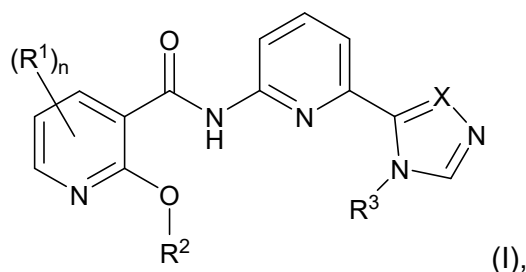


REIVINDICACIONES

Se reivindica:

1. Un compuesto de la Fórmula (I):



o una sal farmacéuticamente aceptable de este donde:

X es CR⁴ o N;

n es 1 o 2;

R¹ en cada aparición se selecciona independientemente de H, alquiloC₁₋₆, alqueniloC₂₋₆, alquiniloC₂₋₆, halo, -CN, -C(O)R^{1a}, -C(O) O R^{1a}, -C(O)N(R^{1a})₂, -N(R^{1a})₂, -N(R^{1a})C(O)R^{1a}, -N(R^{1a})C(O) O R^{1a}, -N(R^{1a})C(O)N(R^{1a})₂, -N(R^{1a})S(O)₂R^{1a}, -OR^{1a}, -OC(O)R^{1a}, -OC(O)N(R^{1a})₂, -SR^{1a}, -S(O)R^{1a}, -S(O)₂R^{1a}, -S(O)N(R^{1a})₂, y -S(O)₂N(R^{1a})₂, donde dicho alquiloC₁₋₆, alqueniloC₂₋₆, y alquiniloC₂₋₆, están opcionalmente sustituidos con uno o más R¹⁰;

R^{1a} en cada aparición se selecciona independientemente de H, alquiloC₁₋₆, alqueniloC₂₋₆, alquiniloC₂₋₆, carbociclilo y heterociclilo, donde dicho alquiloC₁₋₆, alqueniloC₂₋₆, alquiniloC₂₋₆, carbociclilo y heterociclilo en cada aparición están sustituidos, opcional e independientemente, con uno o más R¹⁰;

R¹⁰ en cada aparición se selecciona independientemente de alquiloC₁₋₆, alqueniloC₂₋₆, alquiniloC₂₋₆, carbociclilo, heterociclilo, halo, -CN, -C(O)R^{10a}, -C(O)OR^{10a}, -C(O)N(R^{10a})₂, -N(R^{10a})₂, -N(R^{10a})C(O)R^{10a}, -N(R^{10a})C(O)OR^{10a}, -N(R^{10a})C(O)N(R^{10a})₂, -N(R^{10a})S(O)₂R^{10a}, -OR^{10a}, -OC(O)R^{10a}, -OC(O)N(R^{10a})₂, -SR^{10a}, -S(O)R^{10a}, -S(O)₂R^{10a}, -S(O)N(R^{10a})₂, y -S(O)₂N(R^{10a})₂, donde dicho

alquiloC₁₋₆, alquenoC₂₋₆, alquinoC₂₋₆, carbociclilo, y heterociclilo en cada aparición están opcional e independientemente sustituidos con uno o más sustituyentes que se seleccionan independientemente de halo, -CN, -C(O)R^{10a}, -C(O)OR^{10a}, -C(O)N(R^{10a})₂, -N(R^{10a})₂, -N(R^{10a})C(O)R^{10a}, -N(R^{10a})C(O)OR^{10a}, -N(R^{10a})C(O)N(R^{10a})₂, -N(R^{10a})S(O)₂R^{10a}, -OR^{10a}, -OC(O)R^{10a},
5 -OC(O)N(R^{10a})₂, -SR^{10a}, -S(O)R^{10a}, -S(O)₂R^{10a}, -S(O)N(R^{10a})₂, y -S(O)₂N(R^{10a})₂;

R^{10a} en cada aparición se selecciona independientemente de H, alquiloC₁₋₆, alquenoC₂₋₆, alquinoC₂₋₆; carbociclilo, y heterociclilo;

R² se selecciona independientemente de H, alquiloC₁₋₆, alquenoC₂₋₆, alquinoC₂₋₆, carbociclilo y heterociclilo, donde dicho alquiloC₁₋₆, alquenoC₂₋₆, alquinoC₂₋₆, carbociclilo y
10 heterociclilo están sustituidos, opcional e independientemente, con uno o más R²⁰;

R²⁰ en cada aparición se selecciona independientemente de alquiloC₁₋₆, halo y -OR^{20a};

R^{20a} es H o alquiloC₁₋₄;

R³ se selecciona independientemente de H, alquiloC₁₋₆, alquenoC₂₋₆, alquinoC₂₋₆, carbociclilo y heterociclilo, donde dicho alquiloC₁₋₆, alquenoC₂₋₆, alquinoC₂₋₆, carbociclilo y
15 heterociclilo están sustituidos, opcionalmente con uno o más R³⁰;

R³⁰ en cada aparición se selecciona independientemente de alquiloC₁₋₆, alquenoC₂₋₆, alquinoC₂₋₆, carbociclilo, heterociclilo, halo, -CN, -C(O)R^{30a}, -C(O)OR^{30a}, -C(O)N(R^{30a})₂, -N(R^{30a})₂, -N(R^{30a})C(O)R^{30a}, -N(R^{30a})C(O)OR^{30a}, -N(R^{30a})C(O)N(R^{30a})₂, -N(R^{30a})S(O)₂R^{30a}, -OR^{30a}, -OC(O)R^{30a}, -OC(O)N(R^{30a})₂, -SR^{30a}, -S(O)R^{30a}, -S(O)₂R^{30a}, -S(O)N(R^{30a})₂, y -S(O)₂N(R^{30a})₂, donde dicho
20 alquiloC₁₋₆, alquenoC₂₋₆, alquinoC₂₋₆, carbociclilo, y heterociclilo en cada aparición están opcional e independientemente sustituidos con uno o más sustituyentes que se seleccionan independientemente de halo, -CN, -C(O)R^{30a}, -C(O)OR^{30a}, -C(O)N(R^{30a})₂, -N(R^{30a})₂, -N(R^{30a})C(O)R^{30a}, -N(R^{30a})C(O)OR^{30a}, -N(R^{30a})C(O)N(R^{30a})₂, -N(R^{30a})S(O)₂R^{30a}, -OR^{30a}, -OC(O)R^{30a}, -OC(O)N(R^{30a})₂, -SR^{30a}, -S(O)R^{30a}, -S(O)₂R^{30a}, -S(O)N(R^{30a})₂, y -S(O)₂N(R^{30a})₂;

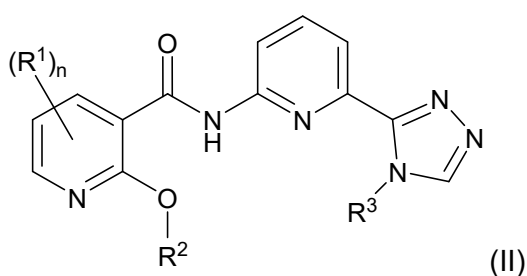
R^{30a} en cada aparición se selecciona independientemente de H, alquiloC₁₋₆, alqueniloC₂₋₆, alquiniloC₂₋₆, carbociclilo y heterociclilo, donde cada uno de dicho carbociclilo y heterociclilo está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes que se seleccionan independientemente de alquiloC₁₋₄ y halo;

5 R^4 se selecciona de H, alquiloC₁₋₆, alqueniloC₂₋₆, alquiniloC₂₋₆, carbociclilo, heterociclilo, halo, -CN, -C(O)R^{4a}, -C(O)OR^{4a}, -C(O)N(R^{4a})₂, -N(R^{4a})₂, -N(R^{4a})C(O)R^{4a}, -N(R^{4a})C(O)OR^{4a}, -N(R^{4a})C(O)N(R^{4a})₂, -N(R^{4a})S(O)₂R^{4a}, -OR^{4a}, -OC(O)R^{4a}, -OC(O)N(R^{4a})₂, -SR^{4a}, -S(O)R^{4a}, -S(O)₂R^{4a}, -S(O)N(R^{4a})₂, y -S(O)₂N(R^{4a})₂, donde dicho alquiloC₁₋₆, alqueniloC₂₋₆, alquiniloC₂₋₆, carbociclilo y heterociclilo, están opcionalmente sustituidos con uno o más R⁴⁰;

10 R^{40} en cada aparición se selecciona independientemente de alquiloC₁₋₆, alqueniloC₂₋₆, alquiniloC₂₋₆, carbociclilo, heterociclilo, halo, -CN, -C(O)R^{40a}, -C(O)OR^{40a}, -C(O)N(R^{40a})₂, -N(R^{40a})₂, -N(R^{40a})C(O)R^{40a}, -N(R^{40a})C(O)OR^{40a}, -N(R^{40a})C(O)N(R^{40a})₂, -N(R^{40a})S(O)₂R^{40a}, -OR^{40a}, -OC(O)R^{40a}, -OC(O)N(R^{40a})₂, -SR^{40a}, -S(O)R^{40a}, -S(O)₂R^{40a}, -S(O)N(R^{40a})₂, y -S(O)₂N(R^{40a})₂, donde dicho alquiloC₁₋₆, alqueniloC₂₋₆, alquiniloC₂₋₆, carbociclilo, y heterociclilo en cada aparición están opcional
15 e independientemente sustituidos con uno o más sustituyentes que se seleccionan independientemente de halo, -CN, -C(O)R^{40a}, -C(O)OR^{40a}, -C(O)N(R^{40a})₂, -N(R^{40a})₂, -N(R^{40a})C(O)R^{40a}, -N(R^{40a})C(O)OR^{40a}, -N(R^{40a})C(O)N(R^{40a})₂, -N(R^{40a})S(O)₂R^{40a}, -OR^{40a}, -OC(O)R^{40a}, -OC(O)N(R^{40a})₂, -SR^{40a}, -S(O)R^{40a}, -S(O)₂R^{40a}, -S(O)N(R^{40a})₂, y -S(O)₂N(R^{40a})₂; y

R^{40a} en cada aparición se selecciona independientemente de H y alquiloC₁₋₄.

20 2. El compuesto de la reivindicación 1, en donde el compuesto se representa mediante la fórmula (II):



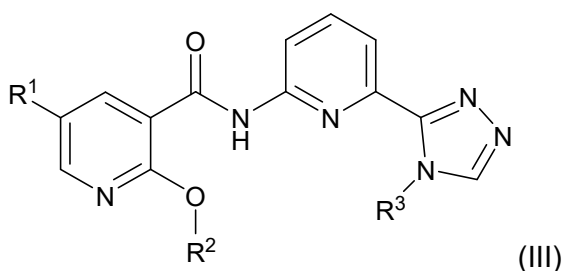
o una sal farmacéuticamente aceptable de este.

3. El compuesto de la reivindicación 2, donde R^2 es alquilo C_{1-6} .

4. El compuesto de la reivindicación 3, donde R^2 es $-CH_3$.

5. El compuesto de la reivindicación 2, donde n es 1.

5 6. El compuesto de la reivindicación 1, donde el compuesto está representado por la fórmula (III):



o una sal farmacéuticamente aceptable de este.

7. El compuesto de la reivindicación 6, donde:

10 R^1 en cada aparición se selecciona independientemente de H, alquilo C_{1-6} , alqueno C_{2-6} , alquino C_{2-6} , halo, $-CN$, $-C(O)R^{1a}$, $-C(O)OR^{1a}$, $-C(O)N(R^{1a})_2$, $-N(R^{1a})_2$, $-OR^{1a}$, $-S(O)_2R^{1a}$, y $-S(O)_2N(R^{1a})_2$, donde dicho alquilo C_{1-6} , alqueno C_{2-6} , y alquino C_{2-6} están opcionalmente sustituidos con uno a cuatro R^{10} ;

R^{1a} en cada aparición se selecciona independientemente de H, alquilo C_{1-6} , y heterociclilo no aromático que contiene N monocíclico de 4 a 7 miembros, donde dicho alquilo C_{1-6} , y heterociclilo no aromático que contiene N monocíclico de 4 a 7 miembros en cada aparición están opcional e independientemente sustituidos con uno a tres R^{10} ; y

R^{10} en cada aparición se selecciona independientemente de alquilo C_{1-6} , halo, $-N(R^{10a})_2$, $-OR^{10a}$, $-N(R^{10a})C(O)R^{10a}$, $-C(O)N(R^{10a})_2$, $-SR^{10a}$, $-S(O)_2R^{10a}$, $-S(O)_2N(R^{10a})_2$, $-CN$, cicloalquilo C_{3-6} , y heterociclilo no aromático monocíclico de 4 a 7 miembros, donde dicho alquilo C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-6} ,

y heterociclilo no aromático monocíclico de 4 a 7 miembro están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes que se seleccionan independientemente de halo, -CN, -C(O)R^{10a}, -C(O)OR^{10a}, -C(O)N(R^{10a})₂, -N(R^{10a})₂, -N(R^{10a})C(O)R^{10a}, -N(R^{10a})C(O)OR^{10a}, -N(R^{10a})C(O)N(R^{10a})₂, -N(R^{10a})S(O)₂R^{10a}, -OR^{10a}, -OC(O)R^{10a}, -OC(O)N(R^{10a})₂, -SR^{10a}, -S(O)R^{10a}, -S(O)₂R^{10a},
5 -S(O)N(R^{10a})₂, y -S(O)₂N(R^{10a})₂;

R^{10a} en cada aparición es independientemente de H, alquiloC₁₋₄, haloalquiloC₁₋₄ o cicloalquiloC₃₋₆; y

R² es alquiloC₁₋₆.

8. El compuesto de la reivindicación 6, donde:

10 R¹ en cada aparición se selecciona independientemente de H y alquiloC₁₋₆, y halo en donde dicho alquiloC₁₋₆ está opcionalmente sustituido con uno a tres R¹⁰;

R¹⁰ en cada aparición se selecciona independientemente alquiloC₁₋₆, halo, haloalquiloC₁₋₆ y cicloalquiloC₃₋₆; y

R² es alquiloC₁₋₆.

15 9. El compuesto de la reivindicación 6, donde:

n es 1;

R¹ se selecciona de H, -F, -Cl, -Br, -CF₃, o -CH₃; y

R² es alquiloC₁₋₆.

10. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 7, donde:

20 R³ se selecciona de alquiloC₁₋₆, alquiniloC₂₋₆, cicloalquiloC₃₋₆ y heteroarilo que contiene N de 5 a 6 miembros, donde dicho alquilo C₁₋₆, alquiniloC₂₋₆, cicloalquiloC₃₋₆ y heteroarilo que contiene N de 5 a 6 miembros están opcionalmente sustituidos con uno o tres R³⁰;

R^{30} en cada aparición se selecciona independientemente de alquilo C_{1-6} , fenilo, cicloalquilo C_{3-6} , heteroarilo que contiene N de 5 a 6 miembros, halo, -CN, -C(O) R^{30a} , -C(O)OR 30a , -C(O)N(R^{30a}) $_2$, -N(R^{30a}) $_2$, -N(R^{30a})C(O) R^{30a} , -N(R^{30a})C(O)OR 30a , -OR 30a , y -OC(O) R^{30a} , donde dicho alquilo C_{1-6} , fenilo, cicloalquilo C_{3-6} , y heteroarilo que contiene N de 5 a 6 miembros en cada aparición están opcional e independientemente sustituidos con uno o más sustituyentes que se seleccionan independientemente de halo, -CN, -C(O) R^{30a} , -C(O)OR 30a , -C(O)N(R^{30a}) $_2$, -N(R^{30a}) $_2$, -N(R^{30a})C(O) R^{30a} , -N(R^{30a})C(O)OR 30a , -N(R^{30a})C(O)N(R^{30a}) $_2$, -N(R^{30a})S(O) $_2R^{30a}$, -OR 30a , -OC(O) R^{30a} , -OC(O)N(R^{30a}) $_2$, -SR 30a , -S(O) R^{30a} , -S(O) $_2R^{30a}$, -S(O)N(R^{30a}) $_2$, y -S(O) $_2N(R^{30a})_2$;

R^{30a} en cada aparición se selecciona independientemente de H, alquilo C_{1-6} , fenilo, y heteroarilo que contiene N de 5 a 6 miembros, donde dicho alquilo C_{1-6} , fenilo, y heteroarilo que contiene N de 5 a 6 miembros están opcionalmente sustituidos con uno a tres sustituyentes que se seleccionan independientemente de alquilo C_{1-4} y halo.

11. El compuesto de la reivindicación 7, donde:

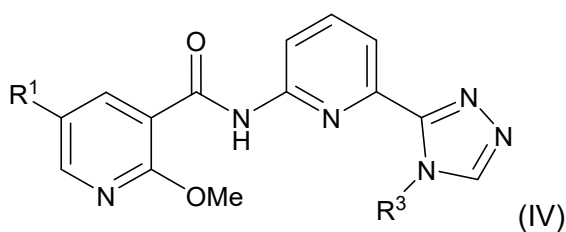
R^3 es alquilo C_{1-6} o cicloalquilo C_{3-6} , donde cada uno de dicho alquilo C_{1-6} y cicloalquilo C_{3-6} está opcionalmente sustituido con uno a tres R^{30} ;

R^{30} en cada aparición se selecciona independientemente de alquilo C_{1-6} o halo, donde dicho alquilo C_{1-6} está opcionalmente sustituido con uno a tres halo.

12. El compuesto de la reivindicación 7, donde:

R^3 es $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CF}_3$, $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CHF}_2$, $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, ciclopropilo, o ciclobutilo, donde dicho ciclopropilo y ciclobutilo están opcionalmente sustituidos con uno o dos fluoro o CF_3 .

13. El compuesto de la reivindicación 1, donde el compuesto está representado por la fórmula (IV):



o una sal farmacéuticamente aceptable de este, donde:

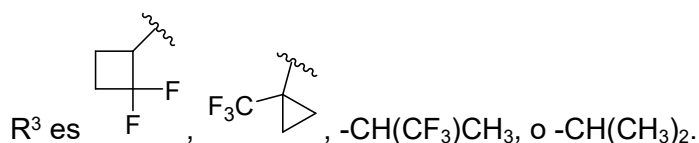
R¹ es H, halo o alquiloC₁₋₆; y

R³ es alquiloC₁₋₆ o cicloalquiloC₃₋₆, donde dicho alquiloC₁₋₆ y cicloalquiloC₃₋₆ está
5 opcionalmente sustituido con uno a tres fluoro, alquiloC₁₋₄ o haloalquiloC₁₋₄.

14. El compuesto de la reivindicación 13, donde R³ es alquiloC₁₋₃, ciclopropilo o ciclobutilo, donde dicho alquiloC₁₋₃, ciclopropilo y ciclobutilo están opcionalmente sustituidos con uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente de fluoro, alquiloC₁₋₃ y haloalquiloC₁₋₃.

15. El compuesto de la reivindicación 13, donde:

10 R¹ es H, -F, -Cl, -Br, o -CH₃; y



16. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-15 o una sal farmacéuticamente aceptable de este y un excipiente farmacéuticamente aceptable.

15 17. Un compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-15 o una sal farmacéuticamente aceptable de este para su uso en el tratamiento de un trastorno que responde a la inhibición de la cinasa reguladora de las señales de apoptosis 1 (ASK1).

18. El compuesto de la reivindicación 17, donde el trastorno es un trastorno neurodegenerativo, enfermedad cardiovascular, trastorno metabólico, enfermedad inflamatoria,

trastorno autoinmune, trastorno óseo destructivo, enfermedad de poliglutamina, neurotoxicidad por glutamato, dolor, lesión cerebral traumática, accidente cerebrovascular hemorrágico, isquemia, hipoxia aguda, fibrosis del riñón (fibrosis renal), lesión renal, enfermedad renal diabética, nefropatía diabética, esteatohepatitis no alcohólica (NASH), hipertensión arterial pulmonar (PAH),
5 neuritis óptica, enfermedad hepática, enfermedad respiratoria, lesión cardíaca por reperfusión, hipertrofia cardíaca, fibrosis cardíaca, trastorno metabólico de energía, cáncer o infección.

19. Un método para tratar un trastorno que responde a la inhibición de la cinasa reguladora de las señales de apoptosis 1 (ASK1) en un sujeto, que comprende la administración al
10 sujeto de una cantidad eficaz de un compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-15, o una sal farmacéuticamente aceptable de este.

20. El método de la reivindicación 19, donde el trastorno es un trastorno neurodegenerativo, enfermedad cardiovascular, trastorno metabólico, enfermedad inflamatoria, trastorno autoinmune, trastorno óseo destructivo, enfermedad de poliglutamina, neurotoxicidad por glutamato, dolor, lesión cerebral traumática, accidente cerebrovascular hemorrágico, isquemia,
15 hipoxia aguda, fibrosis del riñón (fibrosis renal), lesión renal, enfermedad renal diabética, nefropatía diabética, esteatohepatitis no alcohólica (NASH), hipertensión arterial pulmonar (PAH), neuritis óptica, enfermedad hepática, enfermedad respiratoria, lesión cardíaca por reperfusión, hipertrofia cardíaca, fibrosis cardíaca, trastorno metabólico de energía, cáncer o infección.