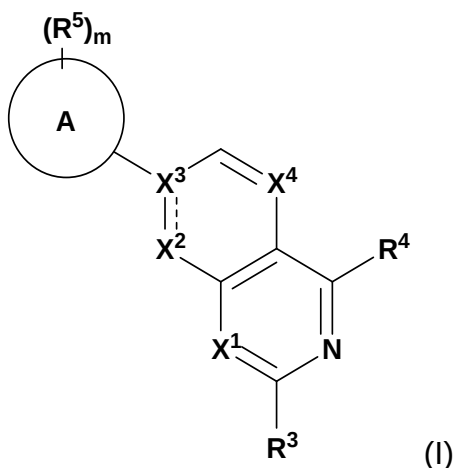


SE REIVINDICA LO SIGUIENTE:

1. Un compuesto de fórmula (I):



o una sal farmacéuticamente aceptable de este, donde:

5 cada línea discontinua representa un enlace simple o un enlace doble;

X^1 es CR^1 o N;

X^2 es CR^2 , $C(=O)$, o N;

X^3 es C o N; siempre que cuando X^2 sea $C(=O)$, X^3 sea N;

X^4 es CH o N;

10 El anillo A es fenilo o heteroarilo de 5-6 miembros;

R^1 es hidrógeno, halógeno, ciano, heterociclilo de 3-10 miembros, alquilo C1-C6 opcionalmente sustituido con heterociclilo de 3-6 miembros opcionalmente sustituido con $-C(=O)$ alquilo C1-C6 o $-C(=O)OR^A$, alcoxi C1-C6, $-C(=O)$ -heterociclilo de 3-6 miembros opcionalmente sustituido con alquilo C1-C6, o $-OR^B$;

15 R^B es un heterociclilo de 3-6 miembros, un heteroarilo de 5-6 miembros, un arilo C6-C10 o un cicloalquilo C3-C6, cada uno opcionalmente sustituido con 1-3 halógenos, alquilo C1-C6, haloalquilo C1-C6, alcoxi C1-C6, haloalcoxi C1-C6, ciano, hidroxilo, $-C(=O)OH$, $-C(=O)$ alquilo C1-C6, $-S(O_2)$ -alquilo C1-C6 o $-NR^C R^D$ seleccionados independientemente;

20 R^2 es hidrógeno, halógeno, alquilo C1-C6, alcoxi C1-C6, $-C(=O)$ -heterociclilo de 3-6 miembros, $-NH$ -cicloalquilo C3-C6- $-C(=O)OR^A$, o $-O$ -cicloalquilo C3-C6- $-C(=O)OR^A$;

R^3 es hidrógeno, halógeno, alquilo C1-C6, ciano, cicloalquilo C3-C6, $-X-R^G$ o $\text{---}\equiv\text{---}R^H$;

R^4 es hidrógeno o alquilo C1-C6;

R^5 es hidrógeno, alquilo C1-C6 opcionalmente sustituido con heterociclilo de 3-6

miembros; $-X-R^E$; -cicloalquilo C3-C6-C(=O)OR^A; o $\text{---}\equiv\text{---}R^F$; o

R⁵ y el átomo de carbono y/o nitrógeno al que está unido, forma un enlace con un átomo de carbono o nitrógeno adyacente, reemplazando el átomo de hidrógeno en el átomo de carbono o nitrógeno adyacente, y juntos R⁵ y los dos átomos de carbono y/o nitrógeno adyacentes en el Anillo A forman un (i) arilo C6-C10 opcionalmente sustituido con un heterociclilo de 3-10 miembros opcionalmente sustituido con 1-2 alquilo C1-C6 seleccionado independientemente o -C(=O)OR'; (ii) un heterociclilo de 3-6 miembros; o un (iii) un heteroarilo de 5-6 miembros opcionalmente sustituido con 1-2 sustituyentes seleccionados independientemente de alquilo C1-C6, haloalquilo C1-C6, alcoxi C1-C6, heterociclilo de 3-10 miembros opcionalmente sustituido con 1-2 alquilo C1-C6 seleccionado independientemente o C(=O)OR', y heteroarilo de 5-6 miembros opcionalmente sustituido con alquilo C1-C6;

R^E es un heterociclilo de 3-10 miembros, un heteroarilo de 5-6 miembros o un cicloalquilo C3-C6, cada uno opcionalmente sustituido con 1-3 alquilo C1-C6 seleccionado independientemente opcionalmente sustituido con alcoxi C1-C6, NR^IR^J, o -C(=O)OH;

R^F es un heterociclilo de 3-6 miembros, un heteroarilo de 5-6 miembros o un cicloalquilo C3-C6, cada uno opcionalmente sustituido con alquilo C1-C6; o un alquinilo C2-C6 opcionalmente sustituido con hidroxilo;

R^G es un heterociclilo de 3-6 miembros o un cicloalquilo C3-C6, cada uno opcionalmente sustituido con 1-3 alquilo C1-C6 seleccionado independientemente, -C(=O)alquilo C1-C6, -C(=O)OH o NR^CR^D;

R^H es un alquilo C1-C6 opcionalmente sustituido con hidroxilo o un heterociclilo de 3-6 miembros opcionalmente sustituido con alquilo C1-C6;

X es -NH-, -NH(C=O)-, -NHC(=O)O-, -O-, -(C=O)- o CH₂;

cada R^A, R^C, R^D, R^I y R^J se selecciona independientemente de hidrógeno y alquilo C1-C6; y

m es 0, 1, o 2.

2. El compuesto de la reivindicación 1, en donde uno de X¹, X², X³, X⁴ es N, y cada uno de los restantes de X¹, X², X³, X⁴ se selecciona independientemente de C, C(=O), CH, CR¹ o CR².

3. El compuesto de la reivindicación 1 o 2, en donde X¹ es N; X² es CR²; X³ es C; y X⁴ es CH.

4. El compuesto de la reivindicación 1 o 2, en donde X^2 es N; X^1 es CR^1 ; X^3 es C; y X^4 es CH.

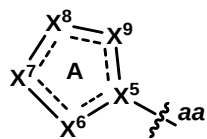
5. El compuesto de la reivindicación 1 o 2, en donde X^3 es N; X^1 es CR^1 ; X^2 es $C(=O)$; y X^4 es CH.

5 6. El compuesto de la reivindicación 1 o 2, en donde X^4 es N; X^1 es CR^1 ; X^2 es CR^2 ; y X^3 es C.

7. El compuesto de la reivindicación 1, en donde cada uno de X^1 , X^2 , X^3 , X^4 se selecciona independientemente de C, $C(=O)$, CH, CR^1 o CR^2 .

10 8. El compuesto de la reivindicación 1, en donde el anillo A es un heteroarilo de 5 miembros.

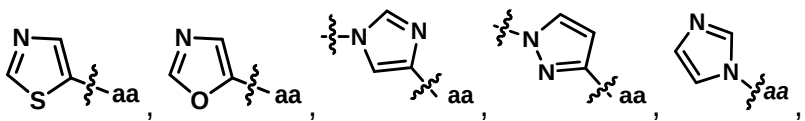
9. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-8, en donde el Anillo A es

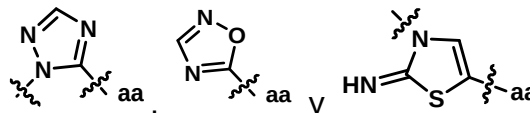
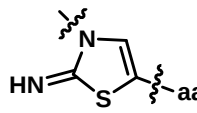


, en donde **aa** representa el punto de conexión a X^3 , y cada enlace discontinuo es independientemente un enlace simple o doble, y cada uno de X^5 , X^6 , X^7 , X^8 y X^9 se selecciona independientemente de C, $C(=O)$, $C=NH$, CH, N, O o S.

15 10. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-9, en donde el Anillo A se selecciona del grupo que consiste en tiazolieno, oxazolieno, imidazolieno, pirazolieno, 1,2,4-triazolieno, 1,2,4-oxadiazolieno y 2-imina-tiazolileno.

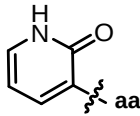
11. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-9, en donde el Anillo A se

selecciona del grupo que consiste en 

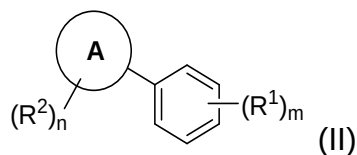
20  y  , cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con uno o dos R^5 y **aa** representa el punto de unión a X^3 y la otra línea ondulada representa el punto de conexión a R^5 .

12. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-7, en donde el Anillo A es heteroarilo de 6 miembros.

25 13. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-7 o 12, en donde el Anillo A

es , en donde **aa** representa el punto de unión a X³.

14. Un compuesto de fórmula (II):



o una sal farmacéuticamente aceptable de este, donde:

El anillo A es un heteroarilo de 5-14 miembros o un heterociclilo de 5-14 miembros;

cada R¹ es independientemente halógeno, hidroxilo, ciano, alquilo C1-C6, alcoxi C1-C6, -C(=O)OR^A, -NR^BR^C, y -C(=O)NR^BR^C;

cada R² es independientemente -C(=O)OR^D, alquilo C1-C6, alquínilo C2-C6 opcionalmente sustituido con heterociclilo de 4-8 miembros opcionalmente sustituido con alquilo C1-C6, -C(=O)-fenilo, -(alquilo C1-C6)-fenilo, -(alquilo C1-C6)-heterociclilo de 4-10 miembros opcionalmente sustituido con alquilo C1-C6, heterociclilo de 4-10 miembros opcionalmente sustituido con alquilo C1-C6 o -CO₂alquilo C1-C6, fenilo opcionalmente sustituido con ciano o flúor, -NHC(=O)R^E, heteroarilo de 5-6 miembros opcionalmente sustituido con alcoxi C1-C6, m es 1, 2 o 3;

n es 0, 1, 2 o 3;

cada R^A, R^B, R^C y R^D es independientemente hidrógeno o alquilo C1-C6; y

cada R^E es independientemente cicloalquilo C3-C6, heterociclilo de 4-8 miembros opcionalmente sustituido con alquilo C1-C6 o heteroarilo de 5-6 miembros opcionalmente sustituido con alquilo C1-C6.

15. El compuesto de la reivindicación 14, donde el Anillo A es un heteroarilo de 5-6 miembros.

16. El compuesto de la reivindicación 14 o 15, en donde el Anillo A es tiazol o pirazol.

17. El compuesto de la reivindicación 14 o 15, en donde el Anillo A es piridina o pirimidin-4(3H)-ona.

18. El compuesto de la reivindicación 14, en donde el Anillo A es un heteroarilo bicíclico o un heterociclilo bicíclico.

19. El compuesto de la reivindicación 14 o 18, en donde el Anillo A es pirazolo[1,5-

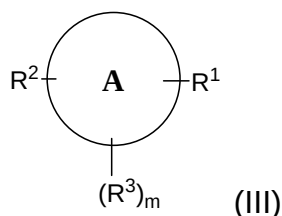
a]piridina, 1H-pirrolo[2,3-b]piridina, pirrolo[1,2-a]pirazin-1(2H)-ona, pirazolo[1,5-a]pirazina, imidazo[1,2-b]piridazina, pirazolo[1,5-a]pirimidina o 1,3-dihidro-2H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-ona.

20. El compuesto de la reivindicación 14 o 18, en donde el Anillo A es 5,6,7,8-tetrahidroimidazo[1,2-a]pirazina, 1,3-dihidro-2H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-ona, o 1,3-dihidro-2H-imidazo[4,5-b]piridin-2-ona.

21. El compuesto de la reivindicación 14 o 18, en donde el Anillo A es 8H-pirazolo[1,5-a]pirrolo[3,2-e]pirimidina.

22. El compuesto de la reivindicación 14 o 18, en donde el Anillo A es 7,8,9,10-tetrahidro-pirazolo[5,1-f][1,6]naftiridina, o 7,8-dihidro-6H-pirazolo[1,5-a]pirrolo[3,2-e]pirimidina.

23. Un compuesto de fórmula (III):



o una sal farmacéuticamente aceptable de este:

El anillo A es heteroarilo de 5-6 miembros o heterociclilo de 5-6 miembros;

R¹ es -NHC(=O)(alquileo C1-C6)_nR^A, fenilo opcionalmente sustituido con -NR^FR^G, -Q-

R^C o $\text{---}\equiv\text{---R}^H$;

R² es cicloalquilo C3-C6 opcionalmente sustituido con -CO₂R^B, heteroariloxi de 5-10 miembros, -(alquileo C1-C6)_p-heteroarilo de 5-10 miembros opcionalmente sustituido con alquilo C1-C6, ciano o heterociclilo de 4-6 miembros; -(alquileo C1-C6)_t-fenilo opcionalmente sustituido con ciano o -NR^DR^E; heterociclilo de 4-6 miembros opcionalmente sustituido con alquilo C1-C6;

R³ es alquilo C1-C6;

R^A es heterociclilo de 4-6 miembros opcionalmente sustituido con alquilo C1-C6, o heteroarilo de 5-10 miembros opcionalmente sustituido con alcoxi C1-C6 o alquilo C1-C6,

R^B es hidrógeno o alquilo C1-C6;

R^C es heterociclilo de 4-10 miembros, heteroarilo de 5-10 miembros o fenilo opcionalmente sustituido con -(alquileo C1-C6)-NR^DR^E;

R^D, R^E, y R^F son independientemente hidrógeno, alquilo C1-C6 o cicloalquilo C3-C6;

R^G es hidrógeno, alquilo C1-C6, -C(=O)-alquilo C1-C6 o -C(=O)-cicloalquilo C3-C6;

R^H es heterociclilo de 4-6 miembros opcionalmente sustituido con 1-2 alquilo C1-C6 seleccionado independientemente;

Q es alquilenos C1-C6, NH u O;

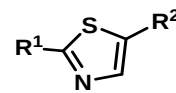
m es 0 o 1;

n es 0 o 1;

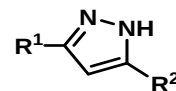
p es 0 o 1; y

n es 0 o 1.

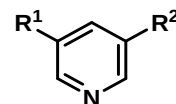
24. El compuesto de la reivindicación 23, en donde el Anillo A es



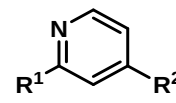
25. El compuesto de la reivindicación 23, en donde el Anillo A es



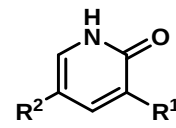
26. El compuesto de la reivindicación 23, en donde el Anillo A es



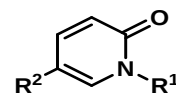
27. El compuesto de la reivindicación 23, en donde el Anillo A es



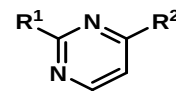
28. El compuesto de la reivindicación 23, en donde el Anillo A es



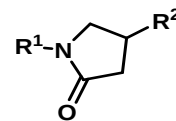
29. El compuesto de la reivindicación 23, en donde el Anillo A es



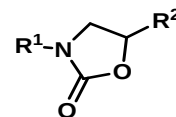
30. El compuesto de la reivindicación 23, en donde el Anillo A es



31. El compuesto de la reivindicación 23, en donde el Anillo A es



32. El compuesto de la reivindicación 23, en donde el Anillo A es



33. Un compuesto seleccionado de un compuesto de la Tabla 1, Tabla 2, Tabla 3 o

Tabla 4, o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores.

34. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-33, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, y un diluyente o portador farmacéuticamente aceptable.

5

35. Un método para tratar un trastorno neurológico en un sujeto que lo necesita, donde el método comprende administrarle al sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-33, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, o una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 34.

10

36. El método de la reivindicación 35, en donde el trastorno neurológico se selecciona del grupo que consiste en síndrome de Down, enfermedad de Alzheimer y enfermedad de Alzheimer asociada con el síndrome de Down.

37. El método de la Reivindicación 35 o 36, en donde el trastorno neurológico se selecciona de la enfermedad de Alzheimer asociada con el síndrome de Down.

15

38. Un método para tratar un trastorno neurológico asociado a DYRK1A en un sujeto, donde el método comprende administrar a un sujeto identificado o diagnosticado con un trastorno neurológico asociado a DYRK1A una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-233 o una sal farmacéuticamente aceptable de este, o una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 34.

20

39. Un método para modular DYRK1A en una célula de mamífero, donde el método comprende poner en contacto la célula de mamífero con una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-33, o una sal farmacéuticamente aceptable de este.