 1, comenzando a partir del ejemplo N43 y de acuerdo con los procedimientos ilustrados para la preparación del ejemplo N11.



Ejemplo N45

- 10 El Ejemplo N45 puede prepararse siguiendo el esquema general 1 y de acuerdo con los procedimientos ilustrados para la preparación del ejemplo N20 utilizando un grupo protector de ter-butil difenilsililo en lugar de un grupo protector de ter-butil dimetilsililo.

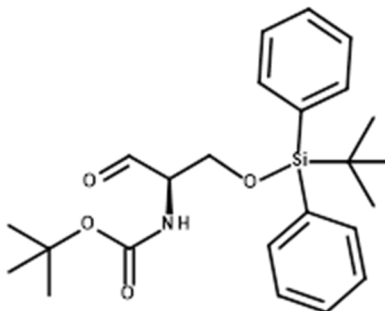
Preparación del intermediario 84



- 15 Una mezcla de metil (2R)-2-(ter-butoxicarbonilamino)-3-hidroxi-propanoato (9.90 g, 45.16 mmol), 4-(dimetilamino)piridina (55 mg, 4.52 mmol) e imidazol (4.612 g, 67.74 mmol) en diclorometano (135.48 ml) se enfrió a 0°C bajo una atmósfera de nitrógeno. Se agregó por goteo ter-butil(cloro)difenilsilano (12.919 ml, 49.68 mmol) durante un período de 15 minutos. La mezcla de reacción se agitó a 30°C durante 16 horas. La mezcla de reacción se diluyó con diclorometano y se lavó con una solución acuosa de 1N de ácido clorhídrico y una solución saturada acuosa de bicarbonato de sodio. El solvente de la capa orgánica se retiró bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía de columna instantánea sobre gel de sílice utilizando heptano y acetato de etilo como eluyentes (elución gradiente de 0 % a 15 % de acetato de etilo). Las fracciones del producto se recolectaron y el solvente se retiró bajo presión reducida. Se agregó tolueno y se retiró bajo presión reducida.
- 20

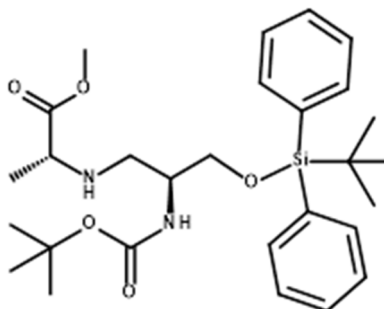
LCMS método 2: MH+ = 358 (MH+ - Boc), RT = 2.269 minutos.

Preparación del intermediario 85



5 Una solución agitada del intermediario 84 (21.0 g, 45.89 mmol) en dietiléter anhidro (137.67 ml) se enfrió a -78°C bajo una atmósfera de nitrógeno. Se agregó solución de hidruro de diisobutilaluminio (DIBAL) (1M en tetrahidrofurano, 55.07 mmol) durante un período de 30 minutos. La mezcla de reacción se agitó a -78°C durante 1 hora. La reacción se templó mediante la adición lenta de metanol (5.5 ml). La mezcla se agitó a -78°C durante 15 minutos. La solución fría se vertió en una solución saturada acuosa de salina Rochelle (2 ml:1 mmol de DIBAL) y se agitó a temperatura ambiente durante 3.5 horas. Las capas se separaron y el producto se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron, se filtraron y el solvente se retiró bajo presión reducida. El producto se utilizó sin purificación adicional en la siguiente etapa.

Preparación del intermediario 86

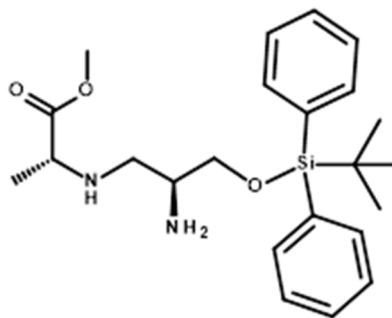


15 Se agregó hidrocloreto de metil (2R)-2-aminopropanoato (4.80 g, 34.42 mmol) a una mezcla agitada del intermediario 85 (45.89 mmol) y N,N-diisopropiletilamina (12.024 ml, 68.84 mmol) en diclorometano (137.67 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. Se agregó en porciones triacetoxiborohidruro de sodio (14.591 g, 68.84 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 5 horas. La mezcla de reacción se diluyó con diclorometano y se agregó lentamente una solución acuosa de 1N de ácido clorhídrico (75 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 10 minutos. Las dos capas se separaron y la capa orgánica se lavó con una solución saturada acuosa de bicarbonato de sodio. La capa orgánica se secó, se filtró y el solvente se retiró bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía de columna instantánea sobre gel de sílice utilizando heptano y acetato de etilo como eluyentes (elución gradiente de 5% a 50% de acetato de etilo). Las fracciones del producto se recolectaron y el solvente se retiró bajo presión reducida.

Rendimiento: 16.30 g del intermediario 86 (69%)

LCMS método 2: $\text{MH}^+ = 515$

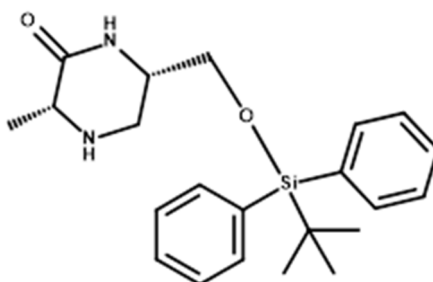
25 Preparación del intermediario 87



5 El intermediario 86 (2.60 g, 5.05 ml) se disolvió en diclorometano (15.15 ml) y se enfrió a 0°C bajo una atmósfera de nitrógeno. Se agregó en porciones ácido trifluoroacético (4 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. La reacción se vertió lentamente en una solución saturada acuosa de bicarbonato de sodio y se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. La capa acuosa se extrajo con diclorometano. Las capas orgánicas combinadas se secaron, se filtraron y el solvente se retiró bajo presión reducida. El producto se utilizó sin purificación adicional en la siguiente etapa.

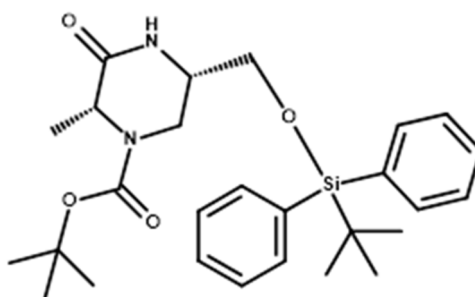
LCMS método 2: MH⁺ = 415

Preparación del intermediario 88



10 Se agregó trietilamina (2.10 ml, 15.15 mmol) a una solución agitada del intermediario 87 (5.05 mmol) en diclorometano (15.15 ml). La mezcla de reacción se agitó a 40°C durante 16 horas. La mezcla de reacción se utilizó directamente en la siguiente etapa.

Preparación del intermediario 89

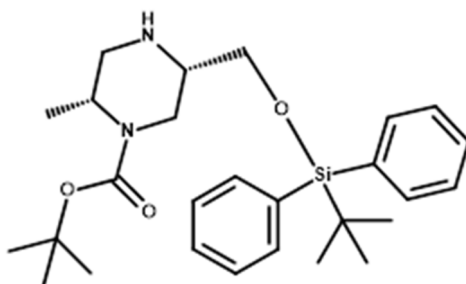


15 Una solución de ter-butoxicarbonil anhídrido (1.32 g, 6.06 mmol) en diclorometano (15 ml) se agregó en porciones a una solución agitada del intermediario 88 (5.05 mmol, crudo de la etapa previa). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. La reacción se diluyó con diclorometano y se lavó con una solución acuosa de 1N de ácido clorhídrico y una solución saturada acuosa de bicarbonato de sodio. La capa orgánica se secó, se filtró y el solvente se retiró bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía de columna instantánea sobre gel de sílice utilizando heptano y acetato de etilo como eluyentes (elución gradiente de 0 % a 50 % de acetato de etilo). Las fracciones del producto se recolectaron y el solvente se retiró bajo presión reducida.

Rendimiento: 1.95 g del intermediario 89 (80%)

LCMS método 2: RT = 4.923 minutos.

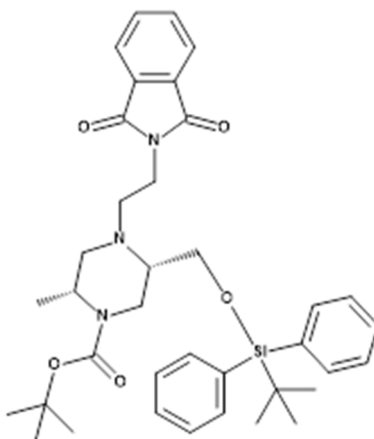
25 Preparación del intermediario 90



- 5 El intermediario 89 (5.35 g, 11.08 mmol) se disolvió en tetrahidrofurano anhidro (33.24 ml) y se enfrió a 0°C bajo una atmosfera de nitrógeno. Se agregó en porciones dimetilsulfuro de borano (solución de 2N en tetrahidrofurano, 5.89 ml, 77.56 mmol). La mezcla de reacción se agitó bajo una atmosfera de nitrógeno a 0°C durante 30 minutos y a temperatura ambiente durante 16 horas. La mezcla de reacción se enfrió a 0°C y se agregó por goteo metanol (40 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. El solvente se retiró bajo presión reducida y el residuo se co-evaporó dos veces con metanol. El producto se utilizó sin purificación adicional en la siguiente etapa.

LCMS método 2: MH+ = 469

Preparación del intermediario 91

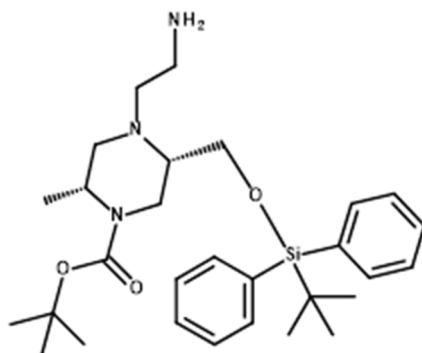


- 10 Una mezcla del intermediario 90 (6.150 g, 13.12 mmol) y 2-(1,3-dioxisoindolin-2-il)acetaldehído (4.96 g, 26.24 mmol) en diclorometano (39.36 ml) se agitó bajo una atmosfera de nitrógeno a temperatura ambiente durante 16 horas. Se agregó en porciones triacetoxiborohidruro de sodio (4.171 g, 19.68 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla de reacción se templó mediante la adición de una solución saturada acuosa de bicarbonato de sodio. La capa acuosa se extrajo con diclorometano. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron, se filtraron y el solvente se retiró bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía de columna instantánea sobre gel de sílice utilizando heptano y acetato de etilo como eluyentes (elución gradiente de 0 % a 40 % de acetato de etilo). Las fracciones del producto se recolectaron y el solvente se retiró bajo presión reducida.

- 20 Rendimiento: 6.80 g del intermediario 91 (81%)

LCMS método 2: MH+ = 642, RT = 3.377 minutos.

Preparación del intermediario 92

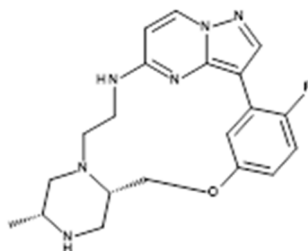


- 5 Una mezcla del intermediario 92 (6.70 g, 10.44 mmol) e hidracina (50/60% de solución acuosa, 0.50 ml, 15.66 mmol) en etanol (53 ml) se agitó a 70°C durante 4 horas. La mezcla de reacción se enfrió y la suspensión se filtró para retirar el sólido. El sólido se lavó con acetato de etilo. El solvente del filtrado se retiró bajo presión reducida y el residuo se re-disolvió en acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con una solución acuosa de 1M de hidróxido de sodio. La capa orgánica se secó, se filtró y el solvente se retiró bajo presión reducida. El producto se utilizó sin purificación adicional en la siguiente etapa.

LCMS método 2: MH+ = 512

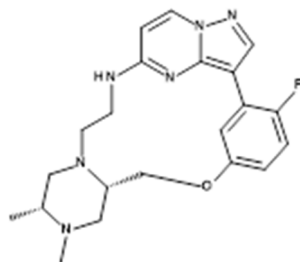
Preparación del ejemplo N45

- 10 Las siguientes etapas para obtener el ejemplo N45 se basan en los procedimientos utilizados para la preparación del N20 y utilizando el intermediario 92.



Ejemplo N46

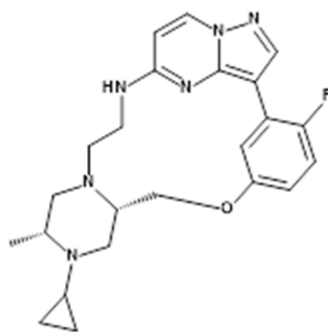
- 15 El Ejemplo N46 puede prepararse siguiendo el esquema general 1, comenzando a partir del ejemplo N45 y de acuerdo con los procedimientos ilustrados para la preparación del ejemplo N23.



Ejemplo N47

El Ejemplo N47 puede prepararse siguiendo el esquema general 1, comenzando a partir del ejemplo N45.

Preparación del ejemplo N47



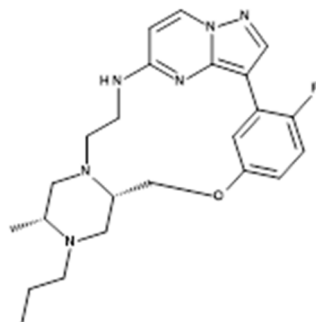
5 El Ejemplo N45 (120 mg, 0.31 mmol) y ácido ciclopropilborónico (50 mg, 0.62 mmol) se disolvieron en 1,2-dicloroetano (2 ml). Se agregó acetato de cobre(II) (113 mg, 0.62 mmol), 2,2'-bipiridilo (97 mg, 0.62 mmol) y carbonato de sodio (2.0 equivalentes, 131 mg). La reacción se agitó al aire abierto a 70°C durante 16 horas. La mezcla de reacción se templó mediante la adición de una solución saturada acuosa de cloruro de amonio y se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. La mezcla se diluyó con diclorometano. Las dos capas se separaron y la capa orgánica se lavó con una solución saturada acuosa de cloruro de amonio y salmuera. La capa orgánica se secó, se filtró y el solvente se retiró bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía de columna instantánea sobre gel de sílice utilizando diclorometano y una solución de 7N de amoniaco y metanol como eluyentes (elución gradiente de 0 % a 3 % de metanol). Las fracciones del producto se recolectaron y el solvente se retiró bajo presión reducida.

Rendimiento: 90 mg del ejemplo N47 (69%)

LCMS método 2: MH+ = 423, RT = 2.369 minutos.

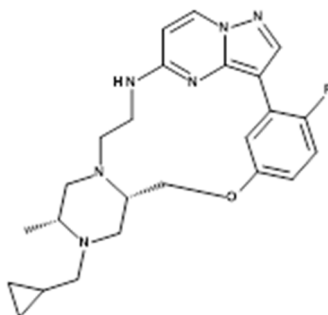
Ejemplo N48

15 El Ejemplo N48 puede prepararse siguiendo el esquema general 1, comenzando a partir del ejemplo N45 y de acuerdo con los procedimientos ilustrados para la preparación del ejemplo N23.



Ejemplo N49

El Ejemplo N49 puede prepararse siguiendo el esquema general 1, comenzando a partir del ejemplo N45 y de acuerdo con los procedimientos ilustrados para la preparación del ejemplo N23.

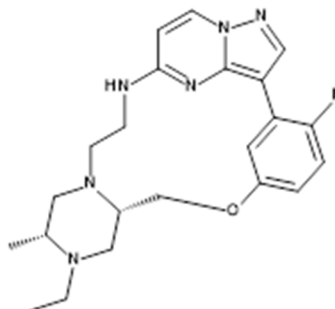


20

Ejemplo N50

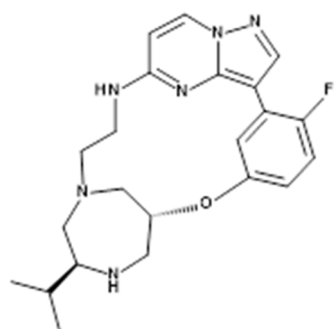
El Ejemplo N50 puede prepararse siguiendo el esquema general 1, comenzando a partir del ejemplo N45 y de acuerdo

con los procedimientos ilustrados para la preparación del ejemplo N23.



Ejemplo N51

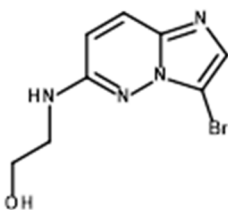
- 5 El Ejemplo N51 puede prepararse siguiendo el esquema general 1 y de acuerdo con los procedimientos ilustrados para la preparación del ejemplo N28. El producto se obtuvo como la sal de HCl.



Ejemplo N52

El Ejemplo N52 puede prepararse siguiendo el esquema general 1.

Preparación del intermediario 93

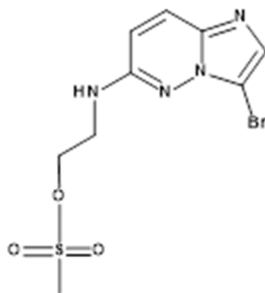


- 10 3-bromo-6-cloro-imidazo[1,2-b]piridacina (8.90 g, 38.28 mmol) y 2-aminoetanol (23.15 ml, 382.80 mmol) se suspendieron en n-butanol (114.84 ml) en un tubo de presión y se calentó a 150°C durante 20 horas. La mezcla de reacción se enfrió y el volumen se redujo bajo presión reducida. La mezcla se trituró con acetato de etilo. Los sólidos se filtraron y se secaron durante 1 hora bajo presión reducida a 70°C.

- 15 Rendimiento: 7.50 g del intermediario 93 (76%)

LCMS método 2: MH+ = 258, RT = 1.223 minutos.

Preparación del intermediario 94

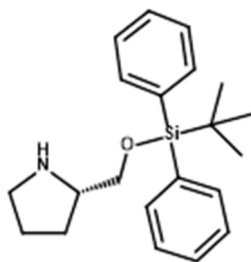


5 El intermediario 93 (5.0 g, 19.45 mmol) y trietilamina (4.055 ml, 29.17 mmol) se disolvieron en N,N-dimetilformamida (150 ml). La mezcla de reacción se enfrió a 0°C bajo una atmosfera de nitrógeno y se agregó por goteo una solución de metilsulfonil metanosulfonato (4.41 g, 25.29 mmol) en diclorometano (20 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla de reacción se vertió lentamente en agua (600 ml). Los sólidos se filtraron y se agregó tolueno y se retiró bajo presión reducida. Los sólidos se secaron bajo vacío. El compuesto se utilizó sin purificación adicional en la siguiente etapa.

Rendimiento: 6.29 g del intermediario 94 (96%)

LCMS método 2: MH+ = 336, RT = 1.767 minutos.

10 Preparación del intermediario 95

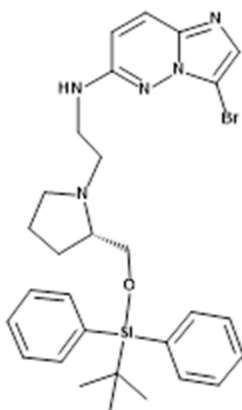


15 [(2S)-pirrolidin-2-il]metanol (2.50 g, 24.72 mmol) e imidazol (2.52 g, 37.08 mmol) se disolvieron en diclorometano (74.16 ml) y se enfriaron a 0°C bajo una atmosfera de nitrógeno. Se agregó ter-butil(cloro)difenilsilano (7.118 g, 27.19 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. La mezcla de reacción se diluyó con diclorometano y se lavó con una solución acuosa de 1N de ácido clorhídrico y una solución saturada acuosa de bicarbonato de sodio. La capa orgánica se secó, se filtró y el solvente se retiró bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía de columna instantánea sobre gel de sílice utilizando diclorometano y una solución de 7N de amoniaco en metanol como eluyentes (elución gradiente de 0 % a 6 % de metanol). Las fracciones del producto se recolectaron y el solvente se retiró bajo presión reducida.

20 Rendimiento: 8.00 g del intermediario 95 (95%)

LCMS método 2: MH+ = 340

Preparación del intermediario 96



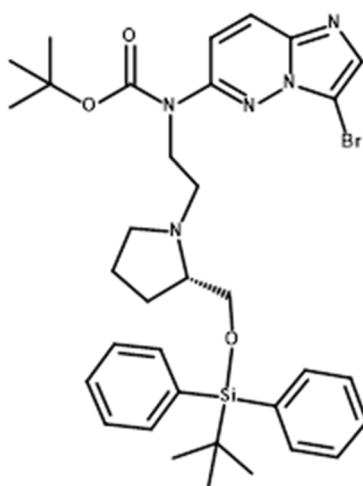
Una mezcla del intermediario 94 (3.10 g, 9.25 mmol), el intermediario 95 (1.20 g, 11.10 mmol), carbonato de sodio (2.941 g, 27.75 mmol) y yoduro de potasio (1.997 g, 12.03 mmol) en sulfóxido de dimetilo (27.75 ml) se agitó a 60°C durante 16 horas. La mezcla de reacción se vertió en agua (350 ml) y se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron, se filtraron y el solvente se retiró bajo presión reducida.

- 5 El residuo se purificó mediante cromatografía de columna instantánea sobre gel de sílice utilizando diclorometano y metanol como eluyentes (elución gradiente de 0 % a 5 % de metanol). Las fracciones del producto se recolectaron y el solvente se retiró bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante una segunda cromatografía de columna instantánea sobre gel de sílice utilizando heptano y acetato de etilo como eluyentes (elución gradiente de 0 % a 80 % de acetato de etilo) y utilizando diclorometano y metanol como eluyentes (elución gradiente de 0 % a 4 % de metanol).
- 10 Las fracciones del producto se recolectaron y el solvente se retiró bajo presión reducida.

Rendimiento: 2.00 g del intermediario 96 (37%)

LCMS método 2: MH+ = 579, RT = 3.081 minutos.

Preparación del intermediario 97

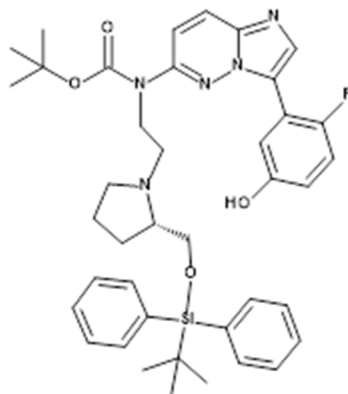


- 15 Se agregó 4-(dimetil amino)piridina (0.20 g, 1.64 mmol) a una solución agitada del intermediario 96 (1.90 g, 3.28 mmol) y dicarbonato de di-ter-butilo (1.07 g, 4.92 mmol) en tetrahidrofurano (15 ml). La mezcla de reacción se agitó a 65°C durante 4 horas. La mezcla de reacción se enfrió y el solvente se retiró bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía de columna instantánea sobre gel de sílice utilizando diclorometano y metanol como eluyentes (elución gradiente de 0 % a 4 % de metanol). Las fracciones del producto se recolectaron y el solvente se retiró bajo presión reducida.
- 20

Rendimiento: 2.15 g del intermediario 97 (97%)

LCMS método 2: MH+ = 679, RT = 3.623 minutos.

Preparación del intermediario 98



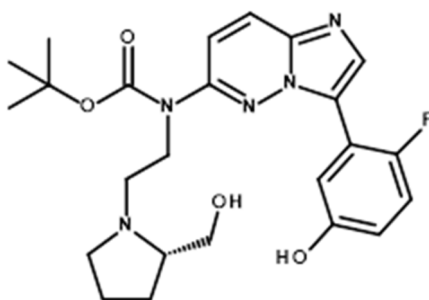
- 25 El intermediario 57 (2.15 g, 78.20 mmol), 4-fluoro-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenol (1.06 g, 4.44 mmol) y fosfato de potasio tribásico (3 equivalentes) se disolvieron en una mezcla de 1,4-dioxano y agua (3:1, 9.51 ml). La

mezcla de reacción se desgasificó burbujeando gas nitrógeno a través de la mezcla. Se agregó 2-diciclohexilfosfino-2',4',6'-triisopropilbifenilo (Xphos) (153 mg, 0.32 mmol) y tetrakis(trifenilfosfina)paladio(0) (186 mg, 0.16 mmol) y la mezcla se agitó bajo gas nitrógeno a 85°C durante 16 horas. La mezcla de reacción se enfrió. Se agregó diclorometano y la capa orgánica se lavó con agua y salmuera. La capa orgánica se secó, se filtró y el solvente se retiró bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía de columna instantánea sobre gel de sílice utilizando diclorometano y metanol como eluyentes (96,5:3,5). Las fracciones del producto se recolectaron y el solvente se retiró bajo presión reducida.

Rendimiento: 1.76 g del intermediario 98 (78%)

LCMS método 2: MH+ = 710, RT = 3.520 minutos.

10 Preparación del intermediario 99

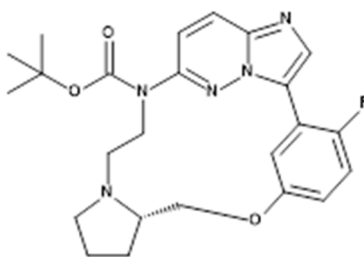


Una solución del intermediario 98 (1.71 g, 2.41 mmol) en tetrahydrofurano (7.23 ml) se enfrió a 0°C bajo una atmósfera de nitrógeno. Se agregó fluoruro de tetrabutilamonio (solución de 1M en tetrahydrofurano, 3.61 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 20 horas. El solvente se retiró bajo presión reducida y el residuo se diluyó con acetato de etilo y se lavó con una solución saturada acuosa de bicarbonato de sodio. La capa orgánica se secó, se filtró y el solvente se retiró bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía de columna instantánea sobre gel de sílice utilizando diclorometano y metanol como eluyentes. Las fracciones del producto se recolectaron y el solvente se retiró bajo presión reducida.

Rendimiento: 840 mg del intermediario 99 (74%)

20 LCMS método 2: MH+ = 472, RT = 2.068 minutos.

Preparación del intermediario 100

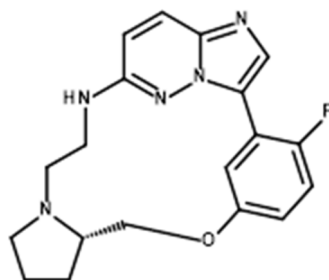


Una solución del intermediario 99 (440 mg, 0.93 mmol) en 2-metiltetrahydrofurano (20 ml/mmol) se desgasificó burbujeando gas nitrógeno a través de la mezcla. Una solución de diisopropil azodicarboxilato (550 mg, 2.79 mmol) en tolueno anhidro (20 ml/mmol) se desgasificó burbujeando gas nitrógeno a través de la mezcla. Ambas soluciones se agregaron simultáneamente y por goteo durante un período de 2 horas a 90°C a una solución desgasificada de trifenilfosfina (732 mg, 2.79 mmol) en tolueno anhidro (75 ml/mmol). La mezcla de reacción se enfrió y el solvente se retiró bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía de columna instantánea sobre gel de sílice utilizando diclorometano y metanol como eluyentes (elución gradiente de 0 % a 4 % de metanol). Las fracciones del producto se recolectaron y el solvente se retiró bajo presión reducida.

Rendimiento: 590 mg del intermediario 100 (70%)

LCMS método 2: MH+ = 453, RT = 2.293 minutos.

Preparación del ejemplo N52



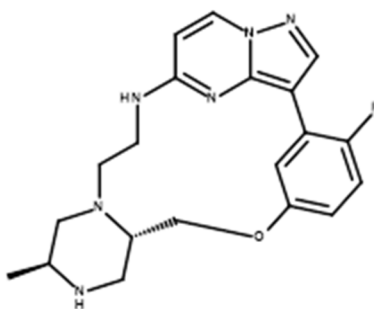
5 El intermediario 100 (590 mg, 0.65 mmol) se disolvió en una solución de 4N de ácido clorhídrico en metanol (4 ml). La mezcla de reacción se agitó a 50°C durante 16 horas. La reacción se enfrió, se vertió lentamente en una solución saturada acuosa de bicarbonato de sodio y se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. La capa acuosa se extrajo con diclorometano. Las capas orgánicas combinadas se secaron, se filtraron y el solvente se retiró bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía de columna instantánea sobre gel de sílice utilizando diclorometano y una solución de 7N de amoníaco y metanol como eluyentes (elución gradiente de 0 % a 4 % de metanol). Las fracciones del producto se recolectaron y el solvente se retiró bajo presión reducida. El residuo se purificó adicionalmente mediante cromatografía de columna en fase inversa (HPLC método A). Las fracciones del producto se recolectaron y el solvente se retiró bajo presión reducida.

Rendimiento: 29 mg del ejemplo N52 (6%)

LCMS método 2: MH+ = 353, RT = 1.398 minutos.

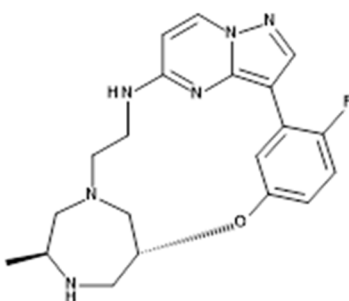
Ejemplo N53

15 El Ejemplo N53 puede prepararse siguiendo el esquema general 1 y de acuerdo con los procedimientos ilustrados para la preparación del ejemplo N45. El producto se obtuvo como la sal de HCl.



Ejemplo N54

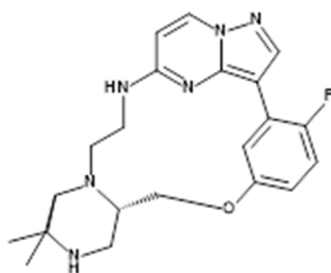
El Ejemplo N54 se obtiene como un subproducto durante la reacción Mitsunobu en la preparación del ejemplo N53. El producto se obtuvo como la sal de HCl.



20

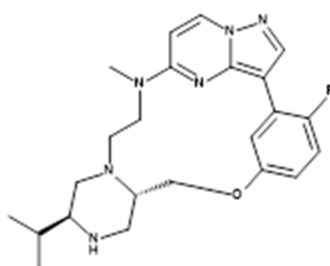
Ejemplo N55

El Ejemplo N55 puede prepararse siguiendo el esquema general 1 y de acuerdo con los procedimientos ilustrados para la preparación del ejemplo N45. El producto se obtuvo como la sal de HCl.



Ejemplo N56

El Ejemplo N56 puede prepararse siguiendo el esquema general 1 y de acuerdo con los procedimientos ilustrados para la preparación del ejemplo N11.

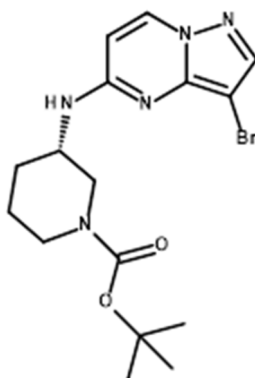


5

Ejemplo N57

El Ejemplo N57 puede prepararse siguiendo el esquema general 2.

Preparación del intermediario 101

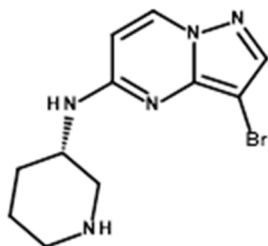


- 10 Una mezcla de ter-butil (3S)-3-aminopiperidina-1-carboxilato (2.00 g, 9.99 mmol), 3-bromo-5-cloro-pirazolo[1,5-a]pirimidina (3.48 g, 14.98 mmol) y N,N-diisopropiletilamina (2.616 ml, 14.98 mmol) en acetonitrilo (30 ml) se agitó a 90°C durante 24 horas. Se agregó más 3-bromo-5-cloro-pirazolo[1,5-a]pirimidina (0.5 equivalentes) y la mezcla se agitó a 90°C durante 22 horas. La mezcla de reacción se enfrió y el solvente se retiró bajo presión reducida. Se agregó acetato de etilo y la capa orgánica se lavó con agua. La capa orgánica se secó, se filtró y el solvente se retiró bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía de columna instantánea sobre gel de sílice utilizando diclorometano y metanol como eluyentes (elución gradiente de 0 % a 8 % de metanol). Las fracciones del producto se recolectaron y el solvente se retiró bajo presión reducida.

15

LCMS método 2: MH+ = 397, RT = 4.609 minutos.

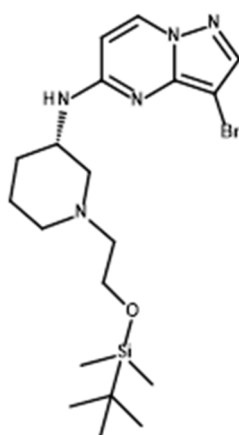
Preparación del intermediario 102



- 5 El intermedio 101 (4.08 g, 10.30 mmol) se agitó en una solución de 4N de ácido clorhídrico en metanol (30 ml) a temperatura ambiente durante 4 horas. Se agregó metanol y tolueno y se burbujeó gas nitrógeno a través de la mezcla. El solvente se retiró bajo presión reducida. Se agregó tolueno dos veces y se retiró dos veces bajo presión reducida. El producto se utilizó sin purificación adicional en la siguiente etapa.

LCMS método 2: MH+ = 297, RT = 1.418 minutos.

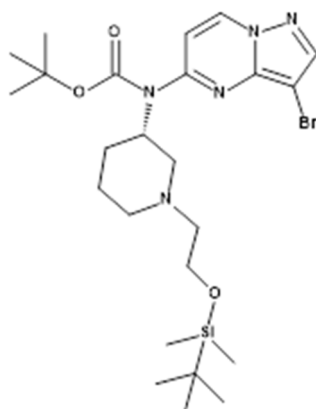
Preparación del intermedio 103



- 10 Se agregó 2-bromoetoxi-ter-butyl-dimetil-silano (1.245 ml, 5.83 mmol) a una suspensión del intermedio 102 (4.86 mmol), trietilamina (2.027 ml, 14.58 mmol) y yoduro de potasio (807 mg, 4.86 mmol) en N,N-dimetilactamida (6.7 ml). La mezcla de reacción se agitó a 80°C durante 16 horas. La mezcla de reacción se enfrió, se agregó acetato de etilo y la capa orgánica se lavó con agua. La capa orgánica se secó, se filtró y el solvente se retiró bajo presión reducida.
- 15 El residuo se purificó mediante cromatografía de columna instantánea sobre gel de sílice utilizando diclorometano y metanol como eluyentes (elución gradiente de 0 % a 8 % de metanol). Las fracciones del producto se recolectaron y el solvente se retiró bajo presión reducida.

LCMS método 2: MH+ = 455, RT = 2.377 minutos.

Preparación del intermedio 104



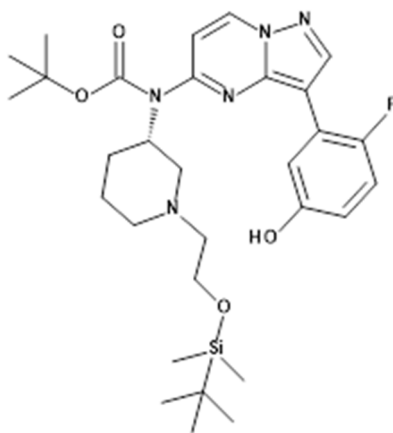
Se agregó dicarbonato de di-ter-butilo (1.111 g, 5.09 mmol) a una mezcla del intermedio 103 (1.925 g, 4.24 mmol),

5 trietilamina (0.884 ml, 6.36 mmol) y 4-(dimetilo amino)piridina (0.259 g, 2.12 mmol) en tetrahidrofurano (12.72 ml). La mezcla de reacción se agitó a 70°C durante 2 horas. Se agregó más dicarbonato de di-ter-butilo (1.2 equivalentes) y trietilamina (0.4 equivalentes) y la mezcla se agitó a 70°C durante 16 horas. Se agregó más dicarbonato de di-ter-butilo (3 equivalentes) y 4-(dimetilo amino)piridina (0.3 equivalentes) y la mezcla se agitó de nuevo a 70°C durante 20 horas. La mezcla de reacción cruda se purificó y la reacción se reinició utilizando dicarbonato de di-ter-butilo (2 equivalentes) y 4-(dimetilo amino)piridina (0.8 equivalentes). La mezcla de reacción se agitó a 70°C durante 16 horas. La mezcla de reacción se enfrió y el solvente se retiró bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía de columna instantánea sobre gel de sílice utilizando heptano y acetato de etilo como eluyentes (elución gradiente de 0 % a 50 % de acetato de etilo). Las fracciones del producto se recolectaron y el solvente se retiró bajo presión reducida.

Rendimiento: 1.249 g del intermediario 104 (53%)

LCMS método 2: MH+ = 555, RT = 3.285 minutos

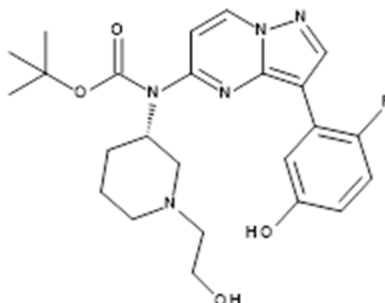
Preparación del intermediario 105



15 Una mezcla de 1,4-dioxano y agua (3:1, 12.0 ml) se desgasificó burbujeando gas nitrógeno a través de la mezcla. El intermediario 104 (1.149 g, 2.07 mmol), 4-fluoro-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenol (0.59 g, 2.48 mmol), tetrakis(trifenilfosfina)paladio(0) (46 mg, 0.04 mmol), 2-diciclohexilfosfino-2',4',6'-trisisopropilbifenilo (Xphos) (38 mg, 0.08 mmol) y fosfato de potasio tribásico (1.318 g, 3 equivalentes) se agregaron y la mezcla se agitó bajo gas nitrógeno a 85°C durante 14 horas. La mezcla de reacción se enfrió y se agregó acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua, se secó, se filtró y el solvente se retiró bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía de columna instantánea sobre gel de sílice utilizando heptano y acetato de etilo como eluyentes (elución gradiente de 0% a 80% de acetato de etilo). Las fracciones del producto se recolectaron y el solvente se retiró bajo presión reducida.

LCMS método 2: MH+ = 586, RT = 3.335 minutos.

Preparación del intermediario 106



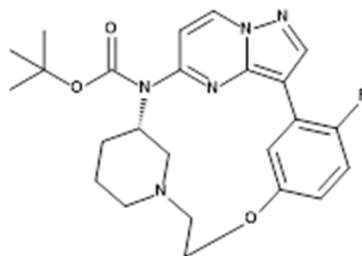
25 Se agregó fluoruro de tetrabutilamonio (solución de 1M en tetrahidrofurano, 2.48 ml, 2.48 mmol) a una solución del intermediario 105 (2.07 mmol) en tetrahidrofurano (6.21 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 17 horas. La mezcla se diluyó con acetato de etilo y se lavó con agua y una solución saturada acuosa de bicarbonato de sodio. La capa orgánica se secó, se filtró y el solvente se retiró bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía de columna instantánea sobre gel de sílice utilizando diclorometano y metanol como eluyentes (elución gradiente de 0 % a 8 % de metanol). Las fracciones del producto se recolectaron y el solvente se retiró bajo presión reducida.

ES 2 717 510 T3

Rendimiento: 844 mg del intermediario 106 (86%)

LCMS método 2: MH+ = 472, RT = 2.351 minutos.

Preparación del intermediario 107

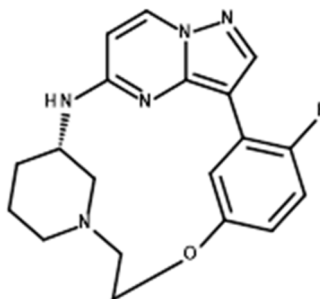


- 5 Una solución del intermediario 106 (744 mg, 1.58 mmol) en 2-metiltetrahidrofurano (20 ml/mmol) se desgasificó burbujeando gas nitrógeno a través de la mezcla. Una solución de diisopropil azodicarboxilato (1.566 ml, 7.90 mmol) en tolueno anhidro (20 ml/mmol) se desgasificó burbujeando gas nitrógeno a través de la mezcla. Ambas soluciones se agregaron simultáneamente y por goteo durante un período de 2 horas a 110°C a una solución desgasificada de trifenilfosfina (2.072 g, 7.90 mmol) en tolueno anhidro (75 ml/mmol). La mezcla de reacción se agitó a 110°C durante
- 10 30 minutos. La mezcla se enfrió y el solvente se retiró bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía de columna instantánea sobre gel de sílice utilizando diclorometano y acetato de etilo como eluyentes (elución gradiente de 0 % a 50 % de acetato de etilo). Las fracciones del producto se recolectaron y el solvente se retiró bajo presión reducida. El residuo se trituró con acetonitrilo, el sólido se retiró y se secó bajo presión reducida.

Rendimiento: 678 mg del intermediario 107 (95%)

- 15 LCMS método 2: MH+ = 454, RT = 2.365 minutos.

Preparación del ejemplo N57



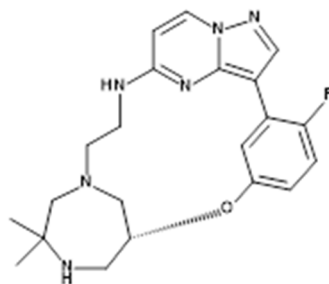
- 20 El intermediario 107 (678 mg, 1.49 mmol) se agitó en una solución de 4N de ácido clorhídrico en metanol (4.47 ml) a temperatura ambiente durante 4 horas y a 50°C durante 2 horas. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante otras 14 horas. Se agregó dietil éter y se burbujeó gas nitrógeno a través de la mezcla hasta evaporar el dietil éter. Se agregó dietil éter y algunas gotas de metanol y el sólido se filtró y se secó bajo presión reducida. El producto se obtuvo como la sal de HCl.

Rendimiento: 219 mg del ejemplo N57 (38%)

LCMS método 2: MH+ = 354, RT = 2.056 minutos.

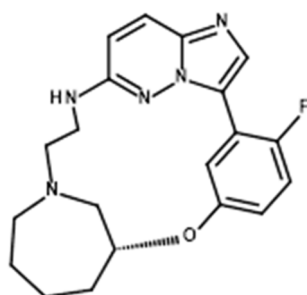
- 25 Ejemplo N58

El Ejemplo N58 se obtiene como un subproducto durante la reacción Mitsunobu en la preparación del ejemplo N55. El producto se obtuvo como la sal de HCl.



Ejemplo N59

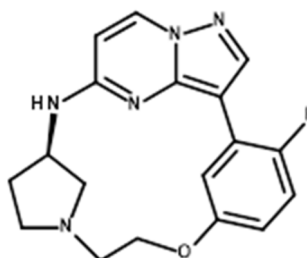
El Ejemplo N59 se obtiene como un subproducto durante la reacción Mitsunobu en la preparación del ejemplo N52. El producto se obtuvo como la sal de HCl.



5

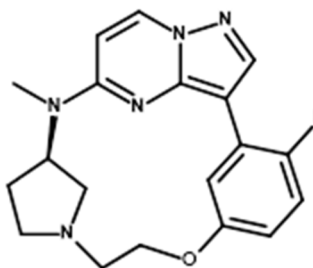
Ejemplo N60

El Ejemplo N60 puede prepararse siguiendo el esquema general 2 y de acuerdo con los procedimientos ilustrados para la preparación del ejemplo N57. El producto se obtuvo como la sal de HCl.



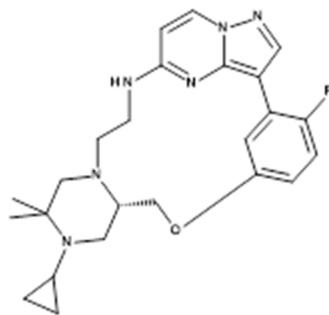
10 Ejemplo N61

El Ejemplo N61 puede prepararse siguiendo el esquema general 2, comenzando a partir del ejemplo N60 y de acuerdo con los procedimientos ilustrados para la preparación del ejemplo N11. El producto se obtuvo como la sal de HCl.



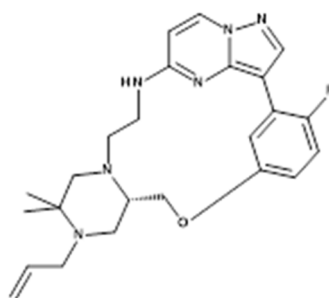
Ejemplo N62

15 El Ejemplo N62 puede prepararse siguiendo el esquema general 1, comenzando a partir del ejemplo N55 y de acuerdo con los procedimientos ilustrados para la preparación del ejemplo N47.



Ejemplo N63

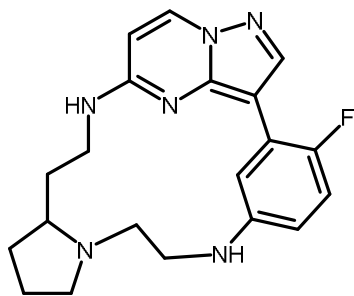
El Ejemplo N63 se obtiene como un subproducto durante la reacción Suzuki en la preparación del ejemplo N62.



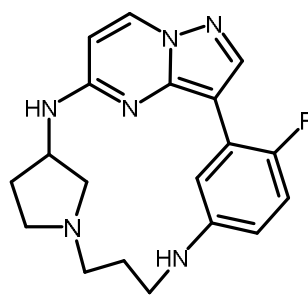
5

Tabla 1

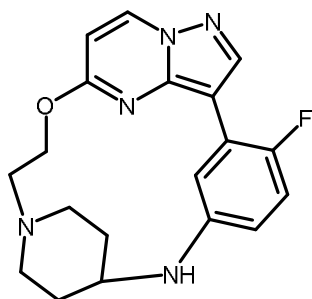
<p>Compuesto N1, Ejemplo N1</p>	<p>Compuesto N2, Ejemplo N2</p>
<p>Compuesto N3, Ejemplo N3</p>	<p>Compuesto N4, Ejemplo N4</p>



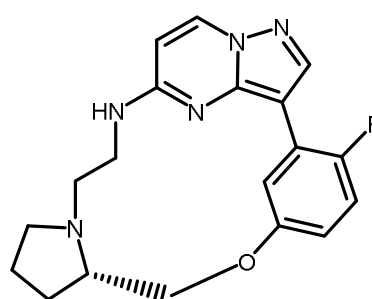
Compuesto N5, Ejemplo N5



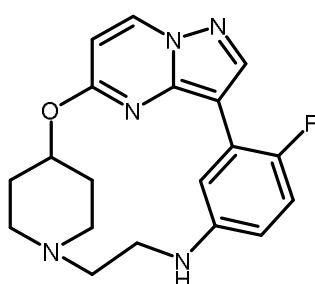
Compuesto N6, Ejemplo N6



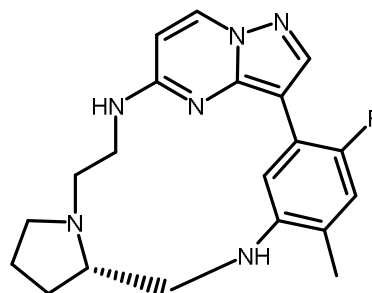
Compuesto N7, Ejemplo N7



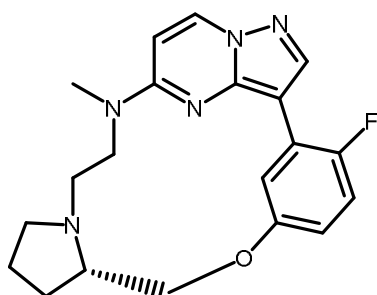
Compuesto N8, Ejemplo N8



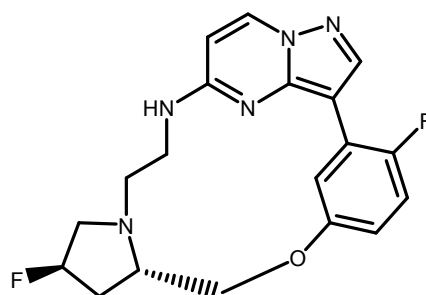
Compuesto N9, Ejemplo N9



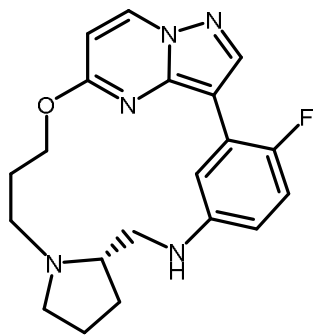
Compuesto N10, Ejemplo N10



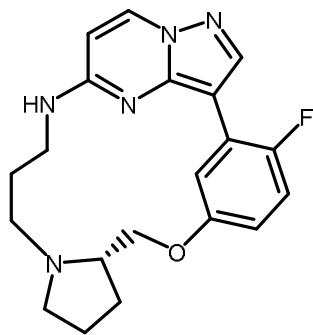
Compuesto N11, Ejemplo N11



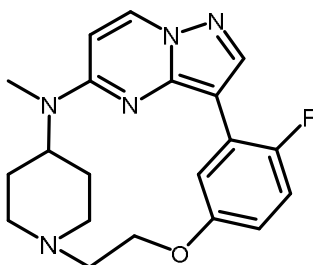
Compuesto N12, Ejemplo N12



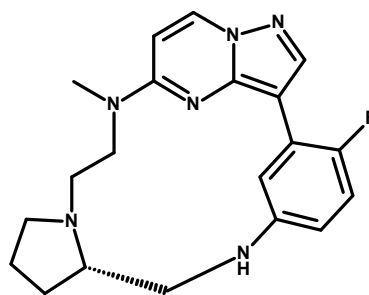
Compuesto N13, Ejemplo N13



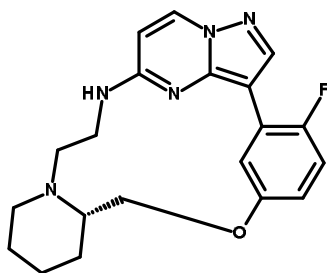
Compuesto N14, Ejemplo N14



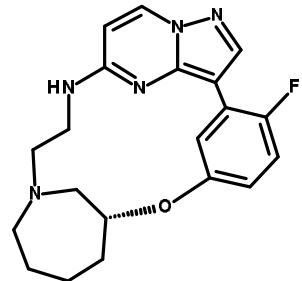
Compuesto N15, Ejemplo N15



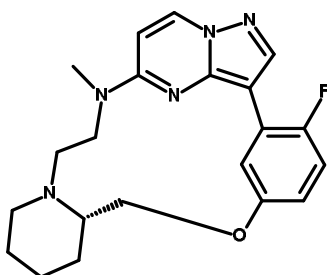
Compuesto N16, Ejemplo N16



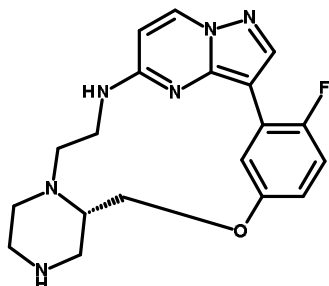
Compuesto N17, Ejemplo N17



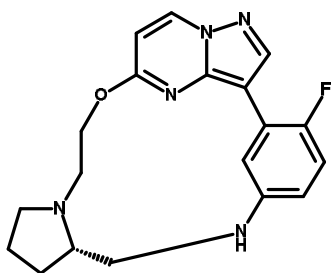
Compuesto N18, Ejemplo N18



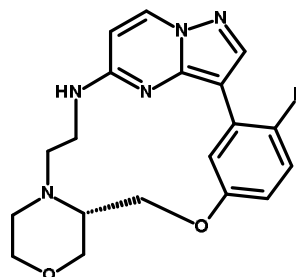
Compuesto N19, Ejemplo N19



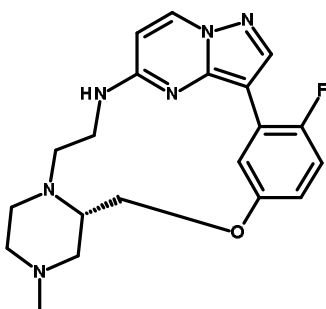
Compuesto N20, Ejemplo N20



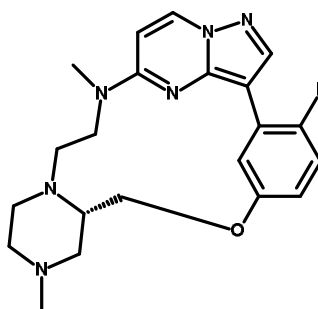
Compuesto N21, Ejemplo N21



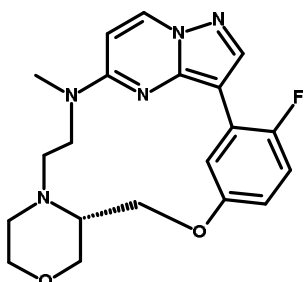
Compuesto N22, Ejemplo N22



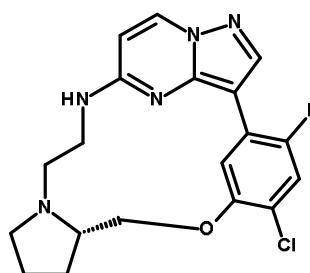
Compuesto N23, Ejemplo N23



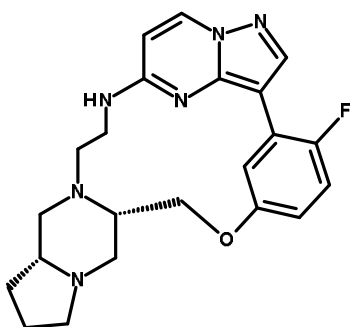
Compuesto N24, Ejemplo N24



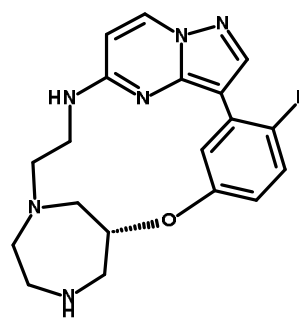
Compuesto N25, Ejemplo N25



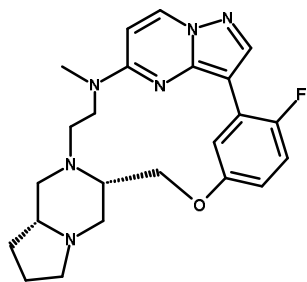
Compuesto N26, Ejemplo N26



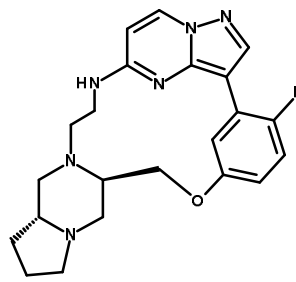
Compuesto N27, Ejemplo N27



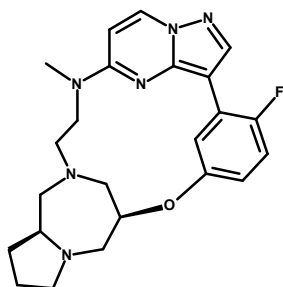
Compuesto N28, Ejemplo N28



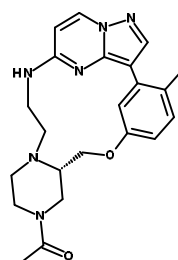
Compuesto N29, Ejemplo N29



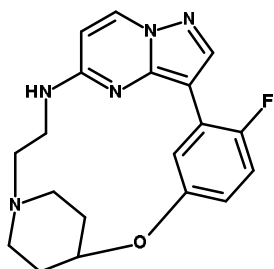
Compuesto N30, Ejemplo N30



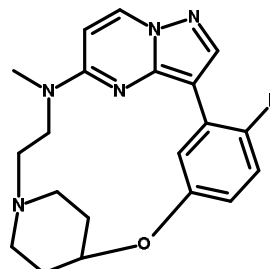
Compuesto N31, Ejemplo N31



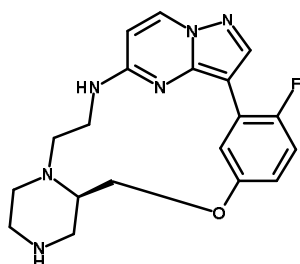
Compuesto N32, Ejemplo N32



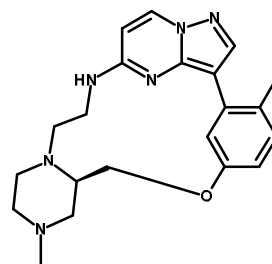
Compuesto N33, Ejemplo N33



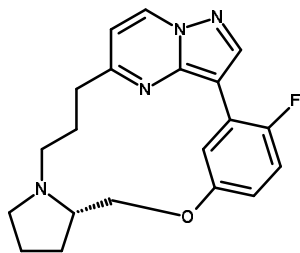
Compuesto N34, Ejemplo N34



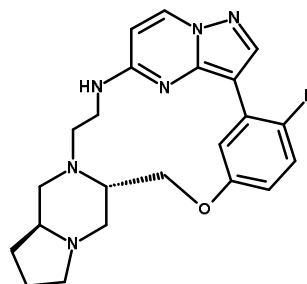
Compuesto N35, Ejemplo N35



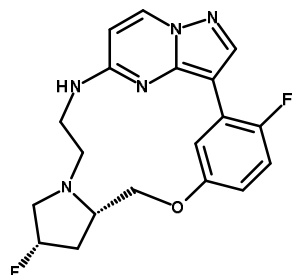
Compuesto N36, Ejemplo N36



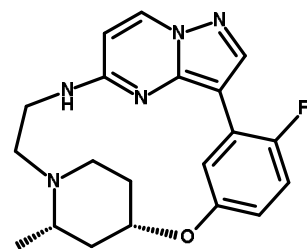
Compuesto N37, Ejemplo N37



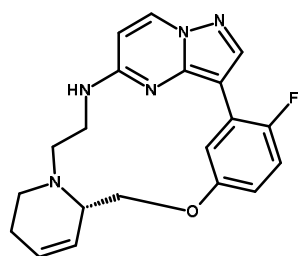
Compuesto N38, Ejemplo N38



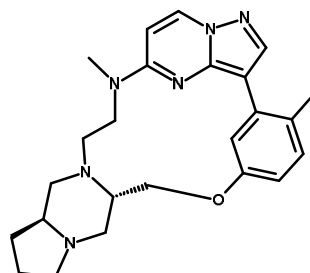
Compuesto N39, Ejemplo N39



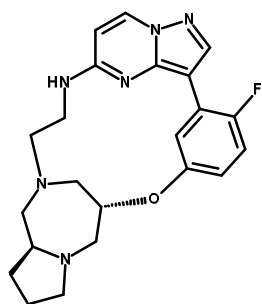
Compuesto N40, Ejemplo N40



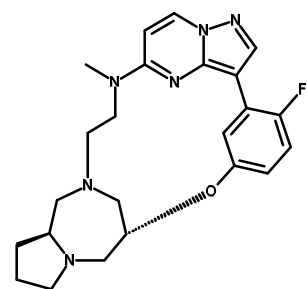
Compuesto N41, Ejemplo N41



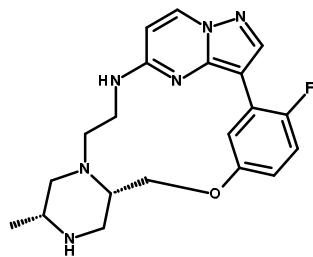
Compuesto N42, Ejemplo N42



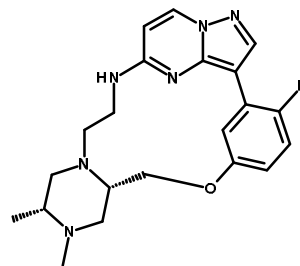
Compuesto N43, Ejemplo N43



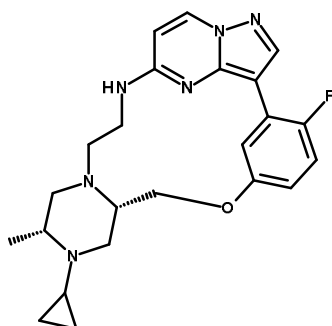
Compuesto N44, Ejemplo N44



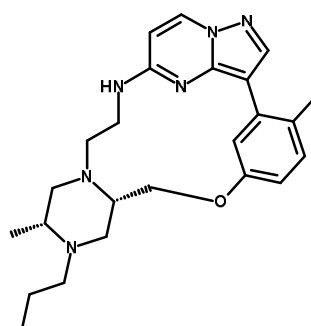
Compuesto N45, Ejemplo N45



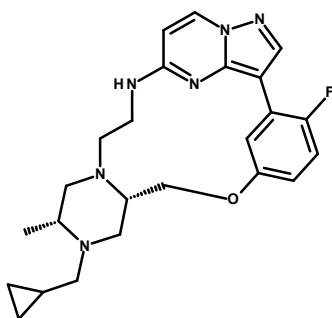
Compuesto N46, Ejemplo N46



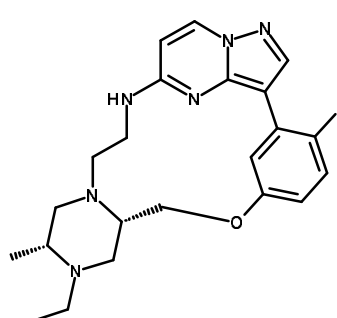
Compuesto N47, Ejemplo N47



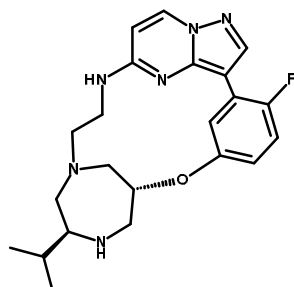
Compuesto N48, Ejemplo N48



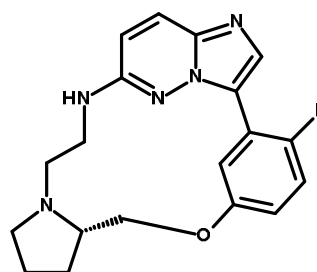
Compuesto N49, Ejemplo N49



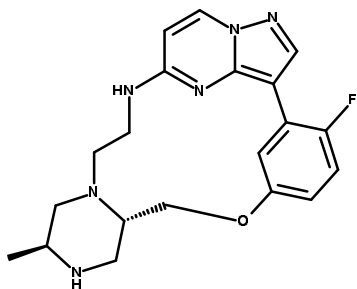
Compuesto N50, Ejemplo N50



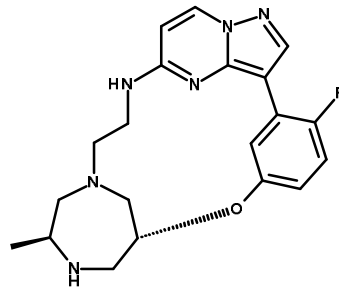
Compuesto N51, Ejemplo N51



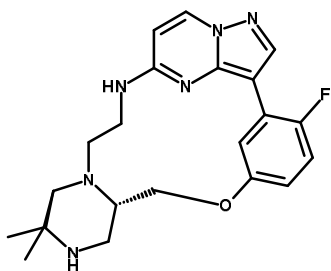
Compuesto N52, Ejemplo N52



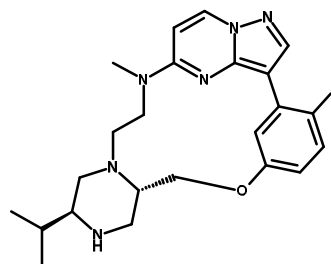
Compuesto N53, Ejemplo N53



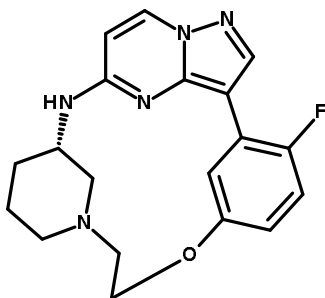
Compuesto N54, Ejemplo N54



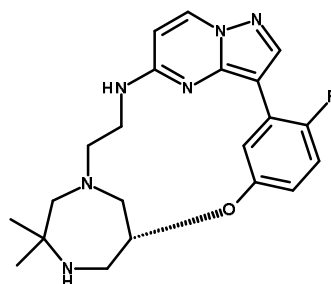
Compuesto N55, Ejemplo N55



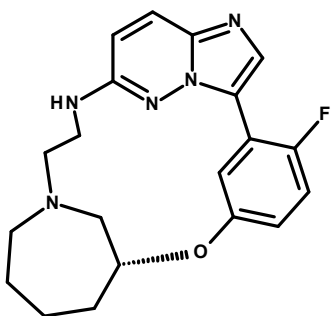
Compuesto N56, Ejemplo N56



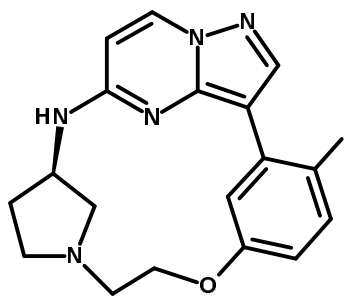
Compuesto N57, Ejemplo N57



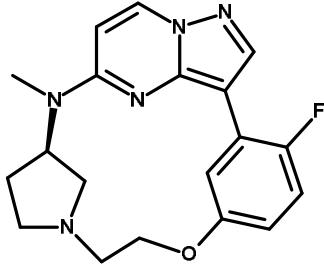
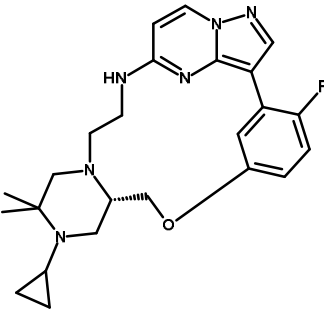
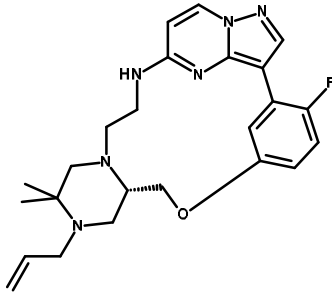
Compuesto N58, Ejemplo N58



Compuesto N59, Ejemplo N59



Compuesto N60, Ejemplo N60

 <p>Compuesto N61, Ejemplo N61</p>	 <p>Compuesto N62, Ejemplo N62</p>
 <p>Compuesto N63, Ejemplo N63</p>	

Identificación del compuesto

Puntos de fusión

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

5 Método del punto de fusión

Para un número de compuestos, los puntos de fusión (m.p.) se determinaron en tubos de capilar abierto en un aparato Mettler FP62. Los puntos de fusión se midieron con una temperatura variando de 50°C a 300°C utilizando un gradiente de 10°C/minuto. El valor del punto de fusión fue leído desde una pantalla digital y no fue corregido.

Tabla 2: Puntos de fusión

COMPUESTO NÚMERO	PUNTO DE FUSIÓN (°C)	COMPUESTO NÚMERO	PUNTO DE FUSIÓN (°C)
N1	272,3	N36	189,8
N2	> 300	N37	168,1
N3	ND*	N38	>300
N4	245	N39	ND*
N5	271,9	N40	ND*
N6	283,4	N41	ND*
N7	258,8	N42	ND*
N8	>300	N43	178,1

ES 2 717 510 T3

N9	294,5		N44	ND*
N10	>300		N45	188,1
N11	> 300		N46	164,7
N12	ND*		N47	154,6
N13	> 300		N48	139,6
N14	> 300		N49	153,0
N15	ND*		N50	112,9
N16	211,5		N51	256,8
N17	>300		N52	286,9
N18	275,1		N53	276,8
N19	288,5		N54	283,5
N20	282,5		N55	281
N21	295,3		N56	223,3
N22	> 300		N57	> 300
N23	183,2		N58	N/A
N24	208,3		N59	260,3
N25	288,6		N60	>300
N26	>300		N61	298,7
N27	199,9		N62	226,5
			N63	266,1
* No determinado				

LCMS

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

Procedimiento general LCMS

- 5 Todos los análisis se llevaron a cabo utilizando un LC/MSD Agilent serie 6110 de cuatro polos acoplado a un sistema de cromatografía líquida (LC) Agilent serie 1290 consistente de una bomba binaria con desgaseador, auto sampler, compartimento de columna con termostato y detector de disposición de diodos. El espectrómetro de masa (MS) fue operado con una fuente de ionización por electro-rociado a presión atmosférica (API-ES) en modo de ion positivo. El voltaje capilar se ajustó a 3000 V, el voltaje del fragmentador a 70 V y la temperatura de cuatro polos se mantuvo a 100°C. Los valores del flujo del gas de secado y de temperatura fueron de 12.0 L/min y de 350°C, respectivamente. Se utilizó nitrógeno como el gas nebulizador a una presión de 35 psig. La adquisición de datos se llevó a cabo con software Agilent Chemstation.

LCMS método 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.; partículas de 1.7 µm) a 60°C, con una tasa de flujo de 1.5 ml/min. Se llevó a cabo una

ES 2 717 510 T3

elución gradiente de 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 la composición final en fase móvil se mantuvo durante 0.40 minutos adicionales. El volumen estándar de inyección fue de 2 µl. Los rangos de adquisición se ajustaron a 254 nm para el detector de UV-PDA y a 80-800 m/z para el detector de MS.

5 LCMS método 2

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 i.d.; partículas de 3 µm) a 35°C, con una tasa de flujo de 12.6 ml/min. Se llevó a cabo una elución gradiente de 95% (agua + ácido fórmico al 0.1%)/5% de acetonitrilo a 5% (agua + ácido fórmico al 0.1%)/95% de acetonitrilo en 4.80 minutos, después la composición final en fase móvil se mantuvo durante 1.00 minutos adicionales. El volumen estándar de inyección fue de 2 µl. Los rangos de adquisición se ajustaron a 190-400 nm para el detector de UV-PDA y a 100-1400 m/z para el detector de MS.

Tabla 3: Datos LCMS

COMPUESTO NÚMERO	MASA PEAK (MH) ⁺	TIEMPO RETENCIÓN (min)	DE MÉTODO LCMS
N1	336,2	2,127	2
N2	353,0	1,952	2
N3	353,1	1,957	2
N4	353,1	1,095	2
N5	367,0	1,880	2
N6	353,2	1,527	2
N7	354,2	1,873	2
N8	354,1	2,098	2
N9	354,1	1,977	2
N10	367,2	2,127	2
N11	368,1	2,114	2
N12	372,2	2,140	2
N13	368,2	1,987	2
N14	368,2	2,040	2
N15	368,2	2,073	2
N16	367,2	2,047	2
N17	368,2	2,147	2
N18	368,2	2,220	2
N19	382,2	2,193	2
N20	369,2	1,987	2
N21	354,2	1,96	2

ES 2 717 510 T3

COMPUESTO NÚMERO	MASA PEAK (MH) ⁺	TIEMPO RETENCIÓN (min)	DE	MÉTODO LCMS
N22	370,2	2,113		2
N23	383,0	2,061		2
N24	397,1	2,127		2
N25	384,1	2,532		2
N26	388,1	2,250		2
N27	409,2	2,147		2
N28	369,0	1,996		2
N29	423,2	2,307		2
N30	409,2	2,080		2
N31	423,2	2,267		2
N32	411,2	2,345		2
N33	354,1	1,922		2
N34	368,2	2,0870		2
N35	369,1	1,885		2
N36	383,2	2,033		2
N37	353,1	2,061		2
N38	409,2	2,080		2
N39	372,2	2,0270		2
N40	368,2	2,0610		2
N41	366,1	2,1220		2
N42	423,1	2,201		2
N43	409,1	2,176		2
N44	423,1	2,272		2
N45	383,1	2,092		2
N46	397	2,150		2
N47	423,0	2,369		2
N48	424,9	2,241		2
N49	437,0	2,355		2

COMPUESTO NÚMERO	MASA PEAK (MH) ⁺	TIEMPO DE RETENCIÓN (min)	MÉTODO LCMS
N50	411,0	1,979	2
N51	410,5	2,31	2
N52	353,40	1,398	2
N53	382,44	2,004	2
N54	382,44	2,073	2
N55	396,47	2,181	2
N56	424,53	2,282	2
N57	353,40	2,056	2
N58	396,47	2,191	2
N59	367,43	1,433	2
N60	339,38	1,924	2
N61	353,40	1,977	2
N62	436,54	2,422	2
N63	436,54	2,418	2

Análisis de Actividad de Cinasa

La inhibición de cinasa LRRK2 se evaluó utilizando la proteína recombinante LRRK2 en un análisis de cinasa in vitro en base al péptido.

5 Protocolo

Se utiliza un análisis radiométrico de proteína cinasa (Análisis de Actividad 33PanQinase®) para medir la actividad de cinasa. Todos los análisis se llevan a cabo en FlashPlates™ de 96 pozos de Perkin Elmer en un volumen de reacción de 50 µl. El cóctel de reacción se pipetea en 4 etapas en el orden siguiente:

10 µl de solución ATP no radiactiva (en H₂O)

10 25 µl de amortiguador de análisis/mezcla de -[γ-33P]-ATP

5 µl de la muestra de prueba en DMSO al 10%

10 µl de la mezcla de enzima/sustrato

15 El análisis de LRRK2 contiene 70 mM de HEPES-NaOH, pH 7.5, 3 mM de MgCl₂, 3 mM de MnCl₂, 3 µM de Na-ortovanadato, 1.2 mM de DTT, 50 µg/ml de PEG20000, ATP (0.3 µM), [γ-33P]-ATP (aproximadamente 4 x 10⁵ cpm por pozo), proteína cinasa LRRK2 (7.3 nM) y sustrato (GSK3 (14-27), 1.0 µg/50 µl).

La cinasa 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 H₃PO₄ al 2% (v/v), las placas fueron aspiradas y lavadas dos veces con 200 µl de NaCl al 0.9% (peso/volumen). La incorporación de 33Pi (conteo de "cpm") se determinó con un contador de escintilación de microplaca.

20 Compuestos

Los compuestos están disueltos a 10 mM en DMSO. Cuando es necesario, las soluciones son sonicadas en un

sonicador de baño.

La Tabla 2 proporciona los valores pIC₅₀ de los compuestos de acuerdo con la invención, obtenidos utilizando el análisis de cinasa antes mencionado.

Tabla 4

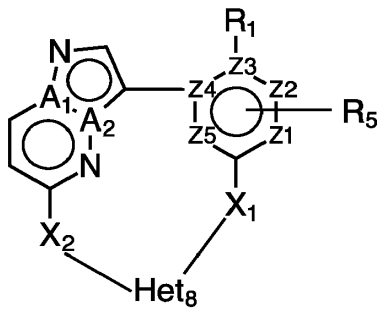
Compuesto N°	IC ₅₀ para LRRK2		Compuesto N°	IC ₅₀ para LRRK2
N1	+++		N32	+++
N2	+++		N33	+++
N3	+++		N34	+++
N4	+++		N35	+++
N5	+++		N36	+++
N6	+++		N37	+++
N7	+++		N38	+++
N8	+++		N39	++
N9	++		N40	+++
N10	+++		N41	+++
N11	+++		N42	+++
N12	+++		N43	+++
N13	++		N44	+++
N14	+++		N45	+++
N15	+++		N46	+++
N16	+++		N47	+++
N17	+++		N48	+++
N18	+++		N49	+++
N19	+++		N50	+++
N20	+++		N51	+++
N21	+++		N52	+++
N22	+++		N53	+++
N23	+++		N54	+++
N24	+++		N55	+++
N25	+++		N56	++
N26	+++		N57	+++

ES 2 717 510 T3

Compuesto N°	IC ₅₀ para LRRK2		Compuesto N°	IC ₅₀ para LRRK2
N27	+++		N58	+++
N28	+++		N59	+++
N29	+++		N60	+++
N30	+++		N61	+++
N31	+++		N62	+++
			N63	+++
++ indica una IC ₅₀ de entre 100 nM y 1 µM, y +++ indica una IC ₅₀ < 100 nM.				

REIVINDICACIONES

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



I

5 En donde

R₁ se selecciona de -H, -halo, -OH, -alquilo C₁₋₆, -O-alquilo C₁₋₆, -S-alquilo C₁₋₆, -NR₉R₁₀, -(C=O)-R₄, -(C=S)-R₄, -SO₂-R₄, -CN, -NR₉-SO₂-R₄, -cicloalquilo C₃₋₆, -O-cicloalquilo C₃₋₆, -Ar₁ y -Het₁; en donde cada uno de dicho -alquilo C₁₋₆ se sustituye opcional e independientemente con de 1 a 3 sustituyentes seleccionados de -halo, -OR₃₅, -NR₁₁R₁₂, -O-alquilo C₁₋₆, y -S-alquilo C₁₋₆;

10 R₅ está unido a Z₁ o Z₅ y se selecciona de -H, -halo, -OH, -alquilo C₁₋₆, -O-alquilo C₁₋₆, -S-alquilo C₁₋₆, -NR₆R₇, -(C=O)-R₈, -(C=S)-R₈, -SO₂-R₃, -CN, -NR₆-SO₂-R₃, -cicloalquilo C₃₋₆, -O-cicloalquilo C₃₋₆, -Ar₅ y -Het₅; en donde cada uno de dicho -alquilo C₁₋₆ se sustituye opcional e independientemente con de 1 a 3 sustituyentes seleccionados de -halo, -OR₃₆, -NR₂₃R₂₄, -O-alquilo C₁₋₆, y -S-alquilo C₁₋₆;

15 R₂ se selecciona de -H, -halo, -OH, -alquilo C₁₋₆, y -cicloalquilo C₃₋₆; en donde cada uno de dicho -alquilo C₁₋₆ se sustituye opcional e independientemente con de 1 a 3 sustituyentes seleccionados de -halo, -OR₂₇, y -NR₁₃R₁₄;

R₃ se selecciona de -H, -halo, -OH, -alquilo C₁₋₆, y -cicloalquilo C₃₋₆; en donde cada uno de dicho -alquilo C₁₋₆ se sustituye opcional e independientemente con de 1 a 3 sustituyentes seleccionados de -halo, -OR₂₈, y -NR₁₅R₁₆;

R₄ y R₈ se seleccionan cada uno independientemente de -halo, -OH, -alquilo C₁₋₆, -O-alquilo C₁₋₆, -S-alquilo C₁₋₆, -NR₁₇R₁₈, -cicloalquilo C₃₋₆, -O-cicloalquilo C₃₋₆, -Ar₄ y -Het₄;

20 R₆, R₇, R₉, R₁₀, R₁₁, R₁₂, R₁₃, R₁₄, R₁₅, R₁₆, R₁₇, R₁₃, R₁₀, R₂₀, R₂₁, R₂₂, R₂₃, R₂₄, R₃₁, R₃₂, R₃₃, R₃₄, R₃₅ y R₃₆ se seleccionan cada uno independientemente de -H, -halo, =O, -OH, -alquilo C₁₋₆, -O-alquilo C₁₋₆, -S-alquilo C₁₋₆, -cicloalquilo C₃₋₆, -Ar₆ y -Het₆; en donde cada uno de dicho -alquilo C₁₋₆ se sustituye opcional e independientemente con de 1 a 3 sustituyentes seleccionados de -halo, -OH, -O-alquilo C₁₋₆, -S-alquilo C₁₋₆, -cicloalquilo C₃₋₆, -Het₆, -Ar₆ y -NR₃₇R₃₈;

25 R₂₇ y R₂₈ se seleccionan cada uno independientemente de -H, -alquilo C₁₋₆, -cicloalquilo C₃₋₆ y -Het₂;

R₃₇ y R₃₈ se seleccionan cada uno independientemente de -H, -halo, -OH, -alquilo C₁₋₆, -O-alquilo C₁₋₆, -S-alquilo C₁₋₆, -cicloalquilo C₃₋₆, -Ar₇ y -Het₇;

30 X₁ se selecciona de -alquilo C₁₋₆, -O-alquilo C₁₋₆, -S-alquilo C₁₋₆, -alquilo C₁₋₆-NR₃-alquilo C₁₋₆, -NR₃-alquilo C₁₋₆, -NR₃, y -O-; en donde cada uno de dicho -alquilo C₁₋₆ se sustituye opcional e independientemente con de 1 a 3 sustituyentes seleccionados de -halo, -OH, -alquilo C₁₋₆, -O-alquilo C₁₋₆, -S-alquilo C₁₋₆, -fenilo, y -NR₃₃R₃₄;

X₂ se selecciona de -alquilo C₁₋₆, -O-alquilo C₁₋₆, -S-alquilo C₁₋₆, -alquilo C₁₋₆-NR₂-alquilo C₁₋₆, -NR₂-alquilo C₁₋₆, -NR₂, y -O-; en donde cada uno de dicho -alquilo C₁₋₆ se sustituye opcional e independientemente con de 1 a 3 sustituyentes seleccionados de -halo, -OH, -alquilo C₁₋₆, -O-alquilo C₁₋₆, -S-alquilo C₁₋₆, -fenilo y -NR₃₁R₃₂;

35 Ar₁, Ar₄, Ar₅, Ar₆, y Ar₇ son cada uno independientemente un ciclo aromático de 5 a 10 miembros que comprende opcionalmente de 1 a 3 heteroátomos seleccionados de O, N y S; estando cada uno de dichos Ar₁, Ar₄, Ar₅, Ar₆, y Ar₇ opcional e independientemente sustituidos con 1 a 3 sustituyentes seleccionados de -halo, -OH, -alquilo C₁₋₆, -O-alquilo C₁₋₆, -S-alquilo C₁₋₆, y -NR₁₉R₂₀; en donde cada uno de dicho -alquilo C₁₋₆ está opcional e independientemente sustituido con 1 a 3 -halo;

40 Het₁, Het₂, Het₄, Het₅, Het₆, y Het₇ son cada uno independientemente un heterociclo de 3 a 10 miembros que tiene de 1 a 3 heteroátomos seleccionados de O, N y S; en donde cada uno de dicho Het₁, Het₂, Het₄, Het₅, Het₆, y Het₇ se sustituye opcional e independientemente con de 1 a 3 sustituyentes seleccionados de -halo, -OH, -alquilo C₁₋₆, -O-alquilo C₁₋₆, -S-alquilo C₁₋₆, =O, -(C=O)-alquilo C₁₋₆, y -NR₂₁R₂₂; en donde cada uno de dicho -alquilo C₁₋₆ está opcional e independientemente sustituido con 1 a 3 -halo;

Het₈ es un heterociclo de 3 a 10 miembros que tiene de 1 a 3 heteroátomos seleccionados de O, N y S;

en donde dicho Het₈ se sustituye opcional e independientemente con de 1 a 3 sustituyentes seleccionados de -halo, -OH, -alquilo C₁₋₆, -alquileno C₁₋₆, -alquilo C₁₋₆-cicloalquilo C₃₋₆, -cicloalquilo C₃₋₆, -O-alquilo C₁₋₆, -S-alquilo C₁₋₆, =O, -(C=O)-alquilo C₁₋₆, -alquilo C₁₋₆-O-alquilo C₁₋₆ y -NR₂₁R₂₂; en donde cada uno de dicho -alquilo C₁₋₆ está opcional e independientemente sustituido con 1 a 3 -halo;

en donde cuando R₁ -H, entonces al menos un heteroátomo de Het₈ está unido a X₂

Z₁, Z₂, Z₃, Z₄ y Z₅ se seleccionan cada uno independientemente de C y N; y

A₁ y A₂ se seleccionan cada uno independientemente de C y N.

2. Un compuesto como se define en la reivindicación 1, en donde

10 R₁ se selecciona de -H, -halo, -OH, -alquilo C₁₋₆, -O-alquilo C₁₋₆, -S-alquilo C₁₋₆, -NR₉R₁₀, -(C=O)-R₄, -(C=S)-R₄, -SO₂-R₄, -CN, -NR₉-SO₂-R₄, -cicloalquilo C₃₋₆, -O-cicloalquilo C₃₋₆, -Ar₁ y -Het₁; en donde cada uno de dicho -alquilo C₁₋₆ se sustituye opcional e independientemente con de 1 a 3 sustituyentes seleccionados de -halo, -OR₃₅, -NR₁₁R₁₂, -O-alquilo C₁₋₆, y -S-alquilo C₁₋₆;

15 R₅ está unido a Z₁ o Z₅ y se selecciona de -H, -halo, -OH, -alquilo C₁₋₆, -OH, -alquilo C₁₋₆, -O-alquilo C₁₋₆, -S-alquilo C₁₋₆, -NR₆R₇, -(C=O)-R₈, -(C=S)-R₈, -SO₂-R₈, -CN, -NR₆-SO₂-R₃, -cicloalquilo C₃₋₆, -O-cicloalquilo C₃₋₆, -Ar₅ y -Het₅; en donde cada uno de dicho -alquilo C₁₋₆ se sustituye opcional e independientemente con de 1 a 3 sustituyentes seleccionados de -halo, -OR₃₆, -NR₂₃R₂₄, -O-alquilo C₁₋₆, y -S-alquilo C₁₋₆;

R₂ se selecciona de -H, -halo, -OH, -alquilo C₁₋₆, y -cicloalquilo C₃₋₆; en donde cada uno de dicho -alquilo C₁₋₆ se sustituye opcional e independientemente con de 1 a 3 sustituyentes seleccionados de -halo, -OR₂₇, y -NR₁₃R₁₄;

20 R₃ se selecciona de -H, -halo, -OH, -alquilo C₁₋₆, y -cicloalquilo C₃₋₆; en donde cada uno de dicho -alquilo C₁₋₆ se sustituye opcional e independientemente con de 1 a 3 sustituyentes seleccionados de -halo, -OR₂₈, y -NR₁₅R₁₆;

R₄ y R₈ se seleccionan cada uno independientemente de -halo, -OH, -alquilo C₁₋₆, -O-alquilo C₁₋₆, -S-alquilo C₁₋₆, -NR₁₇R₁₈, -cicloalquilo C₃₋₆, -O-cicloalquilo C₃₋₆, -Ar₄ y -Het₄;

25 R₆, R₇, R₉, R₁₀, R₁₁, R₁₂, R₁₃, R₁₄, R₁₅, R₁₆, R₁₇, R₁₃, R₁₀, R₂₀, R₂₁, R₂₂, R₂₃, R₂₄, R₃₁, R₃₂, R₃₃, R₃₄, R₃₅ y R₃₆ se seleccionan cada uno independientemente de -H, -halo, =O, -OH, -alquilo C₁₋₆, -O-alquilo C₁₋₆, -S-alquilo C₁₋₆, -cicloalquilo C₃₋₆, -Ar₆ y -Het₆; en donde cada uno de dicho -alquilo C₁₋₆ se sustituye opcional e independientemente con de 1 a 3 sustituyentes seleccionados de -halo, -OH, -O-alquilo C₁₋₆, -S-alquilo C₁₋₆, -cicloalquilo C₃₋₆, -Het₆, -Ar₆ y -NR₃₇R₃₈;

R₂₇ y R₂₈, se seleccionan cada uno independientemente de -H, -alquilo C₁₋₆, -cicloalquilo C₃₋₆ y -Het₂;

30 R₃₇ y R₃₈, se seleccionan cada uno independientemente de -H, -halo, -OH, -alquilo C₁₋₆, -O-alquilo C₁₋₆, -S-alquilo C₁₋₆, -cicloalquilo C₃₋₆, -Ar₇ y -Het₇;

X₁ se selecciona de -alquilo C₁₋₆⁻, -O-alquilo C₁₋₆⁻, -S-alquilo C₁₋₆⁻, -alquilo C₁₋₆-NR₃-alquilo C₁₋₆⁻, -NR₃-alquilo C₁₋₆⁻, -NR₃⁻ y -O⁻;

35 X₂ se selecciona de -alquilo C₁₋₆⁻, -O-alquilo C₁₋₆⁻, -S-alquilo C₁₋₆⁻, -alquilo C₁₋₆-NR₂-alquilo C₁₋₆⁻, -NR₂-alquilo C₁₋₆⁻, -NR₂⁻, y -O⁻;

40 Ar₁, Ar₄, Ar₅, Ar₆, y Ar₇ son cada uno independientemente un ciclo aromático de 5 a 10 miembros que comprende opcionalmente de 1 a 3 heteroátomos seleccionados de O, N y S; estando cada uno de dichos Ar₁, Ar₄, Ar₅, Ar₆, y Ar₇ opcional e independientemente sustituidos con 1 a 3 sustituyentes seleccionados de -halo, -OH, -alquilo C₁₋₆, -O-alquilo C₁₋₆, -S-alquilo C₁₋₆, y -NR₁₉R₂₀; en donde cada uno de dicho -alquilo C₁₋₆ está opcional e independientemente sustituido con 1 a 3 -halo;

45 Het₁, Het₂, Het₄, Het₅, Het₆, y Het₇ son cada uno independientemente un heterociclo de 3 a 10 miembros que tiene de 1 a 3 heteroátomos seleccionados de O, N y S; en donde cada uno de dicho Het₁, Het₂, Het₄, Het₅, Het₆, y Het₇ se sustituye opcional e independientemente con de 1 a 3 sustituyentes seleccionados de -halo, -OH, -alquilo C₁₋₆, -O-alquilo C₁₋₆, -S-alquilo C₁₋₆, =O, -(C=O)-alquilo C₁₋₆, y -NR₂₁R₂₂; en donde cada uno de dicho -alquilo C₁₋₆ está opcional e independientemente sustituido con 1 a 3 -halo;

Het₈ es un heterociclo de 3 a 10 miembros que tiene de 1 a 3 heteroátomos seleccionados de O, N y S;

50 en donde dicho Het₈ se sustituye opcional e independientemente con de 1 a 3 sustituyentes seleccionados de -halo, -OH, -alquilo C₁₋₆, -alquileno C₁₋₆, -alquilo C₁₋₆-cicloalquilo C₃₋₆, -cicloalquilo C₃₋₆, -O-alquilo C₁₋₆, -S-alquilo C₁₋₆, =O, -(C=O)-alquilo C₁₋₆, -alquilo C₁₋₆-O-alquilo C₁₋₆ y -NR₂₁R₂₂; en donde cada uno de dicho -alquilo C₁₋₆ está opcional e independientemente sustituido con 1 a 3 -halo;

en donde cuando R₁ es -H, entonces al menos un heteroátomo de Het₈ está unido a X₂ Z₁, Z₂, Z₃, Z₄ y Z₅ se seleccionan cada uno independientemente de C y N; y

A₁ y A₂ se seleccionan cada uno independientemente de C y N.

3. Un compuesto como se define en la reivindicación 1, en donde

- 5 R₁ se selecciona de -H, -halo, -OH, -alquilo C₁₋₆, -O-alquilo C₁₋₆, -S-alquilo C₁₋₆, -NR₉R₁₀, -(C=O)-R₄, -(C=S)-R₄, -SO₂-R₄, -CN, -NR₉-SO₂-R₄, -cicloalquilo C₃₋₆, -O-cicloalquilo C₃₋₆, -Ar₁ y -Het₁; en donde cada uno de dicho -alquilo C₁₋₆ se sustituye opcional e independientemente con de 1 a 3 sustituyentes seleccionados de -halo, -OR₃₅, -NR₁₁R₁₂, -O-alquilo C₁₋₆, y -S-alquilo C₁₋₆; R₅ está unido a Z₁ o Z₅ y se selecciona de -H, -halo, -OH, -alquilo C₁₋₆, -O-alquilo C₁₋₆, -S-alquilo C₁₋₆, -NR₆R₇, -(C=O)-R₈, -(C=S)-R₈, -SO₂-R₈, -CN, -NR₆-SO₂-R₃, -cicloalquilo C₃₋₆, -O-cicloalquilo C₃₋₆, -Ar₅ y -Het₅; en donde cada uno de dicho -alquilo C₁₋₆ se sustituye opcional e independientemente con de 1 a 3 sustituyentes seleccionados de -halo, -OR₃₆, -NR₂₃R₂₄, -O-alquilo C₁₋₆, y -S-alquilo C₁₋₆; R₂ se selecciona de -H, -halo, -OH, -alquilo C₁₋₆, y -cicloalquilo C₃₋₆; en donde cada uno de dicho -alquilo C₁₋₆ se sustituye opcional e independientemente con de 1 a 3 sustituyentes seleccionados de -halo, -OR₂₇, y -NR₁₃R₁₄; R₃ se selecciona de -H, -halo, -OH, -alquilo C₁₋₆, y -cicloalquilo C₃₋₆; en donde cada uno de dicho -alquilo C₁₋₆ se sustituye opcional e independientemente con de 1 a 3 sustituyentes seleccionados de -halo, -OR₂₈, y -NR₁₅R₁₆; R₄ y R₈ se seleccionan cada uno independientemente de -halo, -OH, -alquilo C₁₋₆, -O-alquilo C₁₋₆, -S-alquilo C₁₋₆, -NR₁₇R₁₈, -O-cicloalquilo C₃₋₆, -cicloalquilo C₃₋₆, -Ar₄ y -Het₄; R₆, R₇, R₉, R₁₀, R₁₁, R₁₂, R₁₃, R₁₄, R₁₅, R₁₆, R₁₇, R₁₃, R₁₀, R₂₀, R₂₁, R₂₂, R₂₃, R₂₄, R₃₁, R₃₂, R₃₃, R₃₄ R₃₅ y R₃₆ se seleccionan cada uno independientemente de -H, -halo, =O, -OH, -alquilo C₁₋₆, -O-alquilo C₁₋₆, -S-alquilo C₁₋₆, -cicloalquilo C₃₋₆, -Ar₆ y -Het₆; en donde cada uno de dicho -alquilo C₁₋₆ se sustituye opcional e independientemente con de 1 a 3 sustituyentes seleccionados de -halo, -OH, -O-alquilo C₁₋₆, -S-alquilo C₁₋₆, -cicloalquilo C₃₋₆, -Het₆, -Ar₆ y -NR₃₇R₃₈; R₂₇ y R₂₈, se seleccionan cada uno independientemente de -H, -alquilo C₁₋₆, -cicloalquilo C₃₋₆ y -Het₂:

R₃₇ y R₃₈, se seleccionan cada uno independientemente de -H, -halo, -OH, -alquilo C₁₋₆, -O-alquilo C₁₋₆, -S-alquilo C₁₋₆, -cicloalquilo C₃₋₆, -Ar₇ y -Het₇;

- 25 X₁ se selecciona de -alquilo C₁₋₆, -O-alquilo C₁₋₆, -S-alquilo C₁₋₆, -alquilo C₁₋₆-NR₃-alquilo C₁₋₆, -NR₃-alquilo C₁₋₆, -NR₃, y -O-; en donde cada uno de dicho -alquilo C₁₋₆ se sustituye opcional e independientemente con de 1 a 3 sustituyentes seleccionados de -halo, -OH, -alquilo C₁₋₆, -O-alquilo C₁₋₆, -S-alquilo C₁₋₆, -fenilo, y -NR₃₃R₃₄

X₂ se selecciona de -alquilo C₁₋₆, -O-alquilo C₁₋₆, -S-alquilo C₁₋₆, -alquilo C₁₋₆-NR₂-alquilo C₁₋₆, -NR₂-alquilo C₁₋₆, -NR₂, y -O-; en donde cada uno de dicho -alquilo C₁₋₆ se sustituye opcional e independientemente con de 1 a 3 sustituyentes seleccionados de -halo, -OH, -alquilo C₁₋₆, -O-alquilo C₁₋₆, -S-alquilo C₁₋₆, -fenilo y -NR₃₁R₃₂;

- 30 Ar₁, Ar₄, Ar₅, Ar₆, y Ar₇ son cada uno independientemente un ciclo aromático de 5 a 10 miembros que comprende opcionalmente de 1 a 3 heteroátomos seleccionados de O, N y S; estando cada uno de dichos Ar₁, Ar₄, Ar₅, Ar₆, y Ar₇ opcional e independientemente sustituidos con 1 a 3 sustituyentes seleccionados de -halo, -OH, -alquilo C₁₋₆, -O-alquilo C₁₋₆, -S-alquilo C₁₋₆, y -NR₁₉R₂₀; en donde cada uno de dicho -alquilo C₁₋₆ está opcional e independientemente sustituido con 1 a 3 -halo;

- 35 Het₁, Het₂, Het₄, Het₅, Het₆, y Het₇ son cada uno independientemente un heterociclo de 3 a 10 miembros que tiene de 1 a 3 heteroátomos seleccionados de O, N y S; en donde cada uno de dicho Het₁, Het₂, Het₄, Het₅, Het₆, y Het₇ se sustituye opcional e independientemente con de 1 a 3 sustituyentes seleccionados de -halo, -OH, -alquilo C₁₋₆, -O-alquilo C₁₋₆, -S-alquilo C₁₋₆, =O, -(C=O)-alquilo C₁₋₆, y -NR₂₁R₂₂; en donde cada uno de dicho -alquilo C₁₋₆ está opcional e independientemente sustituido con 1 a 3 -halo;

- 40 Het₈ es un heterociclo bivalente de 3 a 10 miembros que tiene de 1 a 3 heteroátomos seleccionados de O, N y S;

en donde al menos uno de dichos heteroátomos está unido a X₁ o X₂;

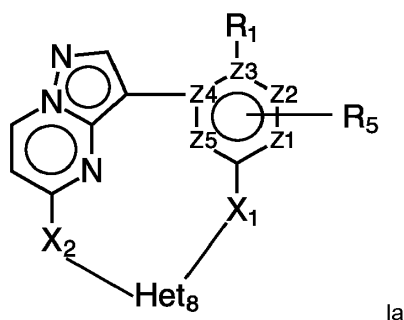
en donde cuando R₁ es -H, entonces al menos un heteroátomo de Het₈ está unido a X₂; y

- 45 en donde dicho Het₈ se sustituye opcional e independientemente con de 1 a 3 sustituyentes seleccionados de -halo, -OH, -alquilo C₁₋₆, -alquilenilo C₁₋₆, -alquilo C₁₋₆-cicloalquilo C₃₋₆, -cicloalquilo C₃₋₆, -O-alquilo C₁₋₆, -S-alquilo C₁₋₆, =O, -(C=O)-alquilo C₁₋₆, -alquilo C₁₋₆-O-alquilo C₁₋₆ y -NR₂₁R₂₂; en donde cada uno de dicho -alquilo C₁₋₆ está opcional e independientemente sustituido con 1 a 3 -halo;

Z₁, Z₂, Z₃, Z₄ y Z₅ se seleccionan cada uno independientemente de C y N; y

A₁ y A₂ se seleccionan cada uno independientemente de C y N.

- 50 4. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 y que tiene Fórmula Ia o un estereoisómero, tautómero, racémico, sal, hidrato, forma de N-óxido o solvato del mismo.



la

En donde

R₁ se selecciona de -H, -halo, -OH, -alquilo C₁₋₆, -O-alquilo C₁₋₆, -S-alquilo C₁₋₆, -NR₉R₁₀, -(C=O)-R₄, -(C=S)-R₄, -SO₂-R₄, -CN, -NR₉-SO₂-R₄, -cicloalquilo C₃₋₆, -O-cicloalquilo C₃₋₆, -Ar₁ y -Het₁; en donde cada uno de dicho -alquilo C₁₋₆ se sustituye opcional e independientemente con de 1 a 3 sustituyentes seleccionados de -halo, -OR₃₅, -NR₁₁R₁₂, -O-alquilo C₁₋₆, y -S-alquilo C₁₋₆;

R₅ está unido a Z₁ o Z₅ y se selecciona de -H, -halo, -OH, -alquilo C₁₋₆, -O-alquilo C₁₋₆, -S-alquilo C₁₋₆, -NR₆R₇, -(C=O)-R₈, -(C=S)-R₈, -SO₂-R₈, -CN, -NR₆-SO₂-R₈, -cicloalquilo C₃₋₆, -O-cicloalquilo O₃₋₆, -Ar₅ y -Het₅; en donde cada uno de dicho -alquilo C₁₋₆ se sustituye opcional e independientemente con de 1 a 3 sustituyentes seleccionados de -halo, -OR₃₆, -NR₂₃R₂₄, -O-alquilo C₁₋₆, y -S-alquilo C₁₋₆;

R₂ se selecciona de -H, -halo, -OH, -alquilo C₁₋₆, y -cicloalquilo C₃₋₆; en donde cada uno de dicho -alquilo C₁₋₆ se sustituye opcional e independientemente con de 1 a 3 sustituyentes seleccionados de -halo, -OR₂₇, y -NR₁₃R₁₄;

R₃ se selecciona de -H, -halo, -OH, -alquilo C₁₋₆, y -cicloalquilo C₃₋₆; en donde cada uno de dicho -alquilo C₁₋₆ se sustituye opcional e independientemente con de 1 a 3 sustituyentes seleccionados de -halo, -OR₂₈, y -NR₁₅R₁₆;

R₄ y R₈ se seleccionan cada uno independientemente de -halo, -OH, -alquilo C₁₋₆, -O-alquilo C₁₋₆, -S-alquilo C₁₋₆, -NR₁₇R₁₈, -cicloalquilo C₃₋₆, -O-cicloalquilo C₃₋₆, -Ar₄ y -Het₄;

R₆, R₇, R₉, R₁₀, R₁₁, R₁₂, R₁₃, R₁₄, R₁₅, R₁₆, R₁₇, R₁₃, R₁₀, R₂₀, R₂₁, R₂₂, R₂₃, R₂₄, R₃₁, R₃₂, R₃₃, R₃₄, R₃₅ y R₃₆ se seleccionan cada uno independientemente de -H, -halo, =O, -OH, -alquilo C₁₋₆, -O-alquilo C₁₋₆, -S-alquilo C₁₋₆, -cicloalquilo C₃₋₆, -Ar₆ y -Het₆; en donde cada uno de dicho -alquilo C₁₋₆ se sustituye opcional e independientemente con de 1 a 3 sustituyentes seleccionados de -halo, -OH, -O-alquilo C₁₋₆, -S-alquilo C₁₋₆, -cicloalquilo C₃₋₆, -Het₆, -Ar₆ y -NR₃₇R₃₈;

R₂₇ y R₂₈, se seleccionan cada uno independientemente de -H, -alquilo C₁₋₆, -cicloalquilo C₃₋₆ y -Het₂;

R₃₇ y R₃₈, se seleccionan cada uno independientemente de -H, -halo, -OH, -alquilo C₁₋₆, -O-alquilo C₁₋₆, -S-alquilo C₁₋₆, -cicloalquilo C₃₋₆, -Ar₇ y -Het₇;

X₁ se selecciona de -alquilo C₁₋₆, -O-alquilo C₁₋₆, -S-alquilo C₁₋₆, -alquilo C₁₋₆-NR₃-alquilo C₁₋₆, -NR₃-alquilo C₁₋₆, -NR₃, y -O-; en donde cada uno de dicho -alquilo C₁₋₆ se sustituye opcional e independientemente con de 1 a 3 sustituyentes seleccionados de -halo, -OH, -alquilo C₁₋₆, -O-alquilo C₁₋₆, -S-alquilo C₁₋₆, -fenilo, y -NR₃₃R₃₄

X₂ se selecciona de -alquilo C₁₋₆, -O-alquilo C₁₋₆, -S-alquilo C₁₋₆, -alquilo C₁₋₆-NR₂-alquilo C₁₋₆, -NR₂-alquilo C₁₋₆, -NR₂, y -O-; en donde cada uno de dicho -alquilo C₁₋₆ se sustituye opcional e independientemente con de 1 a 3 sustituyentes seleccionados de -halo, -OH, -alquilo C₁₋₆, -O-alquilo C₁₋₆, -S-alquilo C₁₋₆, -fenilo y -NR₃₁R₃₂;

Ar₁, Ar₄, Ar₅, Ar₆, y Ar₇ son cada uno independientemente un ciclo aromático de 5 a 10 miembros que comprende opcionalmente de 1 a 3 heteroátomos seleccionados de O, N y S; estando cada uno de dichos Ar₁, Ar₄, Ar₅, Ar₆, y Ar₇ opcional e independientemente sustituidos con 1 a 3 sustituyentes seleccionados de -halo, -OH, -alquilo C₁₋₆, -O-alquilo C₁₋₆, -S-alquilo C₁₋₆, y -NR₁₉R₂₀; en donde cada uno de dicho -alquilo C₁₋₆ está opcional e independientemente sustituido con 1 a 3 -halo;

Het₁, Het₂, Het₄, Het₅, Het₆, y Het₇ son cada uno independientemente un heterociclo de 3 a 10 miembros que tiene de 1 a 3 heteroátomos seleccionados de O, N y S; en donde cada uno de dicho Het₁, Het₂, Het₄, Het₅, Het₆, y Het₇ se sustituye opcional e independientemente con de 1 a 3 sustituyentes seleccionados de -halo, -OH, -alquilo C₁₋₆, -O-alquilo C₁₋₆, -S-alquilo C₁₋₆, =O, -(C=O)-alquilo C₁₋₆, y -NR₂₁R₂₂; en donde cada uno de dicho -alquilo C₁₋₆ está opcional e independientemente sustituido con 1 a 3 -halo;

Het₈ es un heterociclo de 3 a 10 miembros que tiene de 1 a 3 heteroátomos seleccionados de O, N y S;

en donde dicho Het₈ se sustituye opcional e independientemente con de 1 a 3 sustituyentes seleccionados de -halo, -OH, -alquilo C₁₋₆, -alquileno C₁₋₆, -alquilo C₁₋₆-cicloalquilo C₃₋₆, -cicloalquilo C₃₋₆, -O-alquilo C₁₋₆, -S-alquilo C₁₋₆, =O, -

(C=O)-alquilo C₁₋₆, -alquilo C₁₋₆-O-alquilo C₁₋₆ y -NR₂₁R₂₂; en donde cada uno de dicho -alquilo C₁₋₆ está opcional e independientemente sustituido con 1 a 3 -halo;

en donde cuando R₁ es -H, entonces al menos un heteroátomo de Het₈ está unido a X₂

Z₁, Z₂, Z₃, Z₄ y Z₅ se seleccionan cada uno independientemente de C y N.

5. Un compuesto como se define en la reivindicación 4, en donde

R₁ se selecciona de -H, -halo, -OH, -alquilo C₁₋₆, -O-alquilo C₁₋₆, -S-alquilo C₁₋₆, -NR₉R₁₀, -(C=O)-R₄, -(C=S)-R₄, -SO₂-R₄, -CN, -NR₉-SO₂-R₄, -cicloalquilo C₃₋₆, -O-cicloalquilo C₃₋₆, -Ar₁ y -Het₁; en donde cada uno de dicho -alquilo C₁₋₆ se sustituye opcional e independientemente con de 1 a 3 sustituyentes seleccionados de -halo, -OR₃₅, -NR₁₁R₁₂, -O-alquilo C₁₋₆, y -S-alquilo C₁₋₆;

10 R₅ está unido a Z₁ o Z₅ y se selecciona de -H, -halo, -OH, -alquilo C₁₋₆, -O-alquilo C₁₋₆, -S-alquilo C₁₋₆, -NR₆R₇, -(C=O)-R₈, -(C=S)-R₈, -SO₂-R₈, -CN, -NR₆-SO₂-R₈, -cicloalquilo C₃₋₆, -O-cicloalquilo C₃₋₆, -Ar₅ y -Het₅; en donde cada uno de dicho -alquilo C₁₋₆ se sustituye opcional e independientemente con de 1 a 3 sustituyentes seleccionados de -halo, -OR₃₆, -NR₂₃R₂₄, -O-alquilo C₁₋₆, y -S-alquilo C₁₋₆;

15 R₂ se selecciona de -H, -halo, -OH, -alquilo C₁₋₆, y -cicloalquilo C₃₋₆; en donde cada uno de dicho -alquilo C₁₋₆ se sustituye opcional e independientemente con de 1 a 3 sustituyentes seleccionados de -halo, -OR₂₇, y -NR₁₃R₁₄;

R₃ se selecciona de -H, -halo, -OH, -alquilo C₁₋₆, -cicloalquilo C₃₋₆; en donde cada uno de dicho -alquilo C₁₋₆ se sustituye opcional e independientemente con de 1 a 3 sustituyentes seleccionados de -halo, -OR₂₈, y -NR₁₅R₁₆;

R₄ y R₈ se seleccionan cada uno independientemente de -halo, -OH, -alquilo C₁₋₆, -O-alquilo C₁₋₆, -S-alquilo C₁₋₆, -NR₁₇R₁₈, -cicloalquilo C₃₋₆, -O-cicloalquilo C₃₋₆, -Ar₄ y -Het₄;

20 R₆, R₇, R₉, R₁₀, R₁₁, R₁₂, R₁₃, R₁₄, R₁₅, R₁₆, R₁₇, R₁₈, R₁₉, R₂₀, R₂₁, R₂₂, R₂₃, R₂₄, R₃₁, R₃₂, R₃₃, R₃₄, R₃₅ y R₃₆ se seleccionan cada uno independientemente de -H, -halo, =O, -OH, -alquilo C₁₋₆, -O-alquilo C₁₋₆, -S-alquilo C₁₋₆, -cicloalquilo C₃₋₆, -Ar₆ y -Het₆; en donde cada uno de dicho -alquilo C₁₋₆ se sustituye opcional e independientemente con de 1 a 3 sustituyentes seleccionados de -halo, -OH, -O-alquilo C₁₋₆, -S-alquilo C₁₋₆, -cicloalquilo C₃₋₆, -Het₆, -Ar₆ y -NR₃₇R₃₈;

25 R₂₇ y R₂₈, se seleccionan cada uno independientemente de -H, -alquilo C₁₋₆, -cicloalquilo C₃₋₆ y -Het₂;

R₃₇ y R₃₈, se seleccionan cada uno independientemente de -H, -halo, -OH, -alquilo C₁₋₆, -O-alquilo C₁₋₆, -S-alquilo C₁₋₆, -cicloalquilo C₃₋₆, -Ar₇ y -Het₇;

X₁ se selecciona de -alquilo C₁₋₆⁻, -O-alquilo C₁₋₆⁻, -S-alquilo C₁₋₆⁻, -alquilo C₁₋₆-NR₃-alquilo C₁₋₆⁻, -NR₃-alquilo C₁₋₆⁻, -NR₃⁻ y -O⁻;

30 X₂ se selecciona de -alquilo C₁₋₆⁻, -O-alquilo C₁₋₆⁻, -S-alquilo C₁₋₆⁻, -alquilo C₁₋₆-NR₂-alquilo C₁₋₆⁻, -NR₂-alquilo C₁₋₆⁻, -NR₂⁻, y -O⁻;

35 Ar₁, Ar₄, Ar₅, Ar₆, y Ar₇ son cada uno independientemente un ciclo aromático de 5 a 10 miembros que comprende opcionalmente de 1 a 3 heteroátomos seleccionados de O, N y S; estando cada uno de dichos Ar₁, Ar₄, Ar₅, Ar₆, y Ar₇ opcional e independientemente sustituidos con 1 a 3 sustituyentes seleccionados de -halo, -OH, -alquilo C₁₋₆, -O-alquilo C₁₋₆, -S-alquilo C₁₋₆, -NR₁₉R₂₀; en donde cada uno de dicho -alquilo C₁₋₆ está opcional e independientemente sustituido con 1 a 3 -halo;

40 Het₁, Het₂, Het₄, Het₅, Het₆, y Het₇ son cada uno independientemente un heterociclo de 3 a 10 miembros que tiene de 1 a 3 heteroátomos seleccionados de O, N y S; en donde cada uno de dicho Het₁, Het₂, Het₄, Het₅, Het₆, y Het₇ se sustituye opcional e independientemente con de 1 a 3 sustituyentes seleccionados de -halo, -OH, -alquilo C₁₋₆, -O-alquilo C₁₋₆, -S-alquilo C₁₋₆, =O, -(C=O)-alquilo C₁₋₆, y -NR₂₁R₂₂; en donde cada uno de dicho -alquilo C₁₋₆ está opcional e independientemente sustituido con 1 a 3 -halo;

Het₈ es un heterociclo de 3 a 10 miembros que tiene de 1 a 3 heteroátomos seleccionados de O, N y S;

45 en donde dicho Het₈ se sustituye opcional e independientemente con de 1 a 3 sustituyentes seleccionados de -halo, -OH, -alquilo C₁₋₆, -alquilenilo C₁₋₆, -alquilo C₁₋₆-cicloalquilo C₃₋₆, -cicloalquilo C₃₋₆, -O-alquilo C₁₋₆, -S-alquilo C₁₋₆, =O, -(C=O)-alquilo C₁₋₆, -alquilo C₁₋₆-O-alquilo C₁₋₆ y -NR₂₁R₂₂; en donde cada uno de dicho -alquilo C₁₋₆ está opcional e independientemente sustituido con 1 a 3 -halo;

en donde cuando R₁ es -H, entonces al menos un heteroátomo de Het₈ está unido a X₂

Z₁, Z₂, Z₃, Z₄ y Z₅ se seleccionan cada uno independientemente de C y N.

6. Un compuesto como se define en la reivindicación 4 en donde

- R₁ se selecciona de -H, -halo, -OH, -alquilo C₁₋₆, -O-alquilo C₁₋₆, -S-alquilo C₁₋₆, -NR₉R₁₀, -(C=O)-R₄, -(C=S)-R₄, -SO₂-R₄, -CN, -NR₉-SO₂-R₄, -cicloalquilo C₃₋₆, -O-cicloalquilo C₃₋₆, -Ar₁ y -Het₁; en donde cada uno de dicho -alquilo C₁₋₆ se sustituye opcional e independientemente con de 1 a 3 sustituyentes seleccionados de -halo, -OR₃₅, -NR₁₁R₁₂, -O-alquilo C₁₋₆, y -S-alquilo C₁₋₆;
- 5 R₅ está unido a Z₁ o Z₅ y se selecciona de -H, -halo, -OH, -alquilo C₁₋₆, -O-alquilo C₁₋₆, -S-alquilo C₁₋₆, -NR₆R₇, -(C=O)-R₈, -(C=S)-R₈, -SO₂-R₈, -CN, -NR₆-SO₂-R₈, -cicloalquilo C₃₋₆, -O-cicloalquilo C₃₋₆, -Ar₅ y -Het₅; en donde cada uno de dicho -alquilo C₁₋₆ se sustituye opcional e independientemente con de 1 a 3 sustituyentes seleccionados de -halo, -OR₃₆, -NR₂₃R₂₄, -O-alquilo C₁₋₆, y -S-alquilo C₁₋₆;
- 10 R₂ se selecciona de -H, -halo, -OH, -alquilo C₁₋₆, y -cicloalquilo C₃₋₆; en donde cada uno de dicho -alquilo C₁₋₆ se sustituye opcional e independientemente con de 1 a 3 sustituyentes seleccionados de -halo, -OR₂₇, y -NR₁₃R₁₄;
- R₃ se selecciona de -H, -halo, -OH, -alquilo C₁₋₆, y -cicloalquilo C₃₋₆; en donde cada uno de dicho -alquilo C₁₋₆ se sustituye opcional e independientemente con de 1 a 3 sustituyentes seleccionados de -halo, -OR₂₈, y -NR₁₅R₁₆;
- 15 R₆, R₇, R₉, R₁₀, R₁₁, R₁₂, R₁₃, R₁₄, R₁₅, R₁₆, R₁₉, R₂₀, R₂₁, R₂₂, R₃₁, R₃₂, R₃₃ y R₃₄ se seleccionan cada uno independientemente de -H, -halo, =O, -OH, -alquilo C₁₋₆, -O-alquilo C₁₋₆, -S-alquilo C₁₋₆, -cicloalquilo C₃₋₆, -Ar₆ y -Het₆; en donde cada uno de dicho -alquilo C₁₋₆ se sustituye opcional e independientemente con de 1 a 3 sustituyentes seleccionados de -halo, -OH, -O-alquilo C₁₋₆, -S-alquilo C₁₋₆, -cicloalquilo C₃₋₆, -Het₆, -Ar₆ y -NR₃₇R₃₈;
- R₂₇ y R₂₈, se seleccionan cada uno independientemente de -H, -alquilo C₁₋₆, -cicloalquilo C₃₋₆ y -Het₂;
- R₃₇ y R₃₈, se seleccionan cada uno independientemente de -H, -halo, -OH, -alquilo C₁₋₆, -O-alquilo C₁₋₆, -S-alquilo C₁₋₆, -cicloalquilo C₃₋₆, -Ar₇ y -Het₇;
- 20 X₁ se selecciona de -alquilo C₁₋₆-, -O-alquilo C₁₋₆-, -S-alquilo C₁₋₆-, -alquilo C₁₋₆-NR₃-alquilo C₁₋₆-, -NR₃-alquilo C₁₋₆-, -NR₃-, y -O-; en donde cada uno de dicho -alquilo C₁₋₆- se sustituye opcional e independientemente con de 1 a 3 sustituyentes seleccionados de -halo, -OH, -alquilo C₁₋₆, -O-alquilo C₁₋₆, -S-alquilo C₁₋₆, -fenilo, y -NR₃₃R₃₄
- X₂ se selecciona de -alquilo C₁₋₆-, -O-alquilo C₁₋₆-, -S-alquilo C₁₋₆-, -alquilo C₁₋₆-NR₃-alquilo C₁₋₆-, -NR₂-alquilo C₁₋₆-, -NR₂-, y -O-; en donde cada uno de dicho -alquilo C₁₋₆- se sustituye opcional e independientemente con de 1 a 3 sustituyentes seleccionados de -halo, -OH, -alquilo C₁₋₆, -O-alquilo C₁₋₆, -S-alquilo C₁₋₆, -fenilo y -NR₃₁R₃₂;
- 25 Ar₁, Ar₄, Ar₅, Ar₆, y Ar₇ son cada uno independientemente un ciclo aromático de 5 a 10 miembros que comprende opcionalmente de 1 a 3 heteroátomos seleccionados de O, N y S; estando cada uno de dichos Ar₁, Ar₄, Ar₅, Ar₆, y Ar₇ opcional e independientemente sustituidos con 1 a 3 sustituyentes seleccionados de -halo, -OH, -alquilo C₁₋₆, -O-alquilo C₁₋₆, -S-alquilo C₁₋₆, y -NR₁₉R₂₀; en donde cada uno de dicho -alquilo C₁₋₆ está opcional e independientemente sustituido con 1 a 3 -halo;
- 30 Het₁, Het₂, Het₄, Het₅, Het₆, y Het₇ son cada uno independientemente un heterociclo de 3 a 10 miembros que tiene de 1 a 3 heteroátomos seleccionados de O, N y S; en donde cada uno de dicho Het₁, Het₂, Het₄, Het₅, Het₆, y Het₇ se sustituye opcional e independientemente con de 1 a 3 sustituyentes seleccionados de -halo, -OH, -alquilo C₁₋₆, -O-alquilo C₁₋₆, -S-alquilo C₁₋₆, =O, -(C=O)-alquilo C₁₋₆, y -NR₂₁R₂₂; en donde cada uno de dicho -alquilo C₁₋₆ está opcional e independientemente sustituido con 1 a 3 -halo;
- 35 Het₈ es un heterociclo de 3 a 10 miembros que tiene de 1 a 3 heteroátomos seleccionados de O, N y S;
- en donde al menos uno de dichos heteroátomos está unido a X₁ o X₂;
- en donde cuando R₁ es -H, entonces al menos un heteroátomo de Het₈ está unido a X₂; y
- 40 en donde dicho Het₈ se sustituye opcional e independientemente con de 1 a 3 sustituyentes seleccionados de -halo, -OH, -alquilo C₁₋₆, -alquilenilo C₁₋₆, -alquilo C₁₋₆-cicloalquilo C₃₋₆, -cicloalquilo C₃₋₆, -O-alquilo C₁₋₆, -S-alquilo C₁₋₆, =O, -(C=O)-alquilo C₁₋₆, -alquilo C₁₋₆-O-alquilo C₁₋₆ y -NR₂₁R₂₂; en donde cada uno de dicho -alquilo C₁₋₆ está opcional e independientemente sustituido con 1 a 3 -halo;
- Z₁, Z₂, Z₃, Z₄ y Z₅ se seleccionan cada uno independientemente de C y N.
7. Un compuesto como se define en una de las reivindicaciones 1 a 3, en donde
- 45 A₁ y A₂ se seleccionan cada uno independientemente de C y N;
- R₁ se selecciona de -H y -halo;
- R₅ se selecciona de -H, -halo y -alquilo C₁₋₆;
- R₂ se selecciona de -H y -alquilo C₁₋₆;

R₃ se selecciona de -H y -alquilo C₁₋₆;

X₁ se selecciona de -O-alquilo C₁₋₆-, -NR₃-alquilo C₁₋₆-, -NR₃-, -O-;

X₂ se selecciona de -alquilo C₁₋₆-, -O-alquilo C₁₋₆-, -NR₂-alquilo C₁₋₆-, -NR₂-, -O-;

5 Het₈ es un heterociclo de 3 a 10 miembros.; en donde dicho Het₈ está opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados de -halo, -OH, -alquilo C₁₋₆, -alquileno C₁₋₆, -cicloalquilo C₃₋₆, -alquilo C₁₋₆-cicloalquilo C₃₋₆, -(C=O)-alquilo C₁₋₆, y -(C=O)-cicloalquilo C₃₋₆; y

Z₁, Z₂, Z₃, Z₄ y Z₅ son cada uno C.

8. Un compuesto como se define en la reivindicación 7 en donde

A₁ y A₂ se seleccionan cada uno independientemente de C y N;

10 R₁ se selecciona de -H y -halo;

R₅ se selecciona de -H, -halo y -alquilo C₁₋₆;

R₂ se selecciona de -H y -alquilo C₁₋₆;

R₃ se selecciona de -H y -alquilo C₁₋₆;

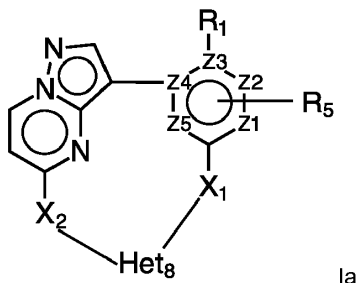
X₁ se selecciona de -O-alquilo C₁₋₆-, -NR₃-alquilo C₁₋₆-, -NR₃-, -O-;

15 X₂ se selecciona de -O-alquilo C₁₋₆-, -NR₂-alquilo C₁₋₆-, -NR₂-, -O-;

Het₈ es un heterociclo de 3 a 10 miembros.; en donde dicho Het₈ está opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados de -halo, -OH, -alquilo C₁₋₆, -alquileno C₁₋₆, -cicloalquilo C₃₋₆, y -C₁₋₆alquilocicloalquilo C₃₋₆; y

Z₁, Z₂, Z₃, Z₄ y Z₅ son cada uno C.

20 9. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 y que tiene la Fórmula la o un estereoisómero, tautómero, racémico, sal, hidrato, forma de N-óxido o solvato del mismo.



En donde

R₁ se selecciona de -H y -halo;

R₅ está unido a Z₁ y se selecciona de -H y -alquilo C₁₋₆;

25 R₂ se selecciona de -H y -alquilo C₁₋₆;

R₃ se selecciona de -H y -alquilo C₁₋₆;

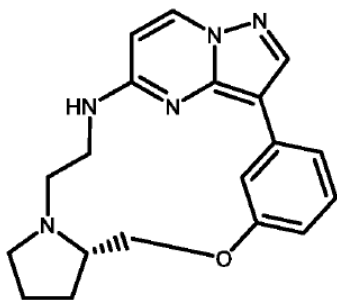
X₁ se selecciona de -O-C₁₋₆alquil-, -NR₃-alquilo C₁₋₆-, -NR₃-, -O-;

X₂ se selecciona de -O-C₁₋₆alquil-, -NR₂-alquilo C₁₋₆-, -NR₂-, -O-;

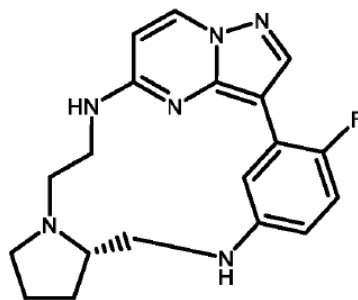
30 Het₈ es un heterociclo que contiene N de 3 a 10 miembros; en donde dicho Het₈ está opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados de -halo, -OH, -alquilo C₁₋₆, -alquileno C₁₋₆, -cicloalquilo C₃₋₆, -O-alquilo C₁₋₆, -S-alquilo C₁₋₆, =O, -(C=O)-alquilo C₁₋₆, -alquilo C₁₋₆-O-alquilo C₁₋₆ y -NR₂1R₂₂; y

Z₁, Z₂, Z₃, Z₄ y Z₅ son cada uno C.

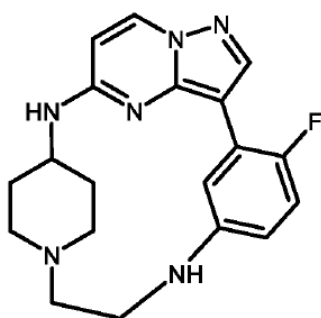
10. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 y que se selecciona de la lista que comprende:



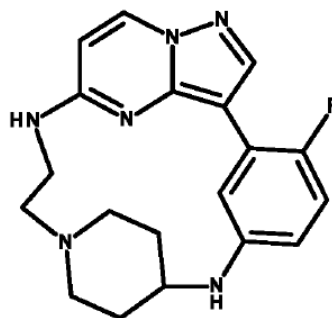
Compuesto N1, Ejemplo N1



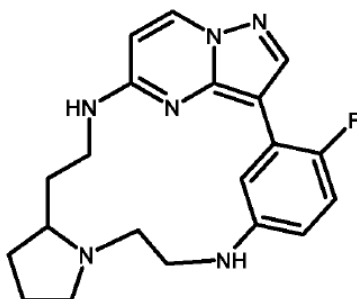
Compuesto N2, Ejemplo N2



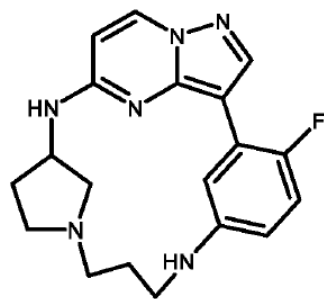
Compuesto N3, Ejemplo N3



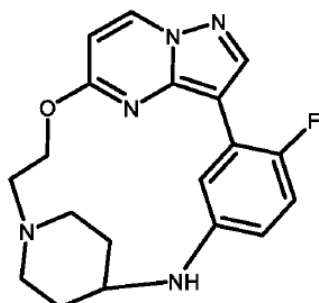
Compuesto N4, Ejemplo N4



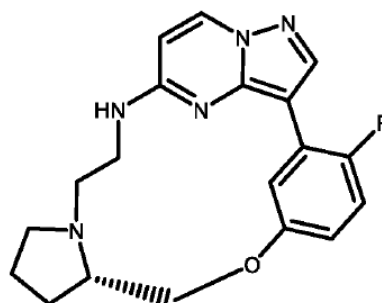
Compuesto N5, Ejemplo N5



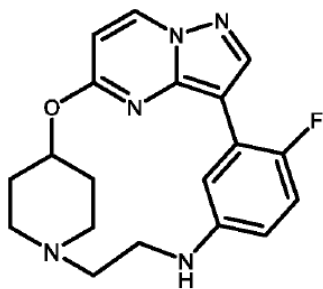
Compuesto N6, Ejemplo N6



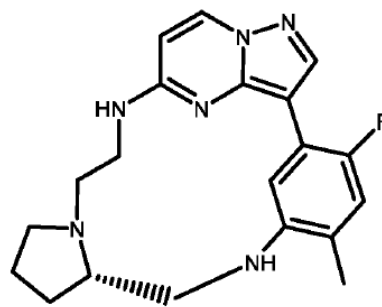
Compuesto N7, Ejemplo N7



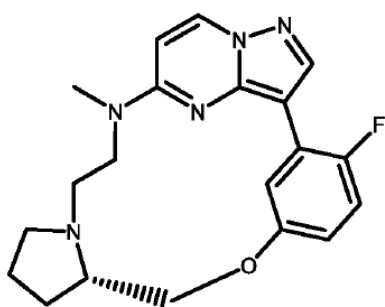
Compuesto N8, Ejemplo N8



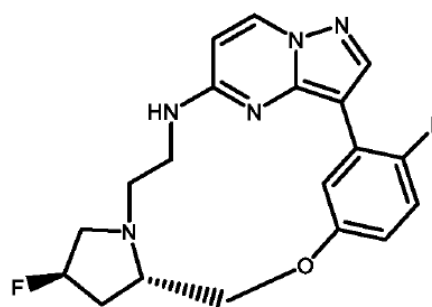
Compuesto N9, Ejemplo N9



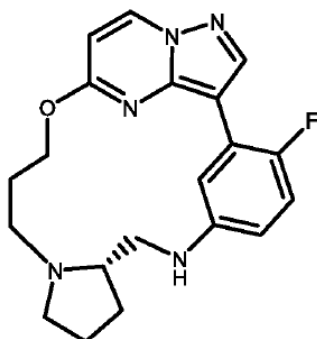
Compuesto N10, Ejemplo N10



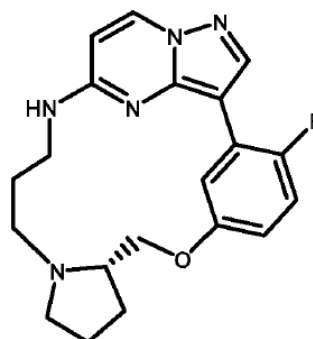
Compuesto N11, Ejemplo N11



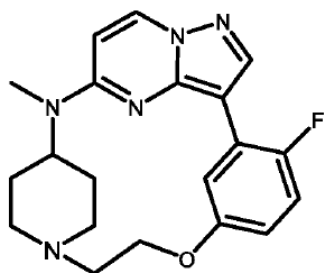
Compuesto N12, Ejemplo N12



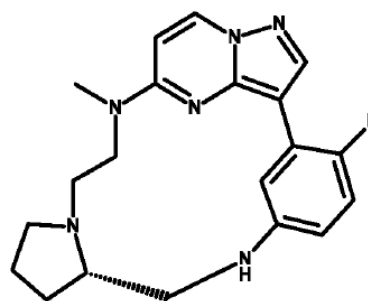
Compuesto N13, Ejemplo N13



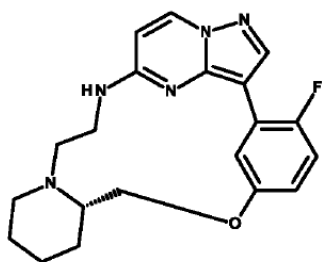
Compuesto N14, Ejemplo N14



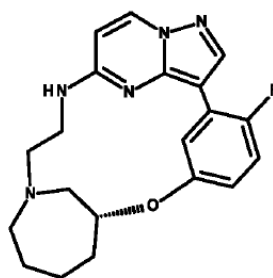
Compuesto N15, Ejemplo N15



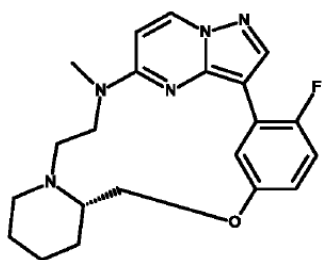
Compuesto N16, Ejemplo N16



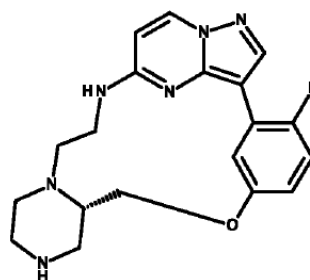
Compuesto N17, Ejemplo N17



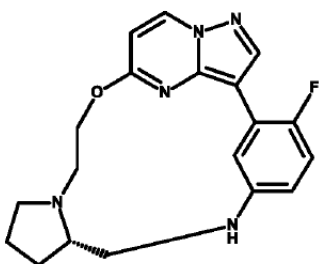
Compuesto N18, Ejemplo N18



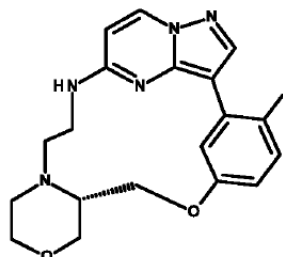
Compuesto N19, Ejemplo N19



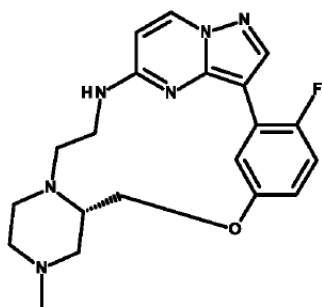
Compuesto N20, Ejemplo N20



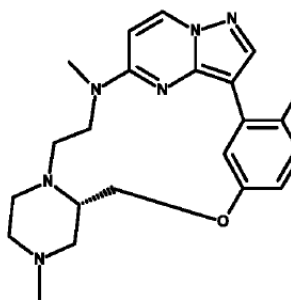
Compuesto N21, Ejemplo N21



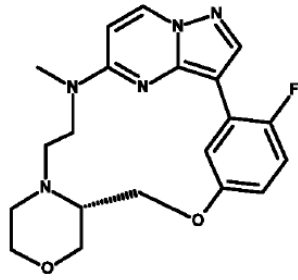
Compuesto N22, Ejemplo N22



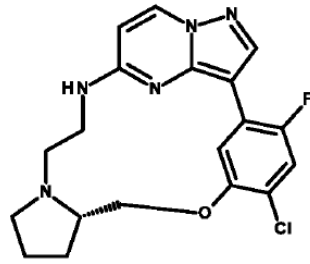
Compuesto N23, Ejemplo N23



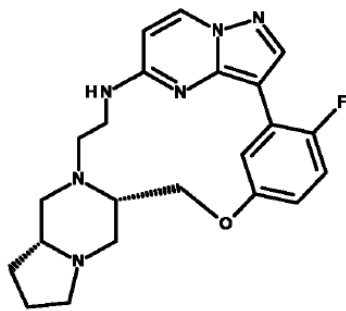
Compuesto N24, Ejemplo N24



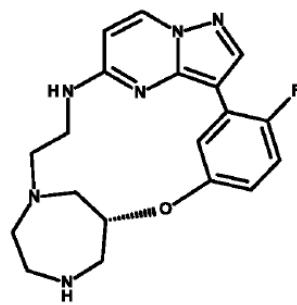
Compuesto N25, Ejemplo N25



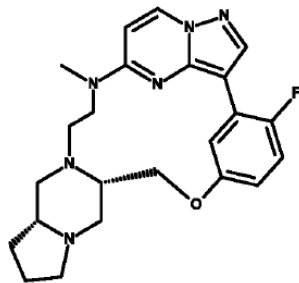
Compuesto N26, Ejemplo N26



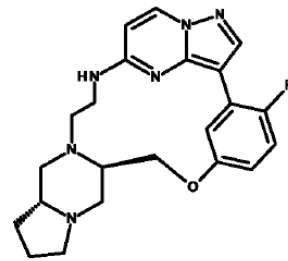
Compuesto N27, Ejemplo N27



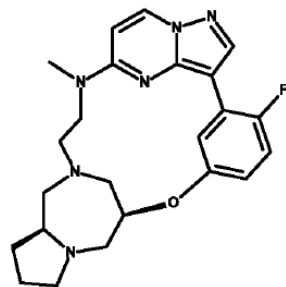
Compuesto N28, Ejemplo N28



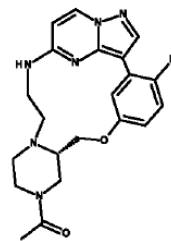
Compuesto N29, Ejemplo N29



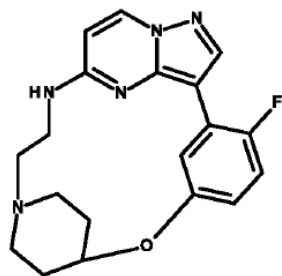
Compuesto N30, Ejemplo N30



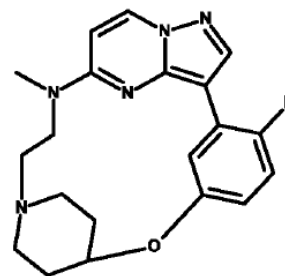
Compuesto N31, Ejemplo N31



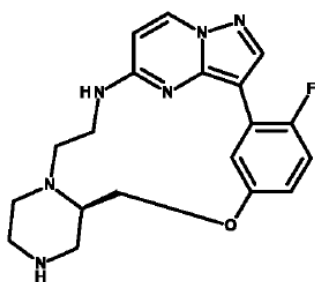
Compuesto N32, Ejemplo N32



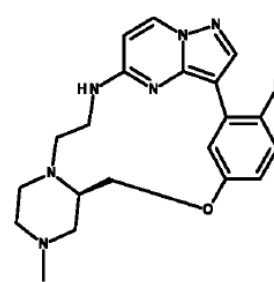
Compuesto N33, Ejemplo N33



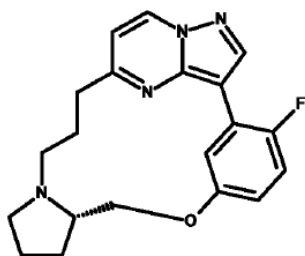
Compuesto N34, Ejemplo N34



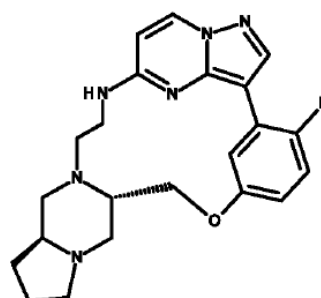
Compuesto N35, Ejemplo N35



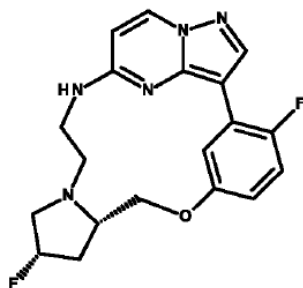
Compuesto N36, Ejemplo N36



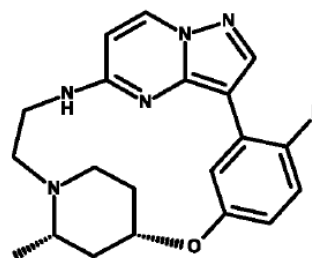
Compuesto N37, Ejemplo N37



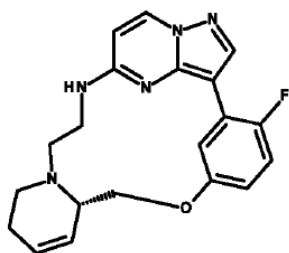
Compuesto N38, Ejemplo N38



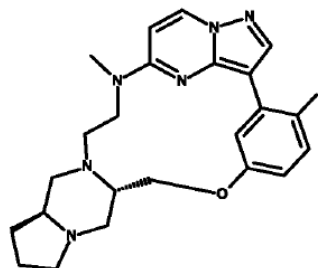
Compuesto N39, Ejemplo N39



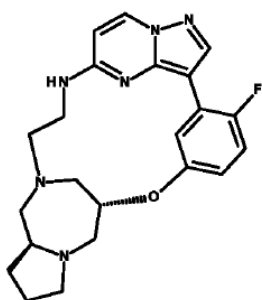
Compuesto N40, Ejemplo N40



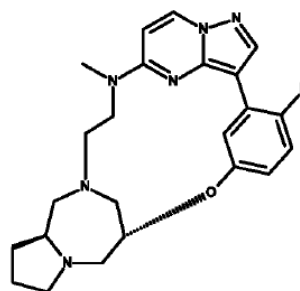
Compuesto N41, Ejemplo N41



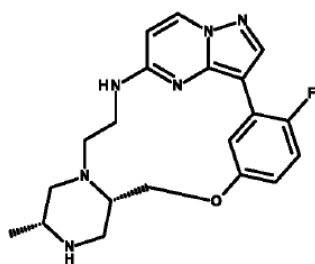
Compuesto N42, Ejemplo N42



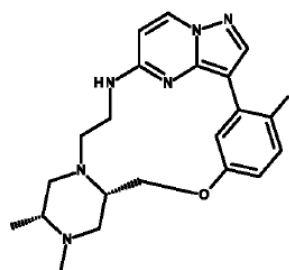
Compuesto N43, Ejemplo N43



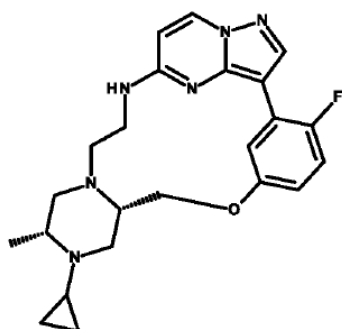
Compuesto N44, Ejemplo N44



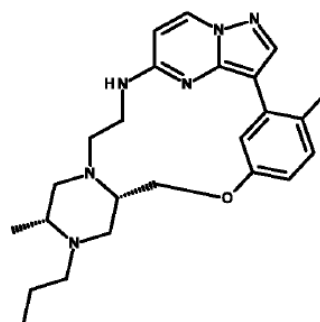
Compuesto N45, Ejemplo N45



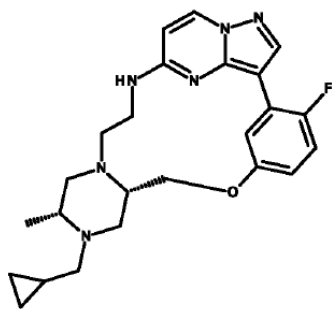
Compuesto N46, Ejemplo N46



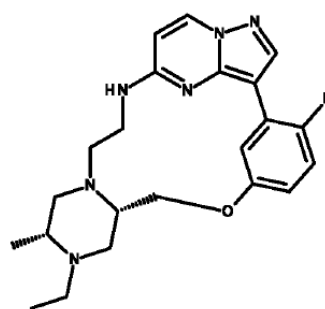
Compuesto N47, Ejemplo N47



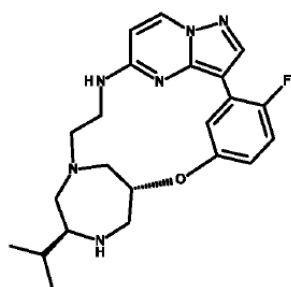
Compuesto N48, Ejemplo N48



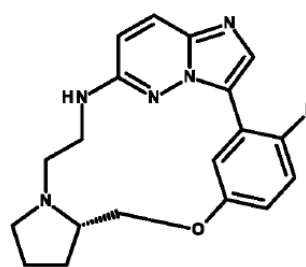
Compuesto N49, Ejemplo N49



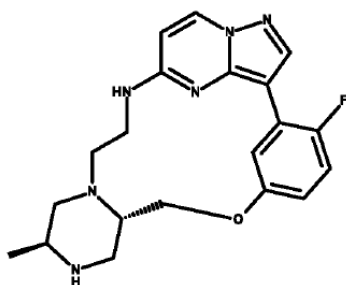
Compuesto N50, Example N50



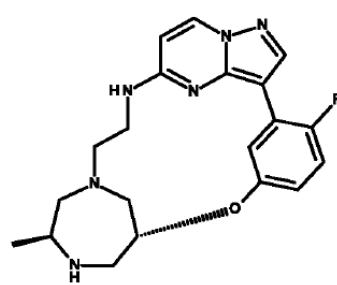
Compuesto N51, Ejemplo N51



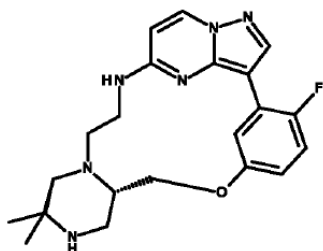
Compuesto N52, Ejemplo N52



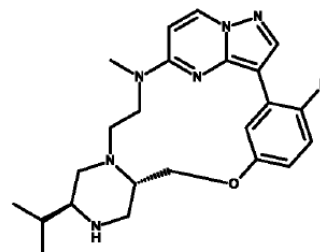
Compuesto N53, Ejemplo N53



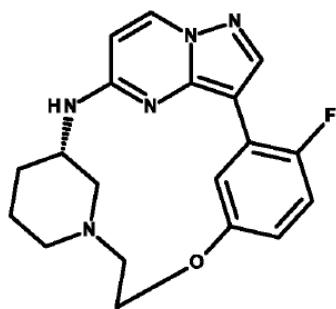
Compuesto N54, Ejemplo N54



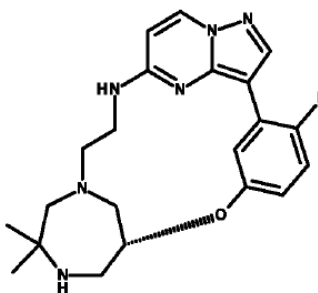
Compuesto N55, Ejemplo N55



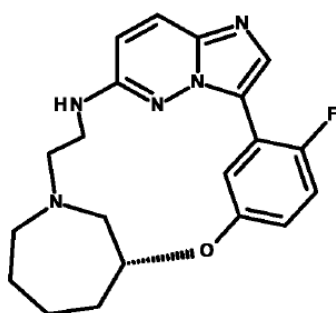
Compuesto N56, Ejemplo N56



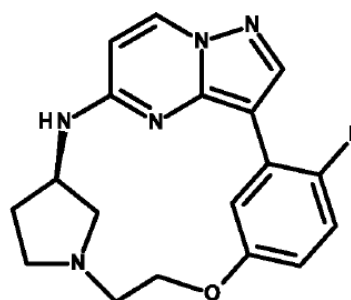
Compuesto N57, Ejemplo N57



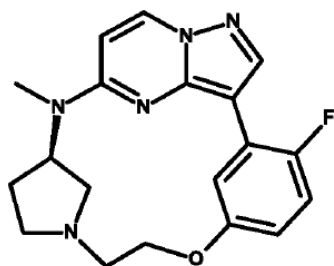
Compuesto N58, Ejemplo N58



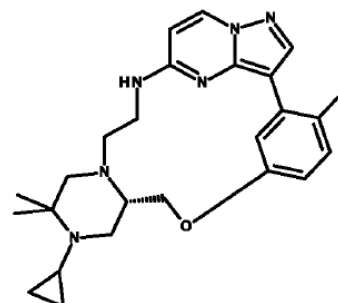
Compuesto N59, Ejemplo N59



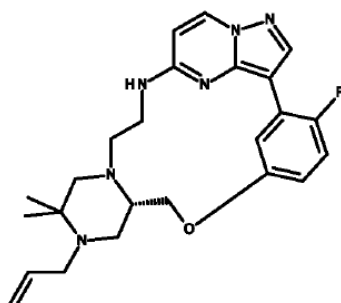
Compuesto N60, Ejemplo N60



Compuesto N61, Ejemplo N61



Compuesto N62, Ejemplo N62



Compuesto N63, Ejemplo N63

11. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9; en donde R_5 está enlazado a la unidad estructural arilo o heteroarilo en la posición Z_1 de acuerdo con la numeración que se proporciona en la Fórmula I o la.

12. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9; en donde dicho compuesto se selecciona del enantiómero S y el enantiómero R.
13. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12.
- 5 14. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12 o una composición de acuerdo con la reivindicación 13 para uso como un medicamento.
- 10 15. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12 o una composición de acuerdo con la reivindicación 13 para uso en el diagnóstico, prevención y/o tratamiento de una enfermedad asociada con cinasa LRRK2; dicha enfermedad asociada con cinasa LRRK2 es un trastorno neurológico, tal como la enfermedad de Parkinson o la enfermedad de Alzheimer.