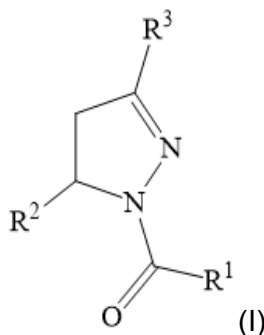


REIVINDICACIONES

1. Un compuesto según la fórmula (I):



5 en donde:

R¹ es alcoxi(C₁-C₄)-CH₂-, fenil-alcoxi(C₁-C₄)-CH₂-, o un grupo alquilo(C₂-C₆), alquinilo(C₂-C₄), cicloalquilo(C₃-C₆), cicloalquil(C₃-C₆)-alquilo(C₁-C₄), sustituido o insustituido, o un grupo heterocicloalquilo de 5-6 miembros sustituido o insustituido, opcionalmente sustituido además con halógeno o alquilo(C₁-C₄),

10 en donde dicho grupo alquilo(C₂-C₆), cicloalquilo(C₃-C₆), cicloalquil(C₃-C₆)-alquil-, o heterocicloalquilo de 5-6 miembros sustituido, está sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados independientemente de hidroxilo, (benciloxi)carbonil)amino, ciano, halógeno, alquilo(C₁-C₄), halo-alquilo(C₁-C₄), alcoxi(C₁-C₄), alquil(C₁-C₄)-CO-, ciano-alquil(C₁-C₄)-CO-, alcoxi(C₁-C₄)alquil(C₁-C₄)-CO-, alcoxi(C₁-C₄)-CO-, alquil(C₁-C₄)-NHCO-, (alquil(C₁-C₄))(alquil(C₁-C₄))NCO-, halo-alquil(C₁-C₄)-CO-, cicloalquil(C₃-C₆)-CO- opcionalmente sustituido, cicloalquil(C₃-C₆)alquil(C₁-C₄)-CO- opcionalmente sustituido, fenil-CO- opcionalmente sustituido, fenil-SO₂- opcionalmente sustituido, fenil-alquil(C₁-C₄)-CO- opcionalmente sustituido, heteroaril-CO- de 5-6 miembros opcionalmente sustituido, y heteroaril-CO- de 9-10 miembros opcionalmente sustituido,

20 en donde dicho cicloalquil(C₃-C₆)-CO- opcionalmente sustituido, cicloalquil(C₃-C₆)alquil(C₁-C₄)-CO- opcionalmente sustituido, fenil-CO- opcionalmente sustituido, fenil-SO₂- opcionalmente sustituido, fenil-alquil(C₁-C₄)-CO- opcionalmente sustituido, heteroaril-CO- de 5-6 miembros opcionalmente sustituido, o heteroaril-CO- de 9-10 miembros opcionalmente sustituido, está opcionalmente sustituido con 1 o 2 sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, ciano, alquilo(C₁-C₄), alcoxi(C₁-C₄), alquil(C₁-C₄)-CO-, halo-alquilo(C₁-C₄), halo-alquil(C₁-C₄)-CO-,

cicloalquilo(C₃-C₆) y heterocicloalquilo de 5-6 miembros; o dicho grupo alquilo(C₂-C₄), cicloalquilo(C₃-C₆) o heterocicloalquilo de 5-6 miembros, sustituido, está sustituido con un grupo fenilo, heteroarilo de 5-6 miembros o heteroarilo de 9 miembros, opcionalmente sustituido,

5 en donde dicho grupo fenilo, heteroarilo de 5-6 miembros o heteroarilo de 9 miembros está opcionalmente sustituido con 1 o 2 sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, alquilo(C₁-C₄), alquil(C₁-C₄)-CO-, halo-alquilo(C₁-C₄), y halo-alquil(C₁-C₄)-CO-;

R² es un grupo fenilo, cicloalquilo(C₃-C₆), heterocicloalquilo de 5-6 miembros que contiene oxígeno, 10 heteroarilo de 5-6 miembros, heteroarilo de 9 miembros, arilo carbocíclico de 9-10 miembros, o arilo heterocíclico de 9-10 miembros, sustituido o insustituido,

en donde dicho grupo fenilo, cicloalquilo(C₃-C₆), heterocicloalquilo de 5-6 miembros, heteroarilo de 5-6 miembros, heteroarilo de 9 miembros, arilo carbocíclico de 9-10 miembros, o arilo heterocíclico de 9-10 miembros, sustituido, está sustituido con 1, 2 o 3 15 sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, alquilo(C₁-C₄), halo-alquilo(C₁-C₄), alcoxi(C₁-C₄), halo-alcoxi(C₁-C₄), y ciano;

R³ es H o halógeno;

o una sal del mismo, con la condición de que el compuesto no es ciclohexil(5-fenil-4,5-dihidro-1H-pirazol-1-il)metanona.

20

2. El compuesto, o sal del mismo, según la reivindicación 1, en donde:

R¹ es un grupo alquilo(C₂-C₆), cicloalquilo(C₄-C₆), cicloalquil(C₄-C₆)-alquil-, o heterocicloalquilo de 5-6 miembros, sustituido o insustituido,

en donde dicho grupo alquilo(C₂-C₆), cicloalquilo(C₄-C₆), cicloalquil(C₄-C₆)-alquil-, o 25 heterocicloalquilo de 5-6 miembros, sustituido, está sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados independientemente de hidroxilo, (benciloxi)carbonil)amino, halógeno, alquilo(C₁-C₄), halo-alquilo(C₁-C₄), alquil(C₁-C₄)-CO-, halo-alquil(C₁-C₄)-CO-, y un heteroaril-CO- de 5-6 miembros opcionalmente sustituido, en donde dicho heteroaril-CO- de 5-6 miembros 30 opcionalmente sustituido, está opcionalmente sustituido con 1 o 2 sustituyentes seleccionados independientemente de alquilo(C₁-C₄), alquil(C₁-C₄)-CO-, halo-alquilo(C₁-C₄), y halo-alquil(C₁-C₄)-CO-, o

dicho grupo cicloalquilo(C₄-C₆) o heterocicloalquilo de 5-6 miembros, sustituido, está

sustituido con un fenilo opcionalmente sustituido, heteroarilo de 5-6 miembros o heteroarilo de 9 miembros opcionalmente sustituido con 1 o 2 sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, alquilo(C₁-C₄), alquil(C₁-C₄)-CO-, halo-alquilo(C₁-C₄), y halo-alquil(C₁-C₄)-CO-;

R² es un grupo fenilo, cicloalquilo(C₃-C₆), heterocicloalquilo de 5 miembros que contiene oxígeno, heteroarilo de 5-6 miembros o heteroarilo de 9 miembros, sustituido o insustituido,

en donde dicho grupo fenilo, cicloalquilo(C₃-C₆), heterocicloalquilo de 5 miembros, heteroarilo de 5-6 miembros o heteroarilo de 9 miembros, sustituido, está sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados independientemente de halo, alquilo(C₁-C₄), halo-alquilo(C₁-C₄), alcoxi(C₁-C₄), y ciano; y

R³ es H.

3. El compuesto, o sal del mismo, según la reivindicación 1, en donde:

R¹ es un grupo alquilo(C₂-C₆), cicloalquilo(C₄-C₆), cicloalquil(C₄-C₆)-alquil-, o heterocicloalquilo de 5-6 miembros, sustituido o insustituido,

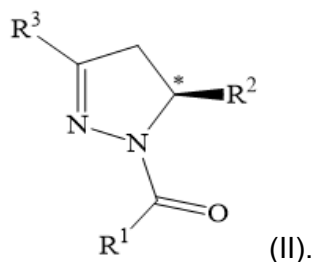
en donde dicho grupo alquilo(C₂-C₆), cicloalquilo(C₄-C₆), cicloalquil(C₄-C₆)-alquil-, o heterocicloalquilo de 5-6 miembros sustituido, está sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados independientemente de hidroxilo, (benciloxi)carbonil)amino, halógeno, alquilo(C₁-C₄), halo-alquilo(C₁-C₄), alquil(C₁-C₄)-CO-, halo-alquil(C₁-C₄)-CO-, y un heteroaril-CO- de 5-6 miembros opcionalmente sustituido, en donde dicho heteroaril-CO- de 5-6 miembros opcionalmente sustituido, está opcionalmente sustituido con 1 o 2 sustituyentes seleccionados independientemente de alquilo(C₁-C₄), alquil(C₁-C₄)-CO-, halo-alquilo(C₁-C₄), y halo-alquil(C₁-C₄)-CO-, o

dicho grupo cicloalquilo(C₄-C₆) o heterocicloalquilo de 5-6 miembros, sustituido, está sustituido con un fenilo opcionalmente sustituido, heteroarilo de 5-6 miembros o heteroarilo de 9 miembros opcionalmente sustituido con 1 o 2 sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, alquilo(C₁-C₄), alquil(C₁-C₄)-CO-, halo-alquilo(C₁-C₄), y halo-alquil(C₁-C₄)-CO-;

R² es un fenilo, heterocicloalquilo de 5-6 miembros que contiene oxígeno, sustituido o insustituido, en donde dicho heterocicloalquilo de 5-6 miembros sustituido, está sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados independientemente de halo, alquilo(C₁-C₄), halo-alquilo(C₁-C₄), alcoxi(C₁-C₄), y ciano; y R³ es H.

4. El compuesto, o sal del mismo, según una cualquiera de las reivindicaciones 1-3, que

tiene la fórmula (II):



5 5. El compuesto, o sal del mismo, según una cualquiera de las reivindicaciones 1-4, en donde R¹ es un grupo heterocicloalquilo de 5-6 miembros sustituido o insustituido.

6. El compuesto, o sal del mismo, según una cualquiera de las reivindicaciones 1-4, en donde R¹ es un grupo heterocicloalquilo de 5-6 miembros sustituido o insustituido, opcionalmente sustituido además con halógeno o alquilo(C₁-C₄).

10

7, El compuesto, o sal del mismo, según una cualquiera de las reivindicaciones 1-4, en donde R¹ es un grupo piperidinilo sustituido, en donde el grupo piperidinilo sustituido está sustituido con un sustituyente seleccionado de alquil(C₁-C₄)-CO-, halo-alquil(C₁-C₄)-CO-, ciano-alquil(C₁-C₄)-CO-, alcoxi(C₁-C₄)alquil(C₁-C₄)-CO-, alquil(C₁-C₄)-NHCO-, cicloalquil(C₃-C₆)-CO- opcionalmente sustituido, cicloalquil(C₃-C₆)alquil(C₁-C₄)-CO- opcionalmente sustituido, fenil-CO- opcionalmente sustituido, fenil-SO₂- opcionalmente sustituido, fenil-alquil(C₁-C₄)-CO- opcionalmente sustituido, heteroaril-CO- de 5-6 miembros opcionalmente sustituido, y heteroaril-CO- de 9-10 miembros opcionalmente sustituido, en donde dicho cicloalquil(C₃-C₆)-CO- opcionalmente sustituido, cicloalquil(C₃-C₆)alquil(C₁-C₄)-CO- opcionalmente sustituido, fenil-CO- opcionalmente sustituido, fenil-SO₂- opcionalmente sustituido, fenil-alquil(C₁-C₄)-CO- opcionalmente sustituido, heteroaril-CO- de 5-6 miembros opcionalmente sustituido, o heteroaril-CO- de 9-10 miembros opcionalmente sustituido, está opcionalmente sustituido con 1 o 2 sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, ciano, alquilo(C₁-C₄), alcoxi(C₁-C₄), alquil(C₁-C₄)-CO-, halo-alquilo(C₁-C₄), halo-alquil(C₁-C₄)-CO-, cicloalquilo(C₃-C₆) y heterocicloalquilo de 5-6 miembros.

8. El compuesto, o sal del mismo, según una cualquiera de las reivindicaciones 1-4, en donde R¹ es un grupo piperidinilo sustituido, opcionalmente sustituido además con halógeno o

alquilo(C₁-C₄), en donde el grupo piperidinilo sustituido está sustituido con un sustituyente seleccionado de alquil(C₁-C₄)-CO-, halo-alquil(C₁-C₄)-CO-, ciano-alquil(C₁-C₄)-CO-, alcoxi(C₁-C₄)-alquil(C₁-C₄)-CO-, alquil(C₁-C₄)-NHCO-, cicloalquil(C₃-C₆)-CO- opcionalmente sustituido, cicloalquil(C₃-C₆)alquil(C₁-C₄)-CO- opcionalmente sustituido, fenil-CO- opcionalmente sustituido, fenil-SO₂- opcionalmente sustituido, fenil-alquil(C₁-C₄)-CO- opcionalmente sustituido, heteroaril-CO- de 5-6 miembros opcionalmente sustituido, y heteroaril-CO- de 9-10 miembros opcionalmente sustituido, en donde dicho cicloalquil(C₃-C₆)-CO- opcionalmente sustituido, cicloalquil(C₃-C₆)alquil(C₁-C₄)-CO- opcionalmente sustituido, fenil-CO- opcionalmente sustituido, fenil-SO₂- opcionalmente sustituido, fenil-alquil(C₁-C₄)-CO- opcionalmente sustituido, heteroaril-CO- de 5-6 miembros opcionalmente sustituido, o heteroaril-CO- de 9-10 miembros opcionalmente sustituido, está opcionalmente sustituido con 1 o 2 sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, ciano, alquilo(C₁-C₄), alcoxi(C₁-C₄), alquil(C₁-C₄)-CO-, halo-alquilo(C₁-C₄), halo-alquil(C₁-C₄)-CO-, cicloalquilo(C₃-C₆) y heterocicloalquilo de 5-6 miembros.

9. El compuesto, o sal del mismo, según una cualquiera de las reivindicaciones 1-4, en donde R¹ es un grupo piperidin-4-ilo sustituido, sustituido con CH₃CO-, CF₃CO-, o 1-metil-1H-pirrol-2-il-CO-.

10. El compuesto, o sal del mismo, según una cualquiera de las reivindicaciones 1-4, en donde R¹ es un grupo piperidinilo sustituido, en donde el grupo piperidinilo sustituido está opcionalmente sustituido con un sustituyente halógeno o alquilo(C₁-C₄) y está sustituido además con un fenilo, heteroarilo de 5-6 miembros o heteroarilo de 9 miembros, opcionalmente sustituido, en donde el grupo fenilo, heteroarilo de 6 miembros o heteroarilo de 9 miembros opcionalmente sustituido, está opcionalmente sustituido con 1 o 2 sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, alquilo(C₁-C₄), alquil(C₁-C₄)-CO-, halo(C₁-C₃)-alquilo, y halo(C₁-C₃)alquil-CO-.

11. El compuesto, o sal del mismo, según una cualquiera de las reivindicaciones 1-10, en donde R² es un grupo fenilo, cicloalquilo(C₃-C₆), heterocicloalquilo de 5-6 miembros que contiene oxígeno, heteroarilo de 5-6 miembros, heteroarilo de 9 miembros, arilo carbocíclico de 9-10 miembros, o arilo heterocíclico de 9-10 miembros, sustituido o insustituido, en donde dicho grupo fenilo, cicloalquilo(C₃-C₆), heterocicloalquilo de 5-6 miembros,

heteroarilo de 5-6 miembros, heteroarilo de 9 miembros, arilo carbocíclico de 9-10 miembros, o arilo heterocíclico de 9-10 miembros, sustituido, está sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, alquilo(C₁-C₄), halo-alquilo(C₁-C₄), alcoxi(C₁-C₄), halo-alcoxi(C₁-C₄), y ciano.

5

12. El compuesto, o sal del mismo, según una cualquiera de las reivindicaciones 1-10, en donde R² es fenilo insustituido.

10 13. El compuesto, o sal del mismo, según una cualquiera de las reivindicaciones 1-10, en donde R² es fenilo sustituido con 1 o 2 sustituyentes seleccionados independientemente de halo, alquilo(C₁-C₄), halo-alquilo(C₁-C₄), alcoxi(C₁-C₄), halo-alcoxi(C₁-C₄), y ciano.

15 14. El compuesto, o sal del mismo, según una cualquiera de las reivindicaciones 1-10, en donde R² es un heteroarilo de 6 miembros que contiene 1 o 2 heteroátomos de nitrógeno, opcionalmente sustituido, en donde el heteroarilo está opcionalmente sustituido con 1 o 2 sustituyentes seleccionados independientemente de halo, alquilo(C₁-C₄), halo-alquilo(C₁-C₄), y alcoxi(C₁-C₄).

20 15. El compuesto, o sal del mismo, según una cualquiera de las reivindicaciones 1-14, en donde R³ es H.

16. El compuesto, o sal del mismo, según una cualquiera de las reivindicaciones 1-15, en donde la sal es una sal farmacéuticamente aceptable.

25 17. Un compuesto que es (S)-1-(4-(5-(3,5-difluorofenil)-4,5-dihidro-1H-pirazol-1-carbonil)piperidin-1-il)etanona, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

18. Un compuesto que es (S)-1-(4-(5-(3,5-difluorofenil)-4,5-dihidro-1H-pirazol-1-carbonil)piperidin-1-il)etanona.

30 19. El compuesto según la reivindicación 18, que proporciona un difractograma PXRD sustancialmente concordante con la Figura 5.

20. Una composición farmacéutica que comprende el compuesto, o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, según una cualquiera de las reivindicaciones 16-19, y uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables.

21. Una composición farmacéutica según la reivindicación 20, que comprende además al menos otro agente terapéuticamente activo.

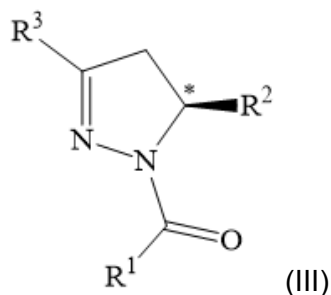
22. El compuesto, o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, según una cualquiera de las reivindicaciones 16-19, para uso en terapia.

23. Un método de tratamiento de una enfermedad o trastorno mediado por quinasa RIP1, que comprende administrar una cantidad terapéuticamente eficaz del compuesto, o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, según una cualquiera de las reivindicaciones 16-19, a un ser humano que lo necesite.

24. Uso del compuesto, o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, según una cualquiera de las reivindicaciones 16-19, en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de una enfermedad o trastorno mediado por quinasa RIP1.

25. El compuesto, o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, según una cualquiera de las reivindicaciones 16-19, para uso en el tratamiento de una enfermedad o trastorno mediado por quinasa RIP1.

5 26. Un compuesto según la fórmula (III):



en donde:

R¹ es alcoxi(C₁-C₄)-CH₂-, fenil-alcoxi(C₁-C₄)-CH₂-, un indoilo insustituido, un grupo alquilo(C₂-C₆), alquinilo(C₂-C₄), cicloalquilo(C₃-C₆), cicloalquil(C₃-C₆)-alquil-, fenilo, o heteroarilo de 5-6 miembros, sustituido o insustituido, o un grupo heterocicloalquilo de 5-6 miembros sustituido o insustituido, opcionalmente sustituido además con halógeno o alquilo(C₁-C₄),

5 en donde dicho grupo alquilo(C₂-C₆), cicloalquilo(C₃-C₆), cicloalquil(C₃-C₆)-alquil-, heterocicloalquilo de 5-6 miembros, fenilo, o heteroarilo de 5-6 miembros, sustituido, está sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados independientemente de hidroxilo, (benciloxi)carbonilamino, ciano, halógeno, alquilo(C₁-C₄), halo-alquilo(C₁-C₄), alcoxi(C₁-C₄), alquil(C₁-C₄)-CO-, ciano-alquil(C₁-C₄)-CO-, alcoxi(C₁-C₄)alquil(C₁-C₄)-CO-, alcoxi(C₁-C₄)-
10 CO- alquil(C₁-C₄)-NHCO-, (alquil(C₁-C₄))(alquil(C₁-C₄))NCO-, halo-alquil(C₁-C₄)-CO-, cicloalquil(C₃-C₆)-CO- opcionalmente sustituido, cicloalquil(C₃-C₆)-alquil(C₁-C₄)-CO- opcionalmente sustituido, fenil-CO- opcionalmente sustituido, fenil-SO₂- opcionalmente sustituido, fenil-alquil(C₁-C₄)-CO- opcionalmente sustituido, heteroaril-CO- de 5-6 miembros opcionalmente sustituido, y heteroaril-CO- de 9-10 miembros opcionalmente sustituido,

15 en donde dicho cicloalquil(C₃-C₆)-CO- opcionalmente sustituido, cicloalquil(C₃-C₆)-alquil(C₁-C₄)-CO- opcionalmente sustituido, fenil-CO- opcionalmente sustituido, fenil-SO₂- opcionalmente sustituido, fenil-alquil(C₁-C₄)-CO- opcionalmente sustituido, heteroaril-CO- de 5-6 miembros opcionalmente sustituido, o heteroaril-CO- de 9-10 miembros opcionalmente sustituido, está opcionalmente sustituido con 1 o 2
20 sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, ciano, alquilo(C₁-C₄), alcoxi(C₁-C₄), alquil(C₁-C₄)-CO-, halo-alquilo(C₁-C₄), halo-alquil(C₁-C₄)-CO-, cicloalquilo(C₃-C₆) y heterocicloalquilo de 5-6 miembros; o

dicho grupo alquinilo(C₂-C₄), cicloalquilo(C₃-C₆), heterocicloalquilo de 5-6 miembros, fenilo, o heteroarilo de 5-6 miembros sustituido, está sustituido con un grupo fenilo, heteroarilo de
25 5-6 miembros o heteroarilo de 9 miembros, opcionalmente sustituido,

en donde dicho grupo fenilo, heteroarilo de 5-6 miembros o heteroarilo de 9 miembros está opcionalmente sustituido con 1 o 2 sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, alquilo(C₁-C₄), alquil(C₁-C₄)-CO-, halo-alquilo(C₁-C₄), y halo-alquil(C₁-C₄)-CO-;

30 R² es un grupo fenilo, cicloalquilo(C₃-C₆), heterocicloalquilo de 5-6 miembros que contiene oxígeno, heteroarilo de 5-6 miembros, heteroarilo de 9 miembros, arilo carbocíclico de 9-10 miembros, o arilo heterocíclico de 9-10 miembros, sustituido o insustituido,

en donde dicho grupo fenilo, cicloalquilo(C₃-C₆), heterocicloalquilo de 5-6 miembros, heteroarilo de 5-6 miembros, heteroarilo de 9 miembros, arilo carbocíclico de 9-10 miembros, o arilo heterocíclico de 9-10 miembros sustituido, está sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, alquilo(C₁-C₄), halo-

5 alquilo(C₁-C₄), alcoxi(C₁-C₄), halo-alcoxi(C₁-C₄), y ciano;

R³ es H, halógeno, o metilo;

o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, para uso en terapia.