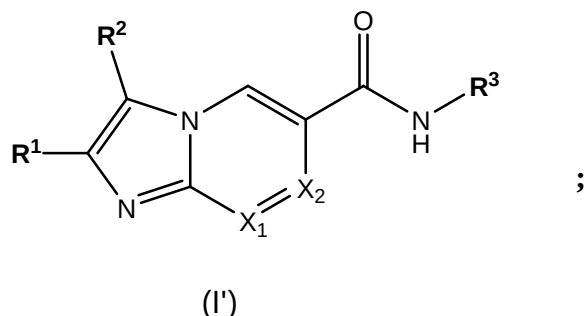


REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula (I'):



o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde:

- 5 R^1 se selecciona del grupo que consiste en halo, alquilo C_{1-5} , cicloalquilo C_{3-6} , -alquilo C_{1-2} -cicloalquilo C_{3-6} , un heterociclo de 4 a 7 miembros completamente saturado que contiene 1 a 2 heteroátomos seleccionados de forma independiente de nitrógeno, azufre y oxígeno, -alquilo C_{1-2} -heterociclo C_{4-7} , en donde el heterociclo C_{4-7} puede estar completamente o parcialmente saturado y contiene 1 a 2 heteroátomos seleccionados de forma independiente de nitrógeno, azufre y oxígeno, -alquilo C_{1-4} -O-
- 10 alquilo C_{1-2} , un anillo carbocíclico puenteado de 5 a 8 miembros completamente saturado, un sistema de anillo heterocíclico puenteado de 5 a 8 miembros completamente saturado con 1 a 2 heteroátomos seleccionados de forma independiente de nitrógeno y oxígeno, un sistema de anillo heterobícíclico fusionado de 5 a 10 miembros con 1 a 2 heteroátomos seleccionados de forma independiente de nitrógeno y oxígeno y un sistema de anillo heterobícíclico espiro de 5 a 10 miembros con 1 a 2
- 15 heteroátomos seleccionados de forma independiente de nitrógeno y oxígeno, en donde R^1 puede estar opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes R^{1a} seleccionados de forma independiente de halo, nitrilo, oxo, alquilo C_{1-4} sustituido con halo, alquilo C_{1-4} sustituido con hidroxilo, alquilo C_{1-4} , heterociclo C_{4-7} que contiene 1 a 2 heteroátomos seleccionados de forma independiente de nitrógeno y oxígeno, alquilo C_{1-4} -O-alquilo C_{1-2} , hidroxilo y alcoxi C_{1-4} ;
- 20 R^2 es hidrógeno, alquilo C_{1-4} o halógeno;
- R^3 se selecciona del grupo que consiste en
 - i. un heteroarilo de 5 o 6 miembros con 1 a 3 heteroátomos seleccionados de forma independiente de nitrógeno, oxígeno y azufre, y dicho heteroarilo está opcionalmente sustituido con 1 a 3 R^4 ;
 - ii. fenilo opcionalmente sustituido con 1 a 3 R^4 ,
 - 25 iii. un heterociclo de 5-6 miembros parcial o completamente saturado con 1 a 2 heteroátomos seleccionados de forma independiente de oxígeno y nitrógeno, y dicho heterociclo puede estar opcionalmente sustituido con 1 a 3 R^4 ;
 - iv. un cicloalquilo C_{3-6} parcial o completamente saturado que puede estar opcionalmente sustituido

con 1 a 3 R⁴;

v. un sistema de anillo heterobícíclico de 7 a 10 miembros fusionado con 1, 2 o 3 heteroátomos seleccionados de forma independiente de nitrógeno y oxígeno, y dicho sistema de anillo está opcionalmente sustituido con 1 a 3 R⁴; y

5 vi. un sistema de anillo bícíclico de 7 a 10 miembros fusionado, y dicho sistema de anillo está opcionalmente sustituido con 1 a 3 R⁴;

X₁ y X₂ se seleccionan de forma independiente de N, CH y CR⁵, en donde solamente uno de X₁ o X₂ puede ser N;

10 R⁵ se selecciona de halógeno, alquilo C₁₋₄, nitrilo y -OR⁶, en donde el alquilo C₁₋₄ está opcionalmente sustituido con alcoxi C₁₋₄;

R⁶ es hidrógeno, alquilo C₁₋₅, cicloalquilo C₃₋₆, un heterociclo de 4 a 7 miembros parcialmente o completamente saturado que contiene 1 o 2 heteroátomos seleccionados de nitrógeno y oxígeno, un anillo carbocíclico espiro de 5 a 10 miembros y un sistema de anillo heterobícíclico espiro de 5 a 10 miembros con 1 a 2 heteroátomos seleccionados de forma independiente de nitrógeno y oxígeno, en
15 donde el alquilo C₁₋₅ representado por R⁶ está opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes R^{6a} seleccionados de forma independiente de halógeno, hidroxilo, alcoxi C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄ sustituido con halo, cicloalquilo C₃₋₆, fenilo, un heterociclo de 4 a 7 miembros parcialmente o completamente saturado que contiene 1 o 2 heteroátomos seleccionados de nitrógeno y oxígeno, un sistema de anillo heterocíclico puenteado de 5 a 8 miembros completamente saturado con 1 a 2 heteroátomos seleccionados de forma
20 independiente de nitrógeno y oxígeno; el cicloalquilo C₃₋₆ representado por R⁶ está opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes R^{6b} seleccionados de forma independiente de halo, alquilo C₁₋₄, alquilo C₁₋₄ sustituido con halo, y alcoxi C₁₋₄; el heterociclo de 4 a 7 miembros parcialmente o completamente saturado, el anillo carbocíclico espiro de 5 a 10 miembros y el sistema de anillo heterobícíclico espiro de 5 a 10 miembros representado por R⁶ está opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes R^{6c}
25 seleccionados de forma independiente de alquilo C₁₋₄ y oxo, y en donde dicho cicloalquilo C₃₋₆, fenilo, heterociclo de 4 a 7 miembros parcialmente o completamente saturado representados por R^{6a} están opcionalmente sustituidos con 1 a 3 R⁷;

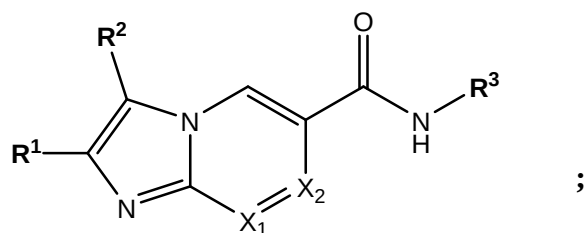
cada R⁷ se selecciona de forma independiente de oxo, halo, alquilo C₁₋₄ sustituido con halo y alquilo C₁₋₄;

30 en cada aparición, R⁴ se selecciona de forma independiente de CN, hidroxilo, alquilo C₁₋₄, alquilo C₁₋₄ sustituido con CN, oxo, halo, alquilo C₁₋₄ sustituido con halo, alcoxi C₁₋₄-alquilo C₁₋₄, -NR⁸R⁹, alcoxi C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄-alcoxi C₁₋₄, alquilo C₁₋₄ sustituido con hidroxilo, alcoxi C₁₋₄ sustituido con halo, cicloalquilo C₃₋₆, alquilo -C₁₋₄-cicloalquilo C₃₋₆, C(O)NR¹⁰R¹¹, un heterociclo C₄₋₇, y un heteroarilo de 5 o 6 miembros con 1 a 2 heteroátomos seleccionados de forma independiente de nitrógeno, oxígeno y azufre, dicho

cicloalquilo C₃₋₆ y heteroarilo pueden estar opcionalmente sustituidos con 1 a 2 sustituyentes seleccionados de forma independiente del grupo que consiste en alquilo C₁₋₄, hidroxilo y halógeno; o dos grupos R⁴ en el mismo átomo pueden formar un cicloalquilo C₃₋₆, o dos grupos R⁴ en átomos anulares adyacentes pueden formar fenilo, carbociclo C₄₋₆, heterociclo C₄₋₆, o un sistema de anillo puenteado de 7 miembros que opcionalmente tiene 1 heteroátomo seleccionado de nitrógeno y oxígeno, en donde dicho fenilo, cicloalquilo C₃₋₆, carbociclo C₄₋₆ y heterociclo C₄₋₆ pueden estar opcionalmente sustituidos con 1 a 2 alquilo C₁₋₄, halo o alquilo C₁₋₄ sustituido con halo;

cada R⁸ y R⁹ se seleccionan de forma independiente de hidrógeno, -C(O)alquilo C₁₋₄ y alquilo C₁₋₄; o R⁸ y R⁹ se pueden combinar para formar un anillo saturado de 4 a 6 miembros que contiene opcionalmente un heteroátomo adicional seleccionado de nitrógeno u oxígeno, en donde dicho nitrógeno adicional puede estar opcionalmente sustituido con alquilo C₁₋₄; y cada uno de R¹⁰ y R¹¹ se selecciona de forma independiente de hidrógeno y alquilo C₁₋₄.

2. El compuesto de la reivindicación 1, en donde el compuesto está representado por la fórmula (I):



(I)

o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde:

R¹ se selecciona del grupo que consiste en alquilo C₁₋₅, cicloalquilo C₃₋₆, -alquilo C₁₋₂-cicloalquilo C₃₋₆, un heterociclo de 4 a 7 miembros completamente saturado que contiene 1 a 2 heteroátomos seleccionados de forma independiente de nitrógeno, azufre y oxígeno, -alquilo C₁₋₂-heterociclo C₄₋₇, en donde el heterociclo C₄₋₇ puede estar completamente o parcialmente saturado y contiene 1 a 2 heteroátomos seleccionados de forma independiente de nitrógeno, azufre y oxígeno, -alquilo C₁₋₄-O-alquilo C₁₋₂, un anillo carbocíclico puenteado de 5 a 8 miembros completamente saturado, un sistema de anillo heterocíclico puenteado de 5 a 8 miembros completamente saturado con 1 a 2 heteroátomos seleccionados de forma independiente de nitrógeno y oxígeno, un sistema de anillo heterobícíclico fusionado de 5 a 10 miembros con 1 a 2 heteroátomos seleccionados de forma independiente de nitrógeno y oxígeno y un sistema de anillo heterobícíclico espiro de 5 a 10 miembros con 1 a 2 heteroátomos seleccionados de forma independiente de nitrógeno y oxígeno, en donde R¹ puede estar opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados de forma independiente de halo,

nitrilo, oxo, alquilo C_{1-4} sustituido con halo, alquilo C_{1-4} sustituido con hidroxilo, alquilo C_{1-4} , heterociclo C_{4-7} que contiene 1 a 2 heteroátomos seleccionados de forma independiente de nitrógeno y oxígeno, alquilo C_{1-4} -O-alquilo C_{1-2} , hidroxilo y alcoxi C_{1-4} ;

R^2 es hidrógeno, alquilo C_{1-4} o halógeno;

5 R^3 se selecciona del grupo que consiste en

i. un heteroarilo de 5 o 6 miembros con 1 a 2 heteroátomos seleccionados de forma independiente de nitrógeno, oxígeno y azufre, y dicho heteroarilo está opcionalmente sustituido con 1 a 3 R^4 ;

ii. fenilo opcionalmente sustituido con 1 a 3 R^4 ,

10 iii. un heterociclo de 5-6 miembros parcial o completamente saturado con 1 a 2 heteroátomos seleccionados de forma independiente de oxígeno y nitrógeno, y dicho heterociclo puede estar opcionalmente sustituido con 1 a 3 R^4 ;

iv. un cicloalquilo C_{3-6} parcial o completamente saturado que puede estar opcionalmente sustituido con 1 a 3 R^4 ;

15 v. un sistema de anillo heterobicíclico de 7 a 10 miembros fusionado con 1, 2 o 3 heteroátomos seleccionados de forma independiente de nitrógeno y oxígeno, y dicho sistema de anillo está opcionalmente sustituido con 1 a 3 R^4 ; y

vi. un sistema de anillo bicíclico de 7 a 10 miembros fusionado, y dicho sistema de anillo está opcionalmente sustituido con 1 a 3 R^4 ;

20 X_1 y X_2 se seleccionan de forma independiente de N, CH y CR^5 , en donde solamente uno de X_1 o X_2 puede ser N;

R^5 se selecciona de halógeno, alquilo C_{1-4} , nitrilo y $-OR^6$;

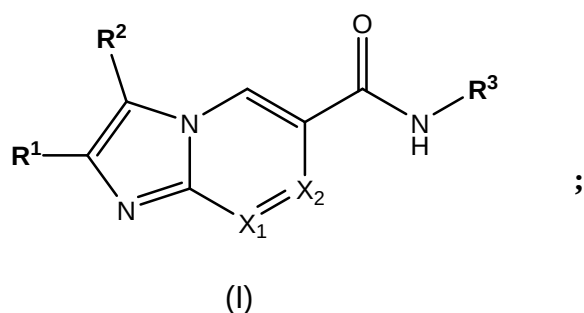
25 R^6 es hidrógeno o un alquilo C_{1-5} opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados de forma independiente de halógeno, hidroxilo, alcoxi C_{1-4} , cicloalquilo C_{3-6} , fenilo y un heterociclo de 4 a 7 miembros parcial o completamente saturado que contiene 1 o 2 heteroátomos seleccionados de nitrógeno y oxígeno, en donde el cicloalquilo C_{3-6} y fenilo pueden estar opcionalmente sustituidos con 1 a 3 R^7 ;

cada R^7 se selecciona de forma independiente de oxo, halo, alquilo C_{1-4} sustituido con halo y alquilo C_{1-4} ;

30 en cada aparición, R^4 se selecciona de forma independiente de CN, hidroxilo, alquilo C_{1-4} , alquilo C_{1-4} sustituido con CN, oxo, halo, alquilo C_{1-4} sustituido con halo, $-NR^8R^9$, alcoxi C_{1-4} , alcoxi C_{1-4} -alcoxi C_{1-4} , alquilo C_{1-4} sustituido con hidroxilo, alcoxi C_{1-4} sustituido con halo, cicloalquilo C_{3-6} , $C(O)NR^{10}R^{11}$ y un heteroarilo de 5 o 6 miembros con 1 a 2 heteroátomos seleccionados de forma independiente de nitrógeno, oxígeno y azufre, dicho cicloalquilo C_{3-6} y heteroarilo pueden estar opcionalmente sustituidos con 1 a 2 sustituyentes seleccionados de forma independiente del grupo que consiste en alquilo C_{1-4} ,

- hidroxilo y halógeno; o dos grupos R^4 en el mismo átomo pueden formar un cicloalquilo C_{3-6} , o dos grupos R^4 en átomos anulares adyacentes pueden formar fenilo, carbociclo C_{4-6} , heterociclo C_{4-6} o un sistema de anillo puenteado de 7 miembros que opcionalmente tiene 1 heteroátomo seleccionado de nitrógeno y oxígeno, en donde dicho fenilo, cicloalquilo C_{3-6} , carbociclo C_{4-6} y heterociclo C_{4-6} pueden estar
- 5 opcionalmente sustituidos con 1 a 2 alquilo C_{1-4} , halo o alquilo C_{1-4} sustituido con halo;
- cada R^8 y R^9 se seleccionan de forma independiente de hidrógeno, $-C(O)$ alquilo C_{1-4} y alquilo C_{1-4} ; o R^8 y R^9 se pueden combinar para formar un anillo saturado de 4 a 6 miembros que contiene opcionalmente un heteroátomo adicional seleccionado de nitrógeno u oxígeno, en donde dicho nitrógeno adicional puede estar opcionalmente sustituido con alquilo C_{1-4} ; y
- 10 cada uno de R^{10} y R^{11} se selecciona de forma independiente de hidrógeno y alquilo C_{1-4} .

3. El compuesto de la reivindicación 1 o 2 de la fórmula (I):



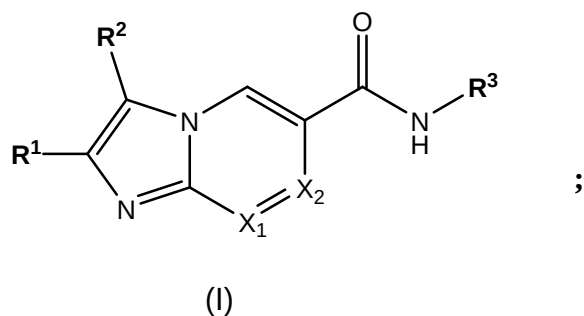
- 15 o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde:

R^2 es H; y

X_1 es N o CH; y X_2 es CR^5 .

4. El compuesto de la reivindicación 1 o 2 de la fórmula (I):

20

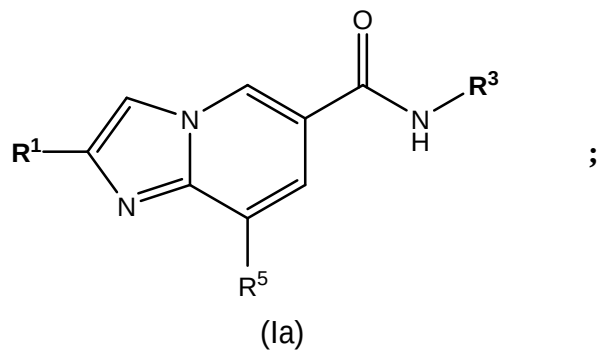


o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde:

R^2 es H; y

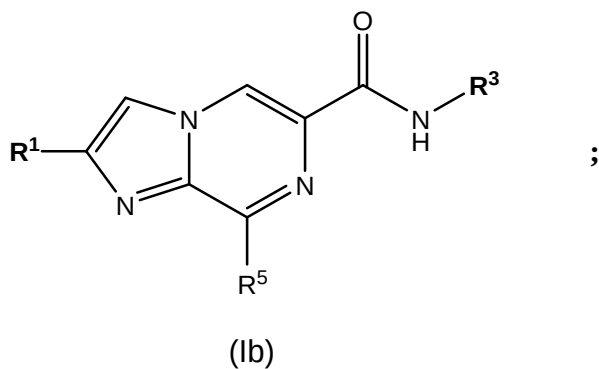
X_1 es CR^5 y X^2 es N o CH.

5. El compuesto de la reivindicación 1 o 2 de la fórmula (Ia):



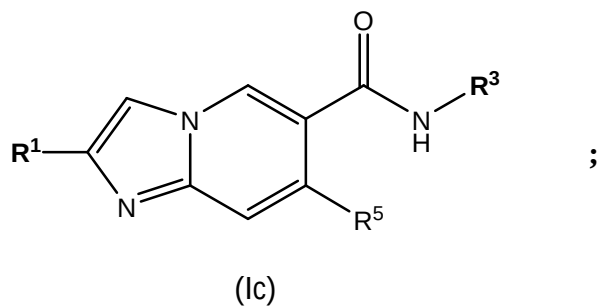
o una sal farmacéuticamente aceptable de este.

6. El compuesto de la reivindicación 1 o 2 de la fórmula (Ib):



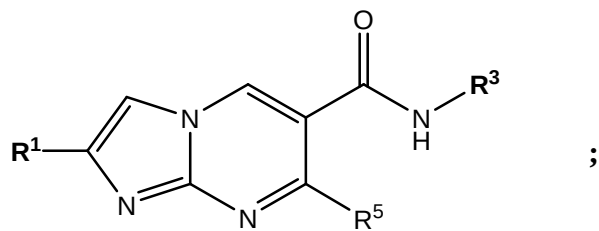
o una sal farmacéuticamente aceptable de este.

7. El compuesto de la reivindicación 1 o 2 de la fórmula (Ic):



o una sal farmacéuticamente aceptable de este.

8. El compuesto de la reivindicación 1 o 2 de la fórmula (Id):



(Id)

o una sal farmacéuticamente aceptable de este.

9. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones que anteceden, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, donde:

R³ se selecciona del grupo que consiste en

- i. un heteroarilo de 5 o 6 miembros con 1 a 2 heteroátomos seleccionados de forma independiente de nitrógeno, oxígeno y azufre, y dicho heteroarilo está opcionalmente sustituido con 1 a 3 R⁴;
- ii. fenilo opcionalmente sustituido con 1 a 3 R⁴,
- iii. un heterociclo de 5-6 miembros parcial o completamente saturado con 1 a 2 heteroátomos seleccionados de forma independiente de oxígeno y nitrógeno, y dicho heterociclo puede estar opcionalmente sustituido con 1 a 3 R⁴;
- iv. un cicloalquilo C₃₋₆ parcial o completamente saturado que puede estar opcionalmente sustituido con 1 a 3 R⁴;
- v. un sistema de anillo heterobicíclico de 7 a 10 miembros fusionado con 1, 2 o 3 heteroátomos seleccionados de forma independiente de nitrógeno y oxígeno, y dicho sistema de anillo está opcionalmente sustituido con 1 a 3 R⁴; y
- vi. un sistema de anillo bicíclico de 7 a 10 miembros fusionado, y dicho sistema de anillo está opcionalmente sustituido con 1 a 3 R⁴.

10. El compuesto de la reivindicación 9, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde: R³ es un heteroarilo monocíclico de 5 o 6 miembros con 1 a 2 heteroátomos seleccionados de forma independiente de nitrógeno y oxígeno, piridinil-2(1H)-ona o un heteroarilo bicíclico de 9 a 10 miembros con 1 a 3 heteroátomos seleccionados de forma independiente de nitrógeno y oxígeno, en donde cada uno del heteroarilo monocíclico, la piridinil-2(1H)-ona o el heteroarilo bicíclico está opcionalmente sustituido con 1 o 2 R⁴.

11. El compuesto de la reivindicación 10, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde:

R³ es un heteroarilo monocíclico de 5 o 6 miembros con 1 a 2 átomos de nitrógeno, piridinil-2(1H)-ona o un heteroarilo bicíclico de 9 a 10 miembros con 2 a 3 átomos de nitrógeno, en donde cada uno del heteroarilo monocíclico, la piridinil-2(1H)-ona o el heteroarilo bicíclico está opcionalmente sustituido con 1 o 2 R⁴.

5

12. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11 o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde, en cada aparición R⁴ se selecciona de forma independiente de hidroxilo, halo, alquilo C₁₋₄ sustituido con halo, -NR⁸R⁹, y alquilo C₁₋₄.

10

13. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde:

R³ se selecciona de piridilo, oxazolilo, pirazinilo, oxadiazolilo, tiofenilo, tiazolilo, isotiazolilo, pirazolilo, imidazolilo, y dicho R³ está opcionalmente sustituido con 1 a 2 sustituyentes seleccionados de forma independiente de halo, alquilo C₁₋₄ sustituido con halo, -NR⁸R⁹ y alquilo C₁₋₄.

15

14. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde:

R³ es piridinil-2(1H)-ona opcionalmente sustituida con 1 a 2 sustituyentes seleccionados de forma independiente del grupo que consiste en halo, alquilo C₁₋₄ con sustituyente halo, -NR⁸R⁹ y alquilo C₁₋₄.

20

15. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde:

R³ es fenilo, dicho fenilo está opcionalmente sustituido con 1 a 2 sustituyentes seleccionados de forma independiente del grupo que consiste en halo, alquilo C₁₋₄ con sustituyente halo, -NR⁸R⁹ y alquilo C₁₋₄.

25

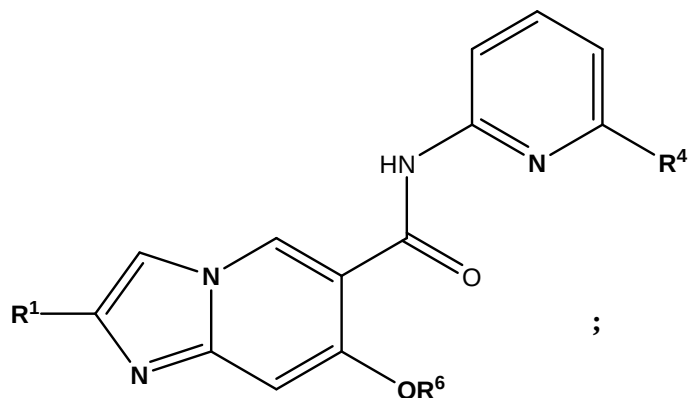
16. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde:

R³ se selecciona del grupo que consiste en 1,3-dihidroisobenzofurano, 2,3-dihidrobenzofurano, 4-oxaespиро[biciclo[3.2.0]heptano-6,1'-ciclobutano], oxaespиро[biciclo[3.2.0]heptano-6,1'-ciclobutano], biciclo[3.1.0]hexano, ciclohexilo, espiro[2.5]octano, (1S,5R)-1-metilbiciclo[3.1.0]hexano, espiro[2.5]octano, 1,2,3,4-tetrahidronaftaleno, tetrahidrofurano, 2,3-dihidrobenzofurano, 2,3-dihidro-1H-indeno, 4-metil-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]oxazina, pirido[3,2-d]pirimidinilo, 1,2,3,4-tetrahidro-1,4-epoxinaftaleno, 5,6-dihidro-4H-pirrolol[1,2-b]pirazol, 6,7-dihidro-5H-ciclopenta[b]piridina, 1,2,3,4-tetrahidronaftaleno, indolin-2-ona, 2,3-dihidrobenzofurano, pirazolo[1,5-a]pirimidina, 1-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidroquinolina, 3,4-dihidroquinolin-2(1H)-ona, cromano e isocromano, en donde dicho R³

30

está opcionalmente sustituido con 1 a 2 sustituyentes seleccionados de forma independiente del grupo que consiste en halo, alquilo C_{1-4} sustituido con halo, $-NR^8R^9$ y alquilo C_{1-4} .

17. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4 de fórmula (II):

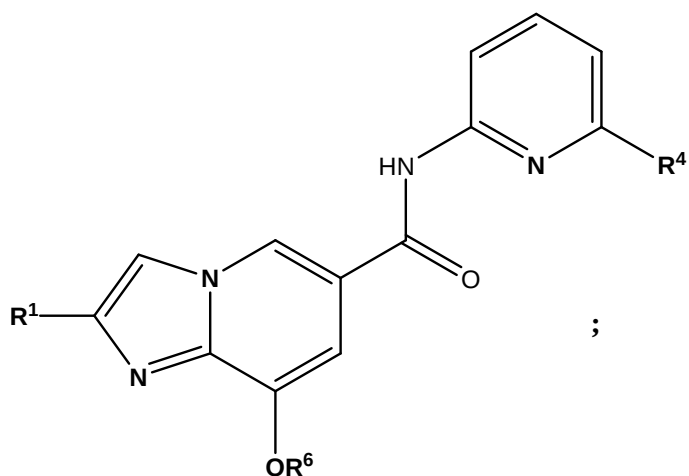


(II)

o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde:

R^6 es un alquilo C_{1-5} opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados de forma independiente de halógeno, hidroxilo, alcoxi C_{1-4} , cicloalquilo C_{3-6} , fenilo y un heterociclo de 4 a 7 miembros parcial o completamente saturado que contiene 1 o 2 heteroátomos seleccionados de nitrógeno y oxígeno, en donde el cicloalquilo C_{3-6} y fenilo pueden estar opcionalmente sustituidos con 1 a 3 R^7 .

18. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4 de fórmula (III):

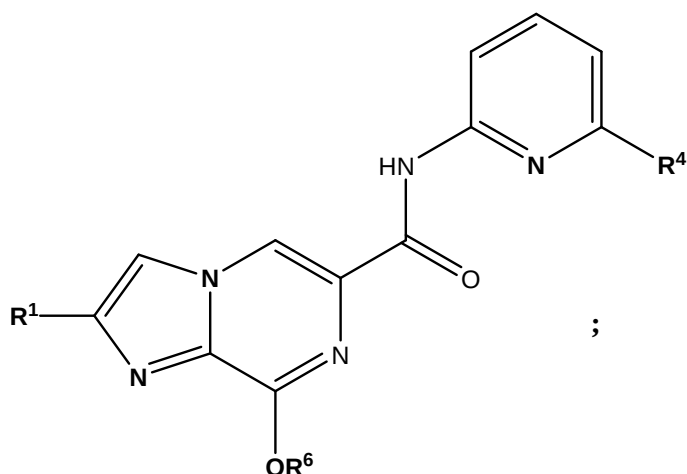


(III)

o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde:

R^6 es un alquilo C_{1-5} opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados de forma independiente de halógeno, hidroxilo, alcoxi C_{1-4} , cicloalquilo C_{3-6} , fenilo y un heterociclo de 4 a 7 miembros parcial o completamente saturado que contiene 1 o 2 heteroátomos seleccionados de nitrógeno y oxígeno, en donde el cicloalquilo C_{3-6} y fenilo pueden estar opcionalmente sustituidos con 1 a 3 R^7 .

19. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4 de fórmula (IV):



(IV)

o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde:

R^6 es un alquilo C_{1-5} opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados de forma independiente de halógeno, hidroxilo, alcoxi C_{1-4} , cicloalquilo C_{3-6} , fenilo y un heterociclo de 4 a 7 miembros parcial o completamente saturado que contiene 1 o 2 heteroátomos seleccionados de nitrógeno y oxígeno, en donde el cicloalquilo C_{3-6} y fenilo pueden estar opcionalmente sustituidos con 1 a 3 R^7 .

20. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones que anteceden, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, donde:

R^1 es un heterociclo C_{4-7} completamente saturado o un sistema de anillo heterocíclico puenteado de 5 a 8 miembros que contiene 1 a 2 heteroátomos seleccionados de forma independiente de nitrógeno y oxígeno, dicho heterociclo C_{4-7} o un sistema de anillo heterocíclico puenteado de 5 a 8 miembros pueden estar opcionalmente sustituidos con 1 o 2 sustituyentes seleccionados de forma independiente del grupo que consiste en alquilo C_{1-4} , halógeno, alquilo C_{1-4} sustituido con halo, hidroxilo y alcoxi C_{1-4} ; o R^1 es un alquilo C_{1-5} opcionalmente sustituido con 1 o 3 sustituyentes seleccionados de forma independiente del grupo que consiste en halógeno, alquilo C_{1-4} sustituido con halo, alquilo C_{1-4} sustituido con hidroxilo, hidroxilo, alcoxi C_{1-4} y cicloalquilo C_{3-6} , en donde dicho cicloalquilo C_{3-6} está opcionalmente sustituido con 1 o 2 sustituyentes seleccionados de forma independiente del grupo que consiste en halógeno, alquilo C_{1-4} sustituido con halo, hidroxilo y alcoxi C_{1-4} .

21. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones que anteceden, o una sal farmacéuticamente

aceptable de este, donde:

R¹ es un heterociclo C₄₋₇ completamente saturado o un sistema de anillo heterocíclico puenteado de 5 a 8 miembros que contiene de 1 a 2 heteroátomos seleccionados de forma independiente de nitrógeno y oxígeno, dicho heterociclo C₄₋₇ o un sistema de anillo heterocíclico puenteado de 5 a 8 miembros puede estar opcionalmente sustituido con 1 o 2 sustituyentes seleccionados de forma independiente del grupo que consiste en alquilo C₁₋₄, halógeno, alquilo C₁₋₄ sustituido con halo, hidroxilo y alcoxi C₁₋₄.

22. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-19, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde:

R¹ es un alquilo C₁₋₅ que está opcionalmente sustituido con 1 o 3 sustituyentes seleccionados de forma independiente del grupo que consiste en halógeno, alquilo C₁₋₄ sustituido con halo, hidroxilo, alcoxi C₁₋₄ y cicloalquilo C₃₋₆, en donde dicho cicloalquilo C₃₋₆ está opcionalmente sustituido con 1 o 2 sustituyentes seleccionados de forma independiente del grupo que consiste en halógeno, alquilo C₁₋₄ sustituido con halo, hidroxilo y alcoxi C₁₋₄.

23. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-19, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde:

R¹ es un alquilo C₁₋₅ sustituido con 1 o 3 sustituyentes seleccionados de forma independiente del grupo que consiste en alquilo C₁₋₄ sustituido con halo, hidroxilo, alcoxi C₁₋₄ y cicloalquilo C₃₋₆, en donde dicho cicloalquilo C₃₋₆ está opcionalmente sustituido con 1 o 2 sustituyentes seleccionados de forma independiente del grupo que consiste en halógeno, alquilo C₁₋₄ sustituido con halo, hidroxilo y alcoxi C₁₋₄.

24. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-19, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde:

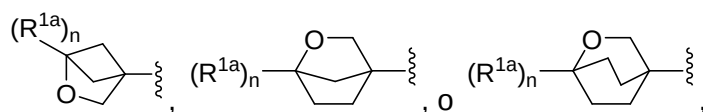
R¹ se selecciona del grupo que consiste en cicloalquilo C₃₋₆, -alquilo C₁₋₂-cicloalquilo C₃₋₆, un heterociclo de 4 a 7 miembros completamente saturado que contiene 1 a 2 heteroátomos seleccionados de forma independiente de nitrógeno, azufre y oxígeno, -alquilo C₁₋₂-heterociclo C₄₋₇, en donde el heterociclo C₄₋₇ puede estar completamente o parcialmente saturado y contiene 1 a 2 heteroátomos seleccionados de forma independiente de nitrógeno, azufre y oxígeno, un anillo carbocíclico puenteado de 5 a 8 miembros completamente saturado, un sistema de anillo heterocíclico puenteado de 5 a 8 miembros completamente saturado con 1 a 2 heteroátomos seleccionados de forma independiente de nitrógeno y oxígeno, un sistema de anillo heterobícíclico fusionado de 5 a 10 miembros con 1 a 2 heteroátomos seleccionados de forma independiente de nitrógeno y oxígeno y un sistema de anillo heterobícíclico

espiro de 5 a 10 miembros con 1 a 2 heteroátomos seleccionados de forma independiente de nitrógeno y oxígeno, en donde R^1 puede estar opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes R^{1a} seleccionados de forma independiente de halo, nitrilo, oxo, alquilo C_{1-4} sustituido con halo, alquilo C_{1-4} sustituido con hidroxilo, alquilo C_{1-4} , heterociclo C_{4-7} que contiene 1 a 2 heteroátomos seleccionados de forma independiente de nitrógeno y oxígeno, alquilo C_{1-4} -O-alquilo C_{1-2} , hidroxilo y alcoxi C_{1-4} .

25. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 19, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde R^1 es un sistema de anillo heterocíclico puenteado de 5 a 8 miembros que contiene 1 a 2 heteroátomos seleccionados de forma independiente de nitrógeno y oxígeno, en donde el sistema de anillo heterocíclico puenteado de 5 a 8 miembros está opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes R^{1a} seleccionados independientemente de alquilo C_{1-4} , halógeno, alquilo C_{1-4} sustituido con halo, hidroxilo y alcoxi C_{1-4} .

26. El compuesto de la reivindicación 25, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde R^1 es un sistema de anillo heterocíclico puenteado de 5 a 8 miembros que contiene un átomo de oxígeno, en donde el sistema de anillo heterocíclico puenteado de 5 a 8 miembros está opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes R^{1a} seleccionados de forma independiente de alquilo C_{1-4} , halógeno, alquilo C_{1-4} sustituido con halo, hidroxilo y alcoxi C_{1-4} .

27. El compuesto de la reivindicación 25, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde R^1 es un sistema de anillo heterocíclico puenteado de 5 a 8 miembros representado por la siguiente fórmula:



en donde R^{1a} es alquilo C_{1-4} o alquilo C_{1-4} sustituido con halo; y n es 0 o 1.

28. El compuesto de la reivindicación 27, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde R^{1a} es $-CH_3$ o CH_2F .

29. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde:

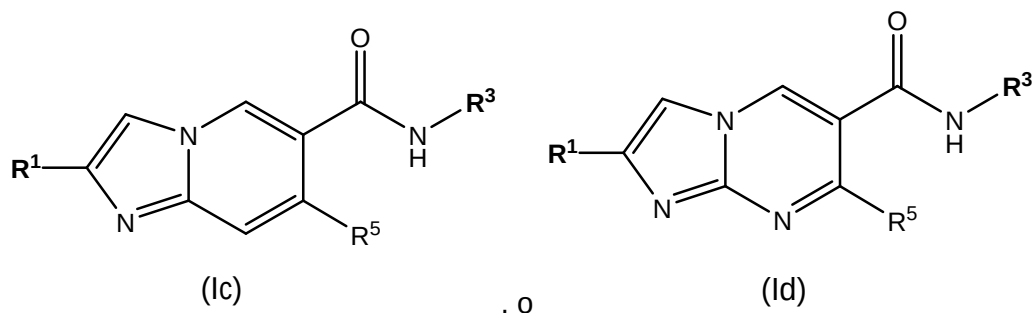
R^1 es un heterociclo C_{4-7} completamente saturado o un sistema de anillo heterocíclico puenteado de 5 a 8 miembros que contiene de 1 a 2 heteroátomos seleccionados de forma independiente de nitrógeno y

oxígeno, dicho heterociclo C₄₋₇ o un sistema de anillo heterocíclico puenteado de 5 a 8 miembros puede estar opcionalmente sustituido con 1 o 2 sustituyentes seleccionados de forma independiente del grupo que consiste en alquilo C₁₋₄, halógeno, alquilo C₁₋₄ sustituido con halo, hidroxilo y alcoxi C₁₋₄; y

R³ es piridinilo sustituido con 1 o 2 sustituyentes seleccionados de forma independiente de alquilo C₁₋₄ y alquilo C₁₋₄ sustituido con halo;

30. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-16 y 20-29, en donde R⁶ es un alquilo C₁₋₅ o un cicloalquilo C₃₋₆ opcionalmente sustituido, en donde el alquilo C₁₋₅ está opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados de forma independiente de halógeno, hidroxilo y alcoxi C₁₋₄ y el cicloalquilo C₃₋₆ está opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados de forma independiente de halo, alquilo C₁₋₄, alquilo C₁₋₄ sustituido con halo y alcoxi C₁₋₄.

31. El compuesto de la reivindicación 1, donde el compuesto está representado por la siguiente fórmula:



o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde:

R¹ es un sistema de anillo heterocíclico puenteado de 5 a 8 miembros que contiene 1 a 2 heteroátomos seleccionados de forma independiente de nitrógeno y oxígeno, en donde el sistema de anillo heterocíclico puenteado de 5 a 8 miembros está opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes

R^{1a};

en cada aparición, R^{1a} se selecciona de forma independiente de alquilo C₁₋₄, halógeno, alquilo C₁₋₄ sustituido con halo, hidroxilo y alcoxi C₁₋₄;

R³ es un heteroarilo monocíclico de 5 o 6 miembros con 1 a 2 heteroátomos seleccionados de forma independiente de nitrógeno y oxígeno, piridinil-2(1H)-ona o un heteroarilo bicíclico de 9 a 10 miembros con 1 a 3 heteroátomos seleccionados de forma independiente de nitrógeno y oxígeno, en donde cada uno del heteroarilo monocíclico, la piridinil-2(1H)-ona o el heteroarilo bicíclico está opcionalmente sustituido con 1 o 2 R⁴;

en cada aparición, R⁴ se selecciona de forma independiente de hidroxilo, halo, alquilo C₁₋₄ sustituido con

halo, $-NR^8R^9$, y alquilo C_{1-4} ;

R^5 es OR^6 ; y

R^6 es un alquilo C_{1-5} o un cicloalquilo C_{3-6} opcionalmente sustituido, en donde el alquilo C_{1-5} está opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados de forma independiente de halógeno, hidroxilo y alcoxi C_{1-4} y el cicloalquilo C_{3-6} está opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados de forma independiente de halo, alquilo C_{1-4} , alquilo C_{1-4} sustituido con halo y alcoxi C_{1-4} .

32. El compuesto de la reivindicación 31, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde R^1 es un sistema de anillo heterocíclico puenteado de 5 a 8 miembros que contiene un átomo de oxígeno, en donde el sistema de anillo heterocíclico puenteado de 5 a 8 miembros está opcionalmente sustituido con un sustituyente R^{1a} ;

R^{1a} es alquilo C_{1-4} o alquilo C_{1-4} sustituido con halo;

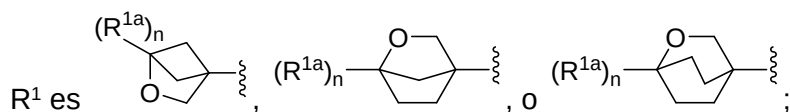
R^3 es un heteroarilo monocíclico de 5 o 6 miembros con 1 a 2 átomos de nitrógeno, piridinil-2(1H)-ona o un heteroarilo bicíclico de 9 a 10 miembros con 2 a 3 átomos de nitrógeno, en donde cada uno del heteroarilo monocíclico, la piridinil-2(1H)-ona o el heteroarilo bicíclico está opcionalmente sustituido con 1 o 2 R^4 ;

en cada aparición, R^4 se selecciona de forma independiente de hidroxilo, alquilo C_{1-4} sustituido con halo y alquilo C_{1-4} ;

R^5 es OR^6 ; y

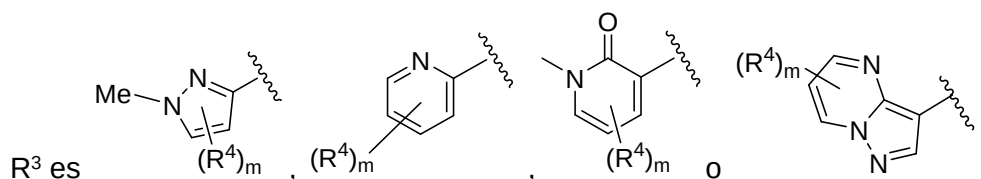
R^6 es un alquilo C_{1-5} opcionalmente sustituido o un cicloalquilo C_{3-6} opcionalmente sustituido, en donde el alquilo C_{1-5} está opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados de forma independiente de halógeno, y el cicloalquilo C_{3-6} está opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados de forma independiente de alquilo C_{1-4} , alquilo C_{1-4} sustituido con halo y halógeno.

33. El compuesto de la reivindicación 32, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde:



R^{1a} es alquilo C_{1-4} o alquilo C_{1-4} sustituido con halo;

n es 0 o 1;



R^4 es hidroxilo, alquilo C_{1-4} o alquilo C_{1-4} sustituido con halo;

m es 0, 1 o 2;

R^5 es OR^6 ; y

R^6 es alquilo C_{1-4} o cicloalquilo C_{4-6} .

5

34. El compuesto de la reivindicación 33, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde R^{1a} es CH_3 o CH_2F ; y R^4 es CH_3 , CHF_2 u OH, y R^6 es $-CH(CH_3)_2$, ciclobutilo, o ciclopentilo.

10 35. El compuesto de fórmula I de la reivindicación 1, seleccionado de cualquiera de los compuestos de los Ejemplos 1-658 o una sal farmacéuticamente aceptable de estos.

36. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de cualquiera de las reivindicaciones anteriores o una sal farmacéuticamente aceptable de este.

15 37. La composición farmacéutica de la reivindicación 36, que comprende, además, uno o más agentes farmacéuticos adicionales.

20 38. Un método para tratar una enfermedad mediada por IRAK4 en un sujeto que comprende la administración de un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable de este de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 35 o una composición farmacéutica de cualquiera de las reivindicaciones 36 a 37 al sujeto.

25 39. El método de la reivindicación 38, en donde la enfermedad mediada por IRAK4 se selecciona del grupo que consiste en artritis reumatoide, artritis psoriásica, osteoartritis, lupus eritematoso sistémico, nefritis lúpica, espondilitis anquilosante, osteoporosis, esclerosis sistémica, esclerosis múltiple, psoriasis, diabetes de tipo I, diabetes de tipo II, enfermedad intestinal inflamatoria, enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa, hiperinmunoglobulinemia D, síndrome de fiebre periódica, síndromes periódicos por criopirina, síndrome de Schnitzler, artritis idiopática juvenil sistémica, enfermedad de Still en adultos, gota, pseudogota, síndrome SAPHO, enfermedad de Castleman, sepsis, accidente cerebrovascular, 30 aterosclerosis, celiaquía, deficiencia del antagonista del receptor de IL-1, enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson, esclerosis múltiple y cáncer.

40. El método de la reivindicación 38, en donde la enfermedad mediada por IRAK4 se selecciona del grupo que consiste en una enfermedad autoinmunitaria, una enfermedad inflamatoria, enfermedades

óseas, enfermedades metabólicas, trastornos y/o enfermedades neurológicas y neurodegenerativas, enfermedades cardiovasculares, alergias, asma, enfermedades hormonales, accidente cerebrovascular isquémico, isquemia cerebral, hipoxia, traumatismo cerebroencefálico, encefalopatía traumática crónica, epilepsia, enfermedad de Parkinson y esclerosis lateral amiotrófica.