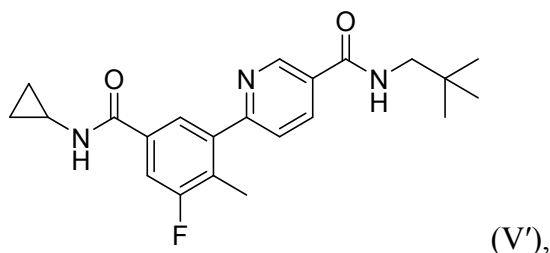


REIVINDICACIONES

Lo que se reivindica es:

1. Un método para tratar un trastorno que responde a la inhibición de la quinasa p38; dicho método CARACTERIZADO porque comprende administrar a un sujeto que lo necesita, una cantidad efectiva de un inhibidor de la quinasa p38,

en donde el inhibidor de la quinasa p38 está representado por la Fórmula (V'):



o estereoisómeros del mismo, compuestos isotópicamente enriquecidos del mismo, profármacos del mismo, solvatos del mismo, y sales farmacéuticamente aceptables del mismo;

en donde el trastorno está asociado con la expresión del gen DUX4, y

el inhibidor de la quinasa p38 reduce los niveles de expresión de DUX4 y/o expresión de uno o más genes corriente abajo en las células del sujeto.

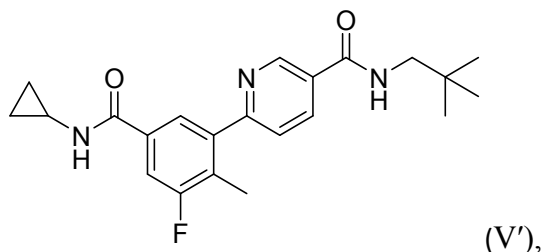
2. El método de la reivindicación 1, CARACTERIZADO porque el trastorno está asociado con la expresión del gen DUX4.
3. El método de la reivindicación 2, CARACTERIZADO porque la expresión del gen DUX4 es el resultado de que el sujeto tenga menos de 10 repeticiones en *D4Z4* en la región subtelomérica del cromosoma 4q35.
4. El método de la reivindicación 2, CARACTERIZADO porque el inhibidor de la quinasa p38 reduce uno o más genes corriente abajo seleccionados entre ZSCAN4, LEUTX, PRAMEF2, TRIM43, MBD3L2, KHDC1L, RFPL2, CCNA1, SLC34A2, TPRX1, PRAMEF20, TRIM49, PRAMEF4, PRAME6, PRAMEF15, y ZNF280A.
5. El método de la reivindicación 1, CARACTERIZADO porque un modulador de la transcripción del DUX4 y los genes corriente abajo ZSCAN4, LEUTX, PRAMEF2, TRIM43, MBD3L2, KHDC1L, RFPL2, CCNA1, SLC34A2, TPRX1, PRAMEF20, TRIM49, PRAMEF4, PRAME6, PRAMEF15, o ZNF280A es inhibido por la quinasa p38.

6. El método de la reivindicación 1, CARACTERIZADO porque las células son células musculares.
7. El método de la reivindicación 6, CARACTERIZADO porque las células musculares son células musculares terminalmente diferenciadas.
8. El método de la reivindicación 1, CARACTERIZADO porque las células tienen un nivel de expresión incrementado de un polipéptido DUX4, o de un polipéptido codificado por dichos uno o más genes diana corriente abajo, en comparación con el nivel de expresión de un polipéptido DUX4, o un polipéptido codificado por uno o más genes diana corriente abajo, en una célula de control.
9. El método de la reivindicación 1, CARACTERIZADO porque las células están asociadas con distrofia muscular facioescapulohumeral (FSHD).
10. El método de la reivindicación 1, CARACTERIZADO porque las células comprenden una eliminación de una o más repeticiones del macrosatélite en D4Z4 en la región subtelomérica del cromosoma 4q35.
11. El método de la reivindicación 10, CARACTERIZADO porque la célula comprende ≤ 7 repeticiones del macrosatélite en D4Z4 en la región subtelomérica del cromosoma 4q35.
12. El método de la reivindicación 1, CARACTERIZADO porque las células comprenden una o más mutaciones en un *gen portador del dominio bisagra flexible del mantenimiento estructural de cromosomas 1 (SMCHD1)*.
13. El método de la reivindicación 12, CARACTERIZADO porque las células comprenden al menos un alelo 4qA no eliminado.
14. El método de la reivindicación 1, CARACTERIZADO porque la expresión o la actividad de una proteína p38 es reducida en al menos 10%, al menos 20%, al menos 30%, al menos 40%, al menos 50%, al menos 60%, al menos 70%, al menos 80%, al menos 90%, al menos 95%, al menos 98%, al menos 99%, o 100% ante la administración del inhibidor de la quinasa p38.
15. El método de la reivindicación 1, CARACTERIZADO porque el sujeto está identificado como un sujeto que tiene FSHD sobre la base de la presencia de un DUX4 activo a nivel transcripción o la presencia de los genes corriente abajo ZSCAN4, LEUTX, PRAMEF2, TRIM43, MBD3L2, KHDC1L, RFPL2, CCNA1, SLC34A2, TPRX1, PRAMEF20, TRIM49, PRAMEF4, PRAME6, PRAMEF15, o ZNF280A.

16. El método de la reivindicación 1, CARACTERIZADO porque las células musculares comprenden una matriz en D4Z4 desregulada en el cromosoma 4q35 antes de la administración del inhibidor de la quinasa p38.
17. El método de la reivindicación 16, CARACTERIZADO porque la matriz en D4Z4 desregulada comprende menos de 11 unidades de repetición.
18. El método de la reivindicación 1, CARACTERIZADO porque además comprende medir el nivel de expresión de uno o más de: DUX4 y uno o más genes corriente abajo seleccionados entre ZSCAN4, LEUTX, PRAMEF2, TRIM43, MBD3L2, KHDC1L, RFPL2, CCNA1, SLC34A2, TPRX1, PRAMEF20, TRIM49, PRAMEF4, PRAME6, PRAMEF15, y ZNF280A del sujeto antes de la administración, en donde los niveles de expresión elevados son indicadores del trastorno.
19. El método de la reivindicación 1, CARACTERIZADO porque además comprende medir el nivel de expresión de uno o más de: DUX4 y uno o más genes corriente abajo seleccionados entre ZSCAN4, LEUTX, PRAMEF2, TRIM43, MBD3L2, KHDC1L, RFPL2, CCNA1, SLC34A2, TPRX1, PRAMEF20, TRIM49, PRAMEF4, PRAME6, PRAMEF15, y ZNF280A del sujeto antes y después de la administración, en donde un cambio en la expresión de uno o más de DUX4 y genes corriente abajo indican la efectividad del tratamiento.
20. El método de la reivindicación 1, CARACTERIZADO porque el DUX4 es DUX4 de longitud completa (DUX4-fl).
21. El método de la reivindicación 1, CARACTERIZADO porque las células comprenden una matriz en D4Z4 desregulada en el cromosoma 4q35.
22. El método de la reivindicación 21, CARACTERIZADO porque la matriz en D4Z4 comprende menos de 11 unidades de repetición.
23. El método de la reivindicación 1, CARACTERIZADO porque el agente inhibidor de la quinasa p38 se combina con otro agente farmacéutico para el tratamiento de FSHD.
24. El método de la reivindicación 1, CARACTERIZADO porque la administración causa una disminución en la degeneración muscular en el sujeto.
25. El método de la reivindicación 1, CARACTERIZADO porque la administración causa una reducción en la apoptosis de las células musculares en el sujeto.
26. El método de la reivindicación 25, CARACTERIZADO porque las células musculares son terminalmente diferenciadas.

27. Un método para tratar distrofia muscular facioescapulohumeral (FSHD); dicho método CARACTERIZADO porque comprende administrar a un sujeto que lo necesita, una cantidad efectiva de un inhibidor de la quinasa p38,

en donde el inhibidor de la quinasa p38 está representado por la Fórmula (V'):



o estereoisómeros del mismo, compuestos isotópicamente enriquecidos del mismo, profármacos del mismo, solvatos del mismo, y sales farmacéuticamente aceptables del mismo.

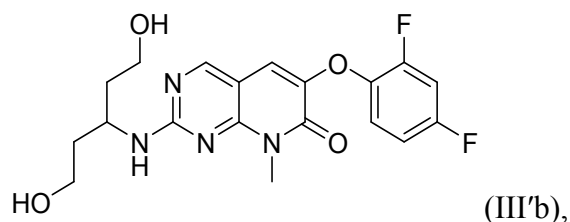
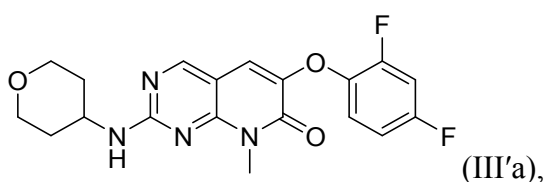
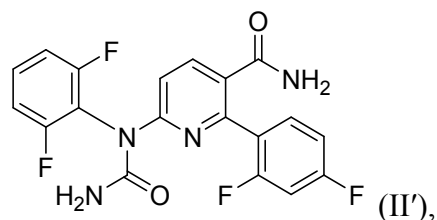
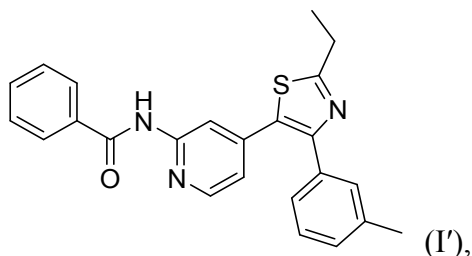
28. El método de la reivindicación 27, CARACTERIZADO porque la distrofia muscular facioescapulohumeral es FSHD tipo 1 (FSHD1) o FSHD tipo 2 (FSHD2).

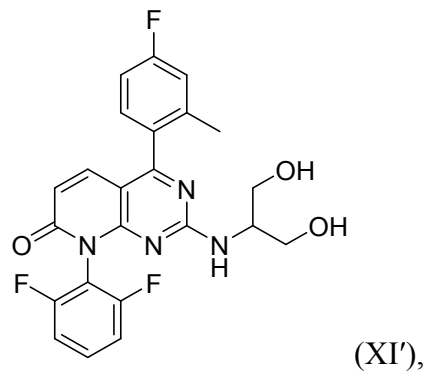
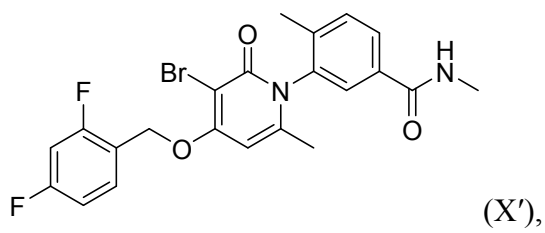
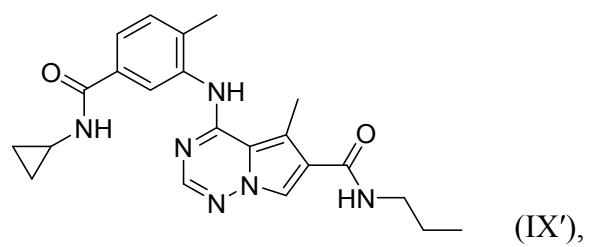
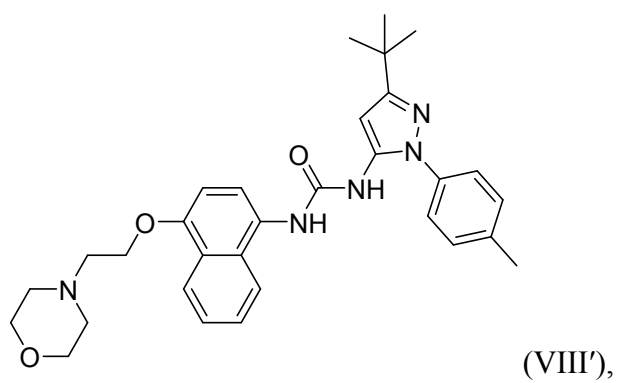
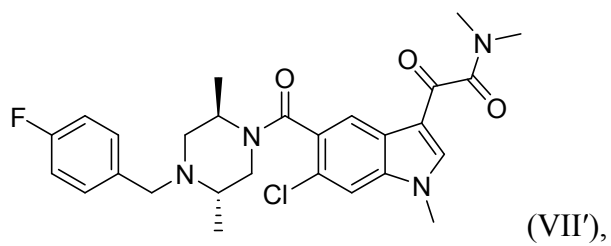
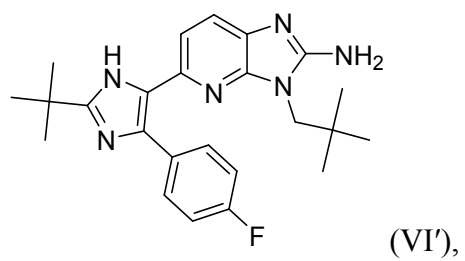
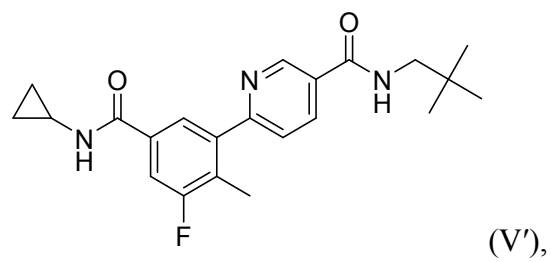
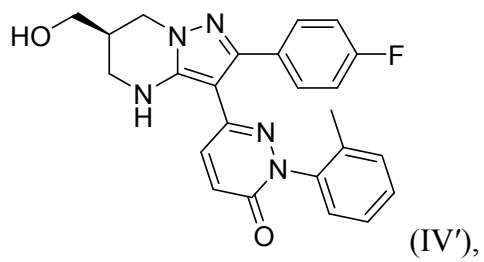
29. El método de la reivindicación 28, CARACTERIZADO porque la distrofia muscular facioescapulohumeral es FSHD1.

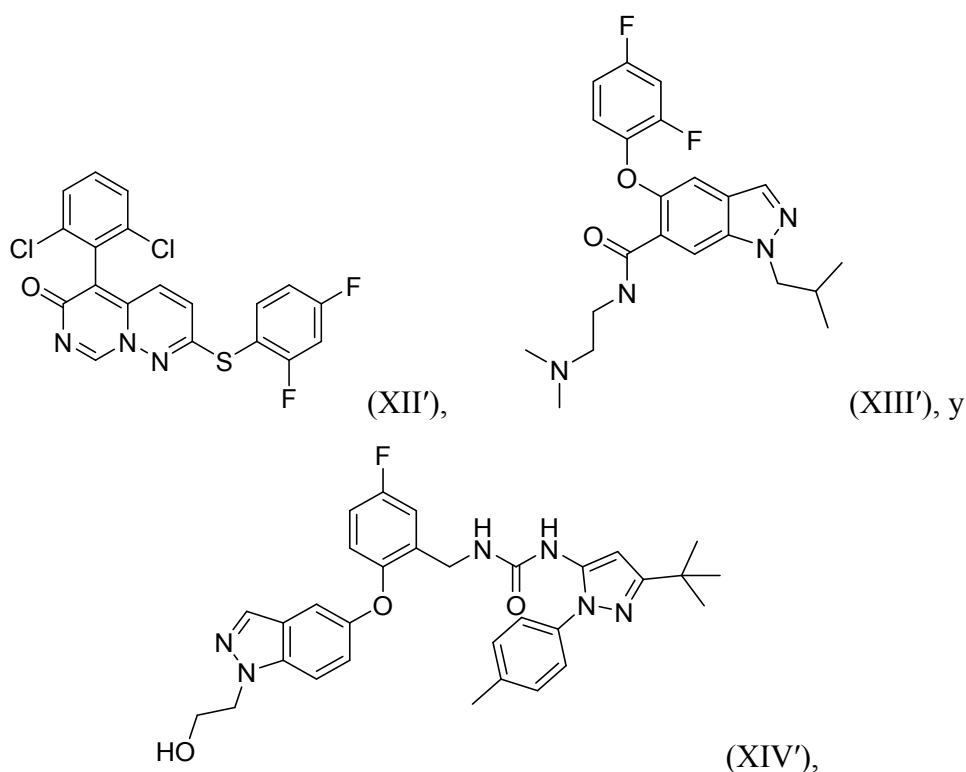
30. El método de la reivindicación 28, CARACTERIZADO porque la distrofia muscular facioescapulohumeral es FSHD2.

31. Un método para tratar un trastorno que responde a la inhibición de la quinasa p38; dicho método CARACTERIZADO porque comprende administrar a un sujeto que lo necesita, una cantidad efectiva de un inhibidor de la quinasa p38,

en donde el inhibidor de la quinasa p38 está representado por las Fórmulas I', II', III'a, III'b, o IV'-XIV':







o estereoisómeros del mismo, compuestos isotópicamente enriquecidos del mismo, profármacos del mismo, solvatos del mismo, y sales farmacéuticamente aceptables del mismo;

en donde el trastorno está asociado con la expresión del gen DUX4, y

el inhibidor de la quinasa p38 reduce los niveles de expresión de DUX4 y/o expresión de uno o más genes corriente abajo en las células del sujeto.

32. El método de la reivindicación 31, CARACTERIZADO porque el trastorno está asociado con la expresión del gen DUX4.

33. El método de la reivindicación 32, CARACTERIZADO porque la expresión del gen DUX4 es el resultado de que el sujeto tenga menos de 10 repeticiones en *D4Z4* en la región subtelomérica del cromosoma 4q35.

34. El método de la reivindicación 32, CARACTERIZADO porque el inhibidor de la quinasa p38 reduce uno o más genes corriente abajo seleccionados entre ZSCAN4, LEUTX, PRAMEF2, TRIM43, MBD3L2, KHDC1L, RFPL2, CCNA1, SLC34A2, TPRX1, PRAMEF20, TRIM49, PRAMEF4, PRAME6, PRAMEF15, o ZNF280A.

35. El método de la reivindicación 31, CARACTERIZADO porque un modulador de la transcripción del DUX4 y los genes corriente abajo ZSCAN4, LEUTX, PRAMEF2, TRIM43,

MBD3L2, KHDC1L, RFPL2, CCNA1, SLC34A2, TPRX1, PRAMEF20, TRIM49, PRAMEF4, PRAME6, PRAMEF15, o ZNF280A es inhibido por la quinasa p38.

36. El método de la reivindicación 31, CARACTERIZADO porque las células son células musculares.

37. El método de la reivindicación 36, CARACTERIZADO porque las células musculares son células musculares terminalmente diferenciadas.

38. El método de la reivindicación 31, CARACTERIZADO porque las células tienen un nivel de expresión incrementado de un polipéptido DUX4, o de un polipéptido codificado por dichos uno o más genes diana corriente abajo, en comparación con el nivel de expresión de un polipéptido DUX4, o un polipéptido codificado por uno o más genes diana corriente abajo, en una célula de control.

39. El método de la reivindicación 31, CARACTERIZADO porque las células están asociadas con distrofia muscular facioescapulohumeral (FSHD).

40. El método de la reivindicación 31, CARACTERIZADO porque las células comprenden una eliminación de una o más repeticiones del macrosatélite en D4Z4 en la región subtelomérica del cromosoma 4q35.

41. El método de la reivindicación 40, CARACTERIZADO porque la célula comprende ≤ 7 repeticiones del macrosatélite en D4Z4 en la región subtelomérica del cromosoma 4q35.

42. El método de la reivindicación 31, CARACTERIZADO porque las células comprenden una o más mutaciones en un *gen portador del dominio bisagra flexible del mantenimiento estructural de cromosomas 1 (SMCHD1)*.

43. El método de la reivindicación 42, CARACTERIZADO porque las células comprenden al menos un alelo 4qA no eliminado.

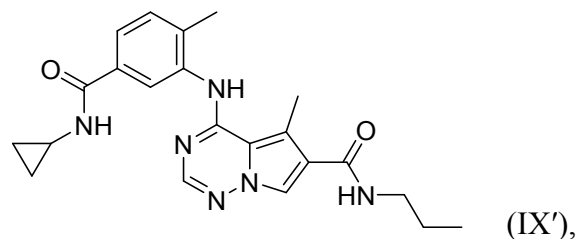
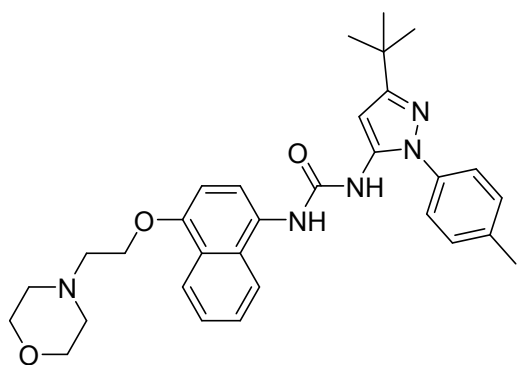
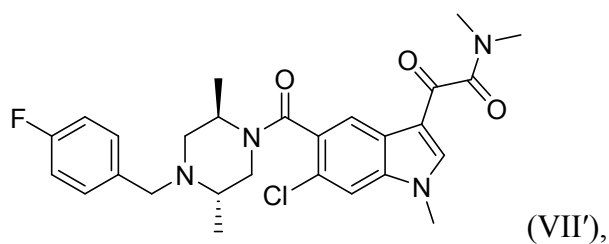
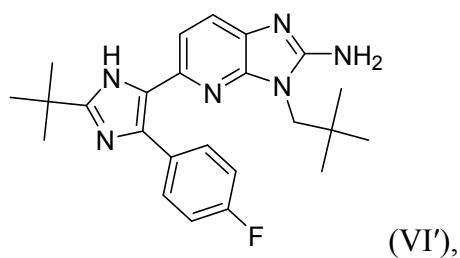
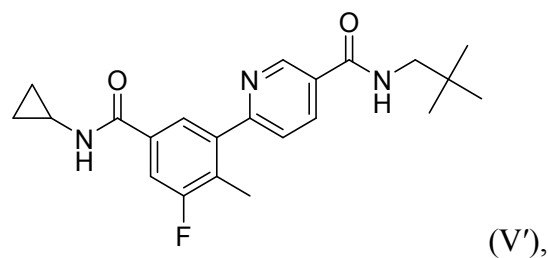
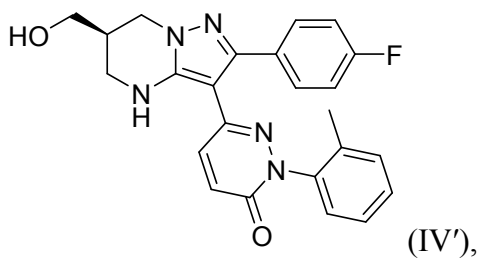
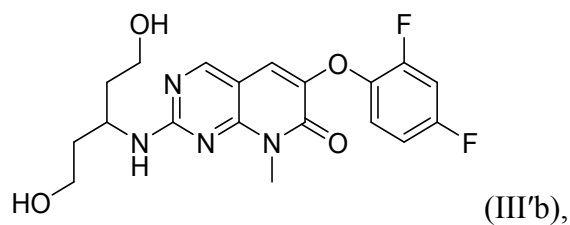
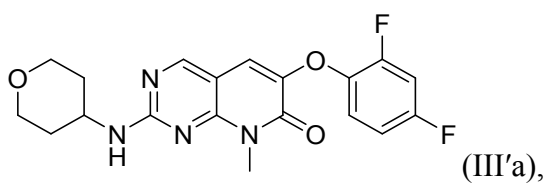
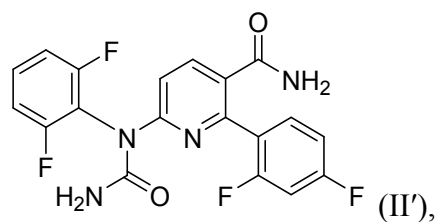
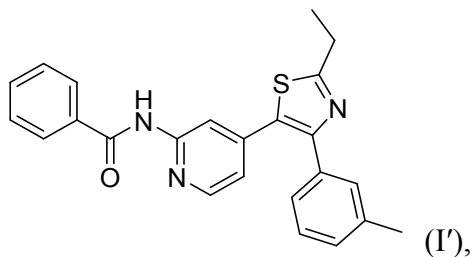
44. El método de la reivindicación 31, CARACTERIZADO porque la expresión o la actividad de una proteína p38 es reducida en al menos 10%, al menos 20%, al menos 30%, al menos 40%, al menos 50%, al menos 60%, al menos 70%, al menos 80%, al menos 90%, al menos 95%, al menos 98%, al menos 99%, o 100% ante la administración del inhibidor de la quinasa p38.

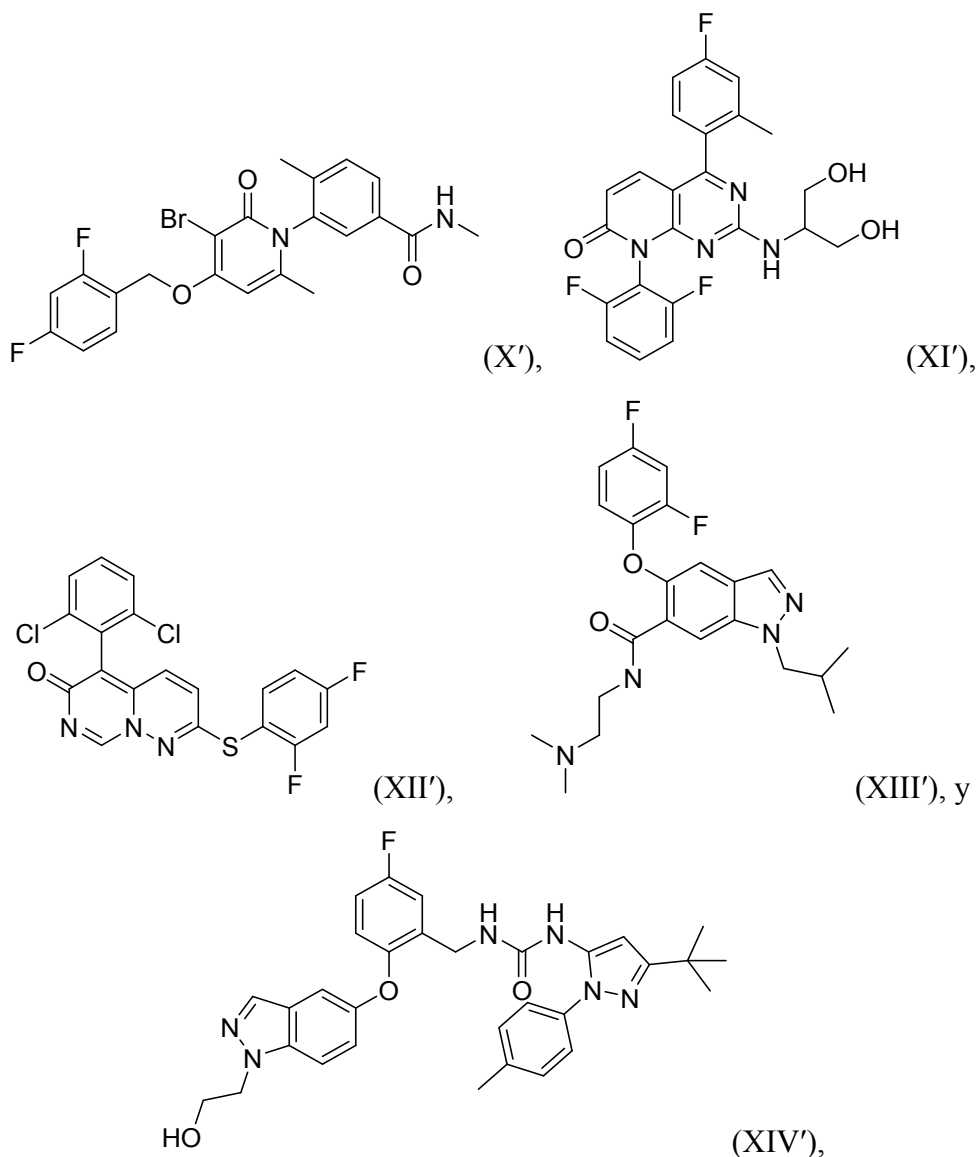
45. El método de la reivindicación 31, CARACTERIZADO porque el sujeto está identificado como un sujeto que tiene FSHD sobre la base de la presencia de un DUX4 activo a nivel transcripción o la presencia de los genes corriente abajo ZSCAN4, LEUTX, PRAMEF2, TRIM43, MBD3L2, KHDC1L, RFPL2, CCNA1, SLC34A2, TPRX1, PRAMEF20, TRIM49, PRAMEF4, PRAME6, PRAMEF15, o ZNF280A.

46. El método de la reivindicación 31, CARACTERIZADO porque las células musculares comprenden una matriz en D4Z4 desregulada en el cromosoma 4q35 antes de la administración del inhibidor de la quinasa p38.
47. El método de la reivindicación 46, CARACTERIZADO porque la matriz en D4Z4 desregulada comprende menos de 11 unidades de repetición.
48. El método de la reivindicación 31, CARACTERIZADO porque además comprende medir el nivel de expresión de uno o más de: DUX4 y uno o más genes corriente abajo seleccionados entre ZSCAN4, LEUTX, PRAMEF2, TRIM43, MBD3L2, KHDC1L, RFPL2, CCNA1, SLC34A2, TPRX1, PRAMEF20, TRIM49, PRAMEF4, PRAME6, PRAMEF15, y ZNF280A del sujeto antes de la administración, en donde los niveles de expresión elevados son indicadores del trastorno.
49. El método de la reivindicación 31, CARACTERIZADO porque además comprende medir el nivel de expresión de uno o más de: DUX4 y uno o más genes corriente abajo seleccionados entre ZSCAN4, LEUTX, PRAMEF2, TRIM43, MBD3L2, KHDC1L, RFPL2, CCNA1, SLC34A2, TPRX1, PRAMEF20, TRIM49, PRAMEF4, PRAME6, PRAMEF15, y ZNF280A del sujeto antes y después de la administración, en donde un cambio en la expresión de uno o más de DUX4 y genes corriente abajo indican la efectividad del tratamiento.
50. El método de la reivindicación 31, CARACTERIZADO porque el DUX4 es DUX4 de longitud completa (DUX4-fl).
51. El método de la reivindicación 31, CARACTERIZADO porque las células comprenden una matriz en D4Z4 desregulada en el cromosoma 4q35.
52. El método de la reivindicación 51, CARACTERIZADO porque la matriz en D4Z4 comprende menos de 11 unidades de repetición.
53. El método de la reivindicación 31, CARACTERIZADO porque el agente inhibidor de la quinasa p38 se combina con otro agente farmacéutico para el tratamiento de FSHD.
54. El método de la reivindicación 31, CARACTERIZADO porque la administración causa una disminución en la degeneración muscular en el sujeto.
55. El método de la reivindicación 31, CARACTERIZADO porque la administración causa una reducción en la apoptosis de las células musculares en el sujeto.
56. El método de la reivindicación 55, CARACTERIZADO porque las células musculares son terminalmente diferenciadas.

57. Un método para tratar distrofia muscular facioescapulohumeral (FSHD); dicho método CARACTERIZADO porque comprende: administrar a un sujeto que lo necesita, una cantidad efectiva de un inhibidor de la quinasa p38,

en donde el inhibidor de la quinasa p38 está representado por las Fórmulas I', II', III'a, III'b, o IV'-XIV':





o estereoisómeros del mismo, compuestos isotópicamente enriquecidos del mismo, profármacos del mismo, solvatos del mismo, y sales farmacéuticamente aceptables del mismo.

58. El método de la reivindicación 557, CARACTERIZADO porque la distrofia muscular facioescapulohumeral es FHSD tipo 1 (FSHD1) o FSHD tipo 2 (FSHD2).

59. El método de la reivindicación 58, CARACTERIZADO porque la distrofia muscular facioescapulohumeral es FHSD1.

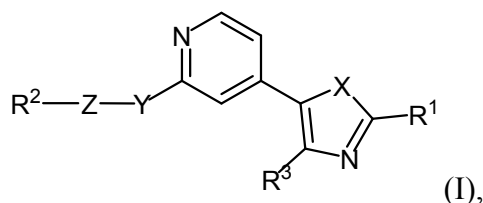
60. El método de la reivindicación 58, CARACTERIZADO porque la distrofia muscular facioescapulohumeral es FHSD2.

61. Un método para tratar un trastorno que responde a la inhibición de la quinasa p38; dicho método CARACTERIZADO porque comprende administrar a un sujeto que lo necesita, una cantidad efectiva de un inhibidor de la quinasa p38,

en donde el inhibidor de la quinasa p38 se caracteriza por el Género I, Género II, Género III, Género IV, Género V, Género VI, Género VII, Género VIII, Género IX, Género X, Género XI, Género XII, o Género XIII:

Género I:

Un compuesto opcionalmente N-oxidado de Fórmula (I):



o estereoisómeros del mismo, compuestos isotópicamente enriquecidos del mismo, profármacos del mismo, solvatos del mismo, y sales farmacéuticamente aceptables del mismo;

en donde:

R¹ se selecciona entre:

- (i) hidrógeno,
- (ii) un grupo seleccionado entre el grupo C₁₋₆ alquilo, C₂₋₆ alquenilo, C₂₋₆ alquinilo, C₃₋₆ cicloalquilo, C₆₋₁₄ arilo, y C₇₋₁₆ aralquilo,

en donde el C₁₋₆ alquilo, C₂₋₆ alquenilo, C₂₋₆ alquinilo, C₃₋₆ cicloalquilo, C₆₋₁₄ arilo, o C₇₋₁₆ aralquilo está sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados entre un Grupo de Sustituyentes A,

- (iii) -(C=O)-R⁵, -(C=O)-OR⁵, -(C=O)-NR⁵R⁶, -(C=S)-NHR⁵, o -SO²-R⁷,

en donde:

R⁵ hidrógeno, C₁₋₆ alquilo, C₂₋₆ alquenilo, C₂₋₆ alquinilo, C₃₋₆ cicloalquilo, C₆₋₁₄ arilo, o C₇₋₁₆ aralquilo,

en donde el C₁₋₆ alquilo, C₂₋₆ alquenilo, C₂₋₆ alquinilo, C₃₋₆ cicloalquilo, C₆₋₁₄ arilo, o C₇₋₁₆ aralquilo está sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados entre el Grupo de Sustituyentes A,

R⁶ es hidrógeno o C₁₋₆ alquilo,

R⁷ es C₁₋₆ alquilo, C₂₋₆ alquenilo, C₂₋₆ alquinilo, C₃₋₆ cicloalquilo, C₆₋₁₄ arilo, o C₇₋₁₆ aralquilo,

en donde el C₁₋₆ alquilo, C₂₋₆ alquenilo, C₂₋₆ alquinilo, C₃₋₆ cicloalquilo, C₆₋₁₄ arilo, o C₇₋₁₆ aralquilo está sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados entre el Grupo de Sustituyentes A, o

(iv) un grupo amino opcionalmente sustituido con los sustituyentes seleccionados entre:

(a) C₁₋₆ alquilo, C₂₋₆ alquenilo, C₂₋₆ alquinilo, C₃₋₆ cicloalquilo, C₆₋₁₄ arilo, o C₇₋₁₆ aralquilo,

en donde el C₁₋₆ alquilo, C₂₋₆ alquenilo, C₂₋₆ alquinilo, C₃₋₆ cicloalquilo, C₆₋₁₄ arilo, y C₇₋₁₆ aralquilo está sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados entre el Grupo de Sustituyentes A,

(b) $-(C=O)-R^5$, $-(C=O)-OR^5$, $-(C=O)-NR^5R^6$, $-(C=S)-NHR^5$, o $-SO^2-R^7$, y

(c) C₁₋₆ alquilideno opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el Grupo de Sustituyentes A

R² es un C₆₋₁₄ arilo policíclico fusionado o monocíclico opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el Grupo de Sustituyentes A;

R³ es hidrógeno o C₆₋₁₄ arilo, en donde el C₆₋₁₄ arilo está sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados entre el Grupo de Sustituyentes A;

X es $-S-$, $S(O)-$, o $S(O)_2-$;

Y es un enlace, $-O-$, $-S-$, $S(O)-$, $S(O)_2-$, o NR^4 ,

en donde R⁴ es:

(a) hidrógeno,

(b) C₁₋₆ alquilo, C₂₋₆ alquenilo, C₂₋₆ alquinilo, C₃₋₆ cicloalquilo, C₆₋₁₄ arilo, o C₇₋₁₆ aralquilo,

en donde el C₁₋₆ alquilo, C₂₋₆ alquenilo, C₂₋₆ alquinilo, C₃₋₆ cicloalquilo, C₆₋₁₄ arilo, y C₇₋₁₆ aralquilo está sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados entre el Grupo de Sustituyentes A, o

(c) $-(C=O)-R^5$, $-(C=O)-OR^5$, $-(C=O)-NR^5R^6$, $-(C=S)-NHR^5$, o $-SO^2-R^7$;

Z es un enlace, C₁₋₁₅ alquileno, C₂₋₁₆ alquenileno, o C₂₋₁₆ alquinileno,

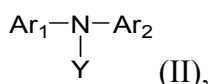
en donde el C₁₋₁₅ alquileno, C₂₋₁₆ alquenileno, o C₂₋₁₆ alquinileno está sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados entre el Grupo de Sustituyentes A; y

un sustituyente del Grupo de Sustituyentes A se selecciona entre: oxo, halógeno, C₁₋₃ alquilenodioxi, nitro, ciano, C₁₋₆ alquilo opcionalmente halogenado, C₂₋₆ alquenilo opcionalmente halogenado,

carboxi C₂₋₆ alquenoilo, C₂₋₆ alquinoilo opcionalmente halogenado, C₃₋₆ cicloalquilo opcionalmente halogenado, C₆₋₁₄ arilo, C₁₋₈ alcoxi opcionalmente halogenado, C₁₋₆ alcoxi-carbonil-C₁₋₆ alcoxi, hidroxilo, C₆₋₁₄ ariloxi, C₇₋₁₆ aralquilo, mercapto, opcionalmente halogenado C₁₋₆ alquiltio, C₆₋₁₄ ariltio, C₇₋₁₆ aralquiltio, amino, mono-C₁₋₆ alquilamino, mono-C₆₋₁₄ arilamino, di-C₁₋₆ alquilamino, di-C₆₋₁₄ arilamino, formilo, carboxi, C₁₋₆ alquil-carbonilo, C₃₋₆ cicloalquil-carbonilo, C₁₋₆ alcoxi-carbonilo, C₆₋₁₄ aril-carbonilo, C₇₋₁₆ aralquil-carbonilo, C₆₋₁₄ ariloxi-carbonilo, C₇₋₁₆ aralquilo, carbamoilo, tiocarbamoilo, mono-C₁₋₆ alquil-carbamoilo, di-C₁₋₆ alquil-carbamoilo, C₆₋₁₄ aril-carbamoilo, C₁₋₆ alquilsulfonilo, C₆₋₁₄ arilsulfonilo, C₁₋₆ alquilsulfino, C₆₋₁₄ arilsulfino, formilamino, C₁₋₆ alquil-carbonilamino, C₆₋₁₄ aril-carbonilamino, C₁₋₆ alcoxi-carbonilamino, C₁₋₆ alquilsulfonilamino, C₆₋₁₄ arilsulfonilamino, C₁₋₆ alquil-carboniloxi, C₆₋₁₄ aril-carboniloxi, C₁₋₆ alcoxi-carboniloxi, mono-C₁₋₆ alquil-carbamoiloxi, di-C₁₋₆ alquil-carbamoiloxi, C₆₋₁₄ aril-carbamoiloxi, sulfo, sulfamoilo, sulfinamoilo y sulfenamoilo;

Género II:

Un compuesto de la Fórmula (II):



o estereoisómeros del mismo, compuestos isotópicamente enriquecidos del mismo, profármacos del mismo, solvatos del mismo, y sales farmacéuticamente aceptables del mismo,

en donde:

Ar₁ y Ar₂ son, cada uno independientemente, arilo o heteroarilo opcionalmente fusionado a un anillo de 5-8 miembros saturado o insaturado que tiene 0-4 heteroátomos, siempre que Ar₁ o Ar₂ sea heteroarilo;

en donde el arilo o heteroarilo está sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados entre halo; C₁-C₆ alifático opcionalmente sustituido con -N(R')₂,

-OR', -CO₂R', -C(O)N(R')₂, -OC(O)N(R')₂, -NR'CO₂R', -NR'C(O)R', -SO₂N(R')₂, -N=CH-N(R')₂, o -OPO₃H₂; C₁-C₆ alcoxi opcionalmente sustituido con -N(R')₂, -OR', -CO₂R', -C(O)N(R')₂, -OC(O)N(R')₂, -NR'CO₂R', -NR'C(O)R', -SO₂N(R')₂, -N=CH-N(R')₂, o -OPO₃H₂; -Ar₃; -CF₃; -OCF₃; -OR'; -SR'; -SO₂N(R')₂; -OSO₂R'; -SCF₃; -NO₂; -CN; -N(R')₂; -CO₂R'; -CO₂N(R')₂; -C(O)N(R')₂; -NR'C(O)R'; -NR'CO₂R'; -NR'C(O)C(O)R'; -NR'SO₂R'; -OC(O)R'; -NR'C(O)R₂; -NR'CO₂R₂;

$-\text{NR}'\text{C}(\text{O})\text{C}(\text{O})\text{R}^2$; $-\text{NR}'\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}')_2$; $-\text{OC}(\text{O})\text{N}(\text{R}')_2$; $-\text{NR}'\text{SO}_2\text{R}^2$; $-\text{NR}'\text{R}^2$; $-\text{N}(\text{R}^2)_2$,
 $-\text{OC}(\text{O})\text{R}^2$; $-\text{OPO}_3\text{H}_2$; y $-\text{N}=\text{CH}-\text{N}(\text{R}')_2$;

R' se selecciona entre hidrógeno; $\text{C}_1\text{--C}_6$ alifático; o un sistema de anillo carbocíclico o heterocíclico de 5-6 miembros opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes independientemente seleccionados entre halo, $\text{C}_1\text{--C}_6$ alcoxi, ciano, nitro, amino, hidroxilo, y $\text{C}_1\text{--C}_6$ alifático;

R^2 es un $\text{C}_1\text{--C}_6$ alifático opcionalmente sustituido con $-\text{N}(\text{R}')_2$, $-\text{OR}'$, $-\text{CO}_2\text{R}'$, $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}')_2$ o $-\text{SO}_2\text{N}(\text{R}')_2$; o un sistema de anillo carbocíclico o heterocíclico opcionalmente sustituido con $-\text{N}(\text{R}')_2$, $-\text{OR}'$, $-\text{CO}_2\text{R}'$, $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}')_2$ o $-\text{SO}_2\text{N}(\text{R}')_2$;

Ar_3 es un sistema de anillo arilo o heteroarilo opcionalmente fusionado a un anillo saturado o insaturado de 5-8 miembros que tiene 0–4 heteroátomos,

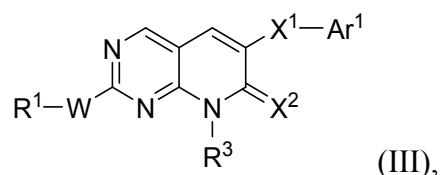
en donde Ar_3 está opcionalmente sustituido en uno o más átomos del anillo con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados entre halo; $\text{C}_1\text{--C}_6$ alifático opcionalmente sustituido con $-\text{N}(\text{R}')_2$, $-\text{OR}'$, $-\text{CO}_2\text{R}'$, $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}')_2$, $-\text{OC}(\text{O})\text{N}(\text{R}')_2$, $-\text{NR}'\text{CO}_2\text{R}'$, $-\text{NR}'\text{C}(\text{O})\text{R}'$, $-\text{SO}_2\text{N}(\text{R}')_2$, $-\text{N}=\text{C}-\text{N}(\text{R}')_2$, o $-\text{OPO}_3\text{H}_2$; $\text{C}_1\text{--C}_6$ alcoxi opcionalmente sustituido

con $-\text{N}(\text{R}')_2$, $-\text{OR}'$, $-\text{CO}_2\text{R}'$, $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}')_2$, $-\text{OC}(\text{O})\text{N}(\text{R}')_2$, $-\text{SO}_2\text{N}(\text{R}')_2$, $-\text{NR}'\text{CO}_2\text{R}'$, $-\text{NR}'\text{C}(\text{O})\text{R}'$, $-\text{N}=\text{C}-\text{N}(\text{R}')_2$, o $-\text{OPO}_3\text{H}_2$; $-\text{CF}_3$; $-\text{OCF}_3$; $-\text{OR}'$; $-\text{SR}'$; $-\text{SO}_2\text{N}(\text{R}')_2$; $-\text{OSO}_2\text{R}'$; $-\text{SCF}_3$; $-\text{NO}_2$; $-\text{CN}$; $-\text{N}(\text{R}')_2$; $-\text{CO}_2\text{R}'$; $-\text{CO}_2\text{N}(\text{R}')_2$; $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}')_2$; $-\text{NR}'\text{C}(\text{O})\text{R}'$; $-\text{NR}'\text{CO}_2\text{R}'$; $-\text{NR}'\text{C}(\text{O})\text{C}(\text{O})\text{R}'$; $-\text{NR}'\text{SO}_2\text{R}'$; $-\text{OC}(\text{O})\text{R}'$; $-\text{NR}'\text{C}(\text{O})\text{R}^2$; $-\text{NR}'\text{CO}_2\text{R}^2$; $-\text{NR}'\text{C}(\text{O})\text{C}(\text{O})\text{R}^2$; $-\text{NR}'\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}')_2$; $-\text{OC}(\text{O})\text{N}(\text{R}')_2$; $-\text{NR}'\text{SO}_2\text{R}^2$; $-\text{NR}'\text{R}^2$; $-\text{N}(\text{R}^2)_2$; $-\text{OC}(\text{O})\text{R}^2$; $-\text{OPO}_3\text{H}_2$; y $-\text{N}=\text{C}-\text{N}(\text{R}')_2$; y

Y es $-\text{C}(\text{O})-\text{NH}_2$;

Género III:

Un compuesto de Fórmula III:



o estereoisómeros del mismo, compuestos isotópicamente enriquecidos del mismo, profármacos del mismo, solvatos del mismo, y sales farmacéuticamente aceptables del mismo,

en donde:

R^1 es hidrógeno, alquilo, haloalquilo, arilo, aralquilo, heteroarilo, heteroaralquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, cicloalquilo heteroalquil-sustituido, cicloalquilo hetero-sustituido, heteroalquilo, cianoalquilo, heterociclilo, heterociclilalquilo, R^{12} -SO₂-heterocicloamino, $-Y^1-C(O)-Y^2-R^{11}$, (heterociclil)(cicloalquil)alquilo, o (heterociclil)(heteroaril)alquilo;

en donde:

R^{12} es haloalquilo, arilo, aralquilo, heteroarilo o heteroaralquilo,

Y^1 y Y^2 están, cada uno independientemente, ausentes, o son un grupo alquilenos, y

R^{11} es hidrógeno, alquilo, haloalquilo, hidroxilo, alcoxi, amino, monoalquilamino o dialquilamino,

W es NR²;

X^1 es O, NR⁴, S, o CR⁵R⁶, o C=O,

en donde:

R^4 es hidrógeno o alquilo, y

R^5 y R^6 son, cada uno independientemente, hidrógeno o alquilo;

X^2 es O o NR⁷,

en donde R^7 es hidrógeno o alquilo;

Ar¹ es arilo o heteroarilo;

R^2 es hidrógeno, alquilo, acilo, alcóxicarbonilo, arilóxicarbonilo, heteroalquilcarbonilo, heteroalquilóxicarbonilo o $-R^{21}-R^{22}$,

en donde:

R^{21} es alquilenos o $-C(=O)-$, y

R^{22} es alquilo o alcoxi;

R^3 es hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo, aralquilo, haloalquilo, heteroalquilo, cianoalquilo, alquilenos-C(O)- R^{31} , amino, monoalquilamino, dialquilamino, o NR³²- Y^3 - R^{33} ,

en donde:

R^{31} es hidrógeno, alquilo, hidroxilo, alcoxi, amino, monoalquilamino o dialquilamino, y

Y^3 es -C(O), -C(O)O-, -C(O)N(R³⁴)-, -S(O)₂-, o -S(O)₂N(R³⁵)-,

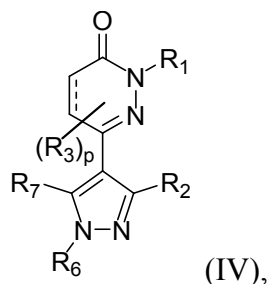
en donde:

R^{34} es hidrógeno o alquilo, y

R^{33} es hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heteroalquilo o fenilo opcionalmente sustituido) o acilo;

Género IV:

Un compuesto de Fórmula (IV):



o estereoisómeros del mismo, compuestos isotópicamente enriquecidos del mismo, profármacos del mismo, solvatos del mismo, y sales farmacéuticamente aceptables del mismo,

en donde:

R^1 se selecciona entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo inferior sustituido o no sustituido y arilo sustituido o no sustituido;

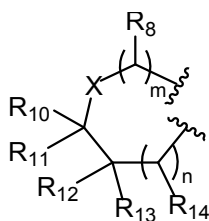
R^2 se selecciona entre el grupo que consiste en arilo sustituido o no sustituido, y heteroarilo sustituido o no sustituido;

R^3 es alquilo inferior;

p es 0, 1 o 2;

$\equiv$ es un enlace simple o doble; y

R^6 y R^7 se toman juntos para formar un grupo de la Fórmula:



en donde:

R^8 es hidrógeno, y

X es oxígeno o N—R⁹, en donde R⁹ es hidrógeno, alcanoilo inferior sustituido o no sustituido o alquilo inferior sustituido o no sustituido; o

R⁸ y R⁹ se pueden tomar juntos para formar un enlace; y

m y n son, cada uno independientemente, 0, 1 o 2;

R¹⁰ y R¹² se seleccionan, cada uno independientemente, entre el grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, hidroxilo, formilo, ciano, alquilo inferior sustituido o no sustituido, amino sustituido o no sustituido, alcoxi inferior sustituido o no sustituido, amino cíclico saturado, carbamoilo sustituido o no sustituido, carboxi, alcoxycarbonilo inferior sustituido o no sustituido, y aciloxi sustituido o no sustituido, o

R⁹ y R¹⁰ se pueden tomar juntos para formar alquileo inferior o un enlace; y

R¹¹, R¹³ y R¹⁴ se seleccionan, cada uno independientemente, entre el grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, alquilo inferior sustituido o no sustituido, carboxi, y alcoxycarbonilo inferior sustituido o no sustituido, o

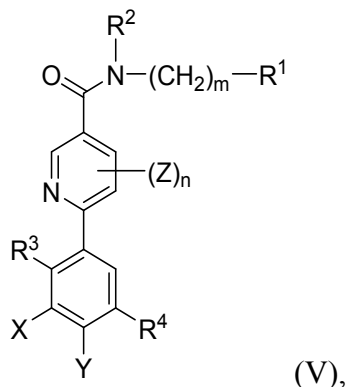
R¹⁰ y R¹¹ o R¹² y R¹³ se toman juntos para formar oxo, hidroximinio, alquileo inferior sustituido o no sustituido en donde uno o más carbono(s) pueden ser reemplazados por heteroátomo(s), o alquilideno inferior sustituido o no sustituido, o

R¹¹ y R¹² o R¹³ y R¹⁴ se pueden tomar juntos para formar un enlace; y

siempre que cuando n=1 y R¹⁰, R¹¹, R¹², R¹³ y R¹⁴ sean simultáneamente hidrógeno, entonces R⁹ sea alquilo inferior sustituido o no sustituido o alcanoilo inferior sustituido o no sustituido;

Género V:

Un compuesto de Fórmula (V):



o estereoisómeros del mismo, compuestos isotópicamente enriquecidos del mismo, profármacos del mismo, solvatos del mismo, y sales farmacéuticamente aceptables del mismo;

en donde:

R^1 se selecciona entre hidrógeno, C_{1-6} alquilo opcionalmente sustituido por hasta tres grupos seleccionados entre C_{1-6} alcoxi, halógeno e hidroxilo, C_{2-6} alqueno, C_{3-7} cicloalquilo opcionalmente sustituido por uno o más grupos C_{1-6} alquilo, fenilo opcionalmente sustituido por hasta tres grupos seleccionados entre R^5 y R^6 , y heteroarilo opcionalmente sustituido por hasta tres grupos seleccionados entre R^5 y R^6 ,

R^2 se selecciona entre hidrógeno, C_{1-6} alquilo y $-(CH_2)_q-C_{3-7}$ cicloalquilo opcionalmente sustituido por uno o más grupos C_{1-6} alquilo, o

$-(CH_2)_mR^1$ y R^2 tomados junto con el átomo de nitrógeno al cual están unidos, forman un anillo de heterocíclico de 4-6-miembros opcionalmente sustituido por hasta tres grupos C_{1-6} alquilo;

R^3 es cloro o metilo;

R^4 es $-NH-CO-R^7$ o $-CO-NH-(CH_2)_q-R^8$;

R^5 se selecciona entre C_{1-6} alquilo, C_{1-6} alcoxi, $-(CH_2)_q-C_{3-7}$ cicloalquilo opcionalmente sustituido por uno o más grupos C_{1-6} alquilo, $-CONR^9R^{10}$, $-NHCOR^{10}$, $-SO_2NHR^9$, $(CH_2)_5NHSO_2R^{10}$, halógeno,

$-CN$, $-OH$, $-(CH_2)_5NR^{11}R^{12}$, y trifluorometilo;

R^6 se selecciona entre C_{1-6} alquilo, C_{1-6} alcoxi, halógeno, trifluorometilo, y $-(CH_2)_5NR^{11}R^{12}$;

R^7 se selecciona entre hidrógeno, alquilo C_{1-6} , $-(CH_2)_q-C_{3-7}$ cicloalquilo opcionalmente sustituido por uno o más grupos C_{1-6} alquilo, trifluorometilo, $-(CH_2)_r$ -heteroarilo opcionalmente sustituido por R^{13} y/o R^{14} , y $-(CH_2)_r$ -fenilo opcionalmente sustituido por R^{13} y/o R^{14} ;

R^8 se selecciona entre hidrógeno, C_{1-6} alquilo, C_{3-7} cicloalquilo opcionalmente sustituido por uno o más grupos C_{1-6} alquilo, $-CONHR^9$, fenilo opcionalmente sustituido por R^{13} y/o R^{14} , y heteroarilo opcionalmente sustituido por R^{13} y/o R^{14} ;

R^9 y R^{10} se seleccionan, cada uno independientemente, entre hidrógeno y alquilo C_{1-6} , o

R^9 y R^{10} tomados junto con el átomo de nitrógeno al cual están unidos, forman un anillo heterocíclico de 5 o 6 miembros que opcionalmente contiene un heteroátomo adicional seleccionado entre oxígeno, azufre y $N-R^{15}$, en donde el anillo puede estar sustituido por hasta dos grupos C_{1-6} alquilo;

R^{11} se selecciona entre hidrógeno, C_{1-6} alquilo y $-(CH_2)_q-C_{3-7}$ cicloalquilo opcionalmente sustituido por uno o más grupos C_{1-6} alquilo,

R_{12} se selecciona entre hidrógeno y C_{1-6} alquilo, o

R^{11} y R^{12} tomados junto con el átomo de nitrógeno al cual están unidos, forman un anillo heterocíclico de 5 o 6 miembros que opcionalmente contiene un heteroátomo adicional seleccionado entre oxígeno, azufre y $N-R^{15}$;

R^{13} se selecciona entre C_{1-6} alquilo, C_{1-6} alcoxi, $-(CH_2)_q-C_{3-7}$ cicloalquilo opcionalmente sustituido por uno o más grupos C_{1-6} alquilo, $-CONR^9R^{10}$, $-NHCOR^{10}$, halógeno, $-CN$, $-(CH_2)_8NR^{11}R^{12}$, trifluorometilo, fenilo opcionalmente sustituido por uno o más grupos R^{14} y heteroarilo opcionalmente sustituido por uno o más grupos R^{14} ;

R^{14} se selecciona entre C_{1-6} alquilo, C_{1-6} alcoxi, halógeno, trifluorometilo y $-NR^{11}R^{12}$;

R^{15} se selecciona entre hidrógeno y metilo;

X e Y se seleccionan, cada uno independientemente, entre hidrógeno, metilo y halógeno;

Z es halógeno;

m se selecciona entre 0, 1, 2, 3 y 4, en donde cada átomo de carbono de la cadena de carbono resultante puede estar sustituido opcionalmente con hasta dos grupos seleccionados independientemente entre C_{1-6} alquilo y halógeno;

n se selecciona entre 0, 1 y 2;

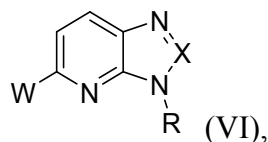
q se selecciona entre 0, 1 y 2;

r se selecciona entre 0 y 1; y

s se selecciona entre 0, 1, 2 y 3;

Género VI:

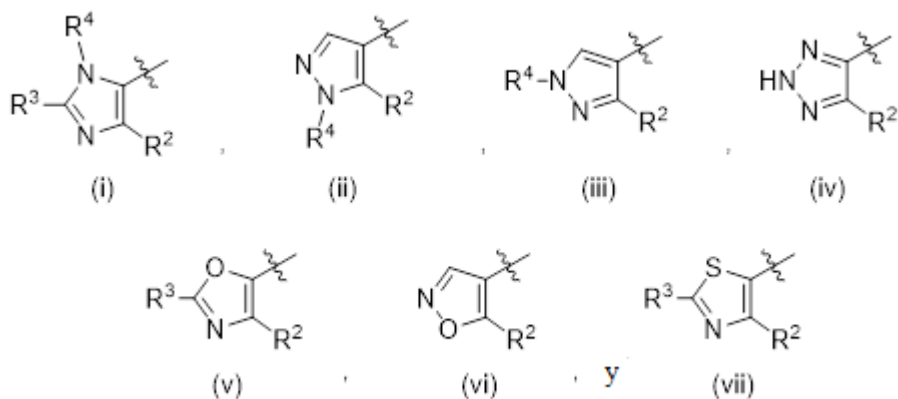
Un compuesto de Fórmula VI:



o estereoisómeros del mismo, compuestos isotópicamente enriquecidos del mismo, profármacos del mismo, solvatos del mismo, y sales farmacéuticamente aceptables del mismo,

en donde:

W se selecciona entre:



X es N, o C-R¹;

R es C₁-C₇ alquilo, C₃-C₇ cicloalquilo, (C₁-C₇ alquilen)- (C₃-C₇ cicloalquilo), -SO₂- (C₁-C₇ alquilo), o -SO₂-NR⁵R⁶;

R¹ es hidrógeno, amino, metilo, o -N=CH(NMe)₂;

R² es fenilo opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes independientemente seleccionados entre halo;

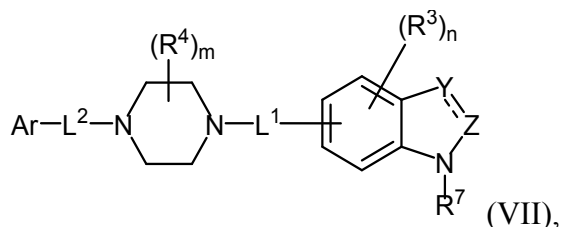
R³ es hidrógeno, C₁-C₇ alquilo, C₃-C₇ cicloalquilo, o fenilo opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes independientemente seleccionados entre halo y trifluorometilo;

R⁴ es hidrógeno o C₁-C₇ alquilo; y

R⁵ y R⁶ se seleccionan independientemente entre el grupo que consiste en C₁-C₇ alquilo;

Género VII:

Un compuesto de Fórmula (VII):



o estereoisómeros del mismo, compuestos isotópicamente enriquecidos del mismo, profármacos del mismo, solvatos del mismo, y sales farmacéuticamente aceptables del mismo,

en donde:

≡ representa un enlace simple o doble;

uno de Y y Z es CA o CR⁸A y el otro es CR¹, CR¹₂, NR⁶ o N;

en donde:

cada R¹ es independientemente hidrógeno o es alquilo, alquenilo, alquinilo, arilo, arilalquilo, acilo, aroilo, heteroarilo, -NH-arilo, halo, -OR, -NR₂, -SR, -S(O)R, -S(O)₂R, -OC(O)R, -NRC(O)R, -NRC(O)NR₂, -NRC(O)OR, -OC(O)NR₂, -C(O)R, -C(O)OR, alquil-OC(O)R, -SO₃R, -C(O)NR₂, -S(O)₂NR₂, -NRS(O)₂NR₂, -CN, -CF₃, -SiR₃, y -NO₂,

en donde:

cada R es independientemente -H, alquilo, alquenilo o arilo;

R⁶ es H, alquilo, alquenilo, alquinilo, arilo, arilalquilo, acilo, aroilo, o heteroarilo, o es -S(O)R, -S(O)₂R, -C(O)R, -C(O)OR, -alquil-C(O)R, -S(O)₂OR, -C(O)NR₂, -S(O)₂NR₂, -CN, -CF₃, o -SiR₃,

en donde:

cada R es independientemente -H, alquilo, alquenilo o arilo;

R⁸ es H, halo, alquilo o alquenilo;

A es —W_i—C(O)X_jY,

en donde:

Y es C(O)R², y

en donde:

R² es hidrógeno o es alquilo, alquenilo, alquinilo, arilo, arilalquilo, heteroarilo, o heteroarilalquilo de cadena lineal o ramificada, cada uno de ellos opcionalmente sustituido con halo, alquilo, -SR, -OR, -NR₂, -OC(O)R, -NRC(O)R, -NRC(O)NR₂, -NRS(O)₂R, -NRS(O)₂NR₂, -OC(O)NR₂, -CN, -C(O)OR, -C(O)NR₂, -C(O)R, o -SiR₃, en donde cada R es independientemente -H, alquilo, alquenilo o arilo, o

R² es -OR, -NR₂, -NRCONR₂, -OC(O)NR₂, -NRS(O)₂NR₂, heteroarilalquilo, -C(O)OR, -NRNR₂, heteroarilo, heteroariloxi, heteroaril-NR, o -NROR,

en donde:

cada R es independientemente -H, alquilo, alquenilo o arilo, o

dos R unidos al mismo átomo de N pueden formar un anillo de 3-8 miembros seleccionado entre el grupo que consiste en un anillo piperazina, un anillo

morfolina, un anillo tiazolidina, un anillo oxazolidina, un anillo pirrolidina, un anillo piperidina, un anillo azaciclopropano, un anillo azaciclobutano y un anillo azaciclooctano; y

en donde dicho anillo está sustituido opcionalmente con alquilo, alquenilo, alquinilo, arilo, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, cada uno de ellos opcionalmente sustituido con halo, $-\text{SR}$, $-\text{OR}$, $-\text{NR}_2$, $-\text{OC(O)R}$, $-\text{NRC(O)R}$, $-\text{NRC(O)NR}_2$, $-\text{NRS(O)}_2\text{R}$, $-\text{NRS(O)}_2\text{NR}_2$, $-\text{OC(O)NR}_2$, o $-\text{SiR}_3$,

en donde:

cada R es independientemente $-\text{H}$, alquilo, alquenilo, o arilo, o

dos R unidos al mismo átomo de N pueden formar un anillo de 3-8 miembros, opcionalmente sustituido como se definió anteriormente, y

cada uno de W y X es alquilenilo, alquenilenilo o alquinilenilo sustituido o no sustituido, cada uno de 2-6 $\oplus$ o

Y es tetrazol; 1,2,3-triazol; 1,2,4-triazol; o imidazol, y

cada uno de i y j es independientemente 0 o 1;

R^7 es $-\text{H}$ o es alquilo, alquenilo, alquinilo, arilo, arilalquilo, acilo, aroilo, heteroarilo, $-\text{S(O)R}$, $-\text{S(O)}_2\text{R}$, $-\text{C(O)R}$, $-\text{C(O)OR}$, $-\text{alquil-COR}$, $-\text{S(O)}_2\text{OR}$, $-\text{C(O)NR}_2$, $-\text{S(O)}_2\text{NR}_2$, $-\text{CN}$, $-\text{CF}_3$, $-\text{NR}_2$, $-\text{OR}$, $-\text{alquil-SR}$, $-\text{alquil-S(O)R}$, $-\text{alquil-S(O)}_2\text{R}$, $-\text{alquil-OC(O)R}$, $-\text{alquil-C(O)OR}$, $-\text{alquil-CN}$, $-\text{alquil-C(O)NR}_2$, o $-\text{SiR}_3$,

en donde cada R es independientemente $-\text{H}$, alquilo, alquenilo o arilo o R^7 es metoximatilo, metoxietilo, etoximatilo, benciloximatilo, o 2-metoxietiloxi metilo;

cada R^3 es independientemente halo, alquilo, $-\text{OC(O)R}$, $-\text{OR}$, $-\text{NRC(O)R}$, $-\text{SR}$, o $-\text{NR}_2$, en donde R es H, alquilo o arilo;

n es 0-3;

L^1 es $-\text{C(O)}-$, $-\text{S(O)}_2-$, o alquilenilo (1-4C);

L^2 es alquilenilo (1-4C) o alquenilenilo (2-4C) opcionalmente sustituido con uno o dos restos seleccionados entre el grupo que consiste en alquilo, alquenilo, alquinilo, arilo, arilalquilo, acilo, aroilo, heteroarilo, $-\text{NH-aroilo}$, halo, $-\text{OR}$, $-\text{NR}_2$, $-\text{SR}$, $-\text{S(O)R}$, $-\text{S(O)}_2\text{R}$, $-\text{OC(O)R}$, $-\text{NRC(O)R}$,

$-\text{NRC}(\text{O})\text{NR}_2$, $-\text{NRC}(\text{O})\text{OR}$, $-\text{OC}(\text{O})\text{NR}_2$, $-\text{C}(\text{O})\text{R}$, $-\text{C}(\text{O})\text{OR}$, $-\text{alquil-OC}(\text{O})\text{R}$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{OR}$, $-\text{C}(\text{O})\text{NR}_2$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}_2$, $-\text{NRS}(\text{O})_2\text{NR}_2\text{CN}$, $-\text{CF}_3$, y $-\text{SiR}_3$,

en donde cada R es independientemente H, alquilo, alquenilo o arilo, y en donde dos sustituyentes en L^2 se pueden unir para formar un anillo saturado o insaturado no aromático que incluye 0-3 heteroátomos que son O, S y/o N y que contiene 3 a 8 miembros o dichos dos sustituyentes se pueden unir para formar un resto carbonilo o una oxima, éter de oxima, éster de oxima o cetal de dicho resto carbonilo;

cada R^4 se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en alquilo, alquenilo, alquinilo, aril arilalquilo, acilo, aroilo, heteroarilo, $-\text{NH-aroilo}$, halo, $-\text{OR}$, $-\text{NR}_2$, $-\text{SR}$, $-\text{SOR}$, $-\text{SO}_2\text{R}$, $-\text{OCOR}$, $-\text{NRCOR}$, $-\text{NRCONR}_2$, $-\text{NRCOOR}$, $-\text{OCONR}_2$, $-\text{RCO}$, $-\text{COOR}$, $-\text{alquil-OOCR}$, $-\text{SO}_3\text{R}$, $-\text{CONR}_2$, $-\text{SO}_2\text{NR}_2$, $-\text{NRSO}_2\text{NR}_2$, $-\text{CN}$, $-\text{CF}_3$, $-\text{SiR}_3$, y $-\text{NO}_2$, o

dos R^4 sobre posiciones adyacentes se pueden unir para formar un anillo saturado o insaturado, aromático o no aromático, opcionalmente sustituido, fusionado que contiene 3-8 miembros, o R^4 es $=\text{O}$ o una oxima, éter de oxima, éster de oxima o cetal del mismo

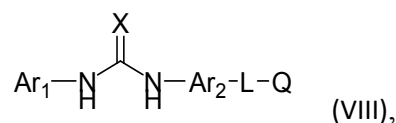
en donde cada R es independientemente H, alquilo, alquenilo o arilo;

m es 0-4;

Ar es un grupo arilo sustituido con 0-5 sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en alquilo, alquenilo, alquinilo, arilo, arilalquilo, acilo, aroilo, heteroarilo, $-\text{NH-aroilo}$, halo, $-\text{OR}$, $-\text{NR}_2$, $-\text{SR}$, $-\text{S}(\text{O})\text{R}$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}$, $-\text{OC}(\text{O})\text{R}$, $-\text{NRC}(\text{O})\text{R}$, $-\text{NRC}(\text{O})\text{NR}_2$, $-\text{NRC}(\text{O})\text{OR}$, $-\text{OC}(\text{O})\text{NR}_2$, $-\text{C}(\text{O})\text{R}$, $-\text{C}(\text{O})\text{OR}$, $-\text{alquil-OC}(\text{O})\text{R}$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{OR}$, $-\text{C}(\text{O})\text{NR}_2$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}_2$, $-\text{NRS}(\text{O})_2\text{NR}_2$, $-\text{CN}$, $-\text{CF}_3$, $-\text{SiR}_3$, y $-\text{NO}_2$, en donde cada R es independientemente $-\text{H}$, alquilo, alquenilo o arilo, y en donde dos de dichos sustituyentes opcionales sobre posiciones adyacentes se pueden unir para formar un anillo saturado o insaturado, aromático o no aromático, opcionalmente sustituido, fusionado que contiene 3-8 miembros;

Género VIII:

Un compuesto de Fórmula (VIII):



o estereoisómeros del mismo, compuestos isotópicamente enriquecidos del mismo, profármacos del mismo, solvatos del mismo, y sales farmacéuticamente aceptables del mismo,

en donde

Ar₁ es pirazol opcionalmente sustituido por uno o más R₁, R₂ o R₃;

Ar₂ es fenilo, naftil quinolina, isoquinolina, tetahidronaftilo, tetahidroquinolina, tetrahydroisoquinolina, bencimidazol, benzofurano, indanilo, indenilo o indol cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con uno a tres grupos R₂;

L es una cadena de C₁₋₁₀ carbono ramificada o no ramificada, saturada o no saturada;

en donde uno o más grupos metileno son opcionalmente reemplazados independientemente por O, N o S; y

en donde dicho grupo conector está sustituido opcionalmente con 0-2 grupos oxo y uno o más C₁₋₄ alquilo ramificados o no ramificados que puede estar sustituidos por uno o más átomos de halógeno;

Q se selecciona entre el grupo que consiste en:

- a) piridina, pirimidina, piridzina, imidazol, bencimidazol, oxazo[4,5-b]piridina y imidazo[4,5-b]piridina, que están opcionalmente sustituidos con uno a tres grupos seleccionados entre el grupo que consiste en halógeno, C₁₋₆ alquilo, C₁₋₆ alcoxi, hidroxilo, mono- o di-(C₁₋₃ alquilo)amino, C₁₋₆ alquilo-S(O)_m y fenilamino en donde el anillo fenilo está sustituido opcionalmente con uno a dos grupos seleccionados entre el grupo que consiste en halógeno, C₁₋₆ alquilo y C₁₋₆ alcoxi;
- b) morfolina, tiomorfolina, sulfóxido de tiomorfolina, tiomorfolina sulfona, piperidina, piperidinona y tetrahidropirrimidona que están opcionalmente sustituidos con uno a tres grupos seleccionados entre el grupo que consiste en C₁₋₆ alquilo, C₁₋₆ alcoxi, hidroxilo, mono- o di-(C₁₋₃ alquilo)amino-C₁₋₃ alquilo, fenilamino-C₁₋₃ alquilo y C₁₋₃ alcoxi-C₁₋₃ alquilo;

R₁ se selecciona entre el grupo que consiste en:

- a) C₃₋₁₀ alquilo ramificado o no ramificado, que, opcionalmente, puede estar parcial o completamente halogenado, y opcionalmente sustituido con uno a tres fenilo, naftilo o grupos heterocíclicos seleccionados entre el grupo que consiste en piridinilo, pirimidinilo, pirazinilo, piridazinilo, pirrolilo, imidazolilo, pirazolilo, tienilo, furilo, isoxazolilo y isotiazolilo; cada dicho fenilo, naftilo o heterociclo seleccionado entre el grupo descrito más arriba, estando sustituido con 0 a 5 grupos seleccionados entre el grupo que consiste en halógeno, C₁₋₆ alquilo ramificado o no ramificado que, opcionalmente, está parcial o completamente halogenado, C₃₋₈ cicloalquilo, C₅₋₈ cicloalqueno, hidroxilo, ciano, C₁₋

₃ alquiloxi que, opcionalmente, está parcial o completamente halogenado, $\text{NH}_2\text{C}(\text{O})$ y $\text{di}(\text{C}_{1-3})\text{alquilaminocarbonilo}$;

- b) C_{3-7} cicloalquilo seleccionado entre el grupo que consiste en ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentanilo, ciclohexanilo, cicloheptanilo, biciclopentanilo, biciclohexanilo y bicicloheptanilo, que, opcionalmente, puede estar parcial o completamente halogenado y que puede opcionalmente estar sustituido con uno a tres grupos C_{1-3} alquilo, o un análogo de dicho grupo cicloalquilo en donde uno de los grupos metileno en el anillo es reemplazado por grupos independientemente seleccionados entre O, S, CHOH , $>\text{C}=\text{O}$, $>\text{C}=\text{S}$ y NH ;
- c) C_{3-10} alquenilo ramificado que, opcionalmente, puede estar parcial o completamente halogenado, y que está sustituido opcionalmente con uno a tres de C_{1-5} alquilo ramificado o no ramificado, fenilo, naftilo o grupos heterocíclicos, donde cada uno de dichos grupos heterocíclicos se seleccionan independientemente entre el grupo que consiste en piridinilo, pirimidinilo, pirazinilo, piridazinilo, pirrolilo, imidazolilo, pirazolilo, tienilo, furilo, isoxazolilo y isotiazolilo, y cada uno de dicho fenil naftilo o grupo heterocíclico está sustituido con 0 a 5 grupos seleccionados entre halógeno, C_{1-6} alquilo ramificado o no ramificado que, opcionalmente, está parcial o completamente halogenado, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentanilo, ciclohexanilo, cicloheptanilo, biciclopentanilo, biciclohexanilo y bicicloheptanilo, hidroxilo, ciano, C_{1-3} alquiloxi que, opcionalmente, está parcial o completamente halogenado, $\text{NH}_2\text{C}(\text{O})$, mono- o $\text{di}(\text{C}_{1-3})\text{alquilaminocarbonilo}$;
- d) C_{5-7} cicloalquenilo seleccionado entre el grupo que consiste en ciclopentenilo, ciclohexenilo, ciclohexadienilo, cicloheptenilo, cicloheptadienilo, biciclohexenilo y bicicloheptenilo, en donde dicho grupo cicloalquenilo puede ser opcionalmente sustituido con uno a tres grupos C_{1-3} alquilo;
- e) ciano; y
- f) metoxycarbonilo, etoxycarbonilo y propoxycarbonilo;

R_2 se selecciona entre el grupo que consiste en:

- a) C_{1-6} alquilo ramificado o no ramificado que, opcionalmente, puede estar parcial o completamente halogenado, acetilo, aroilo, C_{1-4} alcoxi ramificado o no ramificado, que, opcionalmente, puede estar parcial o completamente halogenado, halógeno, metoxycarbonilo y fenilsulfonilo;

R₃ se selecciona entre el grupo que consiste en:

a) un fenilo, naftilo o grupo heterocíclico seleccionado entre el grupo que consiste en piridinilo, pirimidinilo, pirazinilo, piridazinilo, pirrolilo, imidazolilo, pirazolilo, tienilo, furilo, tetrahidrofurilo, isoxazolilo, isotiazolilo, quinolinilo, isoquinolinilo, indolilo, bencimidazolilo, benzofuranoilo, benzoxazolilo, bencisoxazolilo, benzopirazolilo, benzotiofuranilo, cinolinilo, pterindinilo, ftalazinilo, naftipiridinilo, quinoxalinilo, quinazolinilo, purinilo y indazolilo; en donde dicho fenilo, naftilo o grupo heterocíclico está sustituido opcionalmente con uno a cinco grupos seleccionados entre el grupo que consiste en un C₁₋₆ alquilo ramificado o no ramificado, fenil naftilo, heterociclo seleccionado entre el grupo descrito más arriba, C₁₋₆ alquilo ramificado o no ramificado que, opcionalmente, está parcial o completamente halogenado, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentanilo, ciclohexanilo, cicloheptanilo, biciclopentanilo, biciclohexanilo, bicicloheptanilo, fenil C₁₋₅alquilo, naftil C₁₋₅ alquilo, halo, hidroxilo, ciano, C₁₋₃ alquilo que, opcionalmente, puede estar parcial o completamente halogenado, feniloxi, naftiloxi, heteroarilo en donde el resto heterocíclico se selecciona entre el grupo descrito más arriba, nitro, amino, mono- o di-(C₁₋₃)alquilamino, fenilamino, naftilamino, heterociclilamino,

en donde el resto heterociclico se selecciona entre el grupo descrito más arriba, NH₂C(O), un mono- o di-(C₁₋₃)alquil aminocarbonilo, C₁₋₅ alquil-C(O)—C₁₋₄ alquilo, amino-C₁₋₅ alquilo, mono- o di-(C₁₋₃)alquilamino-C₁₋₅ alquilo, amino-S(O)₂, di-(C₁₋₃)alquilamino-S(O)₂, R₄—C₁₋₅ alquilo, R₅—C₁₋₅ alcoxi, R₆—C(O)—C₁₋₅ alquilo y R₇—C₁₋₅ alquil(R₈)N;

b) un arilo fusionado seleccionado entre el grupo que consiste en benzociclobutanilo, indanilo, indanilo, dihidronaftilo, tetahidronaftilo, benzocicloheptanilo y benzocicloheptenilo, o un heterociclico fusionado seleccionado entre el grupo que consiste en ciclopentenopiridina, ciclohexanopiridina, ciclopentanopirimidina, ciclohexanopirimidina, ciclopentanopirazina, ciclohexanopirazina, ciclopentanopiridazina, ciclohexanopiridazina, ciclopentanoquinolina, ciclohexanoquinolina, ciclopentanoisoquinolina, ciclohexanoisoquinolina, ciclopentanoindol, ciclohexanoindol, ciclopentanobencimidazol, ciclohexanobencimidazol, ciclopentanobenzoxazol, ciclohexanobenzoxazol, ciclopentanoimidazol, ciclohexanoimidazol, ciclopentanotiofeno y ciclohexanotiofeno,

en donde el anillo arilo fusionado o heterociclico fusionado está sustituido con 0 a 3 grupos independientemente seleccionados entre fenil naftilo y heterociclico seleccionado entre el grupo que consiste en piridinilo, pirimidinilo, pirazinilo, piridazinilo, pirrolilo, imidazolilo,

pirazolilo, tienilo, furilo, isoxazolilo, y isotiazolilo, C_{1-6} alquilo ramificado o no ramificado que, opcionalmente, está parcial o completamente halogenado, halo, ciano, C_{1-3} alquiloxi que, opcionalmente, está parcial o completamente halogenado, feniloxi, naftiloxi, heterocicliloxi en donde el resto heterociclilo se selecciona entre el grupo descrito más arriba, nitro, amino, mono- o di- (C_{1-3}) alquilamino, fenilamino, naftilamino, heterociclilamino,

en donde el resto heterociclilo se selecciona entre el grupo descrito más arriba, $NH_2C(O)$, un mono- o di- (C_{1-3}) alquil aminocarbonilo, C_{1-4} alquil- $OC(O)$, C_{1-5} alquil- $C(O)$ — C_{1-4} alquilo ramificado o no ramificado, un amino- C_{1-5} alquilo, mono- o di- (C_{1-3}) alquilamino- C_{1-5} alquilo, R_9 — C_{1-5} alquilo, R_{10} — C_{1-5} alcoxi, R_{11} — $C(O)$ — C_{1-5} alquilo y R_{12} — C_{1-5} alquil(R_{13})N;

c) cicloalquilo seleccionado entre el grupo que consiste en ciclopentanilo, ciclohexanilo, cicloheptanilo, biciclopentanilo, biciclohexanilo y bicicloheptanilo,

en donde el cicloalquilo está opcionalmente parcial o completamente halogenado y que puede opcionalmente estar sustituido con uno a tres grupos C_{1-3} alquilo;

d) C_{5-7} cicloalquenilo, seleccionado entre el grupo que consiste en ciclopentenilo, ciclohexenilo, ciclohexadienilo, cicloheptenilo, cicloheptadienilo, biciclohexenilo y bicicloheptenilo,

en donde dicho grupo cicloalquenilo está sustituido opcionalmente con 1-3 grupos C_{1-3} alquilo;

e) acetilo, aroilo, alcoxicarbonilalquilo o fenilsulfonilo; y

f) C_{1-6} alquilo ramificado o no ramificado está opcionalmente parcial o completamente halogenado; o R_1 y R_2 se toman juntos para formar un anillo fenilo o piridinilo fusionado;

cada uno de R_8 y R_{13} se seleccionan independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno y C_{1-4} alquilo ramificado o no ramificado que, opcionalmente, puede estar parcial o completamente halogenado;

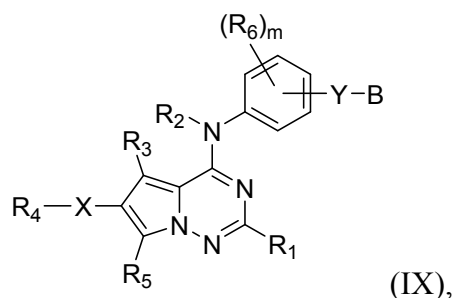
cada R_4 , R_5 , R_6 , R_7 , R_9 , R_{10} , R_{11} y R_{12} se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en morfolina, piperidina, piperazina, imidazol y tetrazol;

$m = 0, 1$ o 2 ; y

$X = O$ o S ;

Género IX:

Un compuesto de Fórmula (IX):



o estereoisómeros del mismo, compuestos isotópicamente enriquecidos del mismo, profármacos del mismo, solvatos del mismo, y sales farmacéuticamente aceptables del mismo,

en donde:

X se selecciona entre $-O-$; $-OC(=O)-$, $-S-$, $-S(=O)-$, $-SO_2-$, $-C(=O)-$, $-CO_2-$, $-NR_8-$, $-NR_8C(=O)-$, $-NR_8C(=O)NR_9-$, $-NR_8CO_2-$, $-NR_8SO_2-$, $-NR_8SO_2NR_9-$, $-SO_2NR_8-$, $-C(=O)NR_8-$, halógeno, nitro, y ciano, o X está ausente;

Y es $-C(=O)NH-$; $-NR_{10a}CO-B^a$, $-NR_{10}CO_2-B^{aa}$, $-NR_{10}SO_2$ o $-SO_2NR_{10}$;

B^a y B^{aa} se seleccionan, cada uno independientemente, entre el grupo que consiste en un C_{3-7} cicloalquilo, un heteroarilo de 5 miembros, y un heterociclo de 5-6 miembros, en donde el C_{3-7} cicloalquilo, el heteroarilo de 5 miembros, o el heterociclo de 5-6 miembros está opcionalmente sustituido con 1-2 R_7 ;

en donde:

- (a) R_7 está unido a cualquier átomo de carbono o nitrógeno disponible de B^a o B^{aa} cuando B^a o B^{aa} es un cicloalquilo sustituido, un heterociclo sustituido o un heteroarilo sustituido, y
- (b) en cada aparición, R_7 se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en ceto ($=O$), alquilo, alquilo sustituido, halógeno, haloalcoxi, ureido, ciano, $-SR_{20}$, $-OR_{20}$, $-NR_{20}R_{21}$, $-NR_{20}SO_2R_{21}$, $-SO_2R_{19}$, $-SO_2NR_{20}R_{21}$, $-CO_2R_{20}$, $-C(=O)R_{20}$, $-C(=O)NR_{20}R_{21}$, $-OC(=O)R_{20}$, $-OC(=O)NR_{20}R_{21}$, $-NR_{20}C(=O)R_{21}$, $-NR_{20}CO_2R_{21}$, arilo, cicloalquilo, heterociclo, y heteroarilo; y/o
- (c) cuando B^a o B^{aa} es cicloalquilo, dos grupos R_7 pueden unirse para formar un puente carbono-carbono opcionalmente sustituido de tres a cuatro átomos de carbono, o dos grupos R_7 pueden unirse para formar un anillo carbocíclico, heterocíclico o

heteroarilo, donde dicho anillo fusionado a su vez está sustituido opcionalmente, con uno a tres de R_{22} ;

B es cicloalquilo opcionalmente sustituido, heterociclo opcionalmente sustituido, o heteroarilo opcionalmente sustituido; o arilo sustituido con un R_{11} y 0-2 R_{12} , o

B se selecciona entre $-C(=O)R_{13}$, $-CO_2R_{13}$, y $-C(=O)NR_{13}R_{13a}$;

R_1 y R_5 se seleccionan independientemente entre hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, $-OR_{14}$, $-SR_{14}$, $-OC(=O)R_{14}$, $-CO_2R_{14}$, $-C(=O)NR_{14}R_{14a}$, $-NR_{14}R_{14a}$, $-S(=O)R_{14}$, $-SO_2R_{14}$, $-SO_2NR_{14}R_{14a}$, $-NR_{14}SO_2NR_{14a}R_{14b}$, $-NR_{14a}SO_2R_{14}$, $-NR_{14}C(=O)R_{14a}$, $-NR_{14}CO_2R_{14a}$, $-NR_{14}C(=O)NR_{14a}R_{14b}$, halógeno, nitro, y ciano;

R_2 es hidrógeno o C_{1-4} alquilo;

R_3 es hidrógeno, metilo, perfluorometilo, metoxi, halógeno, ciano, $-NH_2$, o $-NH(CH_3)$;

R_4 se selecciona entre:

- hidrógeno, siempre que R_4 no sea hidrógeno si X es $-S(=O)-$, $-SO_2-$, $-NR_8CO_2-$, o $-NR_8SO_2-$;
- alquilo, alqueno, y alquino, cada uno de los cuales puede estar sustituido opcionalmente con ceto y/o uno a cuatro R_{17} ;
- arilo y heteroarilo, cualquiera de los cuales puede estar sustituido opcionalmente con uno a tres R_{16} ; y
- heterociclo y cicloalquilo, cualquiera de los cuales puede estar sustituido opcionalmente con ceto y/o uno a tres R_{16} ; o

R_4 está ausente si X es halógeno, nitro, o ciano;

R_6 está unido a cualquier átomo de carbono disponible del anillo fenilo y, en cada aparición, se selecciona independientemente entre alquilo, halógeno, $-OCF_3$, $-CF_3$, $-OH$, $-OR^e$, $-C(=O)R^e$, $-OC(=O)R^e$, $-SH$, $-SR^e$, $-NHC(=O)NH_2$, $-NO_2$, $-CN$, $-CO_2H$, $-R^fCO_2H$, $-C(=O)NH_2$, $-C(=O)OR^e$, $-S(=O)R^e$, $-S(=O)(aril)$, $-NHSO_2(aril)$, $-NHSO_3(aril)$, $-NHSO_2R^e$, $-SO_3H$, $-SO_2(R^e)$, $-SO_3(R^e)$, $-SO_2NH_2$, fenilo, bencilo, $-O(arilo)$, y $-O(bencilo)$,

en donde:

R^e es alquilo, y

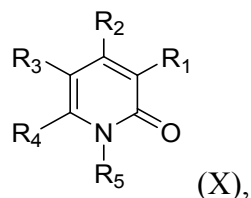
R^f es alqueno, y cada grupo alquilo, alqueno, arilo o bencilo de R_6 a su vez puede estar sustituido por uno a dos R_{18} ;

- R_8 y R_9 se seleccionan independientemente entre hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, arilo, cicloalquilo, heterociclo, y heteroarilo;
- R_{10} y R_{10a} se seleccionan, cada uno independientemente, entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, alcoxi y arilo;
- R_{11} se selecciona entre cicloalquilo opcionalmente sustituido, heterociclo opcionalmente sustituido, y heteroarilo opcionalmente sustituido;
- R_{12} se selecciona entre alquilo, R_{17} , y C_{1-4} alquilo sustituido con ceto ($=O$) y/o uno a tres R_{17} ;
- R_{13} y R_{13a} se seleccionan independientemente entre hidrógeno, alquilo, y alquilo sustituido;
- R_{14} , R_{14a} y R_{14b} se seleccionan independientemente entre hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, arilo, cicloalquilo, heterociclo, y heteroarilo, excepto que, cuando R_{14} se une a un grupo sulfonilo como en $-S(=O)R_{14}$, $-SO_2R_{14}$, y $-NR_{14a}SO_2R_{14}$, entonces R_{14} no sea hidrógeno;
- R_{16} se selecciona entre alquilo, R_{17} , y C_{1-4} alquilo sustituido con ceto ($=O$) y/o uno a tres R_{17} ;
- R_{17} se selecciona entre (a) halógeno, haloalquilo, haloalcoxi, nitro, ciano, $-SR_{23}$, $-OR_{23}$, $-NR_{23}R_{24}$, $-NR_{23}SO_2R_{25}$, $-SO_2R_{25}$, $-SO_2NR_{23}R_{24}$, $-CO_2R_{23}$, $-C(=O)R_{23}$, $-C(=O)NR_{23}R_{24}$, $-OC(=O)R_{23}$, $-OC(=O)NR_{23}R_{24}$, $-NR_{23}C(=O)R_{24}$, $-NR_{23}CO_2R_{24}$; (b) arilo o heteroarilo, cualquiera de los cuales puede estar sustituido opcionalmente con uno a tres R_{26} ; o (c) cicloalquilo o heterociclo, cualquiera de los cuales puede estar sustituido opcionalmente con uno o más de ceto ($=O$) y 1-3 R_{26} ;
- R_{18} y R_{26} se seleccionan independientemente entre C_{1-6} alquilo, C_{2-6} alquenilo, halógeno, haloalquilo, haloalcoxi, ciano, nitro, amino, C_{1-4} alquilamino, amino C_{1-4} alquilo, hidroxilo, hidroxilo C_{1-4} alquilo, alcoxi, C_{1-4} alquiltio, fenilo, bencilo, feniloxi, y benciloxi;
- R_{19} es C_{1-4} alquilo, fenilo, C_{3-7} cicloalquilo, o heterociclo o heteroarilo de 5-6 miembros;
- R_{20} y R_{21} se seleccionan independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, alquenilo, alquilo sustituido, alquenilo sustituido, fenilo, arilo, C_{3-7} cicloalquilo, y heterociclo y heteroarilo de 5 o 6 miembros;
- R_{22} se seleccionan entre el grupo que consiste en C_{1-6} alquilo, C_{2-6} alquenilo, halógeno haloalquilo, haloalcoxi, ciano, nitro, amino, C_{1-4} alquilamino, amino C_{1-4} alquilo, hidroxilo, hidroxilo C_{1-4} alquilo, alcoxi, alquiltio, fenilo, bencilo, feniloxi, y benciloxi;
- R_{23} y R_{24} se seleccionan, cada uno independientemente, entre hidrógeno, alquilo, alquenilo, alquilo sustituido, alquenilo sustituido, arilo, cicloalquilo, heteroarilo, y heterociclo;
- R_{25} se selecciona entre alquilo, alquilo sustituido, arilo, heteroarilo, cicloalquilo y heterociclo; y

m es 0, 1, 2 o 3;

Género X:

Un compuesto de Fórmula (X):



o estereoisómeros del mismo, compuestos isotópicamente enriquecidos del mismo, profármacos del mismo, solvatos del mismo, y sales farmacéuticamente aceptables del mismo,

en donde:

R₁ es halógeno sustituido con 1, 2, 3, 4, o 5 grupos que son independientemente halógeno, $-(C_1-C_6)\text{alquil}-N(R)-CO_2R_{30}$, haloalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, $-NR_6R_7$, $R_6R_7N-(C_1-C_6\text{ alquil})-$, $-C(O)NR_6R_7$, $-(C_1-C_4)\text{alquil}-C(O)NR_6R_7$, $-(C_1-C_4\text{ alquil})-NRC(O)NR_{16}R_{17}$, haloalcoxi, alquilo, $-CN$, hidroxialquilo, dihidroxialquilo, alcoxi, alcoxicarbonilo, fenilo, $-SO_2$ -fenilo en donde los grupos fenilo y $-SO_2$ -fenilo están opcionalmente sustituidos con 1, 2, o 3 grupos que son independientemente halógeno o $-NO_2$, o $-OC(O)NR_6R_7$,

en donde:

R₁₆ y R₁₇ son independientemente $-H$ o C_1-C_6 alquilo, o

R₁₆, R₁₇ y el nitrógeno al cual están unidos forman un anillo morfolinilo;

R₆ y R₇ son, independientemente, en cada aparición $-H$, alquilo, hidroxialquilo, dihidroxialquilo, alcoxi, alcanoilo, arilalquilo, arilalcoxi, alcoxicarbonilo, $-SO_2$ -alquilo, $-OH$, alcoxi, alcoxialquilo, arilalcxicarbonilo, $-(C_1-C_4)\text{alquil}-CO_2$ -alquilo, heteroarilalquilo, o arilalcanoilo,

en donde cada uno está sustituido o no sustituido con 1, 2, o 3 grupos que son independientemente, halógeno, $-OH$, $-SH$, heterocicloalquilo, heterocicloalquilalquilo, C_3-C_7 cicloalquilo, alcoxi, $-NH_2$, $-NH(\text{alquil})$, $-N(\text{alquil})(\text{alquil})$, $-O$ -alcanoilo, alquilo, haloalquilo, carboxaldehído, o haloalcoxi,
o

R_6 , R_7 , y el nitrógeno al cual están unidos forman un anillo morfolinilo, pirrolidinilo, tiomorfolinilo, tiomorfolinil-S-óxido, tiomorfolinil S,S-dióxido, piperidinilo, pirrolidinilo, o piperazinil que está sustituido opcionalmente con 1 o 2 grupos que son independientemente C_1 - C_4 alquilo, alcóxicarbonilo, C_1 - C_4 alcoxi, hidroxilo, hidroxialquilo, dihidroxialquilo, o halógeno;

R_{30} es C_1 - C_6 alquilo opcionalmente sustituido con 1 o 2 grupos que son independientemente –OH,

–SH, halógeno, amino, monoalquilamino, dialquilamino o C_3 - C_6 cicloalquilo;

R_3 es –H, halógeno, alcóxicarbonilo, arilalcóxicarbonilo, ariloxycarbonilo, arilalquilo, –OC(O)NH(CH₂)_narilo, arilalcoxi, –OC(O)N(alquil)(CH₂)_narilo, ariloxi, ariltio, tioalcoxi, ariltioalcoxi, alqueno, –NR₆R₇, NR₆R₇–(C_1 - C_6)alquilo, o alquilo,

en donde:

la porción arilo de arilalcóxicarbonilo, ariloxycarbonilo, arilalquilo, –OC(O)NH(CH₂)_narilo, arilalcoxi, –OC(O)N(alquil)(CH₂)_narilo, y ariltioalcoxi, está sustituido o no sustituido con 1, 2, 3, 4, o 5 grupos que son independientemente, halógeno, alcoxi, alquilo, haloalquilo, o haloalcoxi,

en donde:

n es 0, 1, 2, 3, 4, 5, o 6;

R_4 es alquilo sustituido o no sustituido con uno o dos grupos que son independientemente –CO₂R, –CO₂–(C_1 - C_6)alquilo, –C(O)NR₆R₇, –C(O)R₆, –N(R₃₀)C(O)NR₁₆R₁₇, –N(R₃₀)C(O)–(C_1 - C_6)alcoxi, o –NR₆R₇, arilalcoxi, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, hidroxialquilo, dihidroxialquilo, haloalquilo, R₆R₇N–(C_1 - C_6)alquil-, –NR₆R₇, alcoxi, carboxaldehído, –C(O)NR₆R₇, CO₂R, alcóxialquilo, o alcóxialcoxi, en donde las porciones heteroarilo o arilo de los anteriores están sustituidas o no sustituidas con 1, 2, 3, 4, o 5 grupos que son independientemente halógeno, hidroxilo, alcoxi, alquilo, –CO₂–(C_1 - C_6)alquilo, –CONR₆R₇, –NR₆R₇, R₆R₇N–(C_1 - C_6)alquil-, nitro, haloalquilo, o haloalcoxi; y

R_5 es H, arilo, arilalquilo, ariltioalquilo, alquilo opcionalmente sustituido con 1, 2, o 3 grupos que son independientemente arilalcóxicarbonilo, –NR₈R₉, halógeno, –C(O)NR₈R₉, alcóxicarbonilo, C_3 - C_7 cicloalquilo, o alcanoilo, alcoxi, alcóxialquilo opcionalmente sustituido con un grupo trimetilsililo, amino, alcóxicarbonilo, hidroxialquilo, dihidroxialquilo, alqueno, –SO₂–alquilo, alcoxi opcionalmente sustituido con un grupo trimetilsililo, heterocicloalquilalquilo, cicloalquilo,

cicloalquilalquilo, -alquil-S-arilo, -alquil-SO₂-arilo, heteroarilalquilo, heterocicloalquilo, heteroarilo, o alquenilo opcionalmente sustituido con alcoxicarbonilo,

en donde:

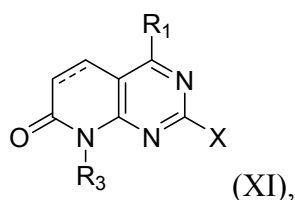
cada uno de los anteriores está sustituido o no sustituido con 1, 2, 3, 4, o 5 grupos que son independientemente alquilo, halógeno, alcoxi, hidroxialquilo, dihidroxialquilo, arilalcoxi, tioalcoxi, alcoxicarbonilo, arilalcoxicarbonilo, CO₂R, CN, OH, hidroxialquilo, dihidroxialquilo, amidinooxima, -NR₆R₇, -NR₈R₉, R₆R₇N-(C₁-C₆ alquil)-, carboxaldehído, SO₂ alquilo, -SO₂H, -SO₂NR₆R₇, alcanoilo en donde la porción alquilo está sustituida opcionalmente con OH, halógeno o alcoxi, -C(O)NR₆R₇, -(C₁-C₄ alquil)-C(O)NR₆R₇, amidino, haloalquilo, -(C₁-C₄ alquil)-NR₁₅C(O)NR₁₆R₁₇, -(C₁-C₄ alquil)-NR₁₅C(O)R₁₈, -O-CH₂-O-, -O-CH₂CH₂-O-, o haloalcoxi; en donde:

R₁₅ es H o C₁-C₆ alquilo; y

R₁₈ es C₁-C₆ alquilo opcionalmente sustituido con -O-(C₂-C₆ alcanoilo, C₁-C₆hidroxialquilo, C₁-C₆ dihidroxialquilo, C₁-C₆ alcoxi, C₁-C₆ alcoxi C₁-C₆ alquilo; amino C₁-C₆ alquilo, mono o dialquilamino C₁-C₆ alquilo;

Género XI:

Un compuesto de Fórmula (XI):



o estereoisómeros del mismo, compuestos isotópicamente enriquecidos del mismo, profármacos del mismo, solvatos del mismo, y sales farmacéuticamente aceptables del mismo,

en donde:

==== es un enlace simple o doble;

R₁ es un anillo arilo opcionalmente sustituido o un heteroarilo opcionalmente sustituido;

R₂ es un resto seleccionado entre hidrógeno, C₁₋₁₀ alquilo, C₃₋₇ cicloalquilo, C₃₋₇cicloalquilC₁₋₁₀alquilo, arilo, arilC₁₋₁₀ alquilo, heteroarilo, heteroarilC₁₋₁₀ alquilo, heterocíclico, y heterocicliC₁₋₁₀ alquilo, en donde cada resto, excluyendo hidrógeno, está opcionalmente sustituido, o

R_2 es $X_1(CR_{10}R_{20})_qC(A_1)(A_2)(A_3)$ o $C(A_1)(A_2)(A_3)$;

A_1 es un C_{1-10} alquilo opcionalmente sustituido;

A_2 es un C_{1-10} alquilo opcionalmente sustituido;

A_3 es hidrógeno o es un C_{1-10} alquilo opcionalmente sustituido; y en donde A_1 , A_2 , y A_3 , excluyendo hidrógeno, están opcionalmente sustituidos 1 a 4 veces por $(CR_{10}R_{20})_nOR_6$;

R_3 es un C_{1-10} alquilo, C_{3-7} cicloalquilo, C_{3-7} cicloalquil C_{1-4} alquilo, arilo, aril C_{1-10} alquilo, heteroarilo, heteroaril C_{1-10} alquilo, heterocíclico, o un resto heterociclicil C_{1-10} alquilo, en donde los restos están opcionalmente sustituidos;

R_6 es hidrógeno, o C_{1-10} alquilo;

R_{10} y R_{20} se seleccionan independientemente entre hidrógeno o C_{1-4} alquilo;

X es R_2 , OR_2 , $S(O)_mR_2$, $(CH_2)_nN(R_{10})S(O)_mR_2$, $(CH_2)_nN(R_{10})C(O)R_2$, $(CH_2)_nNR_4R_{14}$, o $(CH_2)_nN(R_2)_2$;

X_1 es $N(R_{10})$, O , $S(O)_m$, o $CR_{10}R_{20}$;

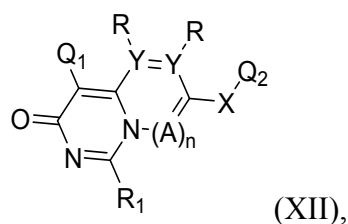
n es 0 o un número entero que tiene un valor de 1 a 10;

m es 0 o un número entero que tiene un valor de 1 o 2; y

q es 0 o un número entero que tiene un valor de 1 a 10;

Género XII:

Un compuesto de Fórmula (XII):



o estereoisómeros del mismo, compuestos isotópicamente enriquecidos del mismo, profármacos del mismo, solvatos del mismo, y sales farmacéuticamente aceptables del mismo,

en donde:

cada uno de Q_1 y Q_2 se seleccionan independientemente entre fenilo y sistemas de anillos heteroarilo de 5-6 miembros que tienen un heteroátomo de nitrógeno;

Q_1 está sustituido con 1 a 4 sustituyentes, independientemente seleccionado entre halo; C_1-C_3 alquilo; C_1-C_3 alquilo sustituido con $-NR'_2$, $-OR'$, $-CO_2R'$, o $-CONR'_2$; $-O-(C_1-C_3)$ -alquilo; $-O-(C_1-C_3)$ -alquilo sustituido con $-NR'_2$, $-OR'$, $-CO_2R'$, o $-CONR'_2$; $-NR'_2$; $-OCF_3$; $-CF_3$; $-NO_2$; $-CO_2R'$; $-CONR'$; $-SR'$; $-S(O_2)N(R')_2$; $-SCF_3$; o $-CN$; y

Q_2 está sustituido opcionalmente con hasta 4 sustituyentes, independientemente seleccionados entre halo; C_1-C_3 alquilo lineal o ramificado; C_1-C_3 alquilo lineal o ramificado sustituido con $-NR'$, $-NR'_2$, $-OR'$, $-CO_2R'$, o $-CONR'_2$; $-O-(C_1-C_3)$ -alquilo; $-O-(C_1-C_3)$ -alquilo sustituido con $-NR'$, $-NR'_2$, $-OR'$, $-CO_2R'$, o $-CONR'_2$; $-NR'_2$; $-OCF_3$; $-CF_3$; $-NO_2$; $-CO_2R'$; $-CONR'$; $-SR'$; $-S(O_2)N(R')_2$; $-SCF_3$; o $-CN$;

en donde R' se selecciona entre hidrógeno, (C_1-C_3) -alquilo o (C_2-C_3) -alquenilo o alquinilo; y

X se selecciona entre $-S-$, $-O-$, $-S(O)_2-$, $-S(O)-$, $-C(O)-$, $-N(R)-$, o $-C(R)_2-$;

cada R se selecciona independientemente entre hidrógeno o (C_1-C_3) alquilo;

Y es C ;

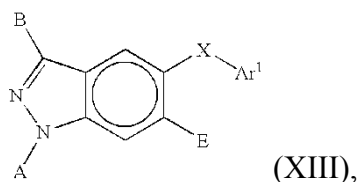
A es CR' ;

n es 1; y

R_1 se selecciona entre hidrógeno, (C_1-C_3) -alquilo, $-OH$, o $-O-(C_1-C_3)$ -alquilo; y

Género XIII:

Un compuesto de Fórmula (XIII):



o estereoisómeros del mismo, compuestos isotópicamente enriquecidos del mismo, profármacos del mismo, solvatos del mismo, y sales farmacéuticamente aceptables del mismo,

en donde:

Ar^1 es arilo o heteroarilo, cada uno de los cuales puede estar sustituido o no sustituido;

A es $-H$, $-OH$, un grupo protector de amina, $-Z_n-NR^2R^3$, $-Z_n-NR^2(C=O)R^2$, $-Z_n-SO_2R^2$, $-Z_n-SOR^2$, $-Z_n-SR^2$, $-Z_n-OR^2$, $-Z_n-(C=O)R^2$, $-Z_n-(C=O)OR^2$, $-Z_n-O-(C=O)R^2$, alquilo, alilo, alquenilo, alquinilo, heteroalquilo, heteroalilo, heteroalquenilo, heteroalquinilo, alcoxi, heteroalcoxi, $-Z_n-$

cicloalquilo, $-Z_n$ -heterocicloalquilo, o $-Z_n$ -Ar¹, en donde dicho alquilo, alilo, alquenilo, alquinilo, heteroalquilo, heteroalilo, heteroalquenilo, heteroalquinilo, alcoxi, heteroalcoxi, $-Z_n$ -cicloalquilo, $-Z_n$ -heterocicloalquilo, o $-Z_n$ -Ar¹ puede estar sustituido o no sustituido;

Z es alquilenos de 1 a 4 carbonos, o alquenileno o alquinileno cada uno de 2 a 4 carbonos, en donde dicho alquilenos, alquenileno, o alquinileno puede estar sustituido o no sustituido;

R² y R³ son independientemente -H, -OH, un grupo protector de amina, un grupo protector de alcohol, un grupo protector de ácido, un grupo protector de azufre, alquilo, alilo, alquenilo, alquinilo, heteroalquilo, heteroalilo, heteroalquenilo, heteroalquinilo, alcoxi, heteroalcoxi, $-Z_n$ -cicloalquilo, $-Z_n$ -heterocicloalquilo, o $-Z_n$ -Ar¹,

en donde dicho alquilo, alilo, alquenilo, alquinilo, heteroalquilo, heteroalilo, heteroalquenilo, heteroalquinilo, alcoxi, heteroalcoxi, $-Z_n$ -cicloalquilo, $-Z_n$ -heterocicloalquilo, o $-Z_n$ -Ar¹ puede estar sustituido o no sustituido, o

R² junto con R³ y N forma un anillo heterociclilo saturado o parcialmente insaturado de 1 o más heteroátomos en dicho anillo, en donde dicho heterociclo puede estar sustituido o no sustituido y en donde dicho heterociclo puede ser fusionado a un anillo aromático;

B es -H, -NH₂, o metilo sustituido o no sustituido;

E es $-Z_n$ -NR²R³, $-Z_n$ -(C=O)R⁴, $-Z_n$ -(C=O)R⁵, $-Z_n$ -NR⁵(C=O)R⁵, $-Z_n$ -O(C=O)R⁵, $-Z_n$ -OR⁵, $-Z_n$ -SO₂R⁵, $-Z_n$ -SOR⁵, $-Z_n$ -SR⁵, o $-Z_n$ -NH(C=O)NHR⁵;

R⁴ es -NH(CHR⁶)(CH₂)_mOR⁵, en donde m es un número entero de 1 a 4, o -NR²R³;

R⁵ es -H, -OH, un grupo protector de amina, un grupo protector de alcohol, un grupo protector de ácido, un grupo protector de azufre, alquilo, alilo, alquenilo, alquinilo, heteroalquilo, heteroalilo, heteroalquenilo, heteroalquinilo, alcoxi, heteroalcoxi, $-Z_n$ -cicloalquilo, $-Z_n$ -heterocicloalquilo, o $-Z_n$ -Ar¹,

en donde dicho alquilo, alilo, alquenilo, alquinilo, heteroalquilo, heteroalilo, heteroalquenilo, heteroalquinilo, alcoxi, heteroalcoxi, $-Z_n$ -cicloalquilo, $-Z_n$ -heterocicloalquilo, o $-Z_n$ -

Ar¹ puede estar sustituido o no sustituido;

R⁶ es una cadena lateral de aminoácidos naturales, $-Z_n$ -NR²R³, $-Z_n$ -OR⁵, $-Z_n$ -SO₂R⁵, $-Z_n$ -SOR⁵, o $-Z_n$ -SR⁵; y

n es 0 o 1,

en donde el trastorno está asociado con la expresión del gen DUX4, y

el inhibidor de la quinasa p38 reduce los niveles de expresión de DUX4 y/o expresión de uno o más genes corriente abajo en las células del sujeto.

62. El método de la reivindicación 61, CARACTERIZADO porque el trastorno está asociado con la expresión del gen DUX4.

63. El método de la reivindicación 62, CARACTERIZADO porque la expresión del gen DUX4 es el resultado de que el sujeto tenga menos de 10 repeticiones en *D4Z4* en la región subtelomérica del cromosoma 4q35.

64. El método de la reivindicación 62, CARACTERIZADO porque el inhibidor de la quinasa p38 reduce uno o más genes corriente abajo seleccionados entre *MBD3L2*, *ZSCAN4*, *LEUTX*, *PRAMEF2*, *TRIM43*, y *KHDC1L*.

65. El método de la reivindicación 61, CARACTERIZADO porque un modulador de la transcripción del DUX4 y los genes corriente abajo *ZSCAN4*, *LEUTX*, *PRAMEF2*, *TRIM43*, *MBD3L2*, *KHDC1L*, *RFPL2*, *CCNA1*, *SLC34A2*, *TPRX1*, *PRAMEF20*, *TRIM49*, *PRAMEF4*, *PRAME6*, *PRAMEF15*, o *ZNF280A* es inhibido por la quinasa p38.

66. El método de la reivindicación 61, CARACTERIZADO porque las células son células musculares.

67. El método de la reivindicación 66, CARACTERIZADO porque las células musculares son células musculares terminalmente diferenciadas.

68. El método de la reivindicación 61, CARACTERIZADO porque las células tienen un nivel de expresión incrementado de un polipéptido DUX4, o de un polipéptido codificado por dichos uno o más genes diana corriente abajo, en comparación con el nivel de expresión de un polipéptido DUX4, o un polipéptido codificado por uno o más genes diana corriente abajo, en una célula de control.

69. El método de la reivindicación 61, CARACTERIZADO porque las células están asociadas con distrofia muscular facioescapulohumeral (FSHD).

70. El método de la reivindicación 61, CARACTERIZADO porque las células comprenden una eliminación de una o más repeticiones del macrosatélite en *D4Z4* en la región subtelomérica del cromosoma 4q35.

71. El método de la reivindicación 70, CARACTERIZADO porque la célula comprende ≤ 7 repeticiones del macrosatélite en *D4Z4* en la región subtelomérica del cromosoma 4q35.

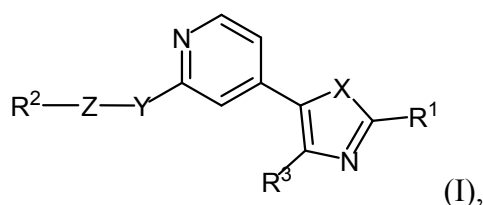
72. El método de cualquiera de las reivindicaciones 61, CARACTERIZADO porque las células comprenden una o más mutaciones en un *gen portador del dominio bisagra flexible del mantenimiento estructural de cromosomas 1 (SMCHD1)*.
73. El método de la reivindicación 72, CARACTERIZADO porque las células comprenden al menos un alelo 4qA no eliminado.
74. El método de la reivindicación 61, CARACTERIZADO porque la expresión o la actividad de una proteína p38 es reducida en al menos 10%, al menos 20%, al menos 30%, al menos 40%, al menos 50%, al menos 60%, al menos 70%, al menos 80%, al menos 90%, al menos 95%, al menos 98%, al menos 99%, o 100% ante la administración del inhibidor de la quinasa p38.
75. El método de la reivindicación 61, CARACTERIZADO porque el sujeto está identificado como un sujeto que tiene FSHD sobre la base de la presencia de un DUX4 activo a nivel transcripción o la presencia de los genes corriente abajo ZSCAN4, LEUTX, PRAMEF2, TRIM43, MBD3L2, o KHDC1L.
76. El método de la reivindicación 61, CARACTERIZADO porque las células musculares comprenden una matriz en D4Z4 desregulada en el cromosoma 4q35 antes de la administración del inhibidor de la quinasa p38.
77. El método de la reivindicación 76, CARACTERIZADO porque la matriz en D4Z4 desregulada comprende menos de 11 unidades de repetición.
78. El método de la reivindicación 61, CARACTERIZADO porque además comprende medir el nivel de expresión de uno o más de: DUX4 y uno o más genes corriente abajo seleccionados entre ZSCAN4, LEUTX, PRAMEF2, TRIM43, MBD3L2, y KHDC1L del sujeto antes de la administración, en donde los niveles de expresión elevados son indicadores del trastorno.
79. El método de la reivindicación 61, CARACTERIZADO porque además comprende medir el nivel de expresión de uno o más de: DUX4 y uno o más genes corriente abajo seleccionados entre ZSCAN4, LEUTX, PRAMEF2, TRIM43, MBD3L2, y KHDC1L del sujeto antes y después de la administración, en donde un cambio en la expresión de uno o más de DUX4 y genes corriente abajo indican la efectividad del tratamiento.
80. El método de la reivindicación 61, CARACTERIZADO porque el DUX4 es DUX4 de longitud completa (DUX4-fl).
81. El método de la reivindicación 61, CARACTERIZADO porque las células comprenden una matriz en D4Z4 desregulada en el cromosoma 4q35.

82. El método de la reivindicación 81, CARACTERIZADO porque la matriz en D4Z4 comprende menos de 11 unidades de repetición.
83. El método de la reivindicación 61, CARACTERIZADO porque el agente inhibidor de la quinasa p38 se combina con otro agente farmacéutico para el tratamiento de FSHD.
84. El método de la reivindicación 61, CARACTERIZADO porque la administración causa una disminución en la degeneración muscular en el sujeto.
85. El método de la reivindicación 61, CARACTERIZADO porque la administración causa una reducción en la apoptosis de las células musculares en el sujeto.
86. El método de la reivindicación 85, CARACTERIZADO porque las células musculares son terminalmente diferenciadas.
87. Un método para tratar distrofia muscular facioescapulohumeral (FSHD); dicho método CARACTERIZADO porque comprende administrar a un sujeto que lo necesita, una cantidad efectiva de un inhibidor de la quinasa p38,

en donde el inhibidor de la quinasa p38 se caracteriza por el Género I, Género II, Género III, Género IV, Género V, Género VI, Género VII, Género VIII, Género IX, Género X, Género XI, Género XII, o Género XIII:

Género I:

Un compuesto opcionalmente N-oxidado de Fórmula (I):



o estereoisómeros del mismo, compuestos isotópicamente enriquecidos del mismo, profármacos del mismo, solvatos del mismo, y sales farmacéuticamente aceptables del mismo;

en donde:

R¹ se selecciona entre:

- (i) hidrógeno,
- (ii) un grupo seleccionado entre grupo C₁₋₆ alquilo, C₂₋₆ alquenilo, C₂₋₆ alquinilo, C₃₋₆cicloalquilo, C₆₋₁₄ arilo, y C₇₋₁₆ aralquilo,

en donde el C₁₋₆ alquilo, C₂₋₆ alquenilo, C₂₋₆ alquinilo, C₃₋₆ cicloalquilo, C₆₋₁₄ arilo, o C₇₋₁₆ aralquilo está sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados entre un Grupo de Sustituyentes A,

(iii) $-(C=O)-R^5$, $-(C=O)-OR^5$, $-(C=O)-NR^5R^6$, $-(C=S)-NHR^5$, o $-SO^2-R^7$,

en donde:

R⁵ hidrógeno, C₁₋₆ alquilo, C₂₋₆ alquenilo, C₂₋₆ alquinilo, C₃₋₆ cicloalquilo, C₆₋₁₄ arilo, o C₇₋₁₆ aralquilo,

en donde el C₁₋₆ alquilo, C₂₋₆ alquenilo, C₂₋₆ alquinilo, C₃₋₆ cicloalquilo, C₆₋₁₄ arilo, o C₇₋₁₆ aralquilo está sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados entre el Grupo de Sustituyentes A,

R⁶ es hidrógeno o C₁₋₆ alquilo,

R⁷ es C₁₋₆ alquilo, C₂₋₆ alquenilo, C₂₋₆ alquinilo, C₃₋₆ cicloalquilo, C₆₋₁₄ arilo, o C₇₋₁₆ aralquilo,

en donde el C₁₋₆ alquilo, C₂₋₆ alquenilo, C₂₋₆ alquinilo, C₃₋₆ cicloalquilo, C₆₋₁₄ arilo, o C₇₋₁₆ aralquilo está sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados entre el Grupo de Sustituyentes A, o

(iv) un grupo amino opcionalmente sustituido con los sustituyentes seleccionados entre:

(a) C₁₋₆ alquilo, C₂₋₆ alquenilo, C₂₋₆ alquinilo, C₃₋₆ cicloalquilo, C₆₋₁₄ arilo, o C₇₋₁₆ aralquilo,

en donde el C₁₋₆ alquilo, C₂₋₆ alquenilo, C₂₋₆ alquinilo, C₃₋₆ cicloalquilo, C₆₋₁₄ arilo, y un C₇₋₁₆ aralquilo está sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados entre el Grupo de Sustituyentes A,

(b) $-(C=O)-R^5$, $-(C=O)-OR^5$, $-(C=O)-NR^5R^6$, $-(C=S)-NHR^5$, o $-SO^2-R^7$, y

(c) C₁₋₆ alquilideno opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el Grupo de Sustituyentes A

R² es un C₆₋₁₄ arilo policíclico fusionado o monocíclico opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el Grupo de Sustituyentes A;

R³ es hidrógeno o C₆₋₁₄ arilo, en donde el C₆₋₁₄ arilo está sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados entre el Grupo de Sustituyentes A;

X es $-S-$, $S(O)-$, o $S(O)_2-$;

Y es un enlace, $-O-$, $-S-$, $S(O)-$, $S(O)_2-$, o NR^4 ,

en donde R^4 es:

(a) hidrógeno,

(b) C_{1-6} alquilo, C_{2-6} alquenilo, C_{2-6} alquinilo, C_{3-6} cicloalquilo, C_{6-14} arilo, o C_{7-16} aralquilo,

en donde el C_{1-6} alquilo, C_{2-6} alquenilo, C_{2-6} alquinilo, C_{3-6} cicloalquilo, C_{6-14} arilo, y C_{7-16} aralquilo está sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados entre el Grupo de Sustituyentes A, o

(c) $-(C=O)-R^5$, $-(C=O)-OR^5$, $-(C=O)-NR^5R^6$, $-(C=S)-NHR^5$, o $-SO^2-R^7$;

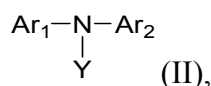
Z es un enlace, C_{1-15} alquilenilo, C_{2-16} alquenilenilo, o C_{2-16} alquinilenilo,

en donde el C_{1-15} alquilenilo, C_{2-16} alquenilenilo, o C_{2-16} alquinilenilo está sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados entre el Grupo de Sustituyentes A; y

un sustituyente del Grupo de Sustituyentes A se selecciona entre: oxo, halógeno, C_{1-3} alquilenodioxo, nitro, ciano, C_{1-6} alquilo opcionalmente halogenado, C_{2-6} alquenilo opcionalmente halogenado, carboxi C_{2-6} alquenilo, C_{2-6} alquinilo opcionalmente halogenado, C_{3-6} cicloalquilo opcionalmente halogenado, C_{6-14} arilo, C_{1-8} alcoxi opcionalmente halogenado, C_{1-6} alcoxi-carbonil- C_{1-6} alcoxi, hidroxilo, C_{6-14} ariloxi, C_{7-16} aralquilo, mercapto, C_{1-6} alquiltio opcionalmente halogenado, C_{6-14} ariltio, C_{7-16} aralquiltio, amino, mono- C_{1-6} alquilamino, mono- C_{6-14} arilamino, di- C_{1-6} alquilamino, di- C_{6-14} arilamino, formilo, carboxi, C_{1-6} alquil-carbonilo, C_{3-6} cicloalquil-carbonilo, C_{1-6} alcoxi-carbonilo, C_{6-14} aril-carbonilo, C_{7-16} aralquil-carbonilo, C_{6-14} ariloxi-carbonilo, C_{7-16} aralquilo, carbamoilo, tiocarbamoilo, mono- C_{1-6} alquil-carbamoilo, di- C_{1-6} alquil-carbamoilo, C_{6-14} aril-carbamoilo, C_{1-6} alquilsulfonilo, C_{6-14} arilsulfonilo, C_{1-6} alquilsulfinilo, C_{6-14} arilsulfinilo, formilamino, C_{1-6} alquil-carbonilamino, C_{6-14} aril-carbonilamino, C_{1-6} alcoxi-carbonilamino, C_{1-6} alquilsulfonilamino, C_{6-14} arilsulfonilamino, C_{1-6} alquil-carboniloxi, C_{6-14} aril-carboniloxi, C_{1-6} alcoxi-carboniloxi, mono- C_{1-6} alquil-carbamoiloxi, di- C_{1-6} alquil-carbamoiloxi, C_{6-14} aril-carbamoiloxi, sulfo, sulfamoilo, sulfinamoilo y sulfenamoilo;

Género II:

Un compuesto de la Fórmula (II):



o estereoisómeros del mismo, compuestos isotópicamente enriquecidos del mismo, profármacos del mismo, solvatos del mismo, y sales farmacéuticamente aceptables del mismo,

en donde:

Ar_1 y Ar_2 son, cada uno independientemente, arilo o heteroarilo opcionalmente fusionado a un anillo saturado o insaturado de 5-8 miembros que tiene 0-4 heteroátomos, siempre que Ar_1 o Ar_2 sea heteroarilo;

en donde el arilo o heteroarilo está sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados entre halo; C_1-C_6 alifático opcionalmente sustituido con $-N(R')_2$,

$-OR'$, $-CO_2R'$, $-C(O)N(R')_2$, $-OC(O)N(R')_2$, $-NR'CO_2R'$, $-NR'C(O)R'$, $-SO_2N(R')_2$, $-N=CH-N(R')_2$, o $-OPO_3H_2$; C_1-C_6 alcoxi opcionalmente sustituido con $-N(R')_2$, $-OR'$, $-CO_2R'$, $-C(O)N(R')_2$, $-OC(O)N(R')_2$, $-NR'CO_2R'$, $-NR'C(O)R'$, $-SO_2N(R')_2$, $-N=CH-N(R')_2$, o $-OPO_3H_2$; $-Ar_3$; $-CF_3$; $-OCF_3$; $-OR'$; $-SR'$; $-SO_2N(R')_2$; $-OSO_2R'$; $-SCF_3$; $-NO_2$; $-CN$; $-N(R')_2$; $-CO_2R'$; $-CO_2N(R')_2$; $-C(O)N(R')_2$; $-NR'C(O)R'$; $-NR'CO_2R'$; $-NR'C(O)C(O)R'$; $-NR'SO_2R'$; $-OC(O)R'$; $-NR'C(O)R^2$; $-NR'CO_2R^2$; $-NR'C(O)C(O)R^2$; $-NR'C(O)N(R')_2$; $-OC(O)N(R')_2$; $-NR'SO_2R^2$; $-NR'R^2$; $-N(R^2)_2$, $-OC(O)R^2$; $-OPO_3H_2$; y $-N=CH-N(R')_2$;

R' se selecciona entre hidrógeno; C_1-C_6 alifático; o un sistema de anillo carbocíclico o heterocíclico de 5-6 miembros opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes independientemente seleccionados entre halo, C_1-C_6 alcoxi, ciano, nitro, amino, hidroxilo, y C_1-C_6 alifático;

R^2 es un C_1-C_6 alifático opcionalmente sustituido con $-N(R')_2$, $-OR'$, $-CO_2R'$, $-C(O)N(R')_2$ o $-SO_2N(R')_2$; o un sistema de anillo carbocíclico o heterocíclico opcionalmente sustituido con $-N(R')_2$, $-OR'$, $-CO_2R'$, $-C(O)N(R')_2$ o $-SO_2N(R')_2$;

Ar_3 es un sistema de anillo arilo o heteroarilo opcionalmente fusionado a un anillo de 5-8 miembros saturado o insaturado que tiene 0-4 heteroátomos,

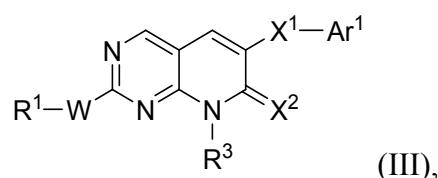
en donde Ar_3 está opcionalmente sustituido en uno o más átomos del anillo con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados entre halo; C_1-C_6 alifático opcionalmente sustituido con $-N(R')_2$, $-OR'$, $-CO_2R'$, $-C(O)N(R')_2$, $-OC(O)N(R')_2$, $-NR'CO_2R'$, $-NR'C(O)R'$, $-SO_2N(R')_2$, $-N=CH-N(R')_2$, o $-OPO_3H_2$; C_1-C_6 alcoxi opcionalmente sustituido con $-N(R')_2$, $-OR'$, $-CO_2R'$, $-C(O)N(R')_2$, $-OC(O)N(R')_2$, $-SO_2N(R')_2$, $-NR'CO_2R'$, $-NR'C(O)R'$, $-N=CH-N(R')_2$, o $-OPO_3H_2$; $-CF_3$; $-OCF_3$; $-OR'$; $-SR'$; $-SO_2N(R')_2$; $-OSO_2R'$; $-SCF_3$; $-NO_2$; $-CN$; $-N(R')_2$; $-CO_2R'$; $-CO_2N(R')_2$; $-C(O)N(R')_2$; $-NR'C(O)R'$; $-NR'CO_2R'$; $-NR'C(O)C(O)R'$; $-NR'SO_2R'$; $-OC(O)R'$; $-NR'C(O)R^2$;

$-\text{NR}'\text{CO}_2\text{R}^2$; $-\text{NR}'\text{C}(\text{O})\text{C}(\text{O})\text{R}^2$; $-\text{NR}'\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}')_2$; $-\text{OC}(\text{O})\text{N}(\text{R}')_2$; $-\text{NR}'\text{SO}_2\text{R}^2$;
 $-\text{NR}'\text{R}^2$; $-\text{N}(\text{R}^2)_2$; $-\text{OC}(\text{O})\text{R}^2$; $-\text{OPO}_3\text{H}_2$; y $-\text{N}=\text{C}-\text{N}(\text{R}')_2$; y

Y es $-\text{C}(\text{O})-\text{NH}_2$;

Género III:

Un compuesto de Fórmula III:



o estereoisómeros del mismo, compuestos isotópicamente enriquecidos del mismo, profármacos del mismo, solvatos del mismo, y sales farmacéuticamente aceptables del mismo,

en donde:

R^1 es hidrógeno, alquilo, haloalquilo, arilo, aralquilo, heteroarilo, heteroaralquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, cicloalquilo heteroalquil-sustituido, cicloalquilo hetero-sustituido, heteroalquilo, cianoalquilo, heterociclilo, heterociclilalquilo, $\text{R}^{12}-\text{SO}_2$ -heterocicloamino, $-\text{Y}^1-\text{C}(\text{O})-\text{Y}^2-\text{R}^{11}$, (heterociclil)(cicloalquil)alquilo, o (heterociclil)(heteroaril)alquilo;

en donde:

R^{12} es haloalquilo, arilo, arilalquilo, heteroarilo o heteroaralquilo,

Y^1 y Y^2 están, cada uno independientemente, ausentes, o son un grupo alquilenos, y

R^{11} es hidrógeno, alquilo, haloalquilo, hidroxilo, alcoxi, amino, monoalquilamino o dialquilamino,

W es NR^2 ;

X^1 es O, NR^4 , S, o CR^5R^6 , o $\text{C}=\text{O}$,

en donde:

R^4 es hidrógeno o alquilo, y

R^5 y R^6 son, cada uno independientemente, hidrógeno o alquilo;

X^2 es O o NR^7 ,

en donde R^7 es hidrógeno o alquilo;

Ar¹ es arilo o heteroarilo;

R² es hidrógeno, alquilo, acilo, alcoxycarbonilo, ariloxycarbonilo, heteroalquilcarbonilo, heteroalquiloalcoxycarbonilo o —R²¹—R²²,

en donde:

R²¹ es alquilenos o —C(=O)—, y

R²² es alquilo o alcoxi;

R³ es hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, arilo, aralquilo, haloalquilo, heteroalquilo, cianoalquilo, alquilenos-C(O)—R³¹, amino, monoalquilamino, dialquilamino, o NR³²—Y³—R³³,

en donde:

R³¹ es hidrógeno, alquilo, hidroxilo, alcoxi, amino, monoalquilamino o dialquilamino, y

Y³ es —C(O)—, —C(O)O—, —C(O)N(R³⁴)—, —S(O)₂—, o —S(O)₂N(R³⁵)—,

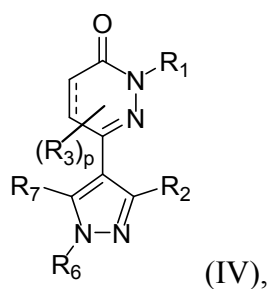
en donde:

R³⁴ es hidrógeno o alquilo, y

R³³ es hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, heteroalquilo o fenilo opcionalmente sustituido) o acilo;

Género IV:

Un compuesto de Fórmula (IV):



o estereoisómeros del mismo, compuestos isotópicamente enriquecidos del mismo, profármacos del mismo, solvatos del mismo, y sales farmacéuticamente aceptables del mismo,

en donde:

R¹ se selecciona entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo inferior sustituido o no sustituido y arilo sustituido o no sustituido;

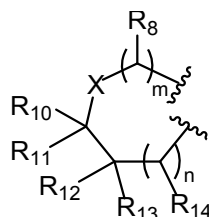
R^2 se selecciona entre el grupo que consiste en arilo sustituido o no sustituido y heteroarilo sustituido o no sustituido;

R^3 es alquilo inferior;

p es 0, 1 o 2;

$\equiv$ es un enlace simple o doble; y

R^6 y R^7 se toman juntos para formar un grupo de la Fórmula:



en donde:

R^8 es hidrógeno, y

X es oxígeno o $N-R^9$, en donde R^9 es hidrógeno, alcanoilo inferior sustituido o no sustituido o alquilo inferior sustituido o no sustituido; o

R^8 y R^9 se pueden tomar juntos para formar un enlace; y

m y n son, cada uno independientemente, 0, 1 o 2;

R^{10} y R^{12} se seleccionan, cada uno independientemente, entre el grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, hidroxilo, formilo, ciano, alquilo inferior sustituido o no sustituido, amino sustituido o no sustituido, alcoxi inferior sustituido o no sustituido, amino cíclico saturado, carbamoilo sustituido o no sustituido, carboxi, alcóxicarbonilo inferior sustituido o no sustituido, y aciloxi sustituido o no sustituido, o

R^9 y R^{10} se pueden tomar juntos para formar alquilenos inferiores o un enlace; y

R^{11} , R^{13} y R^{14} se seleccionan, cada uno independientemente, entre el grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, alquilo inferior sustituido o no sustituido, carboxi, y alcóxicarbonilo inferior sustituido o no sustituido, o

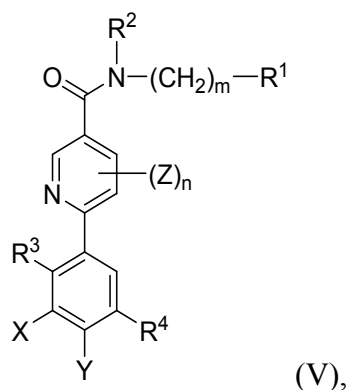
R^{10} y R^{11} o R^{12} y R^{13} se toman juntos para formar oxo, hidroximiino, alquilenos inferiores sustituidos o no sustituidos en donde uno o más carbonos(s) pueden ser reemplazados por hetero átomo(s), o alquilidenos inferiores sustituidos o no sustituidos, o

R^{11} y R^{12} o R^{13} y R^{14} se pueden tomar juntos para formar un enlace; y

siempre que cuando $n=1$ y R^{10} , R^{11} , R^{12} , R^{13} y R^{14} sean simultáneamente hidrógeno, entonces R^9 sea alquilo inferior sustituido o no sustituido o alcanilo inferior sustituido o no sustituido;

Género V:

Un compuesto de Fórmula (V):



o estereoisómeros del mismo, compuestos isotópicamente enriquecidos del mismo, profármacos del mismo, solvatos del mismo, y sales farmacéuticamente aceptables del mismo;

en donde:

R^1 se selecciona entre hidrógeno, C_{1-6} alquilo opcionalmente sustituido por hasta tres grupos seleccionados entre C_{1-6} alcoxi, halógeno e hidroxilo, C_{2-6} alqueno, C_{3-7} cicloalquilo opcionalmente sustituido por uno o más grupos C_{1-6} alquilo, fenilo opcionalmente sustituido por hasta tres grupos seleccionados entre R^5 y R^6 , y heteroarilo opcionalmente sustituido por hasta tres grupos seleccionados entre R^5 y R^6 ,

R^2 se selecciona entre hidrógeno, C_{1-6} alquilo y $-(\text{CH}_2)_q-\text{C}_{3-7}$ cicloalquilo opcionalmente sustituido por uno o más grupos C_{1-6} alquilo, o

$-(\text{CH}_2)_m\text{R}^1$ y R^2 tomados junto con el átomo de nitrógeno al cual están unidos, forman un anillo heterocíclico de 4-6 miembros opcionalmente sustituido por hasta tres grupos C_{1-6} alquilo;

R^3 es cloro o metilo;

R^4 es $-\text{NH}-\text{CO}-\text{R}^7$ o $-\text{CO}-\text{NH}-(\text{CH}_2)_q-\text{R}^8$;

R^5 se selecciona entre C_{1-6} alquilo, C_{1-6} alcoxi, $-(\text{CH}_2)_q-\text{C}_{3-7}$ cicloalquilo opcionalmente sustituido por uno o más grupos C_{1-6} alquilo, $-\text{CONR}^9\text{R}^{10}$, $-\text{NHCOR}^{10}$, $-\text{SO}_2\text{NHR}^9$, $(\text{CH}_2)_5\text{NHSO}_2\text{R}^{10}$, halógeno,

$-\text{CN}$, $-\text{OH}$, $-(\text{CH}_2)_5\text{NR}^{11}\text{R}^{12}$, y trifluorometilo;

R^6 se selecciona entre C_{1-6} alquilo, C_{1-6} alcoxi, halógeno, trifluorometilo, y $-(CH_2)_sNR^{11}R^{12}$;

R^7 se selecciona entre hidrógeno, C_{1-6} alquilo, $-(CH_2)_q-C_{3-7}$ cicloalquilo opcionalmente sustituido por uno o más grupos C_{1-6} alquilo, trifluorometilo, $-(CH_2)_r$ -heteroarilo opcionalmente sustituido por R^{13} y/o R^{14} , y $-(CH_2)_r$ -fenilo opcionalmente sustituido por R^{13} y/o R^{14} ;

R^8 se selecciona entre hidrógeno, alquilo C_{1-6} , C_{3-7} cicloalquilo opcionalmente sustituido por uno o más grupos C_{1-6} alquilo, $-CONHR^9$, fenilo opcionalmente sustituido por R^{13} y/o R^{14} , y heteroarilo opcionalmente sustituido por R^{13} y/o R^{14} ;

R^9 y R^{10} se seleccionan, cada uno independientemente, entre hidrógeno y C_{1-6} alquilo, o

R^9 y R^{10} tomados junto con el átomo de nitrógeno al cual están unidos, forman un anillo heterocíclico de 5 o 6 miembros que opcionalmente contiene un heteroátomo adicional seleccionado entre oxígeno, azufre y $N-R^{15}$, en donde el anillo puede estar sustituido por hasta dos grupos C_{1-6} alquilo;

R^{11} se selecciona entre hidrógeno, C_{1-6} alquilo y $-(CH_2)_q-C_{3-7}$ cicloalquilo opcionalmente sustituido por uno o más grupos C_{1-6} alquilo,

R^{12} se selecciona entre hidrógeno y C_{1-6} alquilo, o

R^{11} y R^{12} tomados junto con el átomo de nitrógeno al cual están unidos, forman un anillo heterocíclico de 5 o 6 miembros que opcionalmente contiene un heteroátomo adicional seleccionado entre oxígeno, azufre y $N-R^{15}$;

R^{13} se selecciona entre C_{1-6} alquilo, C_{1-6} alcoxi, $-(CH_2)_q-C_{3-7}$ cicloalquilo opcionalmente sustituido por uno o más grupos C_{1-6} alquilo, $-CONR^9R^{10}$, $-NHCOR^{10}$, halógeno, $-CN$, $-(CH_2)_sNR^{11}R^{12}$, trifluorometilo, fenilo opcionalmente sustituido por uno o más grupos R^{14} y heteroarilo opcionalmente sustituido por uno o más grupos R^{14} ;

R^{14} se selecciona entre C_{1-6} alquilo, C_{1-6} alcoxi, halógeno, trifluorometilo y $-NR^{11}R^{12}$;

R^{15} se selecciona entre hidrógeno y metilo;

X e Y se seleccionan, cada uno independientemente, entre hidrógeno, metilo y halógeno;

Z es halógeno;

m se selecciona entre 0, 1, 2, 3 y 4, en donde cada átomo de carbono de la cadena de carbono resultante puede estar sustituido opcionalmente con hasta dos grupos seleccionados independientemente entre C_{1-6} alquilo y halógeno;

n se selecciona entre 0, 1 y 2;

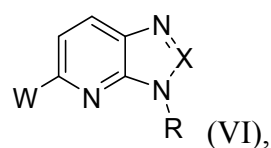
q se selecciona entre 0, 1 y 2;

r se selecciona entre 0 y 1; y

s se selecciona entre 0, 1, 2 y 3;

Género VI:

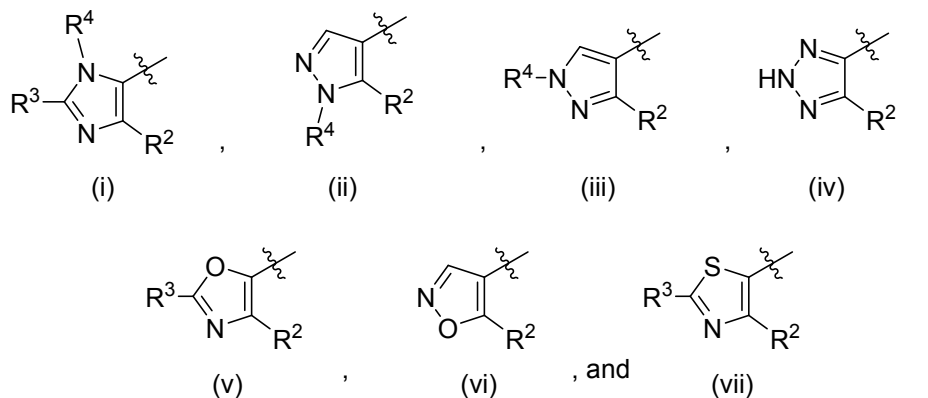
Un compuesto de Fórmula VI:



o estereoisómeros del mismo, compuestos isotópicamente enriquecidos del mismo, profármacos del mismo, solvatos del mismo, y sales farmacéuticamente aceptables del mismo;

en donde:

W se selecciona entre:



X es N, o C-R¹;

R es C₁-C₇ alquilo, C₃-C₇ cicloalquilo, (C₁-C₇ alquilenos)-(C₃-C₇ cicloalquil), -SO₂- (C₁-C₇ alquil), o -SO₂-NR⁵R⁶;

R¹ es hidrógeno, amino, metilo, o -N=CH(NMe)₂;

R² es fenilo opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes independientemente seleccionados entre halo;

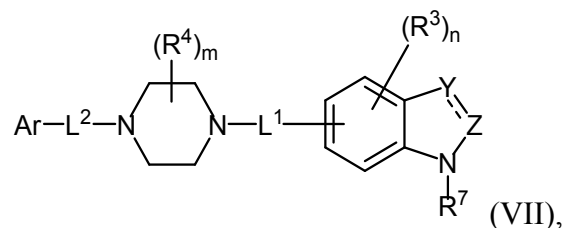
R³ es hidrógeno, C₁-C₇ alquilo, C₃-C₇ cicloalquilo, o fenilo opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes independientemente seleccionados entre halo y trifluorometilo;

R^4 es hidrógeno o C_1 - C_7 alquilo; y

R^5 y R^6 se seleccionan independientemente entre el grupo que consiste en C_1 - C_7 alquilo;

Género VII:

Un compuesto de Fórmula (VII):



o estereoisómeros del mismo, compuestos isotópicamente enriquecidos del mismo, profármacos del mismo, solvatos del mismo, y sales farmacéuticamente aceptables del mismo,

en donde:

$\equiv$ representa un enlace simple o doble;

uno de Y y Z es CA o CR^8A y el otro es CR^1 , CR^1_2 , NR^6 o N;

en donde:

cada R^1 es independientemente hidrógeno o es alquilo, alquenilo, alquinilo, arilo, arilalquilo, acilo, aroilo, heteroarilo, $-NH$ -aroilo, halo, $-OR$, $-NR_2$, $-SR$, $-S(O)R$, $-S(O)_2R$, $-OC(O)R$, $-NRC(O)R$, $-NRC(O)NR_2$, $-NRC(O)OR$, $-OC(O)NR_2$, $-C(O)R$, $-C(O)OR$, alquil- $OC(O)R$, $-SO_3R$, $-C(O)NR_2$, $-S(O)_2NR_2$, $-NRS(O)_2NR_2$, $-CN$, $-CF_3$, $-SiR_3$, y $-NO_2$,

en donde:

cada R es independientemente $-H$, alquilo, alquenilo o arilo;

R^6 es H, alquilo, alquenilo, alquinilo, arilo, arilalquilo, acilo, aroilo, o heteroarilo, o es $-S(O)R$, $-S(O)_2R$, $-C(O)R$, $-C(O)OR$, $-alquil-C(O)R$, $-S(O)_2OR$, $-C(O)NR_2$, $-S(O)_2NR_2$, $-CN$, $-CF_3$, o $-SiR_3$,

en donde:

cada R es independientemente $-H$, alquilo, alquenilo o arilo;

R^8 es H, halo, alquilo o alquenilo;

A es $-W_i-C(O)X_jY$,

en donde:

Y es $C(O)R^2$, y

en donde:

R^2 es hidrógeno o es alquilo, alquenilo, alquinilo, arilo, arilalquilo, heteroarilo, o heteroarilalquilo de cadena lineal o ramificada, cada uno de ellos opcionalmente sustituido con halo, alquilo, $-SR$, $-OR$, $-NR_2$, $-OC(O)R$, $-NRC(O)R$, $-NRC(O)NR_2$, $-NRS(O)_2R$, $-NRS(O)_2NR_2$, $-OC(O)NR_2$, $-CN$, $-C(O)OR$, $-C(O)NR_2$, $-C(O)R$, o $-SiR_3$, en donde cada R es independientemente $-H$, alquilo, alquenilo o arilo, o

R^2 es $-OR$, $-NR_2$, $-NRCONR_2$, $-OC(O)NR_2$, $-NRS(O)_2NR_2$, heteroarilalquilo, $-C(O)OR$, $-NRNR_2$, heteroarilo, heteroariloxi, heteroaril-NR, o $-NROR$,

en donde:

cada R es independientemente $-H$, alquilo, alquenilo o arilo, o

dos R unidos al mismo átomo de N pueden formar un anillo de 3-8 miembros seleccionado entre el grupo que consiste en un anillo piperazina, un anillo morfolina, un anillo tiazolidina, un anillo oxazolidina, un anillo pirrolidina, un anillo piperidina, un anillo azaciclopropano, un anillo azaciclobutano y un anillo azaciclooctano; y

en donde dicho anillo está sustituido opcionalmente con alquilo, alquenilo, alquinilo, arilo, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, cada uno de ellos opcionalmente sustituido con halo, $-SR$, $-OR$, $-NR_2$, $-OC(O)R$, $-NRC(O)R$, $-NRC(O)NR_2$, $-NRS(O)_2R$, $-NRS(O)_2NR_2$, $-OC(O)NR_2$, o $-SiR_3$,

en donde:

cada R es independientemente $-H$, alquilo, alquenilo, o arilo, o

dos R unidos al mismo átomo de N pueden formar un anillo de 3-8 miembros, opcionalmente sustituido como se definió anteriormente,

y

cada uno de W y X es alquilenilo, alquenilenilo o alquinilenilo sustituido o no sustituido, cada uno de 2-

$6 \oplus$ o

Y es tetrazol; 1,2,3-triazol; 1,2,4-triazol; o imidazol, y

cada uno de i y j es independientemente 0 o 1;

R^7 es $-H$ o es alquilo, alquenilo, alquinilo, arilo, arilalquilo, acilo, aroilo, heteroarilo, $-S(O)R$, $-S(O)_2R$, $-C(O)R$, $-C(O)OR$, $-alquil-COR$, $-S(O)_2OR$, $-C(O)NR_2$, $-S(O)_2NR_2$, $-CN$, $-CF_3$, $-NR_2$, $-OR$, $-alquil-SR$, $-alquil-S(O)R$, $-alquil-S(O)_2R$, $-alquil-OC(O)R$, $-alquil-C(O)OR$, $-alquil-CN$, $-alquil-C(O)NR_2$, o $-SiR_3$,

en donde cada R es independientemente $-H$, alquilo, alquenilo o arilo o R^7 es metoximatilo, metoxietilo, etoximatilo, benciloximatilo, o 2-metoxietiloxi metilo;

cada R^3 es independientemente halo, alquilo, $-OC(O)R$, $-OR$, $-NRC(O)R$, $-SR$, o $-NR_2$, en donde R es H , alquilo o arilo;

n es 0-3;

L^1 es $-C(O)-$, $-S(O)_2-$, o alquilenos (1-4C);

L^2 es alquilenos (1-4C) o alquenilenos (2-4C) opcionalmente sustituido con uno o dos restos seleccionados entre el grupo que consiste en alquilo, alquenilo, alquinilo, arilo, arilalquilo, acilo, aroilo, heteroarilo, $-NH$ -aroilo, halo, $-OR$, $-NR_2$, $-SR$, $-S(O)R$, $-S(O)_2R$, $-OC(O)R$, $-NRC(O)R$, $-NRC(O)NR_2$, $-NRC(O)OR$, $-OC(O)NR_2$, $-C(O)R$, $-C(O)OR$, $-alquil-OC(O)R$, $-S(O)_2OR$, $-C(O)NR_2$, $-S(O)_2NR_2$, $-NRS(O)_2NR_2CN$, $-CF_3$, y $-SiR_3$,

en donde cada R es independientemente H , alquilo, alquenilo o arilo, y en donde dos sustituyentes en L^2 se pueden unir para formar un anillo saturado o insaturado no aromático que incluye 0-3 heteroátomos que son O , S y/o N y que contiene 3 a 8 miembros o dichos dos sustituyentes se pueden unir para formar un resto carbonilo o una oxima, éter de oxima, éster de oxima o cetal de dicho resto carbonilo;

cada R^4 se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en alquilo, alquenilo, alquinilo, aril arilalquilo, acilo, aroilo, heteroarilo, $-NH$ -aroilo, halo, $-OR$, $-NR_2$, $-SR$, $-SOR$, $-SO_2R$, $-OCOR$, $-NRCOR$, $-NRCONR_2$, $-NRCOOR$, $-OCONR_2$, $-RCO$, $-COOR$, $-alquil-OOCR$, $-SO_3R$, $-CONR_2$, $-SO_2NR_2$, $-NRSO_2NR_2$, $-CN$, $-CF_3$, $-SiR_3$, y $-NO_2$, o

dos R^4 sobre posiciones adyacentes se pueden unir para formar un anillo saturado o insaturado, aromático o no aromático, opcionalmente sustituido, fusionado que contiene 3-8 miembros, R^4 es $=O$ o una oxima, éter de oxima, éster de oxima o cetal del mismo

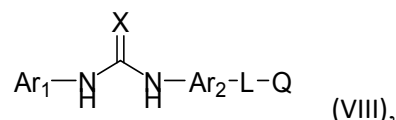
en donde cada R es independientemente H , alquilo, alquenilo o arilo;

m es 0-4;

Ar es un grupo arilo sustituido con 0-5 sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en alquilo, alquenoilo, alquinoilo, arilo, arilalquilo, acilo, aroilo, heteroarilo, -NH-arilo, halo, -OR, -NR₂, -SR, -S(O)R, -S(O)₂R, -OC(O)R, -NRC(O)R, -NRC(O)NR₂, -NRC(O)OR, -OC(O)NR₂, -C(O)R, -C(O)OR, -alquil-OC(O)R, -S(O)₂OR, -C(O)NR₂, -S(O)₂NR₂, -NRS(O)₂NR₂, -CN, -CF₃, -SiR₃, y -NO₂, en donde cada R es independientemente -H, alquilo, alquenoilo o arilo, y en donde dos de dichos sustituyentes opcionales sobre posiciones adyacentes se pueden unir para formar un anillo saturado o insaturado, aromático o no aromático, opcionalmente sustituido, fusionado que contiene 3-8 miembros;

Género VIII:

Un compuesto de Fórmula (VIII):



o estereoisómeros del mismo, compuestos isotópicamente enriquecidos del mismo, profármacos del mismo, solvatos del mismo, y sales farmacéuticamente aceptables del mismo,

en donde

Ar₁ es pirazol opcionalmente sustituido por uno o más R₁, R₂ o R₃;

Ar₂ es fenilo, naftil, quinolina, isoquinolina, tetahidronaftilo, tetahidroquinolina, tetahidroisoquinolina, bencimidazol, benzofurano, indanilo, indenilo o indol cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con uno a tres R₂ grupos;

L es una cadena de C₁₋₁₀ carbono ramificada o no ramificada, saturada o no saturada;

en donde uno o más grupos metileno son opcionalmente reemplazados independientemente por O, N o S; y

en donde dicho grupo conector está sustituido opcionalmente con 0-2 grupos oxo y uno o más C₁₋₄ alquilo ramificados o no ramificados que puede estar sustituidos por uno o más átomos de halógeno;

Q se selecciona entre el grupo que consiste en:

- a) piridina, pirimidina, piridzina, imidazol, bencimidazol, oxazo[4,5-b]piridina y imidazo[4,5-b]piridina, que están opcionalmente sustituidos con uno a tres grupos seleccionados entre el grupo que consiste en halógeno, C₁₋₆ alquilo, C₁₋₆ alcoxi, hidroxilo, mono- o di-(C₁₋₃ alquil)amino, C₁₋₆ alquil-S(O)_m y fenilamino en donde el anillo fenilo está sustituido

opcionalmente con uno a dos grupos seleccionados entre el grupo que consiste en halógeno, C₁₋₆ alquilo y C₁₋₆ alcoxi;

- b) morfolina, tiomorfolina, sulfóxido de tiomorfolina, tiomorfolina sulfona, piperidina, piperidinona y tetrahidropirrimidona que están opcionalmente sustituidos con uno a tres grupos seleccionados entre el grupo que consiste en C₁₋₆alquilo, C₁₋₆ alcoxi, hidroxilo, mono- o di-(C₁₋₃ alquil)amino-C₁₋₃ alquilo, fenilamino-C₁₋₃ alquilo y C₁₋₃ alcoxi-C₁₋₃ alquilo;

R₁ se selecciona entre el grupo que consiste en:

- a) C₃₋₁₀ alquilo ramificado o no ramificado, que, opcionalmente, puede estar parcial o completamente halogenado, y opcionalmente sustituido con uno a tres fenilo, naftilo o grupos heterocíclicos seleccionados entre el grupo que consiste en piridinilo, pirimidinilo, pirazinilo, piridazinilo, pirrolilo, imidazolilo, pirazolilo, tienilo, furilo, isoxazolilo y isotiazolilo; donde cada fenilo, naftilo o heterociclo seleccionado entre el grupo descrito más arriba está sustituido con 0 a 5 grupos seleccionados entre el grupo que consiste en halógeno, C₁₋₆alquilo ramificado o no ramificado que, opcionalmente, está parcial o completamente halogenado, C₃₋₈cicloalquilo, C₅₋₈cicloalquenilo, hidroxilo, ciano, C₁₋₃ alquilo que, opcionalmente, está parcial o completamente halogenado, NH₂C(O) y di(C₁₋₃)alquilaminocarbonilo;
- b) C₃₋₇cicloalquilo seleccionado entre el grupo que consiste en ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentanilo, ciclohexanilo, cicloheptanilo, biciclopentanilo, biciclohexanilo y bicicloheptanilo, que, opcionalmente, puede estar parcial o completamente halogenado y que puede opcionalmente estar sustituido con uno a tres grupos C₁₋₃ alquilo, o un análogo de dicho grupo cicloalquilo en donde uno de los grupos metileno en el anillo es reemplazado por grupos independientemente seleccionados entre O, S, CHOH, >C=O, >C=S y NH;
- c) C₃₋₁₀ alquenilo ramificado que, opcionalmente, puede estar parcial o completamente halogenado, y que está sustituido opcionalmente con uno a tres de C₁₋₅ alquilo ramificado o no ramificado, fenilo, naftilo o grupos heterocíclicos, donde cada uno de dichos grupos heterocíclicos se seleccionan independientemente entre el grupo que consiste en piridinilo, pirimidinilo, pirazinilo, piridazinilo, pirrolilo, imidazolilo, pirazolilo, tienilo, furilo, isoxazolilo y isotiazolilo, y cada uno de dicho fenil naftilo o grupo heterocíclico está sustituido con 0 a 5 grupos seleccionados entre halógeno, C₁₋₆alquilo ramificado o no ramificado que, opcionalmente, está parcial o completamente halogenado, ciclopropilo,

ciclobutilo, ciclopentanilo, ciclohexanilo, cicloheptanilo, biciclopentanilo, biciclohexanilo y bicicloheptanilo, hidroxilo, ciano, C_{1-3} alquiloxi que, opcionalmente, está parcial o completamente halogenado, $NH_2C(O)$, mono- o di(C_{1-3})alquilaminocarbonilo;

d) C_{5-7} cicloalquenilo seleccionado entre el grupo que consiste en ciclopentenilo, ciclohexenilo, ciclohexadienilo, cicloheptenilo, cicloheptadienilo, biciclohexenilo y bicicloheptenilo, en donde dicho grupo cicloalquenilo puede ser opcionalmente sustituido con uno a tres grupos C_{1-3} alquilo;

e) ciano; y,

f) metoxycarbonilo, etoxycarbonilo y propoxycarbonilo;

R_2 se selecciona entre el grupo que consiste en:

a) C_{1-6} alquilo ramificado o no ramificado que, opcionalmente, puede estar parcial o completamente halogenado, acetilo, aroilo, C_{1-4} alcoxi ramificado o no ramificado, que, opcionalmente, puede estar parcial o completamente halogenado, halógeno, metoxycarbonilo y fenilsulfonilo;

R_3 se selecciona entre el grupo que consiste en:

a) un fenilo, naftilo o grupo heterocíclico seleccionado entre el grupo que consiste en piridinilo, pirimidinilo, pirazinilo, piridazinilo, pirrolilo, imidazolilo, pirazolilo, tienilo, furilo, tetrahydrofurilo, isoxazolilo, isotiazolilo, quinolinilo, isoquinolinilo, indolilo, bencimidazolilo, benzofuranoilo, benzoxazolilo, bencisoxazolilo, benzopirazolilo, benzotiofuranoilo, cinolinilo, pterindinilo, ftalazinilo, naftipiridinilo, quinoxalinilo, quinazolinilo, purinilo y indazolilo; en donde dicho fenilo, naftilo o grupo heterocíclico está sustituido opcionalmente con uno a cinco grupos seleccionados entre el grupo que consiste en un C_{1-6} alquilo ramificado o no ramificado, fenil naftilo, heterociclo seleccionado entre el grupo descrito más arriba, C_{1-6} alquilo ramificado o no ramificado que, opcionalmente, está parcial o completamente halogenado, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentanilo, ciclohexanilo, cicloheptanilo, biciclopentanilo, biciclohexanilo, bicicloheptanilo, fenil C_{1-5} alquilo, naftil C_{1-5} alquilo, halo, hidroxilo, ciano, C_{1-3} alquiloxi que, opcionalmente, puede estar parcial o completamente halogenado, feniloxi, naftiloxi, heteroarilo en donde el resto heterocíclico se selecciona entre el grupo descrito más arriba, nitro, amino, mono- o di-(C_{1-3})alquilamino, fenilamino, naftilamino, heterociclilamino,

en donde el resto heterociclilo se selecciona entre el grupo descrito más arriba, $\text{NH}_2\text{C}(\text{O})$, a mono- o di- (C_{1-3}) alquil aminocarbonilo, C_{1-5} alquil- $\text{C}(\text{O})$ — C_{1-4} alquilo, amino- C_{1-5} alquilo, mono- o di- (C_{1-3}) alquilamino- C_{1-5} alquilo, amino- $\text{S}(\text{O})_2$, di- (C_{1-3}) alquilamino- $\text{S}(\text{O})_2$, R_4 — C_{1-5} alquilo, R_5 — C_{1-5} alcoxi, R_6 — $\text{C}(\text{O})$ — C_{1-5} alquilo y R_7 — C_{1-5} alquil(R_8)N;

b) un arilo fusionado seleccionado entre el grupo que consiste en benzociclobutanilo, indanilo, indanilo, dihidronaftilo, tetahidronaftilo, benzocicloheptanilo y benzocicloheptenilo, o un heterociclilo fusionado seleccionado entre el grupo que consiste en ciclopentenopiridina, ciclohexanopiridina, ciclopentanopirimidina, ciclohexanopirimidina, ciclopentanopirazina, ciclohexanopirazina, ciclopentanopiridazina, ciclohexanopiridazina, ciclopentanoquinolina, ciclohexanoquinolina, ciclopentanoisoquinolina, ciclohexanoisoquinolina, ciclopentanoindol, ciclohexanoindol, ciclopentanobencimidazol, ciclohexanobencimidazol, ciclopentanobenzoxazol, ciclohexanobenzoxazol, ciclopentanoimidazol, ciclohexanoimidazol, ciclopentanotiofeno y ciclohexanotiofeno,

en donde el anillo arilo fusionado o heterociclilo fusionado está sustituido con 0 a 3 grupos independientemente seleccionados entre fenil naftilo y heterociclilo seleccionado entre el grupo que consiste en piridinilo, pirimidinilo, pirazinilo, piridazinilo, pirrolilo, imidazolilo, pirazolilo, tienilo, furilo, isoxazolilo, y isotiazolilo, C_{1-6} alquilo ramificado o no ramificado que, opcionalmente, está parcial o completamente halogenado, halo, ciano, C_{1-3} alquiloxi que, opcionalmente, está parcial o completamente halogenado, feniloxi, naftiloxi, heterociclioxi en donde el resto heterociclilo se selecciona entre el grupo descrito más arriba, nitro, amino, mono- o di- (C_{1-3}) alquilamino, fenilamino, naftilamino, heterocicililamino,

en donde el resto heterociclilo se selecciona entre el grupo descrito más arriba, $\text{NH}_2\text{C}(\text{O})$, un mono- o di- (C_{1-3}) alquil aminocarbonilo, C_{1-4} alquil- $\text{OC}(\text{O})$, C_{1-5} alquil- $\text{C}(\text{O})$ — C_{1-4} alquilo ramificado o no ramificado, un amino- C_{1-5} alquilo, mono- o di- (C_{1-3}) alquilamino- C_{1-5} alquilo, R_9 — C_{1-5} alquilo, R_{10} — C_{1-5} alcoxi, R_{11} — $\text{C}(\text{O})$ — C_{1-5} alquilo y R_{12} — C_{1-5} alquil(R_{13})N;

c) cicloalquilo seleccionado entre el grupo que consiste en ciclopentanilo, ciclohexanilo, cicloheptanilo, biciclopentanilo, biciclohexanilo y bicicloheptanilo,

en donde el cicloalquilo está opcionalmente parcial o completamente halogenado y que puede opcionalmente estar sustituido con uno a tres grupos C_{1-3} alquilo;

d) C₅₋₇ cicloalquenilo, seleccionado entre el grupo que consiste en ciclopentenilo, ciclohexenilo, ciclohexadienilo, cicloheptenilo, cicloheptadienilo, biciclohexenilo y bicicloheptenilo,

en donde dicho grupo cicloalquenilo está sustituido opcionalmente con 1-3 grupos C₁₋₃ alquilo;

e) acetilo, aroilo, alcoxicarbonilalquilo o fenilsulfonilo; y

f) C₁₋₆ alquilo ramificado o no ramificado está opcionalmente parcial o completamente halogenado; o R₁ y R₂ se toman juntos para formar un anillo fenilo o piridinilo fusionado;

cada uno de R₈ y R₁₃ se seleccionan independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno y C₁₋₄ alquilo ramificado o no ramificado que, opcionalmente, puede estar parcial o completamente halogenado;

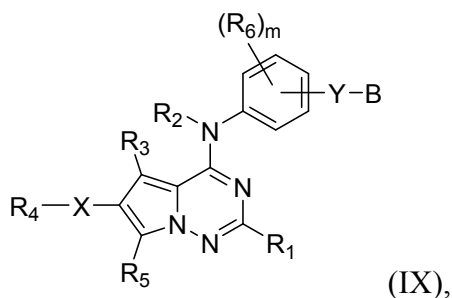
cada R₄, R₅, R₆, R₇, R₉, R₁₀, R₁₁ y R₁₂ se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en morfolina, piperidina, piperazina, imidazol y tetrazol;

m = 0, 1 o 2; y

X = O o S;

Género IX:

Un compuesto de Fórmula (IX):



o estereoisómeros del mismo, compuestos isotópicamente enriquecidos del mismo, profármacos del mismo, solvatos del mismo, y sales farmacéuticamente aceptables del mismo,

en donde:

X se selecciona entre -O-; -OC(=O)-, -S-, -S(=O)-, -SO₂-, -C(=O)-, -CO₂-, -NR₈-, -NR₈C(=O)-, -NR₈C(=O)NR₉-, -NR₈CO₂-, -NR₈SO₂-, -NR₈SO₂NR₉-, -SO₂NR₈-, -C(=O)NR₈-, halógeno, nitro, y ciano, o X está ausente;

Y es -C(=O)NH-; -NR_{10a}CO-B^a, -NR₁₀CO₂-B^{aa}, -NR₁₀SO₂ o -SO₂NR₁₀;

B^a y B^{aa} se seleccionan, cada uno independientemente, entre el grupo que consiste en un C₃₋₇ cicloalquilo, un heteroarilo de 5 miembros, y un heterociclo de 5-6 miembros, en donde el C₃₋₇ cicloalquilo, el heteroarilo de 5 miembros, o el heterociclo de 5-6 miembros está opcionalmente sustituido con 1-2 R₇;

en donde:

- (a) R₇ está unido a cualquier átomo de carbono o nitrógeno disponible de B^a o B^{aa} cuando B^a o B^{aa} es un cicloalquilo sustituido, un heterociclo sustituido o un heteroarilo sustituido, y
- (b) en cada aparición, R₇ se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en ceto (=O), alquilo, alquilo sustituido, halógeno, haloalcoxi, ureido, ciano, —SR₂₀, —OR₂₀, —NR₂₀R₂₁, —NR₂₀SO₂R₂₁, —SO₂R₁₉, —SO₂NR₂₀R₂₁, —CO₂R₂₀, —C(=O)R₂₀, —C(=O)NR₂₀R₂₁, —OC(=O)R₂₀, —OC(=O)NR₂₀R₂₁, —NR₂₀C(=O)R₂₁, —NR₂₀CO₂R₂₁, arilo, cicloalquilo, heterociclo, y heteroarilo; y/o
- (c) cuando B^a o B^{aa} es cicloalquilo, dos grupos R₇ pueden unirse para formar un puente carbono-carbono opcionalmente sustituido de tres a cuatro átomos de carbono, o dos grupos R₇ pueden unirse para formar un anillo carbocíclico, heterocíclico o heteroarilo, donde dicho anillo fusionado a su vez está sustituido opcionalmente, con uno a tres de R₂₂;

B es cicloalquilo opcionalmente sustituido, heterociclo opcionalmente sustituido, o heteroarilo opcionalmente sustituido; o arilo sustituido con un R₁₁ y 0-2 R₁₂, o

B se selecciona entre —C(=O)R₁₃, —CO₂R₁₃, y —C(=O)NR₁₃R_{13a};

R₁ y R₅ se seleccionan independientemente entre hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, —OR₁₄, —SR₁₄, —OC(=O)R₁₄, —CO₂R₁₄, —C(=O)NR₁₄R_{14a}, —NR₁₄R_{14a}, —S(=O)R₁₄, —SO₂R₁₄, —SO₂NR₁₄R_{14a}, —NR₁₄SO₂NR_{14a}R_{14b}, —NR_{14a}SO₂R₁₄, —NR₁₄C(=O)R_{14a}, —NR₁₄CO₂R_{14a}, —NR₁₄C(=O)NR_{14a}R_{14b}, halógeno, nitro, y ciano;

R₂ es hidrógeno o C₁₋₄ alquilo;

R₃ es hidrógeno, metilo, perfluorometilo, metoxi, halógeno, ciano, —NH₂, o —NH(CH₃);

R₄ se selecciona entre:

- a) hidrógeno, siempre que R₄ no sea hidrógeno si X es —S(=O)—, —SO₂—, —NR₈CO₂—, o —NR₈SO₂—;

- b) alquilo, alqueno, y alquino, cada uno de los cuales puede estar sustituido opcionalmente con ceto y/o uno a cuatro R_{17} ;
- c) arilo y heteroarilo, cualquiera de los cuales puede estar sustituido opcionalmente con uno a tres R_{16} ; y
- d) heterociclo y cicloalquilo, cualquiera de los cuales puede estar sustituido opcionalmente con ceto y/o uno a tres R_{16} ; o

R_4 está ausente si X es halógeno, nitro, o ciano;

R_6 está unido a cualquier átomo de carbono disponible del anillo fenilo y, en cada aparición, se selecciona independientemente entre alquilo, halógeno, $-\text{OCF}_3$, $-\text{CF}_3$, $-\text{OH}$, $-\text{OR}^e$, $-\text{C}(=\text{O})\text{R}^e$, $-\text{OC}(=\text{O})\text{R}^e$, $-\text{SH}$, $-\text{SR}^e$, $-\text{NHC}(=\text{O})\text{NH}_2$, $-\text{NO}_2$, $-\text{CN}$, $-\text{CO}_2\text{H}$, $-\text{R}^f\text{CO}_2\text{H}$, $-\text{C}(=\text{O})\text{NH}_2$, $-\text{C}(=\text{O})\text{OR}^e$, $-\text{S}(=\text{O})\text{R}^e$, $-\text{S}(=\text{O})(\text{aril})$, $-\text{NHSO}_2(\text{aril})$, $-\text{NHSO}_3(\text{aril})$, $-\text{NHSO}_2\text{R}^e$, $-\text{SO}_3\text{H}$, $-\text{SO}_2(\text{R}^e)$, $-\text{SO}_3(\text{R}^e)$, $-\text{SO}_2\text{NH}_2$, fenilo, bencilo, $-\text{O}(\text{arilo})$, y $-\text{O}(\text{bencilo})$,

en donde:

R^e es alquilo, y

R^f es alqueno, y cada grupo alquilo, alqueno, arilo o bencilo de R_6 a su vez puede estar sustituido por uno a dos R_{18} ;

R_8 y R_9 se seleccionan independientemente entre hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, arilo, cicloalquilo, heterociclo, y heteroarilo;

R_{10} y R_{10a} se seleccionan, cada uno independientemente, entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, alcoxi y arilo;

R_{11} se selecciona entre cicloalquilo opcionalmente sustituido, heterociclo opcionalmente sustituido, y heteroarilo opcionalmente sustituido;

R_{12} se selecciona entre alquilo, R_{17} , y C_{1-4} alquilo sustituido con ceto ($=\text{O}$) y/o uno a tres R_{17} ;

R_{13} y R_{13a} se seleccionan independientemente entre hidrógeno, alquilo, y alquilo sustituido;

R_{14} , R_{14a} y R_{14b} se seleccionan independientemente entre hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, arilo, cicloalquilo, heterociclo, y heteroarilo, excepto que, cuando R_{14} se une a un grupo sulfonilo como en $-\text{S}(=\text{O})\text{R}_{14}$, $-\text{SO}_2\text{R}_{14}$, y $-\text{NR}_{14a}\text{SO}_2\text{R}_{14}$, entonces R_{14} no sea hidrógeno;

R_{16} se selecciona entre alquilo, R_{17} , y C_{1-4} alquilo sustituido con ceto ($=\text{O}$) y/o uno a tres R_{17} ;

R_{17} se selecciona entre (a) halógeno, haloalquilo, haloalcoxi, nitro, ciano, $-SR_{23}$, $-OR_{23}$, $-NR_{23}R_{24}$, $-NR_{23}SO_2R_{25}$, $-SO_2R_{25}$, $-SO_2NR_{23}R_{24}$, $-CO_2R_{23}$, $-C(=O)R_{23}$, $-C(=O)NR_{23}R_{24}$, $-OC(=O)R_{23}$, $-OC(=O)NR_{23}R_{24}$, $-NR_{23}C(=O)R_{24}$, $-NR_{23}CO_2R_{24}$; (b) arilo o heteroarilo, cualquiera de los cuales puede estar sustituido opcionalmente con uno a tres R_{26} ; o (c) cicloalquilo o heterociclo, cualquiera de los cuales puede estar sustituido opcionalmente con uno o más de ceto($=O$) y 1-3 R_{26} ;

R_{18} y R_{26} se seleccionan independientemente entre C_{1-6} alquilo, C_{2-6} alquenilo, halógeno, haloalquilo, haloalcoxi, ciano, nitro, amino, C_{1-4} alquilamino, aminoc $_{1-4}$ alquilo, hidroxil, hidroxic $_{1-4}$ alquilo, alcoxi, C_{1-4} alquiltio, fenilo, bencilo, feniloxil, y benciloxil;

R_{19} es C_{1-4} alquilo, fenilo, C_{3-7} cicloalquilo, o heterociclo o heteroarilo de 5-6 miembros;

R_{20} y R_{21} se seleccionan independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, alquenilo, alquilo sustituido, alquenilo sustituido, fenilo, arilo, C_{3-7} cicloalquilo, y heterociclo y heteroarilo de 5 o 6 miembros;

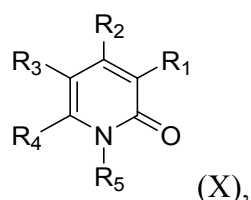
R_{22} se seleccionan entre el grupo que consiste en C_{1-6} alquilo, C_{2-6} alquenilo, halógeno haloalquilo, haloalcoxi, ciano, nitro, amino, C_{1-4} alquilamino, aminoc $_{1-4}$ alquilo, hidroxil, hidroxic $_{1-4}$ alquilo, alcoxi, alquiltio, fenilo, bencilo, feniloxil, y benciloxil;

R_{23} y R_{24} se seleccionan, cada uno independientemente, entre hidrógeno, alquilo, alquenilo, alquilo sustituido, alquenilo sustituido, arilo, cicloalquilo, heteroarilo, y heterociclo;

R_{25} se selecciona entre alquilo, alquilo sustituido, arilo, heteroarilo, cicloalquilo y heterociclo; y m es 0, 1, 2 o 3;

Género X:

Un compuesto de Fórmula (X):



o estereoisómeros del mismo, compuestos isotópicamente enriquecidos del mismo, profármacos del mismo, solvatos del mismo, y sales farmacéuticamente aceptables del mismo,

en donde:

R_1 es halógeno sustituido con 1, 2, 3, 4, o 5 grupos que son independientemente halógeno, $-(C_1-C_6)alquil-N(R)-CO_2R_{30}$, haloalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, $-NR_6R_7$,

$R_6R_7N-(C_1-C_6 \text{ alquilo})-$, $-C(O)NR_6R_7$, $-(C_1-C_4)\text{alquil}-C(O)NR_6R_7$,
 $-(C_1-C_4 \text{ alquilo})-NRC(O)NR_{16}R_{17}$, haloalcoxi, alquilo, $-CN$, hidroxialquilo, dihidroxialquilo,
 alcoxi, alcoxycarbonilo, fenilo, $-SO_2$ -fenilo, en donde los grupos fenilo y $-SO_2$ -fenil están
 opcionalmente sustituidos con 1, 2, o 3 grupos que son independientemente halógeno o $-NO_2$, o
 $-OC(O)NR_6R_7$,

en donde:

R_{16} y R_{17} son independientemente $-H$ o C_1-C_6 alquilo, o

R_{16} , R_{17} y el nitrógeno al cual están unidos forman un anillo morfolinilo;

R_6 y R_7 son, independientemente, en cada aparición $-H$, alquilo, hidroxialquilo,
 dihidroxialquilo, alcoxi, alcanoilo, arilalquilo, arilalcoxi, alcoxycarbonilo, $-SO_2$ -
 alquilo, $-OH$, alcoxi, alcoxialquilo, arilalc oxycarbonilo, $-(C_1-C_4)\text{alquil}-CO_2$ -alquilo,
 heteroarilalquilo, o arilalcanoilo,

en donde cada uno de ellos está sustituido o no sustituido con 1, 2, o 3 grupos que son
 independientemente, halógeno, $-OH$, $-SH$, heterocicloalquilo,
 heterocicloalquilalquilo, C_3-C_7 cicloalquilo, alcoxi, $-NH_2$, $-NH(\text{alquil})$, $-$
 $N(\text{alquil})(\text{alquil})$, $-O$ -alcanoilo, alquilo, haloalquilo, carboxaldehído, o haloalcoxi,
 o

R_6 , R_7 , y el nitrógeno al cual están unidos forman un anillo morfolinilo, pirrolidinilo,
 tiomorfolinilo, tiomorfolinil-S-óxido, tiomorfolinil S,S-dióxido, piperidinilo,
 pirrolidinilo, o piperazinilo que está sustituido opcionalmente con 1 o 2 grupos que son
 independientemente C_1-C_4 alquilo, alc oxycarbonilo, C_1-C_4 alcoxi, hidroxilo,
 hidroxialquilo, dihidroxialquilo, o halógeno;

R_{30} es C_1-C_6 alquilo opcionalmente sustituido con 1 o 2 grupos que son independientemente $-$
 OH ,

$-SH$, halógeno, amino, monoalquilamino, dialquilamino o C_3-C_6 cicloalquilo;

R_3 es $-H$, halógeno, alc oxycarbonilo, arilalc oxycarbonilo, ariloxycarbonilo, arilalquilo,
 $-OC(O)NH(CH_2)_n\text{arilo}$, arilalcoxi, $-OC(O)N(\text{alquil})(CH_2)_n\text{arilo}$, ariloxi, ariltio, tioalcoxi,
 ariltioalcoxi, alqu enilo, $-NR_6R_7$, $NR_6R_7-(C_1-C_6)\text{alquilo}$, o alquilo,

en donde:

la porción arilo de arilalcoxycarbonilo, ariloxycarbonilo, arilalquilo, $-\text{OC}(\text{O})\text{NH}(\text{CH}_2)_n\text{arilo}$, arilalcoxi, $-\text{OC}(\text{O})\text{N}(\text{alquil})(\text{CH}_2)_n\text{arilo}$, y ariltioalcoxi, está sustituido o no sustituido con 1, 2, 3, 4, o 5 grupos que son independientemente, halógeno, alcoxi, alquilo, haloalquilo, o haloalcoxi,

en donde:

n es 0, 1, 2, 3, 4, 5, o 6;

R_4 es alquilo sustituido o no sustituido con uno o dos grupos que son independientemente $-\text{CO}_2\text{R}$, $-\text{CO}_2-(\text{C}_1-\text{C}_6)\text{alquilo}$, $-\text{C}(\text{O})\text{NR}_6\text{R}_7$, $-\text{C}(\text{O})\text{R}_6$, $-\text{N}(\text{R}_{30})\text{C}(\text{O})\text{NR}_{16}\text{R}_{17}$, $-\text{N}(\text{R}_{30})\text{C}(\text{O})-(\text{C}_1-\text{C}_6)\text{alcoxi}$, o $-\text{NR}_6\text{R}_7$, arilalcoxi, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, hidroxialquilo, dihidroxialquilo, haloalquilo, $\text{R}_6\text{R}_7\text{N}-(\text{C}_1-\text{C}_6)\text{alquil}-$, $-\text{NR}_6\text{R}_7$, alcoxi, carboxaldehído, $-\text{C}(\text{O})\text{NR}_6\text{R}_7$, CO_2R , alc oxialquilo, o alc oxialcoxi, en donde las porciones heteroarilo o arilo de los anteriores están sustituidas o no sustituidas con 1, 2, 3, 4, o 5 grupos que son independientemente halógeno, hidroxí, alcoxi, alquilo, $-\text{CO}_2-(\text{C}_1-\text{C}_6)\text{alquilo}$, $-\text{CONR}_6\text{R}_7$, $-\text{NR}_6\text{R}_7$, $\text{R}_6\text{R}_7\text{N}-(\text{C}_1-\text{C}_6)\text{alquil}-$, nitro, haloalquilo, o haloalcoxi; y

R_5 es H, arilo, arilalquilo, ariltioalquilo, alquilo opcionalmente sustituido con 1, 2, o 3 grupos que son independientemente arilalcoxycarbonilo, $-\text{NR}_8\text{R}_9$, halógeno, $-\text{C}(\text{O})\text{NR}_8\text{R}_9$, alc oxycarbonilo, C_3-C_7 cicloalquilo, o alc anoilo, alcoxi, alc oxialquilo opcionalmente sustituido con un grupo trimetilsililo, amino, alc oxycarbonilo, hidroxialquilo, dihidroxialquilo, alquínilo, $-\text{SO}_2\text{-alquilo}$, alcoxi opcionalmente sustituido con un grupo trimetilsililo, heterocicloalquilalquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, $-\text{alquil-S-arilo}$, $-\text{alquil-SO}_2\text{-arilo}$, heteroarilalquilo, heterocicloalquilo, heteroarilo, o alquénilo opcionalmente sustituido con alc oxycarbonilo,

en donde:

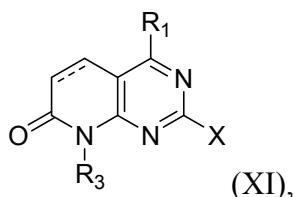
cada uno de los anteriores está sustituido o no sustituido con 1, 2, 3, 4, o 5 grupos que son independientemente alquilo, halógeno, alcoxi, hidroxialquilo, dihidroxialquilo, arilalcoxi, tioalcoxi, alc oxycarbonilo, arilalcoxycarbonilo, CO_2R , CN, OH, hidroxialquilo, dihidroxialquilo, amidinooxima, $-\text{NR}_6\text{R}_7$, $-\text{NR}_8\text{R}_9$, $\text{R}_6\text{R}_7\text{N}-(\text{C}_1-\text{C}_6)\text{alquil}-$, carboxaldehído, $\text{SO}_2\text{ alquilo}$, $-\text{SO}_2\text{H}$, $-\text{SO}_2\text{NR}_6\text{R}_7$, alc anoilo en donde la porción alquilo está sustituida opcionalmente con OH, halógeno o alcoxi, $-\text{C}(\text{O})\text{NR}_6\text{R}_7$, $-(\text{C}_1-\text{C}_4)\text{alquil}-\text{C}(\text{O})\text{NR}_6\text{R}_7$, amidino, haloalquilo, $-(\text{C}_1-\text{C}_4)\text{alquil}-\text{NR}_{15}\text{C}(\text{O})\text{NR}_{16}\text{R}_{17}$, $-(\text{C}_1-\text{C}_4)\text{alquil}-\text{NR}_{15}\text{C}(\text{O})\text{R}_{18}$, $-\text{O}-\text{CH}_2-\text{O}$, $-\text{O}-\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{O}-$, o haloalcoxi; en donde:

R_{15} es H o C_1-C_6 alquilo; y

R_{18} es C_1 - C_6 alquilo opcionalmente sustituido con $-O-(C_2$ - C_6 alcanilo, C_1 - C_6 hidroxialquilo, C_1 - C_6 dihidroxialquilo, C_1 - C_6 alcoxi, C_1 - C_6 alcoxi C_1 - C_6 alquilo; amino C_1 - C_6 alquilo, mono o dialquilamino C_1 - C_6 alquilo;

Género XI:

Un compuesto de Fórmula (XI):



o estereoisómeros del mismo, compuestos isotópicamente enriquecidos del mismo, profármacos del mismo, solvatos del mismo, y sales farmacéuticamente aceptables del mismo,

en donde:

---- es un enlace simple o doble;

R_1 es un anillo arilo opcionalmente sustituido o un heteroarilo opcionalmente sustituido;

R_2 es un resto seleccionado entre hidrógeno, C_{1-10} alquilo, C_{3-7} cicloalquilo, C_{3-7} cicloalquil C_{1-10} alquilo, arilo, aril C_{1-10} alquilo, heteroarilo, heteroaril C_{1-10} alquilo, heterocíclico, y heterocicli C_{1-10} alquilo, en donde cada resto, excluyendo hidrógeno, está opcionalmente sustituido, o

R_2 es $X_1(CR_{10}R_{20})_qC(A_1)(A_2)(A_3)$ o $C(A_1)(A_2)(A_3)$;

A_1 es un C_{1-10} alquilo opcionalmente sustituido;

A_2 es un C_{1-10} alquilo opcionalmente sustituido;

A_3 es hidrógeno o es un C_{1-10} alquilo opcionalmente sustituido; y en donde A_1 , A_2 , y A_3 , excluyendo hidrógeno, están opcionalmente sustituidos 1 a 4 veces por $(CR_{10}R_{20})_nOR_6$;

R_3 es un C_{1-10} alquilo, C_{3-7} cicloalquilo, C_{3-7} cicloalquil C_{1-4} alquilo, arilo, aril C_{1-10} alquilo, heteroarilo, heteroaril C_{1-10} alquilo, heterocíclico, o un resto heterocicli C_{1-10} alquilo, en donde los restos están opcionalmente sustituidos;

R_6 es hidrógeno, o C_{1-10} alquilo;

R_{10} y R_{20} se seleccionan independientemente entre hidrógeno o C_{1-4} alquilo;

X es R_2 , OR_2 , $S(O)_mR_2$, $(CH_2)_nN(R_{10})S(O)_mR_2$, $(CH_2)_nN(R_{10})C(O)R_2$, $(CH_2)_nNR_4R_{14}$, o $(CH_2)_nN(R_2)_2$;

X_1 es $N(R_{10})$, O, $S(O)_m$, o $CR_{10}R_{20}$;

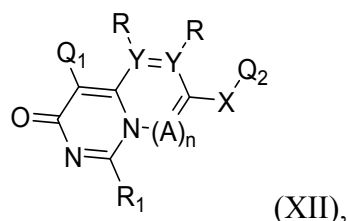
n es 0 o un número entero que tiene un valor de 1 a 10;

m es 0 o un número entero que tiene un valor de 1 o 2; y

q es 0 o un número entero que tiene un valor de 1 a 10;

Género XII:

Un compuesto de Fórmula (XII):



o estereoisómeros del mismo, compuestos isotópicamente enriquecidos del mismo, profármacos del mismo, solvatos del mismo, y sales farmacéuticamente aceptables del mismo,

en donde:

cada uno de Q_1 y Q_2 se seleccionan independientemente entre fenilo y sistemas de anillos heteroarilo de 5-6 miembros que tienen un heteroátomo de nitrógeno;

Q_1 está sustituido con 1 a 4 sustituyentes, independientemente seleccionado entre halo; C_1-C_3 alquilo; C_1-C_3 alquilo sustituido con $-NR'_2$, $-OR'$, $-CO_2R'$, o $-CONR'_2$; $-O-(C_1-C_3)$ -alquilo; $-O-(C_1-C_3)$ -alquilo sustituido con $-NR'_2$, $-OR'$, $-CO_2R'$, o $-CONR'_2$; $-NR'_2$; $-OCF_3$; $-CF_3$; $-NO_2$; $-CO_2R'$; $-CONR'$; $-SR'$; $-S(O_2)N(R')_2$; $-SCF_3$; o $-CN$; y

Q_2 está sustituido opcionalmente con hasta 4 sustituyentes, independientemente seleccionado entre halo; C_1-C_3 alquilo lineal o ramificado; C_1-C_3 alquilo lineal o ramificado sustituido con $-NR'$, $-NR'_2$, $-OR'$, $-CO_2R'$, o $-CONR'_2$; $-O-(C_1-C_3)$ -alquilo; $-O-(C_1-C_3)$ -alquilo sustituido con $-NR'$, $-NR'_2$, $-OR'$, $-CO_2R'$, o $-CONR'_2$; $-NR'_2$; $-OCF_3$; $-CF_3$; $-NO_2$; $-CO_2R'$; $-CONR'$; $-SR'$; $-S(O_2)N(R')_2$; $-SCF_3$; o $-CN$;

en donde R' se selecciona entre hidrógeno, (C_1-C_3) -alquilo o (C_2-C_3) -alquenilo o alquinilo; y

X se selecciona entre $-S-$, $-O-$, $-S(O)_2-$, $-S(O)-$, $-C(O)-$, $-N(R)-$, o $-C(R)_2-$;

cada R se selecciona independientemente entre hidrógeno o (C_1-C_3) alquilo;

Y es C;

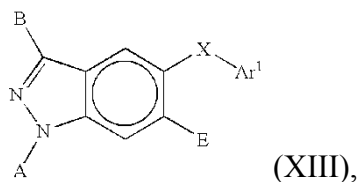
A es CR';

n es 1; y

R₁ se selecciona entre hidrógeno, (C₁-C₃)-alquilo, -OH, o -O- (C₁-C₃)-alquilo; y

Género XIII:

Un compuesto de Fórmula (XIII):



o estereoisómeros del mismo, compuestos isotópicamente enriquecidos del mismo, profármacos del mismo, solvatos del mismo, y sales farmacéuticamente aceptables del mismo,

en donde:

Ar¹ es arilo o heteroarilo, cada uno de los cuales puede estar sustituido o no sustituido;

A es -H, -OH, un grupo protector de amina, -Z_n-NR²R³, -Z_n-NR²(C=O)R², -Z_n-SO₂R², -Z_n-SOR², -Z_n-SR², -Z_n-OR², -Z_n-(C=O)R², -Z_n-(C=O)OR², -Z_n-O-(C=O)R², alquilo, alilo, alquenilo, alquinilo, heteroalquilo, heteroalilo, heteroalquenilo, heteroalquinilo, alcoxi, heteroalcoxi, -Z_n-cicloalquilo, -Z_n-heterocicloalquilo, o -Z_n-Ar¹, en donde dicho alquilo, alilo, alquenilo, alquinilo, heteroalquilo, heteroalilo, heteroalquenilo, heteroalquinilo, alcoxi, heteroalcoxi, -Z_n-cicloalquilo, -Z_n-heterocicloalquilo, o -Z_n-Ar¹ puede estar sustituido o no sustituido;

Z es alquilenos de 1 a 4 carbonos, o alquenileno o alquinileno cada uno de 2 a 4 carbonos, en donde dicho alquilenos, alquenileno, o alquinileno puede estar sustituido o no sustituido;

R² y R³ son independientemente -H, -OH, un grupo protector de amina, un grupo protector de alcohol, un grupo protector de ácido, un grupo protector de azufre, alquilo, alilo, alquenilo, alquinilo, heteroalquilo, heteroalilo, heteroalquenilo, heteroalquinilo, alcoxi, heteroalcoxi, -Z_n-cicloalquilo, -Z_n-heterocicloalquilo, o -Z_n-Ar¹,

en donde dicho alquilo, alilo, alquenilo, alquinilo, heteroalquilo, heteroalilo, heteroalquenilo, heteroalquinilo, alcoxi, heteroalcoxi, -Z_n-cicloalquilo, -Z_n-heterocicloalquilo, o Z_n-Ar¹ puede estar sustituido o no sustituido, o

R^2 junto con R^3 y N forma un anillo heterociclilo saturado o parcialmente insaturado de 1 o más heteroátomos en dicho anillo, en donde dicho heterociclo puede estar sustituido o no sustituido y en donde dicho heterociclo puede ser fusionado a un anillo aromático;

B es $-H$, $-NH_2$, o metilo sustituido o no sustituido;

E es $-Z_n-NR^2R^3$, $-Z_n-(C=O)R^4$, $-Z_n-(C=O)R^5$, $-Z_n-NR^5(C=O)R^5$, $-Z_n-O(C=O)R^5$, $-Z_n-OR^5$, $-Z_n-SO_2R^5$, $-Z_n-SOR^5$, $-Z_n-SR^5$, o $-Z_n-NH(C=O)NHR^5$;

R^4 es $-NH(CHR^6)(CH_2)_mOR^5$, en donde m es un número entero de 1 a 4, o $-NR^2R^3$;

R^5 es $-H$, $-OH$, un grupo protector de amina, un grupo protector de alcohol, un grupo protector de ácido, un grupo protector de azufre, alquilo, alilo, alquenilo, alquinilo, heteroalquilo, heteroalilo, heteroalquenilo, heteroalquinilo, alcoxi, heteroalcoxi, $-Z_n$ -cicloalquilo, $-Z_n$ -heterocicloalquilo, o $-Z_n-Ar^1$,

en donde dicho alquilo, alilo, alquenilo, alquinilo, heteroalquilo, heteroalilo, heteroalquenilo, heteroalquinilo, alcoxi, heteroalcoxi, $-Z_n$ -cicloalquilo, $-Z_n$ -heterocicloalquilo, o $-Z_n$ -

Ar^1 puede estar sustituido o no sustituido;

R^6 es una cadena lateral de aminoácidos naturales, $-Z_n-NR^2R^3$, Z_n-OR^5 , $Z_n-SO_2R^5$, Z_n-SOR^5 , o Z_n-SR^5 ; y

n es 0 o 1.

88. El método de la reivindicación 87, CARACTERIZADO porque la distrofia muscular facioescapulohumeral es FHSD tipo 1 (FSHD1) o FSHD tipo 2 (FSHD2).

89. El método de la reivindicación 88, CARACTERIZADO porque la distrofia muscular facioescapulohumeral es FHSD1.

90. El método de la reivindicación 88, CARACTERIZADO porque la distrofia muscular facioescapulohumeral es FHSD2.

91. Un método para tratar distrofia muscular facioescapulohumeral; dicho método CARACTERIZADO porque comprende administrar a un sujeto que lo necesita, una cantidad efectiva de un agente p38, en donde el agente p38 reduce los niveles de expresión de DUX4 y/o el nivel de expresión de uno o más genes diana corriente abajo en las células musculares del sujeto.

92. Un método para tratar distrofia muscular facioescapulohumeral; dicho método CARACTERIZADO porque comprende administrar a un sujeto que lo necesita, una cantidad efectiva de un agente p38 en donde el agente p38 reduce DUX4 y genes diana corriente abajo ZSCAN4,

LEUTX, PRAMEF2, TRIM43, MBD3L2, KHDC1L, RFPL2, CCNA1, SLC34A2, TPRX1, PRAMEF20, TRIM49, PRAMEF4, PRAME6, PRAMEF15, o ZNF280A, en donde el agente p38 reduce los niveles de expresión de DUX4 y/o los niveles de expresión de uno o más genes corriente abajo en las células musculares del sujeto.

93. El método de la reivindicación 91, CARACTERIZADO porque el modulador de la transcripción of DUX4 y los genes corriente abajo ZSCAN4, LEUTX, PRAMEF2, TRIM43, MBD3L2, KHDC1L, RFPL2, CCNA1, SLC34A2, TPRX1, PRAMEF20, TRIM49, PRAMEF4, PRAME6, PRAMEF15, o ZNF280A son inhibidos por la quinasa p38.

94. El método de las reivindicaciones 91 a 93, CARACTERIZADO porque la célula del músculo es una célula del músculo terminalmente diferenciada.

95. El método de una cualquiera de las reivindicaciones 91 a 94, CARACTERIZADO porque el sujeto está identificado como un sujeto que tiene FSHD sobre la base de la presencia de un DUX4 activo a nivel transcripción o los genes corriente abajo ZSCAN4, LEUTX, PRAMEF2, TRIM43, MBD3L2, KHDC1L, RFPL2, CCNA1, SLC34A2, TPRX1, PRAMEF20, TRIM49, PRAMEF4, PRAME6, PRAMEF15, o ZNF280A.

96. El método de una cualquiera de las reivindicaciones 91 a 95, CARACTERIZADO porque la célula del músculo comprende una matriz en D4Z4 desregulada en el cromosoma 4q35 antes de la administración del agente p38.

97. El método de la reivindicación 96, CARACTERIZADO porque la matriz en D4Z4 epigenéticamente desregulada comprende menos de 11 unidades de repetición.

98. El método de la reivindicación 91 a 97, CARACTERIZADO porque además comprende medir el nivel de expresión de DUX4 y los genes corriente abajo ZSCAN4, LEUTX, PRAMEF2, TRIM43, MBD3L2, KHDC1L, RFPL2, CCNA1, SLC34A2, TPRX1, PRAMEF20, TRIM49, PRAMEF4, PRAME6, PRAMEF15, o ZNF280A del sujeto antes o después de la administración, en donde un cambio en la expresión de DUX4 y los genes corriente abajo indica la efectividad del tratamiento.

99. El método de la reivindicación 91, CARACTERIZADO porque las células tienen un nivel de expresión incrementado de un polipéptido DUX4, o de un polipéptido codificado por dichos uno o más genes diana corriente abajo, en comparación con el nivel de expresión de un polipéptido DUX4, o un polipéptido codificado por uno o más genes diana corriente abajo, en una célula de control.

100. El método de la reivindicación 91, CARACTERIZADO porque las células comprenden una eliminación de una o más repeticiones del macrosatélite en D4Z4 en la región subtelomérica del cromosoma 4q35.

101. El método de la reivindicación 100, CARACTERIZADO porque la célula comprende ≤ 7 repeticiones del macrosatélite en D4Z4 en la región subtelomérica del cromosoma 4q35.

102. El método de la reivindicación 91, CARACTERIZADO porque las células comprenden una o más mutaciones en un *gen portador del dominio bisagra flexible del mantenimiento estructural de cromosomas 1 (SMCHD1)*.

103. El método de la reivindicación 102, CARACTERIZADO porque las células comprenden al menos un alelo 4qA no eliminado.

104. El método de cualquiera de las reivindicaciones 91, CARACTERIZADO porque la expresión o la actividad de una proteína p38 es reducida en al menos 10%, al menos 20%, al menos 30%, al menos 40%, al menos 50%, al menos 60%, al menos 70%, al menos 80%, al menos 90%, al menos 95%, al menos 98%, al menos 99%, o 100% ante la administración del agente p38.

105. El método de la reivindicación 91, CARACTERIZADO porque la administración causa una disminución en la degeneración muscular en el sujeto.

106. El método de la reivindicación 91, CARACTERIZADO porque la administración causa una reducción en la apoptosis de las células musculares en el sujeto.

107. El método de la reivindicación 106, CARACTERIZADO porque las células musculares son terminalmente diferenciadas.

108. Un método para identificar un modulador de la expresión del gen DUX4; dicho método CARACTERIZADO porque comprende:

impactar una célula caracterizada por la expresión de DUX4 y los genes corriente abajo que incluyen ZSCAN4, LEUTX, PRAMEF2, TRIM43, MBD3L2, KHDC1L, RFPL2, CCNA1, SLC34A2, TPRX1, PRAMEF20, TRIM49, PRAMEF4, PRAME6, PRAMEF15, o ZNF280A con un agente candidato para inhibir la quinasa p38 que modula la expresión de DUX4 y los genes corriente abajo; e

identificar la disminución de DUX4 usando mediciones de la expresión de MBD3L3 en relación con una célula de control después del tratamiento con un agente p38 candidato.

109. El método de la reivindicación 108, CARACTERIZADO porque el DUX4 es DUX4 de longitud completa (DUX4-fl)
110. El método de las reivindicaciones 108 y 110, CARACTERIZADO porque *MBD3L2* es un sustituto para la expresión del gen DUX4.
111. El método de una cualquiera de las reivindicaciones 108 a 110, CARACTERIZADO porque la célula es una célula del músculo; opcionalmente, una célula del músculo terminalmente diferenciada.
112. El método de una cualquiera de las reivindicaciones 108 a 111, CARACTERIZADO porque la célula es obtenida de un paciente con FSHD.
113. El método de una cualquiera de las reivindicaciones 108 a 112, CARACTERIZADO porque la matriz en D4Z4 desregulada en el cromosoma 4q35.
114. El método de la reivindicación 113, CARACTERIZADO porque la matriz en D4Z4 comprende menos de 11 unidades de repetición.
115. El método de una cualquiera de las reivindicaciones 108 a 114, CARACTERIZADO porque el agente inhibidor de la quinasa p38 candidato se selecciona entre una genoteca de compuestos.
116. El método de cualquiera de las reivindicaciones 108 a 115, CARACTERIZADO porque el agente p38 candidato es una molécula pequeña.
117. El método de cualquiera de las reivindicaciones 108 a 116, CARACTERIZADO porque el agente inhibidor de la quinasa p38 candidato se selecciona entre un oligonucleótido antisentido, ARN en horquilla pequeño, ARN de interferencia pequeño, ARNg dirigido a CRISPR u otra molécula que directamente modula el transcripto p38.
118. El método de cualquiera de las reivindicaciones 108 a 116, CARACTERIZADO porque el agente p38 candidato se combina con otro agente farmacéutico para el tratamiento de FSHD.
119. Un método para tratar un trastorno que responde a la inhibición de la quinasa p38; dicho método CARACTERIZADO porque comprende administrar a un sujeto que lo necesita una cantidad efectiva de un agente p38, en donde el agente p38 reduce los niveles de expresión de DUX4 y/o el nivel de expresión de uno o más genes corriente abajo en las células musculares del sujeto.
120. Un método para tratar un trastorno que responde a la inhibición de la quinasa p38; dicho método CARACTERIZADO porque comprende administrar a un sujeto que lo necesita una cantidad efectiva de un agente p38, en donde el agente p38 reduce los niveles de expresión de DUX4 y/o los

niveles de expresión de uno o más genes corriente abajo ZSCAN4, LEUTX, PRAMEF2, TRIM43, MBD3L2, KHDC1L, RFPL2, CCNA1, SLC34A2, TPRX1, PRAMEF20, TRIM49, PRAMEF4, PRAME6, PRAMEF15, o ZNF280A, en las células musculares de un sujeto.