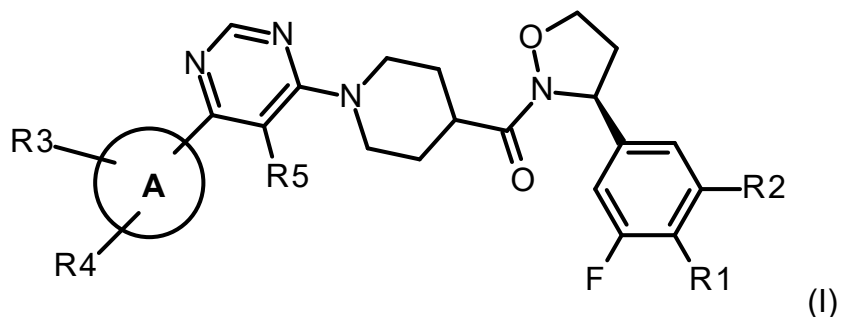


REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula I:



en donde

A representa un anillo de heteroarilo de cinco miembros en el que se seleccionan 2 o 3 átomos del anillo independientemente de nitrógeno, que está sustituido opcionalmente con R3 y R4;

R1 representa H o CH₃;

R2 representa Cl, F o CN;

R3 representa H o CH₃;

R4 representa H, CH₃ o ciclopropilo;

R5 representa H o F;

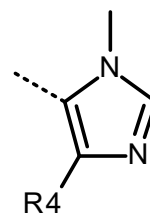
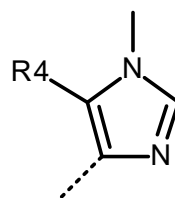
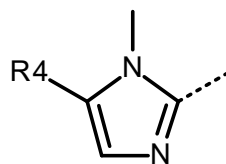
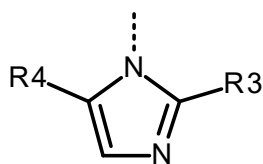
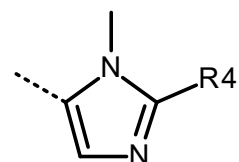
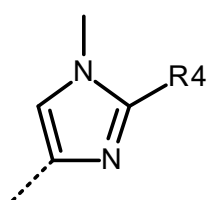
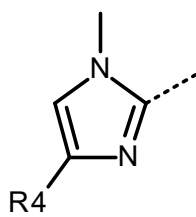
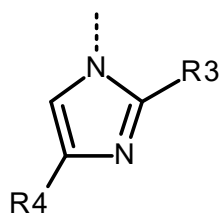
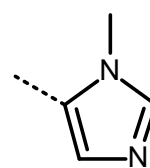
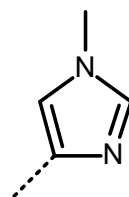
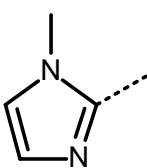
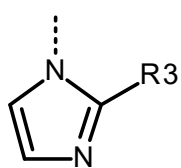
o una sal, solvato o estereoisómero farmacéuticamente aceptable de este.

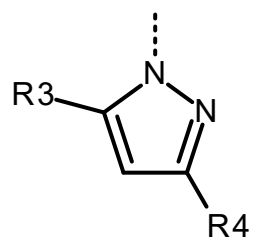
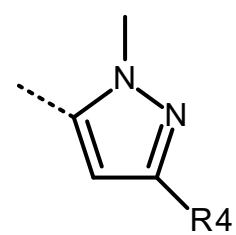
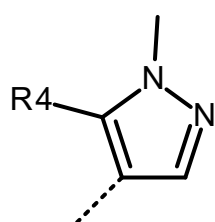
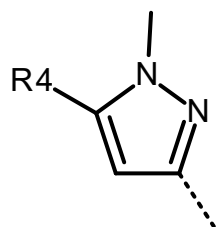
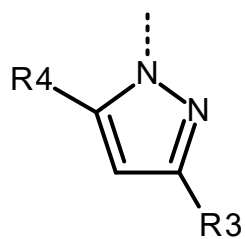
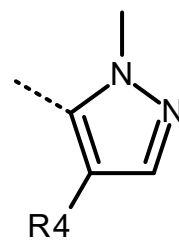
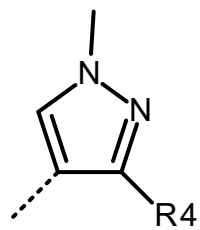
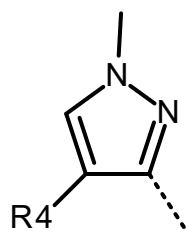
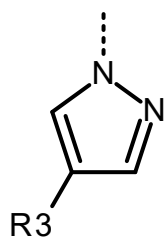
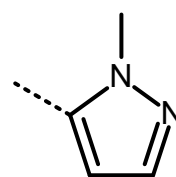
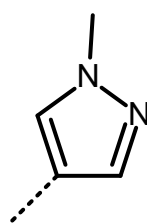
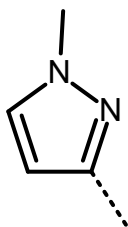
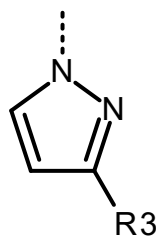
2. Un compuesto de fórmula 1 de acuerdo con la reivindicación 1, en donde A se selecciona de imidazol, pirazol y triazol, que está sustituido opcionalmente con R3 y R4;

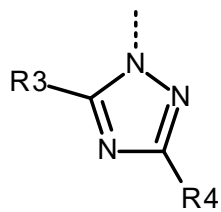
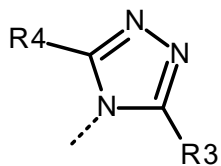
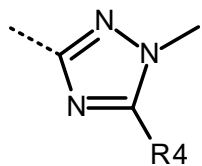
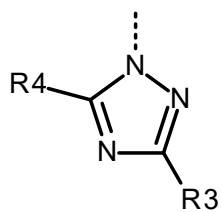
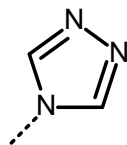
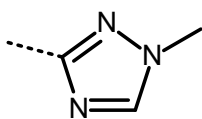
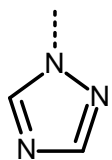
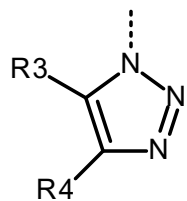
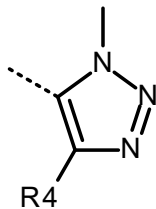
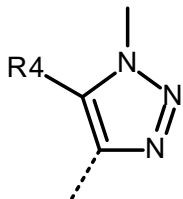
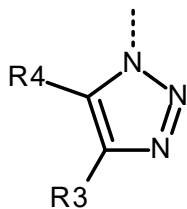
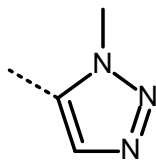
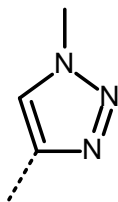
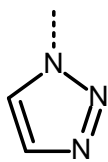
o una sal, solvato o estereoisómero farmacéuticamente aceptable de este.

3. Un compuesto de fórmula 1 de acuerdo con la reivindicación 1, en donde

A representa un heteroarilo seleccionado de







en donde la línea discontinua indica el enlace al anillo de pirimidina de la fórmula I;

R3 representa H o CH₃;

R4 representa H, CH₃ o ciclopropilo;

o una sal, solvato o estereoisómero farmacéuticamente aceptable de este.

4. Un compuesto de fórmula I de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1, 2 o 3,

en donde

A representa un heteroarilo seleccionado de

1-imidazolilo y 3-pirazolilo,

que está sustituido opcionalmente con R3 y R4;

o una sal, solvato o estereoisómero farmacéuticamente aceptable de este.

5. Un compuesto de fórmula I de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en donde

A representa un heteroarilo seleccionado de 1-imidazolilo y 3-pirazolilo;

R1 representa H;

R2 representa CN;

R3 representa CH₃;

R4 representa H;

R5 representa H o F;

o una sal, solvato o estereoisómero farmacéuticamente aceptable de este.

6. Un compuesto de fórmula I de acuerdo con la reivindicación 1, en donde el compuesto de fórmula I se selecciona de

3-fluoro-5-[(3S)-2-[1-[6-(2-metilimidazol-1-il)]pirimidin-4-il]piperidin-4-carbonil]isoxazolidin-3-il]benzonitrilo;

3-fluoro-2-metil-5-[(3S)-2-[1-[6-(2-metilimidazol-1-il)]pirimidin-4-il]piperidin-4-carbonil]isoxazolidin-3-il]benzonitrilo;

3-fluoro-5-[(3S)-2-[1-[6-(2-metilpirazol-3-il)pirimidin-4-il]piperidin-4-carbonil]isoxazolidin-3-il]benzonitrilo;

[(3S)-3-(3,5-difluorofenil)isoxazolidin-2-il]-[1-[6-(2-metilpirazol-3-il)pirimidin-4-il]-4-piperidil]metanona;

[(3S)-3-(3-cloro-5-fluorofenil)isoxazolidin-2-il]-[1-[6-(2-metilpirazol-3-il)pirimidin-4-il]-4-piperidil]metanona;

3-fluoro-5-[(3S)-2-[1-[6-(3-metil-1*H*-pirazol-4-il)pirimidin-4-il]piperidin-4-carbonil]isoxazolidin-3-il]benzonitrilo;

3-[(3S)-2-[1-[6-(4-ciclopropil-2-metilimidazol-1-il)pirimidin-4-il]piperidin-4-carbonil]isoxazolidin-3-il]-5-fluorobenzonitrilo;

5-[(3S)-2-[1-[6-(4-ciclopropil-2-metilimidazol-1-il)pirimidin-4-il]piperidin-4-carbonil]isoxazolidin-3-il]-3-fluoro-2-metilbenzonitrilo;

3-[(3S)-2-[1-[6-(2,5-dimetilpirazol-3-il)pirimidin-4-il]piperidin-4-carbonil]isoxazolidin-3-il]-5-fluorobenzonitrilo;

3-fluoro-5-[(3S)-2-[1-[6-(3-metil-1,2,4-triazol-1-il)pirimidin-4-il]piperidin-4-carbonil]isoxazolidin-3-il]benzonitrilo;

3-fluoro-5-[(3S)-2-[1-[6-(5-metil-1,2,4-triazol-1-il)pirimidin-4-il]piperidin-4-carbonil]isoxazolidin-3-il]benzonitrilo;

3-fluoro-5-[(3S)-2-[1-[6-(3-metiltriazol-4-il)pirimidin-4-il]piperidin-4-carbonil]isoxazolidin-3-il]benzonitrilo;

3-fluoro-5-[(3S)-2-[1-[5-fluoro-6-(2-metilimidazol-1-il)pirimidin-4-il]piperidin-4-carbonil]isoxazolidin-3-il]benzonitrilo;

3-fluoro-5-[(3S)-2-[1-[5-fluoro-6-(4-metilpirazol-1-il)pirimidin-4-il]piperidin-4-carbonil]isoxazolidin-3-il]-2-metilbenzonitrilo; y

[(3S)-3-(3,5-difluorofenil)isoxazolidin-2-il]-[1-[5-fluoro-6-(2-metilpirazol-3-il)pirimidin-4-il]-4-piperidil]metanona;

o una sal, solvato o estereoisómero farmacéuticamente aceptable de este.

7. Un compuesto de fórmula I de acuerdo con la reivindicación 1, en donde el compuesto de fórmula I es 3-fluoro-5-[(3S)-2-[1-[6-(2-metilimidazol-1-il)pirimidin-4-il]piperidin-4-carbonil]isoxazolidin-3-il]benzonitrilo;

o una sal, solvato o estereoisómero farmacéuticamente aceptable de este.

8. Un compuesto de fórmula I de acuerdo con la reivindicación 1, en donde el compuesto de fórmula I es 3-fluoro-5-[(3S)-2-[1-[6-(2-metilpirazol-3-il)pirimidin-4-il]piperidin-4-carbonil]isoxazolidin-3-il]benzonitrilo;

o una sal, solvato o estereoisómero farmacéuticamente aceptable de este.

9. Un compuesto de fórmula I de acuerdo con la reivindicación 1, en donde el compuesto de fórmula I es 3-fluoro-5-[(3S)-2-[1-[5-fluoro-6-(2-metilimidazol-1-il)pirimidin-4-il]piperidin-4-carbonil]isoxazolidin-3-il]benzonitrilo;

o una sal, solvato o estereoisómero farmacéuticamente aceptable de este.

10. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, para el uso en medicina humana.

11. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, y al menos un portador farmacéuticamente aceptable.

12. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, al menos un portador farmacéuticamente aceptable y uno o más agentes farmacéuticos activos adicionales seleccionados de un agente trombolítico, un activador tisular del plasminógeno, un anticoagulante, un inhibidor de la agregación plaquetaria, un agente antimicrobiano (un antibiótico, un antibiótico de amplio espectro, una lactama, un agente antimicobacteriano, un antibiótico bactericida, terapia anti-SARM), un agonista beta de acción prolongada, una combinación de un corticosteroide inhalado y un agonista beta de acción prolongada, un agonista beta de acción corta, un modificador de leucotrienos, un anti-IgE, un broncodilatador

metilxantínico, un inhibidor de mastocitos, un inhibidor de cinasas de tirosinas proteínicas, un antagonista del receptor prostanoide CRTH2/D, un aerosol de inhalación de epinefrina, un inhibidor de fosfodiesterasas, una combinación de un inhibidor de fosfodiesterasa-3 y un inhibidor de fosfodiesterasa-4, un anticolinérgico inhalado de acción prolongada, un antagonista muscarínico, un antagonista muscarínico de acción prolongada, un esteroide de dosis baja, un corticosteroide inhalado, un corticosteroide oral, un corticosteroide tópico, globulina antitimocítica, talidomida, clorambucilo, un bloqueador de los canales de calcio, un emoliente tópico, un inhibidor de ACE, un inhibidor de la recaptación de serotonina, un inhibidor del receptor de endotelina-I, un agente antifibrótico, un inhibidor de la bomba de protones, un potenciador del regulador de la conductancia transmembrana de la fibrosis quística, un agente mucolítico, enzimas pancreáticas, un broncodilatador, una inyección intravítrea oftálmica, un inhibidor anti-factor de crecimiento del endotelio vascular, un agente de tipo factor de crecimiento neurotrófico ciliar, una vacuna de la gripe inactivada trivalente (IIV3), una vacuna de la gripe inactivada cuadrivalente (IIV4), una vacuna de la gripe genotecnológica trivalente, una vacuna de la gripe atenuada con virus vivos cuadrivalente, un agente antivírico, vacuna de la gripe inactivada, un factor de crecimiento neurotrófico ciliar, un agente de transferencia de genes, un inmunomodulador tópico, inhibidor de la calcineurina, un interferón gamma, un antihistamínico, un anticuerpo monoclonal, un anticuerpo policlonal anti-linfocitos T, un anticuerpo equino de globulina gamma antitimocítica, un anticuerpo de conejo de globulina antitimocítica, un antagonista anti-CD40, un inhibidor de JAK y un mAb murino anti-TCR.

13. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, o una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 11, para el uso en el tratamiento de una enfermedad o trastorno mediado por la cinasa RIP 1.

14. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, o una composición

farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 11, para el uso en el tratamiento de la enterocolitis necrotizante, esclerosis tuberosa, enfermedad de Tangier, síndrome de Wohlman, enfermedad intestinal inflamatoria, enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa, psoriasis, desprendimiento de retina, retinosis pigmentaria, degeneración macular, pancreatitis (p. ej., pancreatitis aguda), dermatitis atópica, artritis reumatoide, artropatía psoriásica, espondiloartritis, gota, AIJS, lupus eritematoso sistémico, síndrome de Sjögren, esclerodermia generalizada, síndrome antifosfolipídico, vasculitis, artrosis, esteatohepatitis no alcohólica, esteatohepatitis alcohólica, hepatitis autoinmunitaria enfermedades hepatobiliares autoinmunitarias, colangitis esclerosante primaria, nefritis, celiaquía, PTI autoinmunitaria, rechazo de trasplante, isquemia, daño de órganos sólidos por reperfusión/isquemia, isquemia cerebral, sepsis, síndrome inflamatorio de respuesta sistémica, accidente cerebrovascular, infarto de miocardio, enfermedad de Huntington, enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson, enfermedades alérgicas, asma, dermatitis atópica, esclerosis múltiple, diabetes de tipo 1, granulomatosis de Wegener, sarcoidosis pulmonar, enfermedad de Behçet, síndrome febril asociado con la enzima convertidora de interleucina-1, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, síndrome periódico asociado al receptor del factor de necrosis tumoral, periodontitis, infección, infección bacteriana, infección por estafilococos, infección por micobacterias, gripe, rechazo de trasplante, quemaduras, hipoxia, traumatismo, accidente cerebrovascular, infarto de miocardio, tesarismosis lisosómica, enfermedad de Niemann-Pick, enfermedad de Gaucher, enfermedad de Krabbe, esclerosis lateral amiotrófica (ELA/enfermedad de Lou Gehrig), demencia asociada al VIH, encefalopatía, enfermedad degenerativa retiniana, glaucoma, degeneración macular senil, ataxia de Friedreich, enfermedad de cuerpos de Lewy, neuropatía diabética, enfermedades poliglutamínicas (poliQ), enfermedad de Fahr, enfermedad de Menke, enfermedad de Wilson, un trastorno priónico, aterosclerosis, síndrome de Guillain-Barré, polineuropatía desmielinizante inflamatoria crónica, trastorno depresivo mayor, trastorno bipolar, deliro, deterioro cognitivo posoperatorio, autismo, esquizofrenia, hidrosadenitis supurativa e incontinencia pigmentaria.

15. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, o una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 11, para el uso en el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer, esclerosis múltiple, esclerosis lateral amiotrófica (ELA) e incontinencia pigmentaria.

16. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, o una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 11, para el uso en el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer.

17. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, o una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 11, para el uso en el tratamiento de la esclerosis múltiple.

18. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, o una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 11, para el uso en el tratamiento de la esclerosis lateral amiotrófica (ELA).

19. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, o una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 11, para el uso en el tratamiento de la incontinencia pigmentaria.