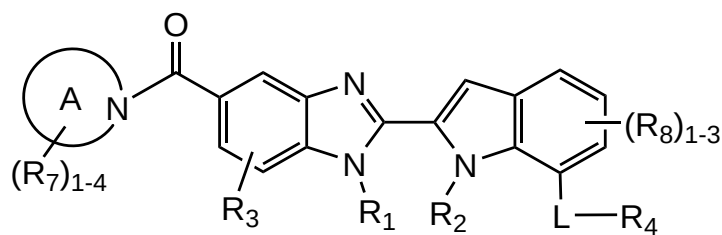


CAPÍTULO REIVINDICATORIO MODIFICADO

(Modificaciones Voluntarias)

1. Un compuesto de Fórmula (I):



(I)

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde:

el anillo A es un heterociclilo de 4- a 15-miembros sustituido con 1-4 R₇;

R₁ se selecciona a partir de -CH₃, -CD₃, y -CH₂-heterociclilo de 5-6 miembros que comprende átomos de carbono y 1-3 heteroátomos seleccionados a partir de N, NH, y NalquiloC₁₋₃;

R₂ se selecciona a partir de H y alquiloC₁₋₃ sustituido con 0-5 R_e, -(CH₂)_r-cicloalquiloC₃₋₆ con 0-5 R_e;

R₃ se selecciona a partir de H, F, Cl, Br, y -OR_b;

L está ausente o se selecciona a partir de -NR_a-, -S(O)_p-, y -C(=O)-;

R₄ se selecciona a partir de -C(=O)NR_aR_a, -(CR_dR_d)₁₋₇-R_{5a}, -(CR_dR_d)_r-arilo sustituido con 1-5 R₅, -(CR_dR_d)_r-cicloalquiloC₃₋₁₂ sustituido con 1-5 R_{5b}, -(CR_dR_d)_r-cicloalquenoC₄₋₆ sustituido con 1-5 R_{5b}, y -(CR_dR_d)_r-heterociclilo que comprende átomos de carbono y 1-3 heteroátomos seleccionados a partir de N, NR₆, O, y S y sustituido con 1-5 R₅;

R₅, en cada aparición, se selecciona independientemente a partir de H, F, Cl, Br, =O, nitro, -(CH₂)_rOR_b, -CN, alquiloC₁₋₄ sustituido con 0-5 R_e, alquenoC₂₋₄ sustituido con 0-5 R_e, alquinoC₂₋₄ sustituido con 0-5 R_e, -NR_aR_a, -(CH₂)_rNR_aC(=O)R_b, -NR_aC(=O)NR_aR_a, -C(=O)OR_b, -C(=O)R_b, -OC(=O)R_b, -C(=O)NR_aR_a, -S(O)_pR_c, -S(O)_pNR_aR_a, -NR_aS(O)_pR_c,

-P(=O)(OalquiloC₁₋₄)₂, -P(=O)(alquiloC₁₋₄)₂, cicloalquiloC₃₋₆ sustituido con 0-4 R_e, arilo sustituido con 0-4 R_e, y heterociclilo sustituido con 0-4 R_e;

R_{5a}, en cada aparición, se selecciona independientemente a partir de CN, -C(=O)OR_b, -C(=O)NR_aR_a, -NR_aR_a, -NR_aC(=O)R_b, -NR_aC(=O)OR_b, -S(=O)_pR_c y -NR_aS(=O)_pR_c;

R_{5b}, en cada aparición, se selecciona independientemente a partir de OR_b, CN, -C(=O)OR_b, -C(=O)NR_aR_a, -NR_aR_a, -NR_aC(=O)R_b, -NR_aC(=O)OR_b, -S(=O)_pR_c y -NR_aS(=O)_pR_c;

R₆ se selecciona a partir de H, alquiloC₁₋₃ sustituido con 0-4 R_e, -C(=O)R_b, -C(=O)(CH₂)_rOR_b, -C(=O)(CH₂)_rNR_aR_a, -S(O)_pR_c, -S(O)_pNR_aR_a, -(CH₂)_r-cicloalquiloC₃₋₆ sustituido con 0-4 R_e, -(CH₂)_r-arilo sustituido con 0-4 R_e, y -(CH₂)_r-heterociclilo sustituido con 0-4 R_e;

R₇ se selecciona a partir de H, F, Cl, CN, alquiloC₁₋₃, =N-OR_b, -(CH₂)_rOR_b, -(CH₂)_rNR_aR_a, -NR_aC(=NH)alquiloC₁₋₃, -NR_aC(=O)OR_b, un carbociclilo, y heterociclilo;

alternativamente, dos grupos R_7 se toman en conjunto para formar un carbociclilo o heterociclilo;

R_8 , en cada aparición, se selecciona independientemente a partir de H, F, Cl, Br, y alquilo C_{1-4} sustituido con 0-5 R_e ;

R_a , en cada aparición, se selecciona independientemente a partir de H, alquilo C_{1-6} sustituido con 0-5 R_e , alqueno C_{2-6} sustituido con 0-5 R_e , alquino C_{2-6} sustituido con 0-5 R_e , $-(CH_2)_r$ -carbociclilo C_{3-10} sustituido con 0-5 R_e , y $-(CH_2)_r$ -heterociclilo sustituido con 0-5 R_e ; o R_a y R_a junto con el átomo de nitrógeno al cual están unidos forman un anillo heterocíclico sustituido con 0-5 R_e ;

R_b , en cada aparición, se selecciona independientemente a partir de H, alquilo C_{1-6} sustituido con 0-5 R_e , alqueno C_{2-6} sustituido con 0-5 R_e , alquino C_{2-6} sustituido con 0-5 R_e , $-(CH_2)_r$ -carbociclilo C_{3-10} sustituido con 0-5 R_e , y $-(CH_2)_r$ -heterociclilo sustituido con 0-5 R_e ;

R_c , en cada aparición, se selecciona independientemente a partir de alquilo C_{1-6} sustituido con 0-5 R_e , alqueno C_{2-6} sustituido con 0-5 R_e , alquino C_{2-6} sustituido con 0-5 R_e , $-(CH_2)_r$ -carbociclilo C_{3-6} sustituido con 0-5 R_e , y $-(CH_2)_r$ -heterociclilo sustituido con 0-5 R_e ;

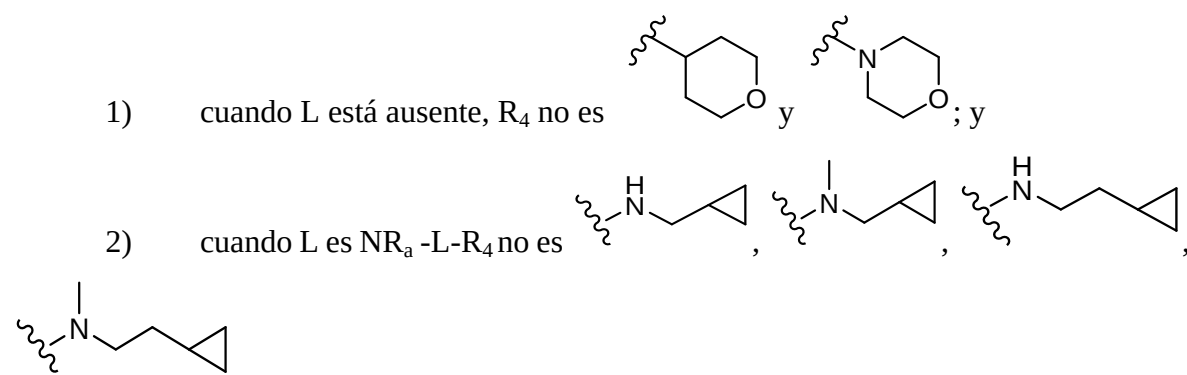
R_d , en cada aparición, se selecciona independientemente a partir de H y alquilo C_{1-6} sustituido con 0-5 R_e ;

R_e , en cada aparición, se selecciona independientemente a partir de alquilo C_{1-6} sustituido con 0-5 R_f , alqueno C_{2-6} sustituido con 0-5 R_f , alquino C_{2-6} sustituido con 0-5 R_f , $-(CH_2)_r$ -cicloalquilo C_{3-6} , $-(CH_2)_r$ -arilo, $Si(alquiloC_{1-4})_3$, F, Cl, Br, CN, NO_2 , $=O$, $C(=O)R_f$, $C(=O)OR_f$, $-(CH_2)_rOR_f$, $S(O)_pR_f$, $C(=O)NR_fR_f$, $S(O)_pNR_fR_f$, y $-(CH_2)_rNR_fR_f$;

R_f , en cada aparición, se selecciona independientemente a partir de H, F, Cl, Br, CN, OH, alquilo C_{1-5} opcionalmente sustituido con OH, alqueno C_{2-5} , alquino C_{2-5} , cicloalquilo C_{3-6} , y fenilo, o R_f y R_f junto con el átomo de nitrógeno al cual están unidos forman un anillo heterocíclico opcionalmente sustituido con alquilo C_{1-4} ;

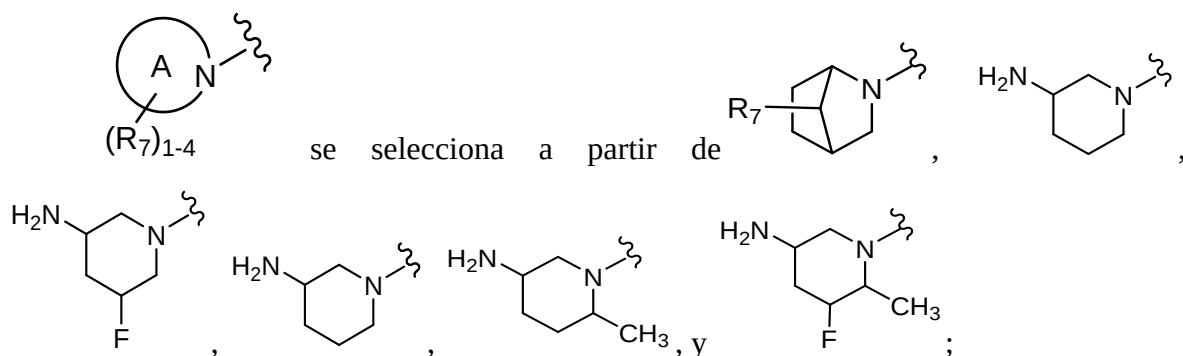
p, en cada aparición, se selecciona independientemente a partir de cero, 1, y 2; y

r, en cada aparición, se selecciona independientemente a partir de cero, 1, 2, 3, y 4; con la condición que

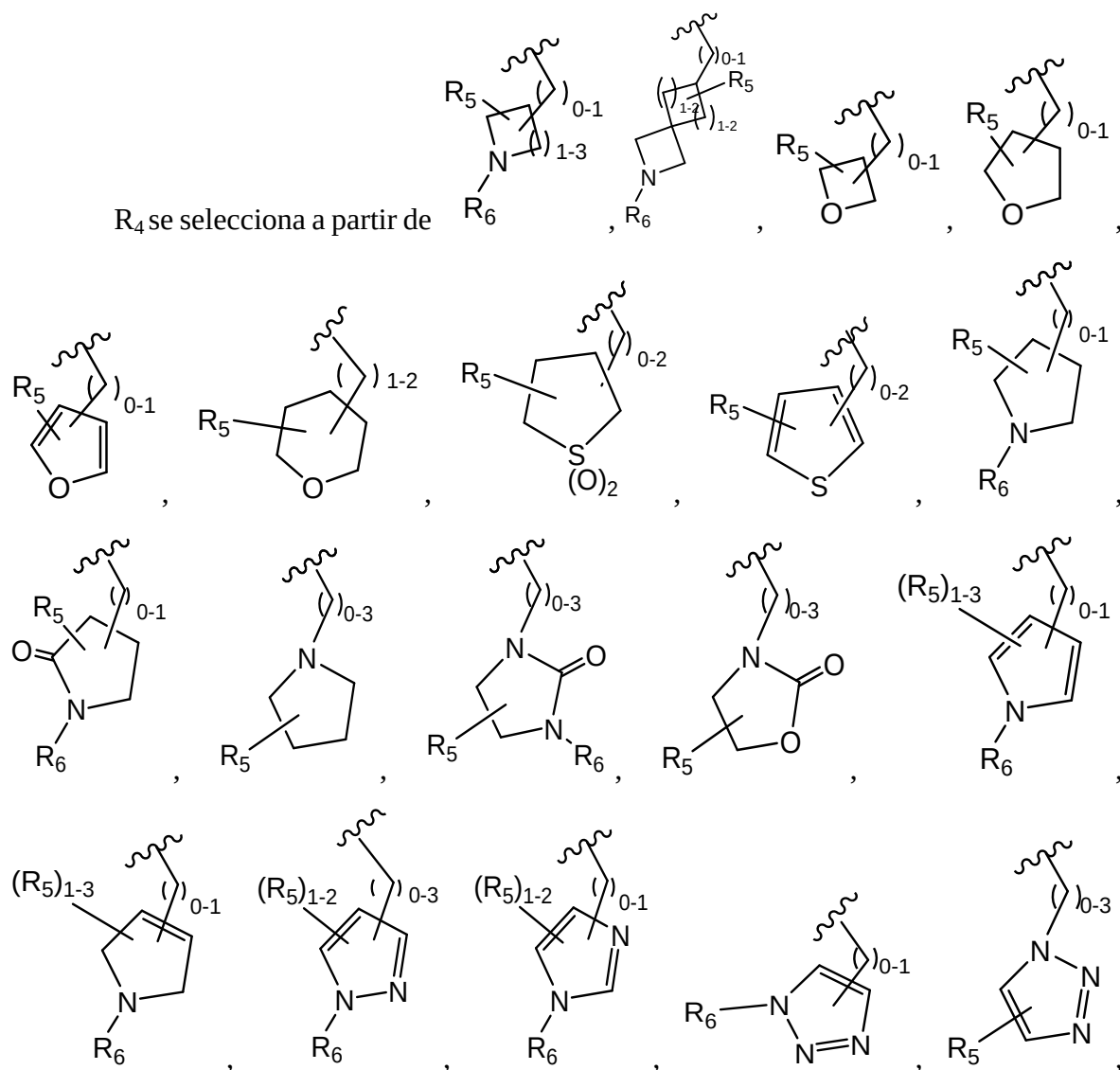


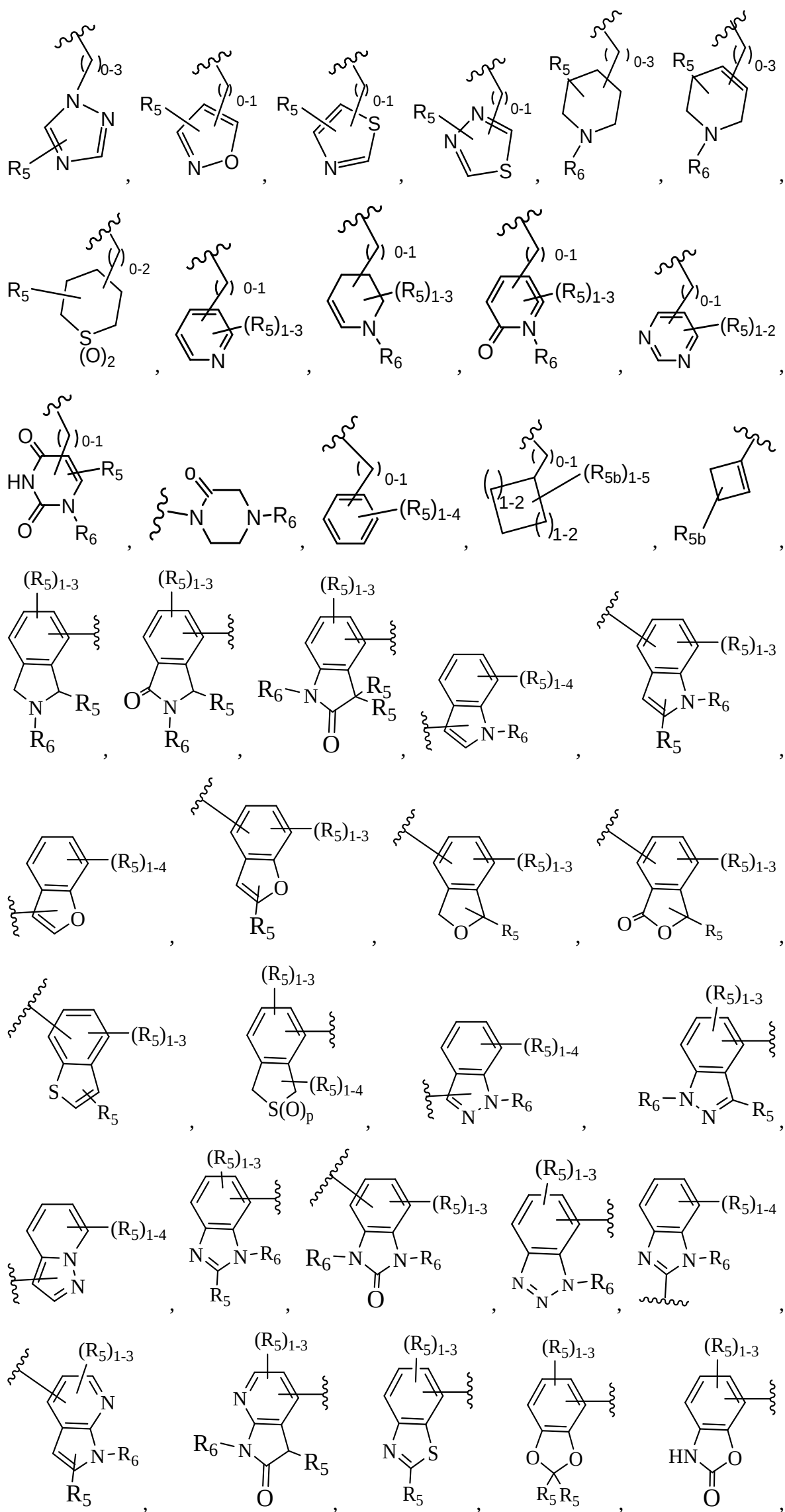
2. El compuesto de acuerdo con la Reivindicación 1 de Fórmula (III):

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde:



R₃ se selecciona a partir de H, F, Cl, Br, y -OalquiloC₁₋₄;





R_a , en cada aparición, se selecciona independientemente a partir de H, alquilo C_{1-6} sustituido con 0-5 R_e , alqueni C_{2-6} sustituido con 0-5 R_e , alquini C_{2-6} sustituido con 0-5 R_e , $-(CH_2)_r$ -Carbociclilo C_{3-10} sustituido con 0-5 R_e , y $-(CH_2)_r$ -heterociclilo sustituido con 0-5 R_e ; o R_a y R_a junto con el átomo de nitrógeno al cual están unidos forman un anillo heterocíclico sustituido con 0-5 R_e ;

R_b , en cada aparición, se selecciona independientemente a partir de H, alquilo C_{1-6} sustituido con 0-5 R_e , alqueni C_{2-6} sustituido con 0-5 R_e , alquini C_{2-6} sustituido con 0-5 R_e , $-(CH_2)_r$ -carbociclilo C_{3-10} sustituido con 0-5 R_e , y $-(CH_2)_r$ -heterociclilo sustituido con 0-5 R_e ;

R_c , en cada aparición, se selecciona independientemente a partir de alquilo C_{1-6} sustituido con 0-5 R_e , alqueni C_{2-6} sustituido con 0-5 R_e , alquini C_{2-6} sustituido con 0-5 R_e , $-(CH_2)_r$ -carbociclilo C_{3-6} sustituido con 0-5 R_e , y $-(CH_2)_r$ -heterociclilo sustituido con 0-5 R_e ;

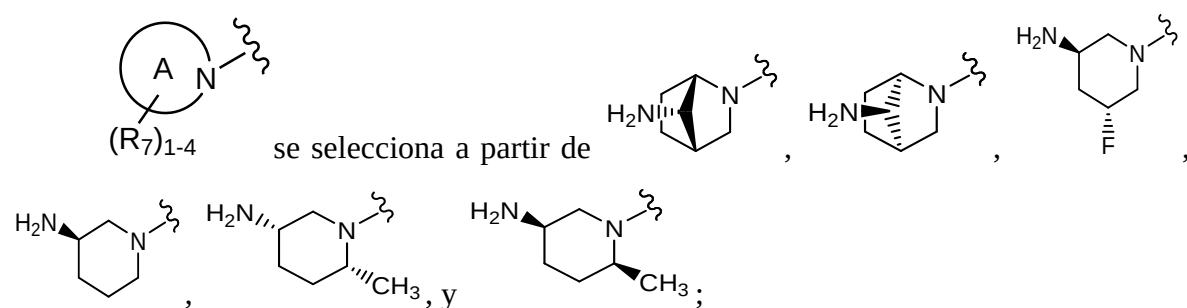
R_e , en cada aparición, se selecciona independientemente a partir de alquilo C_{1-6} sustituido con 0-5 R_f , alqueni C_{2-6} , alquini C_{2-6} , $-(CH_2)_r$ -cicloalquilo C_{3-6} , $-(CH_2)_r$ -arilo, F, Cl, Br, CN, NO_2 , $=O$, $-C(=O)OH$, $-C(=O)O$ alquilo C_{1-4} , $-(CH_2)_rOH$, $-(CH_2)_rO$ alquilo C_{1-4} , $-(CH_2)_rO$ alqueni C_{2-4} , $-(CH_2)_rO$ alquini C_{2-4} , y NH_2 ;

R_f , en cada aparición, se selecciona independientemente a partir de H, F, Cl, Br, CN, OH, alquilo C_{1-5} opcionalmente sustituido con OH, cicloalquilo C_{3-6} , y fenilo;

p, en cada aparición, se selecciona independientemente a partir de cero, 1, y 2; y

r, en cada aparición, se selecciona independientemente a partir de cero, 1, 2, 3, y 4.

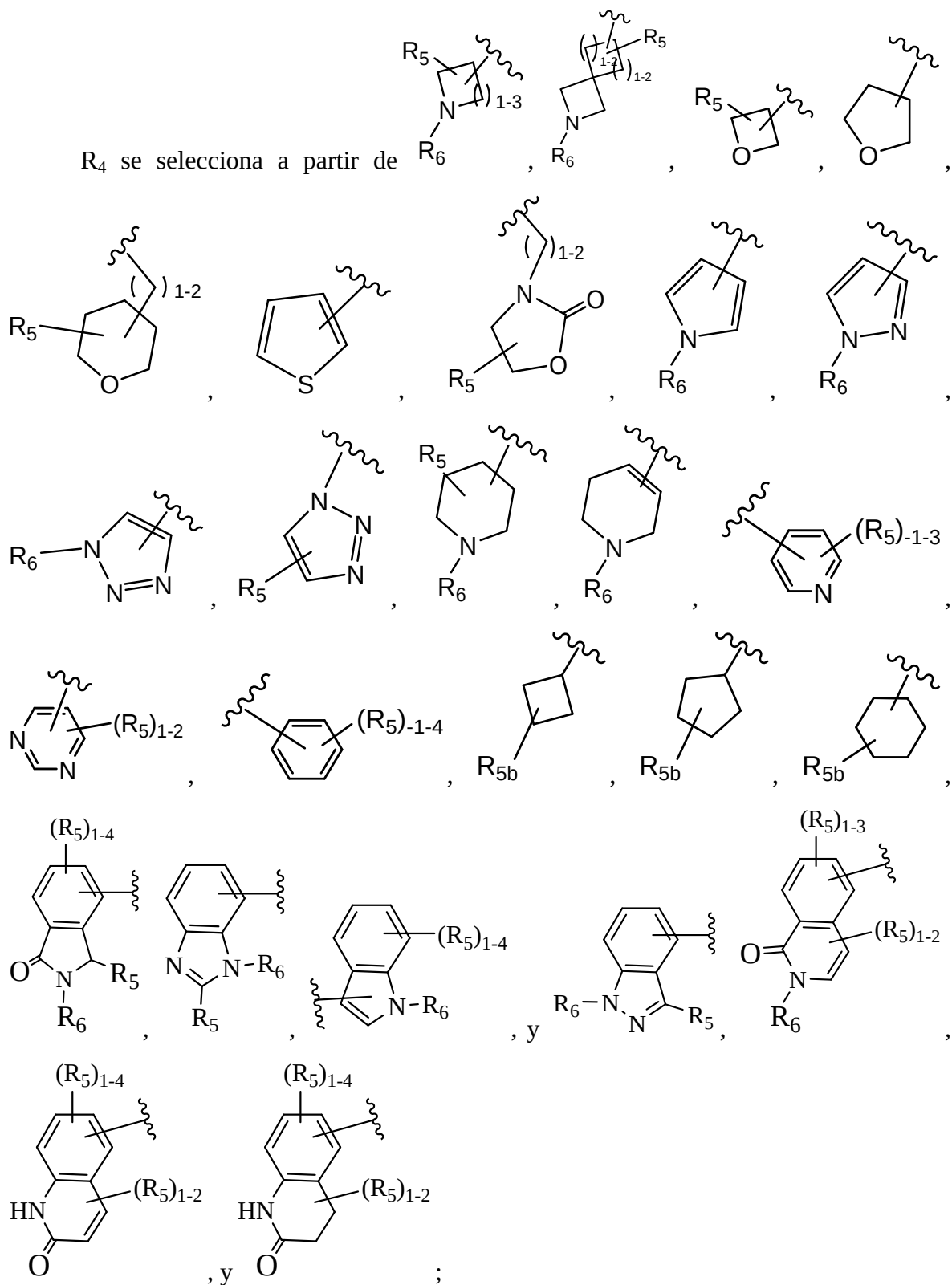
3. El compuesto de acuerdo con la Reivindicación 2, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde:



R_1 se selecciona a partir de $-CH_3$ y $-CD_3$;

R_2 se selecciona a partir de $-CH_3$ y $-CH_2$ -ciclopropilo sustituido con 0-2 F o Cl;

R_3 se selecciona a partir de H, F y $-O$ alquilo C_{1-4} ;



R₅, en cada aparición, se selecciona independientemente a partir de H, F, Cl, Br, alquiloC₁₋₄, -(CH₂)_rOR_b, -CN, -NR_aR_a, -(CH₂)_rNR_aC(=O)R_b, -NR_aC(=O)NR_aR_a, -C(=O)OR_b, -C(=O)R_b, -OC(=O)R_b, -C(=O)NR_aR_a, -S(O)_pR_c, -S(O)_pNR_aR_a, -NR_aS(O)_pR_c, cicloalquiloC₃₋₆ sustituido con 0-4 R_e, arilo sustituido con 0-4 R_e, y heterociclilo sustituido con 0-4 R_e;

R_{5b} , en cada aparición, se selecciona independientemente a partir de OH , $-C(=O)OR_b$, $-C(=O)NR_aR_a$, $-NR_aR_a$, $-NR_aC(=O)R_b$, y $-NR_aC(=O)OR_b$;

R₆, en cada aparición, se selecciona independientemente a partir de H, alquiloC₁₋₃, -S(O)_pR_c, -C(=O)R_b, -C(=O)OR_b, -C(=O)(CH₂)_rNR_aR_a, -S(O)_pNR_aR_a, arilo sustituido con 0-4 R_e, y heterociclilo sustituido con 0-4 R_e;

R_a, en cada aparición, se selecciona independientemente a partir de H, alquiloC₁₋₆ sustituido con 0-5 R_e, alquenoC₂₋₆ sustituido con 0-5 R_e, alquinoC₂₋₆ sustituido con 0-5

R_e , $-(CH_2)_r$ -carbociclilo C_{3-10} sustituido con 0-5 R_e , y $-(CH_2)_r$ -heterociclilo sustituido con 0-5 R_e ; o R_a y R_a junto con el átomo de nitrógeno al cual están unidos forman un anillo heterocíclico sustituido con 0-5 R_e ;

R_b , en cada aparición, se selecciona independientemente a partir de H, alquilo C_{1-6} sustituido con 0-5 R_e , alqueno C_{2-6} sustituido con 0-5 R_e , alquino C_{2-6} sustituido con 0-5 R_e , $-(CH_2)_r$ -carbociclilo C_{3-10} sustituido con 0-5 R_e , y $-(CH_2)_r$ -heterociclilo sustituido con 0-5 R_e ;

R_c , en cada aparición, se selecciona independientemente a partir de alquilo C_{1-6} sustituido con 0-5 R_e , alqueno C_{2-6} sustituido con 0-5 R_e , alquino C_{2-6} sustituido con 0-5 R_e , $-(CH_2)_r$ -carbociclilo C_{3-6} sustituido con 0-5 R_e , y $-(CH_2)_r$ -heterociclilo sustituido con 0-5 R_e ;

R_e , en cada aparición, se selecciona independientemente a partir de alquilo C_{1-6} sustituido con 0-5 R_f , alqueno C_{2-6} , alquino C_{2-6} , $-(CH_2)_r$ -cicloalquilo C_{3-6} , $-(CH_2)_r$ -arilo, F, Cl, Br, CN, NO_2 , $=O$, $-C(=O)OH$, $-C(=O)O$ alquilo C_{1-4} , $-(CH_2)_rOH$, $-(CH_2)_rO$ alquilo C_{1-4} , $-(CH_2)_rO$ alqueno C_{2-4} , $-(CH_2)_rO$ alquino C_{2-4} , y NH_2 ;

R_f , en cada aparición, se selecciona independientemente a partir de H, F, Cl, Br, CN, OH, alquilo C_{1-5} opcionalmente sustituido con OH, cicloalquilo C_{3-6} , y fenilo;

p, en cada aparición, se selecciona independientemente a partir de cero, 1, y 2; y

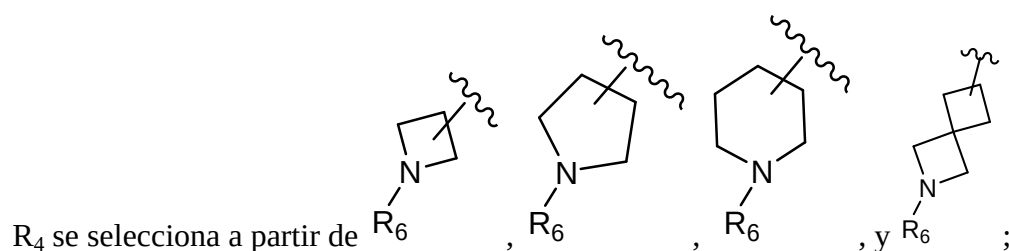
r, en cada aparición, se selecciona independientemente a partir de cero, 1, 2, 3, y 4.

4. El compuesto de acuerdo con la Reivindicación 3 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde:

R_1 es $-CH_3$;

R_2 se selecciona a partir de $-CH_3$ y $-CH_2$ -ciclopropilo;

R_3 es $-O$ alquilo C_{1-4} ;



R_6 se selecciona a partir de H, alquilo C_{1-3} , $-C(=O)R_b$, $-C(=O)OR_b$, $-C(=O)NR_aR_a$, y $-C(=O)CH_2NR_aR_a$, y $-S(O)_pR_c$;

R_a , en cada aparición, se selecciona independientemente a partir de H, alquilo C_{1-6} sustituido con 0-5 R_e , $-(CH_2)_r$ -carbociclilo C_{3-10} sustituido con 0-5 R_e , y $-(CH_2)_r$ -heterociclilo sustituido con 0-5 R_e ; o R_a y R_a junto con el átomo de nitrógeno al cual están unidos forman un anillo heterocíclico sustituido con 0-5 R_e ;

R_b , en cada aparición, se selecciona independientemente a partir de H, alquilo C_{1-6} sustituido con 0-5 R_e , alqueno C_{2-6} sustituido con 0-5 R_e , alquino C_{2-6} sustituido con 0-5 R_e , $-(CH_2)_r$ -carbociclilo C_{3-10} sustituido con 0-5 R_e , y $-(CH_2)_r$ -heterociclilo sustituido con 0-5 R_e ;

R_c , en cada aparición, es independientemente alquilo C_{1-6} sustituido con 0-5 R_e , $-(CH_2)_r$ -carbociclilo C_{3-6} sustituido con 0-5 R_e , y $-(CH_2)_r$ -heterociclilo sustituido con 0-5 R_e ;

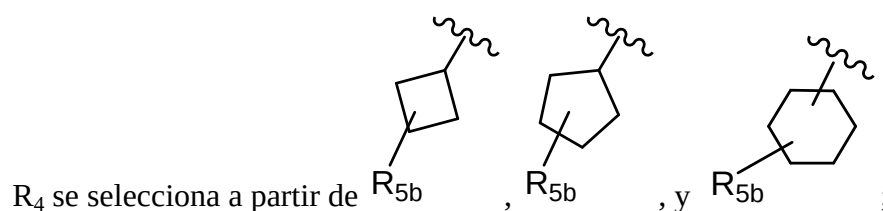
R_e , en cada aparición, se selecciona independientemente a partir de alquilo C_{1-6} sustituido con 0-5 R_f , alqueno C_{2-6} , alquino C_{2-6} , $-(CH_2)_r$ -cicloalquilo C_{3-6} , $-(CH_2)_r$ -arilo, F, Cl, Br, CN, NO_2 , =O, $-C(=O)OH$, $-C(=O)O$ alquilo C_{1-4} , $-(CH_2)_rOH$, y $-(CH_2)_rO$ alquilo C_{1-4} ;

R_f , en cada aparición, se selecciona independientemente a partir de H, F, Cl, Br, CN, OH, alquilo C_{1-5} opcionalmente sustituido con OH, cicloalquilo C_{3-6} , y fenilo;

p, en cada aparición, se selecciona independientemente a partir de cero, 1, y 2; y

r, en cada aparición, se selecciona independientemente a partir de cero, 1, 2, 3, y 4.

5. El compuesto de acuerdo con la Reivindicación 3, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde:



R_{5b} , en cada aparición, se selecciona independientemente a partir de OH, $-C(=O)OR_b$, $-C(=O)NR_aR_a$, NR_aR_a , y $-NR_aC(=O)R_b$;

R_a , en cada aparición, se selecciona independientemente a partir de H, alquilo C_{1-6} sustituido con 0-5 R_e , alqueno C_{2-6} sustituido con 0-5 R_e , alquino C_{2-6} sustituido con 0-5 R_e , $-(CH_2)_r$ -carbociclilo C_{3-10} sustituido con 0-5 R_e , y $-(CH_2)_r$ -heterociclilo sustituido con 0-5 R_e ; o R_a y R_a junto con el átomo de nitrógeno al cual están unidos forman un anillo heterocíclico sustituido con 0-5 R_e ;

R_b , en cada aparición, se selecciona independientemente a partir de H, alquilo C_{1-6} sustituido con 0-5 R_e , alqueno C_{2-6} sustituido con 0-5 R_e , alquino C_{2-6} sustituido con 0-5 R_e , $-(CH_2)_r$ -carbociclilo C_{3-10} sustituido con 0-5 R_e , y $-(CH_2)_r$ -heterociclilo sustituido con 0-5 R_e ;

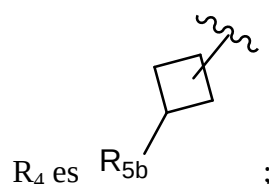
R_e , en cada aparición, se selecciona independientemente a partir de alquilo C_{1-6} sustituido con 0-5 R_f , alqueno C_{2-6} , alquino C_{2-6} , $-(CH_2)_r$ -cicloalquilo C_{3-6} , $-(CH_2)_r$ -arilo, F, Cl, Br, CN, NO_2 , =O, $-C(=O)OH$, $-C(=O)O$ alquilo C_{1-4} , $-(CH_2)_rOH$, y $-(CH_2)_rO$ alquilo C_{1-4} ;

R_f , en cada aparición, se selecciona independientemente a partir de H, F, Cl, Br, CN, OH, alquilo C_{1-5} opcionalmente sustituido con OH, cicloalquilo C_{3-6} , y fenilo;

p, en cada aparición, se selecciona independientemente a partir de cero, 1, y 2; y

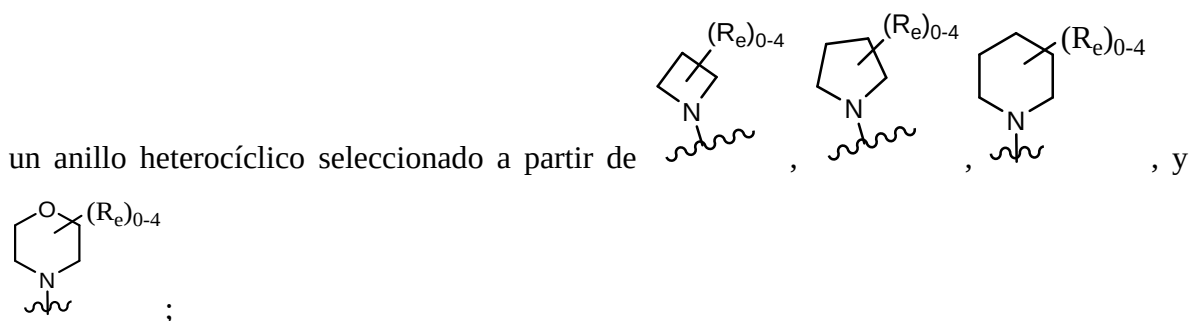
r, en cada aparición, se selecciona independientemente a partir de cero, 1, 2, 3, y 4.

6. El compuesto de acuerdo con la Reivindicación 5 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde:



R_{5b} se selecciona a partir de $-C(=O)OR_b$, $-C(=O)NR_aR_a$, y $-NHC(=O)R_b$;

R_a , en cada aparición, se selecciona independientemente a partir de H y alquilo C_{1-6} sustituido con 0-5 R_e , o R_a y R_a junto con el átomo de nitrógeno al cual están unidos forman

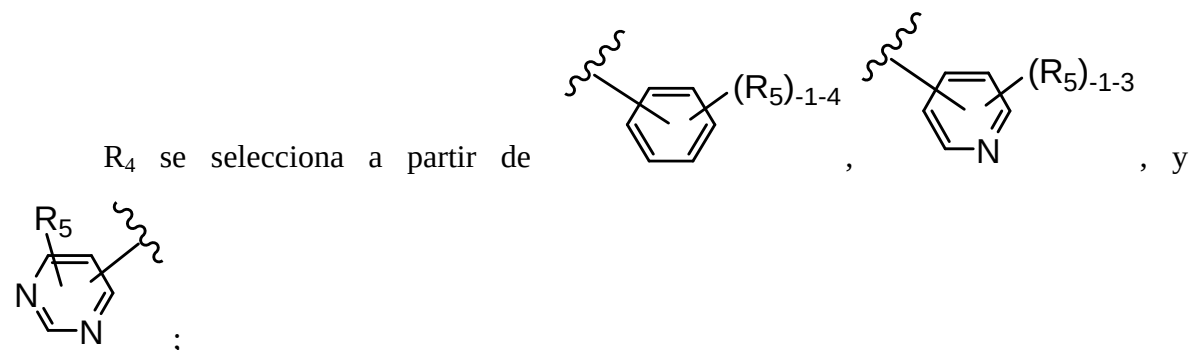


R_b se selecciona a partir de H y alquilo C_{1-6} sustituido con 0-5 R_e ;

R_e , en cada aparición, se selecciona independientemente a partir de alquilo C_{1-6} sustituido con 0-5 R_f , alqueno C_{2-6} , alquino C_{2-6} , $-(CH_2)_r$ -cicloalquilo C_{3-6} , $-(CH_2)_r$ -arilo, F, Cl, Br, CN, NO_2 , $=O$, $-C(=O)OH$, $-C(=O)O$ alquilo C_{1-4} , $-(CH_2)_rOH$, y $-(CH_2)_rO$ alquilo C_{1-4} ; y

R_f , en cada aparición, se selecciona independientemente a partir de H, F, Cl, Br, CN, OH, alquilo C_{1-5} opcionalmente sustituido con OH, cicloalquilo C_{3-6} , y fenilo.

7. El compuesto de acuerdo con la Reivindicación 3 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde:



R_5 , en cada aparición, se selecciona independientemente a partir de H, F, Cl, Br, alquilo C_{1-4} sustituido con 0-5 R_e , alqueno C_{2-4} , alquino C_{2-4} , $-(CH_2)_{0-1}OR_b$, $-CN$, $-NR_aR_a$, $-(CH_2)_{0-1}-NHC(=O)R_b$, $-NR_aC(=O)NR_aR_a$, $-C(=O)OR_b$, $-C(=O)R_b$, $-OC(=O)R_b$, $-C(=O)NR_aR_a$, $-S(O)_pR_c$, $-S(O)_pNR_aR_a$, $-NR_aS(O)_pR_c$, cicloalquilo C_{3-6} , heterociclilo, y arilo, en donde dicho alquilo, cicloalquilo, heterociclilo, o arilo está sustituido con 0-4 R_e ;

R_a , en cada aparición, se selecciona independientemente a partir de H, alquilo C_{1-6} sustituido con 0-5 R_e , alqueno C_{2-6} sustituido con 0-5 R_e , alquino C_{2-6} sustituido con 0-5 R_e , $-(CH_2)_r$ -carbociclilo C_{3-10} sustituido con 0-5 R_e , y $-(CH_2)_r$ -heterociclilo sustituido con 0-5 R_e ; o R_a y R_a junto con el átomo de nitrógeno al cual están unidos forman un anillo heterocíclico sustituido con 0-5 R_e ;

R_b , en cada aparición, se selecciona independientemente a partir de H, alquilo C_{1-6} sustituido con 0-5 R_e , alqueno C_{2-6} sustituido con 0-5 R_e , alquino C_{2-6} sustituido con 0-5 R_e , $-(CH_2)_r$ -carbociclilo C_{3-10} sustituido con 0-5 R_e , y $-(CH_2)_r$ -heterociclilo sustituido con 0-5 R_e ;

R_c , en cada aparición, se selecciona independientemente a partir de alquilo C_{1-6} sustituido con 0-5 R_e , alqueno C_{2-6} sustituido con 0-5 R_e , alquino C_{2-6} sustituido con 0-5

R_e , $-(CH_2)_r$ -carbociclilo C_{3-6} sustituido con 0-5 R_e , y $-(CH_2)_r$ -heterociclilo sustituido con 0-5 R_e ;

R_e , en cada aparición, se selecciona independientemente a partir de alquilo C_{1-6} sustituido con 0-5 R_f , alqueno C_{2-6} , alquino C_{2-6} , $-(CH_2)_r$ -cicloalquilo C_{3-6} , $-(CH_2)_r$ -arilo, F, Cl, Br, CN, NO_2 , =O, $-C(=O)OH$, $-C(=O)O$ alquilo C_{1-4} , $-(CH_2)_rOH$, y $-(CH_2)_rO$ alquilo C_{1-4} ;

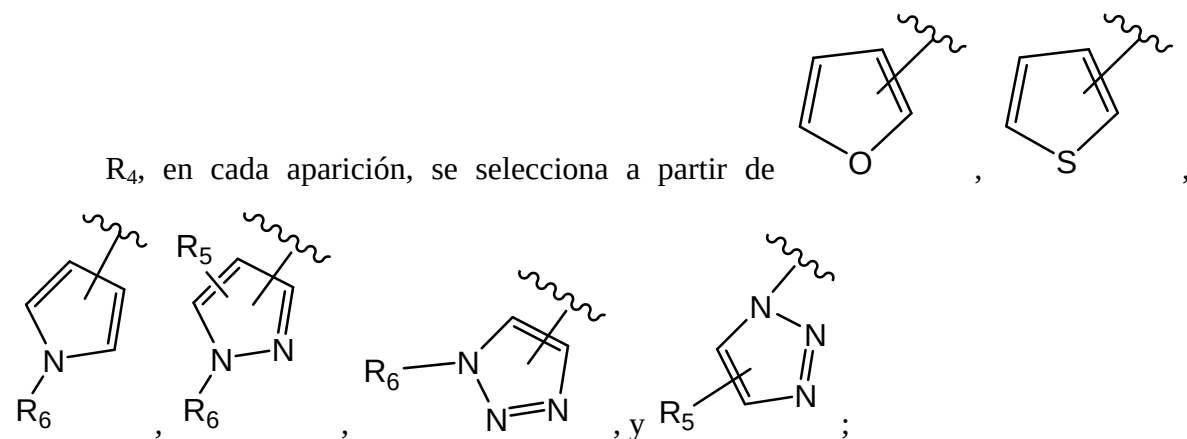
R_f , en cada aparición, se selecciona independientemente a partir de H, F, Cl, Br, CN, OH, alquilo C_{1-5} opcionalmente sustituido con OH, cicloalquilo C_{3-6} , y fenilo;

p, en cada aparición, se selecciona independientemente a partir de cero, 1, y 2; y

r, en cada aparición, se selecciona independientemente a partir de cero, 1, 2, 3, y 4.

8. El compuesto de acuerdo con la Reivindicación 3 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde:

R_2 se selecciona a partir de $-CH_3$ y $-CH_2$ -ciclopropilo sustituido con 0-2 F o Cl;



R_5 , en cada aparición, se selecciona independientemente a partir de H, F, Cl, Br, alquilo C_{1-4} sustituido con 0-5 R_e , alqueno C_{2-4} , alquino C_{2-4} , nitro, $-OR_b$, $-CN$, $-NR_aR_a$, $-S(O)_pR_c$, $-S(O)_pNR_aR_a$, $-NR_aS(O)_pR_c$, $-(CH_2)_r-NR_aC(=O)R_b$, $-NR_aC(=O)NR_aR_a$, $C(=O)OR_b$, $-C(=O)R_b$, $-OC(=O)R_b$, $-C(=O)NR_aR_a$, $P(=O)(O$ alquilo $C_{1-4})_2$, cicloalquilo C_{3-6} sustituido con 0-4 R_e , arilo sustituido con 0-4 R_e , heterociclilo, sustituido con 0-4 R_e ;

R_6 , en cada aparición, se selecciona independientemente a partir de H, alquilo C_{1-3} sustituido con 0-5 R_e , y heterociclilo sustituido con 0-4 R_e ;

R_a , en cada aparición, se selecciona independientemente a partir de H, alquilo C_{1-6} sustituido con 0-5 R_e , alqueno C_{2-6} sustituido con 0-5 R_e , alquino C_{2-6} sustituido con 0-5 R_e , $-(CH_2)_r$ -carbociclilo C_{3-10} sustituido con 0-5 R_e , y $-(CH_2)_r$ -heterociclilo sustituido con 0-5 R_e ; o R_a y R_a junto con el átomo de nitrógeno al cual están unidos forman un anillo heterocíclico sustituido con 0-5 R_e ;

R_b , en cada aparición, se selecciona independientemente a partir de H, alquilo C_{1-6} sustituido con 0-5 R_e , alqueno C_{2-6} sustituido con 0-5 R_e , alquino C_{2-6} sustituido con 0-5 R_e , $-(CH_2)_r$ -carbociclilo C_{3-10} sustituido con 0-5 R_e , y $-(CH_2)_r$ -heterociclilo sustituido con 0-5 R_e ;

R_c , en cada aparición, se selecciona independientemente a partir de alquilo C_{1-6} sustituido con 0-5 R_e , alqueno C_{2-6} sustituido con 0-5 R_e , alquino C_{2-6} sustituido con 0-5 R_e , $-(CH_2)_r$ -carbociclilo C_{3-6} sustituido con 0-5 R_e , y $-(CH_2)_r$ -heterociclilo sustituido con 0-5 R_e ;

R_e , en cada aparición, se selecciona independientemente a partir de alquilo C_{1-6} sustituido con 0-5 R_f , alqueno C_{2-6} , alquino C_{2-6} , $-(CH_2)_r$ -cicloalquilo C_{3-6} , $-(CH_2)_r$ -aril, F, Cl, Br, CN, NO_2 , $=O$, $-C(=O)OH$, $-C(=O)O$ alquilo C_{1-4} , $-(CH_2)_rOH$, y $-(CH_2)_rO$ alquilo C_{1-4} , $-(CH_2)_rO$ alqueno C_{2-4} $-(CH_2)_rO$ alquino C_{2-4} , y NH_2 ;

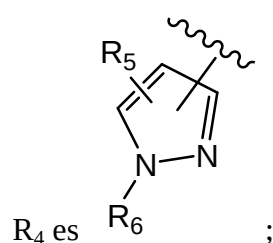
R_f , en cada aparición, se selecciona independientemente a partir de H, F, Cl, Br, CN, OH, alquilo C_{1-5} opcionalmente sustituido con OH, cicloalquilo C_{3-6} , y fenilo;

p, en cada aparición, se selecciona independientemente a partir de cero, 1, y 2; y

r, en cada aparición, se selecciona independientemente a partir de cero, 1, 2, 3, y 4.

9. El compuesto de acuerdo con la Reivindicación 8 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde:

R_2 se selecciona a partir de $-CH_3$ y $-CH_2$ -ciclopropilo sustituido con 0-2 F y Cl;



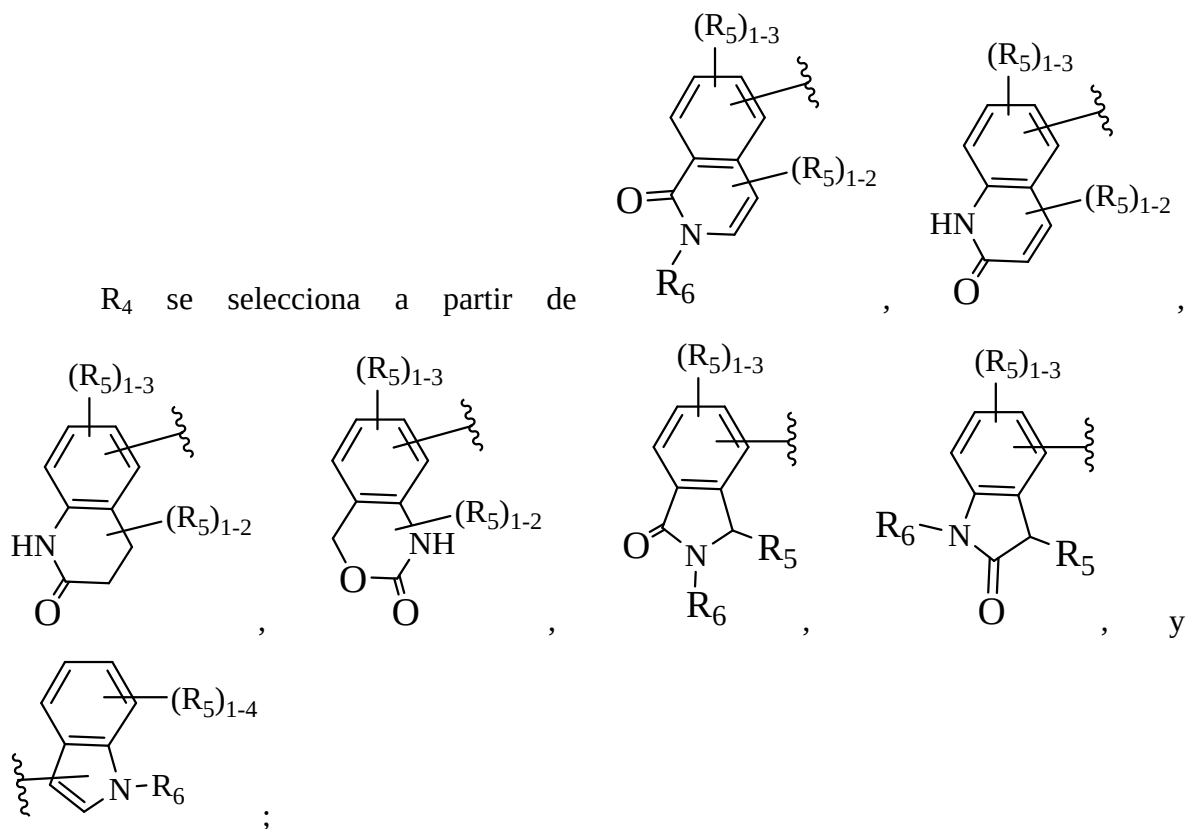
R_5 , en cada aparición, se selecciona independientemente a partir de H, F, Cl, Br, alquilo C_{1-4} , arilo sustituido con 0-4 R_e , y heterociclilo sustituido con 0-4 R_e ;

R_6 , en cada aparición, se selecciona independientemente a partir de H, alquilo C_{1-3} sustituido con 0-5 R_e , y heterociclilo sustituido con 0-4 R_e ;

R_e , en cada aparición, se selecciona independientemente a partir de alquilo C_{1-6} , F, Cl, Br, CN, $-OH$, y $-(CH_2)_rO$ alquino C_{2-4} ; y

r, en cada aparición, se selecciona independientemente a partir de cero, 1 y 2.

10. El compuesto de acuerdo con la Reivindicación 3 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde:



R_5 , en cada aparición, se selecciona independientemente a partir de H, F, Cl, Br, y alquilo C_{1-4} sustituido con 0-5 R_e , OR_b , $-CN$, $-C(=O)R_b$, $-C(=O)OR_b$, $-OC(=O)R_b$, $-C(=O)NR_aR_a$;

R_6 se selecciona a partir de H y alquilo C_{1-3} ;

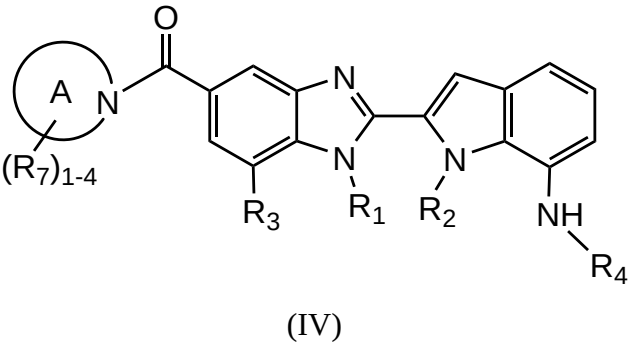
R_a , en cada aparición, se selecciona independientemente a partir de H y alquilo C_{1-4} sustituido con 0-5 R_e ;

R_b , en cada aparición, se selecciona independientemente a partir de H y alquilo C_{1-4} sustituido con 0-5 R_e ;

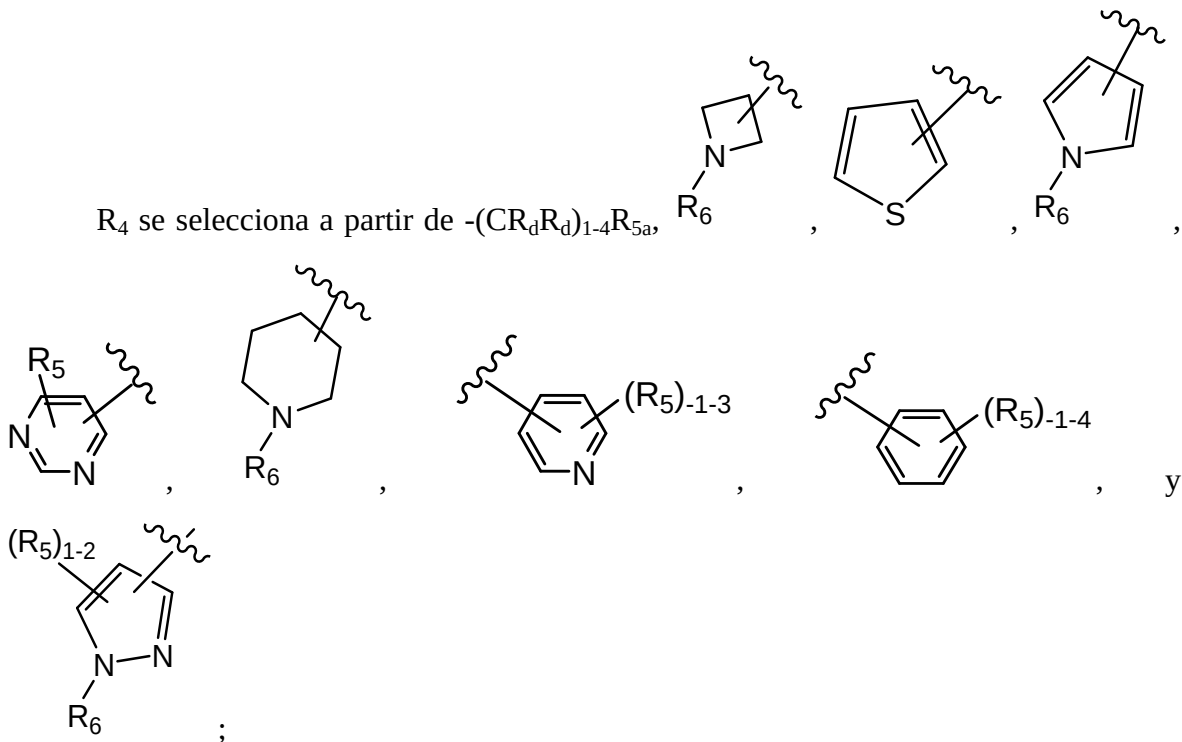
R_e , en cada aparición, se selecciona independientemente a partir de alquilo C_{1-6} F, Cl, Br, CN, NO_2 , $=O$, $-C(=O)OH$, $-C(=O)O$ alquilo C_{1-4} , $-(CH_2)_rOH$, y $-(CH_2)_rO$ alquilo C_{1-4} ; y

r , en cada aparición, se selecciona independientemente a partir de cero, 1 y 2.

11. El compuesto de acuerdo con la Reivindicación 1 de Fórmula (IV):



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde:



R_5 , en cada aparición, se selecciona independientemente a partir de H, F, Cl, Br, alquilo C_{1-4} sustituido con 0-5 R_e , $-(CH_2)_rOR_b$, $-CN$, $-NR_aR_a$, $-C(=O)OR_b$, $-C(=O)R_b$, $-C(=O)NR_aR_a$, $P(=O)(OalquiloC_{1-4})_2$, $P(=O)(alquiloC_{1-4})_2$, cicloalquilo C_{3-6} sustituido con 0-4 R_e , arilo sustituido con 0-4 R_e , heterociclilo, sustituido con 0-4 R_e ;

R_{5a} , en cada aparición, se selecciona independientemente a partir de CN , $-C(=O)OH$, $-C(=O)OalquiloC_{1-4}$, $-C(=O)NH_2$, $-NH_2$, y $SO_2alquiloC_{1-4}$;

R_6 , en cada aparición, se selecciona independientemente a partir de H, alquilo C_{1-3} sustituido con 0-5 R_e , fenilo sustituido con 0-4 R_e , y heterociclilo sustituido con 0-4 R_e ;

R_a , en cada aparición, se selecciona independientemente a partir de H y alquilo C_{1-6} sustituido con 0-5 R_e ;

R_b , en cada aparición, se selecciona independientemente a partir de H y alquilo C_{1-6} sustituido con 0-5 R_e ;

R_d , en cada aparición, se selecciona independientemente a partir de H y alquilo C_{1-6} sustituido con 0-5 R_e ;

R_e , en cada aparición, se selecciona independientemente a partir de alquilo C_{1-6} F, Cl, Br, CN , y $-(CH_2)_rOH$; y

r , en cada aparición, se selecciona independientemente a partir de cero, 1 y 2.

12. El compuesto de acuerdo con la Reivindicación 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde:

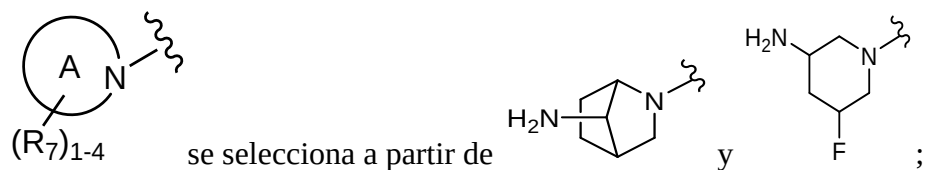
L está ausente;

R_4 es $-(CHR_d)_{1-4}R_{5a}$;

R_{5a} se selecciona a partir de CN , $-C(=O)OH$, $-C(=O)OalquiloC_{1-4}$, $-C(=O)NH_2$, NH_2 , y $-SO_2alquiloC_{1-4}$; y

R_d se selecciona a partir de H y alquilo C_{1-6} .

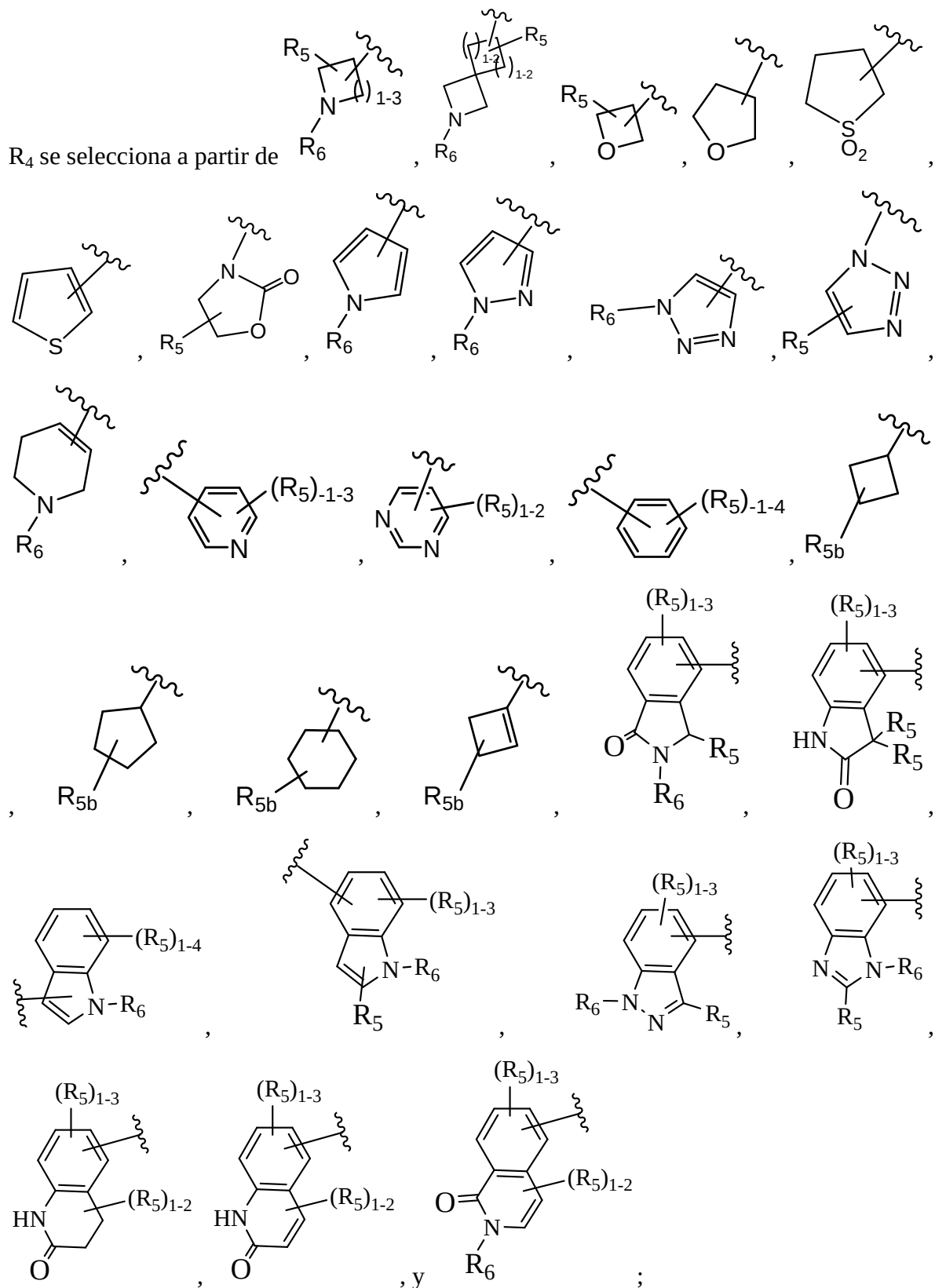
13. El compuesto de la Reivindicación 2, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde:



R_1 es alquilo C_{1-2} sustituido con 0-1 heterociclilo de 5-6 miembros que comprende átomos de carbono y 1-3 heteroátomos seleccionados a partir de N, NH, y Nalquilo C_{1-3} ;

R_2 es alquilo C_{1-2} sustituido con 0-1 cicloalquilo C_{3-6} ;

R_3 se selecciona a partir de H, F, Cl, y -Oalquilo C_{1-4} ;



$C(=O)OR_b$, $-C(=O)R_b$, $-OC(=O)R_b$, $-C(=O)NR_aR_a$, $-S(O)_pR_c$, $-S(O)_pNR_aR_a$, $-NR_aS(O)_pR_c$, cicloalquilo C_{3-6} sustituido con 0-4 R_e , arilo sustituido con 0-4 R_e , y heterociclilo sustituido con 0-4 R_e ;

R_{5b} , en cada aparición, se selecciona independientemente a partir de OH, $-C(=O)OR_b$, $-C(=O)NR_aR_a$, y $-NR_aC(=O)R_b$;

R_6 , en cada aparición, se selecciona independientemente a partir de H, alquilo C_{1-3} , $-C(=O)R_b$, $-C(=O)(CH_2)_rOR_b$, $-C(=O)(CH_2)_rNR_aR_a$, $-S(O)_pR_c$, $-S(O)_pNR_aR_a$, arilo sustituido con 0-4 R_e , y heterociclilo sustituido con 0-4 R_e ;

R_a , en cada aparición, se selecciona independientemente a partir de H, alquilo C_{1-6} sustituido con 0-5 R_e , alqueno C_{2-6} sustituido con 0-5 R_e , alquino C_{2-6} sustituido con 0-5 R_e , $-(CH_2)_r$ -carbociclilo C_{3-10} sustituido con 0-5 R_e , y $-(CH_2)_r$ -heterociclilo sustituido con 0-5 R_e ; o R_a y R_a junto con el átomo de nitrógeno al cual están unidos forman un anillo heterocíclico sustituido con 0-5 R_e ;

R_b , en cada aparición, se selecciona independientemente a partir de H, alquilo C_{1-6} sustituido con 0-5 R_e , alqueno C_{2-6} sustituido con 0-5 R_e , alquino C_{2-6} sustituido con 0-5 R_e , $-(CH_2)_r$ -carbociclilo C_{3-10} sustituido con 0-5 R_e , y $-(CH_2)_r$ -heterociclilo sustituido con 0-5 R_e ;

R_c , en cada aparición, se selecciona independientemente a partir de alquilo C_{1-6} sustituido con 0-5 R_e , alqueno C_{2-6} sustituido con 0-5 R_e , alquino C_{2-6} sustituido con 0-5 R_e , $-(CH_2)_r$ -carbociclilo C_{3-6} sustituido con 0-5 R_e , y $-(CH_2)_r$ -heterociclilo sustituido con 0-5 R_e ;

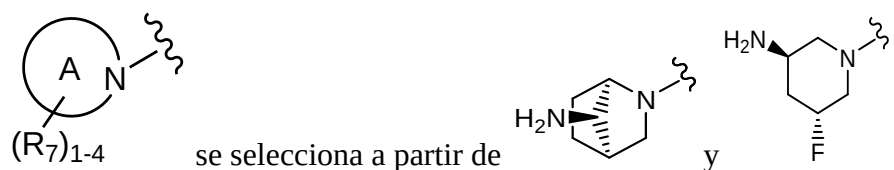
R_e , en cada aparición, se selecciona independientemente a partir de alquilo C_{1-6} sustituido con 0-5 R_f , alqueno C_{2-6} , alquino C_{2-6} , $-(CH_2)_r$ -cicloalquilo C_{3-6} sustituido con 0-5 R_f , $-(CH_2)_r$ -arilo sustituido con 0-5 R_f , $-(CH_2)_r$ -heterociclilo sustituido con 0-5 R_f , F, Cl, Br, CN, NO_2 , $=O$, $-C(=O)OH$, $-C(=O)OalquiloC_{1-4}$, $-(CH_2)_rOH$, $-(CH_2)_rOalquiloC_{1-4}$, y $-NHC(=O)OalquiloC_{1-3}$;

R_f , en cada aparición, se selecciona independientemente a partir de H, F, Cl, Br, CN, OH, alquilo C_{1-5} opcionalmente sustituido con OH, cicloalquilo C_{3-6} , y fenilo;

p , en cada aparición, se selecciona independientemente a partir de cero, 1, y 2; y

r , en cada aparición, se selecciona independientemente a partir de cero, 1, 2, 3, y 4.

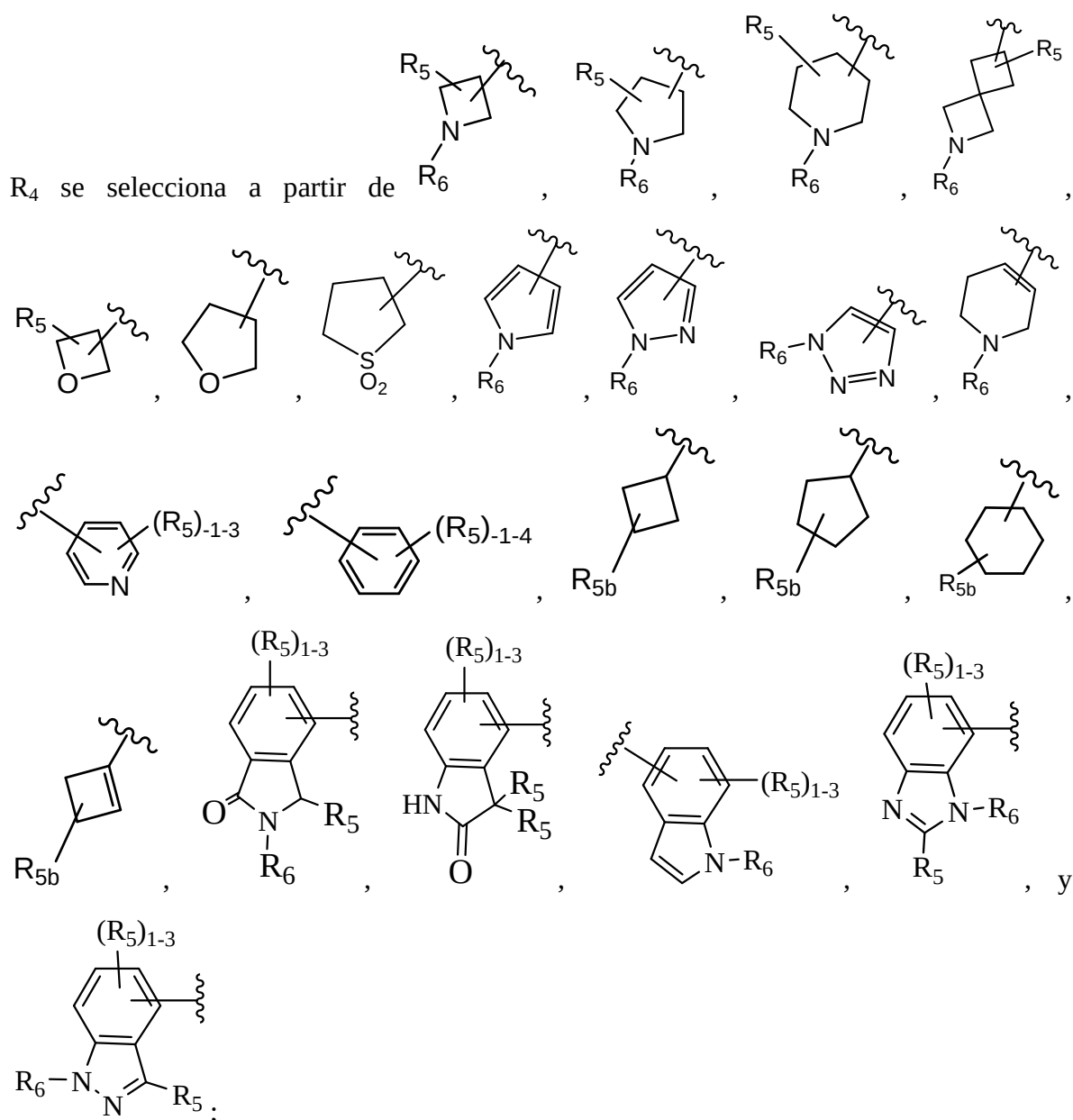
14. El compuesto de acuerdo con la Reivindicación 13, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde:



R_1 se selecciona a partir de $-CH_3$, $-CD_3$, y $-CH_2$ -heterociclilo de 5-6 miembros que comprende átomos de carbono y 1-3 heteroátomos seleccionados a partir de N, NH, y $NalquiloC_{1-3}$;

R_2 se selecciona a partir de $-CH_3$ y $-CH_2$ -ciclopropilo;

R_3 se selecciona a partir de H, F, y $-OalquiloC_{1-4}$;



R_e , $-(CH_2)_r$ -carbociclilo C_{3-6} sustituido con 0-5 R_e , y $-(CH_2)_r$ -heterociclilo sustituido con 0-5 R_e ;

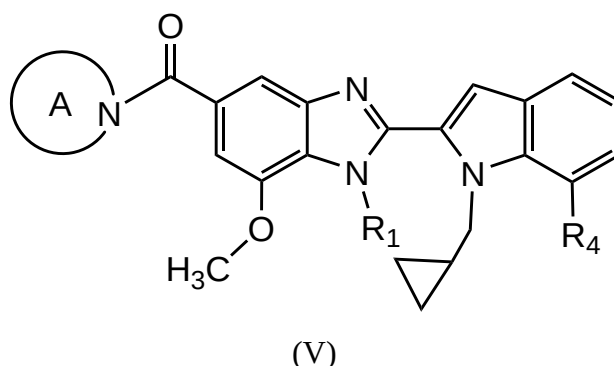
R_e , en cada aparición, se selecciona independientemente a partir de alquilo C_{1-6} sustituido con 0-5 R_f , alqueno C_{2-6} , alquino C_{2-6} sustituido con 0-4 R_f , $-(CH_2)_r$ -cicloalquilo C_{3-6} sustituido con 0-4 R_f , $-(CH_2)_r$ -arilo, $-(CH_2)_r$ -heterociclilo sustituido con 0-4 R_f , F, Cl, Br, CN, NO_2 , $=O$, $-C(=O)OH$, $-C(=O)O$ alquilo C_{1-4} , $-(CH_2)_rOH$, $-(CH_2)_rO$ alquilo C_{1-4} , y $-NHC(=O)O$ alquilo C_{1-3} ;

R_f , en cada aparición, se selecciona independientemente a partir de H, F, Cl, Br, CN, OH, alquilo C_{1-5} opcionalmente sustituido con OH, cicloalquilo C_{3-6} , y fenilo;

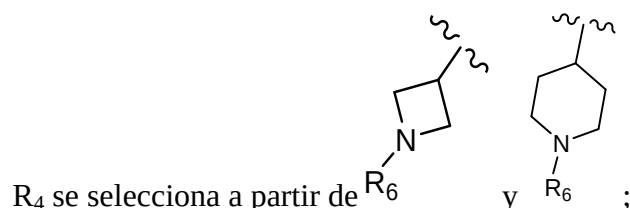
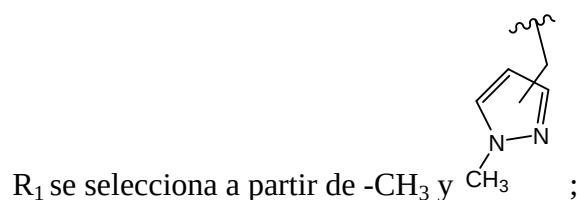
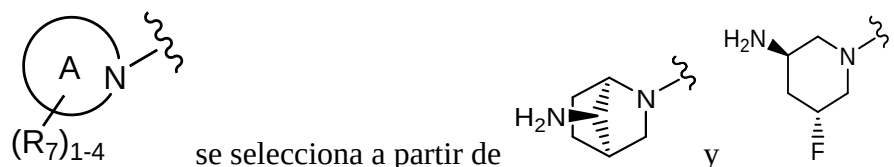
p, en cada aparición, se selecciona independientemente a partir de cero, 1, y 2; y

r, en cada aparición, se selecciona independientemente a partir de cero, 1, 2, 3, y 4.

15. El compuesto de acuerdo con la Reivindicación 2, que tiene la formula (V):



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde:



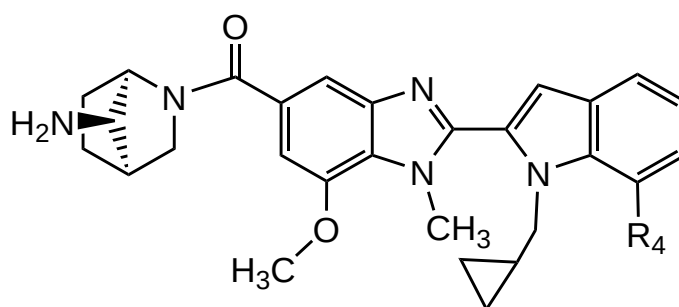
R_6 , en cada aparición, se selecciona independientemente a partir de $-C(=O)R_b$ - $C(=O)(CH_2)_{1-3}OR_b$, y $-C(=O)NR_aR_a$;

R_a , en cada aparición, se selecciona independientemente a partir de H, alquilo C_{1-3} sustituido con 0-3 R_e , cicloalquilo C_{3-6} , fenilo sustituido con 0-3 R_e , y piridilo;

R_b se selecciona a partir de H y alquilo C_{1-3} sustituido con 0-3 R_e ; y

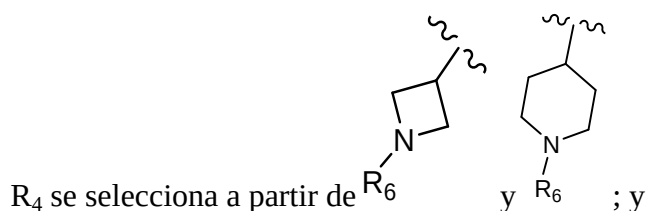
R_e , en cada aparición, se selecciona independientemente a partir de F, Cl, $-OH$, $-O$ alquilo C_{1-4} , $C(=O)OH$, fenilo, y heterociclilo.

16. El compuesto de acuerdo con la Reivindicación 15, que tiene la Fórmula (VI):



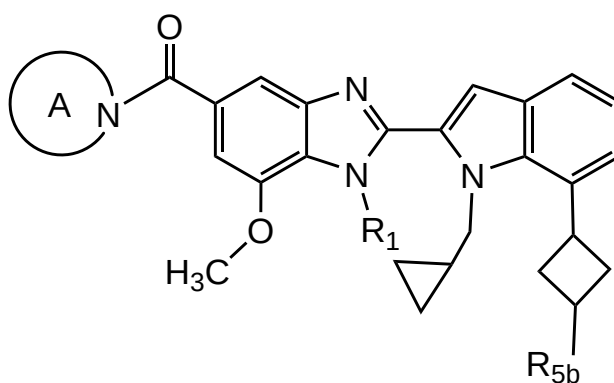
(VI)

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde:



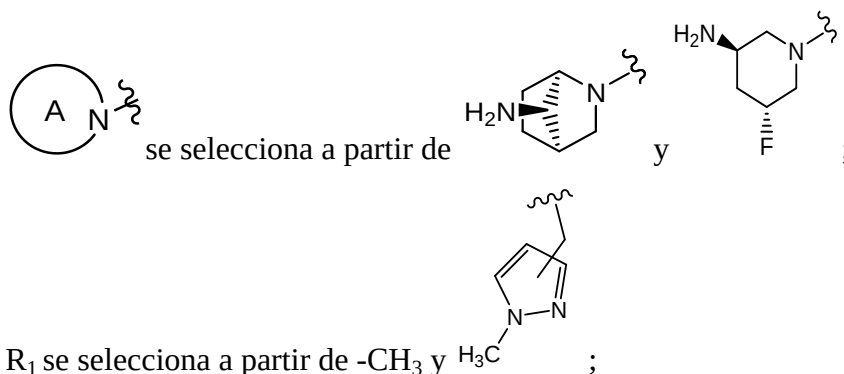
R₆, en cada aparición, se selecciona independientemente a partir de -C(=O)CH₃, C(=O)(CH₂)₁₋₂OH, -C(=O)CH₂OCH₂CF₃, -C(=O)(CH₂)₁₋₃OCH₃, -C(=O)(CH₂)₁₋₃-fenilo, -C(=O)(CH₂)₁₋₃-piridilo, -C(=O)(CH₂)₁₋₃-tetrazolilo, -C(=O)NH₂, -C(=O)NHalquiloC₁₋₃, -C(=O)NH-piridilo, -C(=O)NH-ciclopropilo, y -C(=O)NH-fenilo sustituido con 0-1 F, Cl, alquiloC₁₋₂, y OalquiloC₁₋₂.

17. El compuesto de acuerdo con la Reivindicación 5, que tiene la Fórmula (IX):



(IX)

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde:

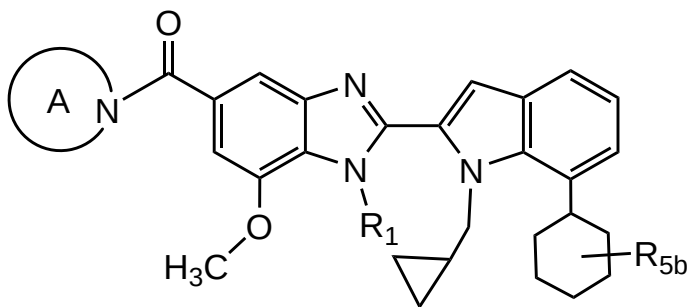


R_{5b} se selecciona a partir de OH, -C(=O)NR_aR_a, -C(=O)OR_b, NHC(=O)R_b, y NH₂,

R_a, en cada aparición, se selecciona independientemente a partir de H, CH₃, y CD₃; o R_a y R_a junto con el átomo de nitrógeno al cual están unidos forman un anillo heterocíclico sustituido con 0-2 OH; y

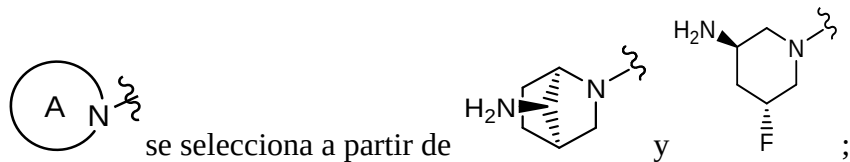
R_b se selecciona a partir de H, CH₃, y CD₃.

18. El compuesto de acuerdo con la Reivindicación 5, que tiene la Fórmula (XI):



(XI)

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde:



R₁ se selecciona a partir de -CH₃ y H₃C ; y

R_{5b}, se selecciona a partir de -OH, -NH₂, y CONH₂.

19. Una composición farmacéuticamente aceptable que comprende el compuesto de acuerdo con la Reivindicación 1, y un portador, adyuvante o vehículo farmacéuticamente aceptable.

20. La composición de acuerdo con la Reivindicación 19, en combinación con un agente terapéutico adicional.

21. Un método de inhibición de PAD4 en un sujeto o en una muestra biológica que comprende la etapa de poner en contacto el PAD4 con un compuesto de acuerdo con la Reivindicación 1.

ANEXO EXPLICATIVO DE LAS MODIFICACIONES

- Se eliminan las Reivindicaciones 22 a 24;
- en la Reivindicación 8 se reemplaza la expresión “*The compound according to claim 3*” por “*El compuesto de acuerdo con la Reivindicación 3*” para corregir un error de traducción.