

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 763 344**

51 Int. Cl.:

C07D 498/22 (2006.01)

A61K 31/529 (2006.01)

A61P 29/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **17.09.2015 PCT/EP2015/071347**

87 Fecha y número de publicación internacional: **24.03.2016 WO16042087**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **17.09.2015 E 15766800 (5)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **23.10.2019 EP 3194407**

54 Título: **Inhibidores macrocíclicos de la cinasa RIP2**

30 Prioridad:

17.09.2014 EP 14185130

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

28.05.2020

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

**HOFACK, JAN;
BLOM, PETRA y
BENDERITTER, PASCAL**

74 Agente/Representante:

SÁEZ MAESO, Ana

Observaciones:

Véase nota informativa (Remarks, Remarques o Bemerkungen) en el folleto original publicado por la Oficina Europea de Patentes

ES 2 763 344 T3

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

DESCRIPCIÓN

Inhibidores macrocíclicos de la cinasa RIP2

5 Campo de la invención

La presente invención se refiere a compuestos y composiciones macrocíclicos que contienen dichos compuestos que actúan como inhibidores de cinasas, en particular como inhibidores de RIP2, y/o mutantes de estas, para su uso en el diagnóstico, prevención y/o tratamiento de enfermedades asociadas a la cinasa RIP2. Además, la presente invención proporciona métodos para usar dichos compuestos, por ejemplo como una medicina o agente de diagnóstico.

Antecedentes de la invención

15 Las proteínas cinasas constituyen una familia grande de enzimas relacionadas estructuralmente que son responsables del control de una amplia variedad de procesos de transducción de señales en la célula. Se ha demostrado que son reguladores importantes en la mayoría de las funciones celulares, lo que incluye la proliferación, el metabolismo celular, la supervivencia celular, la apoptosis, la reparación del daño del ADN, la motilidad celular. La señalización incontrolada debida al control defectuoso de la fosforilación de proteínas se ha implicado en una serie de enfermedades, que incluyen, por ejemplo, cáncer, inflamación, alergias, enfermedades inmunes, trastornos del SNC, angiogénesis.

Entre las familias de proteínas cinasas, un ejemplo particular son las cinasas serina/treonina que interactúan con el receptor lo que incluye RIP2. La RIP2 (proteína 2 que interactúa con el receptor) también se conoce como cinasa asociada a ICE que contiene CARD (CARDIAK), CARD3 (dominio 3 de reclutamiento de la caspasa C-terminal), proteína cinasa 2 que interactúa con el receptor (RIPK2) o cinasa Clarp que interactúa como RIP (RICK). La cinasa RIP2 se compone de un dominio de cinasa N-terminal y un dominio de reclutamiento de la caspasa C-terminal (CARD) unido a través de una región intermedia (IM) (Curr. Med. Chem. (2005) 4, 35-42). El dominio CARD de la cinasa RIP2 media la interacción con otras proteínas que contienen CARD, como las proteínas del dominio de oligomerización de nucleótidos, NOD1 y NOD2 (J. Biol. Chem. (2000) 275, 27823-27831 y EMBO Reports (2001) 2, 736-742). NOD1 y NOD2 son receptores citoplasmáticos que se activan por motivos de peptidoglicano bacteriano específicos y juegan un papel importante en la vigilancia inmune innata. Tras la exposición bacteriana intracelular, NOD1 o NOD2 se unen a la proteína cinasa RIP2 para coordinar las respuestas de citocinas mediadas por NF- κ B (factor nuclear κ B). Una vez asociada con NOD1/2, RIP2 se somete a autofosforilación en Tyr 474 (Y474) y actúa como un andamio molecular para integrar otras cinasas (TAK1, IKK $\alpha/\beta/\gamma$) involucradas en la activación de NF- κ B y MAPK (Nature Reviews Immunology (2006) 6, 9-20).

Tanto NOD1/2 como RIP2 son genes regulados por NF- κ B y como tal, su activación provoca un circuito de retroalimentación positiva en el que la activación de NOD1/2:RIP2 estimula activación adicional e inflamación adicional. Además, la expresión de NOD1/2 y RIP2 se estimula por una variedad de mediadores de la inflamación, que incluye a TNF (factor de necrosis tumoral) e IFN (interferón). Además de la activación de la vía NF- κ B, el complejo NOD1/2:RIP2 estimula la autofagia, la actividad bactericida, la presentación de MHC de clase II y la activación de MAPK (proteína cinasa activada por mitógeno). En general, esta vía modula el sistema inmune innato para ayudar a adaptar la respuesta inmune adaptativa para erradicar el patógeno causante.

La desregulación de la señalización dependiente de RIP2 se relaciona con enfermedades autoinflamatorias. Los pacientes con alelos de NOD2 con pérdida de función son propensos a desarrollar la enfermedad de Crohn, un trastorno inflamatorio del tracto gastrointestinal (Am. J. Hum. Genet. (2002) 70, 845-857 y Microbes and Infection (2009) 11, 912-918). Por el contrario, las mutaciones de NOD2 de ganancia de función se relacionan genéticamente con otras enfermedades inflamatorias, como el síndrome de Blau/sarcoidosis de inicio temprano (EOS), una enfermedad granulomatosa pediátrica caracterizada por uveítis, dermatitis y artritis (Nature Genetics (2001) 29, 19-20 y Current Rheumatology Reports (2005) 7, 427-433). Las mutaciones en NOD1 se asocian con asma (Hum. Mol. Genet. (2005) 14, 935-941), y enfermedad intestinal inflamatoria de inicio temprano y extraintestinal (Hum. Mol. Genet. (2005) 14, 1245-1250). Los estudios genéticos y funcionales también sugieren un papel para la señalización dependiente de RIP2 en una variedad de otros trastornos granulomatosos, tales como la sarcoidosis (Journal of Clinical Immunology (2009) 29, 78-89) y la granulomatosis de Wegner (Diagnostic Pathology (2009) 4, 23)

El hecho de que tanto los polimorfismos de pérdida de función como las mutaciones de ganancia de función causen enfermedades inflamatorias probablemente se deba al hecho de que NOD2 funciona como un reóstato para ayudar a mantener la homeostasis inmunológica normal. La falta de coordinación entre las vías de señalización inflamatoria influye en el desarrollo de trastornos inflamatorios, y el equilibrio de activación NOD1/2:RIP2 es fundamental para esta coordinación. Los tratamientos para la enfermedad de Crohn y la sarcoidosis actualmente se basan en una inhibición inmunológica amplia, no específica (por ejemplo, corticosteroides) o en una inhibición específica de citocinas (por ejemplo, terapias anti-TNF) con costos significativos y efectos secundarios. Sin embargo, el tratamiento es menos que ideal, ya que no todos los agentes son igualmente eficaces, las enfermedades ocurren durante periodos de tiempo prolongados y no todos los agentes siguen son siempre eficaces en el mismo paciente.

Se ha demostrado que el evento de autofosforilación RIP2 Y474 es necesario para la señalización efectiva de NOD2 y no ocurre en presencia del alelo NOD2 asociado a la enfermedad de Crohn con pérdida de función más común. Esta autofosforilación se inhibe por los inhibidores no altamente selectivos de cinasa, Gefitinib y Erlotinib, lo que sugiere que la actividad de tirosina cinasa de RIP2 podría dirigirse específicamente al tratamiento de enfermedades inflamatorias (Genes Dev. (2010) 1, 2666-77). Se informaron varios casos clínicos sobre el tratamiento eficaz de Gefitinib o Erlotinib para eliminar la psoriasis o reducir los síntomas artríticos o la diabetes tipo 2 resistente a la insulina asociada con el síndrome metabólico (The Oncologist (2013) 18: e3–e5). En modelos de enfermedades intestinales inflamatorias crónicas establecidos en ratones, la inhibición de la actividad de RIP2 por la molécula pequeña SB203580 es eficaz para reducir la colitis inducida (J Biol Chem. (2005) 15, 14981-14988). Sin embargo, ninguna de estas moléculas pequeñas se dirige principalmente y selectivamente a RIP2. Por lo tanto, un objetivo de la presente invención fue proporcionar un inhibidor de la actividad de la cinasa RIP2 potente, selectivo y de molécula pequeña, que pudiera bloquear específicamente la señalización proinflamatoria dependiente de RIP2 y por lo tanto proporcionar un beneficio terapéutico en enfermedades autoinflamatorias caracterizadas por una actividad cinasa RIP2 aumentada y/o desregulada.

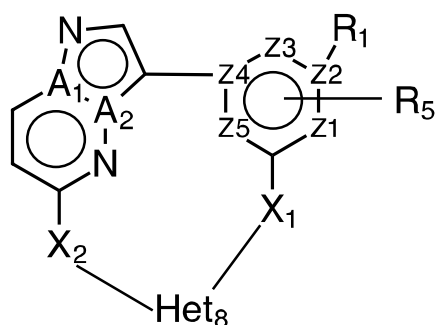
El documento WO2013001310 describe compuestos macrocíclicos que se asemejan mucho a los de la presente invención, pero que difieren en contener una porción imidazopiridazina en comparación con la porción pirazolopirimidina de fórmula Ia, así como también en tener actividad inhibidora de CDK8 o inhibidora de RIP2 cinasa. El documento WO2011146336 describe compuestos macrocíclicos que, entre otros, difieren de los compuestos reivindicados a través del patrón de sustitución en la porción pirazolopirimidina, así como también en tener actividad inhibidora de quinasa TRK en lugar de inhibidora de cinasa RIP2. El documento WO2013045653 describe compuestos macrocíclicos que difieren de los compuestos reivindicados en la ausencia del sustituyente heterocíclico Het8. El documento WO2008058126 describe compuestos de pirazolopirimidina estructuralmente similares que no forman un anillo macrocíclico en comparación con los compuestos reivindicados. El documento WO2013025958 describe inhibidores de la cinasa RIP2 que estructuralmente difieren sustancialmente de los presentes compuestos.

Ahora hemos encontrado que las pirazolopirimidinas e imidazopiridazinas macrocíclicas y las composiciones farmacéuticamente aceptables de conformidad con esta invención son útiles para el tratamiento de trastornos inflamatorios, en particular la enfermedad de Crohn, enfermedad intestinal, sarcoidosis, psoriasis, artritis reumatoide, asma y diabetes tipo 2 resistente a la insulina., colitis ulcerativa, lupus, uveítis, síndrome de Blau, inflamación granulomatosa, en particular enfermedad de Behçet, esclerosis múltiple, y enfermedades asociadas con la actividad cinasa de RIP2 (es decir, enfermedades asociadas a la cinasa RIP2).

Sumario de la invención

Sorprendentemente hemos encontrado que los compuestos macrocíclicos que se describen en la presente descripción actúan como inhibidores de la cinasa RIP2 y, por lo tanto, son muy útiles en el diagnóstico, prevención y/o tratamiento de enfermedades asociadas a la cinasa RIP2.

La presente descripción se refiere a un compuesto de Fórmula I o un estereoisómero, tautómero, racémico, metabolito, profármaco o prefármaco, sal, hidrato, forma de N-óxido o solvato de este,



en donde

R₁ se selecciona de -H, -halo, -OH, -C₁₋₆ alquilo, -O-C₁₋₆ alquilo, -S-C₁₋₆ alquilo, -NR₉R₁₀, -(C=O)-R₄, -(C=S)-R₄, -SO₂-R₄, -CN, -NR₉-SO₂-R₄, -C₃₋₆ cicloalquilo, -OC₃₋₆ cicloalquilo, -Ar₁ y -Het₁; en donde cada uno de dichos -C₁₋₆ alquilos se sustituye opcionalmente e independientemente con 1 a 3 sustituyentes que se seleccionan de -halo, -OR₃₅, -NR₁₁R₁₂, -O-C₁₋₆ alquilo y -S-C₁₋₆ alquilo; en donde cuando A₂ es N, entonces R₁ y R₅ no son simultáneamente -H;

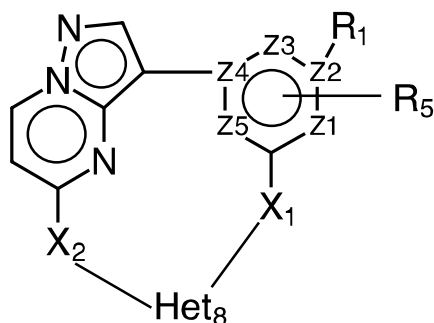
- 5 R₅ se une a Z₁ o Z₅ y se selecciona de -H, -halo, -OH, -C₁₋₆ alquilo, -O-C₁₋₆ alquilo, -S-C₁₋₆ alquilo, -NR₆R₇, -(C=O)-R₈, -(C=S)-R₈, -SO₂-R₈, -CN, -NR₆-SO₂-R₈, -C₃₋₆ cicloalquilo, -OC₃₋₆ cicloalquilo, -Ar₅ y -Het₅; en donde cada uno de dichos -C₁₋₆ alquilos se sustituye opcionalmente e independientemente con 1 a 3 sustituyentes que se seleccionan de -halo, -OR₃₆, -NR₂₃R₂₄, -O-C₁₋₆ alquilo y -S-C₁₋₆ alquilo;
- 10 R₂ se selecciona de -H, -halo, -OH, -C₁₋₆ alquilo y -C₃₋₆ cicloalquilo; en donde cada uno de dichos -C₁₋₆ alquilos se sustituye opcionalmente e independientemente con 1 a 3 sustituyentes que se seleccionan de -halo, -OR₂₇ y -NR₁₃R₁₄;
- 15 R₃ se selecciona de -H, -halo, -OH, -C₁₋₆ alquilo, -C₃₋₆ cicloalquilo; en donde dicho C₁₋₆ alquilo se sustituye opcionalmente e independientemente con 1 a 3 sustituyentes que se seleccionan de -halo, -OR₂₈ y -NR₁₅R₁₆;
- R₄ y R₈ se seleccionan independientemente de -halo, -OH, -C₁₋₆ alquilo, -O-C₁₋₆ alquilo, -S-C₁₋₆ alquilo, -NR₁₇R₁₈, -C₃₋₆ cicloalquilo, -O-C₃₋₆ cicloalquilo, -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 independientemente de -H, -halo, =O, -OH, -C₁₋₆ alquilo, -O-C₁₋₆ alquilo, -S-C₁₋₆ alquilo, -C₃₋₆ cicloalquilo, -Ar₆ y -Het₆; en donde cada uno de dichos -C₁₋₆ alquilos se sustituye opcionalmente e independientemente con 1 a 3 sustituyentes que se seleccionan de -halo, -OH, -O-C₁₋₆ alquilo, -S-C₁₋₆ alquilo, -C₃₋₆ cicloalquilo, -Het₆, -Ar₆ y -NR₃₇R₃₈;
- 25 R₂₇ y R₂₈, se seleccionan independientemente de -H, -C₁₋₆ alquilo, -C₃₋₆ cicloalquilo y -Het₂;
- R₃₇ y R₃₈, se seleccionan independientemente de -H, -halo, -OH, -C₁₋₆ alquilo, -O-C₁₋₆ alquilo, -S-C₁₋₆ alquilo, -C₃₋₆ cicloalquilo, -Ar₇ y -Het₇;
- 30 X₁ se selecciona de -C₁₋₆ alquilo-, -O-C₁₋₆ alquilo-, -S-C₁₋₆ alquilo-, -C₁₋₆ alquil-NR₃-C₁₋₆ alquilo-, -NR₃-C₁₋₆ alquilo-, -NR₃- y -O-; en donde cada uno de dichos -C₁₋₆ alquilos- se sustituye opcionalmente e independientemente con 1 a 3 sustituyentes que se seleccionan de -halo, -OH, -C₁₋₆ alquilo, -O-C₁₋₆ alquilo, -S-C₁₋₆ alquilo, -fenilo y -NR₃₃R₃₄;
- 35 X₂ se selecciona de -C₁₋₆ alquilo-, -O-C₁₋₆ alquilo-, -S-C₁₋₆ alquilo-, -C₁₋₆ alquilo-NR₂-C₁₋₆ alquilo-, -NR₂-C₁₋₆ alquilo-, -NR₂- y -O-; en donde cada uno de dichos -C₁₋₆ alquilos- se sustituye opcionalmente e independientemente con 1 a 3 sustituyentes que se seleccionan de -halo, -OH, -C₁₋₆ alquilo, -O-C₁₋₆ alquilo, -S-C₁₋₆ alquilo, -fenilo y -NR₃₁R₃₂;
- 40 Ar₁, Ar₄, Ar₅, Ar₆ y Ar₇ son independientemente ciclos aromáticos de 5 a 10 miembros que comprenden opcionalmente de 1 a 3 heteroátomos que se seleccionan de O, N y S; cada uno de dichos Ar₁, Ar₄, Ar₅, Ar₆ y Ar₇ se sustituye opcionalmente e independientemente con 1 a 3 sustituyentes que se seleccionan de -halo, -OH, -C₁₋₆ alquilo, -O-C₁₋₆ alquilo, -S-C₁₋₆ alquilo y -NR₁₉R₂₀; en donde cada uno de dichos -C₁₋₆ alquilos se sustituye opcionalmente e independientemente con de 1 a 3 -halo;
- 45 Het₁, Het₂, Het₄, Het₅, Het₆, y Het₇ son independientemente heterociclos de 3 a 10 miembros que tiene de 1 a 3 heteroátomos que se seleccionan de O, N y S; en donde cada uno de dichos Het₁, Het₂, Het₄, Het₅, Het₆, y Het₇ se sustituye opcionalmente e independientemente con de 1 a 3 sustituyentes que se seleccionan de -halo, -OH, -C₁₋₆ alquilo, -O-C₁₋₆ alquilo, -S-C₁₋₆ alquilo, =O, -(C=O)-C₁₋₆ alquilo y -NR₂₁R₂₂; en donde cada uno de dichos -C₁₋₆ alquilos se sustituye opcionalmente e independientemente con de 1 a 3 -halo;
- Het₈ es un heterociclo de 3 a 10 miembros que tiene de 1 a 3 heteroátomos que se seleccionan de O, N y S;
- 50 en donde dicho Het₈ se sustituye opcionalmente e independientemente con de 1 a 3 sustituyentes que se seleccionan de -halo, -OH, -C₁₋₆ alquilo, -O-C₁₋₆ alquilo, -S-C₁₋₆ alquilo, =O, -(C=O)-C₁₋₆ alquilo, y -NR₂₁R₂₂; en donde cada uno de dichos -C₁₋₆ alquilos se sustituye opcionalmente e independientemente con de 1 a 3 -halo;
- en donde cuando R₁ es -H, entonces al menos un heteroátomo de Het₈ se une a X₁
- 55 Z₁, Z₂, Z₃, Z₄ y Z₅ se seleccionan independientemente de C y N; y
- A₁ y A₂ se seleccionan independientemente de C y N.
- 60 En una modalidad particular, la presente descripción se refiere a un compuesto de Fórmula I o un estereoisómero, tautómero, racémico, metabolito, profármaco o prefármaco, sal, hidrato, forma de N-óxido o solvato del mismo, en donde
- 65 R₁ se selecciona de -H, -halo, -OH, -C₁₋₆ alquilo, -O-C₁₋₆ alquilo, -S-C₁₋₆ alquilo, -NR₉R₁₀, -(C=O)-R₄, -(C=S)-R₄, -SO₂-R₄, -CN, -NR₉-SO₂-R₄, -C₃₋₆ cicloalquilo, -O-C₃₋₆ cicloalquilo, -Ar₁ y -Het₁; en donde cada uno de dichos -C₁₋₆ alquilos se sustituye opcionalmente e independientemente con de 1 a 3 sustituyentes que se seleccionan de -halo, -OR₃₅, -NR₁₁R₁₂, -O-C₁₋₆ alquilo y -S-C₁₋₆ alquilo; en donde cuando A₂ es N, entonces R₁ y R₅ no son simultáneamente -H;

- 5 R₅ se une a Z₁ o Z₅ y se selecciona de -H, -halo, -OH, -C₁₋₆ alquilo, -O-C₁₋₆ alquilo, -S-C₁₋₆ alquilo, -NR₆R₇, -(C=O)-R₈, -(C=S)-R₈, -SO₂-R₈, -CN, -NR₆-SO₂-R₈, -C₃₋₆ cicloalquilo, -OC₃₋₆ cicloalquilo, -Ar₅ y -Het₅; en donde cada uno de dichos -C₁₋₆ alquilos se sustituye opcionalmente e independientemente con 1 a 3 sustituyentes que se seleccionan de -halo, -OR₃₆, -NR₂₃R₂₄, -O-C₁₋₆ alquilo y -S-C₁₋₆ alquilo;
- 10 R₂ se selecciona de -H, -halo, -OH, -C₁₋₆ alquilo y -C₃₋₆ cicloalquilo; en donde cada uno de dichos -C₁₋₆ alquilos se sustituye opcionalmente e independientemente con 1 a 3 sustituyentes que se seleccionan de -halo, -OR₂₇ y -NR₁₃R₁₄;
- 15 R₃ se selecciona de -H, -halo, -OH, -C₁₋₆ alquilo y -C₃₋₆ cicloalquilo; en donde cada uno de dichos -C₁₋₆ alquilos se sustituye opcionalmente e independientemente con de 1 a 3 sustituyentes que se seleccionan de -halo, -OR₂₈, y -NR₁₅R₁₆;
- R₄ y R₈ se seleccionan independientemente de -halo, -OH, -C₁₋₆ alquilo, -O-C₁₋₆ alquilo, -S-C₁₋₆ alquilo, -NR₁₇R₁₈, -C₃₋₆ cicloalquilo, -O-C₃₋₆ cicloalquilo, -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 independientemente de -H, -halo, =O, -OH, -C₁₋₆ alquilo, -O-C₁₋₆ alquilo, -S-C₁₋₆ alquilo, -C₃₋₆ cicloalquilo, -Ar₆ y -Het₆; en donde cada uno de dichos -C₁₋₆ alquilos se sustituye opcionalmente e independientemente con 1 a 3 sustituyentes que se seleccionan de -halo, -OH, -O-C₁₋₆ alquilo, -S-C₁₋₆ alquilo, -C₃₋₆ cicloalquilo, -Het₆, -Ar₆ y -NR₃₇R₃₈;
- R₂₇ y R₂₈, se seleccionan independientemente de -H, -C₁₋₆ alquilo, -C₃₋₆ cicloalquilo y -Het₂;
- 25 R₃₇ y R₃₈, se seleccionan independientemente de -H, -halo, -OH, -C₁₋₆ alquilo, -O-C₁₋₆ alquilo, -S-C₁₋₆ alquilo, -C₃₋₆ cicloalquilo, -Ar₇ y -Het₇;
- 30 X₁ se selecciona de -C₁₋₆ alquilo-, -O-C₁₋₆ alquilo-, -S-C₁₋₆ alquilo-, -C₁₋₆ alquilo-NR₃-C₁₋₆ alquilo-, -NR₃-C₁₋₆ alquilo- y -NR₃-;
- X₂ se selecciona de -O-CH₂-, -S-CH₂- y -NR₂-CH₂-;
- 35 Ar₁, Ar₄, Ar₅, Ar₆ y Ar₇ son independientemente ciclos aromáticos de 5 a 10 miembros que comprenden opcionalmente de 1 a 3 heteroátomos que se seleccionan de O, N y S; cada uno de dichos Ar₁, Ar₄, Ar₅, Ar₆ y Ar₇ se sustituye opcionalmente e independientemente con 1 a 3 sustituyentes que se seleccionan de -halo, -OH, -C₁₋₆ alquilo, -O-C₁₋₆ alquilo, -S-C₁₋₆ alquilo y -NR₁₉R₂₀; en donde cada uno de dichos -C₁₋₆ alquilos se sustituye opcionalmente e independientemente con de 1 a 3 -halo;
- 40 Het₁, Het₂, Het₄, Het₅, Het₆, y Het₇ son independientemente heterociclos de 3 a 10 miembros que tiene de 1 a 3 heteroátomos que se seleccionan de O, N y S; en donde cada uno de dichos Het₁, Het₂, Het₄, Het₅, Het₆, y Het₇ se sustituye opcionalmente e independientemente con de 1 a 3 sustituyentes que se seleccionan de -halo, -OH, -C₁₋₆ alquilo, -O-C₁₋₆ alquilo, -S-C₁₋₆ alquilo, =O, -(C=O)-C₁₋₆ alquilo y -NR₂₁R₂₂; en donde cada uno de dichos -C₁₋₆ alquilos se sustituye opcionalmente 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 que se seleccionan de O, N y S;
- 50 en donde dicho Het₈ se sustituye opcionalmente e independientemente con de 1 a 3 sustituyentes que se seleccionan de -halo, -OH, -C₁₋₆ alquilo, -O-C₁₋₆ alquilo, -S-C₁₋₆ alquilo, =O, -(C=O)-C₁₋₆ alquilo, y -NR₂₁R₂₂; en donde cada uno de dichos -C₁₋₆ alquilos se sustituye opcionalmente e independientemente con de 1 a 3 -halo;
- en donde cuando R₁ es -H, entonces al menos un heteroátomo de Het₈ se une a X₁
- Z₁, Z₂, Z₃, Z₄ y Z₅ se seleccionan independientemente de C y N; y
- 55 A₁ y A₂ se seleccionan independientemente de C y N.
- En una modalidad particular, la presente descripción se refiere a un compuesto de Fórmula I o un estereoisómero, tautómero, racémico, metabolito, profármaco o prefármaco, sal, hidrato, forma de N-óxido o solvato del mismo, en donde
- 60 R₁ se selecciona de -H, -halo, -OH, -C₁₋₆ alquilo, -O-C₁₋₆ alquilo, -S-C₁₋₆ alquilo, -NR₉R₁₀, -(C=O)-R₄, -(C=S)-R₄, -SO₂-R₄, -CN, -NR₉-SO₂-R₄, -C₃₋₆ cicloalquilo, -O-C₃₋₆ cicloalquilo, -Ar₁ y -Het₁; en donde cada uno de dichos -C₁₋₆ alquilos se sustituye opcionalmente e independientemente con de 1 a 3 sustituyentes que se seleccionan de -halo, -OR₃₅, -NR₁₁R₁₂, -O-C₁₋₆ alquilo y -S-C₁₋₆ alquilo; en donde cuando A₂ es N, entonces R₁ y R₅ no son simultáneamente -H.
- 65

- 5 R₅ se une a Z₁ o Z₅ y se selecciona de -H, -halo, -OH, -C₁₋₆ alquilo, -O-C₁₋₆ alquilo, -S-C₁₋₆ alquilo, -NR₆R₇, -(C=O)-R₈, -(C=S)-R₈, -SO₂-R₈, -CN, -NR₆-SO₂-R₈, -C₃₋₆ cicloalquilo, -OC₃₋₆ cicloalquilo, -Ar₅ y -Het₅; en donde cada uno de dichos -C₁₋₆ alquilos se sustituye opcionalmente e independientemente con 1 a 3 sustituyentes que se seleccionan de -halo, -OR₃₆, -NR₂₃R₂₄, -O-C₁₋₆ alquilo y -S-C₁₋₆ alquilo;
- 10 R₂ se selecciona de -H, -halo, -OH, -C₁₋₆ alquilo y -C₃₋₆ cicloalquilo; en donde cada uno de dichos -C₁₋₆ alquilos se sustituye opcionalmente e independientemente con 1 a 3 sustituyentes que se seleccionan de -halo, -OR₂₇ y -NR₁₃R₁₄;
- 15 R₃ se selecciona de -H, -halo, -OH, -C₁₋₆ alquilo y -C₃₋₆ cicloalquilo; en donde cada uno de dichos -C₁₋₆ alquilos se sustituye opcionalmente e independientemente con de 1 a 3 sustituyentes que se seleccionan de -halo, -OR₂₈, y -NR₁₅R₁₆;
- R₄ y R₈ se seleccionan independientemente de -halo, -OH, -C₁₋₆ alquilo, -O-C₁₋₆ alquilo, -S-C₁₋₆ alquilo, -NR₁₇R₁₈, -O-C₃₋₆ cicloalquilo, -C₃₋₆ cicloalquilo, -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, R₃₇ y R₃₈ se seleccionan independientemente de -H, -halo, =O, -OH, -C₁₋₆ alquilo, -O-C₁₋₆ alquilo, -S-C₁₋₆ alquilo, -C₃₋₆ cicloalquilo, -Ar₆ y -Het₆; en donde cada uno de dichos -C₁₋₆ alquilos se sustituye opcionalmente e independientemente con de 1 a 3 sustituyentes que se seleccionan de -halo, -OH, -O-C₁₋₆ alquilo, -S-C₁₋₆ alquilo, -C₃₋₆ cicloalquilo, -Het₆, -Ar₆ y -NR₃₅R₃₆;
- R₂₇ y R₂₈, se seleccionan independientemente de -H, -C₁₋₆ alquilo, -C₃₋₆ cicloalquilo y -Het₂;
- 25 R₃₇ y R₃₈, se seleccionan independientemente de -H, -halo, -OH, -C₁₋₆ alquilo, -O-C₁₋₆ alquilo, -S-C₁₋₆ alquilo, -C₃₋₆ cicloalquilo, -Ar₇ y -Het₇;
- 30 X₁ se selecciona de -C₁₋₆ alquilo-, -O-C₁₋₆ alquilo-, -S-C₁₋₆ alquilo-, -C₁₋₆ alquilo-NR₃-C₁₋₆ alquilo-, -NR₃-C₁₋₆ alquilo-, -NR₃- y -O-; en donde cada uno de dichos -C₁₋₆ alquilos- se sustituye opcionalmente e independientemente con de 1 a 3 sustituyentes que se seleccionan de -halo, -OH, -C₁₋₆ alquilo, -O-C₁₋₆ alquilo, -S-C₁₋₆ alquilo, -fenilo y -NR₃₃R₃₄
- 35 X₂ se selecciona de -C₁₋₆ alquilo-, -O-C₁₋₆ alquilo-, -S-C₁₋₆ alquilo-, -C₁₋₆ alquilo-NR₂-C₁₋₆ alquilo-, -NR₂-C₁₋₆ alquilo-, -NR₂- y -O-; en donde cada uno de dichos -C₁₋₆ alquilos- se sustituye opcionalmente e independientemente con 1 a 3 sustituyentes que se seleccionan de -halo, -OH, -C₁₋₆ alquilo, -O-C₁₋₆ alquilo, -S-C₁₋₆ alquilo, -fenilo y -NR₃₁R₃₂;
- 40 Ar₁, Ar₄, Ar₅, Ar₆ y Ar₇ son independientemente ciclos aromáticos de 5 a 10 miembros que comprenden opcionalmente de 1 a 3 heteroátomos que se seleccionan de O, N y S; cada uno de dichos Ar₁, Ar₄, Ar₅, Ar₆ y Ar₇ se sustituye opcionalmente e independientemente con 1 a 3 sustituyentes que se seleccionan de -halo, -OH, -C₁₋₆ alquilo, -O-C₁₋₆ alquilo, -S-C₁₋₆ alquilo y -NR₁₉R₂₀; en donde cada uno de dichos -C₁₋₆ alquilos se sustituye opcionalmente e independientemente con de 1 a 3 -halo;
- 45 Het₁, Het₂, Het₄, Het₅, Het₆, y Het₇ son independientemente heterociclos de 3 a 10 miembros que tiene de 1 a 3 heteroátomos que se seleccionan de O, N y S; en donde cada uno de dichos Het₁, Het₂, Het₄, Het₅, Het₆, y Het₇ se sustituye opcionalmente e independientemente con de 1 a 3 sustituyentes que se seleccionan de -halo, -OH, -C₁₋₆ alquilo, -O-C₁₋₆ alquilo, -S-C₁₋₆ alquilo, =O, -(C=O)-C₁₋₆ alquilo y -NR₂₁R₂₂; en donde cada uno de dichos -C₁₋₆ alquilos se sustituye opcionalmente e independientemente con de 1 a 3 -halo;
- 50 Het₈ es un heterociclo bivalente de 3 a 10 miembros que tiene de 1 a 3 heteroátomos que se seleccionan de O, N y S;
- en donde al menos uno de dichos heteroátomos se une a X₁; y
- en donde dicho Het₈ se sustituye opcionalmente e independientemente con de 1 a 3 sustituyentes que se seleccionan de -halo, -OH, -C₁₋₆ alquilo, -O-C₁₋₆ alquilo, -S-C₁₋₆ alquilo, =O, -(C=O)-C₁₋₆ alquilo, y -NR₂₁R₂₂; en donde cada uno de dichos -C₁₋₆ alquilos se sustituye opcionalmente e independientemente con de 1 a 3 -halo;
- 55 Z₁, Z₂, Z₃, Z₄ y Z₅ se seleccionan independientemente de C y N; y
- 60 A₁ y A₂ se seleccionan independientemente de C y N.
- En una modalidad particular, la presente invención proporciona un compuesto de Fórmula Ia o un estereoisómero, tautómero, racémico, sal, hidrato, forma de N-óxido, o solvato de este,
- 65

5

10



la

en donde

15

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

20

R₅ se une a Z₁ o Z₅ y se selecciona de -H, -halo, -OH, -C₁₋₆ alquilo, -O-C₁₋₆ alquilo, -S-C₁₋₆ alquilo, -NR₆R₇, -(C=O)-R₈, -(C=S)-R₈, -SO₂-R₈, -CN, -NR₆-SO₂-R₈, -C₃₋₆ cicloalquilo, -OC₃₋₆ cicloalquilo, -Ar₅ y -Het₅; en donde cada uno de dichos -C₁₋₆ alquilos se sustituye opcionalmente e independientemente con 1 a 3 sustituyentes que se seleccionan de -halo, -OR₃₆, -NR₂₃R₂₄, -O-C₁₋₆ alquilo y -S-C₁₋₆ alquilo;

25

R₂ se selecciona de -H, -halo, -OH, -C₁₋₆ alquilo y -C₃₋₆ cicloalquilo; en donde cada uno de dichos -C₁₋₆ alquilos se sustituye opcionalmente e independientemente con 1 a 3 sustituyentes que se seleccionan de -halo, -OR₂₇ y -NR₁₃R₁₄;

30

R₃ se selecciona de -H, -halo, -OH, -C₁₋₆ alquilo y -C₃₋₆ cicloalquilo; en donde cada uno de dichos -C₁₋₆ alquilos se sustituye opcionalmente e independientemente con de 1 a 3 sustituyentes que se seleccionan de -halo, -OR₂₈, y -NR₁₅R₁₆;

35

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

40

R₆, R₇, R₉, R₁₀, R₁₁, R₁₂, R₁₃, R₁₄, R₁₅, R₁₆, R₁₇, R₁₈, R₁₉, R₂₀, R₂₁, R₂₂, R₂₃, R₂₄, R₂₉, R₃₀, R₃₁, R₃₂, R₃₃, R₃₄, R₃₇ y R₃₈ se seleccionan independientemente de -H, -halo, =O, -OH, -C₁₋₆ alquilo, -O-C₁₋₆ alquilo, -S-C₁₋₆ alquilo, -C₃₋₆ cicloalquilo, -Ar₆ y -Het₆; en donde cada uno de dichos -C₁₋₆ alquilos se sustituye opcionalmente e independientemente con de 1 a 3 sustituyentes que se seleccionan de -halo, -OH, -O-C₁₋₆ alquilo, -S-C₁₋₆ alquilo, -C₃₋₆ cicloalquilo, -Het₆, -Ar₆ y -NR₃₅R₃₆;

45

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

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

50

X₁ se selecciona de -C₁₋₆ alquilo-, -O-C₁₋₆ alquilo-, -S-C₁₋₆ alquilo-, -C₁₋₆ alquilo-NR₃-C₁₋₆ alquilo-, -NR₃-C₁₋₆ alquilo-, -NR₃- y -O-; en donde cada uno de dichos -C₁₋₆ alquilos- se sustituye opcionalmente e independientemente con de 1 a 3 sustituyentes que se seleccionan de -halo, -OH, -C₁₋₆ alquilo, -O-C₁₋₆ alquilo, -S-C₁₋₆ alquilo, -fenilo y -NR₃₃R₃₄

55

X₂ se selecciona de -C₁₋₆ alquilo-, -O-C₁₋₆ alquilo-, -S-C₁₋₆ alquilo-, -C₁₋₆ alquil-NR₃-C₁₋₆ alquilo-, -NR₂-C₁₋₆ alquilo-, -NR₂- y -O-; en donde cada uno de dichos -C₁₋₆ alquilos- se sustituye opcionalmente e independientemente con de 1 a 3 sustituyentes que se seleccionan de -halo, -OH, -C₁₋₆ alquilo, -O-C₁₋₆ alquilo, -S-C₁₋₆ alquilo, -fenilo y -NR₃₁R₃₂;

60

Ar₁, Ar₄, Ar₅, Ar₆ y Ar₇ son independientemente ciclos aromáticos de 5 a 10 miembros que comprenden opcionalmente de 1 a 3 heteroátomos que se seleccionan de O, N y S; cada uno de dichos Ar₁, Ar₄, Ar₅, Ar₆ y Ar₇ se sustituye opcionalmente e independientemente con 1 a 3 sustituyentes que se seleccionan de -halo, -OH, -C₁₋₆ alquilo, -O-C₁₋₆ alquilo, -S-C₁₋₆ alquilo y -NR₁₉R₂₀; en donde cada uno de dichos -C₁₋₆ alquilos se sustituye opcionalmente e independientemente con de 1 a 3 -halo;

65

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

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

en donde dicho Het₈ se sustituye opcionalmente e independientemente con de 1 a 3 sustituyentes que se seleccionan de -halo, -OH, -C₁₋₆ alquilo, -O-C₁₋₆ alquilo, -S-C₁₋₆ alquilo, =O, -(C=O)-C₁₋₆ alquilo, y -NR₂₁R₂₂; en donde cada uno de dichos -C₁₋₆ alquilos se sustituye opcionalmente 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 X₁

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

10 En una modalidad particular, la presente invención proporciona un compuesto de Fórmula Ia o un estereoisómero, tautómero, racémico, sal, hidrato, forma de N-óxido o solvato de este, en donde

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

20 R₅ se une a Z₁ o Z₅ y se selecciona de -H, -halo, -OH, -C₁₋₆ alquilo, -O-C₁₋₆ alquilo, -S-C₁₋₆ alquilo, -NR₆R₇, -(C=O)-R₈, -(C=S)-R₈, -SO₂-R₈, -CN, -NR₆-SO₂-R₈, -C₃₋₆ cicloalquilo, -OC₃₋₆ cicloalquilo, -Ar₅ y -Het₅; en donde cada uno de dichos -C₁₋₆ alquilos se sustituye opcionalmente e independientemente con 1 a 3 sustituyentes que se seleccionan de -halo, -OR₃₆, -NR₂₃R₂₄, -O-C₁₋₆ alquilo y -S-C₁₋₆ alquilo;

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

30 R₃ se selecciona de -H, -halo, -OH, -C₁₋₆ alquilo, -C₃₋₆ cicloalquilo; en donde dicho C₁₋₆ alquilo se sustituye opcionalmente e independientemente con 1 a 3 sustituyentes que se seleccionan de -halo, -OR₂₈ y -NR₁₅R₁₆;

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

40 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 independientemente de -H, -halo, =O, -OH, -C₁₋₆ alquilo, -O-C₁₋₆ alquilo, -S-C₁₋₆ alquilo, -C₃₋₆ cicloalquilo, -Ar₆ y -Het₆; en donde cada uno de dichos -C₁₋₆ alquilos se sustituye opcionalmente e independientemente con 1 a 3 sustituyentes que se seleccionan de -halo, -OH, -O-C₁₋₆ alquilo, -S-C₁₋₆ alquilo, -C₃₋₆ cicloalquilo, -Het₆, -Ar₆ y -NR₃₇R₃₈;

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

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

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

55 X₂ se selecciona de -O-CH₂-, -S-CH₂- y -NR₂-CH₂-;

60 Ar₁, Ar₄, Ar₅, Ar₆ y Ar₇ son independientemente ciclos aromáticos de 5 a 10 miembros que comprenden opcionalmente de 1 a 3 heteroátomos que se seleccionan de O, N y S; cada uno de dichos Ar₁, Ar₄, Ar₅, Ar₆ y Ar₇ se sustituye opcionalmente e independientemente con 1 a 3 sustituyentes que se seleccionan de -halo, -OH, -C₁₋₆ alquilo, -O-C₁₋₆ alquilo, -S-C₁₋₆ alquilo y -NR₁₉R₂₀; en donde cada uno de dichos -C₁₋₆ alquilos se sustituye opcionalmente e independientemente con de 1 a 3 -halo;

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

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

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

65 en donde cuando R₁ es -H, entonces al menos un heteroátomo de Het₈ se une a X₁

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

En una modalidad particular, la presente invención proporciona un compuesto de Fórmula Ia o un estereoisómero, tautómero, racémico, sal, hidrato, forma de N-óxido o solvato de este, en donde

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

R₅ se une a Z₁ o Z₅ y se selecciona de -H, -halo, -OH, -C₁₋₆ alquilo, -O-C₁₋₆ alquilo, -S-C₁₋₆ alquilo, -NR₆R₇, -(C=O)-R₈, -(C=S)-R₈, -SO₂-R₈, -CN, -NR₆-SO₂-R₈, -C₃₋₆ cicloalquilo, -OC₃₋₆ cicloalquilo, -Ar₅ y -Het₅; en donde cada uno de dichos -C₁₋₆ alquilos se sustituye opcionalmente e independientemente con 1 a 3 sustituyentes que se seleccionan de -halo, -OR₃₆, -NR₂₃R₂₄, -O-C₁₋₆ alquilo y -S-C₁₋₆ alquilo;

R₂ se selecciona de -H, -halo, -OH, -C₁₋₆ alquilo y -C₃₋₆ cicloalquilo; en donde cada uno de dichos -C₁₋₆ alquilos se sustituye opcionalmente e independientemente con 1 a 3 sustituyentes que se seleccionan de -halo, -OR₂₇ y -NR₁₃R₁₄;

R₃ se selecciona de -H, -halo, -OH, -C₁₋₆ alquilo y -C₃₋₆ cicloalquilo; en donde cada uno de dichos -C₁₋₆ alquilos se sustituye opcionalmente e independientemente con de 1 a 3 sustituyentes que se seleccionan de -halo, -OR₂₈ y -NR₁₅R₁₆;

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

R₆, R₇, R₉, R₁₀, R₁₁, R₁₂, R₁₃, R₁₄, R₁₅, R₁₆, R₁₇, R₁₈, R₁₉, R₂₀, R₂₁, R₂₂, R₂₃, R₂₄, R₂₉, R₃₀, R₃₁, R₃₂, R₃₃, R₃₄, R₃₇ y R₃₈ se seleccionan independientemente de -H, -halo, =O, -OH, -C₁₋₆ alquilo, -O-C₁₋₆ alquilo, -S-C₁₋₆ alquilo, -C₃₋₆ cicloalquilo, -Ar₆ y -Het₆; en donde cada uno de dichos -C₁₋₆ alquilos se sustituye opcionalmente e independientemente con de 1 a 3 sustituyentes que se seleccionan de -halo, -OH, -O-C₁₋₆ alquilo, -S-C₁₋₆ alquilo, -C₃₋₆ cicloalquilo, -Het₆, -Ar₆ y -NR₃₅R₃₆;

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

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

X₁ se selecciona de -C₁₋₆ alquilo-, -O-C₁₋₆ alquilo-, -S-C₁₋₆ alquilo-, -C₁₋₆ alquilo-NR₃-C₁₋₆ alquilo-, -NR₃-C₁₋₆ alquilo-, -NR₃- y -O-; en donde cada uno de dichos -C₁₋₆ alquilos- se sustituye opcionalmente e independientemente con de 1 a 3 sustituyentes que se seleccionan de -halo, -OH, -C₁₋₆ alquilo, -O-C₁₋₆ alquilo, -S-C₁₋₆ alquilo, -fenilo y -NR₃₃R₃₄

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

Ar₁, Ar₄, Ar₅, Ar₆ y Ar₇ son independientemente ciclos aromáticos de 5 a 10 miembros que comprenden opcionalmente de 1 a 3 heteroátomos que se seleccionan de O, N y S; cada uno de dichos Ar₁, Ar₄, Ar₅, Ar₆ y Ar₇ se sustituye opcionalmente e independientemente con 1 a 3 sustituyentes que se seleccionan de -halo, -OH, -C₁₋₆ alquilo, -O-C₁₋₆ alquilo, -S-C₁₋₆ alquilo y -NR₁₉R₂₀; en donde cada uno de dichos -C₁₋₆ alquilos se sustituye opcionalmente e independientemente con de 1 a 3 -halo;

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

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

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

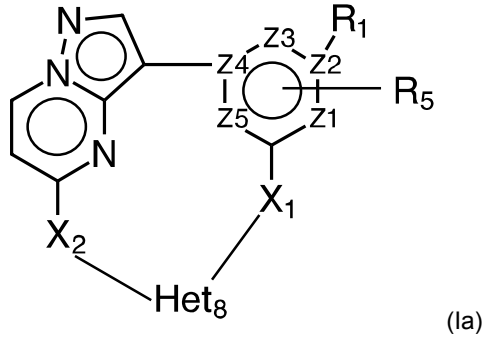
Z₁, Z₂, Z₃, Z₄ y Z₅ se seleccionan independientemente de C y N.

En una modalidad particular, la presente invención proporciona un compuesto de Fórmula Ia o un estereoisómero, tautómero, racémico, sal, hidrato, forma de N-óxido o solvato de este, en donde

5

10

15



R₁ se selecciona de -halo, -C₁₋₆ alquilo y -CN;

20

R₅ se une a Z₁ y se selecciona de -H, -halo, -C₁₋₆ alquilo y -C₃₋₆ cicloalquilo;

R₂ se selecciona de -H, -C₁₋₆ alquilo y -C₃₋₆ cicloalquilo;

25

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

X₂ es -NR₂-C₁₋₆ alquilo;

Het₈ es un heterociclo de 3 a 10 miembros que contiene N; y

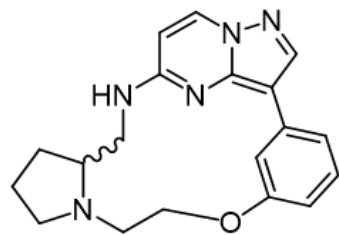
30

Z₁, Z₂, Z₃, Z₄ y Z₅ son cada C.

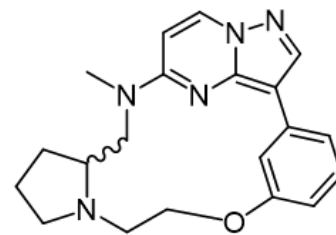
En una modalidad específica la presente invención proporciona un compuesto que se selecciona de la lista que comprende:

35

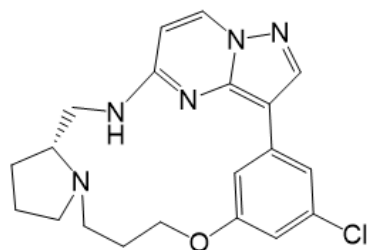
40



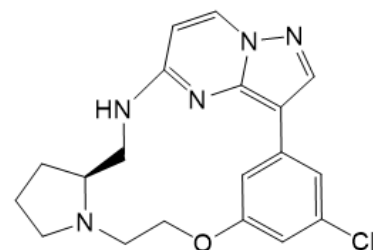
45



50



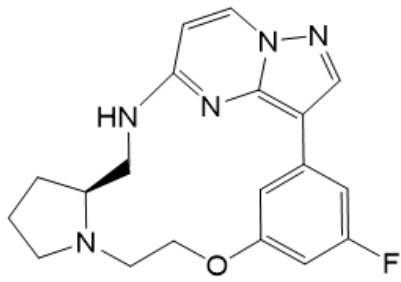
55



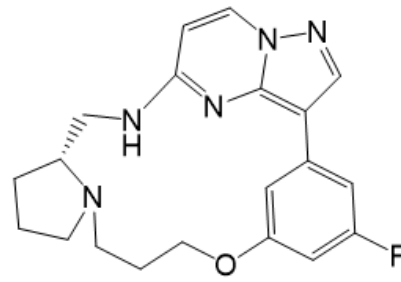
60

65

5



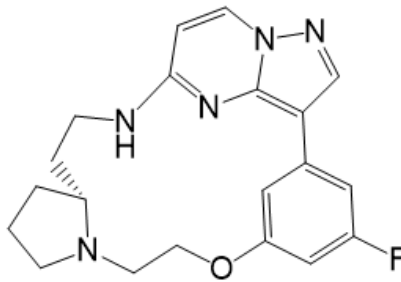
Compuesto O5, Ejemplo O5



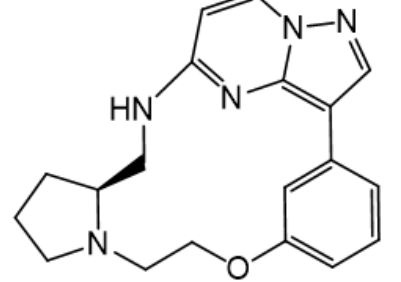
Compuesto O6, Ejemplo O6

10

15



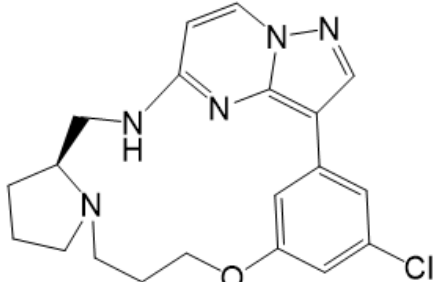
Compuesto O7, Ejemplo O7



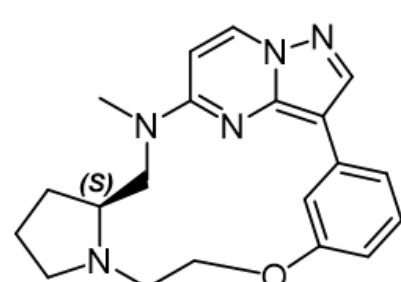
Compuesto O8, Ejemplo O8

20

25



Compuesto O9, Ejemplo O9

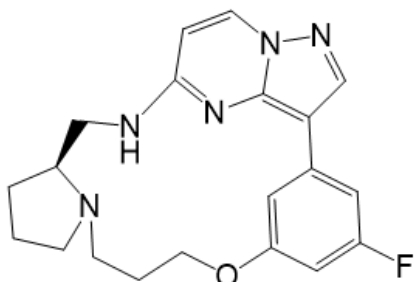


Compuesto O10, Ejemplo O10

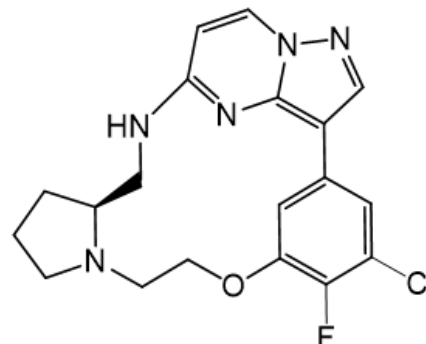
30

35

40



Compuesto O11, Ejemplo O11

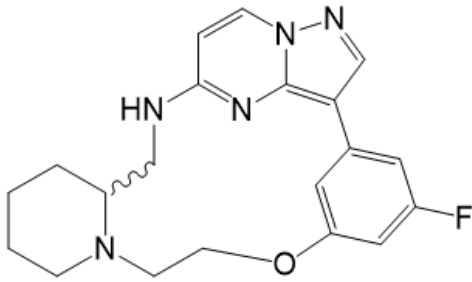


Compuesto O12, Ejemplo O12

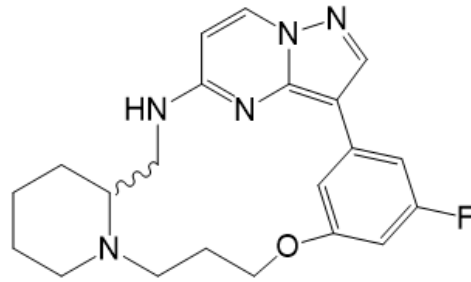
45

50

55



Compuesto O13, Ejemplo O13



Compuesto O14, Ejemplo O14

60

65

En otro aspecto adicional, la presente invención proporciona un compuesto de conformidad con la presente invención; en donde R_5 se une a la porción arilo o heteroarilo en la posición Z_1 de acuerdo con la numeración que se proporciona en la Fórmula Ia.

5 En otro aspecto adicional, la presente invención proporciona un compuesto de conformidad con la presente invención; en donde dicho compuesto es el enantiómero S.

La presente invención proporciona además una composición farmacéutica que comprende un compuesto de conformidad con esta invención.

10 En un aspecto adicional, la presente invención proporciona un compuesto o una composición de conformidad con esta invención, para su uso como medicamento.

15 En una modalidad particular, la presente invención proporciona un compuesto o composición de conformidad con esta invención para uso en el diagnóstico, prevención y/o tratamiento de una enfermedad que se asocia a la cinasa RIP2. Dicha enfermedad que se asocia a la cinasa RIP2 puede ser un trastorno inflamatorio en particular, que se selecciona más en particular de la lista que comprende: Enfermedad de Crohn, enfermedad intestinal, sarcoidosis, psoriasis, artritis reumatoide, asma, colitis ulcerativa, lupus, uveítis, síndrome de Blau, inflamación granulomatosa, enfermedad de Behçet en particular, esclerosis múltiple y diabetes tipo 2 resistente a la insulina.

20 Además, la presente descripción se refiere a el uso de un compuesto o composición de conformidad con esta invención, que es adecuado para inhibir la actividad de una cinasa; en particular una cinasa RIP2; o para el diagnóstico, prevención y/o tratamiento de una enfermedad asociada a la cinasa RIP2.

25 Finalmente, la presente descripción se refiere a un método para la prevención y/o tratamiento de una enfermedad asociada a la cinasa RIP2; dicho método comprende la administración a un sujeto que lo necesite de un compuesto o una composición de conformidad con la presente invención.

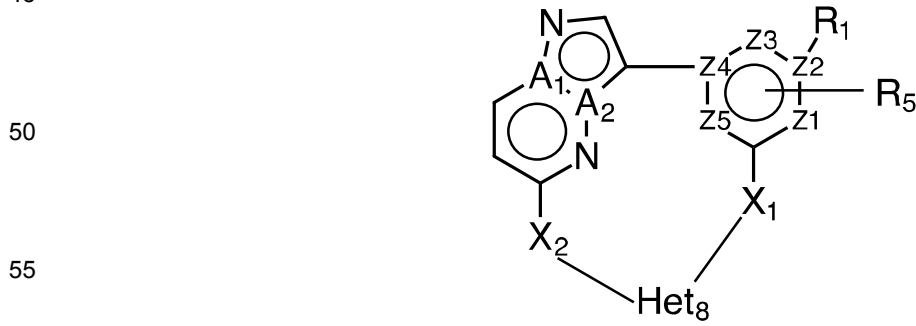
Descripción detallada de la invención

30 Ahora se describirá la presente invención en mayor detalle. En los siguientes pasajes, se definen con más detalle diferentes aspectos de la invención. Cada aspecto que se defina puede combinarse con cualquier otro aspecto o aspectos a menos que se indique claramente lo contrario. En particular, cualquier característica que se indique como preferida o ventajosa puede combinarse con cualquier otra característica o características que se indique(n) como preferidas o ventajosas.

35 A menos que un contexto indique lo contrario, en la presente descripción los asteriscos se usan para indicar el punto en el que un radical mono o bivalente se enlaza a la estructura con la que se relaciona y de la cual el radical forma parte.

40 Como se mencionó en la presente descripción, en un primer aspecto, la presente descripción se refiere a un compuesto de fórmula I o un estereoisómero, tautómero, racémico, metabolito, profármaco o prefármaco, sal, hidrato, forma de N-óxido o solvato de este,

45



en donde

60 R_1 se selecciona de $-H$, $-halo$, $-OH$, $-C_{1-6}$ alquilo, $-O-C_{1-6}$ alquilo, $-S-C_{1-6}$ alquilo, $-NR_9R_{10}$, $-(C=O)-R_4$, $-(C=S)-R_4$, $-SO_2-R_4$, $-CN$, $-NR_9-SO_2-R_4$, $-C_{3-6}$ cicloalquilo, $-OC_{3-6}$ cicloalquilo, $-Ar_1$ y $-Het_1$; en donde cada uno de dichos $-C_{1-6}$ alquilos se sustituye opcionalmente e independientemente con 1 a 3 sustituyentes que se seleccionan de $-halo$, $-OR_{35}$, $-NR_{11}R_{12}$, $-O-C_{1-6}$ alquilo y $-S-C_{1-6}$ alquilo; en donde cuando A_2 es N, entonces R_1 y R_5 no son simultáneamente $-H$;

65

- R₅ se une a Z₁ o Z₅ y se selecciona de -H, -halo, -OH, -C₁₋₆ alquilo, -O-C₁₋₆ alquilo, -S-C₁₋₆ alquilo, -NR₆R₇, -(C=O)-R₈, -(C=S)-R₈, -SO₂-R₈, -CN, -NR₆-SO₂-R₈, -C₃₋₆ cicloalquilo, -OC₃₋₆ cicloalquilo, -Ar₅ y -Het₅; en donde cada uno de dichos -C₁₋₆ alquilos se sustituye opcionalmente e independientemente con 1 a 3 sustituyentes que se seleccionan de -halo, -OR₃₆, -NR₂₃R₂₄, -O-C₁₋₆ alquilo y -S-C₁₋₆ alquilo;
- 5 R₂ se selecciona de -H, -halo, -OH, -C₁₋₆ alquilo y -C₃₋₆ cicloalquilo; en donde cada uno de dichos -C₁₋₆ alquilos se sustituye opcionalmente e independientemente con 1 a 3 sustituyentes que se seleccionan de -halo, -OR₂₇ y -NR₁₃R₁₄;
- 10 R₃ se selecciona de -H, -halo, -OH, -C₁₋₆ alquilo, -C₃₋₆ cicloalquilo; en donde dicho C₁₋₆ alquilo se sustituye opcionalmente e independientemente con 1 a 3 sustituyentes que se seleccionan de -halo, -OR₂₈ y -NR₁₅R₁₆;
- R₄ y R₈ se seleccionan independientemente de -halo, -OH, -C₁₋₆ alquilo, -O-C₁₋₆ alquilo, -S-C₁₋₆ alquilo, -NR₁₇R₁₈, -C₃₋₆ cicloalquilo, -O-C₃₋₆ cicloalquilo, -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 independientemente de -H, -halo, =O, -OH, -C₁₋₆ alquilo, -O-C₁₋₆ alquilo, -S-C₁₋₆ alquilo, -C₃₋₆ cicloalquilo, -Ar₆ y -Het₆; en donde cada uno de dichos -C₁₋₆ alquilos se sustituye opcionalmente e independientemente con 1 a 3 sustituyentes que se seleccionan de -halo, -OH, -O-C₁₋₆ alquilo, -S-C₁₋₆ alquilo, -C₃₋₆ cicloalquilo, -Het₆, -Ar₆ y -NR₃₇R₃₈;
- 20 R₂₇ y R₂₈, se seleccionan independientemente de -H, -C₁₋₆ alquilo, -C₃₋₆ cicloalquilo y -Het₂;
- R₃₇ y R₃₈, se seleccionan independientemente de -H, -halo, -OH, -C₁₋₆ alquilo, -O-C₁₋₆ alquilo, -S-C₁₋₆ alquilo, -C₃₋₆ cicloalquilo, -Ar₇ y -Het₇;
- 25 X₁ se selecciona de -C₁₋₆ alquilo-, -O-C₁₋₆ alquilo-, -S-C₁₋₆ alquilo-, -C₁₋₆ alquil-NR₃-C₁₋₆ alquilo-, -NR₃-C₁₋₆ alquilo-, -NR₃- y -O-; en donde cada uno de dichos -C₁₋₆ alquilos- se sustituye opcionalmente e independientemente con 1 a 3 sustituyentes que se seleccionan de -halo, -OH, -C₁₋₆ alquilo, -O-C₁₋₆ alquilo, -S-C₁₋₆ alquilo, -fenilo y -NR₃₁R₃₄;
- 30 X₂ se selecciona de -C₁₋₆ alquilo-, -O-C₁₋₆ alquilo-, -S-C₁₋₆ alquilo-, -C₁₋₆ alquilo-NR₂-C₁₋₆ alquilo-, -NR₂-C₁₋₆ alquilo-, -NR₂- y -O-; en donde cada uno de dichos -C₁₋₆ alquilos- se sustituye opcionalmente e independientemente con 1 a 3 sustituyentes que se seleccionan de -halo, -OH, -C₁₋₆ alquilo, -O-C₁₋₆ alquilo, -S-C₁₋₆ alquilo, -fenilo y -NR₃₁R₃₂;
- 35 Ar₁, Ar₄, Ar₅, Ar₆ y Ar₇ son independientemente ciclos aromáticos de 5 a 10 miembros que comprenden opcionalmente de 1 a 3 heteroátomos que se seleccionan de O, N y S; cada uno de dichos Ar₁, Ar₄, Ar₅, Ar₆ y Ar₇ se sustituye opcionalmente e independientemente con 1 a 3 sustituyentes que se seleccionan de -halo, -OH, -C₁₋₆ alquilo, -O-C₁₋₆ alquilo, -S-C₁₋₆ alquilo y -NR₁₉R₂₀; en donde cada uno de dichos -C₁₋₆ alquilos se sustituye opcionalmente e independientemente con de 1 a 3 -halo;
- 40 Het₁, Het₂, Het₄, Het₅, Het₆, y Het₇ son independientemente heterociclos de 3 a 10 miembros que tiene de 1 a 3 heteroátomos que se seleccionan de O, N y S; en donde cada uno de dichos Het₁, Het₂, Het₄, Het₅, Het₆, y Het₇ se sustituye opcionalmente e independientemente con de 1 a 3 sustituyentes que se seleccionan de -halo, -OH, -C₁₋₆ alquilo, -O-C₁₋₆ alquilo, -S-C₁₋₆ alquilo, =O, -(C=O)-C₁₋₆ alquilo y -NR₂₁R₂₂; en donde cada uno de dichos -C₁₋₆ alquilos se sustituye opcionalmente 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 que se seleccionan de O, N y S;
- en donde dicho Het₈ se sustituye opcionalmente e independientemente con de 1 a 3 sustituyentes que se seleccionan de -halo, -OH, -C₁₋₆ alquilo, -O-C₁₋₆ alquilo, -S-C₁₋₆ alquilo, =O, -(C=O)-C₁₋₆ alquilo, y -NR₂₁R₂₂; en donde cada uno de dichos -C₁₋₆ alquilos se sustituye opcionalmente 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 X₁
- 55 Z₁, Z₂, Z₃, Z₄ y Z₅ se seleccionan independientemente de C y N; y
- A₁ y A₂ se seleccionan independientemente de C y N.
- A menos que se indique lo contrario, todos los radicales anteriores se pueden leer en ambos sentidos. Por ejemplo, cuando X₁ es -NR₃-C₁₋₆ alquilo-, el -C₁₋₆ alquilo- puede unirse a Het₈ y -NR₃- que se une a la porción arilo o heteroarilo de Z₁-Z₅. Alternativamente, el -C₁₋₆ alquilo- puede unirse a la porción arilo o heteroarilo de Z₁-Z₅ y -NR₃- se une a Het₈. Lo que se llama "parte izquierda" de un radical es por ejemplo cuando X₁ es -NR₃-C₁₋₆ alquilo-, -NR₃-, y la "parte derecha" es -C₁₋₆ alquilo-.
- 60 Preferentemente, X₁ tal como la parte izquierda de los posibles valores de X₁ (es decir en particular -O de -O-C₁₋₆ alquilo, -S de -S-C₁₋₆ alquilo, -NR₃ de -NR₃-C₁₋₆ alquilo, etc) se une a la porción arilo o heteroarilo de Z₁-Z₅.
- 65

Alternativamente, X_1 tal como la parte derecha de los posibles valores de X_1 (es decir en particular (C_{1-6} alquilo)- de $-O-C_{1-6}$ alquilo, $-S-C_{1-6}$ alquilo y $-NR_3-C_{1-6}$ alquilo, etc.) se une a la porción arilo o heteroarilo de Z_1-Z_5 .

Preferentemente, X_2 tal como la parte izquierda de los posibles valores de X_2 (es decir en particular $-O$ de $-O-C_{1-6}$ alquilo, $-S$ de $-S-C_{1-6}$ alquilo, $-NR_2$ de $-NR_2-C_{1-6}$ alquilo, etc.) se une a la porción pirazolopirimidina. Alternativamente, X_2 tal como la parte derecha de los posibles valores de X_2 (es decir en particular (C_{1-6} alquilo) - de $-O-C_{1-6}$ alquilo, $-S-C_{1-6}$ alquilo y $-NR_2-C_{1-6}$ alquilo, etc.) se une a la porción pirazolopirimidina.

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

Cuando se describen los compuestos de la invención, los términos que se usan deben interpretarse de acuerdo con las siguientes definiciones, a menos que un contexto indique lo contrario:

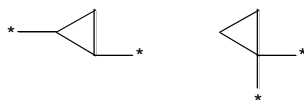
El término "alquilo" por sí mismo o como parte de otro sustituyente se refiere a radicales hidrocarbonados completamente saturados. Generalmente, los grupos alquilo de esta invención comprenden de 1 a 6 átomos de carbono. Los grupos alquilo pueden ser lineales o ramificados y pueden sustituirse como se indica en la presente descripción. Cuando se usa un subíndice después de un átomo de carbono en la presente descripción, el subíndice se refiere al número de átomos de carbono que puede contener el grupo nombrado. Así, por ejemplo, C_{1-6} alquilo significa un alquilo de uno a seis átomos de carbono. Los ejemplos de grupos alquilo son metilo, etilo, *n*-propilo, *i*-propilo, butilo y sus isómeros (por ejemplo, *n*-butilo, *i*-butilo y *t*-butilo); pentilo y sus isómeros, hexilo y sus isómeros. C_{1-6} alquilo incluye todos los grupos alquilo lineales, ramificados o cíclicos con entre 1 y 6 átomos de carbono, y por lo tanto incluye metilo, etilo, *n*-propilo, *i*-propilo, butilo y sus isómeros (por ejemplo *n*-butilo, *i*-butilo y *t*-butilo); pentilo y sus isómeros, hexilo y sus isómeros, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo y ciclohexilo.

El término "alquilo que se sustituye opcionalmente" se refiere a un grupo alquilo que se sustituye opcionalmente con uno o más sustituyentes (por ejemplo 1 a 3 sustituyentes, por ejemplo 1, 2 o 3 sustituyentes o 1 a 2 sustituyentes) en cualquier punto de unión disponible. Los ejemplos no limitantes de tales sustituyentes incluyen $-halo$, $-OH$, amidas primarias y secundarias, $-O-C_{1-6}$ alquilo, $-S-C_{1-6}$ alquilo, heteroarilo, arilo, y similares.

El término "cicloalquilo" por sí solo 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. El cicloalquilo incluye todos los grupos hidrocarbonados saturados o parcialmente saturados (que contienen 1 o 2 dobles enlaces) que tienen una estructura cíclica. Los grupos cicloalquilo pueden comprender 3 o más átomos de carbono en el anillo y generalmente, de conformidad con esta invención, comprenden de 3 a 6 átomos. Los ejemplos de grupos cicloalquilo incluyen, pero no se limitan a ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo.

Donde los grupos alquilo se definen como divalentes, es decir, con dos enlaces simples para la unión a otros dos grupos, se denominan grupos "alquilenos". Los ejemplos no limitantes de grupos alquilenos incluyen metileno, etileno, metilmetileno, trimetileno, propileno, tetrametileno, etiletileno, 1,2-dimiletileno, pentametileno y hexametileno.

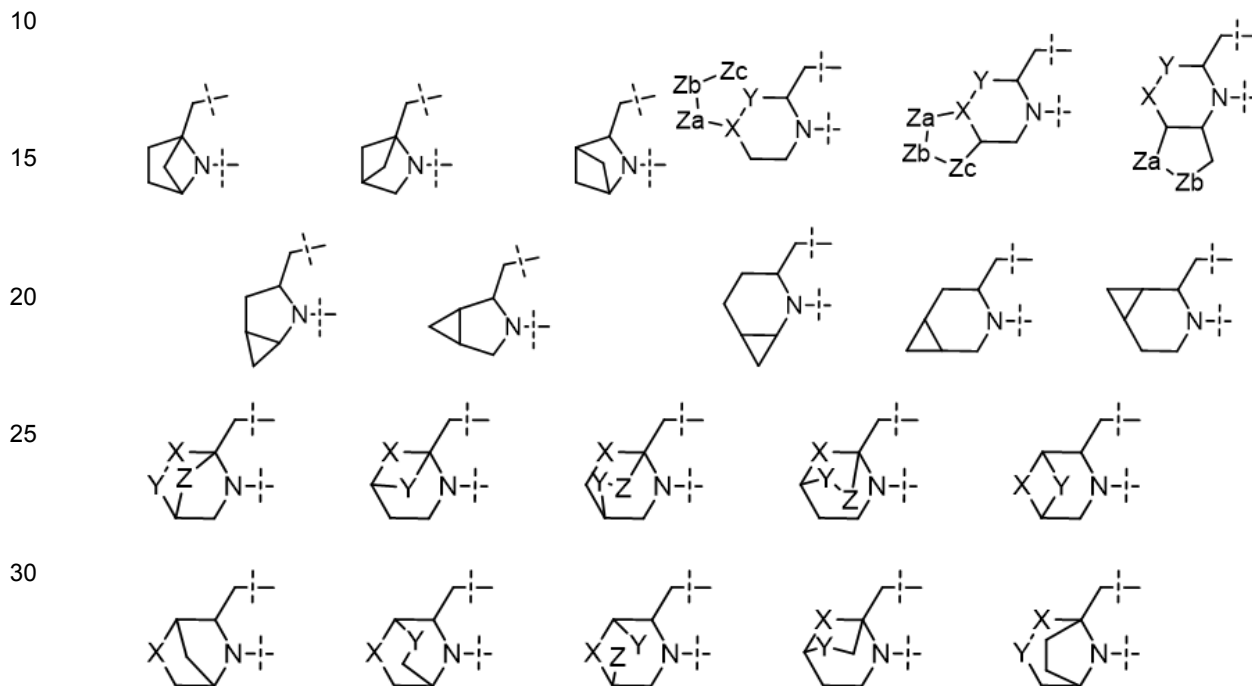
Generalmente, los grupos alquilenos de esta invención comprenden preferentemente el mismo número de átomos de carbono que sus equivalentes de alquilo. Cuando está presente un birradical alquilenos o cicloalquilenos, la conectividad a la estructura molecular de la que forma parte puede ser a través de un átomo de carbono común o un átomo de carbono diferente. Para ilustrar esto tras aplicar la nomenclatura del asterisco de esta invención, un grupo alquilenos C_3 puede ser por ejemplo $^*CH_2CH_2CH_2^*$, $^*CH(CH_2CH_3)^*$ o $^*CH_2CH(-CH_3)^*$. Asimismo un grupo cicloalquilenos C_3 puede ser



Los términos "heterociclos" como se usan en la presente descripción por sí solos o como parte de otro grupo se refieren a grupos cíclicos no aromáticos, completamente saturados o parcialmente insaturados (por ejemplo, sistemas de anillos monocíclicos de 3 a 6 miembros, o anillos bicíclicos de 8-10 miembros) que tienen al menos un heteroátomo en al menos un anillo que contiene un átomo de carbono. Cada anillo del grupo heterocíclico que contiene un heteroátomo puede tener 1, 2, 3 o 4 heteroátomos que se seleccionan de átomos de nitrógeno, átomos de oxígeno y/o átomos de azufre. Un heterocíclico que se sustituye opcionalmente se refiere a un heterocíclico que tiene opcionalmente uno o más sustituyentes (por ejemplo 1 a 4 sustituyentes, o por ejemplo 1, 2, 3 o 4), que se seleccionaron de aquellos que se definieron anteriormente para alquilos sustituidos.

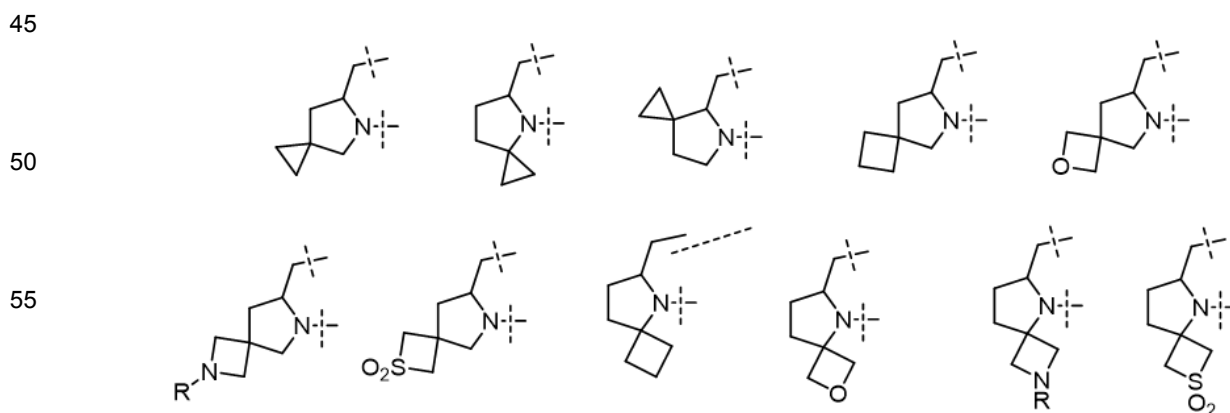
Los grupos heterocíclicos representativos incluyen piperidinilo, azetidínilo, imidazolinilo, imidazolidínilo, isoxazolinilo, oxazolidínilo, isoxazolidínilo, tiazolidínilo, isotiazolidínilo, piperídilo, succinimidilo, 3H-indolilo, isoindolínilo, cromenilo, isocromanilo, xantenilo, 2H-pirrolilo, 1-pirrolínilo, 2-pirrolínilo, 3-pirrolínilo, pirrolínilo, 4H-quinolizínilo, 4aH-carbazolilo, 2-oxopiperazinilo, piperazinilo, homopiperazinilo, 2-pirazolinilo, 3-pirazolinilo, piranilo, dihidro-2H-piranilo, 4H-piranilo,

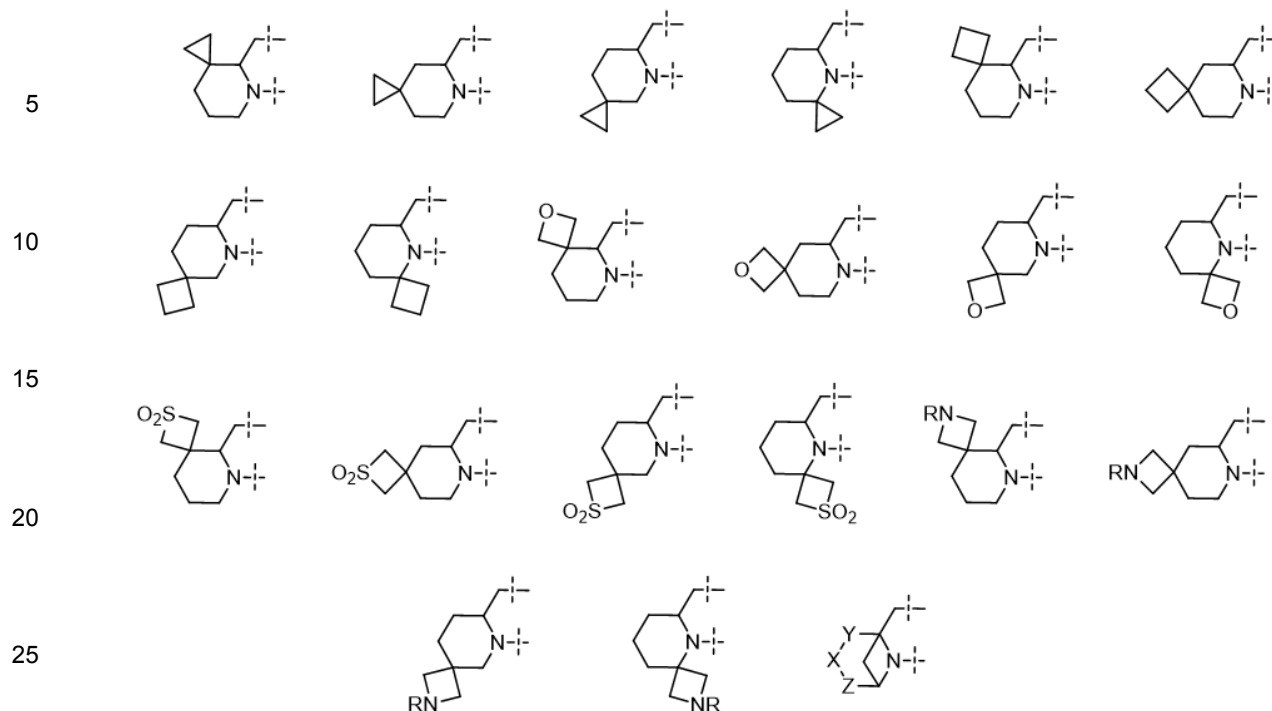
3,4-dihidro- 2H-pirano, ftalazinilo, oxetanilo, tietanilo, 3-dioxolanilo, 1,3-dioxanilo, 2,5-dioximidazolidinilo, 2,2,4-piperidonilo, 2-oxopiperidinilo, 2-oxopirrolodinilo, 2-oxoazepinilo, indolinilo, tetrahidropirano, tetrahidrofuranilo, tetrahidrotienilo, tetrahydroquinolinilo, tetrahydroisoquinolinilo, tiomorfolinilo, tiomorfolinilsulfóxido, tiomorfolinilsulfona, 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-pirrolizinilo, tetrahydro- 1,1-dioxotienilo, N-formilpiperazinilo, y morfolinilo; en particular pirrolidinilo, imidazolidinilo, pirazolidinilo, piperidinilo, dioxolanilo, dioxanilo, morfolinilo, tiomorfolinilo, piperazinilo, tiazolidinilo, tetrahidropirano, tetrahidrofuranilo,



en donde X, Y, Z, Za, Zb y Zc representan un átomo de C o un heteroátomo adecuado, que se seleccionó de N, O y S.

40 Los grupos heterocíclicos de 8-10 miembros incluyen también grupos espiro, que son compuestos bicíclicos con ambos anillos conectados a través de un solo átomo, como por ejemplo espiro[4.5]decano, que es un compuesto espiro que consiste en un anillo de ciclohexano y un anillo de ciclopentano, grupos heterocíclicos adecuados de 8-10 miembros adicionales se representan más adelante en la presente descripción:





en donde R representa un sustituyente que se seleccionó de la lista como se define para cualquiera de Het₁ a Het₇.

El término "arilo" como se usa en la presente descripción se refiere a un grupo hidrocarbilo aromático poliinsaturado que tiene de 5-10 átomos. Arilo también incluye los derivados parcialmente hidrogenados de los sistemas carbocíclicos que se enumeraron en la presente descripción. Los ejemplos no limitantes de arilo comprenden fenilo, bifenililo, bifenilenilo, 5- o 6-tetralinilo, 1-, 2-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7- u 8-azulenilo, 1- o 2-naftilo, 1-, 2-, o 3-indenilo, 1-, 2- o 9-antrilo, 1- 2-, 3-, 4-, o 5-acenaftenilo, 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.

El anillo de arilo puede sustituirse opcionalmente por uno o más sustituyentes. Un "arilo que se sustituye opcionalmente" se refiere a un arilo que tiene opcionalmente uno o más sustituyentes (por ejemplo 1 a 5 sustituyentes, por ejemplo 1, 2, 3 o 4) en cualquier punto de unión disponible, que se selecciona de aquellos que se definieron anteriormente para alquilos sustituidos.

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

El término "heteroarilo" como se usa en la presente descripción por sí solo o como parte de otro grupo se refiere pero no se limita a anillos aromáticos de 5 a 10 átomos de carbono en los que uno o más átomos de carbono pueden reemplazarse por átomos de oxígeno, nitrógeno o azufre. Los ejemplos no limitantes de tales heteroarilos, incluyen: pirrolilo, furanilo, tiofenilo, pirazolilo, imidazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, triazolilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo, tetrazolilo, oxatriazolilo, tiatriazolilo, piridinilo, pirimidilo, pirazinilo, piridazinilo, oxazinilo, dioxinilo, tiazinilo, triazinilo, imidazo[2,1-b][1,3]tiazolilo, tieno[3,2-b] furanilo, tieno[3,2-b] tiofenilo, tieno[2,3-d][1,3]tiazolilo, tieno[2,3-d]imidazolilo, tetrazolo[1,5-a]piridinilo, indolilo, indolizinilo, isoindolilo, benzofuranilo, isobenzofuranilo, benzotiofenilo, isobenzotiofenilo, indazolilo, bencimidazolilo, 1,3-benzoxazolilo, 1,2-benzisoxazolilo, 2,1-benzisoxazolilo, 1,3-benzotiazolilo, 1,2-benzoisotiazolilo, 2,1-benzoisotiazolilo, benzotriazolilo, 1,2,3-benzoxadiazolilo, 2,1,3-benzoxadiazolilo, 1,2,3-benzotiadiazolilo, 2,1,3-benzotiadiazolilo, tienopiridinilo, purinilo, imidazo[1,2-a] piridinilo, 6-oxo-piridazin-1(6H)-ilo, 2-oxopiridin-1(2H)-ilo, 6-oxo-piridazin-1(6H)-ilo, 2-oxopiridin-1(2H)-ilo, 1,3-benzodioxolilo, quinolinilo, isoquinolinilo, cinolinilo, quinazolinilo, quinoxalinilo, 7-azaindolilo, 6-azaindolilo, 5-azaindolilo, 4-azaindolilo.

Un "heteroarilo que se sustituye opcionalmente" se refiere a un heteroarilo que tiene opcionalmente uno o más sustituyentes (por ejemplo 1 a 4 sustituyentes, por ejemplo 1, 2, 3 o 4), que se seleccionan de aquellos que se definieron anteriormente para alquilos sustituidos.

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 estos.

Siempre que se use el término "que se sustituye" en la presente invención, este indica que uno o más hidrógenos en el átomo que se indica en la expresión que usa "que se sustituyó" se reemplaza con una selección del grupo que se indica, siempre que no se exceda la valencia normal del átomo que se indica, y que la sustitución de como resultado un compuesto químicamente estable, es decir un compuesto que sea suficientemente robusto para sobrevivir al aislamiento hasta un grado útil de pureza de una mezcla de reacción, y formulación en un agente terapéutico y/o diagnóstico.

Donde los grupos pueden sustituirse opcionalmente, dichos grupos pueden sustituirse una vez o más, y preferentemente una vez, dos veces o tres veces. Los sustituyentes pueden seleccionarse de, aquellos que se definieron anteriormente para alquilos sustituidos.

Como se usa en la presente descripción los términos tales como "alquilo, arilo o cicloalquilo, cada uno que se sustituyen opcionalmente con" o "alquilo, arilo o cicloalquilo, que se sustituye opcionalmente con" se refieren a alquilos que se sustituyen opcionalmente, arilos que se sustituyen opcionalmente y cicloalquilos que se sustituyen opcionalmente.

De manera más general, a partir de lo anterior, estará 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 (es decir enantiómeros y diastereoisómeros) e isómeros que corresponden a la presencia de los mismos sustituyentes en diferentes posiciones de los anillos presentes en los compuestos de la invención. Todos los posibles isómeros, tautómeros y mezclas de estos están incluidos dentro del alcance de la invención.

Además, la solicitud incluye compuestos y sales marcados isotópicamente, que son idénticos a los compuestos de fórmula (I), pero por el hecho de que uno o más átomos se reemplazan por un átomo que tiene una masa atómica o un número de masa diferente de la masa atómica o número de masa que más comúnmente se encuentra en la naturaleza. Los ejemplos de isótopos que pueden incorporarse a los compuestos de fórmula (I) son los isótopos de hidrógeno, carbono, nitrógeno, flúor, como ^3H , ^{11}C , ^{13}N , ^{14}C , ^{15}O y ^{18}F . Dichos compuestos marcados isotópicamente de fórmula (I) son útiles en ensayos de distribución de fármacos y/o tejidos de sustrato. Por ejemplo los isótopos ^{11}C y ^{18}F son particularmente útiles en PET (tomografía por emisión de positrones). La PET es útil como herramienta de diagnóstico o seguimiento del tratamiento que puede aplicarse de manera traslacional en un escenario preclínico y clínico. También tiene aplicaciones en la determinación PK de compuestos, que incluye la biodistribución. Los compuestos marcados isotópicamente de fórmula (I) generalmente pueden prepararse tras llevar a cabo los procedimientos que se describen a continuación, mediante la sustitución de un reactivo marcado no isotópicamente fácilmente disponible por un reactivo marcado isotópicamente.

Siempre que se use en la presente solicitud el término "compuestos de la invención" o un término similar incluye los compuestos de Fórmula general Ia y cualquier subgrupo de estos. Este término también se refiere a los compuestos que se muestran en la Tabla 1, sus *N*-óxidos, sales, solvatos, hidratos, formas estereoisoméricas, mezclas racémicas, formas tautoméricas, isómeros ópticos. Las formas *N*-óxido de dichos compuestos comprenden compuestos en los que uno o varios átomos de nitrógeno se oxidan a los llamados *N*-óxido.

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

Los términos descritos anteriormente y otros usados en la descripción se entienden bien por los expertos en la técnica.

Preferentemente, los compuestos de Fórmula I se definen como tales que

Se seleccionan A_1 y A_2 de C y N; en donde cuando A_1 es C, entonces A_2 es N; y en donde cuando A_2 es C, entonces A_1 es N; siempre que cuando A_2 es N, entonces R_1 y R_5 no son simultáneamente -H.

Más preferentemente, A_1 es N y A_2 es C. Alternativamente, A_2 es N y A_1 es C; siempre que cuando A_2 es N, entonces R_1 y R_5 no son simultáneamente -H.

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

Más preferentemente, se selecciona R_1 de -F, -Cl, -CN, $-O-C_{1-6}$ alquilo, $-O-C_{1-6}$ cicloalquilo; en donde cada uno de dichos $-C_{1-6}$ alquilos se sustituye opcionalmente e independientemente con de 1 a 3 -Me, -halo, -OH, -H, -ciclopropilo, -ciclobutilo; -cicloalquilos se sustituyen opcionalmente independientemente por -Me, -halo, -OH, -H.

- 5 Preferentemente, R₅ se une a Z₁ o Z₅ y se selecciona de -H, -halo, -OH, -C₁₋₆ alquilo, -O-C₁₋₆ alquilo, -S-C₁₋₆ alquilo, -NR₆R₇, -(C=O)-R₈, -(C=S)-R₈, -SO₂-R₈, -CN, -NR₆-SO₂-R₈, -C₃₋₆ cicloalquilo, -O-C₃₋₆ cicloalquilo, -Ar₅ y -Het₅; en donde cada uno de dichos -C₁₋₆ alquilos se sustituye opcionalmente e independientemente con de 1 a 3 sustituyentes que se seleccionan de -halo, -OR₃₆, -NR₂₃R₂₄, -OC₁₋₆ alquilo y -S-C₁₋₆ alquilo
- 10 Más preferentemente, se selecciona R₅ de -F, -Cl, -CN, -C₁₋₃ alquilo, -C₃₋₄ cicloalquilo; en donde cada uno de dichos -C₁₋₃ alquilos se sustituye opcionalmente e independientemente con de 1 a 3 -Me, -halo, -OH, -H; en donde cada uno de dichos -C₃₋₄ cicloalquilos se sustituye opcionalmente e independientemente con de 1 a 3 -Me, -halo, -OH, -H.
- 15 Preferentemente, R₂ se selecciona de -H, -halo, -OH, -C₁₋₆ alquilo, -C₃₋₆ cicloalquilo; en donde cada uno de dichos -C₁₋₆ alquilos se sustituye opcionalmente e independientemente con de 1 a 3 sustituyentes que se seleccionan de -halo, -OR₂₇ y -NR₁₃R₁₄.
- 20 Más preferentemente, se selecciona R₂ de -H, -C₁₋₃ alquilo, -C₃₋₄ cicloalquilo; en donde cada uno de dichos -C₁₋₃ alquilos se sustituye opcionalmente e independientemente con de 1 a 3 -H, -Me, -halo, -OH, -NR₁₃R₁₄, en donde cada uno de dichos -C₃₋₄ cicloalquilos se sustituye opcionalmente e independientemente con de 1 a 3 -H, -Me, -halo, -OH, -NR₁₃R₁₄.
- 25 Preferentemente, se selecciona R₃ de -H, -halo, -OH, -C₁₋₆ alquilo, -C₃₋₆ cicloalquilo; en donde cada uno de dichos -C₁₋₆ alquilos se sustituye opcionalmente e independientemente con de 1 a 3 sustituyentes que se seleccionan de -halo, -OR₂₈ y -NR₁₅R₁₆.
- 30 Más preferentemente, se selecciona R₃ de C₁₋₃ alquilo, C₃₋₄ cicloalquilo; en donde cada uno de dichos -C₁₋₃ alquilos se sustituye opcionalmente e independientemente con de 1 a 3 -H, -Me, -halo, -OH, -NR₁₅R₁₆, en donde cada uno de dichos -C₃₋₄ cicloalquilos se sustituye opcionalmente e independientemente con de 1 a 3 -H, -Me, -halo, -OH, -NR₁₅R₁₆.
- 35 Preferentemente, se seleccionan R₄ y R₈ cada uno independientemente de -halo, -OH, -C₁₋₆ alquilo, -O-C₁₋₆ alquilo, -S-C₁₋₆ alquilo, -NR₁₇R₁₈, -C₃₋₆ cicloalquilo, -O-C₃₋₆ cicloalquilo, -Ar₄ y -Het₄.
- 40 Más preferentemente, se selecciona R₄ de -C₁₋₃ alquilo, -O-C₁₋₃ alquilo, -NR₁₇R₁₈, -C₃₋₄ cicloalquilo, -O-C₃₋₄ cicloalquilo; en donde cada uno de dichos C₁₋₃ alquilos se sustituye opcionalmente e independientemente con de 1 a 3 -H, -Me, -halo, -OH, -NR₁₇R₁₈ en donde cada uno de dichos -C₃₋₄ cicloalquilos se sustituye opcionalmente e independientemente con de 1 a 3 -H, -Me, -halo, -OH, -NR₁₇R₁₈.
- 45 Más preferentemente, se selecciona R₈ de -C₁₋₃ alquilo, -O-C₁₋₃ alquilo, -NR₁₇R₁₈, -C₃₋₄ cicloalquilo, -O-C₃₋₄ cicloalquilo; en donde cada uno de dichos -C₁₋₃ alquilos se sustituye opcionalmente e independientemente con de 1 a 3 -H, -Me, -halo, -OH, -NR₁₇R₁₈ en donde cada uno de dichos -C₃₋₄ cicloalquilos se sustituye opcionalmente e independientemente con de 1 a 3 -H, -Me, -halo, -OH, -NR₁₇R₁₈.
- 50 Preferentemente, se seleccionan 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 cada uno independientemente de -H, -halo, =O, -OH, -C₁₋₆ alquilo, -O-C₁₋₆ alquilo, -S-C₁₋₆ alquilo, -C₃₋₆ cicloalquilo, -Ar₆ y -Het₆; en donde cada uno de dichos -C₁₋₆ alquilos se sustituye opcionalmente e independientemente con de 1 a 3 sustituyentes que se seleccionan de -halo, -OH, -O-C₁₋₆ alquilo, -S-C₁₋₆ alquilo, -C₃₋₆ cicloalquilo, -Het₆, -Ar₆ y -NR₃₅R₃₆.
- 55 Preferentemente, se seleccionan R₂₇ y R₂₈, cada uno independientemente de -H, -C₁₋₆ alquilo, -C₃₋₆ cicloalquilo y -Het₂.
- 60 Más preferentemente, se seleccionan R₂₇ y R₂₈, cada uno independientemente de -H, -C₁₋₃ alquilo, -C₃₋₄ cicloalquilo; en donde cada uno de dichos -C₁₋₃ alquilos se sustituye opcionalmente e independientemente con de 1 a 3 -H, -Me, -halo; y en donde cada uno de dichos -C₃₋₄ cicloalquilos se sustituye opcionalmente e independientemente con de 1 a 3 -H, -Me, -halo.
- 65 Preferentemente, se seleccionan R₃₇ y R₃₈, cada uno independientemente de -H, -halo, -OH, -C₁₋₆ alquilo, -O-C₁₋₆ alquilo, -S-C₁₋₆ alquilo, -C₃₋₆ cicloalquilo, -Ar₇ y -Het₇.
- Más preferentemente se seleccionan R₃₇ y R₃₈, cada uno independientemente de -H, -C₁₋₃ alquilo, o -C₃₋₄ cicloalquilo; en donde cada uno de dichos -C₁₋₃ alquilos se sustituye opcionalmente e independientemente con de 1 a 3 -H, -Me, -halo; y en donde cada uno de dichos -C₃₋₄ cicloalquilos se sustituye opcionalmente e independientemente con de 1 a 3 -H, -Me, -halo, -OH.
- Preferentemente, se selecciona X₁ de -C₁₋₆ alquilo, -O-C₁₋₆ alquilo, -S-C₁₋₆ alquilo, -C₁₋₆ alquil-NR₃-C₁₋₆ alquilo, -NR₃-C₁₋₆ alquilo, -NR₃, -O-; en donde cada uno de dichos -C₁₋₆ alquilos se sustituye opcionalmente e independientemente con de 1 a 3 sustituyentes que se seleccionan de -halo, -OH, -C₁₋₆ alquilo, -O-C₁₋₆ alquilo, -S-C₁₋₆ alquilo, -fenilo y -NR₃₃R₃₄.

Más preferentemente, se selecciona X_1 de -O-C₁₋₃ alquilo, -NR₃-C₁₋₃ alquilo-; en donde cada uno de dichos -C₁₋₃ alquilos se sustituye opcionalmente e independientemente con de 1 a 3 -H, -halo, -CF₃, -CHF₂, -C₁₋₃ alquilo, -C o se sustituye para formar un ciclopropilo, ciclobutilo u oxetano; en donde cada uno de dichos ciclopropilo, ciclobutilo u oxetano se sustituye opcionalmente e independientemente con de 1 a 3 -H, -Me, -halo, -OH

Preferentemente, se selecciona X_2 de -C₁₋₆ alquilo-, -O-C₁₋₆ alquilo-, -S-C₁₋₆ alquilo-, -C₁₋₆ alquil-NR₂-C₁₋₆ alquilo-, -NR₂-C₁₋₆ alquilo-, -NR₂-, -O-; en donde cada uno de dichos -C₁₋₆ alquilos- se sustituye opcionalmente e independientemente con de 1 a 3 sustituyentes que se seleccionan de -halo, -OH, -C₁₋₆ alquilo, -O-C₁₋₆ alquilo, -S-C₁₋₆ alquilo, -fenilo y -NR₃₁R₃₂.

Más preferentemente, se selecciona X_2 de -O-C₁ alquilo-, -NR₂-C₁ alquilo; en donde cada uno de dichos -C₁ alquilos se sustituye opcionalmente e independientemente con de 1 a 2 -H, -halo, -Me o se bisustituye para formar un ciclopropilo, ciclobutilo u oxetano; en donde cada uno de dichos ciclopropilo, ciclobutilo u oxetano se sustituye opcionalmente e independientemente con de 1 a 3 -H, -Me, -halo, -OH

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

Más preferentemente, se seleccionan Ar₁, Ar₄, Ar₅, Ar₆, y Ar₇ cada uno independientemente de cualquier anillo aromático de 5 o 6 miembros.

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 que se seleccionan de O, N y S; en donde cada uno de dichos Het₁, Het₂, Het₄, Het₅, Het₆, y Het₇ se sustituye opcionalmente e independientemente con de 1 a 3 sustituyentes que se seleccionan de -halo, -OH, -C₁₋₆ alquilo, -O-C₁₋₆ alquilo, -S-C₁₋₆ alquilo, =O, -C(=O)-C₁₋₆ alquilo y -NR₂₁R₂₂; en donde cada uno de dichos -C₁₋₆ alquilos se sustituye opcionalmente e independientemente con de 1 a 3 -halo.

Más preferentemente, se seleccionan Het₁, Het₂, Het₄, Het₅, Het₆, y Het₇ cada uno independientemente de cualquier heterociclo saturado o insaturado de 5 o 6 miembros.

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

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

en donde cuando R₁ es -H, entonces al menos un heteroátomo de Het₈ se une a X₁

Más preferentemente, Het₈ se selecciona de pirrolidina o piperidina, y se sustituye opcionalmente e independientemente con de 1 a 6 sustituyentes que se seleccionan de -H, -halo, -OH, -C₁₋₆ alquilo, -O-C₁₋₆ alquilo, -S-C₁₋₆ alquilo, =O, -(C=O)-C₁₋₆ alquilo y -NR₂₁R₂₂; en donde cada uno de dichos -C₁₋₆ alquilos se sustituye opcionalmente e independientemente con de 1 a 3 -halo.

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

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

En una modalidad particular, la presente descripción se refiere a un compuesto de Fórmula I o un estereoisómero, tautómero, racémico, metabolito, profármaco o prefármaco, sal, hidrato, forma de N-óxido, o solvato de este; en donde se aplica uno o más de los siguientes:

R₁ se selecciona de -H, -halo, -OH, -C₁₋₆ alquilo, -O-C₁₋₆ alquilo, -S-C₁₋₆ alquilo, -NR₉R₁₀, -(C=O)-R₄, -(C=S)-R₄, -SO₂-R₄, -CN, -NR₉-SO₂-R₄, -C₃₋₆ cicloalquilo, -OC₃₋₆ cicloalquilo, -Ar₁ y -Het₁; en donde cada uno de dichos -C₁₋₆ alquilos se sustituye opcionalmente e independientemente con 1 a 3 sustituyentes que se seleccionan de -halo, -OR₃₅, -NR₁₁R₁₂, -O-C₁₋₆ alquilo y -S-C₁₋₆ alquilo; en donde cuando A₂ es N, entonces R₁ y R₅ no son simultáneamente -H;

R₅ se une a Z₁ o Z₅ y se selecciona de -H, -halo, -OH, -C₁₋₆ alquilo, -O-C₁₋₆ alquilo, -S-C₁₋₆ alquilo, -NR₆R₇, -(C=O)-R₈, -(C=S)-R₈, -SO₂-R₈, -CN, -NR₆-SO₂-R₈, -C₃₋₆ cicloalquilo, -OC₃₋₆ cicloalquilo, -Ar₅ y -Het₅; en donde cada uno de dichos -C₁₋₆ alquilos se sustituye opcionalmente e independientemente con 1 a 3 sustituyentes que se seleccionan de -halo, -OR₃₆, -NR₂₃R₂₄, -O-C₁₋₆ alquilo y -S-C₁₋₆ alquilo;

R₂ se selecciona de -H, -halo, -OH, -C₁₋₆ alquilo y -C₃₋₆ cicloalquilo; en donde cada uno de dichos -C₁₋₆ alquilos se sustituye opcionalmente e independientemente con 1 a 3 sustituyentes que se seleccionan de -halo, -OR₂₇ y -NR₁₃R₁₄;

5 R₃ se selecciona de -H, -halo, -OH, -C₁₋₆ alquilo, -C₃₋₆ cicloalquilo; en donde dicho C₁₋₆ alquilo se sustituye opcionalmente e independientemente con 1 a 3 sustituyentes que se seleccionan de -halo, -OR₂₈ y -NR₁₅R₁₆;

R₄ y R₈ se seleccionan independientemente de -halo, -OH, -C₁₋₆ alquilo, -O-C₁₋₆ alquilo, -S-C₁₋₆ alquilo, -NR₁₇R₁₈, -C₃₋₆ cicloalquilo, -O-C₃₋₆ cicloalquilo, -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 independientemente de -H, -halo, =O, -OH, -C₁₋₆ alquilo, -O-C₁₋₆ alquilo, -S-C₁₋₆ alquilo, -C₃₋₆ cicloalquilo, -Ar₆ y -Het₆; en donde cada uno de dichos -C₁₋₆ alquilos se sustituye opcionalmente e independientemente con 1 a 3 sustituyentes que se seleccionan de -halo, -OH, -O-C₁₋₆ alquilo, -S-C₁₋₆ alquilo, -C₃₋₆ cicloalquilo, -Het₆, -Ar₆ y -NR₃₇R₃₈;

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

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

X₁ se selecciona de -C₁₋₆ alquilo-, -O-C₁₋₆ alquilo-, -S-C₁₋₆ alquilo-, -C₁₋₆ alquil-NR₃-C₁₋₆ alquilo-, -NR₃-C₁₋₆ alquilo-, -NR₃- y -O-; en donde cada uno de dichos -C₁₋₆ alquilos- se sustituye opcionalmente e independientemente con 1 a 3 sustituyentes que se seleccionan de -halo, -OH, -C₁₋₆ alquilo, -O-C₁₋₆ alquilo, -S-C₁₋₆ alquilo, -fenilo y -NR₃₃R₃₄;

25 X₂ se selecciona de -C₁₋₆ alquilo-, -O-C₁₋₆ alquilo-, -S-C₁₋₆ alquilo-, -C₁₋₆ alquilo-NR₂-C₁₋₆ alquilo-, -NR₂-C₁₋₆ alquilo-, -NR₂- y -O-; en donde cada uno de dichos -C₁₋₆ alquilos- se sustituye opcionalmente e independientemente con 1 a 3 sustituyentes que se seleccionan de -halo, -OH, -C₁₋₆ alquilo, -O-C₁₋₆ alquilo, -S-C₁₋₆ alquilo, -fenilo y -NR₃₁R₃₂;

30 Ar₁, Ar₄, Ar₅, Ar₆ y Ar₇ son independientemente ciclos aromáticos de 5 a 10 miembros que comprenden opcionalmente de 1 a 3 heteroátomos que se seleccionan de O, N y S; cada uno de dichos Ar₁, Ar₄, Ar₅, Ar₆ y Ar₇ se sustituye opcionalmente e independientemente con 1 a 3 sustituyentes que se seleccionan de -halo, -OH, -C₁₋₆ alquilo, -O-C₁₋₆ alquilo, -S-C₁₋₆ alquilo y -NR₁₉R₂₀; en donde cada uno de dichos -C₁₋₆ alquilos se sustituye opcionalmente e independientemente con de 1 a 3 -halo;

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

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

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

en donde cuando R₁ es -H, entonces al menos un heteroátomo de Het₈ se une a X₁

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

A₁ y A₂ se seleccionan independientemente de C y N.

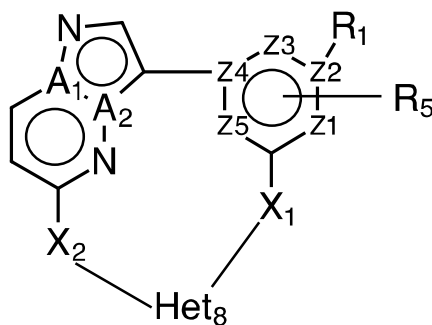
55 En una modalidad adicional, la presente descripción se refiere a un compuesto de fórmula I o un estereoisómero, tautómero, racémico, metabolito, profármaco o prefármaco, sal, hidrato, forma de N-óxido o solvato este,

60

65

5

10



15 en donde

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

20

R₅ se une a Z₁ o Z₅ y se selecciona de -H, -halo, -OH, -C₁₋₆ alquilo, -O-C₁₋₆ alquilo, -S-C₁₋₆ alquilo, -NR₆R₇, -(C=O)-R₈, -(C=S)-R₈, -SO₂-R₈, -CN, -NR₆-SO₂-R₈, -C₃₋₆ cicloalquilo, -OC₃₋₆ cicloalquilo, -Ar₅ y -Het₅; en donde cada uno de dichos -C₁₋₆ alquilos se sustituye opcionalmente e independientemente con 1 a 3 sustituyentes que se seleccionan de -halo, -OR₃₆, -NR₂₃R₂₄, -O-C₁₋₆ alquilo y -S-C₁₋₆ alquilo;

25

R₂ se selecciona de -H, -halo, -OH, -C₁₋₆ alquilo y -C₃₋₆ cicloalquilo; en donde cada uno de dichos -C₁₋₆ alquilos se sustituye opcionalmente e independientemente con 1 a 3 sustituyentes que se seleccionan de -halo, -OR₂₇ y -NR₁₃R₁₄;

30

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

R₄ y R₈ se seleccionan independientemente de -halo, -OH, -C₁₋₆ alquilo, -O-C₁₋₆ alquilo, -S-C₁₋₆ alquilo, -NR₁₇R₁₈, -C₃₋₆ cicloalquilo, -O-C₃₋₆ cicloalquilo, -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 independientemente de -H, -halo, =O, -OH, -C₁₋₆ alquilo, -O-C₁₋₆ alquilo, -S-C₁₋₆ alquilo, -C₃₋₆ cicloalquilo, -Ar₆ y -Het₆; en donde cada uno de dichos -C₁₋₆ alquilos se sustituye opcionalmente e independientemente con 1 a 3 sustituyentes que se seleccionan de -halo, -OH, -O-C₁₋₆ alquilo, -S-C₁₋₆ alquilo, -C₃₋₆ cicloalquilo, -Het₆, -Ar₆ y -NR₃₇R₃₈;

40

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

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

45

X₁ se selecciona de -C₁₋₆ alquilo-, -O-C₁₋₆ alquilo-, -S-C₁₋₆ alquilo-, -C₁₋₆ alquil-NR₃-C₁₋₆ alquilo-, -NR₃-C₁₋₆ alquilo-, -NR₃- y -O-; en donde cada uno de dichos -C₁₋₆ alquilos- se sustituye opcionalmente e independientemente con 1 a 3 sustituyentes que se seleccionan de -halo, -OH, -C₁₋₆ alquilo, -O-C₁₋₆ alquilo, -S-C₁₋₆ alquilo, -fenilo y -NR₃₃R₃₄;

50

X₂ se selecciona de -C₁₋₆ alquilo-, -O-C₁₋₆ alquilo-, -S-C₁₋₆ alquilo-, -C₁₋₆ alquilo-NR₂-C₁₋₆ alquilo-, -NR₂-C₁₋₆ alquilo-, -NR₂- y -O-; en donde cada uno de dichos -C₁₋₆ alquilos- se sustituye opcionalmente e independientemente con 1 a 3 sustituyentes que se seleccionan de -halo, -OH, -C₁₋₆ alquilo, -O-C₁₋₆ alquilo, -S-C₁₋₆ alquilo, -fenilo y -NR₃₁R₃₂;

55

Ar₁, Ar₄, Ar₅, Ar₆ y Ar₇ son independientemente ciclos aromáticos de 5 a 10 miembros que comprenden opcionalmente de 1 a 3 heteroátomos que se seleccionan de O, N y S; cada uno de dichos Ar₁, Ar₄, Ar₅, Ar₆ y Ar₇ se sustituye opcionalmente e independientemente con 1 a 3 sustituyentes que se seleccionan de -halo, -OH, -C₁₋₆ alquilo, -O-C₁₋₆ alquilo, -S-C₁₋₆ alquilo y -NR₁₉R₂₀; en donde cada uno de dichos -C₁₋₆ alquilos se sustituye opcionalmente e independientemente con de 1 a 3 -halo;

60

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

65

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

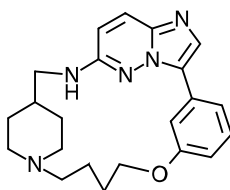
en donde dicho Het₈ se sustituye opcionalmente e independientemente con de 1 a 3 sustituyentes que se seleccionan de -halo, -OH, -C₁₋₆ alquilo, -O-C₁₋₆ alquilo, -S-C₁₋₆ alquilo, =O, -(C=O)-C₁₋₆ alquilo, y -NR₂₁R₂₂; en donde cada uno de dichos -C₁₋₆ alquilos se sustituye opcionalmente e independientemente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

en donde cuando R₁ es -H, entonces al menos un heteroátomo de Het₈ se une a X₁

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

A₁ y A₂ se seleccionan independientemente de C y N

siempre que dicho compuesto no sea



En particular, X₁ y X₂ tal como se usan en la presente descripción, representan birradicales, que tomados junto con los radicales a los que están unidos forman un compuesto de pirazolopirimidina macrocíclica. Dichos birradicales pueden estar presentes en cualquiera de las dos direcciones en la pirazolopirimidina macrocíclica, pero preferentemente están presentes en la dirección que se describe a continuación:

En referencia a la fórmula I:

X₁ se selecciona de la lista que comprende *-C₁₋₆ alquilo-, *-O-C₁₋₆ alquilo-, *-S-C₁₋₆ alquilo-, *-C₁₋₆ alquil-NR₃-C₁₋₆ alquilo-, *-NR₃-C₁₋₆ alquilo-, *-NR₃-, *-O-; * en donde dicho birradical se une preferentemente a la porción arilo o heteroarilo a través de *;

X₂ se selecciona de la lista que comprende *-C₁₋₆ alquilo-, *-O-C₁₋₆ alquilo-, *-S-C₁₋₆ alquilo-, *-C₁₋₆ alquil-NR₂-C₁₋₆ alquilo-, *-NR₂-C₁₋₆ alquilo-, *-NR₂-, *-O-; * en donde dicho birradical se une preferentemente a la porción pirazolopirimidina a través de *;

Aún en una modalidad adicional, la presente descripción se refiere a un compuesto de Fórmula I o un estereoisómero, tautómero, racémico, metabolito, profármaco o prefármaco, sal, hidrato, forma de N-óxido, o solvato de este; en donde

R₁ se selecciona de -H, -halo, -OH, -C₁₋₆ alquilo, -O-C₁₋₆ alquilo, -SC₁₋₆ alquilo, -NR₉R₁₀, -(C=O)-R₄, -(C=S)-R₄, -SO₂-R₄, -CN, -NR₉-SO₂-R₄, -C₃₋₆ cicloalquilo, -O-C₃₋₆ cicloalquilo, -Ar₁ y -Het₁; en donde cada uno de dichos -C₁₋₆ alquilos se sustituye opcionalmente e independientemente con de 1 a 3 sustituyentes que se seleccionan de -halo, -OR₃₅, -NR₁₁R₁₂, -O-C₁₋₆ alquilo y -S-C₁₋₆ alquilo; en donde cuando A₂ es N, entonces R₁ y R₅ no son simultáneamente -H;

R₅ se une a Z₁ o Z₅ y se selecciona de -H, -halo, -OH, -C₁₋₆ alquilo, -O-C₁₋₆ alquilo, -S-C₁₋₆ alquilo, -NR₆R₇, -(C=O)-R₈, -(C=S)-R₈, -SO₂-R₈, -CN, -NR₆-SO₂-R₈, -C₃₋₆ cicloalquilo, -OC₃₋₆ cicloalquilo, -Ar₅ y -Het₅; en donde cada uno de dichos -C₁₋₆ alquilos se sustituye opcionalmente e independientemente con 1 a 3 sustituyentes que se seleccionan de -halo, -OR₃₆, -NR₂₃R₂₄, -O-C₁₋₆ alquilo y -S-C₁₋₆ alquilo;

R₂ se selecciona de -H, -halo, -OH, -C₁₋₆ alquilo y -C₃₋₆ cicloalquilo; en donde cada uno de dichos -C₁₋₆ alquilos se sustituye opcionalmente e independientemente con 1 a 3 sustituyentes que se seleccionan de -halo, -OR₂₇ y -NR₁₃R₁₄;

R₃ se selecciona de -H, -halo, -OH, -C₁₋₆ alquilo y -C₃₋₆ cicloalquilo; en donde cada uno de dichos -C₁₋₆ alquilos se sustituye opcionalmente e independientemente con de 1 a 3 sustituyentes que se seleccionan de -halo, -OR₂₈, y -NR₁₅R₁₆;

R₄ y R₈ se seleccionan independientemente de -halo, -OH, -C₁₋₆ alquilo, -O-C₁₋₆ alquilo, -S-C₁₋₆ alquilo, -NR₁₇R₁₈, -C₃₋₆ cicloalquilo, -O-C₃₋₆ cicloalquilo, -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 independientemente de -H, -halo, =O, -OH, -C₁₋₆ alquilo, -O-C₁₋₆ alquilo, -S-C₁₋₆ alquilo, -C₃₋₆ cicloalquilo, -Ar₆ y -Het₆; en donde cada uno de dichos -C₁₋₆ alquilos se sustituye opcionalmente e independientemente con 1 a 3

sustituyentes que se seleccionan de -halo, -OH, -O-C₁₋₆ alquilo, -S-C₁₋₆ alquilo, -C₃₋₆ cicloalquilo, -Het₆, -Ar₆ y -NR₃₇R₃₈;

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

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

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

X₂ se selecciona de -O-CH₂-, -S-CH₂- y -NR₂-CH₂-;

Ar₁, Ar₄, Ar₅, Ar₆ y Ar₇ son independientemente ciclos aromáticos de 5 a 10 miembros que comprenden opcionalmente de 1 a 3 heteroátomos que se seleccionan de O, N y S; cada uno de dichos Ar₁, Ar₄, Ar₅, Ar₆ y Ar₇ se sustituye opcionalmente e independientemente con 1 a 3 sustituyentes que se seleccionan de -halo, -OH, -C₁₋₆ alquilo, -O-C₁₋₆ alquilo, -S-C₁₋₆ alquilo y -NR₁₉R₂₀; en donde cada uno de dichos -C₁₋₆ alquilos se sustituye opcionalmente e independientemente con de 1 a 3 -halo;

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

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

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

en donde cuando R₁ es -H, entonces al menos un heteroátomo de Het₈ se une a X₁

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

A₁ y A₂ se seleccionan independientemente de C y N.

En otra modalidad, la presente descripción se refiere a un compuesto de Fórmula I o un estereoisómero, tautómero, racémico, metabolito, profármaco o prefármaco, sal, hidrato, forma de N-óxido, o solvato de este; en donde

R₁ se selecciona de -H, -halo, -OH, -C₁₋₆ alquilo, -O-C₁₋₆ alquilo, -S-C₁₋₆ alquilo, -NR₉R₁₀, -(C=O)-R₄, -(C=S)-R₄, -SO₂-R₄, -CN, -NR₉-SO₂-R₄, -C₃₋₆ cicloalquilo, -O-C₃₋₆ cicloalquilo, -Ar₁ y -Het₁; en donde cada uno de dichos -C₁₋₆ alquilos se sustituye opcionalmente e independientemente con de 1 a 3 sustituyentes que se seleccionan de -halo, -OR₃₅, -NR₁₁R₁₂, -O-C₁₋₆ alquilo y -S-C₁₋₆ alquilo; en donde cuando A₂ es N, entonces R₁ y R₅ no son simultáneamente -H.

R₅ se une a Z₁ o Z₅ y se selecciona de -H, -halo, -OH, -C₁₋₆ alquilo, -O-C₁₋₆ alquilo, -S-C₁₋₆ alquilo, -NR₆R₇, -(C=O)-R₈, -(C=S)-R₈, -SO₂-R₈, -CN, -NR₆-SO₂-R₈, -C₃₋₆ cicloalquilo, -OC₃₋₆ cicloalquilo, -Ar₅ y -Het₅; en donde cada uno de dichos -C₁₋₆ alquilos se sustituye opcionalmente e independientemente con 1 a 3 sustituyentes que se seleccionan de -halo, -OR₃₆, -NR₂₃R₂₄, -O-C₁₋₆ alquilo y -S-C₁₋₆ alquilo;

R₂ se selecciona de -H, -halo, -OH, -C₁₋₆ alquilo y -C₃₋₆ cicloalquilo; en donde cada uno de dichos -C₁₋₆ alquilos se sustituye opcionalmente e independientemente con 1 a 3 sustituyentes que se seleccionan de -halo, -OR₂₇ y -NR₁₃R₁₄;

R₃ se selecciona de -H, -halo, -OH, -C₁₋₆ alquilo y -C₃₋₆ cicloalquilo; en donde cada uno de dichos -C₁₋₆ alquilos se sustituye opcionalmente e independientemente con de 1 a 3 sustituyentes que se seleccionan de -halo, -OR₂₈, y -NR₁₅R₁₆;

R₄ y R₈ se seleccionan independientemente de -halo, -OH, -C₁₋₆ alquilo, -O-C₁₋₆ alquilo, -S-C₁₋₆ alquilo, -NR₁₇R₁₈, -O-C₃₋₆ cicloalquilo, -C₃₋₆ cicloalquilo, -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, R₃₇ y R₃₈ se seleccionan independientemente de -H, -halo, =O, -OH, -C₁₋₆ alquilo, -O-C₁₋₆ alquilo, -S-C₁₋₆ alquilo, -C₃₋₆ cicloalquilo, -Ar₆ y -Het₆; en donde cada uno de dichos -C₁₋₆ alquilos se sustituye opcionalmente e independientemente con de 1

a 3 sustituyentes que se seleccionan de -halo, -OH, -O-C₁₋₆ alquilo, -S-C₁₋₆ alquilo, -C₃₋₆ cicloalquilo, -Het₆, -Ar₆ y -NR₃₅R₃₆;

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

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

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

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

Ar₁, Ar₄, Ar₅, Ar₆ y Ar₇ son independientemente ciclos aromáticos de 5 a 10 miembros que comprenden opcionalmente de 1 a 3 heteroátomos que se seleccionan de O, N y S; cada uno de dichos Ar₁, Ar₄, Ar₅, Ar₆ y Ar₇ se sustituye opcionalmente e independientemente con 1 a 3 sustituyentes que se seleccionan de -halo, -OH, -C₁₋₆ alquilo, -O-C₁₋₆ alquilo, -S-C₁₋₆ alquilo y -NR₁₉R₂₀; en donde cada uno de dichos -C₁₋₆ alquilo se sustituye opcionalmente e independientemente con de 1 a 3 -halo;

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

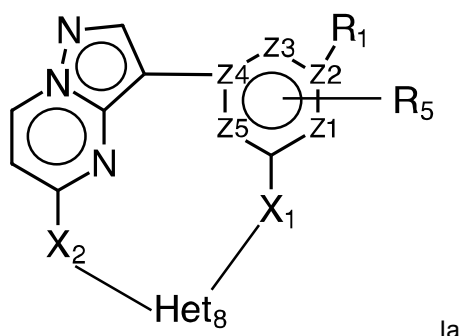
en donde al menos uno de dichos heteroátomos se une a X₁; y

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

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

A₁ y A₂ se seleccionan independientemente de C y N.

En una modalidad adicional particular, la presente invención proporciona un compuesto de Fórmula Ia o un estereoisómero, tautómero, racémico, sal, hidrato, forma de N-óxido o solvato de este; en donde



en donde

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

- 5 R₅ se une a Z₁ o Z₅ y se selecciona de -H, -halo, -OH, -C₁₋₆ alquilo, -O-C₁₋₆ alquilo, -S-C₁₋₆ alquilo, -NR₆R₇, -(C=O)-R₈, -(C=S)-R₈, -SO₂-R₈, -CN, -NR₆-SO₂-R₈, -C₃₋₆ cicloalquilo, -OC₃₋₆ cicloalquilo, -Ar₅ y -Het₅; en donde cada uno de dichos -C₁₋₆ alquilos se sustituye opcionalmente e independientemente con 1 a 3 sustituyentes que se seleccionan de -halo, -OR₃₆, -NR₂₃R₂₄, -O-C₁₋₆ alquilo y -S-C₁₋₆ alquilo;
- 10 R₂ se selecciona de -H, -halo, -OH, -C₁₋₆ alquilo, -C₃₋₆ cicloalquilo; en donde cada uno de dichos -C₁₋₆ alquilos se sustituye opcionalmente e independientemente con de 1 a 3 sustituyentes que se seleccionan de -halo, -OR₂₇ y -NR₁₃R₁₄;
- 15 R₃ se selecciona de -H, -halo, -OH, -C₁₋₆ alquilo, -C₃₋₆ cicloalquilo; en donde dicho C₁₋₆ alquilo se sustituye opcionalmente e independientemente con 1 a 3 sustituyentes que se seleccionan de -halo, -OR₂₈ y -NR₁₅R₁₆;
- R₄ y R₈ se seleccionan independientemente de -halo, -OH, -C₁₋₆ alquilo, -O-C₁₋₆ alquilo, -S-C₁₋₆ alquilo, -NR₁₇R₁₈, -C₃₋₆ cicloalquilo, -O-C₃₋₆ cicloalquilo, -Ar₄ y -Het₄;
- 20 Se seleccionan R₆, R₇, R₈, R₉, R₁₀, R₁₁, R₁₂, R₁₃, R₁₄, R₁₅, R₁₆, R₁₇, R₁₈, R₁₉, R₂₀, R₂₁, R₂₂, R₂₃, R₂₄, R₂₇, R₂₈, R₂₉, R₃₀, R₃₁, R₃₂, R₃₃, R₃₄, R₃₅ y R₃₆ cada uno independientemente de -H, -halo, =O, -OH, -C₁₋₆ alquilo, -O-C₁₋₆ alquilo, -S-C₁₋₆ alquilo, -C₃₋₆ cicloalquilo, -Ar₆ y -Het₆; en donde cada uno de dichos -C₁₋₆ alquilos se sustituye opcionalmente e independientemente con de 1 a 3 sustituyentes que se seleccionan de -halo, -OH, -O-C₁₋₆ alquilo, -S-C₁₋₆ alquilo, -C₃₋₆ cicloalquilo, -Het₆, -Ar₆ y -NR₃₅R₃₆;
- Se seleccionan R₂₇ y R₂₈, cada uno independientemente de -H, -C₁₋₆ alquilo, -C₃₋₆ cicloalquilo y Het₂;
- 25 Se seleccionan R₃₅ y R₃₆, cada uno independientemente de -H, -halo, -OH, -C₁₋₆ alquilo, -O-C₁₋₆ alquilo, -S-C₁₋₆ alquilo, -C₃₋₆ cicloalquilo, -Ar₇ y -Het₇;
- 30 Se selecciona X₁ de -C₁₋₆ alquil-, -O-C₁₋₆ alquilo-, -S-C₁₋₆ alquilo-, -C₁₋₆ alquil-NR₃-C₁₋₆ alquilo-, -NR₃-C₁₋₆ alquilo-, -NR₃-, -O-; en donde cada uno de dichos -C₁₋₆ alquilos- se sustituye opcionalmente e independientemente con de 1 a 3 sustituyentes que se seleccionan de -halo, -OH, -C₁₋₆ alquilo, -O-C₁₋₆ alquilo, -S-C₁₋₆ alquilo, -fenilo y -NR₃₃R₃₄
- 35 Se selecciona X₂ de -C₁₋₆ alquilo-, -O-C₁₋₆ alquilo-, -S-C₁₋₆ alquilo-, -C₁₋₆ alquil-NR₃-C₁₋₆ alquilo-, -NR₂-C₁₋₆ alquilo-, -NR₂-, -O-; en donde cada uno de dichos -C₁₋₆ alquilos- se sustituye opcionalmente e independientemente con de 1 a 3 sustituyentes que se seleccionan de -halo, -OH, -C₁₋₆ alquilo, -O-C₁₋₆ alquilo, -S-C₁₋₆ alquilo, -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 1 a 3 heteroátomos que se seleccionan de O, N y S; cada uno de dichos Ar₁, Ar₄, Ar₅, Ar₆, y Ar₇ se sustituye opcionalmente e independientemente con de 1 a 3 sustituyentes que se seleccionan de -halo, -OH, -C₁₋₆ alquilo, -O-C₁₋₆ alquilo, -S-C₁₋₆ alquilo, -NR₁₉R₂₀; en donde cada uno de dichos -C₁₋₆ alquilos se sustituye opcionalmente e independientemente con de 1 a 3 -halo;
- 45 Het₁, Het₂, Het₄, Het₅, Het₆, y Het₇ son independientemente heterociclos de 3 a 10 miembros que tiene de 1 a 3 heteroátomos que se seleccionan de O, N y S; en donde cada uno de dichos Het₁, Het₂, Het₄, Het₅, Het₆, y Het₇ se sustituye opcionalmente e independientemente con de 1 a 3 sustituyentes que se seleccionan de -halo, -OH, -C₁₋₆ alquilo, -O-C₁₋₆ alquilo, -S-C₁₋₆ alquilo, =O, -(C=O)-C₁₋₆ alquilo y -NR₂₁R₂₂; en donde cada uno de dichos -C₁₋₆ alquilos se sustituye opcionalmente e independientemente con de 1 a 3 -halo;
- Het₈ es un heterociclo de 3 a 10 miembros que tiene de 1 a 3 heteroátomos que se seleccionan de O, N y S;
- 50 en donde dicho Het₈ se sustituye opcionalmente e independientemente con de 1 a 3 sustituyentes que se seleccionan de -halo, -OH, -C₁₋₆ alquilo, -O-C₁₋₆ alquilo, -S-C₁₋₆ alquilo, =O, -(C=O)-C₁₋₆ alquilo, y -NR₂₁R₂₂; en donde cada uno de dichos -C₁₋₆ alquilos se sustituye opcionalmente e independientemente con de 1 a 3 -halo;
- en donde cuando R₁ es -H, entonces al menos un heteroátomo de Het₈ se une a X₁
- 55 Z₁, Z₂, Z₃, Z₄ y Z₅ se seleccionan independientemente de C y N.
- Preferentemente, los compuestos de Fórmula Ia se definen como tales que
- 60 Preferentemente, se selecciona R₁ de -H, -halo, -OH, -C₁₋₆ alquilo, -O-C₁₋₆ alquilo, -S-C₁₋₆ alquilo, -NR₉R₁₀, -(C=O)-R₄, -(C=S)-R₄, -SO₂-R₄, -CN, -NR₉-SO₂-R₄, -C₃₋₆ cicloalquilo, -O-C₃₋₆ cicloalquilo, -Ar₁ y -Het₁; en donde cada uno de dichos -C₁₋₆ alquilos se sustituye opcionalmente e independientemente con de 1 a 3 sustituyentes que se seleccionan de -halo, -OR₃₅, -NR₁₁R₁₂, -O-C₁₋₆ alquilo, y -S-C₁₋₆ alquilo.
- 65 Más preferentemente, se selecciona R₁ de -F, -Cl, -CN, -O-C₁₋₆ alquilo, -O-C₁₋₆ cicloalquilo; en donde cada uno de dichos -C₁₋₆ alquilos se sustituye opcionalmente e independientemente con de 1 a 3 -Me, -halo, -OH, -H, ciclopropilo, ciclobutilo; cicloalquilos que se sustituyen opcionalmente independientemente por -Me, -halo, -OH, -H.

- Preferentemente, R₅ se une a Z₁ o Z₅ y se selecciona de -H, -halo, -OH, -C₁₋₆ alquilo, -O-C₁₋₆ alquilo, -S-C₁₋₆ alquilo, -NR₆₋₆R₇, -(C=O)-R₈, -(C=S)-R₈, -SO₂-R₈, -CN, -NR₆-SO₂-R₈, -C₃₋₆ cicloalquilo, -O-C₃₋₆ cicloalquilo, -Ar₅ y -Het₅; en donde cada uno de dichos -C₁₋₆ alquilos se sustituye opcionalmente e independientemente con de 1 a 3 sustituyentes que se seleccionan de -halo, -OR₃₆, -NR₂₃R₂₄, -O-C₁₋₆ alquilo y -S-C₁₋₆ alquilo.
- 5 Más preferentemente, se selecciona R₅ de -F, -Cl, -CN, -C₁₋₃ alquilo, -C₃₋₄ cicloalquilo; en donde cada uno de dichos -C₁₋₃ alquilos se sustituye opcionalmente e independientemente con de 1 a 3 -Me, -halo, -OH, -H; en donde cada uno de dichos C₃₋₄ cicloalquilos se sustituye opcionalmente e independientemente con de 1 a 3 -Me, -halo, -OH, -H.
- 10 Preferentemente, R₂ se selecciona de -H, -halo, -OH, -C₁₋₆ alquilo, -C₃₋₆ cicloalquilo; en donde cada uno de dichos -C₁₋₆ alquilos se sustituye opcionalmente e independientemente con de 1 a 3 sustituyentes que se seleccionan de -halo, -OR₂₇ y -NR₁₃R₁₄.
- 15 Más preferentemente, se selecciona R₂ de -H, -C₁₋₃ alquilo, -C₃₋₄ cicloalquilo; en donde cada uno de dichos -C₁₋₃ alquilos se sustituye opcionalmente e independientemente con de 1 a 3 -H, -Me, -halo, -OH, -NR₁₃R₁₄, en donde cada uno de dichos C₃₋₄ cicloalquilos se sustituye opcionalmente e independientemente con de 1 a 3 -H, -Me, -halo, -OH, -NR₁₃R₁₄.
- 20 Preferentemente, se selecciona R₃ de -H, -halo, -OH, -C₁₋₆ alquilo, -C₃₋₆ cicloalquilo; en donde cada uno de dichos -C₁₋₆ alquilos se sustituye opcionalmente e independientemente con de 1 a 3 sustituyentes que se seleccionan de -halo, -OR₂₈ y -NR₁₅R₁₆.
- 25 Más preferentemente, se selecciona R₃ de C₁₋₃ alquilo, C₃₋₄ cicloalquilo; en donde cada uno de dichos -C₁₋₃ alquilos se sustituye opcionalmente e independientemente con de 1 a 3 -H, -Me, -halo, -OH, -NR₁₅R₁₆, en donde cada uno de dichos -C₃₋₄ cicloalquilos se sustituye opcionalmente e independientemente con de 1 a 3 -H, -Me, -halo, -OH, -NR₁₅R₁₆.
- 30 Preferentemente, se seleccionan R₄ y R₈ cada uno independientemente de -halo, -OH, -C₁₋₆ alquilo, -O-C₁₋₆ alquilo, -S-C₁₋₆ alquilo, -NR₁₇R₁₈, -C₃₋₆ cicloalquilo, -O-C₃₋₆ cicloalquilo, -Ar₄ y -Het₄.
- 35 Más preferentemente, se selecciona R₄ de -C₁₋₃ alquilo, -O-C₁₋₃ alquilo, -NR₁₇R₁₈, -C₃₋₄ cicloalquilo, -O-C₃₋₄ cicloalquilo; en donde cada uno de dichos -C₁₋₃ alquilos se sustituye opcionalmente e independientemente con de 1 a 3 -H, -Me, -halo, -OH, -NR₁₇R₁₈ en donde cada uno de dichos -C₃₋₄ cicloalquilos se sustituye opcionalmente e independientemente con de 1 a 3 -H, -Me, -halo, -OH, -NR₁₇R₁₈;
- 40 Más preferentemente, se selecciona R₈ de -C₁₋₃ alquilo, -O-C₁₋₃ alquilo, -NR₁₇R₁₈, -C₃₋₄ cicloalquilo, -O-C₃₋₄ cicloalquilo; en donde cada uno de dichos -C₁₋₃ alquilos se sustituye opcionalmente e independientemente con de 1 a 3 -H, -Me, -halo, -OH, -NR₁₇R₁₈ en donde cada uno de dichos -C₃₋₄ cicloalquilos se sustituye opcionalmente e independientemente con de 1 a 3 -H, -Me, -halo, -OH, -NR₁₇R₁₈.
- 45 Preferentemente, se seleccionan 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 cada uno independientemente de -H, -halo, =O, -OH, -C₁₋₆ alquilo, -O-C₁₋₆ alquilo, -S-C₁₋₆ alquilo, -C₃₋₆ cicloalquilo, -Ar₆ y -Het₆; en donde cada uno de dichos -C₁₋₆ alquilos se sustituye opcionalmente e independientemente con de 1 a 3 sustituyentes que se seleccionan de -halo, -OH, -O-C₁₋₆ alquilo, -S-C₁₋₆ alquilo, -C₃₋₆ cicloalquilo, -Het₆, -Ar₆ y -NR₃₅R₃₆.
- Preferentemente, se seleccionan R₂₇ y R₂₈, cada uno independientemente de -H, -C₁₋₆ alquilo, -C₃₋₆ cicloalquilo y -Het₂.
- 50 Más preferentemente, se seleccionan R₂₇ y R₂₈, cada uno independientemente de -H, -C₁₋₃ alquilo, o -C₃₋₄ cicloalquilo; en donde cada uno de dichos -C₁₋₃ alquilos se sustituye opcionalmente e independientemente con de 1 a 3 -H, -Me, -halo; y en donde cada uno de dichos -C₃₋₄ cicloalquilos se sustituye opcionalmente e independientemente con de 1 a 3 -H, -Me, -halo.
- 55 Preferentemente, se seleccionan R₃₇ y R₃₈, cada uno independientemente de -H, -halo, -OH, -C₁₋₆ alquilo, -O-C₁₋₆ alquilo, -S-C₁₋₆ alquilo, -C₃₋₆ cicloalquilo, -Ar₇ y -Het₇.
- 60 Más preferentemente se seleccionan R₃₇ y R₃₈, cada uno independientemente de -H, -C₁₋₃ alquilo, o -C₃₋₄ cicloalquilo; en donde cada uno de dichos -C₁₋₃ alquilos se sustituye opcionalmente e independientemente con de 1 a 3 -H, -Me, -halo; y en donde cada uno de dichos -C₃₋₄ cicloalquilos se sustituye opcionalmente e independientemente con de 1 a 3 -H, -Me, -halo, -OH.
- 65 Preferentemente, se selecciona X₁ de -C₁₋₆ alquilo, -O-C₁₋₆ alquilo, -S-C₁₋₆ alquilo, -C₁₋₆ alquil-NR₃-C₁₋₆ alquilo, -NR₃-C₁₋₆ alquilo, -NR₃, -O-; en donde cada uno de dichos -C₁₋₆ alquilos se sustituye opcionalmente e independientemente con de 1 a 3 sustituyentes que se seleccionan de -halo, -OH, -C₁₋₆ alquilo, -O-C₁₋₆ alquilo, -S-C₁₋₆ alquilo, -fenilo y -NR₃₃R₃₄.

Más preferentemente, se selecciona X_1 de $-O-C_{1-3}$ alquilo, $-NR_3-C_{1-3}$ alquilo-; en donde cada uno de dichos $-C_{1-3}$ alquilos se sustituye opcionalmente e independientemente con de 1 a 3 -H, -halo, $-CF_3$, CHF_2 , $-C_{1-3}$ alquilo, -C o se sustituye para formar un ciclopropilo, ciclobutilo u oxetano; en donde cada uno de dichos ciclopropilo, ciclobutilo u oxetano se sustituye opcionalmente e independientemente con de 1 a 3 -H, -Me, -halo, -OH

Preferentemente, se selecciona X_2 de $-C_{1-6}$ alquilo-, $-O-C_{1-6}$ alquilo-, $-S-C_{1-6}$ alquilo-, $-C_{1-6}$ alquil- NR_2-C_{1-6} alquilo-, $-NR_2-C_{1-6}$ alquilo-, $-NR_2$ -, -O-; en donde cada uno de dichos $-C_{1-6}$ alquilos- se sustituye opcionalmente e independientemente con de 1 a 3 sustituyentes que se seleccionan de -halo, -OH, $-C_{1-6}$ alquilo, $-O-C_{1-6}$ alquilo, $-S-C_{1-6}$ alquilo, -fenilo y $-NR_{31}R_{32}$.

Más preferentemente, se selecciona X_2 de $-O-C_1$ alquilo-, $-NR_2-C_1$ alquilo; en donde cada uno de dichos $-C_1$ alquilos se sustituye opcionalmente e independientemente con de 1 a 2 -H, -halo, -Me o se bisustituye para formar un ciclopropilo, ciclobutilo u oxetano; en donde cada uno de dichos ciclopropilo, ciclobutilo u oxetano se sustituye opcionalmente e independientemente con de 1 a 3 -H, -Me, -halo, -OH

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 1 a 3 heteroátomos que se seleccionan de O, N y S; cada uno de dichos Ar_1 , Ar_4 , Ar_5 , Ar_6 , y Ar_7 se sustituye opcionalmente e independientemente con de 1 a 3 sustituyentes de -halo, -OH, $-C_{1-6}$ alquilo, $-O-C_{1-6}$ alquilo, $-S-C_{1-6}$ alquilo, $-NR_{19}R_{20}$; en donde cada uno de dichos $-C_{1-6}$ alquilos se sustituye opcionalmente e independientemente con de 1 a 3 -halo.

Más preferentemente, se seleccionan Ar_1 , Ar_4 , Ar_5 , Ar_6 , y Ar_7 cada uno independientemente de cualquier anillo aromático de 5 o 6 miembros.

Preferentemente, 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 que se seleccionan 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 opcionalmente e independientemente con de 1 a 3 sustituyentes que se seleccionan de -halo, -OH, $-C_{1-6}$ alquilo, $-O-C_{1-6}$ alquilo, $-S-C_{1-6}$ alquilo, =O, -C(=O)- C_{1-6} alquilo y $-NR_{21}R_{22}$; en donde cada uno de dichos $-C_{1-6}$ alquilos se sustituye opcionalmente e independientemente con de 1 a 3 -halo.

Más preferentemente, se seleccionan Het_1 , Het_2 , Het_4 , Het_5 , Het_6 , y Het_7 cada uno independientemente de cualquier heterociclo saturado o insaturado de 5 o 6 miembros.

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

en donde dicho Het_8 se sustituye opcionalmente e independientemente con de 1 a 6 sustituyentes que se seleccionan de -halo, -OH, $-C_{1-6}$ alquilo, $-O-C_{1-6}$ alquilo, $-S-C_{1-6}$ alquilo, =O, -C(=O)- C_{1-6} alquilo y $-NR_{21}R_{22}$; en donde cada uno de dichos $-C_{1-6}$ alquilos se sustituye opcionalmente e independientemente con de 1 a 3 -halo;

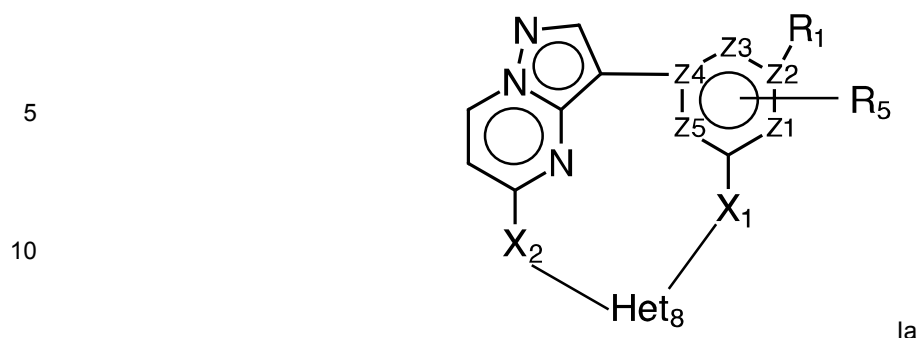
en donde cuando R_1 es -H, entonces al menos un heteroátomo de Het_8 se une a X_1

Más preferentemente, se selecciona Het_8 de piperidina o pirrolidina, y se sustituye opcionalmente e independientemente con de 1 a 6 sustituyentes que se seleccionan de -H, -halo, -OH, $-C_{1-6}$ alquilo, $-O-C_{1-6}$ alquilo, $-S-C_{1-6}$ alquilo, =O, -C(=O)- C_{1-6} alquilo y $-NR_{21}R_{22}$; en donde cada uno de dichos $-C_{1-6}$ alquilos se sustituye opcionalmente e independientemente con de 1 a 3 -halo.

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

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

En una modalidad adicional particular, la presente invención proporciona un compuesto de Fórmula Ia o un estereoisómero, tautómero, racémico, sal, hidrato, forma de N-óxido o solvato de este; en donde se aplica uno o más de los siguientes:



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

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

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

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

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

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_{29} , R_{30} , R_{31} , R_{32} , R_{33} , R_{34} , R_{37} y R_{38} se seleccionan independientemente de $-H$, $-halo$, $=O$, $-OH$, $-C_{1-6}$ alquilo, $-O-C_{1-6}$ alquilo, $-S-C_{1-6}$ alquilo, $-C_{3-6}$ cicloalquilo, $-Ar_6$ y $-Het_6$; en donde cada uno de dichos $-C_{1-6}$ alquilos se sustituye opcionalmente e independientemente con de 1 a 3 sustituyentes que se seleccionan de $-halo$, $-OH$, $-O-C_{1-6}$ alquilo, $-S-C_{1-6}$ alquilo, $-C_{3-6}$ cicloalquilo, $-Het_6$, $-Ar_6$ y $-NR_{35}R_{36}$;

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

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

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

X_2 se selecciona de $-C_{1-6}$ alquilo-, $-O-C_{1-6}$ alquilo-, $-S-C_{1-6}$ alquilo-, $-C_{1-6}$ alquil- NR_3-C_{1-6} alquilo-, $-NR_2-C_{1-6}$ alquilo-, $-NR_2-$ y $-O-$; en donde cada uno de dichos $-C_{1-6}$ alquilos- se sustituye opcionalmente e independientemente con de 1 a 3 sustituyentes que se seleccionan de $-halo$, $-OH$, $-C_{1-6}$ alquilo, $-O-C_{1-6}$ alquilo, $-S-C_{1-6}$ alquilo, $-fenilo$ y $-NR_{31}R_{32}$;

Ar_1 , Ar_4 , Ar_5 , Ar_6 y Ar_7 son independientemente ciclos aromáticos de 5 a 10 miembros que comprenden opcionalmente de 1 a 3 heteroátomos que se seleccionan de O, N y S; cada uno de dichos Ar_1 , Ar_4 , Ar_5 , Ar_6 y Ar_7 se sustituye opcionalmente e independientemente con 1 a 3 sustituyentes que se seleccionan de $-halo$, $-OH$, $-C_{1-6}$ alquilo, $-O-C_{1-6}$ alquilo, $-S-C_{1-6}$ alquilo y $-NR_{19}R_{20}$; en donde cada uno de dichos $-C_{1-6}$ alquilos se sustituye opcionalmente e independientemente con de 1 a 3 $-halo$;

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

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

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

en donde cuando R₁ es -H, entonces al menos un heteroátomo de Het₈ se une a X₁

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

En particular, X₁ y X₂ tal como se usan en la presente descripción, representan birradicales, que tomados junto con los radicales a los que están unidos forman un compuesto de pirazolopirimidina macrocíclica. Dichos birradicales pueden estar presentes en cualquiera de las dos direcciones en la pirazolopirimidina macrocíclica, pero preferentemente están presentes en la dirección que se describe a continuación:

En referencia a la fórmula la:

X₁ se selecciona de la lista que comprende *-C₁₋₆ alquilo-, *-O-C₁₋₆ alquilo-, *-S-C₁₋₆ alquilo-, *-C₁₋₆ alquil-NR₃-C₁₋₆ alquilo-, *-NR₃-C₁₋₆ alquilo-, *-NR₃-, *-O-; * en donde dicho birradical se une preferentemente a la porción arilo o heteroarilo a través de *;

X₂ se selecciona de la lista que comprende *-C₁₋₆ alquilo-, *-O-C₁₋₆ alquilo-, *-S-C₁₋₆ alquilo-, *-C₁₋₆ alquil-NR₂-C₁₋₆ alquilo-, *-NR₂-C₁₋₆ alquilo-, *-NR₂-, *-O-; * en donde dicho birradical se une preferentemente a la porción pirazolopirimidina a través de *;

Aún en otra modalidad, la presente invención proporciona un compuesto de Fórmula la o un estereoisómero, tautómero, racémico, sal, hidrato, forma de N-óxido o solvato de este; en donde

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

R₅ se une a Z₁ o Z₅ y se selecciona de -H, -halo, -OH, -C₁₋₆ alquilo, -O-C₁₋₆ alquilo, -S-C₁₋₆ alquilo, -NR₆R₇, -(C=O)-R₈, -(C=S)-R₈, -SO₂-R₈, -CN, -NR₆-SO₂-R₈, -C₃₋₆ cicloalquilo, -OC₃₋₆ cicloalquilo, -Ar₅ y -Het₅; en donde cada uno de dichos -C₁₋₆ alquilos se sustituye opcionalmente e independientemente con 1 a 3 sustituyentes que se seleccionan de -halo, -OR₃₆, -NR₂₃R₂₄, -O-C₁₋₆ alquilo y -S-C₁₋₆ alquilo;

R₂ se selecciona de -H, -halo, -OH, -C₁₋₆ alquilo, -C₃₋₆ cicloalquilo; en donde cada uno de dichos -C₁₋₆ alquilos se sustituye opcionalmente e independientemente con de 1 a 3 sustituyentes que se seleccionan de -halo, -OR₂₇ y -NR₁₃R₁₄;

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

R₄ y R₈ se seleccionan independientemente de -halo, -OH, -C₁₋₆ alquilo, -O-C₁₋₆ alquilo, -S-C₁₋₆ alquilo, -NR₁₇R₁₈, -C₃₋₆ cicloalquilo, -O-C₃₋₆ cicloalquilo, -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 independientemente de -H, -halo, =O, -OH, -C₁₋₆ alquilo, -O-C₁₋₆ alquilo, -S-C₁₋₆ alquilo, -C₃₋₆ cicloalquilo, -Ar₆ y -Het₆; en donde cada uno de dichos -C₁₋₆ alquilos se sustituye opcionalmente e independientemente con 1 a 3 sustituyentes que se seleccionan de -halo, -OH, -O-C₁₋₆ alquilo, -S-C₁₋₆ alquilo, -C₃₋₆ cicloalquilo, -Het₆, -Ar₆ y -NR₃₇R₃₈;

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

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

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

X₂ se selecciona de -O-CH₂-, -S-CH₂- y -NR₂-CH₂-;

Ar₁, Ar₄, Ar₅, Ar₆ y Ar₇ son independientemente ciclos aromáticos de 5 a 10 miembros que comprenden opcionalmente de 1 a 3 heteroátomos que se seleccionan de O, N y S; cada uno de dichos Ar₁, Ar₄, Ar₅, Ar₆ y Ar₇ se

sustituye opcionalmente e independientemente con 1 a 3 sustituyentes que se seleccionan de -halo, -OH, -C₁₋₆ alquilo, -O-C₁₋₆ alquilo, -S-C₁₋₆ alquilo y -NR₁₉R₂₀; en donde cada uno de dichos -C₁₋₆ alquilos se sustituye opcionalmente e independientemente con de 1 a 3 -halo;

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

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

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

15 en donde cuando R₁ es -H, entonces al menos un heteroátomo de Het₈ se une a X₁

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

Aún en una modalidad adicional, la presente invención proporciona un compuesto de Fórmula Ia o un estereoisómero, tautómero, racémico, sal, hidrato, forma de N-óxido o solvato de este; en donde

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

30 R₅ se une a Z₁ o Z₅ y se selecciona de -H, -halo, -OH, -C₁₋₆ alquilo, -O-C₁₋₆ alquilo, -S-C₁₋₆ alquilo, -NR₆R₇, -(C=O)-R₈, -(C=S)-R₈, -SO₂-R₈, -CN, -NR₆-SO₂-R₈, -C₃₋₆ cicloalquilo, -OC₃₋₆ cicloalquilo, -Ar₅ y -Het₅; en donde cada uno de dichos -C₁₋₆ alquilos se sustituye opcionalmente e independientemente con 1 a 3 sustituyentes que se seleccionan de -halo, -OR₃₆, -NR₂₃R₂₄, -O-C₁₋₆ alquilo y -S-C₁₋₆ alquilo;

35 R₂ se selecciona de -H, -halo, -OH, -C₁₋₆ alquilo y -C₃₋₆ cicloalquilo; en donde cada uno de dichos -C₁₋₆ alquilos se sustituye opcionalmente e independientemente con 1 a 3 sustituyentes que se seleccionan de -halo, -OR₂₇ y -NR₁₃R₁₄;

40 R₃ se selecciona de -H, -halo, -OH, -C₁₋₆ alquilo y -C₃₋₆ cicloalquilo; en donde cada uno de dichos -C₁₋₆ alquilos se sustituye opcionalmente e independientemente con de 1 a 3 sustituyentes que se seleccionan de -halo, -OR₂₈, y -NR₁₅R₁₆;

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

45 R₆, R₇, R₉, R₁₀, R₁₁, R₁₂, R₁₃, R₁₄, R₁₅, R₁₆, R₁₇, R₁₈, R₁₉, R₂₀, R₂₁, R₂₂, R₂₃, R₂₄, R₂₉, R₃₀, R₃₁, R₃₂, R₃₃, R₃₄, R₃₇ y R₃₈ se seleccionan independientemente de -H, -halo, =O, -OH, -C₁₋₆ alquilo, -O-C₁₋₆ alquilo, -S-C₁₋₆ alquilo, -C₃₋₆ cicloalquilo, -Ar₆ y -Het₆; en donde cada uno de dichos -C₁₋₆ alquilos se sustituye opcionalmente e independientemente con de 1 a 3 sustituyentes que se seleccionan de -halo, -OH, -O-C₁₋₆ alquilo, -S-C₁₋₆ alquilo, -C₃₋₆ cicloalquilo, -Het₆, -Ar₆ y -NR₃₅R₃₆;

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

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

55 X₁ se selecciona de -C₁₋₆ alquilo-, -O-C₁₋₆ alquilo-, -S-C₁₋₆ alquilo-, -C₁₋₆ alquilo-NR₃-C₁₋₆ alquilo-, -NR₃-C₁₋₆ alquilo-, -NR₃- y -O-; en donde cada uno de dichos -C₁₋₆ alquilos- se sustituye opcionalmente e independientemente con de 1 a 3 sustituyentes que se seleccionan de -halo, -OH, -C₁₋₆ alquilo, -O-C₁₋₆ alquilo, -S-C₁₋₆ alquilo, -fenilo y -NR₃₃R₃₄

60 X₂ se selecciona de -C₁₋₆ alquilo-, -O-C₁₋₆ alquilo-, -S-C₁₋₆ alquilo-, -C₁₋₆ alquil-NR₃-C₁₋₆ alquilo-, -NR₂-C₁₋₆ alquilo-, -NR₂- y -O-; en donde cada uno de dichos -C₁₋₆ alquilos- se sustituye opcionalmente e independientemente con de 1 a 3 sustituyentes que se seleccionan de -halo, -OH, -C₁₋₆ alquilo, -O-C₁₋₆ alquilo, -S-C₁₋₆ alquilo, -fenilo y -NR₃₃R₃₂;

65 Ar₁, Ar₄, Ar₅, Ar₆ y Ar₇ son independientemente ciclos aromáticos de 5 a 10 miembros que comprenden opcionalmente de 1 a 3 heteroátomos que se seleccionan de O, N y S; cada uno de dichos Ar₁, Ar₄, Ar₅, Ar₆ y Ar₇ se sustituye opcionalmente e independientemente con 1 a 3 sustituyentes que se seleccionan de -halo, -OH, -C₁₋₆

alquilo, $-O-C_{1-6}$ alquilo, $-S-C_{1-6}$ alquilo y $-NR_{19}R_{20}$; en donde cada uno de dichos $-C_{1-6}$ alquilos se sustituye opcionalmente e independientemente con de 1 a 3 -halo;

5 Het₁, Het₂, Het₄, Het₅, Het₆, y Het₇ son independientemente heterociclos de 3 a 10 miembros que tiene de 1 a 3 heteroátomos que se seleccionan de O, N y S; en donde cada uno de dichos Het₁, Het₂, Het₄, Het₅, Het₆, y Het₇ se sustituye opcionalmente e independientemente con de 1 a 3 sustituyentes que se seleccionan de -halo, -OH, $-C_{1-6}$ alquilo, $-O-C_{1-6}$ alquilo, $-S-C_{1-6}$ alquilo, =O, $-(C=O)-C_{1-6}$ alquilo y $-NR_{21}R_{22}$; en donde cada uno de dichos $-C_{1-6}$ alquilos se sustituye opcionalmente e independientemente con de 1 a 3 -halo;

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

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

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

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

Aún en una modalidad adicional, la presente invención proporciona un compuesto de Fórmula Ia o un estereoisómero, tautómero, racémico, sal, hidrato, forma de N-óxido o solvato de este; en donde

25 R₁ se selecciona de -halo, $-C_{1-6}$ alquilo y -CN;

R₅ se une a Z₁ y se selecciona de -H, -halo, $-C_{1-6}$ alquilo y $-C_{3-6}$ cicloalquilo;

R₂ se selecciona de -H, $-C_{1-6}$ alquilo y $-C_{3-6}$ cicloalquilo;

30 X₁ se selecciona de $-O-C_{1-6}$ alquilo y $-NR_3-C_{1-6}$ alquilo-;

X₂ es $-NR_2-C_{1-6}$ alquilo;

35 Het₈ es un heterociclo de 3 a 10 miembros que contiene N; y

Z₁, Z₂, Z₃, Z₄ y Z₅ son cada C.

Aún en una modalidad adicional, la presente invención proporciona un compuesto de Fórmula Ia o un estereoisómero, tautómero, racémico, sal, hidrato, forma de N-óxido o solvato de este; en donde

40 R₁ y R₅ son ambos -H;

R₂ se selecciona de -H, $-C_{1-6}$ alquilo y $-C_{3-6}$ cicloalquilo;

45 X₁ se selecciona de $-O-C_{1-6}$ alquilo y $-NR_3-C_{1-6}$ alquilo-;

X₂ es $-NR_2-C_{1-6}$ alquilo;

50 Het₈ es un heterociclo de 3 a 10 miembros que contiene N; en donde al menos uno de dichos heteroátomos se une a X₁; y

Z₁, Z₂, Z₃, Z₄ y Z₅ son cada C.

55 Aún en una modalidad adicional, la presente invención proporciona un compuesto de Fórmula Ia o un estereoisómero, tautómero, racémico, metabolito, profármaco o prefármaco, sal, hidrato, forma de N-óxido o solvato de este; en donde

Se selecciona R₁ de -H y -halo;

60 R₅ se une a Z₁ y se selecciona de -H y -halo;

Se selecciona R₂ de -H y $-C_{1-6}$ alquilo;

X₁ es $-O-C_{1-6}$ alquilo;

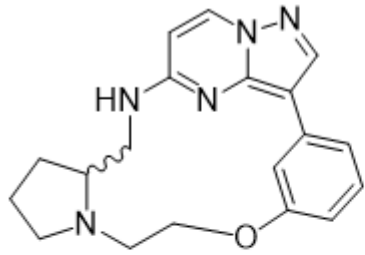
65 X₂ es $-NR_2-C_{1-6}$ alquilo;

Het₈ es un heterociclo de 5 a 6 miembros que contiene N; en donde cuando R₁ es -H, entonces al menos uno de dichos heteroátomos se une a X₁; y

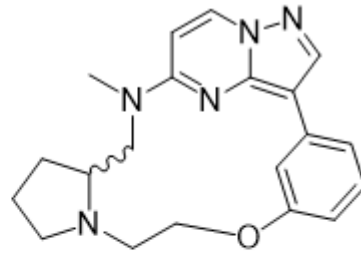
Z₁, Z₂, Z₃, Z₄ y Z₅ son cada C.

5 En una modalidad particular, la presente invención proporciona un compuesto que se selecciona de la lista que comprende:

10



Compuesto O1, Ejemplo O1



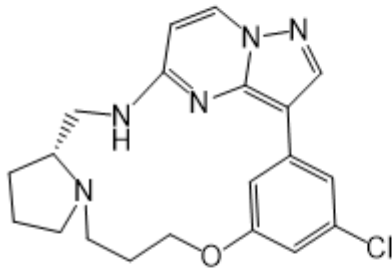
Compuesto O2, Ejemplo O2

15

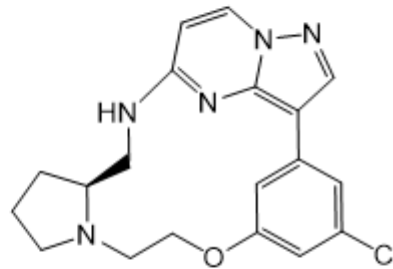
20

25

30



Compuesto O3, Ejemplo O3

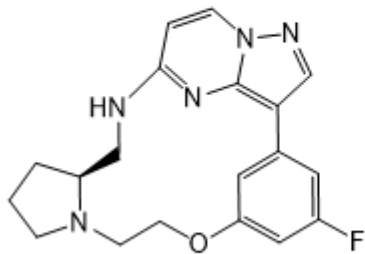


Compuesto O4, Ejemplo O4

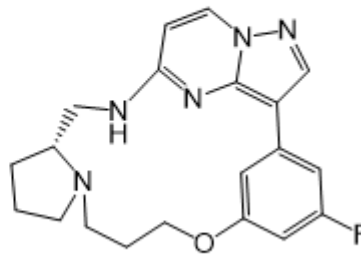
35

40

45



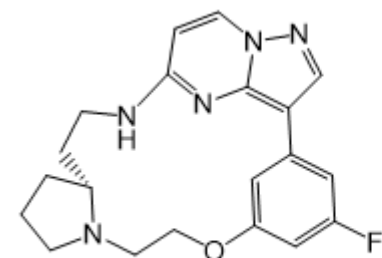
Compuesto O5, Ejemplo O5



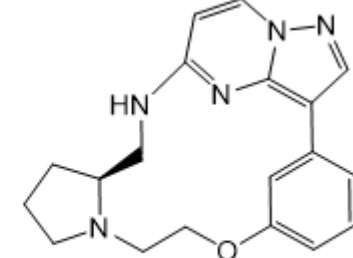
Compuesto O6, Ejemplo O6

50

55



Compuesto O7, Ejemplo O7

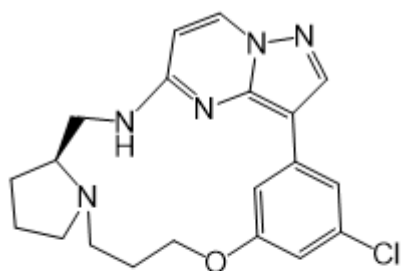


Compuesto O8, Ejemplo O8

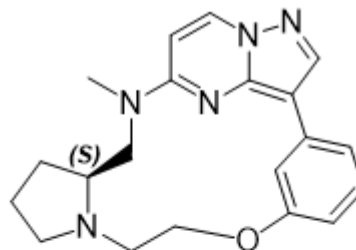
60

65

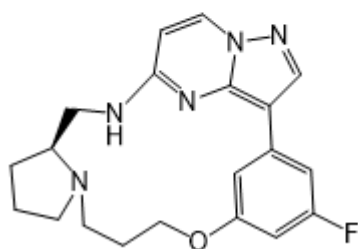
5
10
15
20
25
30
35
40
45
50
55
60
65



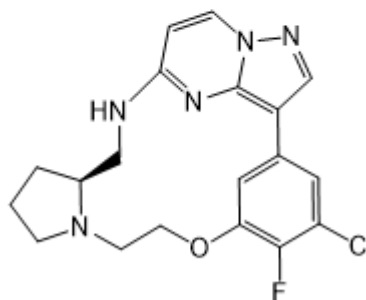
Compuesto O9, Ejemplo O9



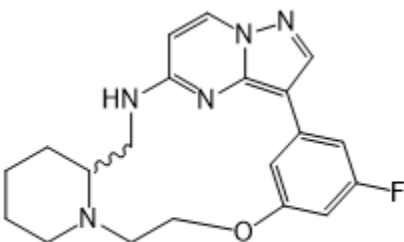
Compuesto O10, Ejemplo O10



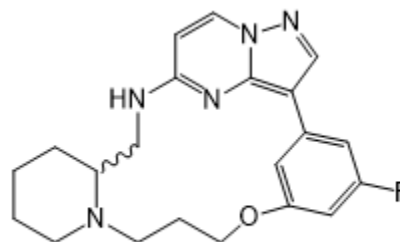
Compuesto O11, Ejemplo O11



Compuesto O12, Ejemplo O12



Compuesto O13, Ejemplo O13



Compuesto O14, Ejemplo O14

En particular en los compuestos de conformidad con esta invención, el R_5 se une a la porción arilo o heteroarilo en la posición Z_1 de acuerdo con la numeración que se proporciona en la Fórmula Ia.

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

Los compuestos de la presente invención pueden prepararse de acuerdo con los esquemas de reacción que se proporcionan en los ejemplos de aquí en lo adelante, pero los expertos en la técnica apreciarán que estos son solo ilustrativos para la invención y que los compuestos de esta invención pueden prepararse por cualesquiera de varios procesos sintéticos estándar que se usan comúnmente por los expertos en la técnica de la química orgánica.

La presente invención proporciona además una composición farmacéutica que comprende un compuesto de conformidad con esta invención.

En un aspecto adicional, la presente invención proporciona un compuesto o una composición de conformidad con esta invención, para su uso como medicamento.

En una modalidad particular, la presente invención proporciona un compuesto o composición de conformidad con esta invención para uso en el diagnóstico, prevención y/o tratamiento de una enfermedad que se asocia a la cinasa RIP2. Dicha enfermedad que se asocia a la cinasa RIP2 puede ser un trastorno inflamatorio en particular, que se selecciona más en particular de la lista que comprende: Enfermedad de Crohn, enfermedad intestinal, sarcoidosis, psoriasis, artritis reumatoide, asma, colitis ulcerativa, lupus, uveítis, síndrome de Blau, inflamación granulomatosa, enfermedad de Behçet en particular, esclerosis múltiple y diabetes tipo 2 resistente a la insulina.

Además, la presente descripción se refiere a el uso de un compuesto o composición de conformidad con esta invención, que es adecuado para inhibir la actividad de una cinasa; en particular una cinasa RIP2; o para el diagnóstico, prevención y/o tratamiento de una enfermedad asociada a la cinasa RIP2.

Finalmente, la presente descripción se refiere a un método para la prevención y/o tratamiento de una enfermedad asociada a la cinasa RIP2; dicho método comprende la administración a un sujeto que lo necesite de un compuesto o una composición de conformidad con la presente invención.

5 Método de tratamiento

Los compuestos de fórmula (I) o (Ia) un estereoisómero, tautómero, racémico, metabolito, profármaco o prefármaco, sal, hidrato, forma de N-óxido o solvato de este, son inhibidores de la actividad cinasa de RIP2 y por lo tanto se cree que son de uso potencial en el diagnóstico, prevención y/o tratamiento de trastornos inflamatorios, en particular enfermedad de Crohn, enfermedad intestinal, sarcoidosis, psoriasis, artritis reumatoide, asma, colitis ulcerativa, lupus, uveítis, síndrome de Blau, inflamación granulomatosa, en particular de la enfermedad de Behçet, esclerosis múltiple y diabetes tipo 2 resistente a la insulina.

Como se usa en la presente descripción, los términos "trastorno inflamatorio" o "enfermedad inflamatoria" pueden referirse a un trastorno o enfermedad que se caracteriza por la activación aberrante del sistema inmune que conduce o causa patogénesis de varias afecciones agudas y crónicas que incluyen, por ejemplo, sarcoidosis, artritis reumatoide, enfermedad intestinal inflamatoria, rechazo a trasplante, colitis, gastritis e ileítis. Una enfermedad inflamatoria puede incluir un estado en el que hay una respuesta al daño tisular, daño celular, un antígeno, una enfermedad infecciosa y/o alguna causa desconocida. Los síntomas de inflamación pueden incluir, pero no se limitan a, infiltración celular y dilatación tisular.

En la solicitud, se da preferencia particular a los compuestos de Fórmula I o cualquier subgrupo de estos que inhiban la actividad de la cinasa en el ensayo de inhibición para RIP2 que se describe a continuación con un valor IC₅₀ de menos de 10 µM, preferentemente menos de 1 µM, lo más preferentemente menos de 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 "afección mediada por cinasa RIP2" o "enfermedad", como se usa en la presente descripción, significa cualquier enfermedad u otra afección perjudicial en la que se sabe que desempeñan un papel la cinasa RIP2 y/o los mutantes de esta. El término "afección mediada por cinasa RIP2" o "enfermedad" también significa aquellas enfermedades o afecciones que se alivian mediante el tratamiento con un inhibidor de cinasa RIP2. Por consiguiente, otra modalidad de la presente invención se refiere al tratamiento o la disminución de la gravedad de una o más enfermedades en las que se sabe que la cinasa RIP2 desempeña un papel.

Para uso farmacéutico, los compuestos de la invención pueden usarse como un ácido o base libre, y/o en la forma de una sal de adición de base y/o de adición de ácido farmacéuticamente aceptable (por ejemplo, obtenida con ácido o base orgánico o inorgánico no tóxico), en forma de hidrato, solvato y/o complejo, y/o en forma de profármaco o prefármaco, tal como un éster. Como se usa en la presente descripción y a menos que se indique lo contrario, el término "solvato" incluye cualquier conjunto que pueda formarse por un compuesto de esta invención con un disolvente inorgánico adecuado (por ejemplo, hidratos) o un disolvente orgánico, tal como, pero no se limita a alcoholes, cetonas, ésteres y similares. Dichas sales, hidratos, solvatos, etc. y la preparación de estas será evidente para la persona experta; se hace referencia, por ejemplo a las sales, hidratos, solvatos, etc. que se describen en US-A-6,372,778, US-A-6,369,086, US-A-6,369,087 y US-A-6,372,733.

Las sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos de conformidad con la invención, es decir 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, por ejemplo, a partir de compuestos inorgánicos u orgánicos. ácidos o bases. Los ejemplos de tales sales de adición de ácido incluyen acetato, adipato, alginato, aspartato, benzoato, bencenosulfonato, bisulfato, butirato, citrato, alcanforato, alcanfosulfonato, ciclopentanopropionato, digluconato, dodecilsulfato, etanosulfonato, fumarato, glucoheptanoato, glicerofosfato, hemisulfato, heptanoato, hexanoato, hidrocloreto, hidrobromuro, hidroyoduro, 2-hidroxi-etanosulfonato, lactato, maleato, metanosulfonato, 2-naftalenosulfonato, nicotinato, oxalato, palmoato, pectinato, persulfato, 3-fenilpropionato, picrato, pivalato, propionato, succinato, tartrato, tiocianato, tosilato y undecanoato. Las sales básicas incluyen sales de amonio, sales de metales alcalinos tales como sales de sodio y potasio, sales de metales alcalinotérreos tales como sales de calcio y magnesio, sales con bases orgánicas tales como sales de dicitlohexilamina, N-metil-D-glucamina y sales con aminoácidos tales como arginina, lisina, etc. Además, los grupos básicos que contienen nitrógeno pueden cuaternizarse con agentes tales como haluros de alquilo bajos, tales como cloruros; bromuros y yoduros de metilo, etilo, propilo, y butilo, dialquilsulfatos como sulfatos de dimetilo, dietilo, dibutilo; y diamilo, haluros de cadena larga tales como cloruros de decilo, laurilo, miristilo y estearilo, bromuros y yoduros, haluros de aralquilo como bromuros de bencilo y fenetilo 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 composición farmacéutica que comprende al menos un compuesto de la invención y al menos un

vehículo, disolvente o excipiente y/o adyuvante farmacéuticamente aceptable, y opcionalmente uno o más compuestos farmacéuticamente activos adicionales.

5 Por medio de ejemplos no limitantes, dicha formulación puede estar en una forma adecuada para administración oral, para administración parenteral (tal como por inyección intravenosa, intramuscular o subcutánea o infusión intravenosa), para administración por inhalación, por un parche cutáneo, por un implante, por un supositorio, etc. Dichas formas de administración adecuadas, - que pueden ser sólidas, semisólidas o líquidas, en dependencia del modo de administración - así como los métodos y vehículos, disolventes y excipientes para su uso en la preparación de estos, serán evidentes para la persona experta; se hace referencia nuevamente a por ejemplo US-A-6,372,778, 10 US-A-6,369,086, US-A-6,369,087 y US-A-6,372,733, así como a los manuales estándar, como la última edición de Remington's Pharmaceutical Sciences.

15 Algunos ejemplos preferidos, pero no limitantes de tales preparaciones incluyen tabletas, píldoras, polvos, pastillas, sobres, sellos, elixires, suspensiones, emulsiones, soluciones, jarabes, aerosoles, pomadas, cremas, lociones, cápsulas de gelatina blandas y duras, supositorios, colirios, disoluciones inyectables estériles y polvos envasados estériles (que generalmente se reconstituyen antes del uso) para administración como un bolo y/o para administración continua, que pueden formularse con vehículos, excipientes y disolventes que son adecuados per se para tales formulaciones, tales como lactosa, dextrosa, sacarosa, sorbitol, manitol, almidones, goma de 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, 20 aceites comestibles, aceites vegetales y aceites minerales o mezclas adecuadas de estos. Las formulaciones pueden contener opcionalmente otras sustancias farmacéuticamente activas (que pueden conducir o no a un efecto sinérgico con los compuestos de la invención) y otras sustancias que se usan comúnmente en formulaciones farmacéuticas, tales como agentes lubricantes, agentes humectantes, agentes emulsionantes y de suspensión, 25 agentes dispersantes, desintegrantes, agentes de carga, rellenos, agentes conservantes, agentes edulcorantes, agentes aromatizantes, reguladores de flujo, agentes de liberación, etc. Las composiciones también pueden formularse para proporcionar una liberación rápida, sostenida o retardada del(de los) compuesto(s) activo(s) contenido(s) en ellas, por ejemplo mediante el uso de liposomas o matrices poliméricas hidrofílicas que se basan en geles naturales o polímeros sintéticos. Para mejorar la solubilidad y/o la estabilidad de los compuestos de una 30 composición farmacéutica de acuerdo con la invención, puede ser ventajoso emplear α -, β - o γ -ciclodextrinas o sus derivados. En el documento EP-A-721,331 se describe una forma interesante de formular los compuestos en conjunto con una ciclodextrina o un derivado de esta. En particular, la presente invención abarca una composición farmacéutica que comprende una cantidad eficaz de un compuesto de acuerdo con la invención con una ciclodextrina farmacéuticamente aceptable. 35

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

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

Más en particular, las composiciones pueden formularse en una formulación farmacéutica que comprende una cantidad de partículas con eficacia terapéutica que consiste en una dispersión sólida de los compuestos de la 45 invención y uno o más polímeros farmacéuticamente aceptables solubles en agua.

El término "una dispersión sólida" define un sistema en un estado sólido (en oposición a un estado líquido o gaseoso) que comprende al menos dos componentes, en donde un componente se dispersa más o menos 50 uniformemente a través del otro componente o componentes. Cuando dicha dispersión de los componentes es tal que el sistema es químicamente y físicamente uniforme u homogéneo en su totalidad o consiste en una fase como se define en la termodinámica, dicha dispersión sólida se denomina "una disolución sólida". Las disoluciones sólidas son sistemas físicos preferidos porque los componentes que contienen suelen ser fácilmente biodisponibles para los organismos a los que se administran.

Puede ser conveniente además que se formulen los compuestos en forma de nanopartículas que tienen un 55 modificador de superficie adsorbido en la superficie de estos en una cantidad suficiente para mantener un tamaño de partícula promedio efectivo de menos de 1,000 nm. Los modificadores de superficie adecuados pueden seleccionarse preferentemente de excipientes farmacéuticos orgánicos e inorgánicos conocidos. Dichos excipientes incluyen diversos polímeros, oligómeros de bajo peso molecular, productos naturales y tensoactivos. Los modificadores de superficie preferidos incluyen tensoactivos no iónicos y aniónicos. 60

Otra forma interesante de formular los compuestos de acuerdo con la invención implica una composición farmacéutica mediante la cual los compuestos se incorporan en polímeros hidrofílicos y se aplica esta mezcla como una película de recubrimiento sobre muchas perlas pequeñas, lo que produce una composición con buena biodisponibilidad que puede fabricarse convenientemente y que es adecuada para preparar formas de dosificación 65 farmacéutica para administración oral. Los materiales adecuados para su uso como núcleos en las perlas son diversos, siempre que dichos materiales sean farmacéuticamente aceptables y tengan dimensiones y firmeza

apropiadas. Ejemplos de tales materiales son polímeros, sustancias inorgánicas, sustancias orgánicas, y sacáridos y derivados de estos.

5 Las preparaciones pueden prepararse de una manera conocida per se, la cual generalmente implica que se mezcle al menos un compuesto de acuerdo con la invención con uno o más vehículos farmacéuticamente aceptables y, si se desea, en conjunto con otros compuestos farmacéuticamente activos, bajo condiciones asépticas si es necesario. Se hace referencia nuevamente a US-A-6,372,778, US-A-6,369,086, US-A-6,369,087 y US-A-6,372,733 y a la técnica que se mencionó anteriormente, así como a los manuales estándar, como la última edición de Remington's Pharmaceutical Sciences.

10 Las preparaciones farmacéuticas de la invención están preferentemente en una forma de dosificación unitaria, y se pueden empaquetar adecuadamente, por ejemplo en una caja, blister, vial, botella, bolsa, ampolla o en cualquier otro soporte o contenedor adecuado de dosis única o multidosis (que debe estar debidamente etiquetado); con uno o más folletos que contengan información del producto y/o instrucciones de uso opcionalmente. Generalmente, tales dosificaciones unitarias contendrán entre 1 y 1,000 mg, y generalmente entre 5 y 500 mg, de al menos un compuesto de la invención, por ejemplo alrededor de 10, 25, 50, 100, 200, 300 o 400 mg por dosificación unitaria .

15 Los compuestos pueden administrarse por una variedad de vías que incluyen las vías oral, rectal, ocular, transdérmica, subcutánea, intravenosa, intramuscular o intranasal, en dependencia principalmente de la preparación específica que se use y la afección a tratar o prevenir, y por lo general se prefiere la administración oral e intravenosa. Al menos un compuesto de la invención se administrará generalmente en una "cantidad eficaz", por lo que se entiende cualquier cantidad de un compuesto de Fórmula o cualquier subgrupo de esta que, tras una administración adecuada, sea suficiente para lograr el efecto terapéutico o profiláctico deseado en el individuo al que se administra. Por lo general, en dependencia de la afección a prevenir o tratar y la vía de administración, dicha cantidad efectiva estará generalmente entre 0,01 y 1,000 mg por kilogramo de peso corporal del paciente por día, más a menudo entre 0,1 y 500 mg, o entre 1 y 250 mg, por ejemplo alrededor de 5, 10, 20, 50, 100, 150, 200 o 250 mg, por kilogramo de peso corporal del paciente por día, que puede administrarse como una dosis diaria única, que se divide en una o más dosis diarias, o esencialmente de forma continua, por ejemplo mediante el uso de una infusión por goteo. El médico de asistencia puede determinar la(s) cantidad(es) a administrar, la vía de administración y el régimen de tratamiento adicional, en dependencia de factores como la edad, el sexo y el estado general del paciente y la naturaleza y gravedad de la enfermedad/síntomas a tratar. Se hace referencia nuevamente a US-A-6,372,778, US-A-6,369,086, US-A-6,369,087 y US-A-6,372,733 y a la técnica que se mencionó anteriormente, así como a los manuales estándar, como la última edición de Remington's Pharmaceutical Sciences.

20 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 simultáneamente en formas de conjuntos divididos o únicos. Por lo tanto, debe entenderse que la presente invención abarca todos dichos regímenes de tratamiento simultáneo o alternativo y el término "administrar" debe interpretarse en consecuencia.

25 Para una forma de administración oral, las composiciones de la presente invención pueden mezclarse con aditivos adecuados, tales como excipientes, estabilizadores o disolventes inertes, y por medio de los métodos habituales llevarse a las formas de administración adecuadas, tales como tabletas, tabletas recubiertas, cápsulas duras, disoluciones acuosas, alcohólicas u oleosas. Los ejemplos de vehículos inertes adecuados son goma arábiga, magnesia, carbonato de magnesio, fosfato de potasio, lactosa, glucosa, o almidón, en particular, almidón de maíz. En este caso, la preparación se puede llevar a cabo tanto en gránulos secos como húmedos. Los excipientes o disolventes oleosos adecuados son aceites vegetales o animales, tales como el aceite de girasol o el aceite de hígado de bacalao. Los disolventes adecuados para disoluciones acuosas o alcohólicas son agua, etanol, disoluciones de azúcar o mezclas de estos. Los polietilenglicoles y los polipropilenglicoles también son útiles 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, extendedores, desintegrantes, disolventes y lubricantes que se conocen en la técnica.

30 Cuando se administran por aerosol nasal o inhalación, estas composiciones pueden prepararse de acuerdo con técnicas bien conocidas en la técnica de formulación farmacéutica y pueden prepararse como disoluciones en disolución salina, mediante el empleo de alcohol bencílico u otros conservantes adecuados, promotores de absorción para mejorar la biodisponibilidad, fluorocarbonos, y/u otros agentes solubilizantes o dispersantes que se conocen en la técnica. Las formulaciones farmacéuticas adecuadas para la administración en forma de aerosoles o atomizadores son, por ejemplo, disoluciones, suspensiones o emulsiones de los compuestos de la invención o sus sales fisiológicamente tolerables en un disolvente farmacéuticamente aceptable, como etanol o agua, o una mezcla de dichos disolventes. Si es necesario, la formulación también puede contener adicionalmente otros auxiliares farmacéuticos tales como tensoactivos, emulsionantes y estabilizadores, así como un propelente.

35 Para la administración subcutánea, el compuesto de acuerdo con la invención, se preparan en disolución, suspensión o emulsión, si se desea con las sustancias habituales, tales como solubilizantes, emulsionantes o auxiliares adicionales. Los compuestos de la invención también pueden liofilizarse y los liofilizados que se obtienen

pueden usarse, por ejemplo, para la producción de preparaciones para inyección o infusión. Los disolventes adecuados son, por ejemplo, agua, disolución salina fisiológica o alcoholes, por ejemplo, etanol, propanol, glicerol, además también disoluciones de azúcar como disoluciones de glucosa o manitol, o alternativamente mezclas de los diversos disolventes mencionados. Las disoluciones o suspensiones inyectables pueden formularse de acuerdo con la técnica que se conoce, mediante el uso de disolventes o solventes adecuados no tóxicos, aceptables parenteralmente, tales como manitol, 1,3-butanodiol, agua, disolución de Ringer o disolución isotónica de cloruro de sodio, o dispersantes adecuados o agentes humectantes y de suspensión, tales como aceites estériles, suaves y fijos, que incluye mono o diglicéridos sintéticos y ácidos grasos, que incluye el ácido oleico.

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

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

La invención se ilustrará ahora mediante los siguientes ejemplos sintéticos y biológicos, que no limitan el alcance de la invención de ninguna manera.

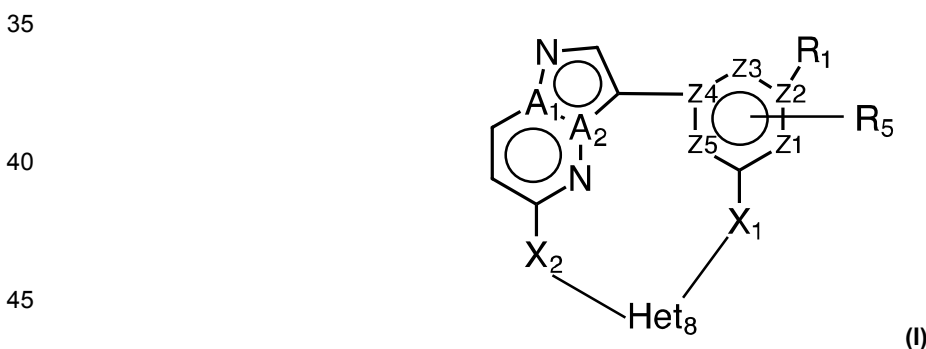
20 **EJEMPLOS**

A. Síntesis de compuestos y propiedades fisicoquímicas

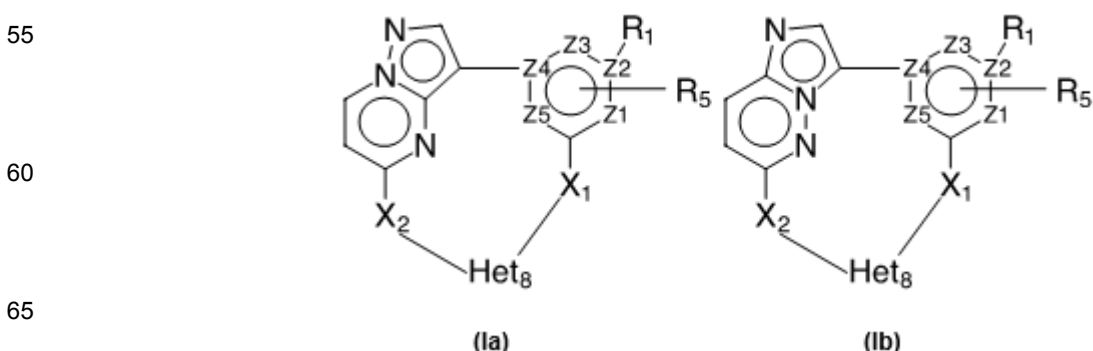
25 Los compuestos de esta invención pueden prepararse por cualquiera de diversos procesos sintéticos estándar que se usan comúnmente por los expertos en la técnica de la química orgánica. Los compuestos generalmente se preparan a partir de materiales de partida que están disponibles comercialmente o se preparan por medios estándar obvios para los expertos en la técnica.

Esquemas generales:

30 Como se indicó antes en la presente descripción, la solicitud actual en general proporciona compuestos de acuerdo con la fórmula I, para su uso en el diagnóstico, prevención y/o tratamiento de enfermedades asociadas a la cinasa RIP2:

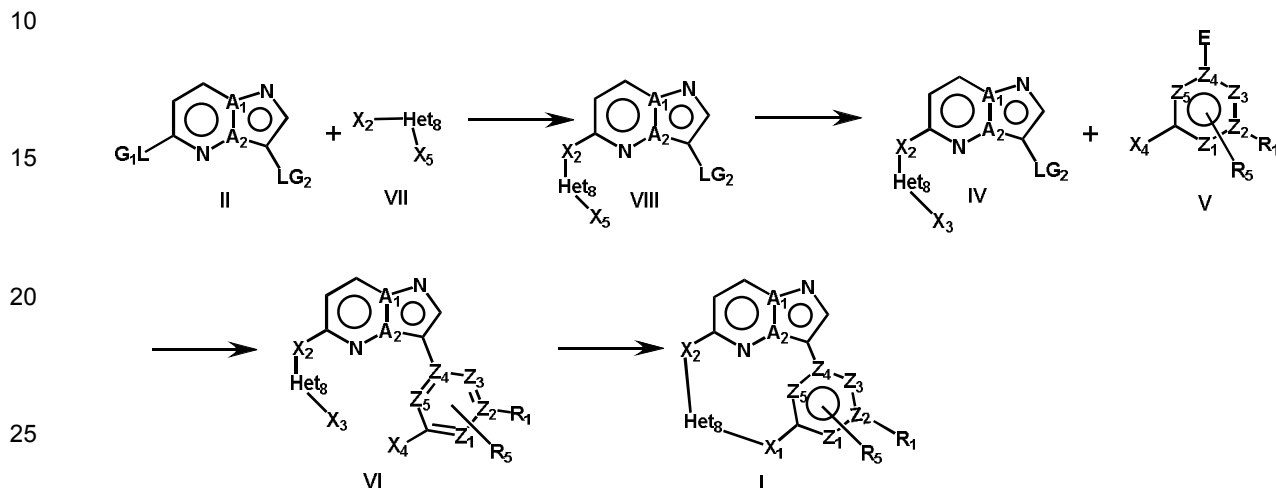


50 Con referencia a los esquemas de reacción generales adecuados para preparar dichos compuestos, estos compuestos pueden representarse mediante las fórmulas Ia o Ib respectivamente, para lo cual los esquemas de reacción generales pueden encontrarse más adelante en la presente descripción.



En general los compuestos de fórmula (I) pueden prepararse como se muestra en el esquema 1 más adelante en el que una pirazolo[1,5-a]pirimidina o una imidazo[2,1-f]piridazina de fórmula (II) se convierten por reacción con un compuesto de fórmula (VII) en un compuesto de fórmula (VIII). El compuesto de fórmula (VIII) puede convertirse opcionalmente en un compuesto de fórmula (IV) que después se hace reaccionar con un (hetero-)arilo de fórmula (V) para formar un compuesto de fórmula (VI). El compuesto de fórmula (VI) puede convertirse opcionalmente en un compuesto de fórmula general (I).

Esquema 1



En el esquema anterior:

LG_1 y LG_2 cada uno representa independientemente grupos salientes o funcionales adecuados;

X_5 se convierte en un grupo funcional X_3 ;

X_3 y X_4 junto con la porción funcional a la que están unidos representan un grupo funcional desprotegido o un grupo funcional protegido que tras la reacción (después de la desprotección) producen juntos X_1 como se define en la fórmula I;

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

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

Los compuestos de fórmula (VII) pueden obtenerse a través de varias etapas de reacción selectivos por medios estándar obvios para los expertos en la técnica.

Los compuestos de fórmula (VIII) pueden convertirse en compuestos de fórmula (IV) por reacción con un grupo enlazador protegido o desprotegido adecuado.

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

La ciclización del compuesto de fórmula (VI) puede efectuarse por ejemplo en condiciones de Mitsunobu mediante el uso de por ejemplo azodicarboxilato de diisopropilo y trifenilfosfina en una mezcla de disolvente tal como 2-metil-1,4-dioxano y tolueno a una temperatura elevada tal como 90 °C.

El grupo hidroxilo libre también podría convertirse en un grupo saliente, tal como un cloruro, tras reaccionar el grupo hidroxilo por ejemplo con cloruro de tionilo en presencia de una base tal como piridina en un disolvente tal como diclorometano a una temperatura elevada por ejemplo bajo reflujo.

La ciclización del compuesto de fórmula (VI) puede efectuarse ventajosamente en condiciones de Williamson por ejemplo mediante el uso de una base tal como carbonato de cesio en un disolvente tal como N,N-dimetilformamida a una temperatura elevada tal como 90 °C que resulta en la formación de compuesto de fórmula (I).

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

Los compuestos O1, O2, O3, O4, O5, O6, O7, O8, O9, O10, O11, O12, O13 y O14 pueden prepararse de acuerdo con la síntesis descrita en el Esquema 1.

10

Parte experimental

Para obtener los compuestos que se describen en los ejemplos, se siguieron los siguientes protocolos experimentales a menos que se indique lo contrario.

15

A menos que se indique lo contrario, las mezclas de reacción se agitaron magnéticamente a temperatura ambiente. Donde las disoluciones se "secaron", generalmente se secaron sobre un agente desecante tal como sulfato de sodio o sulfato de magnesio. Donde las mezclas, disoluciones y extractos se "concentraron", típicamente se concentraron en un evaporador rotativo a presión reducida.

20

Para algunos compuestos que se purificaron por cromatografía líquida de alta resolución (HPLC) de fase inversa más adelante se describe el método que se usa (se indica en el procedimiento del compuesto con método A de HPLC). Cuando sea necesario, una persona experta en la técnica puede ajustar ligeramente estos métodos para obtener un resultado más óptimo para la separación.

25

Método A de HPLC

El producto crudo se purificó por HPLC de fase inversa, mediante el uso de un sistema de HPLC semi-preparativo Gilson que se opera mediante el software Gilson UNIPOINT.

30

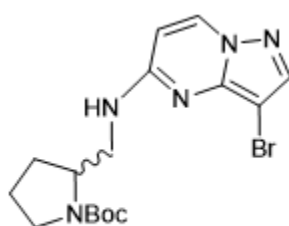
La purificación se realizó en una columna Phenomenex Luna (100 mm de largo x 21,2 mm de diámetro interno; partículas de 5 µm) a temperatura ambiente, con una tasa de flujo constante de 20,0 ml/min. Se realizó una elución de gradiente de 32 % (disolución acuosa de NH₄HCO₃ 25 mM)/68 % (acetonitrilo-metanol 1:1) a 4 % (disolución acuosa de NH₄HCO₃ 25 mM)/96 % (acetonitrilo-metanol 1:1) en 20 minutos. El detector UV se ajustó a 226 nm, que corresponde a la longitud de onda de máxima absorbancia que se observó para el compuesto.

35

Ejemplo O1

El ejemplo O1 se preparó siguiendo el esquema general 1

40



45

Paso A

50

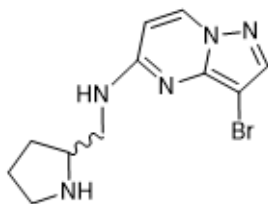
Se resuspendieron 3-bromo-5-cloropirazolo[1,5-a]pirimidina (2,32 g, 9,998 mmol, 1,0 eq), tert-butil 2-(aminometil)pirrolidina-1-carboxilato de (2,0 g, 9,98 mmol, 1,0 eq) y trietilamina (2,26 ml, 12,97 mmol, 1,3 eq) en MeCN (30 ml). La mezcla de reacción se calentó a 80 °C durante 5 h. Tras finalizar, con el control mediante placa de TLC, se evaporó el disolvente. El residuo se disolvió en EtOAc y se lavó con HCl acuoso 1 N, NaHCO₃ acuoso 1N. La capa orgánica se secó (MgSO₄), se filtró y se concentró hasta la desecación. El crudo se purificó por cromatografía instantánea mediante el uso del eluyente siguiente: Heptano:EtOAc 100:0 a 75:25 rápido hasta 50:50 lento. El compuesto del título se obtuvo como un sólido en 3,32 g (84 % de rendimiento).

60

MH+: 396,1/398,1

65

5



10

Etapa B

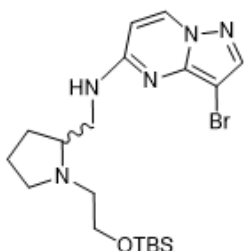
15

El compuesto del título de la etapa A se agitó en 25 ml de HCl 4 M en MeOH durante 18 h a temperatura ambiente. Tras finalizar, con el control mediante LCMS, los sólidos se separaron por filtración y se lavaron con una pequeña cantidad de MeOH, lo que produjo una primera fracción de sólido amarillento (1,6 g). Las aguas madre se concentraron lo que produjo una segunda fracción de un sólido parduzco (1,5 g). El compuesto del título se obtuvo en 3,1 g (110 %).

20

MH+: 296,1/298,1

25



30

Etapa C

35

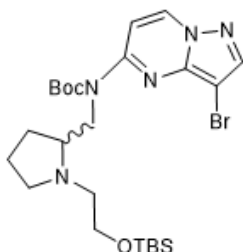
El compuesto del título de la etapa B (2,6 g, 7,82 mmol, 1,0 eq), (2-bromoetoxi)(terc-butil)dimetilsilano (2,02 ml, 9,38 mmol, 1,2 eq) y carbonato de potasio (3,24 g, 23,46 mmol, 3,0 eq) se resuspendieron en CH₃CN y se calentaron a 90 °C durante 1 h. Después se añadió un 1,2 eq de (2-bromoetoxi)(terc-butil)dimetilsilano adicional y la mezcla de reacción se agitó durante 1 h a 90 °C. Tras finalizar, se concentró la mezcla de reacción con el control mediante placa TLC. El residuo se disolvió en EtOAc y se lavó con agua 2 x y salmuera. La capa orgánica se secó (MgSO₄), se filtró, se concentró. El crudo se purificó por cromatografía instantánea mediante el uso del eluyente siguiente: DCM: MeOH 99:1 a 90:1. Las fracciones del producto se recogieron y se concentraron para producir 2,2 g de un sólido (62 %).

40

MH+: 454,3/456,3

45

50



55

Etapa D

60

El compuesto del título de la etapa C (2,2 g, 4,84 mmol, 1,0 eq), el anhídrido de Boc (1,16 g, 5,32 mmol, 1,1 eq) y DMAP (0,029 g, 0,24 mmol, 0,05 eq) se disolvieron en THF (14 ml) y se agitaron durante 1 h a temperatura ambiente y luego a 65 °C durante 1 h. Se añadió anhídrido de Boc adicional y la reacción se agitó durante 1 h adicional a 65 °C. Tras finalizar, controlado por placa TLC, se concentró la mezcla de reacción.

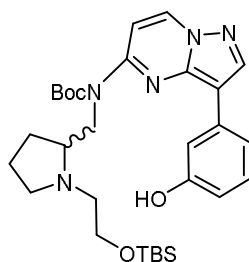
65

El crudo se purificó por cromatografía instantánea mediante el uso del eluyente siguiente: Heptano:EtOAc 100:0 a 50:50 rápido para producir el compuesto del título en 2,1 g (78 % de rendimiento).

MH+: 606,2/608,3

5

10



Etapa E

15

20

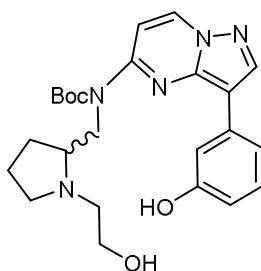
Una mezcla del compuesto del título de la etapa D (2,1 g, 3,79 mmol, 1,0 eq.), ácido(3-hidroxifenil)borónico (0,68 g, 4,93 mmol, 1,3 eq), XPhos (0,072 g, 0,15 mmol, 0,04 equiv.) y fosfato de potasio (2,41 g, 11,35 mmol, 3,0 eq) se disolvieron en dioxano/agua 3:1 (12 ml) y se desgasificó con N₂. Se añadió tetrakis de paladio (0,093 g, 0,08 mmol, 0,02 eq) a la mezcla de agitación, que se calentó a 85 °C durante 3 h en atmósfera de N₂. Tras finalizar, con el control por placa TLC, la mezcla de reacción se diluyó con EtOAc. Las capas se separaron, la capa orgánica se lavó con agua y salmuera, se secó (MgSO₄), se filtró, se concentró hasta la desecación. El crudo se purificó por cromatografía instantánea mediante el uso del eluyente siguiente: DCM:MeOH 100:0 a 97,5: 2,5. Las fracciones del producto se recogieron y se concentraron hasta la desecación para producir el compuesto del título en 1,98 g (rendimiento del 92 %).

25

MH+: 568,4

30

35



Etapa F

40

El compuesto del título de la etapa E (1,98 g, 3,49 mmol, 1,0 eq) se disolvió en THF (10 ml), después se añadió TBAF 1 M en THF (3,84 ml, 1,1 eq). La mezcla de reacción se agitó durante 2 h a temperatura ambiente.

45

TLC: SM A. Se agitó 1 h adicional a temperatura ambiente. Tras finalizar, controlado por LCMS, el disolvente se evaporó y el residuo se disolvió en EtOAc y se lavó con aq. sat. NaHCO₃ 3x. La capa orgánica se secó (MgSO₄), se filtró, se concentró hasta la desecación.

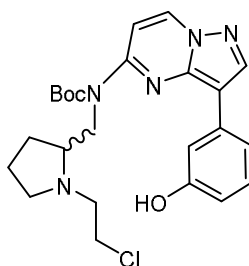
50

El crudo se purificó por cromatografía instantánea mediante el uso del eluyente siguiente: DCM: MeOH 100:0 a 97:3 a 93:7 para obtener el compuesto del título en 1,1 g (69 % de rendimiento).

MH+: 454,3

55

60



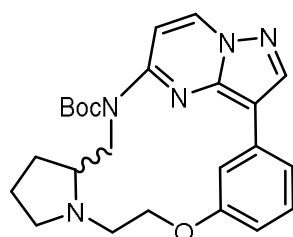
Etapa G

65

ES 2 763 344 T3

En un matraz que se secó previamente, se adicionó cloruro de tionilo (0,3 ml, 4,11 mmol, 3,0 eq) a una solución agitada del compuesto del título de la etapa F (0,62 g, 1,37 mmol, 1,0 eq) y piridina (0,335 ml, 4,11 mmol, 3,0 eq) en DCM anhidro (6 ml) a 0 °C bajo atmósfera de N₂. Después de la adición la reacción se agitó durante 30 minutos a 0 °C y después durante 2 h a temperatura ambiente bajo atmósfera de N₂. La mezcla de reacción se concentró y se evaporó conjuntamente con la mezcla de tolueno/DCM 2x y una vez con tolueno lo que produjo sólidos de color naranja/marrón. El crudo se usó como tal en la etapa siguiente.

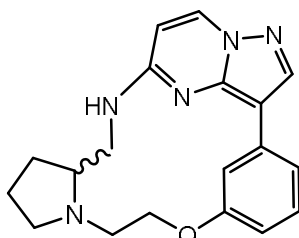
MH+: 436,2



Etapa H

A una suspensión agitada de carbonato de cesio (2,23 g, 6,85 mmol, 5,0 eq) en DMF (103 ml; 75 ml/mmol, que se calculó a partir del compuesto del título de la etapa G) a 90 °C, se adicionó una disolución del compuesto del título de la etapa G (1,37 mmol) en 34 ml de DMF (25 ml/mmol) gota a gota durante 2 h. Después la reacción se agitó a 90 °C durante 1 h. Tras finalizar, controlado por LCMS, DMF se redujo al vacío. El residuo se diluyó con DCM (emulsión) y se lavó con agua una vez. La capa orgánica se concentró hasta la desecación. El crudo se purificó por cromatografía instantánea mediante el uso del eluyente siguiente: Heptano:EtOAc 100:0 a 60:40 para producir el compuesto del título en 350 mg (58% de rendimiento en 2 etapas).

MH+: 436,2



Etapa I

El compuesto del título de la etapa H (350 mg, 0,8 mmol, 1,0 eq.) se agitó en HCl 4 M en MeOH (5 ml) durante 77 h a temperatura ambiente. Tras finalizar, controlado por LCMS, los sólidos blancos se separaron por filtración y lavaron con MeOH y se secaron a 45 °C al vacío para producir la primera fracción. El licor madre se concentró y se evaporó conjuntamente con EtOH. Durante la evaporación conjunta y trituración del sólido blanco este se recogió y se lavó con MeOH y éter, se secó a 45 °C al vacío para producir una segunda fracción. Las fracciones se combinaron para producir un sólido blanco en 246 mg (91 % de rendimiento)

MH+: 366,1

Punto de fusión > 300 °C

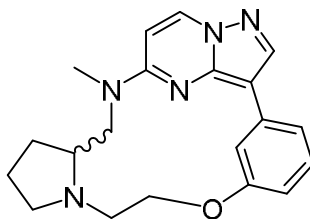
Tiempo de retención de HPLC: 0,443 min.

Los ejemplos O3 a O9 y O11 a O14 se prepararon siguiendo el esquema general 1 y de acuerdo con los procedimientos que se describen en el Ejemplo O1.

Ejemplo O2

El ejemplo O2 se preparó siguiendo el esquema general 1

5



10

Etapa A

15

20

En un matraz que se secó previamente, se disolvió el compuesto del título del Ejemplo O1 (82 mg, 0,22 mmol, 1,0 eq) en 1 ml de DMF anhidro. Se adicionó hidruro de sodio al 60 % (50 mg, 2,2 mmol, 10,0 eq). La mezcla de reacción se agitó durante 30 minutos a temperatura ambiente (disolución), después se adicionó yoduro de metilo (16 ul, 0,25 mmol, 1,15 eq). La mezcla de reacción se agitó durante 1 h a temperatura ambiente. El control por LCMS mostró una mezcla del producto que se espera y el producto dimetilado. La mezcla de reacción se enfrió con agua. El producto se extrajo dos veces con DCM:MeOH 9:1. La capa orgánica se secó (MgSO₄), se filtró, se concentró. El crudo se purificó por cromatografía instantánea en DCM:MeOH 100:0 a 96:4. El aceite resultante se trituró con DIPE y DCM y se concentró dos veces para producir el compuesto del título en 25 mg (32 % de rendimiento).

MH+: 350,2

25

Tiempo de retención: 2,154 min.

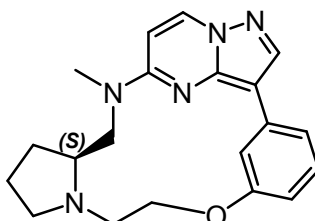
Punto de fusión: 91,2 °C

Ejemplo O10

30

El ejemplo O10 se preparó siguiendo el esquema general 1, más precisamente siguiendo un procedimiento similar que para la preparación del Ejemplo O2.

35



40

MH+: 350,2

45

Tiempo de retención: 1,912 min

Punto de fusión: 198,5 °C

Tabla 1

50

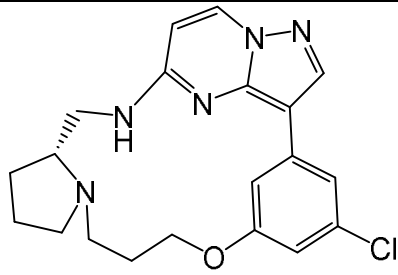
<p>Compuesto O1, Ejemplo O1</p>	<p>Compuesto O2, Ejemplo O2</p>
---------------------------------	---------------------------------

55

60

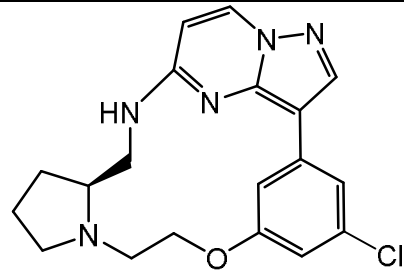
65

5



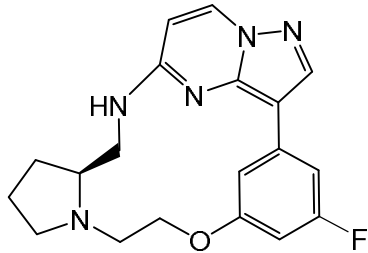
Compuesto O3, Ejemplo O3

10



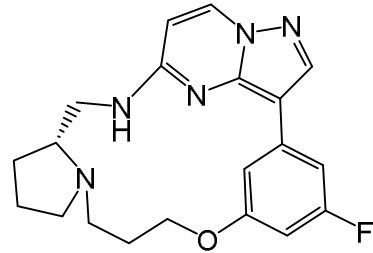
Compuesto O4, Ejemplo O4

15



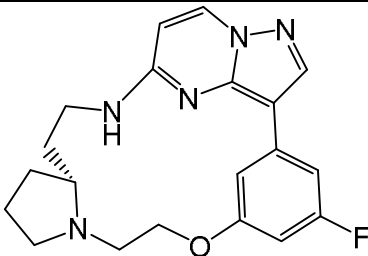
Compuesto O5, Ejemplo O5

20



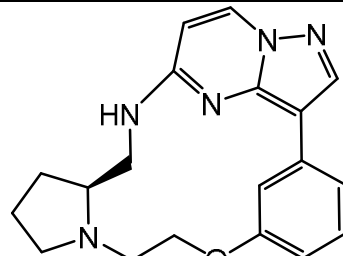
Compuesto O6, Ejemplo O6

25



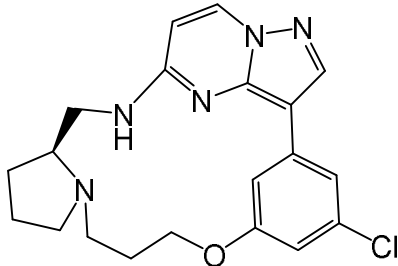
Compuesto O7, Ejemplo O7

30



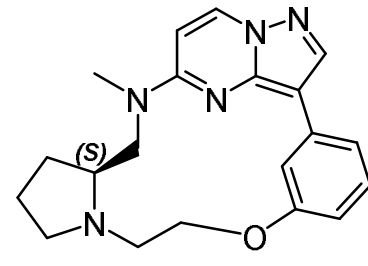
Compuesto O8, Ejemplo O8

35



Compuesto O9, Ejemplo O9

40



Compuesto O10, Ejemplo O10

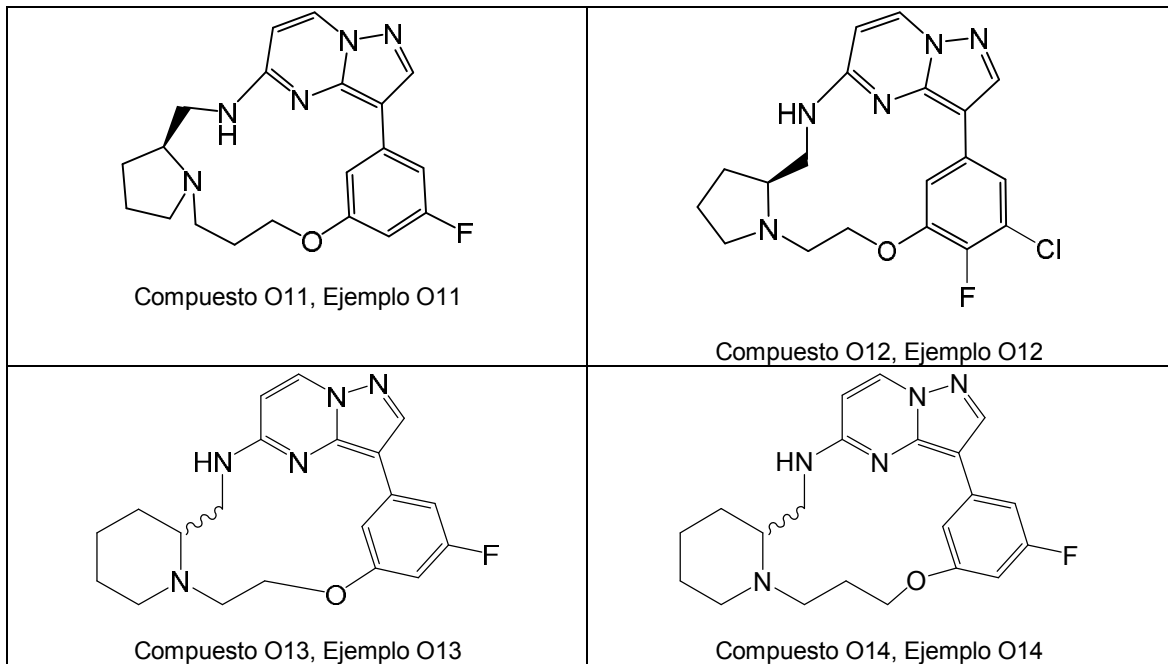
45

50

55

60

65



Los compuestos se identificaron de acuerdo con los métodos analíticos y los resultados analíticos que se describieron en WO2013/045653 A1 y WO2013/046029 A1.

Tabla 2: Puntos de fusión

COMPUESTO N°	PUNTO DE FUSIÓN (°C)
O1	> 300
O2	91,2
O3	186,4
O4	> 300
O5	241
O6	> 300
O7	> 300
O8	> 300
O9	> 300
O10	198,5
O11	> 300
O12	273,8
O13	298,4
O14	> 300

Tabla 3: Datos de LCMS

NÚMERO DEL COMPUESTO	MASA (MH) ⁺ PICO	TIEMPO DE RETENCIÓN (min)	MÉTODO LCMS
O1	336,2	2,044	2
O2	350,2	2,154	2
O3	384,0	2,232	2

O4	369,9	2,188	2
O5	354,1	1,966	2
O6	368,0	2,041	2
O7	368,0	1,998	2
O8	336,1	1,841	2
O9	384,1	2,22	2
O10	350,2	1,912	2
O11	368,1	2,052	2
O12	388,0	2,212	2
O13	368,0	2,055	2
O14	382,2	2,247	2

La inhibición de la cinasa RIP2 se evaluó mediante el uso de la proteína recombinante RIP2 en un ensayo de cinasas a base de péptidos *in vitro*.

B. Ensayo de actividad de cinasa

La inhibición de la cinasa RIP2 se evaluó mediante el uso de la proteína recombinante RIP2 en un ensayo de cinasas a base de péptidos *in vitro*.

Protocolo

Se usó un ensayo radiométrico de proteína cinasa (Ensayo de actividad ³³PanQinase®) para medir la actividad de la cinasa. Todos los ensayos se realizaron en FlashPlates™ de 96 pocillos 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 disolución de ATP no radiactiva (en H₂O)

25 µl de tampón de ensayo/[γ-³³P]-Mezcla de ATP

5 µl de la muestra de prueba en 10 % DMSO

10 µl de la mezcla enzima/sustrato

El ensayo para RIP2 contiene 70 mM HEPES-NaOH pH 7,5, 3 mM MgCl₂, 3 mM MnCl₂, 3 µM Na-ortovanadato, 1,2 mM DTT, 50 µg/ml PEG20000, ATP (3,0 µM), [γ-³³P]-ATP (aprox. 5 x 10⁵ cpm por pocillo), proteína cinasa RIP2 (15,7 nM) y sustrato (RBER-Chktide), 2,0 µg/50 µl).

Los cócteles de reacción se incubaron a 30 °C durante 60 minutos. La reacción se detuvo con 50 µl de 2 % (v/v) H₃PO₄, las placas se aspiraron y se lavaron dos veces con 200 µl de NaCl al 0,9% (p/v). La incorporación de ³³Pi (recuento de "cpm") se determinó con un contador de centelleo de microplacas.

Compuestos

Los compuestos se disuelven a 10 mM en DMSO. Donde sea necesario, las disoluciones se sonicen en un sonicador de baño.

La Tabla 4 proporciona los valores de pIC₅₀ y valores de actividad restante en % a dos concentraciones (1 µM y 0,1 µM) de los compuestos de acuerdo con la invención, obtenidos mediante el uso del ensayo de cinasa que se mencionó anteriormente.

Tabla 4. Afinidad bioquímica de RIP2

Compuesto N°	IC ₅₀ para RIP2	% de actividad restante de RIP2 a 1 µM	% de actividad restante de RIP2 a 0,1 µM
O1	+++	**	**
O2	+++	ND	ND

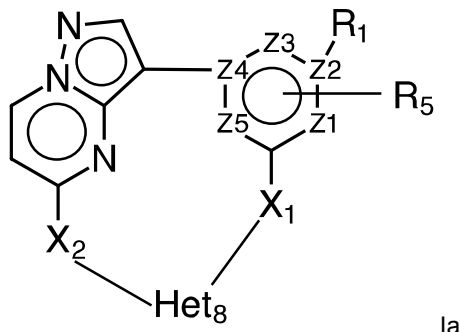
ES 2 763 344 T3

	O3	+++	**	**
	O4	+++	**	**
	O5	+++	**	**
5	O6	+++	**	**
	O7	+++	**	**
	O8	+++	**	**
	O9	+++	**	**
	O10	+++	**	**
10	O11	+++	**	**
	O12	+++	**	**
	O13	+++	**	**
	O14	+++	ND	ND

- 15 + indica un IC50 > 1M, μ+++ indica una IC50 de entre 100 nM y 1μM, y +++ indican un IC50 < 100nM
 * indica un % de actividad cinasa restante por encima del 50 %, ** indica un % de actividad cinasa restante por debajo del 50%
 ND = No determinado

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula Ia o un estereoisómero, tautómero, racémico, sal, hidrato, forma de N-óxido, o solvato de este,



en donde

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

R₅ se une a Z₁ o Z₅ y se selecciona de -H, -halo, -OH, -C₁₋₆ alquilo, -O-C₁₋₆ alquilo, -S-C₁₋₆ alquilo, -NR₆R₇, -(C=O)-R₈, -(C=S)-R₈, -SO₂-R₈, -CN, -NR₆-SO₂-R₈, -C₃₋₆ cicloalquilo, -OC₃₋₆ cicloalquilo, -Ar₅ y -Het₅; en donde cada uno de dichos -C₁₋₆ alquilos se sustituye opcionalmente e independientemente con 1 a 3 sustituyentes que se seleccionan de -halo, -OR₃₆, -NR₂₃R₂₄, -O-C₁₋₆ alquilo y -S-C₁₋₆ alquilo;

R₂ se selecciona de -H, -halo, -OH, -C₁₋₆ alquilo y -C₃₋₆ cicloalquilo; en donde cada uno de dichos -C₁₋₆ alquilos se sustituye opcionalmente e independientemente con 1 a 3 sustituyentes que se seleccionan de -halo, -OR₂₇ y -NR₁₃R₁₄;

R₃ se selecciona de -H, -halo, -OH, -C₁₋₆ alquilo y -C₃₋₆ cicloalquilo; en donde cada uno de dichos -C₁₋₆ alquilos se sustituye opcionalmente e independientemente con de 1 a 3 sustituyentes que se seleccionan de -halo, -OR₂₈, y -NR₁₅R₁₆;

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

R₆, R₇, R₉, R₁₀, R₁₁, R₁₂, R₁₃, R₁₄, R₁₅, R₁₆, R₁₇, R₁₈, R₁₉, R₂₀, R₂₁, R₂₂, R₂₃, R₂₄, R₂₉, R₃₀, R₃₁, R₃₂, R₃₃, R₃₄, R₃₇ y R₃₈ se seleccionan independientemente de -H, -halo, =O, -OH, -C₁₋₆ alquilo, -O-C₁₋₆ alquilo, -S-C₁₋₆ alquilo, -C₃₋₆ cicloalquilo, -Ar₆ y -Het₆; en donde cada uno de dichos -C₁₋₆ alquilos se sustituye opcionalmente e independientemente con de 1 a 3 sustituyentes que se seleccionan de -halo, -OH, -O-C₁₋₆ alquilo, -S-C₁₋₆ alquilo, -C₃₋₆ cicloalquilo, -Het₆, -Ar₆ y -NR₃₅R₃₆;

R₂₇ y R₂₈, se seleccionan independientemente de -H, -C₁₋₆ alquilo, -C₃₋₆ cicloalquilo y -Het₇;

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

X₁ se selecciona de -C₁₋₆ alquilo-, -O-C₁₋₆ alquilo-, -S-C₁₋₆ alquilo-, -C₁₋₆ alquilo-NR₃-C₁₋₆ alquilo-, -NR₃-C₁₋₆ alquilo-, -NR₃- y -O-; en donde cada uno de dichos -C₁₋₆ alquilos- se sustituye opcionalmente e independientemente con de 1 a 3 sustituyentes que se seleccionan de -halo, -OH, -C₁₋₆ alquilo, -O-C₁₋₆ alquilo, -S-C₁₋₆ alquilo, -fenilo y -NR₃₃R₃₄

X₂ se selecciona de -C₁₋₆ alquilo-, -O-C₁₋₆ alquilo-, -S-C₁₋₆ alquilo-, -C₁₋₆ alquil-NR₃-C₁₋₆ alquilo-, -NR₂-C₁₋₆ alquilo-, -NR₂- y -O-; en donde cada uno de dichos -C₁₋₆ alquilos- se sustituye opcionalmente e independientemente con de 1 a 3 sustituyentes que se seleccionan de -halo, -OH, -C₁₋₆ alquilo, -O-C₁₋₆ alquilo, -S-C₁₋₆ alquilo, -fenilo y -NR₃₁R₃₂;

Ar₁, Ar₄, Ar₅, Ar₆ y Ar₇ son independientemente ciclos aromáticos de 5 a 10 miembros que comprenden opcionalmente de 1 a 3 heteroátomos que se seleccionan de O, N y S; cada uno de dichos Ar₁, Ar₄, Ar₅, Ar₆ y Ar₇ se sustituye opcionalmente e independientemente con 1 a 3 sustituyentes que se seleccionan de -halo, -OH, -C₁₋₆ alquilo, -O-C₁₋₆ alquilo, -S-C₁₋₆ alquilo y -NR₁₉R₂₀; en donde cada uno de dichos -C₁₋₆ alquilos se sustituye opcionalmente e independientemente con de 1 a 3 -halo;

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

Het₈ es un heterociclo de 3 a 10 miembros que tiene de 1 a 3 heteroátomos que se seleccionan de O, N y S; en donde dicho Het₈ se sustituye opcionalmente e independientemente con de 1 a 3 sustituyentes que se seleccionan de -halo, -OH, -C₁₋₆ alquilo, -O-C₁₋₆ alquilo, -S-C₁₋₆ alquilo, =O, -(C=O)-C₁₋₆ alquilo, y -NR₂₁R₂₂; en donde cada uno de dichos -C₁₋₆ alquilos se sustituye opcionalmente e independientemente con de 1 a 3 -halo; en donde cuando R₁ es -H, entonces al menos un heteroátomo de Het₈ se une a X₁

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

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

- 5 R₁ se selecciona de -H, -Halo, -OH, -C₁₋₆ alquilo, -O-C₁₋₆ alquilo, -S-C₁₋₆ alquilo, -NR₉R₁₀, -(C=O)-R₄, -(C=S)-R₄, -SO₂-R₄, -CN, -NR₉-SO₂-R₄, -C₃₋₆ cicloalquilo, -O-C₃₋₆ cicloalquilo, -Ar₁ y -Het₁; en donde cada uno de dichos -C₁₋₆ alquilos se sustituye opcionalmente e independientemente con de 1 a 3 sustituyentes que se seleccionan de -halo, -OR₃₅, -NR₁₁R₁₂, -O-C₁₋₆ alquilo y -S-C₁₋₆ alquilo;
- 10 R₅ se une a Z₁ o Z₅ y se selecciona de -H, -halo, -OH, -C₁₋₆ alquilo, -O-C₁₋₆ alquilo, -S-C₁₋₆ alquilo, -NR₆R₇, -(C=O)-R₈, -(C=S)-R₈, -SO₂-R₈, -CN, -NR₆-SO₂-R₈, -C₃₋₆ cicloalquilo, -OC₃₋₆ cicloalquilo, -Ar₅ y -Het₅; en donde cada uno de dichos -C₁₋₆ alquilos se sustituye opcionalmente e independientemente con 1 a 3 sustituyentes que se seleccionan de -halo, -OR₃₆, -NR₂₃R₂₄, -O-C₁₋₆ alquilo y -S-C₁₋₆ alquilo;
- 15 R₂ se selecciona de -H, -halo, -OH, -C₁₋₆ alquilo, -C₃₋₆ cicloalquilo; en donde cada uno de dichos -C₁₋₆ alquilos se sustituye opcionalmente e independientemente con de 1 a 3 sustituyentes que se seleccionan de -halo, -OR₂₇ y -NR₁₃R₁₄;
- R₃ se selecciona de -H, -halo, -OH, -C₁₋₆ alquilo, -C₃₋₆ cicloalquilo; en donde dicho C₁₋₆ alquilo se sustituye opcionalmente e independientemente con 1 a 3 sustituyentes que se seleccionan de -halo, -OR₂₈ y -NR₁₅R₁₆;
- 20 R₄ y R₈ se seleccionan independientemente de -halo, -OH, -C₁₋₆ alquilo, -O-C₁₋₆ alquilo, -S-C₁₋₆ alquilo, -NR₁₇R₁₈, -C₃₋₆ cicloalquilo, -O-C₃₋₆ cicloalquilo, -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 independientemente de -H, -halo, =O, -OH, -C₁₋₆ alquilo, -O-C₁₋₆ alquilo, -S-C₁₋₆ alquilo, -C₃₋₆ cicloalquilo, -Ar₆ y -Het₆; en donde cada uno de dichos -C₁₋₆ alquilos se sustituye opcionalmente e independientemente con 1 a 3 sustituyentes que se seleccionan de -halo, -OH, -O-C₁₋₆ alquilo, -S-C₁₋₆ alquilo, -C₃₋₆ cicloalquilo, -Het₆, -Ar₆ y -NR₃₇R₃₈;
- 25 R₂₇ y R₂₈, se seleccionan independientemente de -H, -C₁₋₆ alquilo, -C₃₋₆ cicloalquilo y -Het₇;
- R₃₇ y R₃₈, se seleccionan independientemente de -H, -halo, -OH, -C₁₋₆ alquilo, -O-C₁₋₆ alquilo, -S-C₁₋₆ alquilo, -C₃₋₆ cicloalquilo, -Ar₇ y -Het₇;
- X₁ se selecciona de -C₁₋₆ alquilo-, -O-C₁₋₆ alquilo-, -S-C₁₋₆ alquilo-, -C₁₋₆ alquilo-NR₃-C₁₋₆ alquilo-, -NR₃-C₁₋₆ alquilo- y -NR₃-;
- 30 X₂ se selecciona de -O-CH₂-, -S-CH₂- y -NR₂-CH₂-;
- Ar₁, Ar₄, Ar₅, Ar₆ y Ar₇ son independientemente ciclos aromáticos de 5 a 10 miembros que comprenden opcionalmente de 1 a 3 heteroátomos que se seleccionan de O, N y S; cada uno de dichos Ar₁, Ar₄, Ar₅, Ar₆ y Ar₇ se sustituye opcionalmente e independientemente con 1 a 3 sustituyentes que se seleccionan de -halo, -OH, -C₁₋₆ alquilo, -O-C₁₋₆ alquilo, -S-C₁₋₆ alquilo y -NR₁₉R₂₀; en donde cada uno de dichos -C₁₋₆ alquilos se sustituye opcionalmente e independientemente con de 1 a 3 -halo;
- 35 Het₁, Het₂, Het₄, Het₅, Het₆, y Het₇ son independientemente heterociclos de 3 a 10 miembros que tiene de 1 a 3 heteroátomos que se seleccionan de O, N y S; en donde cada uno de dichos Het₁, Het₂, Het₄, Het₅, Het₆, y Het₇ se sustituye opcionalmente e independientemente con de 1 a 3 sustituyentes que se seleccionan de -halo, -OH, -C₁₋₆ alquilo, -O-C₁₋₆ alquilo, -S-C₁₋₆ alquilo, =O, -(C=O)-C₁₋₆ alquilo y -NR₂₁R₂₂; en donde cada uno de dichos -C₁₋₆ alquilos se sustituye opcionalmente e independientemente con de 1 a 3 -halo;
- 40 Het₈ es un heterociclo de 3 a 10 miembros que tiene de 1 a 3 heteroátomos que se seleccionan de O, N y S; en donde dicho Het₈ se sustituye opcionalmente e independientemente con de 1 a 3 sustituyentes que se seleccionan de -halo, -OH, -C₁₋₆ alquilo, -O-C₁₋₆ alquilo, -S-C₁₋₆ alquilo, =O, -(C=O)-C₁₋₆ alquilo, y -NR₂₁R₂₂; en donde cada uno de dichos -C₁₋₆ alquilos se sustituye opcionalmente e independientemente con de 1 a 3 -halo; en donde cuando R₁ es -H, entonces al menos un heteroátomo de Het₈ se une a X₁
- 45 Z₁, Z₂, Z₃, Z₄ y Z₅ se seleccionan independientemente de C y N.

3. Un compuesto como se define en la reivindicación 1 en donde

- 50 R₁ se selecciona de -H, -halo, -OH, -C₁₋₆ alquilo, -O-C₁₋₆ alquilo, -S-C₁₋₆ alquilo, -NR₉R₁₀, -(C=O)-R₄, -(C=S)-R₄, -SO₂-R₄, -CN, -NR₉-SO₂-R₄, -C₃₋₆ cicloalquilo, -O-C₃₋₆ cicloalquilo, -Ar₁ y -Het₁; en donde cada uno de dichos -C₁₋₆ alquilos se sustituye opcionalmente e independientemente con de 1 a 3 sustituyentes que se seleccionan de -halo, -OR₃₅, -NR₁₁R₁₂, -O-C₁₋₆ alquilo y -S-C₁₋₆ alquilo;
- R₅ se une a Z₁ o Z₅ y se selecciona de -H, -halo, -OH, -C₁₋₆ alquilo, -O-C₁₋₆ alquilo, -S-C₁₋₆ alquilo, -NR₆R₇, -(C=O)-R₈, -(C=S)-R₈, -SO₂-R₈, -CN, -NR₆-SO₂-R₈, -C₃₋₆ cicloalquilo, -OC₃₋₆ cicloalquilo, -Ar₅ y -Het₅; en donde cada uno de dichos -C₁₋₆ alquilos se sustituye opcionalmente e independientemente con 1 a 3 sustituyentes que se seleccionan de -halo, -OR₃₆, -NR₂₃R₂₄, -O-C₁₋₆ alquilo y -S-C₁₋₆ alquilo;
- 55 R₂ se selecciona de -H, -halo, -OH, -C₁₋₆ alquilo y -C₃₋₆ cicloalquilo; en donde cada uno de dichos -C₁₋₆ alquilos se sustituye opcionalmente e independientemente con 1 a 3 sustituyentes que se seleccionan de -halo, -OR₂₇ y -NR₁₃R₁₄;
- R₃ se selecciona de -H, -halo, -OH, -C₁₋₆ alquilo y -C₃₋₆ cicloalquilo; en donde cada uno de dichos -C₁₋₆ alquilos se sustituye opcionalmente e independientemente con de 1 a 3 sustituyentes que se seleccionan de -halo, -OR₂₈, y -NR₁₅R₁₆;
- 60 R₄ y R₈ se seleccionan independientemente de -halo, -OH, -C₁₋₆ alquilo, -O-C₁₋₆ alquilo, -S-C₁₋₆ alquilo, -NR₁₇R₁₈, -C₃₋₆ cicloalquilo, -O-C₃₋₆ cicloalquilo, -Ar₄ y -Het₄;
- R₆, R₇, R₉, R₁₀, R₁₁, R₁₂, R₁₃, R₁₄, R₁₅, R₁₆, R₁₇, R₁₈, R₁₉, R₂₀, R₂₁, R₂₂, R₂₃, R₂₄, R₂₉, R₃₀, R₃₁, R₃₂, R₃₃, R₃₄, R₃₇ y R₃₈ se seleccionan independientemente de -H, -halo, =O, -OH, -C₁₋₆ alquilo, -O-C₁₋₆ alquilo, -S-C₁₋₆ alquilo, -C₃₋₆ cicloalquilo, -Ar₆ y -Het₆; en donde cada uno de dichos -C₁₋₆ alquilos se sustituye opcionalmente e

- independientemente con de 1 a 3 sustituyentes que se seleccionan de -halo, -OH, -O-C₁₋₆ alquilo, -S-C₁₋₆ alquilo, -C₃₋₆ cicloalquilo, -Het₆, -Ar₆ y -NR₃₅R₃₆;
R₂₇ y R₂₈, se seleccionan independientemente de -H, -C₁₋₆ alquilo, -C₃₋₆ cicloalquilo y -Het₇;
R₃₇ y R₃₈, se seleccionan independientemente de -H, -halo, -OH, -C₁₋₆ alquilo, -O-C₁₋₆ alquilo, -S-C₁₋₆ alquilo, -C₃₋₆ cicloalquilo, -Ar₇ y -Het₇;
X₁ se selecciona de -C₁₋₆ alquilo-, -O-C₁₋₆ alquilo-, -S-C₁₋₆ alquilo-, -C₁₋₆ alquilo-NR₃-C₁₋₆ alquilo-, -NR₃-C₁₋₆ alquilo-, -NR₃- y -O-; en donde cada uno de dichos -C₁₋₆ alquilo- se sustituye opcionalmente e independientemente con de 1 a 3 sustituyentes que se seleccionan de -halo, -OH, -C₁₋₆ alquilo, -O-C₁₋₆ alquilo, -S-C₁₋₆ alquilo, -fenilo y -NR₃₃R₃₄;
X₂ se selecciona de -C₁₋₆ alquilo-, -O-C₁₋₆ alquilo-, -S-C₁₋₆ alquilo-, -C₁₋₆ alquil-NR₃-C₁₋₆ alquilo-, -NR₂-C₁₋₆ alquilo-, -NR₂- y -O-; en donde cada uno de dichos -C₁₋₆ alquilo- se sustituye opcionalmente e independientemente con de 1 a 3 sustituyentes que se seleccionan de -halo, -OH, -C₁₋₆ alquilo, -O-C₁₋₆ alquilo, -S-C₁₋₆ alquilo, -fenilo y -NR₃₁R₃₂;
Ar₁, Ar₄, Ar₅, Ar₆ y Ar₇ son independientemente ciclos aromáticos de 5 a 10 miembros que comprenden opcionalmente de 1 a 3 heteroátomos que se seleccionan de O, N y S; cada uno de dichos Ar₁, Ar₄, Ar₅, Ar₆ y Ar₇ se sustituye opcionalmente e independientemente con 1 a 3 sustituyentes que se seleccionan de -halo, -OH, -C₁₋₆ alquilo, -O-C₁₋₆ alquilo, -S-C₁₋₆ alquilo y -NR₁₉R₂₀; en donde cada uno de dichos -C₁₋₆ alquilo se sustituye opcionalmente e independientemente con de 1 a 3 -halo;
Het₁, Het₂, Het₄, Het₅, Het₆, y Het₇ son independientemente heterociclos de 3 a 10 miembros que tiene de 1 a 3 heteroátomos que se seleccionan de O, N y S; en donde cada uno de dichos Het₁, Het₂, Het₄, Het₅, Het₆, y Het₇ se sustituye opcionalmente e independientemente con de 1 a 3 sustituyentes que se seleccionan de -halo, -OH, -C₁₋₆ alquilo, -O-C₁₋₆ alquilo, -S-C₁₋₆ alquilo, =O, -(C=O)-C₁₋₆ alquilo y -NR₂₁R₂₂; en donde cada uno de dichos -C₁₋₆ alquilo se sustituye opcionalmente 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 que se seleccionan de O, N y S;
en donde al menos uno de dichos heteroátomos se une a X₁; y
en donde dicho Het₈ se sustituye opcionalmente e independientemente con de 1 a 3 sustituyentes que se seleccionan de -halo, -OH, -C₁₋₆ alquilo, -O-C₁₋₆ alquilo, -S-C₁₋₆ alquilo, =O, -(C=O)-C₁₋₆ alquilo, y -NR₂₁R₂₂; en donde cada uno de dichos -C₁₋₆ alquilo se sustituye opcionalmente e independientemente con de 1 a 3 -halo;
Z₁, Z₂, Z₃, Z₄ y Z₅ se seleccionan independientemente de C y N.
4. Un compuesto como se define en la reivindicación 1 en donde
R₁ se selecciona de -F, -Cl, -CN, -OC₁₋₆ alquilo, -O-C₁₋₆ cicloalquilo; en donde cada uno de dichos -C₁₋₆ alquilo se sustituye opcionalmente e independientemente con 1 a 3 -Me, -halo, -OH, -H, -ciclopropilo, -ciclobutilo; -cicloalquilo que se sustituyen opcionalmente independientemente por -Me, -halo, -OH, -H.
R₅ se une a Z₁ o Z₅ y se selecciona de -H, -halo, -OH, -C₁₋₆ alquilo, -O-C₁₋₆ alquilo, -S-C₁₋₆ alquilo, -NR₆R₇, -(C=O)-R₈, -(C=S)-R₈, -SO₂-R₈, -CN, -NR₆-SO₂-R₈, -C₃₋₆ cicloalquilo, -OC₃₋₆ cicloalquilo, -Ar₅ y -Het₅; en donde cada uno de dichos -C₁₋₆ alquilo se sustituye opcionalmente e independientemente con 1 a 3 sustituyentes que se seleccionan de -halo, -OR₃₆, -NR₂₃R₂₄, -O-C₁₋₆ alquilo y -S-C₁₋₆ alquilo;
R₂ se selecciona de -H, -halo, -OH, -C₁₋₆ alquilo y -C₃₋₆ cicloalquilo; en donde cada uno de dichos -C₁₋₆ alquilo se sustituye opcionalmente e independientemente con 1 a 3 sustituyentes que se seleccionan de -halo, -OR₂₇ y -NR₁₃R₁₄;
R₃ se selecciona de -H, -halo, -OH, -C₁₋₆ alquilo y -C₃₋₆ cicloalquilo; en donde cada uno de dichos -C₁₋₆ alquilo se sustituye opcionalmente e independientemente con de 1 a 3 sustituyentes que se seleccionan de -halo, -OR₂₈, y -NR₁₅R₁₆;
R₄ y R₈ se seleccionan independientemente de -halo, -OH, -C₁₋₆ alquilo, -O-C₁₋₆ alquilo, -S-C₁₋₆ alquilo, -NR₁₇R₁₈, -C₃₋₆ cicloalquilo, -O-C₃₋₆ cicloalquilo, -Ar₄ y -Het₄;
R₆, R₇, R₉, R₁₀, R₁₁, R₁₂, R₁₃, R₁₄, R₁₅, R₁₆, R₁₇, R₁₈, R₁₉, R₂₀, R₂₁, R₂₂, R₂₃, R₂₄, R₂₉, R₃₀, R₃₁, R₃₂, R₃₃, R₃₄, R₃₇ y R₃₈ se seleccionan independientemente de -H, -halo, =O, -OH, -C₁₋₆ alquilo, -O-C₁₋₆ alquilo, -S-C₁₋₆ alquilo, -C₃₋₆ cicloalquilo, -Ar₆ y -Het₆; en donde cada uno de dichos -C₁₋₆ alquilo se sustituye opcionalmente e independientemente con de 1 a 3 sustituyentes que se seleccionan de -halo, -OH, -O-C₁₋₆ alquilo, -S-C₁₋₆ alquilo, -C₃₋₆ cicloalquilo, -Het₆, -Ar₆ y -NR₃₅R₃₆;
R₂₇ y R₂₈, se seleccionan independientemente de -H, -C₁₋₆ alquilo, -C₃₋₆ cicloalquilo y -Het₇;
R₃₇ y R₃₈, se seleccionan independientemente de -H, -halo, -OH, -C₁₋₆ alquilo, -O-C₁₋₆ alquilo, -S-C₁₋₆ alquilo, -C₃₋₆ cicloalquilo, -Ar₇ y -Het₇;
X₁ se selecciona de -C₁₋₆ alquilo-, -O-C₁₋₆ alquilo-, -S-C₁₋₆ alquilo-, -C₁₋₆ alquilo-NR₃-C₁₋₆ alquilo-, -NR₃-C₁₋₆ alquilo-, -NR₃- y -O-; en donde cada uno de dichos -C₁₋₆ alquilo- se sustituye opcionalmente e independientemente con de 1 a 3 sustituyentes que se seleccionan de -halo, -OH, -C₁₋₆ alquilo, -O-C₁₋₆ alquilo, -S-C₁₋₆ alquilo, -fenilo y -NR₃₃R₃₄;
X₂ se selecciona de -C₁₋₆ alquilo-, -O-C₁₋₆ alquilo-, -S-C₁₋₆ alquilo-, -C₁₋₆ alquil-NR₃-C₁₋₆ alquilo-, -NR₂-C₁₋₆ alquilo-, -NR₂- y -O-; en donde cada uno de dichos -C₁₋₆ alquilo- se sustituye opcionalmente e independientemente con de 1 a 3 sustituyentes que se seleccionan de -halo, -OH, -C₁₋₆ alquilo, -O-C₁₋₆ alquilo, -S-C₁₋₆ alquilo, -fenilo y -NR₃₁R₃₂;
Ar₁, Ar₄, Ar₅, Ar₆ y Ar₇ son independientemente ciclos aromáticos de 5 a 10 miembros que comprenden opcionalmente de 1 a 3 heteroátomos que se seleccionan de O, N y S; cada uno de dichos Ar₁, Ar₄, Ar₅, Ar₆ y Ar₇ se sustituye opcionalmente e independientemente con 1 a 3 sustituyentes que se seleccionan de -halo, -

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

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

Het₈ es un heterociclo de 3 a 10 miembros que tiene de 1 a 3 heteroátomos que se seleccionan de O, N y S; en donde dicho Het₈ se sustituye opcionalmente e independientemente con de 1 a 3 sustituyentes que se seleccionan de -halo, -OH, -C₁₋₆ alquilo, -O-C₁₋₆ alquilo, -S-C₁₋₆ alquilo, =O, -(C=O)-C₁₋₆ alquilo, y -NR₂₁R₂₂; en donde cada uno de dichos -C₁₋₆ alquilo se sustituye opcionalmente e independientemente con de 1 a 3 -halo; Z₁, Z₂, Z₃, Z₄ y Z₅ se seleccionan independientemente de C y N.

5- Un compuesto como se define en la reivindicación 1, en donde

R₁ se selecciona de -halo, -C₁₋₆ alquilo y -CN;

R₅ se une a Z₁ y se selecciona de -H, -halo, -C₁₋₆ alquilo y -C₃₋₆ cicloalquilo;

R₂ se selecciona de -H, -C₁₋₆ alquilo y -C₃₋₆ cicloalquilo;

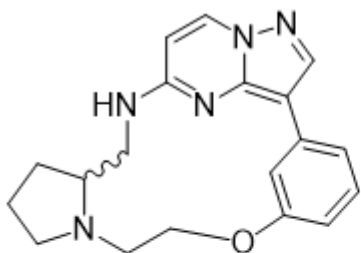
X₁ se selecciona de -O-C₁₋₆ alquilo y -NR₃-C₁₋₆ alquilo-;

X₂ es -NR₂-C₁₋₆ alquilo;

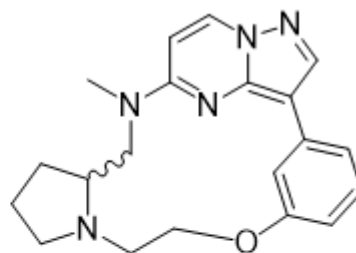
Het₈ es un heterociclo de 3 a 10 miembros que contiene N; y

Z₁, Z₂, Z₃, Z₄ y Z₅ son cada C.

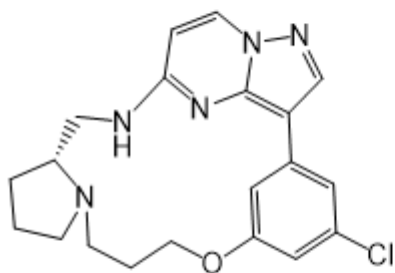
6. Un compuesto como se define en la reivindicación 1; dicho compuesto se selecciona de la lista que comprende:



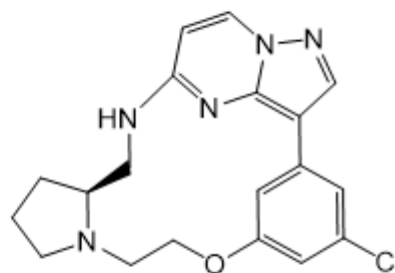
Compuesto O1, Ejemplo O1



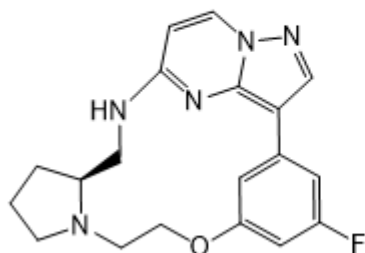
Compuesto O2, Ejemplo O2



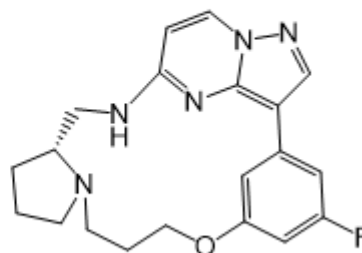
Compuesto O3, Ejemplo O3



Compuesto O4, Ejemplo O4

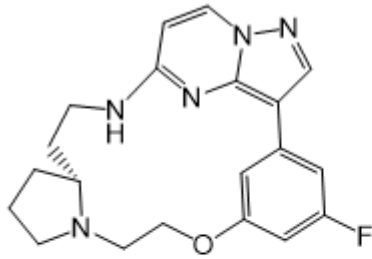


Compuesto O5, Ejemplo O5

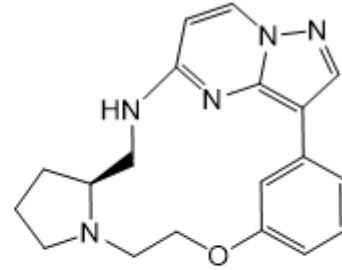


Compuesto O6, Ejemplo O6

5



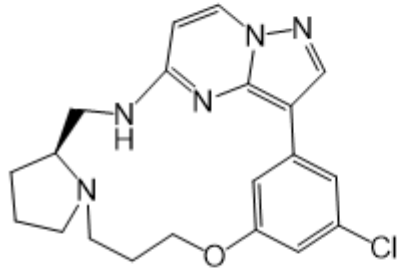
Compuesto O7, Ejemplo O7



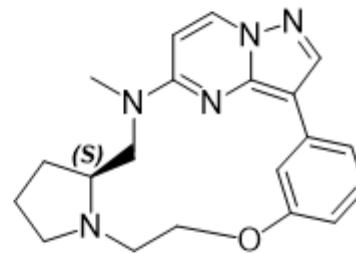
Compuesto O8, Ejemplo O8

10

15



Compuesto O9, Ejemplo O9

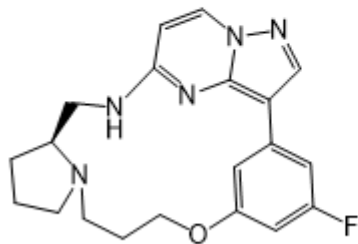


Compuesto O10, Ejemplo O10

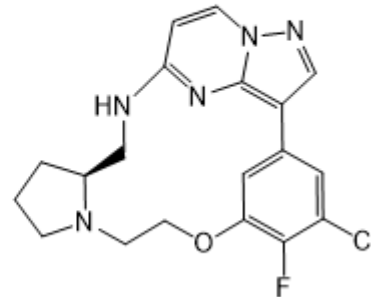
20

25

30



Compuesto O11, Ejemplo O11

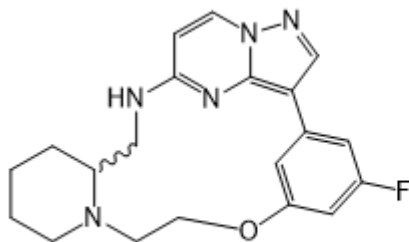


Compuesto O12, Ejemplo O12

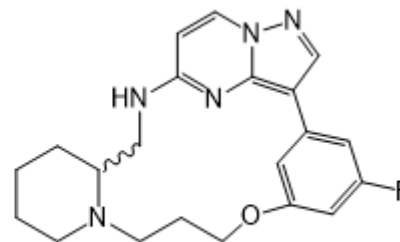
35

40

45



Compuesto O13, Ejemplo O13



Compuesto O14, Ejemplo O14

50

55

7. Un compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6; en donde R_5 se une al resto arilo o heteroarilo en la posición Z_1 de acuerdo con la numeración que se proporcionó en la Fórmula Ia.

60

8. Un compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6; en donde dicho compuesto es el enantiómero S.

65

9. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6.

10. Un compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6 o una composición de conformidad con la reivindicación 9 para uso como medicamento.

70

11. Un compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6 o una composición de conformidad con la reivindicación 9 para uso en el diagnóstico, prevención y/o tratamiento de una enfermedad asociada a cinasa RIP2; en donde la enfermedad asociada a cinasa RIP2 es un trastorno inflamatorio, en particular enfermedad de Crohn, enfermedad intestinal, sarcoidosis, psoriasis, artritis reumatoide, asma, colitis ulcerosa, lupus, uveítis, síndrome de Blau, inflamación granulomatosa, en particular enfermedad de Behçet, esclerosis múltiple y diabetes tipo 2 resistente a la insulina.
- 5