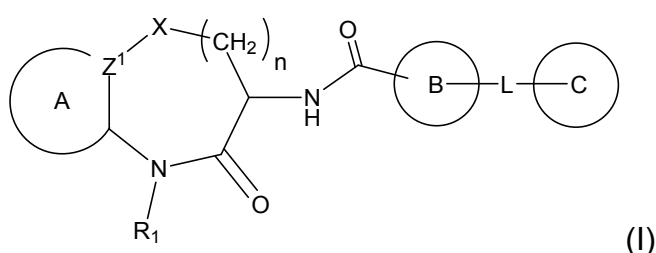


REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula I:



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde

R^{5j} se selecciona del grupo que consiste en H y alquilo C_1-C_4 ;

el anillo A se selecciona entre el grupo que consiste en ciclopropilo, arilo de 5 a 6 miembros y heteroarilo de 5 a 6 miembros que tiene 1 a 3 heteroátomos seleccionados entre el grupo que consiste en nitrógeno, oxígeno y azufre; en donde el anillo A está opcionalmente sustituido con:

- (a) 1 a 3 sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en halógeno, alquilo C_1-C_6 , haloalquilo C_1-C_6 , cicloalquilo C_3-C_6 , alcoxi C_1-C_6 , haloalcoxi C_1-C_6 , tioalquilo C_1-C_6 , ciano, fenilo, bencilo, CH_2 -(cicloalquilo C_3-C_6) y CH_2CH_2 -(cicloalquilo C_3-C_6); en donde si un átomo de nitrógeno en el anillo A está sustituido, el sustituyente no es halógeno, alcoxi C_1-C_6 , haloalcoxi C_1-C_6 , tioalquilo C_1-C_6 o ciano;
- (b) 1 sustituyente seleccionado entre el grupo que consiste en heterociclilo C_4-C_6 , heteroarilo C_5-C_6 , CH_2 -(heterociclilo C_4-C_6), CH_2CH_2 -(heterociclilo C_4-C_6), CH_2 -(heteroarilo C_5-C_6), CH_2CH_2 -(heteroarilo C_5-C_6); y opcionalmente un segundo sustituyente seleccionado entre el grupo que consiste en alquilo C_1-C_6 , haloalquilo C_1-C_6 , alcoxi C_1-C_6 y haloalcoxi C_1-C_6 ; o
- (c) dos sustituyentes que juntos forman fenilo, heteroarilo C_5-C_6 , heterociclilo C_4-C_6 o cicloalquilo C_4-C_6 ;

el anillo B es tetrazolilo o un heteroarilo de 5 a 6 miembros que tiene 1 a 3 heteroátomos seleccionados entre el grupo que consiste en nitrógeno, oxígeno y azufre; en donde el anillo B está opcionalmente sustituido con 1 a 2 sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en halógeno, alquilo C_1-C_4 , cicloalquilo C_3-C_4 , haloalquilo C_1-C_4 , alcoxi C_1-C_4 , haloalcoxi C_1-C_4 y ciano; y en donde si un

átomo de nitrógeno en el anillo B está sustituido, el sustituyente no es halógeno, alcoxi C₁-C₆, haloalcoxi C₁-C₆, tioalquilo C₁-C₆ o ciano;

el anillo C se selecciona entre el grupo que consiste en fenilo, heteroarilo de 5 a 6 miembros, cicloalquilo de 5 a 7 miembros y heterociclilo de 5 a 7 miembros; en donde el anillo C está opcionalmente sustituido con:

- (a) 1 a 4 sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en halógeno, alquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₆, alcoxi C₁-C₆, haloalcoxi C₁-C₆, tioalquilo C₁-C₆, ciano, fenilo, bencilo, CH₂-(cicloalquilo C₃-C₆) y CH₂CH₂-(cicloalquilo C₃-C₆); en donde si un átomo de nitrógeno en el anillo C está sustituido, el sustituyente no es halógeno, alcoxi C₁-C₆, haloalcoxi C₁-C₆, tioalquilo C₁-C₆ o ciano;
- (b) 1 a 2 sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en alquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆, haloalcoxi C₁-C₆, CH₂-(heterociclilo C₄-C₆), CH₂CH₂-(heterociclilo C₄-C₆) y heteroarilo C₅-C₆ sin sustituir; o
- (c) dos sustituyentes que juntos forman fenilo, heteroarilo C₅-C₆, heterociclilo C₄-C₆ o cicloalquilo C₄-C₆;

L se selecciona entre el grupo que consiste en un enlace, O, S, NH, NCH₃, (CH₂)_m, CH(CH₃), C(CH₃)₂, CF₂, CH₂O, CH₂S, CH(OH), CH₂NH y CH₂N(CH₃) o L está ausente de tal forma que el anillo B y el anillo C están condensados;

X se seleccionada entre el grupo que consiste en O, S, SO, SO₂, CH₂, C(CH₃)₂, CF₂ y CHCF₃;

Z¹ se selecciona entre el grupo que consiste en:

- (i) C y N cuando el anillo A es un heteroarilo de 5 o 6 miembros,
- (ii) C cuando el anillo A es un arilo de 6 miembros, y
- (iii) CH cuando el anillo A es ciclopropilo;

m es 1 o 4; y

n es 1 o 2;

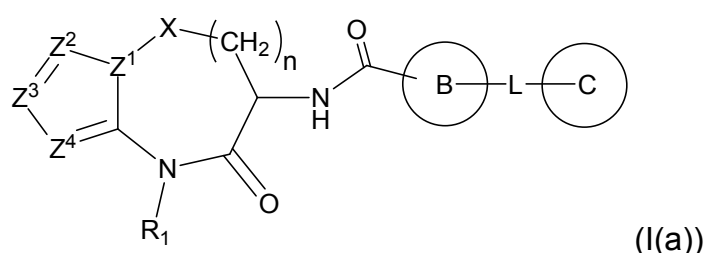
siempre que si el anillo A es arilo de 6 miembros o heteroarilo de 6 miembros, L está ausente de tal forma que el anillo B y el anillo C están condensados;

además siempre que si el anillo A es un heteroarilo de 5 a 6 miembros que tiene 3 heteroátomos, dos de dichos heteroátomos tienen que ser nitrógeno;

además siempre que si el anillo A es arilo de 6 miembros sin sustituir y L está ausente, los anillos B y C condensados no son indolilo sin sustituir o indolilo sustituido por uno o dos átomos de halógeno; y

además siempre que si el anillo B es tetrazolilo, L se selecciona entre el grupo que consiste en CH₂, C(CH₃)₂, CF₂; y el anillo C es fenilo.

2. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 de fórmula I(a):



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde

Z², Z³ y Z⁴ se seleccionan cada uno independientemente entre el grupo que consiste en CR^Z y NR⁸;

cada R^Z se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en H, halógeno, alquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₆, CH₂(cicloalquilo C₃-C₆), haloalquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆, tioalquilo C₁-C₆, CH₂(cicloalcoxi C₄-C₆), CH₂(tiocicloalquilo C₄-C₆), fenilo, bencilo, heterociclilo de 4 a 6 miembros; y heteroarilo de 5 a 6 miembros;

cada R⁸ está ausente si el átomo de nitrógeno al que está unido tiene tres enlaces a otros átomos o R⁸ se selecciona entre el grupo que consiste en H, alquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₆, CH₂(cicloalquilo C₃-C₆), haloalquilo C₁-C₆, CH₂(cicloalcoxi C₄-C₆), CH₂(tiocicloalquilo C₄-C₆), fenilo y bencilo;

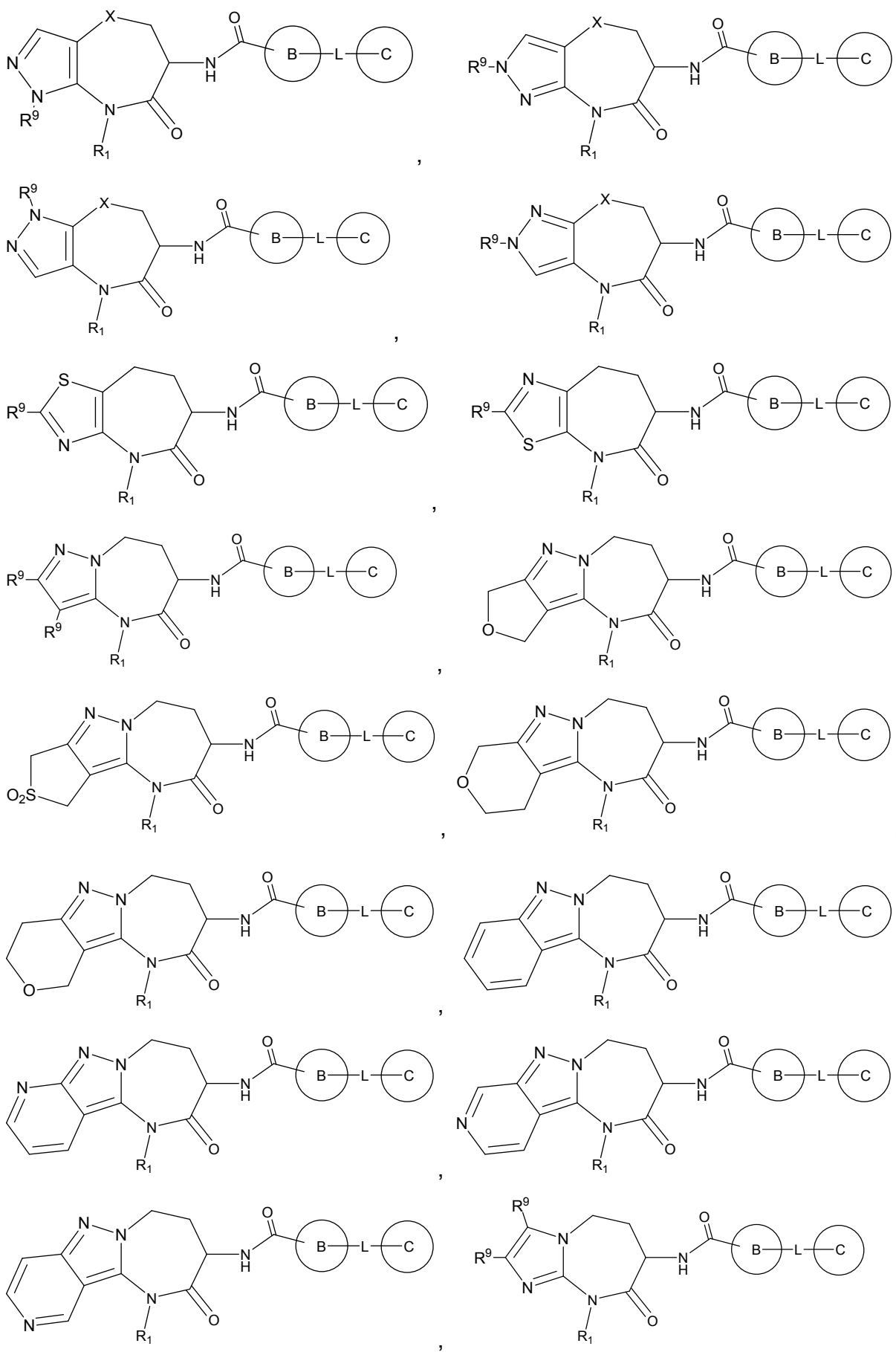
en donde Z¹ es N solo si X es CH₂, CF₂, CH(CH₃), CH(CF₃), C(CH₃)₂ o CH(OH);

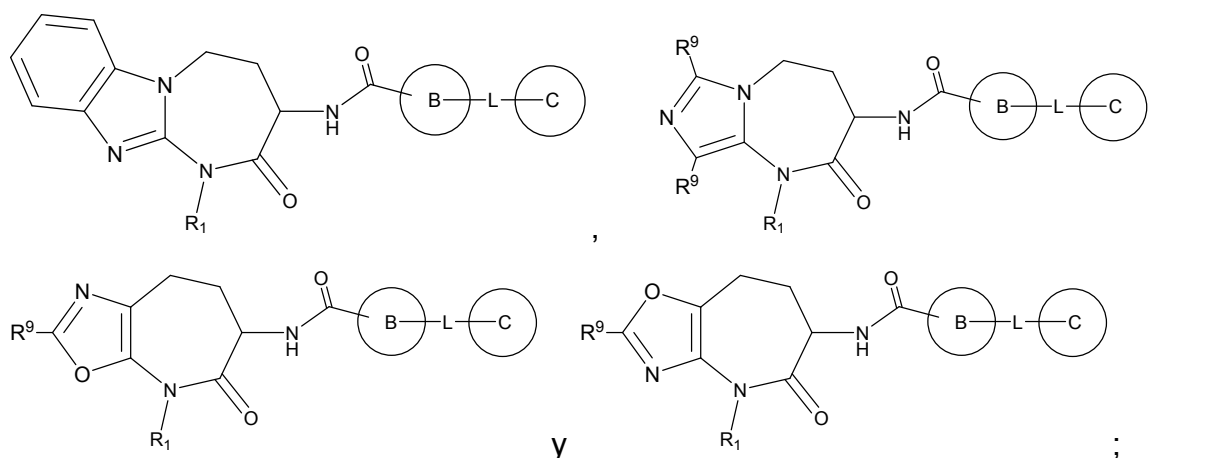
en donde si Z¹ es N, al menos uno de Z², Z³ o Z⁴ es CR^Z;

en donde, cuando Z² y Z³ se seleccionan independientemente entre CR^Z y NR⁸, Z² y Z³ junto con sus respectivos sustituyentes, R^Z y R⁸ pueden formar un grupo arilo de 6 miembros, heteroarilo de 6 miembros, cicloalquilo de 5 a 6 miembros o heterociclilo de 5 a 6 miembros;

en donde, cuando Z³ y Z⁴ se seleccionan independientemente entre CR^Z y NR⁸, Z³ y Z⁴ junto con sus respectivos sustituyentes R^Z y R⁸ pueden formar un grupo arilo de 6 miembros, heteroarilo de 6 miembros, cicloalquilo de 5 a 6 miembros o heterociclilo de 5 a 6 miembros.

3. Un compuesto de fórmula I(a) de acuerdo con la reivindicación 2, en donde el compuesto es de una fórmula seleccionada entre el grupo que consiste en:

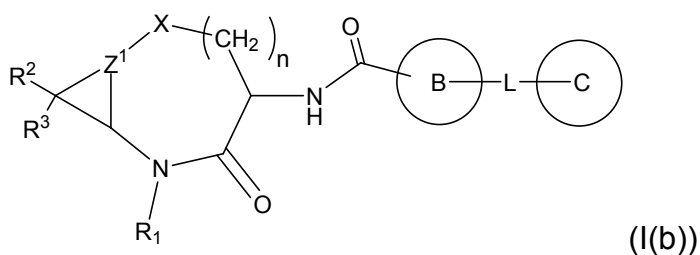




en donde cada R^9 se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C_1-C_6 , cicloalquilo C_3-C_6 , cicloalquilo C_3-C_6 sustituido por 1 a 2 átomos de flúor, haloalquilo C_1-C_6 , (alcoxi C_1-C_4)-alquilo C_1-C_2 , fenilo, bencilo, heterociclilo C_4-C_6 , CH_2 -(cicloalquilo C_3-C_6), CH_2 -(cicloalquilo C_3-C_6 sustituido por 1 a 2 átomos de flúor) y CH_2 -(heterociclilo C_4-C_6).

4. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 3, en donde cada R^9 se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C_1-C_4 , haloalquilo C_1-C_4 , $CH_2CH_2OCH_3$, cicloalquilo C_3-C_4 , cicloalquilo C_3-C_4 sustituido por 1 a 2 átomos de flúor, CH_2 -(cicloalquilo C_3-C_4), CH_2 -(cicloalquilo C_3-C_4 sustituido por 1 a 2 átomos de flúor) y CH_2 -(heterociclilo C_4).

5. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 de fórmula I(b):

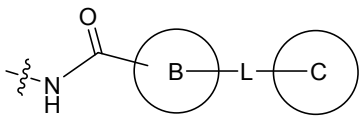


o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde

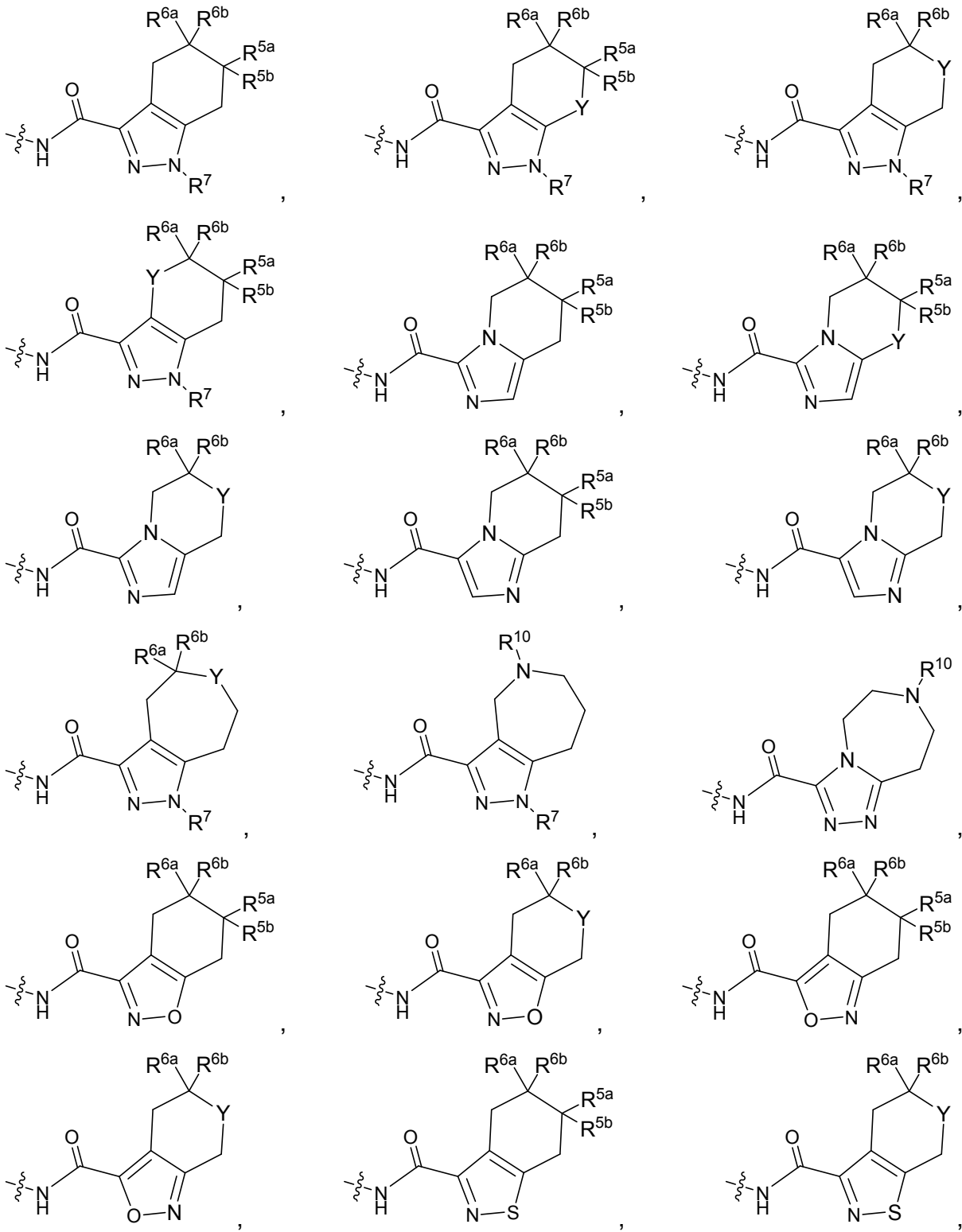
Z^1 es CH ; y

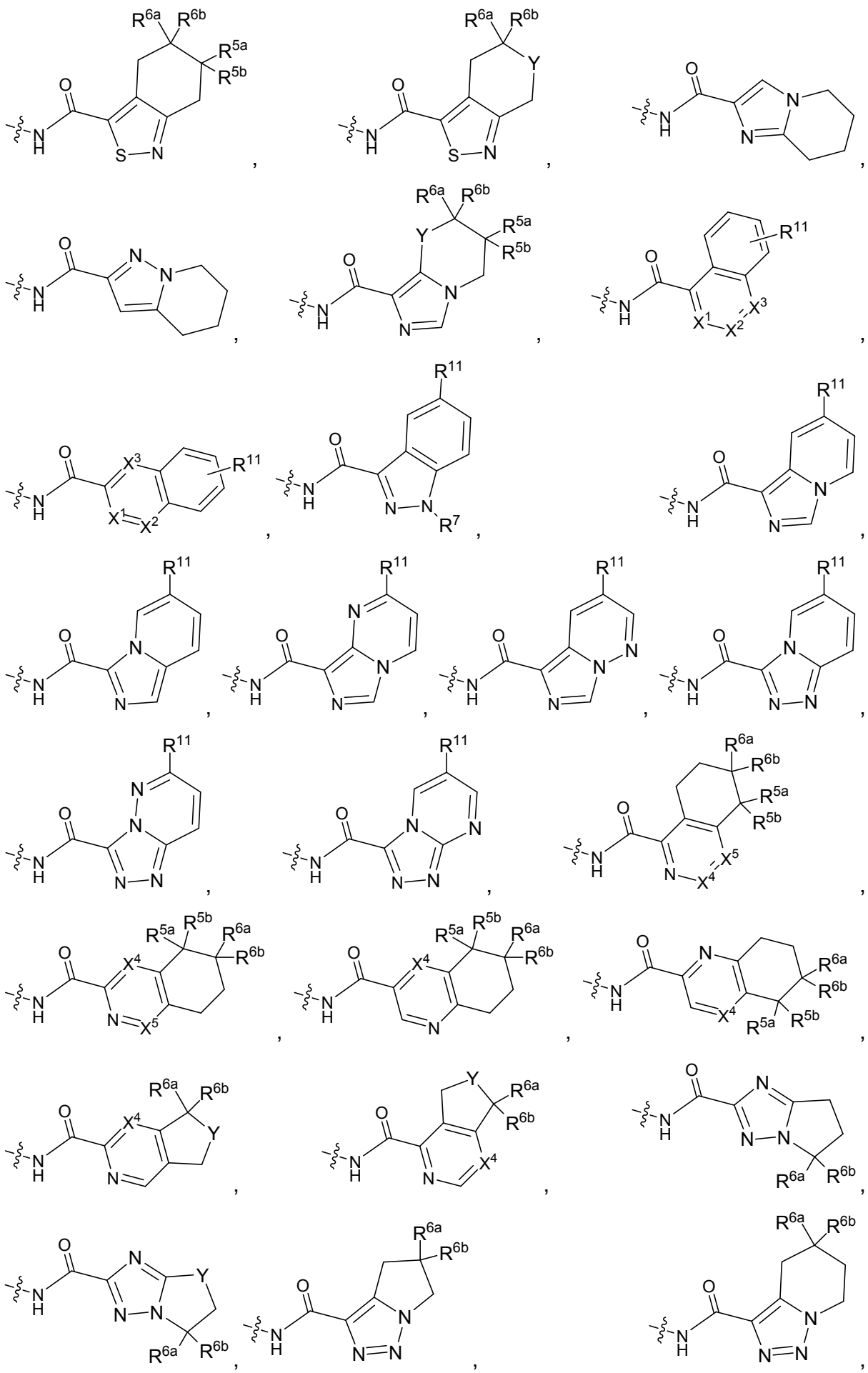
R^2 y R^3 se seleccionan cada uno independientemente entre el grupo que consiste en H, halo, alquilo C_1-C_6 , cicloalquilo C_3-C_6 , fenilo, bencilo, heterociclilo de 5 a 6 miembros, heteroarilo de 5 a 6 miembros, $-CH_2$ -(cicloalquilo C_3-C_6) y $-CH_2$ -(heterociclilo C_4-C_6); siempre que cuando cada uno de R^2 y R^3 son distintos de H o flúor, uno tiene que ser alquilo C_1-C_4 .

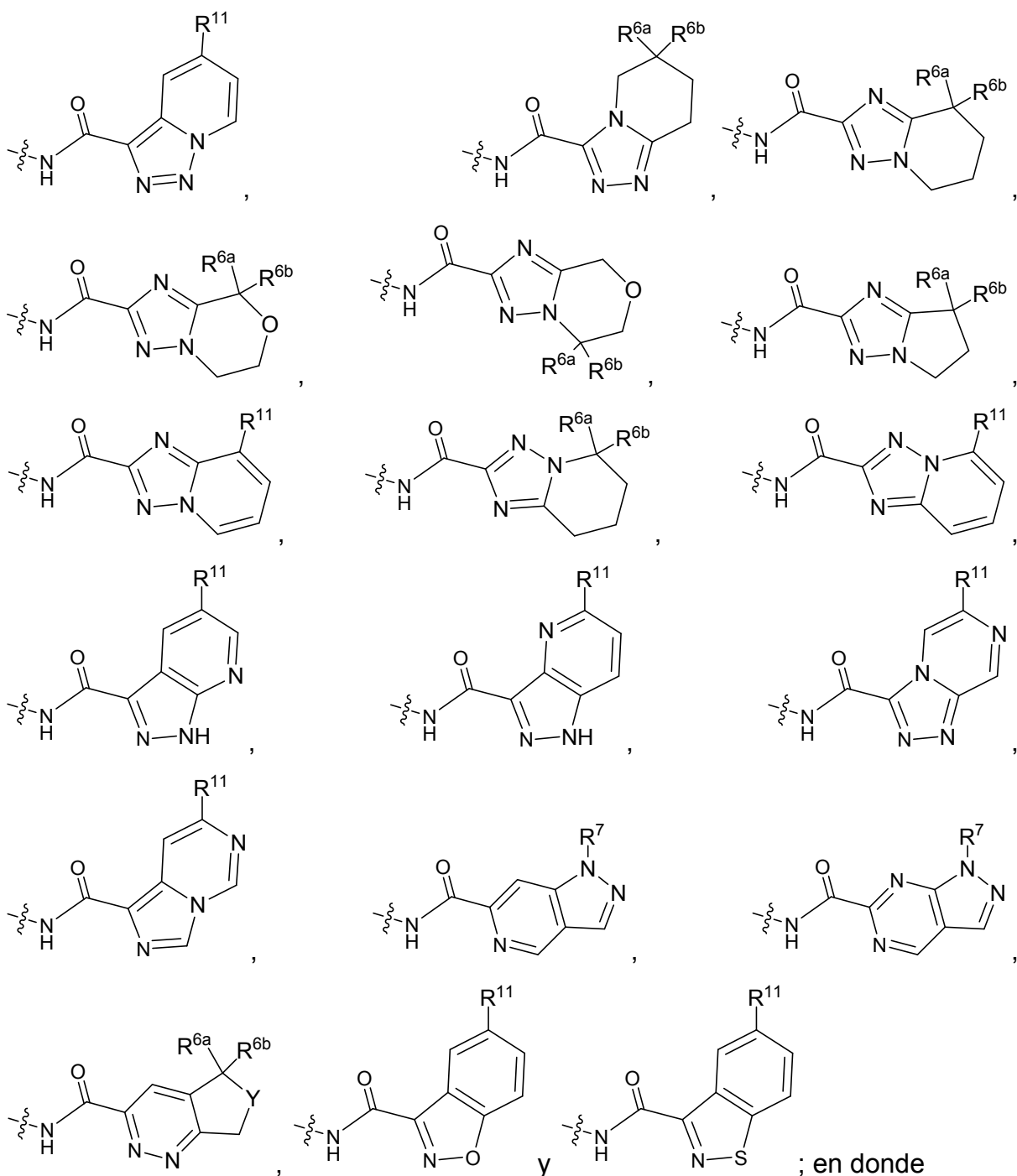
6. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-5, en donde:



se selecciona entre el grupo que consiste en:







Y se selecciona entre el grupo que consiste en O, S, SO y SO₂;

X¹, X² y X³ son cada uno independientemente N o CH, en donde 1 o 2 de X¹, X² y X³ es N;

X⁴ y X⁵ son cada uno independientemente N o CH;

R^{5a} y R^{5b} se seleccionan cada uno independientemente entre el grupo que consiste en H, alquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₆, haloalquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆, haloalcoxi C₁-C₆, fenilo, bencilo, -CH₂(cicloalquilo C₃-C₆); y heteroarilo de 5 a 6 miembros; en donde R^{5a} y R^{5b} junto con el carbono al que están unidos pueden formar un cicloalquilo de 3 a 4 miembros o un cicloalquilo de 4 miembros;

R^{6a} y R^{6b} se seleccionan cada uno independientemente entre el grupo que consiste en H, alquilo C_1-C_6 , cicloalquilo C_3-C_6 , haloalquilo C_1-C_6 , alcoxi C_1-C_6 , haloalcoxi C_1-C_6 , fenilo, mono- o di-fluorofenilo, bencilo, $-CH_2$ (cicloalquilo C_3-C_6) y heteroarilo de 5 a 6 miembros; en donde R^{6a} y R^{6b} junto con el carbono al que están unidos pueden formar un cicloalquilo de 3 a 4 miembros o un cicloalquilo de 4 miembros;

en donde cuando R^{5a} y R^{6a} son cada uno H, R^{5b} y R^{6b} pueden formar juntos un cicloalquilo de 3 o 4 miembros;

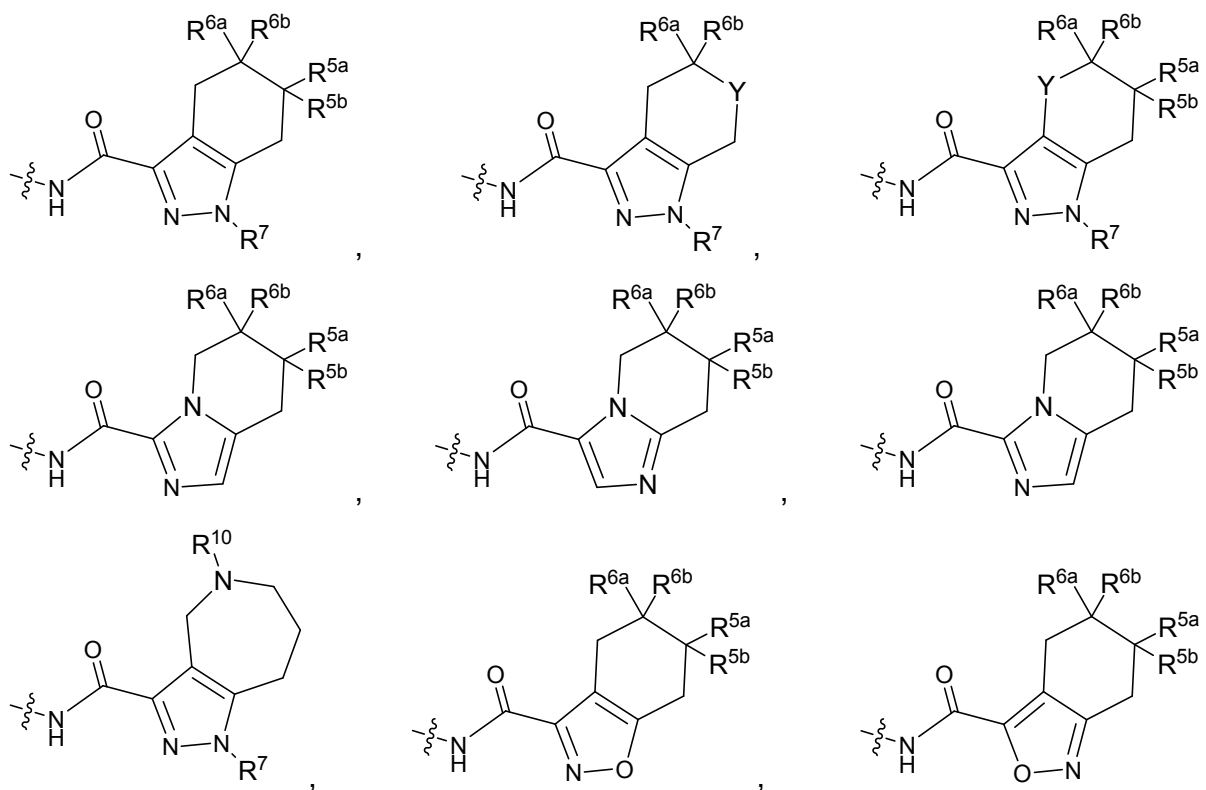
y en donde solo dos de R^{5a} , R^{5b} , R^{6a} y R^{6b} pueden ser distintos de H en cada caso;

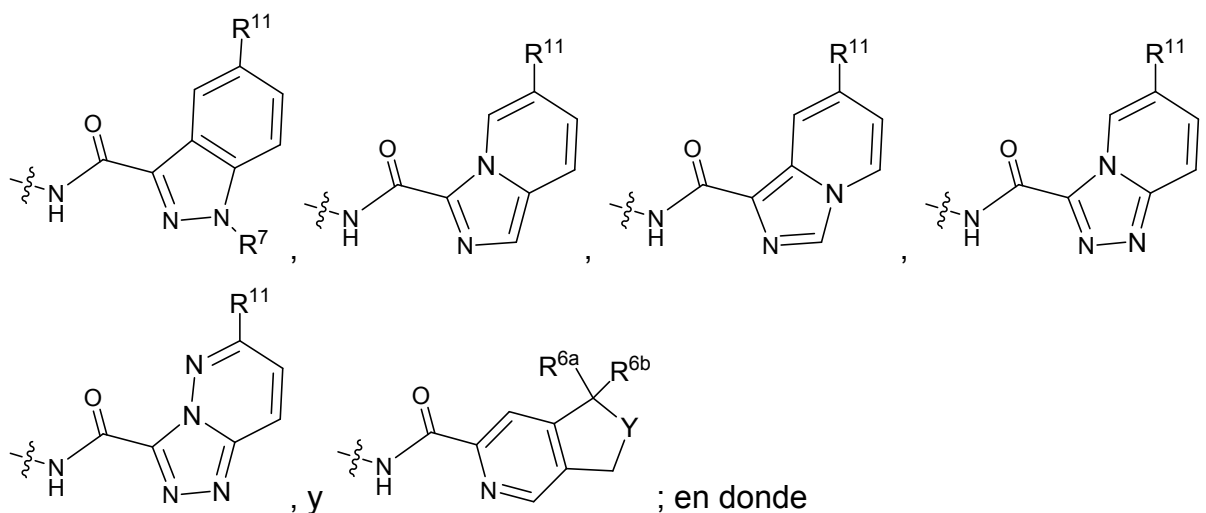
R^7 se selecciona del grupo que consiste en H y alquilo C_1-C_4 sin sustituir;

R^{10} se selecciona entre el grupo que consiste en H, alquilo C_1-C_6 , cicloalquilo C_3-C_6 , haloalquilo C_1-C_6 , fenilo y bencilo; y

R^{11} se selecciona entre el grupo que consiste en H, halógeno, alquilo C_1-C_4 y haloalquilo C_1-C_4 .

7. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 6, en donde





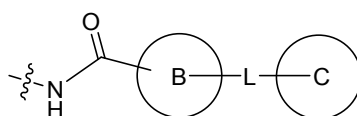
R^{5a} y R^{5b} son cada uno H; o

R^{5a} y R^{6a} son cada uno H y R^{5b} y R^{6b} juntos forman ciclopilo o ciclobutilo.

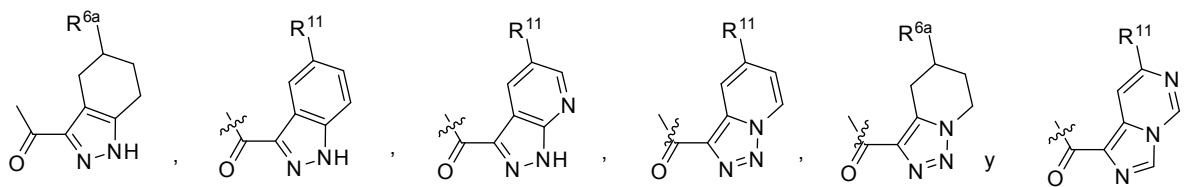
8. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 6 o 7, en donde Y es O.

9. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 6-8, en donde R^{5a} y R^{5b} son cada uno H.

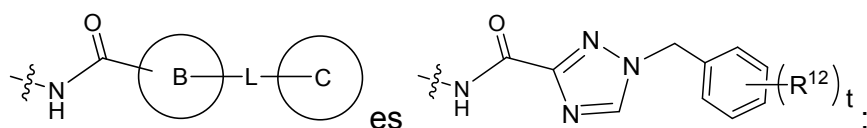
10. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 2-4, en donde



se selecciona entre el grupo que consiste en:



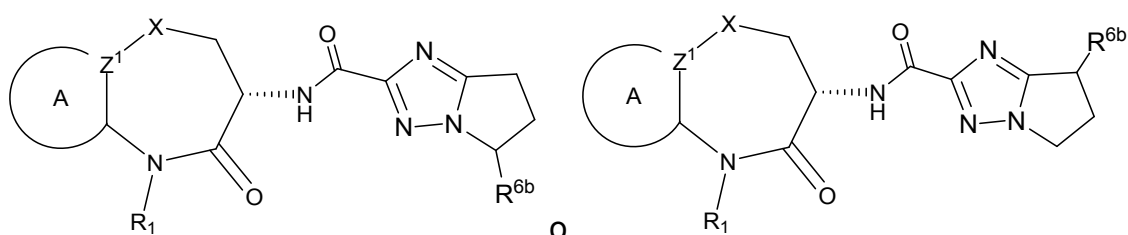
11. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 2-4, en donde



R¹² se selecciona entre el grupo que consiste en halógeno y metilo; y

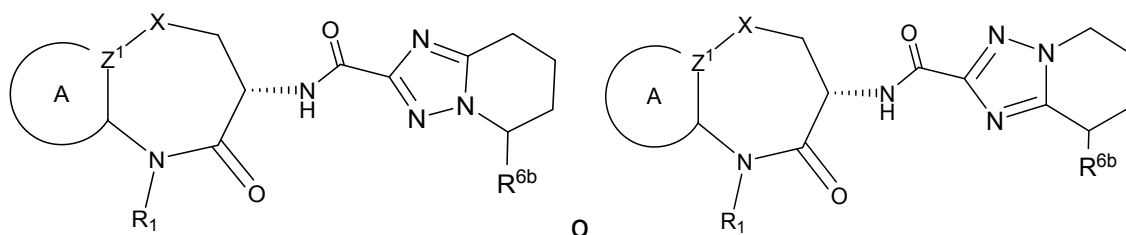
t es 0, 1 o 2.

12. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en donde el compuesto es de fórmula:



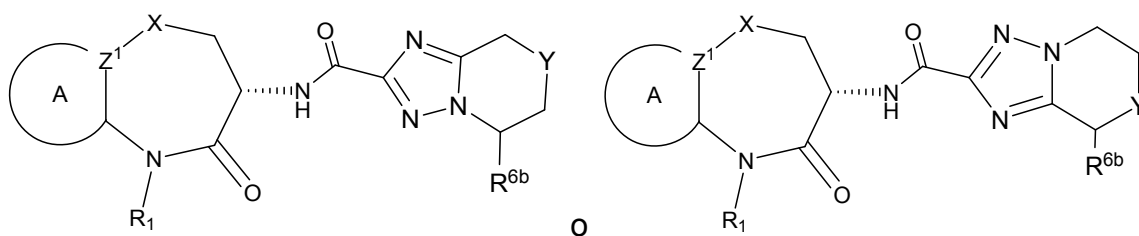
en donde R6^b se selecciona entre el grupo que consiste en H, alquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₆, haloalquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆, haloalcoxi C₁-C₆, fenilo, mono- o di-fluorofenilo, bencilo, -CH₂(cicloalquilo C₃-C₆) y heteroarilo de 5 a 6 miembros.

13. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en donde el compuesto es de fórmula:



R6^b se selecciona entre el grupo que consiste en H, alquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₆, haloalquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆, haloalcoxi C₁-C₆, fenilo, mono- o di-fluorofenilo, bencilo, -CH₂(cicloalquilo C₃-C₆) y heteroarilo de 5 a 6 miembros.

14. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en donde el compuesto es de fórmula:



en donde Y es NH u O; R^{6b} se selecciona entre el grupo que consiste en H, alquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₆, haloalquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆, haloalcoxi C₁-C₆, fenilo,

mono- o di-fluorofenilo, bencilo, $-\text{CH}_2(\text{cicloalquilo } \text{C}_3\text{-C}_6)$ y heteroarilo de 5 a 6 miembros;

15. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 12 a 14, en donde R^1 es H o metilo; el anillo A es arilo de 6 miembros o heteroarilo de 5 miembros; Z^1 es C o N; X es CH_2 u O.

16. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 12 a 14, en donde R^1 es H o metilo; el anillo A es arilo de 6 miembros o heteroarilo de 5 miembros; Z^1 es C o N; X es CH_2 u O; R^{2g} se selecciona del grupo que consiste en alquilo $\text{C}_1\text{-C}_4$, haloalquilo $\text{C}_1\text{-C}_4$, fenilo, fluorofenilo o di-fluorofenilo.

17. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 16, en donde n es 1.

18. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 17, en donde R^1 es H o CH_3 .

19. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en donde el compuesto se selecciona entre el grupo que consiste en la tabla 1, la tabla 2, la tabla 3, la tabla 4 y la tabla 5.

20. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 19, en donde el compuesto seleccionado entre el grupo que consiste en la tabla 1, la tabla 2, la tabla 3, la tabla 4 y la tabla 5 tiene una K_i en el ensayo de inhibición de RIP1 cinasa de menos de o igual a $0,1 \mu\text{M}$.

21. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 20 para su uso como sustancia terapéuticamente activa.

22. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 20 y un vehículo terapéuticamente inerte.

23. El uso de un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 20 para el tratamiento o la profilaxis de una enfermedad o trastorno seleccionada entre el grupo que consiste en profilaxis de trastornos de intestino irritable (IBD), síndrome del intestino irritable (SCI), enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa, infarto de miocardio, ictus, lesión cerebral traumática, aterosclerosis, lesión por isquemia-reperfusión de los riñones, hígado y pulmones, lesión renal inducida por cisplatino, septicemia, síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (SIRS). pancreatitis, psoriasis, retinitis pigmentosa, degeneración retinal, enfermedades renales crónicas, síndrome del distrés respiratorio agudo (SDRA), enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC).

24. El uso de un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 20 para la preparación de un medicamento para el tratamiento de una enfermedad o trastorno seleccionada entre el grupo que consiste en trastornos de intestino irritable (IBD), síndrome del intestino irritable (SCI), enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa, infarto de miocardio, ictus, lesión cerebral traumática, aterosclerosis, lesión por isquemia-reperfusión de los riñones, hígado y pulmones, lesión renal inducida por cisplatino, septicemia, síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (SIRS). pancreatitis, psoriasis, retinitis pigmentosa, degeneración retinal, enfermedades renales crónicas, síndrome de distrés respiratorio agudo (SDRA), enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC).

25. El uso de acuerdo con la reivindicación 23 o 24, en donde la enfermedad o trastorno es un trastorno de intestino irritable.

26. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 20 para el tratamiento o la profilaxis de una enfermedad o trastorno seleccionada entre el grupo que consiste en trastornos de intestino irritable (IBD), síndrome del intestino irritable (SCI), enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa, infarto de miocardio, ictus, lesión cerebral traumática, aterosclerosis, lesión por isquemia-reperfusión de los riñones, hígado y pulmones, lesión renal inducida por cisplatino, septicemia, síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (SIRS). pancreatitis, psoriasis, retinitis pigmentosa, degeneración retinal, enfermedades renales crónicas, síndrome de distrés respiratorio agudo (SDRA), enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC).

27. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 26, en donde la enfermedad o trastorno es un trastorno de intestino irritable.

28. Un método para el tratamiento o la profilaxis de un trastorno de intestino irritable, método que comprende administrar una cantidad eficaz de un compuesto como se ha definido en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 20.

29. La invención como se ha descrito anteriormente en el presente documento.