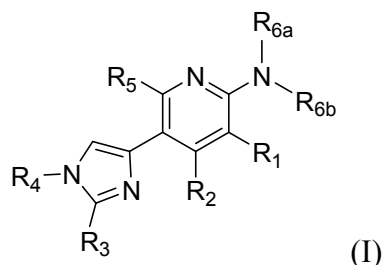


REIVINDICACIONES

Lo que se reclama es:

1. Un compuesto de la Fórmula estructural I:



o una sal o éster del mismo, en donde:

R₁ se selecciona de entre H, halo, alquilo, cicloalquilo, haloalquilo, halocicloalquilo, alcoxi, cicloalcoxi, haloalcoxi y halocicloalcoxi;

R₂ se selecciona de entre H, halo, alquilo C₁₋₄ y alcoxi C₁₋₄;

R₃ y R₄ se seleccionan independientemente de entre H, alquilo, heteroalquilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo y haloalquilo, cualquiera de los cuales se sustituye opcionalmente con uno a tres grupos R₇; o R₃ y R₄ en conjunto, en combinación con los átomos intermedios, forman un anillo que contiene átomos seleccionados de entre C, N y O, y el anillo se sustituye opcionalmente con uno a tres grupos R₇;

R₅ se selecciona de entre H, halo, alquilo C₁₋₄ y alcoxi C₁₋₄;

R_{6a} y R_{6b} se seleccionan independientemente de entre H y alquilo C₁₋₄;

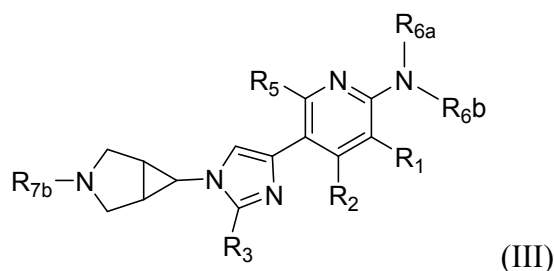
R₇ se selecciona de entre acilo, alcoxi, alquilo, amino, ciano, halo, haloalquilo, haloalcoxi, hidroxilo, sulfonilalquilo, sulfonamidoalquilo, carboxilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo, arilalquilo y heteroarilo, cualquiera de los cuales se sustituye opcionalmente con uno a tres grupos R₈; y

R₈ se selecciona de entre alquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄, halo, hidroxilo, oxo, hidroxialquilo, amino, carboxilo, ciano, cicloalquilo C₃₋₆, heterocicloalquilo, haloalquilo C₁₋₄, haloalcoxi C₁₋₄, arilo y heteroarilo; o dos R₈, en combinación con los átomos intermedios, forman un anillo de 4 a 7 miembros que consisten en átomos seleccionados de entre C, N y O, y el anillo se sustituye opcionalmente con uno a tres grupos seleccionados de entre amino, halo e hidroxilo.

2. El compuesto de conformidad con la reivindicación 1, o una sal o éster del mismo, en donde:

R₃ y R₄ se seleccionan independientemente de entre H, alquilo, heteroalquilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo y haloalquilo, cualquiera de los cuales se sustituye opcionalmente con uno a tres grupos R₇;

3. El compuesto de conformidad con la reivindicación 2, en donde R₁ es trifluorometilo.
4. El compuesto de conformidad con la reivindicación 3, en donde R₂ y R₅ son H.
5. El compuesto de conformidad con la reivindicación 4, en donde R_{6a} y R_{6b} son H.
6. El compuesto de conformidad con la reivindicación 5, en donde R₃ se selecciona de entre biciclo[3.1.0]hexan-6-ilo y 3-azabicciclo[3.1.0]hexan-6-ilo, y se sustituye opcionalmente con uno o más grupos R₇.
7. El compuesto de conformidad con la reivindicación 6, en donde R₄ se selecciona de entre biciclo[3.1.0]hexan-6-ilo y 3-azabicciclo[3.1.0]hexan-6-ilo, y se sustituye opcionalmente con uno o más grupos R₇.
8. El compuesto de conformidad con la reivindicación 2, en donde el compuesto tiene la fórmula estructural III:



o una sal o éster del mismo, en donde:

R₁ se selecciona de entre H, halo, alquilo, cicloalquilo, haloalquilo, halocicloalquilo, alcoxi, cicloalcoxi, haloalcoxi y halocicloalcoxi;

R₂ se selecciona de entre H, halo, alquilo C₁₋₄ y alcoxi C₁₋₄;

R₃ se selecciona de entre H, alquilo, heteroalquilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo y haloalquilo, cualquiera de los cuales se sustituye opcionalmente con uno a tres grupos R_{7a};

R₅ se selecciona de entre H, halo, alquilo C₁₋₄ y alcoxi C₁₋₄;

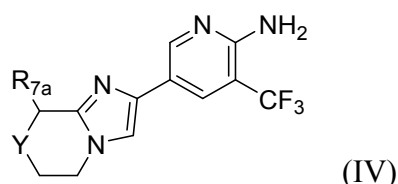
R_{6a} y R_{6b} se seleccionan independientemente de entre H y alquilo C₁₋₄;

R_{7a} se selecciona de entre acilo, alcoxi, alquilo, amino, ciano, halo, haloalquilo, haloalcoxi, hidroxilo, sulfonilalquilo, sulfonamidoalquilo, carboxilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo, arilalquilo y heteroarilo, cualquiera de los cuales se sustituye opcionalmente con uno a tres grupos R₈; y

R_{7b} se selecciona de entre H, acilo, alquilo, sulfonilalquilo, sulfonamidoalquilo, carboxilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo, arilalquilo y heteroarilo, cualquiera de los cuales se sustituye opcionalmente con uno a tres grupos R_8 ; y

R_8 se selecciona de entre alquilo C_{1-4} , alcoxi C_{1-4} , halo, hidroxilo, oxo, hidroxialquilo, amino, carboxilo, ciano, cicloalquilo C_{3-6} , heterocicloalquilo, haloalquilo C_{1-4} , haloalcoxi C_{1-4} , arilo y heteroarilo; o dos R_8 , en combinación con los átomos intermedios, forman un anillo de 4 a 7 miembros que consisten en átomos seleccionados de entre C, N y O, y el anillo se sustituye opcionalmente con uno a tres grupos seleccionados de entre amino, halo e hidroxilo.

9. El compuesto de conformidad con la reivindicación 8, en donde el anillo de 7-azabicyclo[3.1.0]heptano tiene estereoquímica exo.
10. El compuesto de conformidad con la reivindicación 9, en donde R_1 es trifluorometilo.
11. El compuesto de conformidad con la reivindicación 10, en donde R_2 y R_5 son H.
12. El compuesto de conformidad con la reivindicación 11, en donde R_{6a} y R_{6b} son H.
13. El compuesto de conformidad con la reivindicación 1, o una sal o éster del mismo, en donde R_3 y R_4 en conjunto, en combinación con los átomos intermedios, forman un anillo, el cual se sustituye opcionalmente con uno a tres grupos R_7 .
14. El compuesto de conformidad con la reivindicación 1, que tiene la fórmula estructural IV:



o una sal o éster del mismo, en donde:

Y se selecciona de entre O, $N(R_{7b})$ y $CH(R_{7b})$;

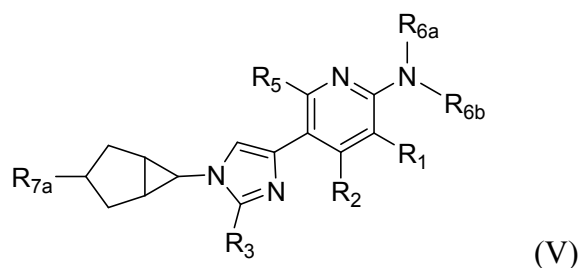
R_{7a} se selecciona de entre H, acilo, alcoxi, alquilo, amino, ciano, halo, haloalquilo, haloalcoxi, hidroxilo, sulfonilalquilo, sulfonamidoalquilo, carboxilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo, arilalquilo y heteroarilo, cualquiera de los cuales se sustituye opcionalmente con uno a tres grupos R_8 ; y

R_{7b} se selecciona de entre H, acilo, alquilo, sulfonilalquilo, sulfonamidoalquilo, carboxilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo, arilalquilo y heteroarilo, cualquiera de los cuales se sustituye opcionalmente con uno a tres grupos R_8 ; y

R_8 se selecciona de entre alquilo C_{1-4} , alcoxi C_{1-4} , halo, hidroxilo, oxo, alcoxi, hidroxialquilo, amino, carboxilo, ciano, cicloalquilo C_{3-6} , heterocicloalquilo, haloalquilo C_{1-4} , haloalcoxi C_{1-4} , arilo y heteroarilo; o dos R_8 , en combinación con los átomos

intermedios, forman un anillo de 4 a 7 miembros que consisten en átomos seleccionados de entre C, N y O, y el anillo se sustituye opcionalmente con uno a tres grupos seleccionados de entre amino, halo e hidroxilo.

15. El compuesto de conformidad con la reivindicación 2, en donde el compuesto tiene la fórmula estructural V:



o una sal o éster del mismo, en donde:

R₁ se selecciona de entre H, halo, alquilo, cicloalquilo, haloalquilo, halocicloalquilo, alcoxi, cicloalcoxi, haloalcoxi y halocicloalcoxi;

R₂ se selecciona de entre H, halo, alquilo C₁₋₄ y alcoxi C₁₋₄;

R₃ se selecciona de entre H, alquilo, heteroalquilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo y haloalquilo, cualquiera de los cuales se sustituye opcionalmente con uno a tres grupos R_{7b};

R₅ se selecciona de entre H, halo, alquilo C₁₋₄ y alcoxi C₁₋₄;

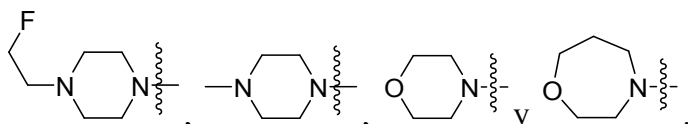
R_{6a} y R_{6b} se seleccionan independientemente de entre H y alquilo C₁₋₄;

R_{7a} y R_{7b} se seleccionan independientemente de entre acilo, alcoxi, alquilo, amino, halo, hidroxilo, sulfonilalquilo, sulfonamidoalquilo, carboxilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo, arilalquilo y heteroarilo, cualquiera de los cuales se sustituye opcionalmente con uno a tres grupos R₈; y

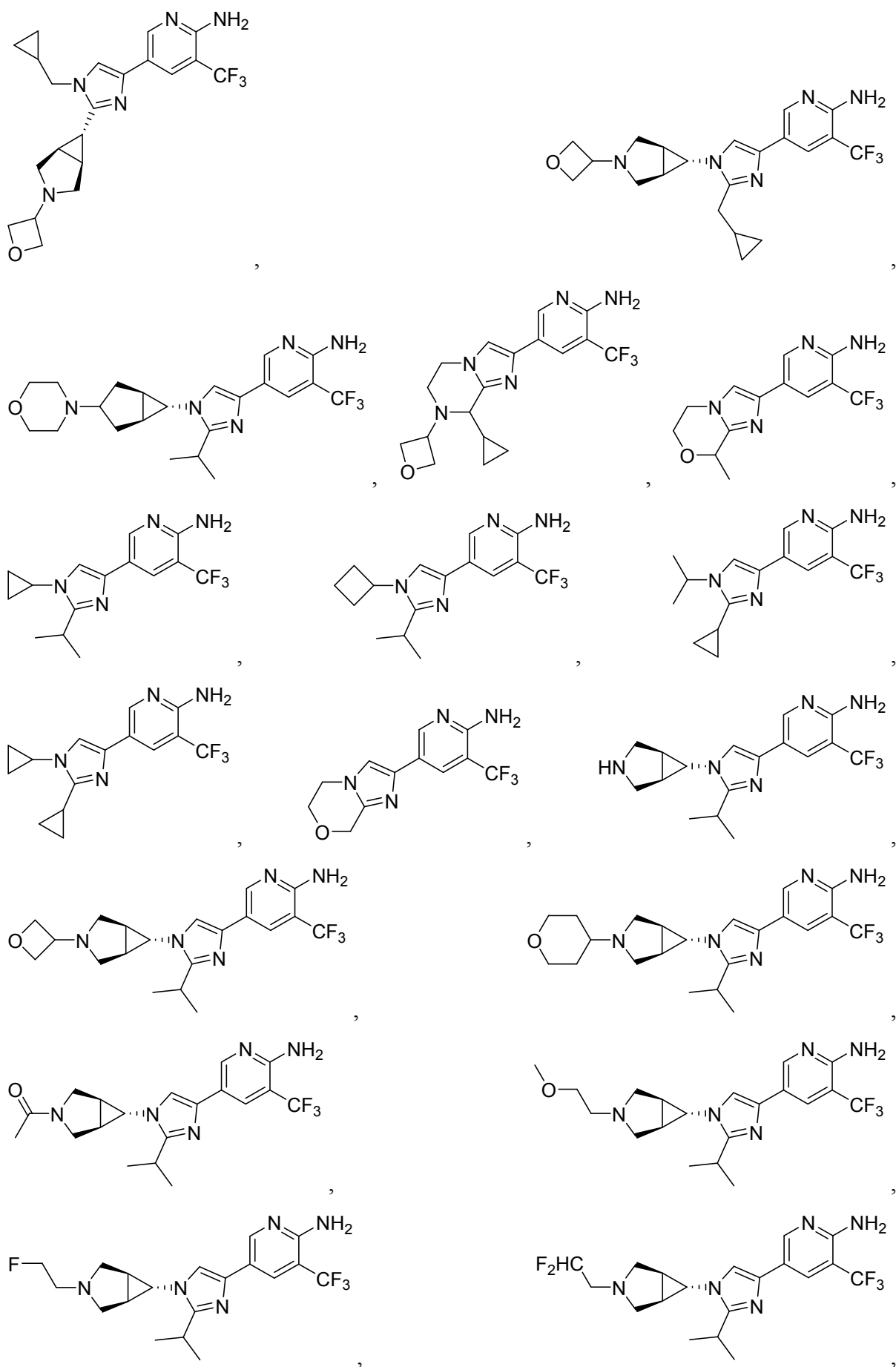
R₈ se selecciona de entre alquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄, halo, hidroxilo, oxo, hidroxialquilo, amino, carboxilo, ciano, cicloalquilo C₃₋₆, heterocicloalquilo, haloalquilo C₁₋₄, haloalcoxi C₁₋₄, arilo y heteroarilo; o dos R₈, en combinación con los átomos intermedios, forman un anillo de 4 a 7 miembros que consisten en átomos seleccionados de entre C, N y O, y el anillo se sustituye opcionalmente con uno a tres grupos seleccionados de entre amino, halo e hidroxilo.

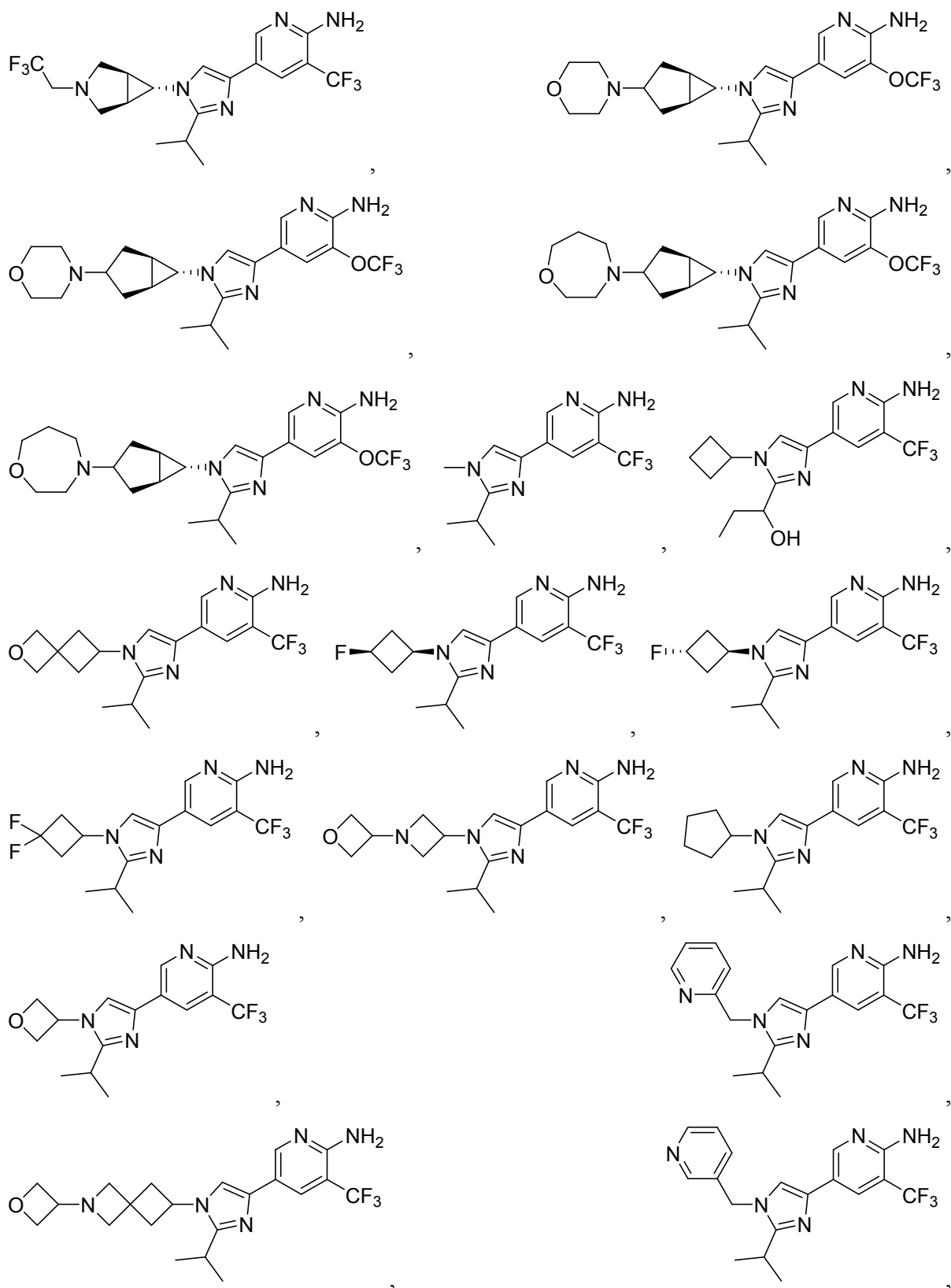
16. El compuesto de conformidad con la reivindicación 15, en donde el anillo de biciclo[3.1.0]heptano tiene estereoquímica exo.

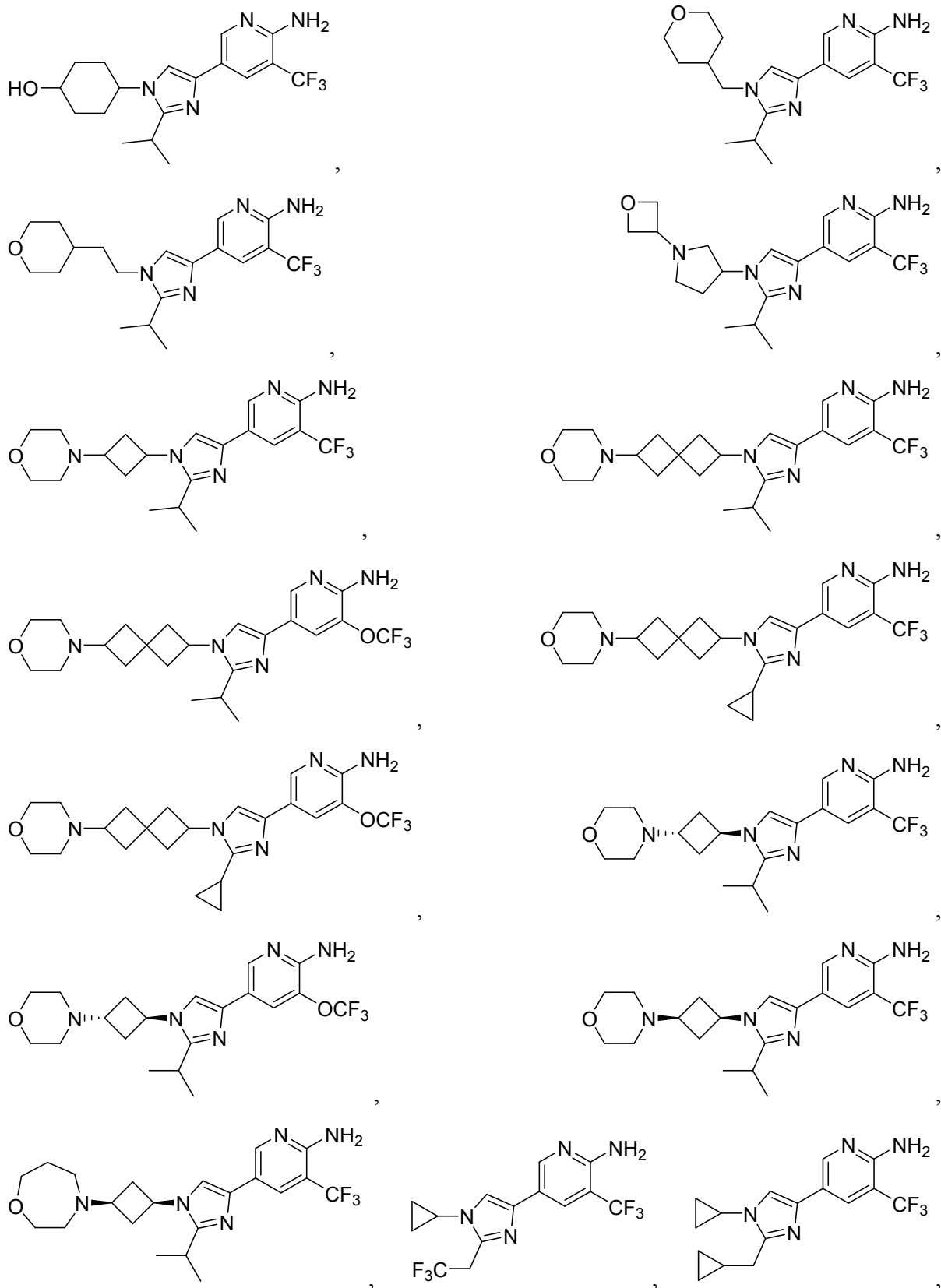
17. El compuesto de conformidad con la reivindicación 16, en donde R_{7a} se selecciona de entre alquilo, cicloalquilo y heterocicloalquilo, y se sustituye opcionalmente con uno a tres grupos R_8 .
18. El compuesto de conformidad con la reivindicación 17, en donde R_{7a} se selecciona de entre piperazin-1-ilo, morfolin-1-ilo, 1,4-diazepan-1-ilo y 1,4-oxazepan-4-ilo, y se sustituye opcionalmente con uno o dos grupos R_8 .
19. El compuesto de conformidad con la reivindicación 18, en donde R_1 es trifluorometilo.
20. El compuesto de conformidad con la reivindicación 19, en donde R_2 y R_5 son H.
21. El compuesto de conformidad con la reivindicación 20, en donde R_{6a} y R_{6b} son H.
22. El compuesto de conformidad con la reivindicación 21, en donde R_8 se selecciona de entre alquilo C_{1-4} , alcoxi C_{1-4} , halo, hidroxilo, oxo, hidroxialquilo, amino, carboxilo, ciano, cicloalquilo C_{3-6} , heterocicloalquilo, haloalquilo C_{1-4} , haloalcoxi C_{1-4} , arilo y heteroarilo.
23. El compuesto de conformidad con la reivindicación 22, en donde R_8 se selecciona de entre alquilo C_{1-4} , alcoxi C_{1-4} , halo, hidroxilo, oxo, hidroxialquilo, cicloalquilo C_{3-6} , heterocicloalquilo, haloalquilo C_{1-4} y haloalcoxi C_{1-4} .
24. El compuesto de conformidad con la reivindicación 23, en donde R_8 se selecciona de entre alquilo C_{1-4} y haloalquilo C_{1-4} .
25. El compuesto de conformidad con la reivindicación 24, en donde R_{7a} se selecciona de entre:

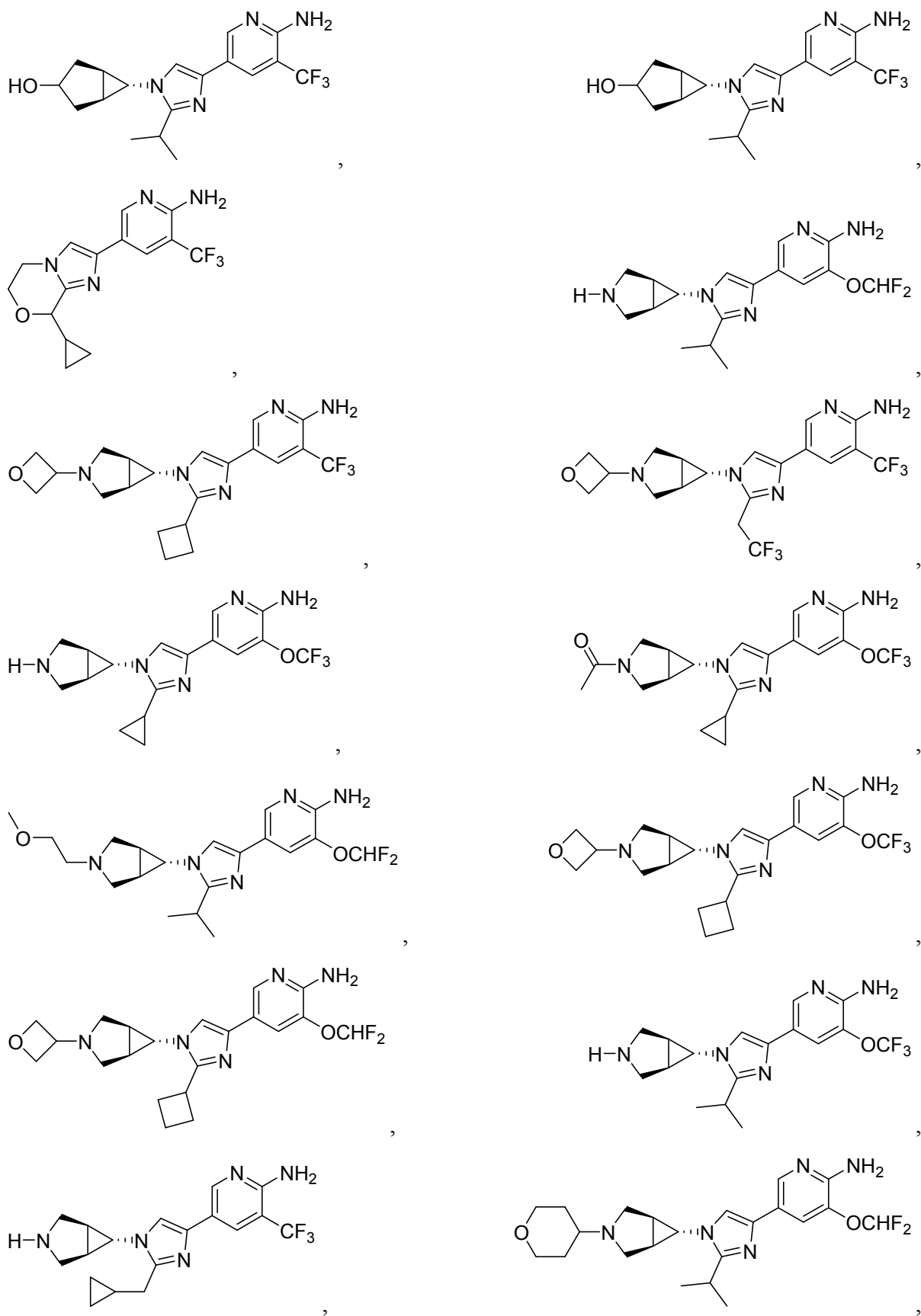


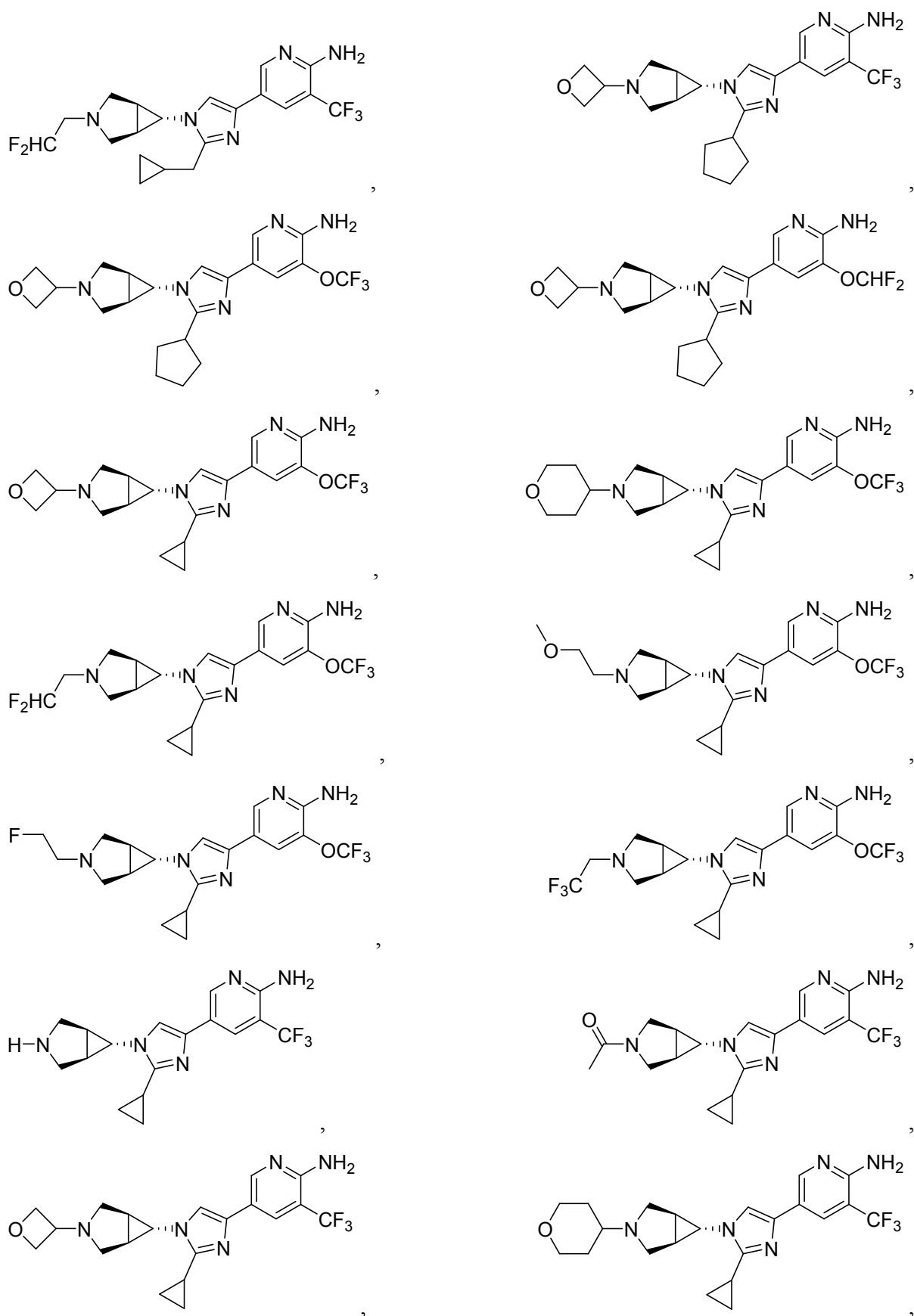
26. El compuesto de conformidad con la reivindicación 1, en donde el compuesto se elige de entre:

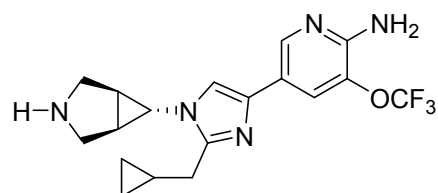
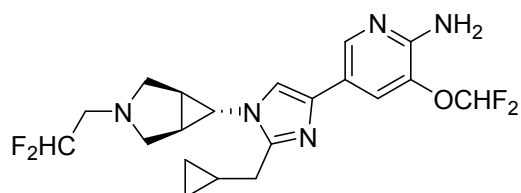
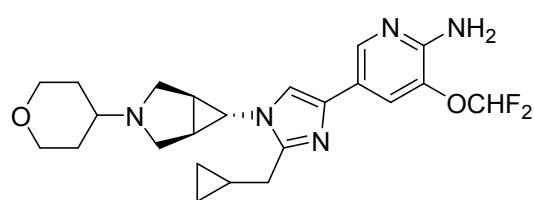
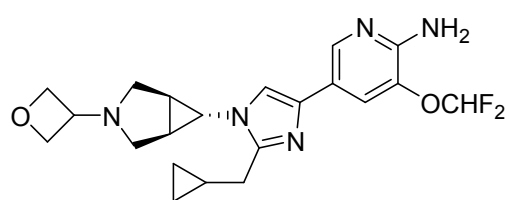
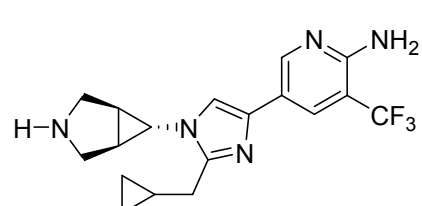
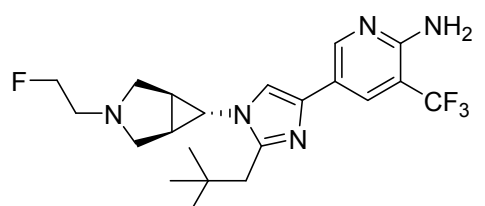
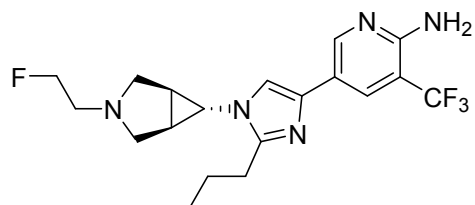
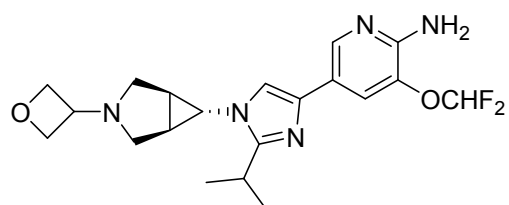
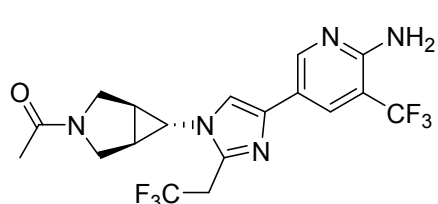
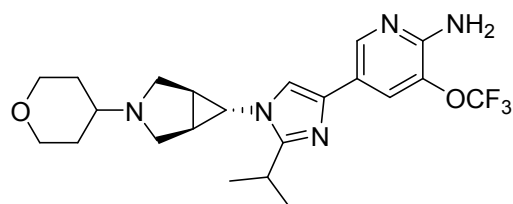
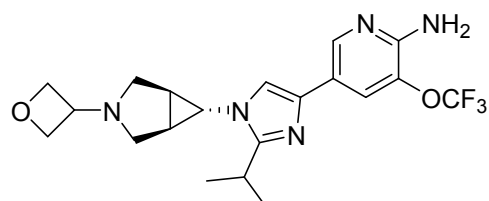
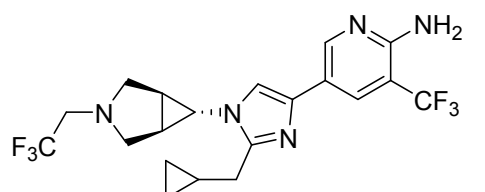
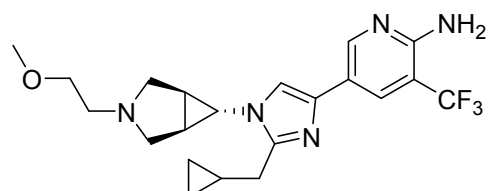
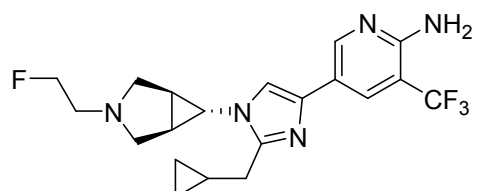
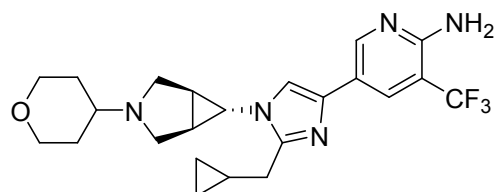
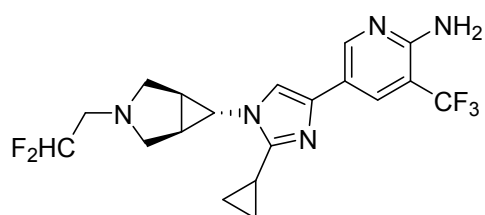


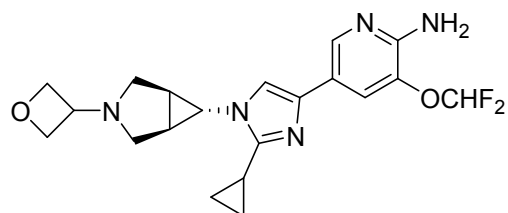
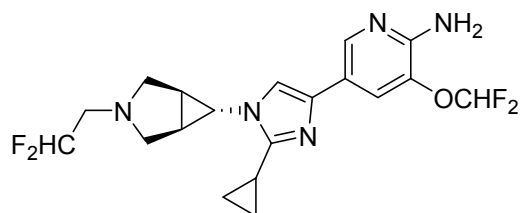
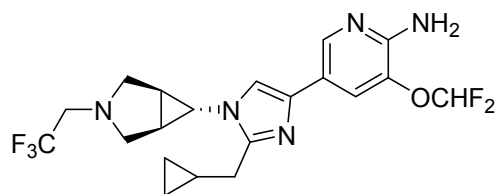
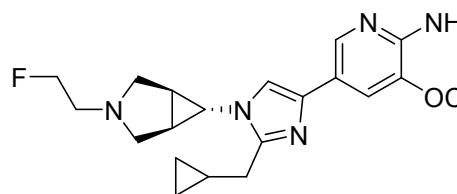
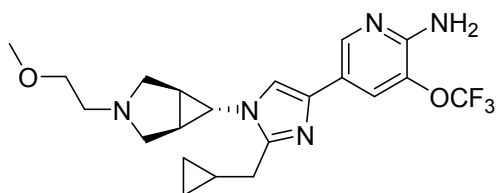
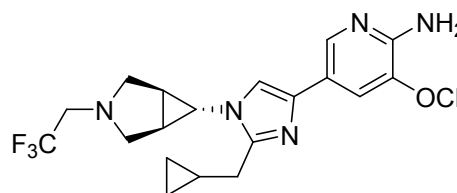
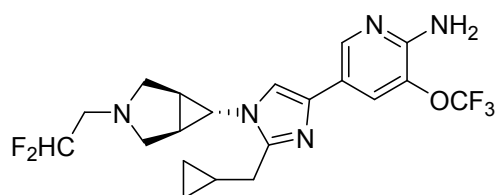
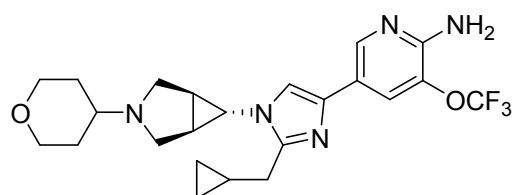
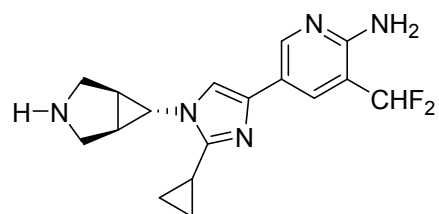
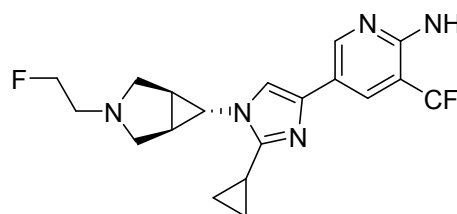
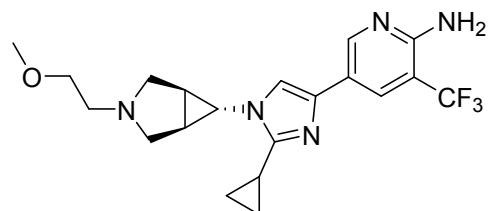
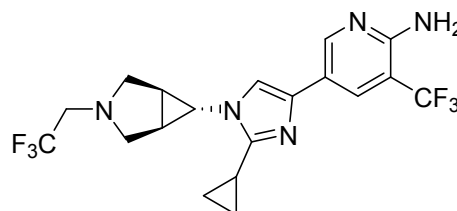
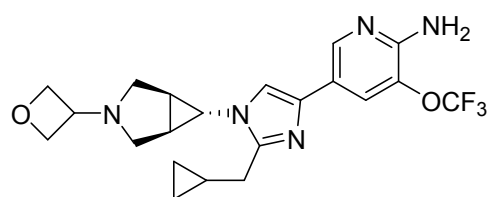
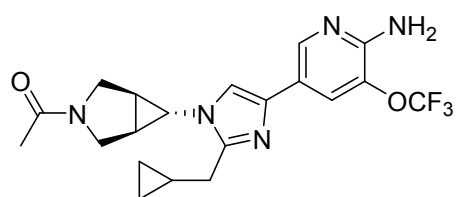


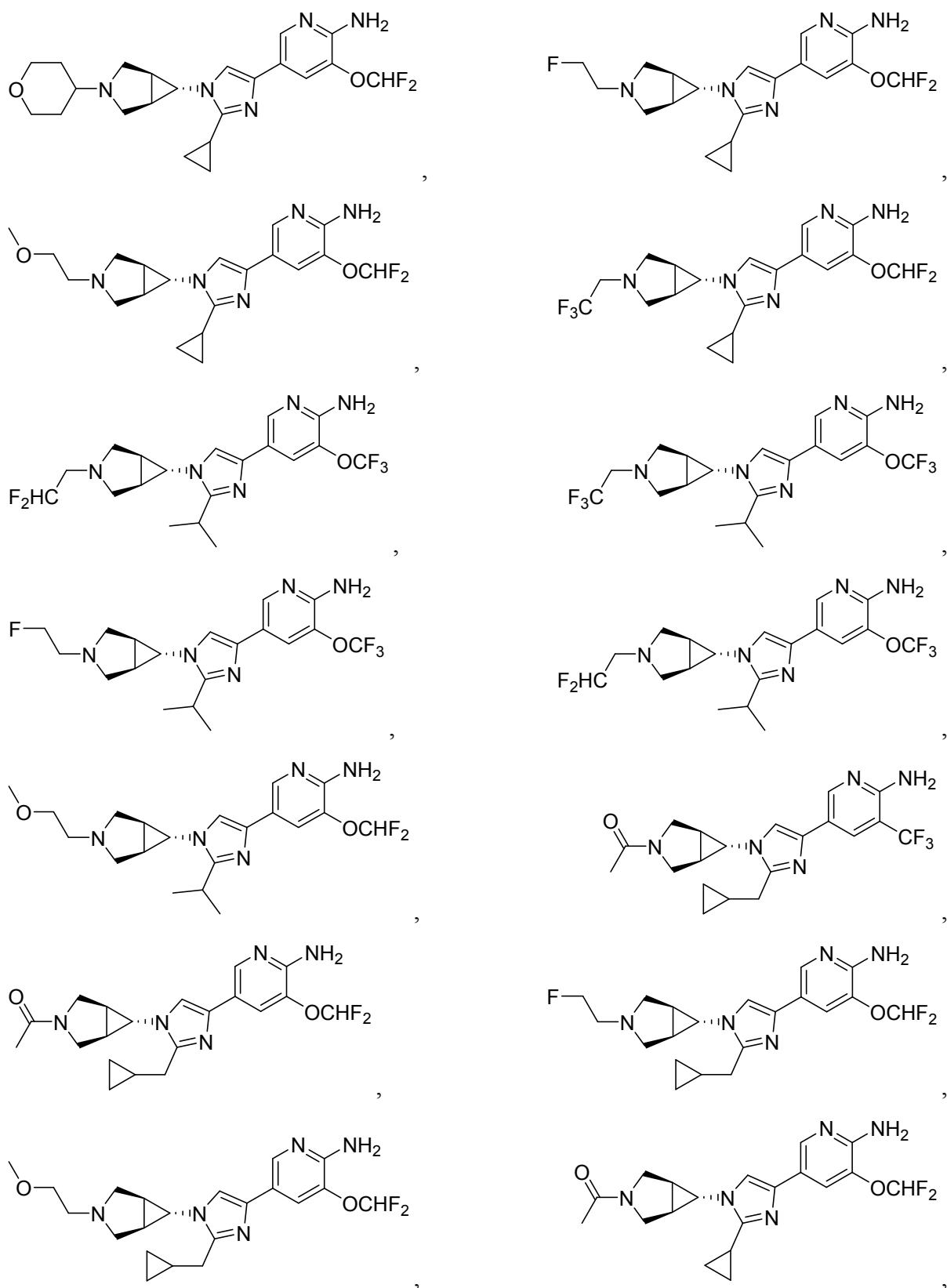


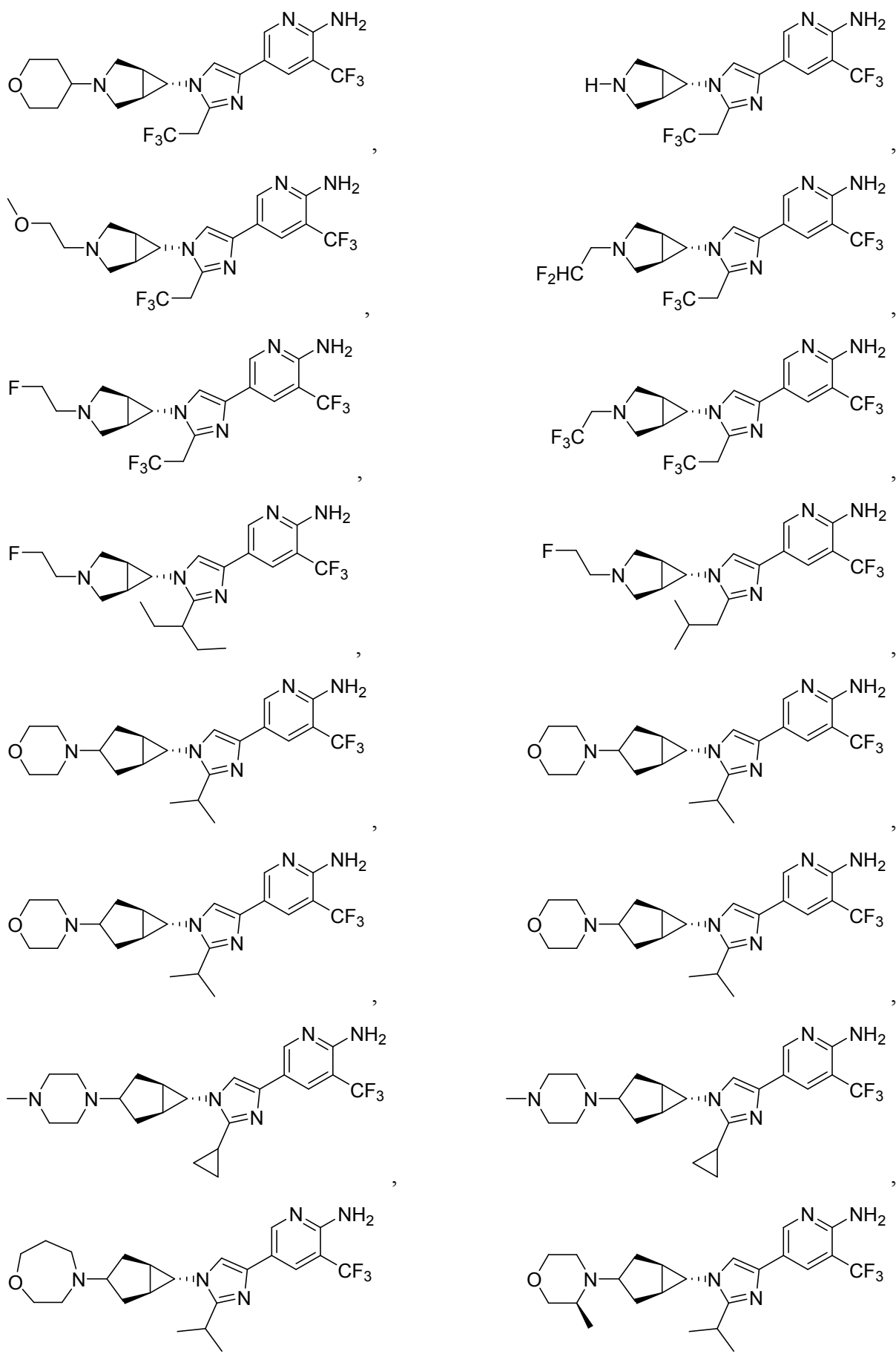


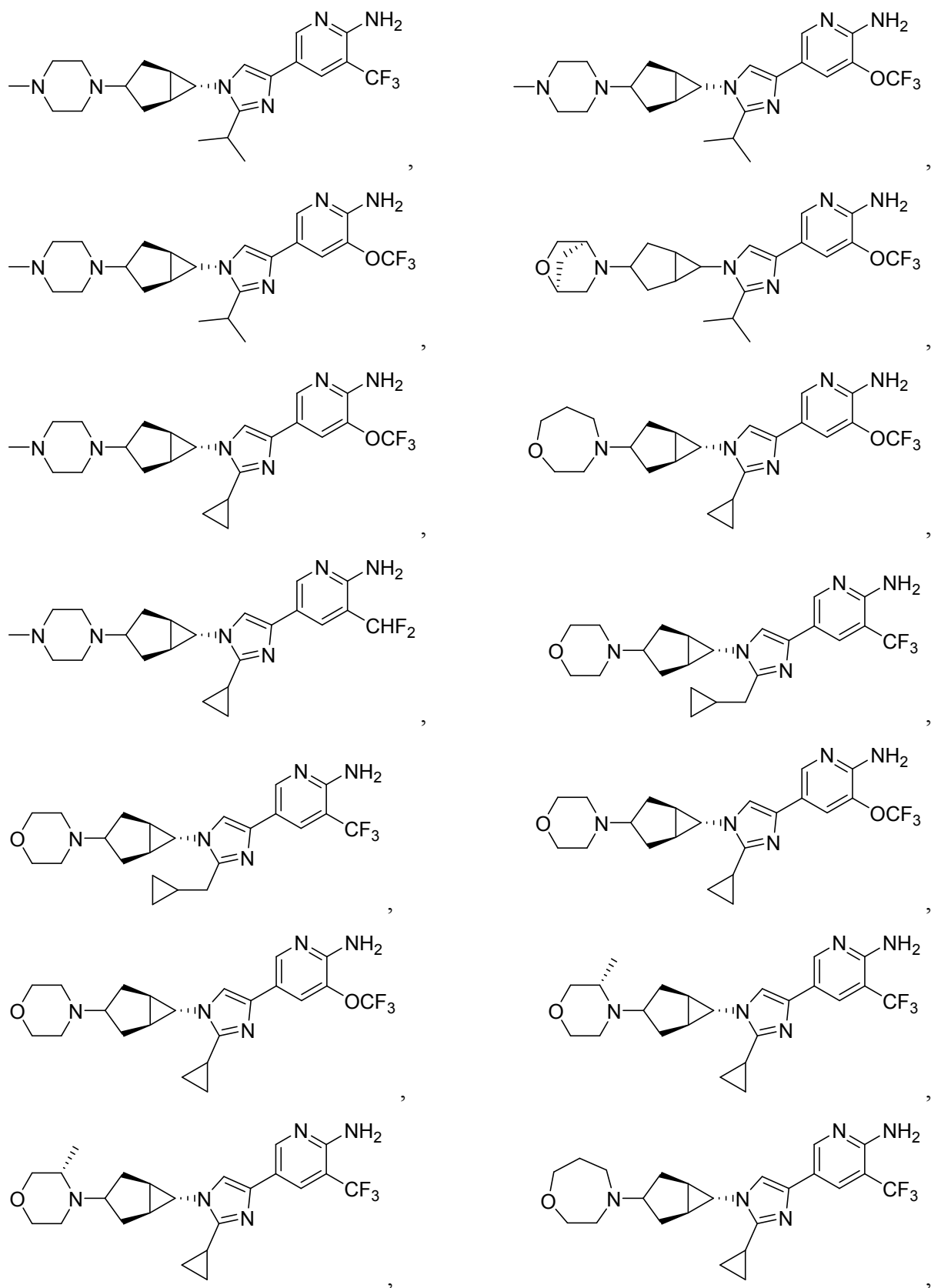


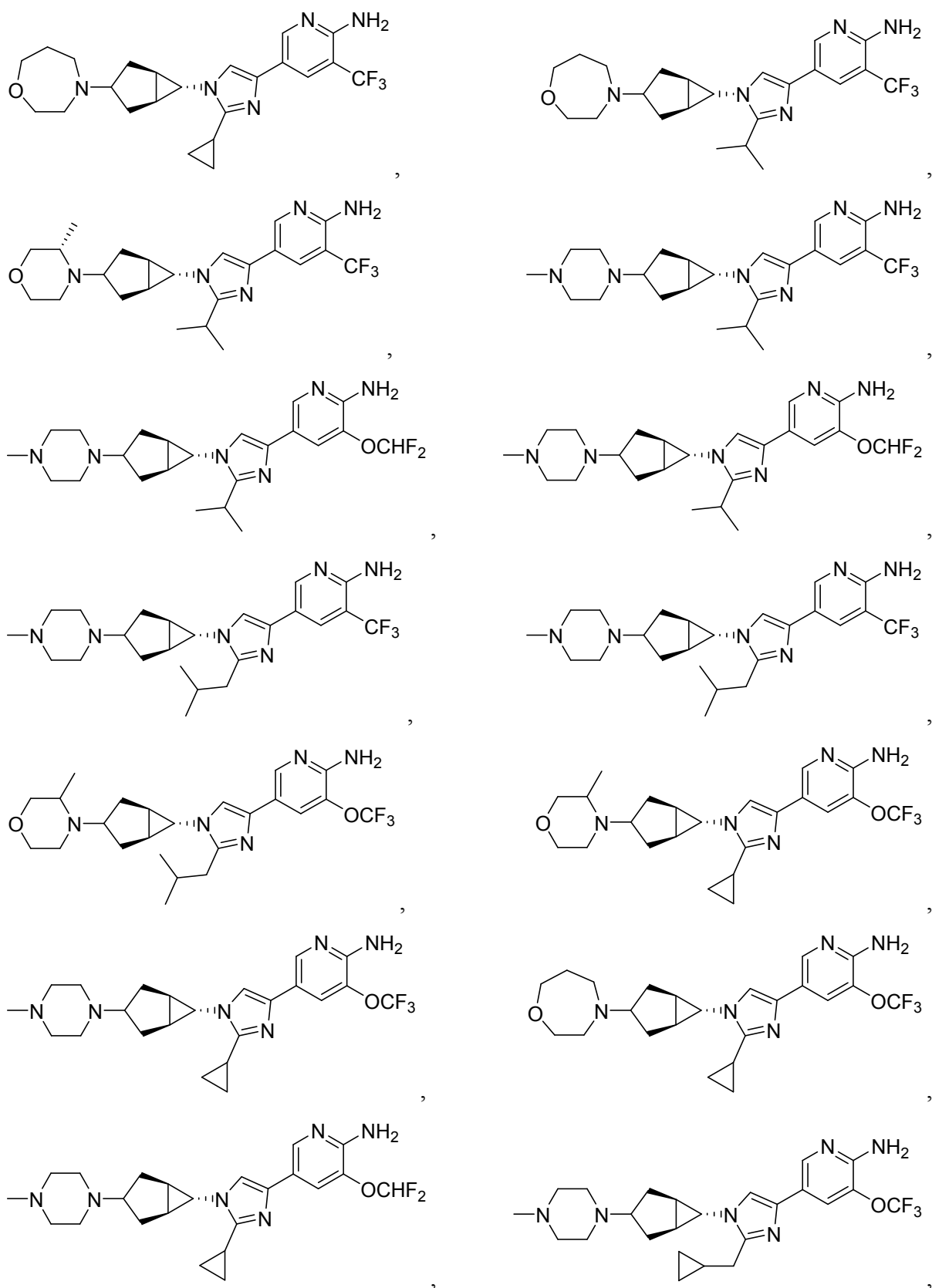


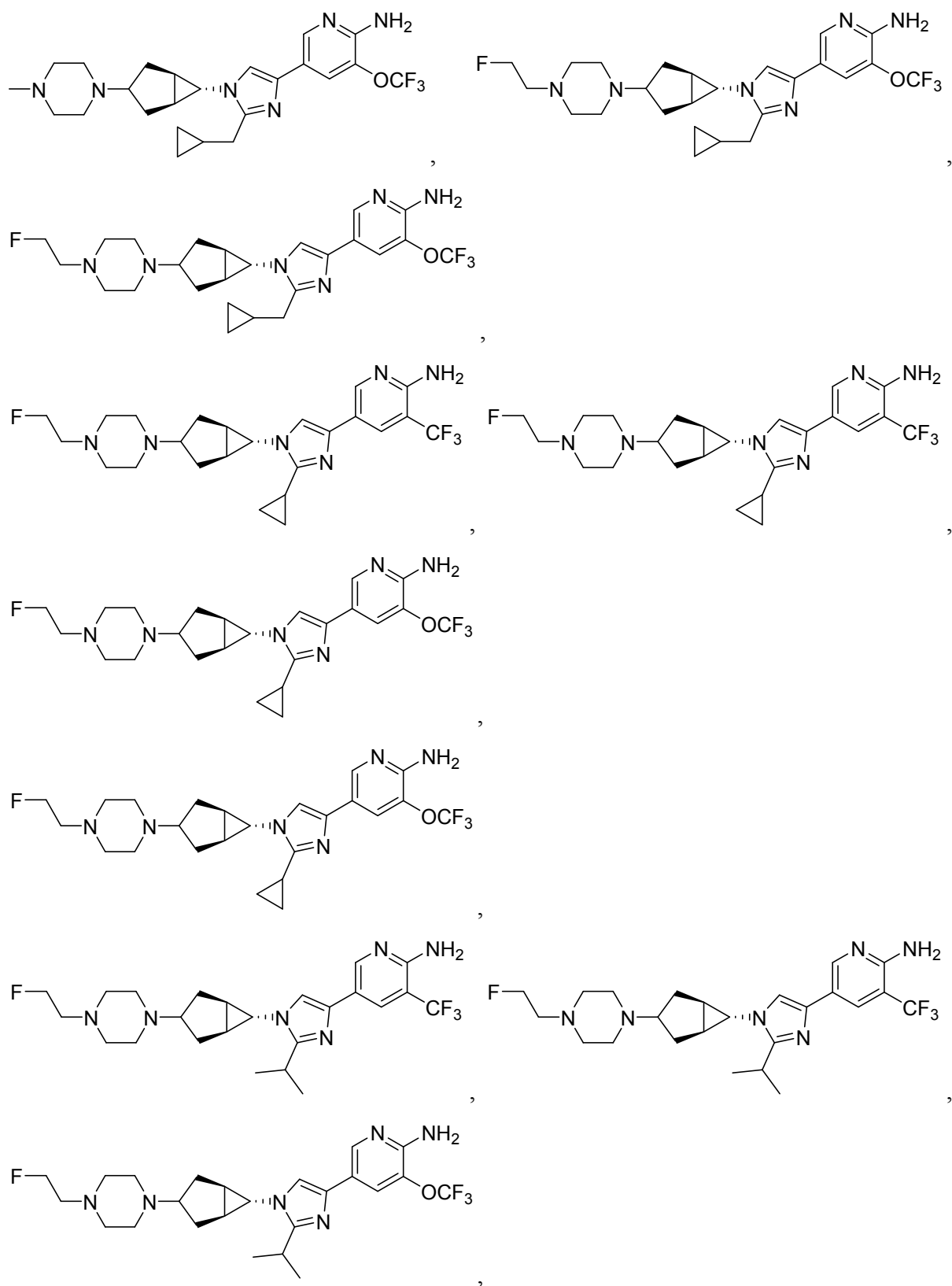




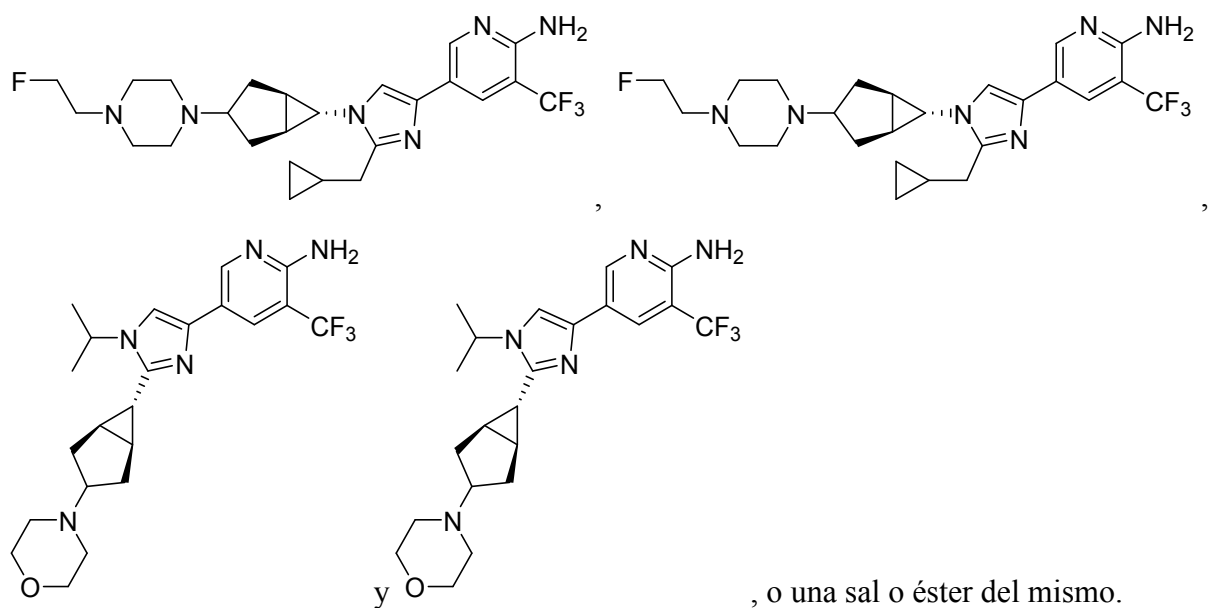




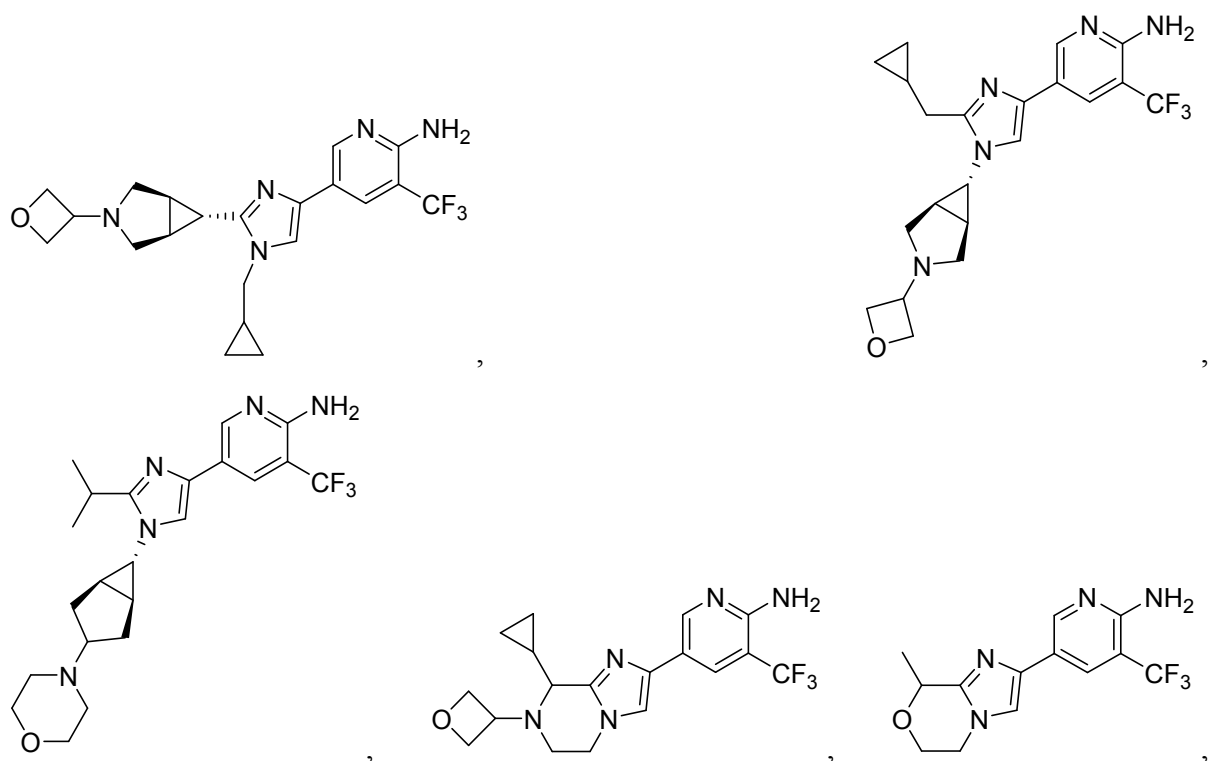


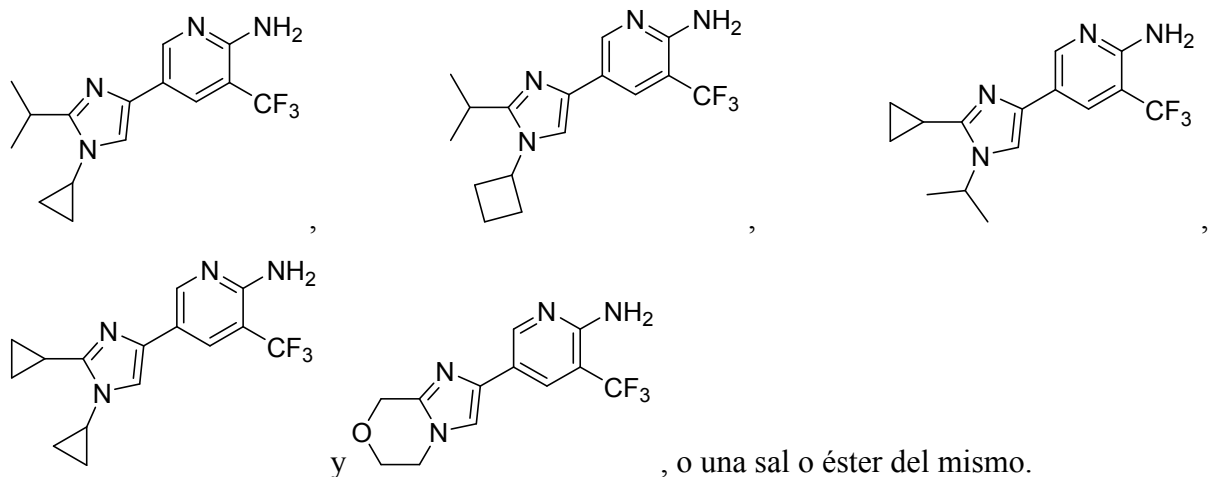






27. El compuesto de conformidad con la reivindicación 1, en donde el compuesto tiene la fórmula estructural elegida de entre:





, o una sal o éster del mismo.

28. El compuesto de conformidad con la reivindicación 1, para su uso como medicamento.
29. El compuesto de conformidad con la reivindicación 1, para su uso en la elaboración de un medicamento para la prevención o tratamiento de una enfermedad o padecimiento que mejora por la inhibición de DLK.
30. El compuesto de conformidad con la reivindicación 1, para su uso en el tratamiento de una enfermedad mediada por la cinasa DLK.
31. El compuesto de conformidad con la reivindicación 30, en donde la enfermedad resulta de lesión traumática al sistema nervioso central o neuronas del sistema nervioso periférico.
32. El compuesto de conformidad con la reivindicación 31, en donde la lesión traumática se elige de entre apoplejía, lesión cerebral traumática y lesión de médula espinal.
33. El compuesto de conformidad con la reivindicación 30, en donde la enfermedad resulta de un padecimiento neurodegenerativo crónico.
34. El compuesto de conformidad con la reivindicación 33, en donde el padecimiento neurodegenerativo se elige de entre enfermedad de Alzheimer, demencia frontotemporal, enfermedad de Parkinson, enfermedad de Huntington, esclerosis lateral amiotrófica, ataxia espinocerebelar, parálisis supranuclear progresiva, enfermedad de cuerpos de Lewy, neuropatía periférica inducida por quimioterapia, neuropatía diabética y enfermedad de Kennedy.
35. El compuesto de conformidad con la reivindicación 30, en donde la enfermedad resulta de una neuropatía que resulta de daño neurológico.
36. El compuesto de conformidad con la reivindicación 35, en donde el daño neurológico se elige de entre neuropatía periférica inducida por quimioterapia y neuropatía diabética.
37. El compuesto de conformidad con la reivindicación 1, para el uso en el tratamiento de un trastorno cognitivo.

38. El compuesto de conformidad con la reivindicación 37, en donde el trastorno cognitivo se ocasiona por intervención farmacológica.
39. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto como se indica en la reivindicación 1, en conjunto con un portador farmacéuticamente aceptable.
40. Un método de inhibición de DLK, que comprende poner en contacto a DLK con un compuesto como se indica en la reivindicación 1.
41. Un método de tratamiento de una enfermedad mediada por DLK, que comprende la administración de una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto, como se indica en la reivindicación 1, a un paciente en necesidad de ello.
42. El método de conformidad con la reivindicación 41, en donde la enfermedad es una enfermedad neurológica.
43. El método de conformidad con la reivindicación 42, en donde la enfermedad neurológica resulta de lesión traumática al sistema nervioso central o neuronas del sistema nervioso periférico.
44. El método de conformidad con la reivindicación 43, en donde la lesión traumática se elige de entre apoplejía, lesión cerebral traumática y lesión de médula espinal.
45. El método de conformidad con la reivindicación 42, en donde la enfermedad neurológica resulta de un padecimiento neurodegenerativo crónico.
46. El método de conformidad con la reivindicación 45, en donde el padecimiento neurodegenerativo crónico se elige de entre enfermedad de Alzheimer, demencia frontotemporal, enfermedad de Parkinson, enfermedad de Huntington, esclerosis lateral amiotrófica, ataxia espinocerebelar, parálisis supranuclear progresiva, enfermedad de cuerpos de Lewy y enfermedad de Kennedy.
47. El método de conformidad con la reivindicación 42, en donde la enfermedad neurológica resulta de una neuropatía que resulta de daño neurológico.
48. El método de conformidad con la reivindicación 47, en donde el daño neurológico se elige de entre neuropatía periférica inducida por quimioterapia y neuropatía diabética.
49. El método de conformidad con la reivindicación 41, en donde la enfermedad es un trastorno cognitivo.
50. El método de conformidad con la reivindicación 49, en donde el trastorno cognitivo se ocasiona por intervención farmacológica.
51. Un método de tratamiento de una enfermedad mediada por DLK, que comprende la administración de:

- a. una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto como se indica en la reivindicación 1; y
 - b. otro agente terapéutico.
52. El método de conformidad con la reivindicación 51, en donde la enfermedad mediada por DLK es un trastorno cognitivo ocasionado por intervención farmacológica.
53. El método de conformidad con la reivindicación 52, en donde el trastorno cognitivo es un trastorno cognitivo inducido por quimioterapia.
54. Un método para lograr un efecto en un paciente, que comprende la administración de una cantidad terapéuticamente efectiva, de un compuesto como se indica en la reivindicación 1, a un paciente, en donde el efecto se elige de entre: disminución de pérdida de neuronas, reducción en la atrofia cerebral, función neurológica mejorada, cognición mejorada y rendimiento mental mejorado.

