



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS
ESPAÑA



⑪ Número de publicación: **2 965 049**

⑫ Int. Cl.:

C12Q 1/02 (2006.01) **G01N 33/68** (2006.01)
G09B 19/00 (2006.01) **G01N 33/534** (2006.01)
A61K 38/17 (2006.01)
A61K 47/55 (2007.01)
A61P 25/28 (2006.01)
A61K 51/04 (2006.01)
C07D 471/04 (2006.01)
C07K 14/47 (2006.01)
C12N 9/00 (2006.01)
G01N 33/53 (2006.01)

⑫

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

⑥ Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **12.07.2018 PCT/US2018/041787**

⑦ Fecha y número de publicación internacional: **17.01.2019 WO19014429**

⑨ Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **12.07.2018 E 18831849 (7)**

⑨ Fecha y número de publicación de la concesión europea: **04.10.2023 EP 3652329**

④ Título: **Compuestos para la degradación de la proteína tau**

⑩ Prioridad:

12.07.2017 US 201762531773 P

⑤ Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:

10.04.2024

⑦ Titular/es:

DANA-FARBER CANCER INSTITUTE, INC. (50.0%)
450 Brookline Avenue
Boston, MA 02215, US y
THE GENERAL HOSPITAL CORPORATION D/B/A MASSACHUSETTS GENERAL HOSPITAL (50.0%)

⑫ Inventor/es:

GRAY, NATHANIEL S.;
HAGGARTY, STEPHEN J.;
CAI, QUAN;
TELO BAPTISTA LIMA DA SILVA, MARIA CATARINA;
ZHANG, TINGHU y
FERGUSON, FLEUR M.

⑭ Agente/Representante:

SÁEZ MAESO, Ana

ES 2 965 049 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín Europeo de Patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre Concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Compuestos para la degradación de la proteína tau

Campo de la invención

5 La presente invención se refiere en general a compuestos bifuncionales que se unen a la proteína tau y promueven su degradación mediante el reclutamiento de una ubiquitina ligasa E3, y usos de los compuestos en el tratamiento de enfermedades neurológicas (p. ej., la enfermedad de Alzheimer).

Antecedentes de la invención

10 La enfermedad de Alzheimer (AD) se caracteriza por una pérdida progresiva de la memoria y de otras funciones mentales. En todo el mundo, casi 35 millones de personas padecen AD. El mecanismo exacto de la AD no se comprende completamente, pero se han definido dos depósitos de proteínas característicos, las placas seniles y los ovillos neurofibrilares (NFT), como eventos causantes de la AD. Mientras que las placas seniles incluyen agregación extracelular de péptidos β -amiloide (A β), las NFT están compuestas de proteína tau hiperfosforilada. Dado que la acumulación de tau comienza antes de una pérdida neuronal extensa, apuntar a la proteína tau se ha convertido en una estrategia para tratar la AD. Por lo tanto, tau no es sólo un diana farmacológico sino también un biomarcador para el diagnóstico temprano de la AD mediante la medición de la carga cerebral de Tau. La tomografía por emisión de positrones (PET) es una técnica de obtención de imágenes moleculares que proporciona un método de diagnóstico no invasivo para la detección de la agregación de Tau. Por ello, se han desarrollado y probado en humanos varios radiotrazadores de Tau.

15

20 Recientemente, se ha desarrollado una nueva estrategia terapéutica para reducir y/o eliminar proteínas asociadas con ciertos estados patológicos, PROTAC (proteólisis dirigida a quimeras; p. ej., véase la solicitud de patente de los Estados Unidos, USSN 14/792,414, presentada el 6 de julio de 2015), mediante la creación de compuestos bifuncionales que reclutan proteínas diana para las ubiquitina ligasas E3, que posteriormente inducen la degradación de la proteína diana mediada por proteasoma. Las ubiquitina ligasas E3 son proteínas que, en combinación con una enzima que se conjuga con ubiquitina E2, promueven la unión de la ubiquitina a una lisina en una proteína diana a través de un enlace isopéptido (p. ej., un enlace amida que no está presente en la cadena original de una proteína). La ubiquitinación de la proteína comúnmente da como resultado la degradación de la proteína diana por parte del proteasoma.

25

30 Actualmente, no existen compuestos clínicamente aprobados que se dirijan a tau para el tratamiento de la AD, y el fracaso clínico general es mucho mayor en la AD en comparación con otras enfermedades. En consecuencia, existe una necesidad continua de identificar fármacos que traten eficazmente los trastornos neurológicos, tales como la AD. En particular, los fármacos que pueden aprovechar la maquinaria celular implicada en la homeostasis de las proteínas (p. ej., ubiquitinación y degradación del proteosoma) pueden encontrar uso como agentes terapéuticos.

35

35 TING-TING CHU et al., "Specific Knockdown of Endogenous tau Protein by Peptide-Directed Ubiquitin-Proteasome Degradation", CELL CHEMICAL BIOLOGY, AMSTERDAM, NL, (20160401), vol. 23, núm. 4, páginas 453-461, describe el diseño y la síntesis de una serie de moléculas multifuncionales que contienen fracciones de reconocimiento de tau y fracciones de unión a ligasa E3 para mejorar la degradación de Tau.

40 FLACH KATHARINA et al., "Axotrophin/MARCH7 acts as an E3 ubiquitin ligase and ubiquitinates tau proteinin vitroimpairing microtubule binding", BIOCHIMICA ET BIOPHYSICA ACTA. MOLECULAR BASIS OF DISEASE, AMSTERDAM, NL, (20140604), vol. 1842, núm. 9, páginas 1527-1538, describe una nueva modificación de tau que ocurre preferentemente en 4 repeticiones de la proteína tau que modifica la unión de los microtúbulos y puede afectar la patogénesis de las tauopatías.

El documento EP 3535265 A2 describe la proteína tau dirigida a protacs y los métodos de uso asociados.

El documento WO 2017/030814 A1 describe compuestos y métodos para la degradación dirigida de proteínas que contienen bromodominiós.

45 El documento WO 2017024318 A1 describe composiciones y métodos para regular células efectoras inmunes del receptor de antígeno químérico, p. ej., células T (CAR-T), terapia para modular respuestas inflamatorias adversas asociadas, p. ej., síndrome de liberación de citoquinas y síndrome de lisis tumoral, usando degradación dirigida de proteínas.

Sumario de la invención

50 La presente invención está definida por las reivindicaciones. Cualquier tema que quede fuera del alcance de las reivindicaciones se proporciona únicamente con fines informativos. Cualquier referencia en la descripción a métodos para el tratamiento del cuerpo humano o animal mediante terapia se refiere a los compuestos y composiciones farmacéuticas de la presente invención para uso en métodos para el tratamiento del cuerpo humano o animal mediante terapia.

PROTAC se basa en una estrategia de reclutar proteína diana a una ubiquitina ligasa E3 y posteriormente inducir la degradación de la proteína diana mediada por proteasoma. La presente divulgación describe la conjugación de fracciones de unión a tau con una fracción de unión a ubiquitina ligasa E3 (p. ej., lenalidomida, talidomida) para proporcionar compuestos que puedan inducir la ubiquitinación de la proteína tau y promover su degradación en las células. Por consiguiente, la presente divulgación surge del reconocimiento de que la agregación de la proteína tau, en particular la proteína tau hiperfosforilada, causa ciertos trastornos neurológicos (p. ej., tauopatías tales como la AD), y que al dirigirse tanto a la proteína tau, como a cualquier forma modificada postraduccionalmente de Tau, y Reclutando una ubiquitina ligasa E3 (p. ej., Cereblon) para ubiquitininar la proteína tau y marcarla para la degradación del proteasoma, un solo compuesto bifuncional puede promover la degradación de la proteína tau, proporcionando así nuevos compuestos, composiciones y métodos para el tratamiento de enfermedades neurológicas (p. ej., tauopatías como la AD). Por lo tanto, la presente divulgación representa un avance importante en el tratamiento de enfermedades neurológicas, particularmente tauopatías.

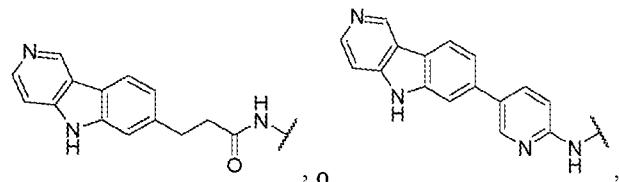
En un aspecto, se proporcionan compuestos de fórmula I:

T-L-E

15 o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, en la que:

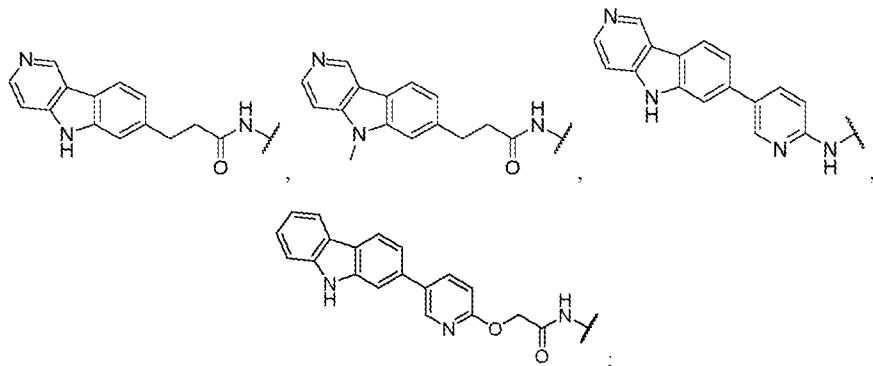
T es una fracción de unión a proteína tau;
en la que T es de la fórmula seleccionada del Grupo A, B, o C:

Grupo A:



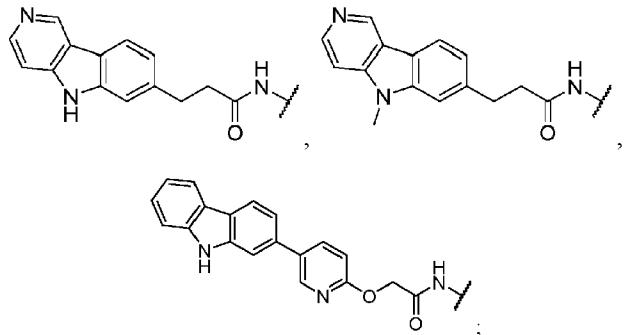
20 0

Grupo B:



0

25 Grupo C:



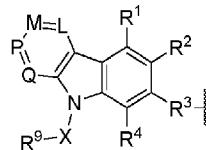
También se divultan, pero no dentro del alcance literal de las reivindicaciones, compuestos de Fórmula I:

T-L-E I,

o sales, cocristales, tautómeros, estereoisómeros, solvatos, hidratos, polimorfos, derivados isotópicamente enriquecidos o profármacos farmacéuticamente aceptables de los mismos, en los que:

- 5 T es una fracción de unión a proteína tau;
 E es una fracción de unión a ubiquitina ligasa E3;
 L es alquieno sustituido o no sustituido, alquenileno sustituido o no sustituido, alquinileno sustituido o no sustituido, carbocicileno sustituido o no sustituido, heterocicileno sustituido o no sustituido, arileno sustituido o no sustituido, heteroarileno sustituido o no sustituido, heteroalquieno sustituido o no sustituido, un enlace, -O-, -N(R^A)-, -S-, -C(=O)-, -C(=O)O-, -C(=O)NR^A-, -NR^AC(=O)-, -NR^AC(=O)R^A-, -C(=O)R^A-, -NR^AC(=O)O-, -NR^AC(=O)N(R^A)-, -OC(=O)-, -OC(=O)O-, -OC(=O)N(R^A)-, -S(O)₂NR^A-, -NR^AS(O)₂-, o una combinación de los mismos; y
 10 cada aparición de R^A es, independientemente, hidrógeno, acilo sustituido o no sustituido, alquilo sustituido o no sustituido, alquenilo sustituido o no sustituido, alquinilo sustituido o no sustituido, heteroalquilo sustituido o no sustituido, carbociclico sustituido o no sustituido, heterociclico sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, heteroarilo sustituido o no sustituido, o un grupo protector de nitrógeno cuando está unido a un átomo de nitrógeno, o dos grupos R^A se unen para formar un anillo heterocíclico sustituido o no sustituido.
- 15

También se divulta, pero no dentro del alcance literal de las reivindicaciones, T es de Fórmula T-I:



T-I

- 20 en la que:

L es N o CR⁵;
 M es N o CR⁶;
 P es N o CR⁷;
 Q es N o CR⁸;

- 25 X es un enlace o alquieno C₁₋₁₂ sustituido o no sustituido, en el que uno o más carbonos están opcionalmente reemplazados con C(O), O, S, SO₂, NH o Nalquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido con halógeno, OH o alquilo C₁₋₆;
 R⁹ es hidrógeno, -N₃, alquinilo, OH, halógeno, NH₂, N(alquilo C₁₋₆)₂, arilo, heteroarilo o un grupo protector, en el que el arilo y el heteroarilo están opcionalmente sustituidos con halógeno, SO₂, NH₂, o alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido con halógeno o cicloalquilo C₃₋₈;
- 30 R³ es -(CH₂)_n-O-, -A-(CH₂)_n-O-, -(CH₂)_n-A-O-, -A-O-(CH₂)_n-(C=O)NR^A-, -(CH₂)_n-S-, -A-(CH₂)_n-A-S-, -A-S-(CH₂)_n-(C=O)NR^A-, -(CH₂)_n-NR^A-, -A-(CH₂)_n-NR^A-, -(CH₂)_n-(C=O)NR^A-, -A-(CH₂)_n-(C=O)NR^A-, -(CH₂)_n-A-(C=O)NR^A-, -A-NR^A-(CH₂)_n-(C=O)NR^A-, -(CH₂)_n-S(O)₂NR^A-, -A-(CH₂)_n-S(O)₂NR^A-, o -(CH₂)_n-AS(O)₂NR^A;-
 A es heterocicileno sustituido o no sustituido, arileno sustituido o no sustituido, o heteroarileno sustituido o no sustituido;
- 35 cada uno de R¹, R² y R⁴-R⁸ son independientemente hidrógeno, OH, halógeno, NH₂, CH₃, SO₂, NO₂, un grupo saliente, un grupo protector, arilo, heteroarilo, NHR¹², N(R¹²)₂cicloalquilo C₃₋₈, N(R¹²)₂heterociclico, o -(CH₂)_n-R¹²;
 R¹² es hidrógeno, -CH₃, arilo o heteroarilo; y
 n es 0-12;
- 40 en el que uno o más carbonos de R¹⁻⁸ se reemplazan opcionalmente con C(O), O, S, SO₂, NH, NH-alquilo C₁₋₆, Nalquilo C₁₋₆, NH₂, o N(alquilo C₁₋₆)₂.

También se divulta, pero no dentro del alcance literal de las reivindicaciones, en la Fórmula T-I:

L es N o CR⁵;
 M es N o CR⁶;
 P es N o CR⁷;
 Q es N o CR⁸;

- 45 X es un enlace o alquieno C₁₋₁₂ sustituido o no sustituido, en el que uno o más carbonos están opcionalmente reemplazados con C(O), O, S, SO₂, NH o Nalquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido con halógeno, OH o alquilo C₁₋₆;
 R⁹ es hidrógeno, -N₃, alquinilo, OH, halógeno, NH₂, N(alquilo C₁₋₆)₂, arilo, heteroarilo o un grupo protector, en el que el arilo y el heteroarilo están opcionalmente sustituidos con halógeno, SO₂, NH₂, o alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido con halógeno o cicloalquilo C₃₋₈;
- 50 R³ es -(CH₂)_n-O-, -A-(CH₂)_n-O-, -(CH₂)_n-A-O-, -(CH₂)_n-S-, -A-(CH₂)_n-S-, -(CH₂)_n-A-S-, -(CH₂)_n-NR^A-, -A-(CH₂)_n-NR^A-, -(CH₂)_n-A-NR^A-, -(CH₂)_n-(C=O)NR^A-, -A-(CH₂)_n-(C=O)NR^A-, -(CH₂)_n-A-(C=O)NR^A-, -(CH₂)_n-S(O)₂NR^A-, -A-(CH₂)_n-S(O)₂NR^A-, o -(CH₂)_n-A-S(O)₂NR^A;-

A es heterocicileno sustituido o no sustituido, arileno sustituido o no sustituido, o heteroarileno sustituido o no sustituido;

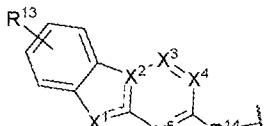
cada uno de R¹, R² y R⁴-R⁸ son independientemente hidrógeno, OH, halógeno, NH₂, CH₃, SO₂, NO₂, un grupo saliente, un grupo protector, arilo, heteroarilo, NHR¹², N(R¹²)₂cicloalquilo C₃₋₈, N(R¹²)₂heterociclico, o -(CH₂)_nR¹²;

5 R¹² es hidrógeno, -CH₃, arilo o heteroarilo; y

n es 0-12;

en el que uno o más carbonos de R¹⁻⁸ se reemplazan opcionalmente con C(O), O, S, SO₂, NH, NH-alquilo C₁₋₆, Nalquilo C₁₋₆, NH₂, o N(alquilo C₁₋₆)₂.

También se divulga, pero no dentro del alcance literal de las reivindicaciones, T tiene la fórmula T-II:



10

T-II

en la que:

X¹ es CH, N, NH, O, o S;

X² es CH, C o N;

15 X³ es CR¹⁵ o N;

X⁴ es CR¹⁵ o N;

X⁵ es CR¹⁵ o N;

cada aparición de R¹³ y R¹⁵ es independientemente hidrógeno, halógeno, hidroxi, nitró, ciano, amino, alquilo sustituido o no sustituido, aralquilo, alquilamino, cicloalquilamino, aminoalquilo, arilamino, aminoarilo, alcoxi, -NR^A(C=O)Oalquilo, -NR^A(C=O)Oarilo, -NR^A(C=O)alquilo, -NR^A(C=O)arilo, -(C=O)Oalquilo, -(C=O)Oarilo, -(C=O)alquilo, -(C=O)arilo, arilo, heteroarilo, cicloalquilo o heterociclico;

20 R¹⁴ es -(CH₂)_nO-, -A-(CH₂)_nO-, -(CH₂)_nA-O-, -A-O-(CH₂)_n-(C=O)NR^A-, -(CH₂)_nS-, -A-(CH₂)_nS-, -(CH₂)_nA-S-, -A-S-(CH₂)_n(C=O)NR^A-, -(CH₂)_nNR^A-, -A-(CH₂)_nNR^A-, -(CH₂)_nA-NR^A-, -A-NR^A-(CH₂)_n-(C=O)NR^A-, -(CH₂)_n(C=O)NR^A-, -A-(CH₂)_n(C=O)NR^A-, -(CH₂)_nA-(C=O)NR^A-, -(CH₂)_nS(O)NR^A-, -A-(CH₂)_nS(O)NR^A-, o -(CH₂)_nA-S(O)NR^A;

25 25 A es heterocicileno sustituido o no sustituido, arileno sustituido o no sustituido, o heteroarileno sustituido o no sustituido; y
n es 0-12;

en el que uno o más carbonos de R¹³, R¹⁴ y R¹⁵ se reemplazan opcionalmente con C(O), O, S, SO₂, NH, Nalquilo C₁₋₆, NH-alquilo C₁₋₆, NH₂, o N(alquilo C₁₋₆)₂.

30 También se divulga, pero no dentro del alcance literal de las reivindicaciones, en la Fórmula T-II:

X¹ es CH, N, O, o S;

X² es CH, C o N;

X³ es CR¹⁵ o N;

X⁴ es CR¹⁵ o N;

35 X⁵ es CR¹⁵ o N;

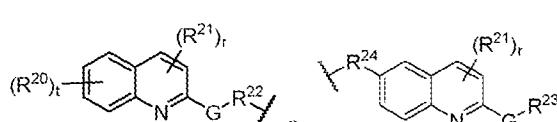
cada aparición de R¹³ y R¹⁵ es independientemente hidrógeno, halógeno, hidroxi, nitró, ciano, amino, alquilo sustituido o no sustituido, aralquilo, alquilamino, cicloalquilamino, aminoalquilo, arilamino, aminoarilo, alcoxi, -NR^A(C=O)Oalquilo, -NR^A(C=O)Oarilo, -NR^A(C=O)alquilo, -NR^A(C=O)arilo, -(C=O)Oalquilo, -(C=O)Oarilo, -(C=O)alquilo, -(C=O)arilo, arilo, heteroarilo, cicloalquilo o heterociclico;

40 R¹⁴ es -(CH₂)_nO-, -A-(CH₂)_nO-, -(CH₂)_nA-O-, -(CH₂)_nS-, -A-(CH₂)_nS-, -(CH₂)_nAS-, -(CH₂)_nNR^A-, -A-(CH₂)_nNR^A-, -(CH₂)_nA-NR^A-, -(CH₂)_n(C=O)NR^A-, -A-(CH₂)_n(C=O)NR^A-, -(CH₂)_nS(O)NR^A-, -A-(CH₂)_nS(O)NR^A-, o -(CH₂)_nA-S(O)NR^A;

45 A es heterocicileno sustituido o no sustituido, arileno sustituido o no sustituido, o heteroarileno sustituido o no sustituido; y
n es 0-12;

en el que uno o más carbonos de R¹³, R¹⁴ y R¹⁵ se reemplazan opcionalmente con C(O), O, S, SO₂, NH, Nalquilo C₁₋₆, NH-alquilo C₁₋₆, NH₂, o N(alquilo C₁₋₆)₂.

También se divulga, pero no dentro del alcance literal de las reivindicaciones, T tiene la fórmula T-III o T-IV:



50

T-III

T-IV

en la que:

R²⁰ y R²¹ son independientemente halógeno, -OH, -COOH, -SO₃H, -NO₂, -SH, -NR^xR^y, alquilo sustituido o no sustituido, o alcoxi sustituido o no sustituido;

5 G es heterocicileno sustituido o no sustituido, arileno sustituido o no sustituido, o heteroarileno sustituido o no sustituido;

R²² es -(CH₂)_n-O-, -(CH₂)_n-S-, -(CH₂)_n-NR^A-, -(CH₂)_n-(C=O)NR^A-, o -(CH₂)_n-S(O)₂NR^A-;

R²³ es halógeno, -OH, -COOH, -SO₃H, -NO₂, -SH, -NR^xR^y, alquilo sustituido o no sustituido, o alcoxi sustituido o no sustituido;

10 R²⁴ es alquileno no sustituido, alquileno sustituido con uno o más grupos halógeno o hidroxi, alcoxileno no sustituido o alcoxileno sustituido con uno o más grupos halógeno o hidroxi;

R^x y R^y son independientemente hidrógeno o alquilo sustituido o no sustituido;

n es 0-12;

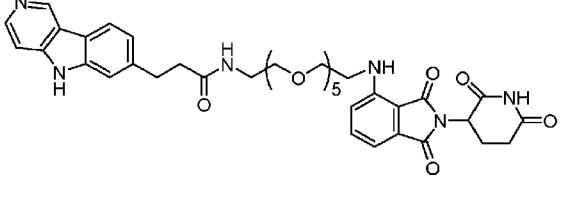
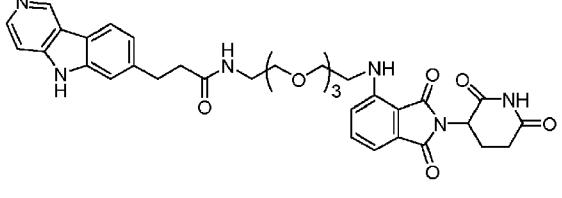
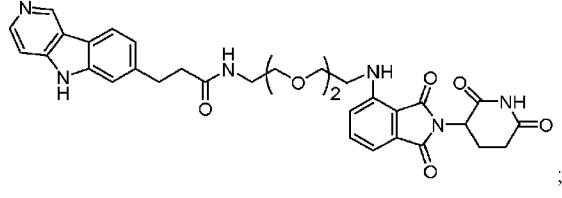
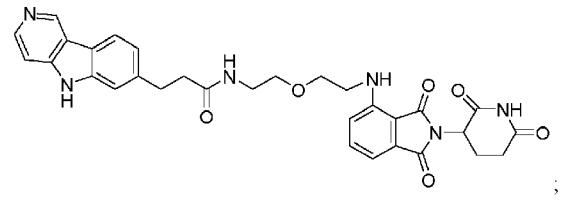
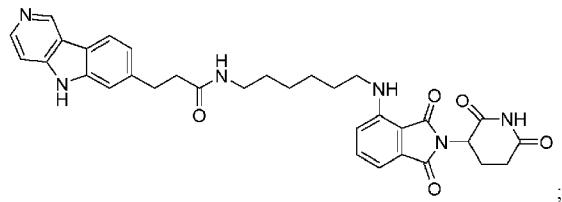
t es 0, 1, 2, 3 o 4; y

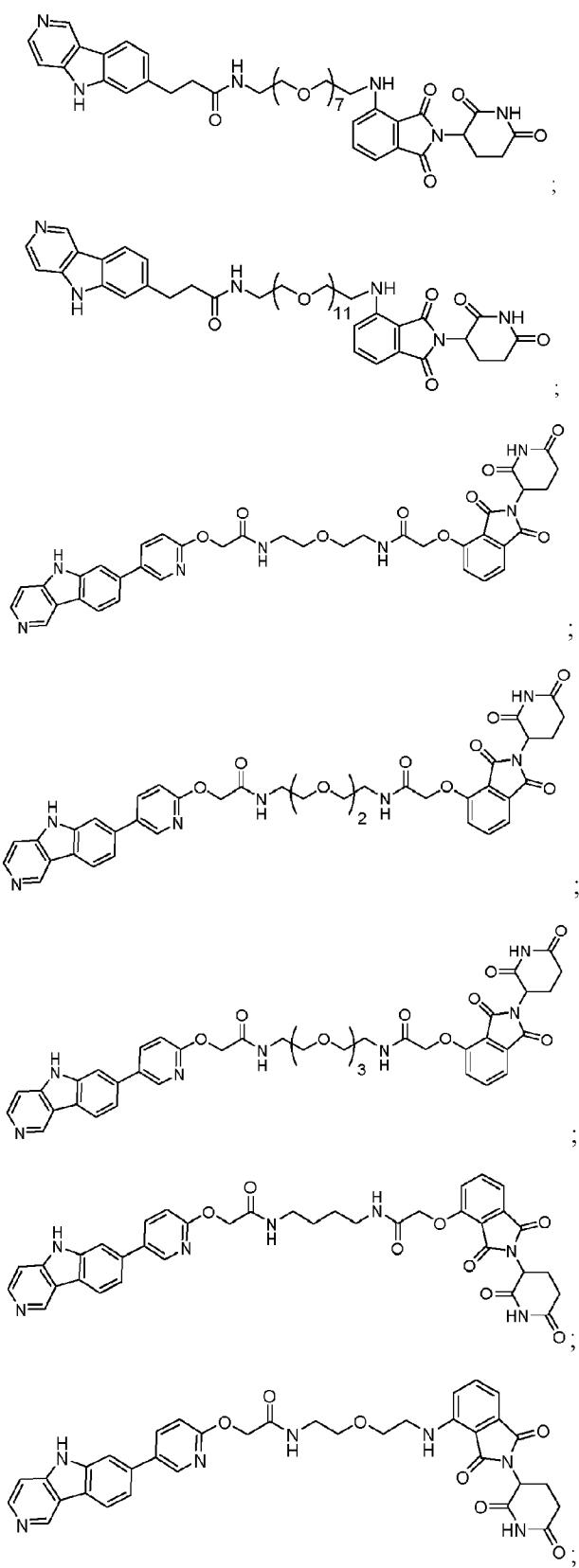
r es 0, 1 o 2.

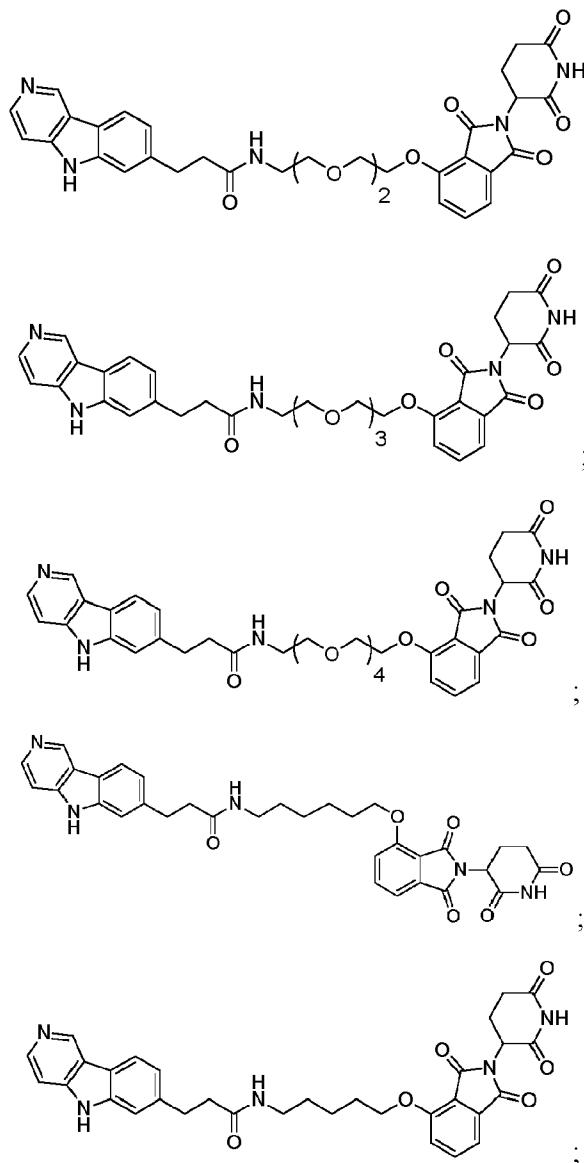
15 En determinadas realizaciones, E es una fracción de unión a ubiquitina ligasa E3 de Cereblon o una fracción de unión a ubiquitina ligasa E3 de VHL.

En determinadas realizaciones, E es una fracción de unión a ubiquitina ligasa E3 de Cereblon.

Ejemplos de compuestos de Fórmula I incluyen, pero no se limitan a:







y sus sales farmacéuticamente aceptables.

En otro aspecto, se proporcionan compuestos radiomarcados que comprenden un compuesto de Fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, enriquecida con un radionúclido.

10 En otro aspecto, se proporcionan composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto de Fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y un excipiente farmacéuticamente aceptable.

También se proporcionan los compuestos descritos en el presente documento, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, o la composición farmacéutica descrita en el presente documento, para su uso en un método seleccionado entre el Método A, B, C o D:

15 Método A: un método para promover la degradación de la proteína tau en un sujeto que lo necesita, comprendiendo el método administrar el compuesto, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o una composición farmacéutica al sujeto; o

Método B: un método para detectar un trastorno neurológico, comprendiendo el método poner en contacto el compuesto, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o una composición farmacéutica con un tejido; o

20 Método C: un método para detectar agregación patológica de proteína tau, método que pone en contacto el compuesto, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o una composición farmacéutica con un tejido; o

Método D: un método para diagnosticar un trastorno neurológico en un sujeto, comprendiendo el método poner en contacto el compuesto, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o una composición farmacéutica con un tejido del sujeto;

opcionalmente en el que el tejido es tejido del sistema nervioso central, p. ej., tejido cerebral.

5 También se divultan, pero no dentro del alcance literal de las reivindicaciones, métodos para tratar un trastorno neurológico en un sujeto que lo necesita, comprendiendo el método administrar un compuesto de Fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o una composición farmacéutica que comprende un compuesto de Fórmula I, al sujeto. En determinadas realizaciones, el trastorno neurológico es una enfermedad neurodegenerativa. En determinadas realizaciones, la enfermedad neurodegenerativa es una tauopatía (p. ej., la enfermedad de Alzheimer).

10 También se divultan, pero no dentro del alcance literal de las reivindicaciones, métodos para promover la degradación de la proteína tau en un sujeto que lo necesita, comprendiendo el método administrar un compuesto de Fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o una composición farmacéutica que comprende un compuesto de Fórmula I, al sujeto.

15 También se divultan, pero no dentro del alcance literal de las reivindicaciones, métodos para detectar un trastorno neurológico, comprendiendo el método poner en contacto un compuesto de Fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o una composición farmacéutica que comprende un compuesto de Fórmula I, con un tejido.

20 También se divultan, pero no dentro del alcance literal de las reivindicaciones, métodos para detectar agregación patológica de proteína tau en tejido, comprendiendo el método poner en contacto un compuesto de Fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o una composición farmacéutica que comprende un compuesto de Fórmula I, con un tejido.

También se divultan, pero no dentro del alcance literal de las reivindicaciones, métodos para diagnosticar un trastorno neurológico en un sujeto, comprendiendo el método poner en contacto un compuesto de Fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o una composición farmacéutica que comprende un compuesto de Fórmula I, con un tejido del sujeto.

25 En otro aspecto, se proporcionan compuestos de Fórmula I, o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, o composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto de Fórmula I, para uso en el tratamiento de un trastorno neurológico en un sujeto que lo necesita; y/o promover la degradación de la proteína tau.

30 También se divultan, pero no dentro del alcance literal de las reivindicaciones, kits que comprenden un compuesto de Fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o una composición farmacéutica que comprende un compuesto de Fórmula I. En determinadas realizaciones, el kit comprende además instrucciones para la administración (p. ej., administración humana) y/o uso.

Los detalles de ciertas realizaciones de la invención se exponen en la Descripción detallada de ciertas realizaciones, como se describe a continuación. Otras características, objetos y ventajas de la invención resultarán evidentes a partir de las Definiciones, Ejemplos, Figuras y Reivindicaciones.

35 Breve descripción de los dibujos

La Figura 1A es una serie de tinciones de transferencia Western que muestran el efecto de ejemplos de compuestos sobre los niveles de proteína tau en un modelo neuronal tau-A152T humano, después de 24 horas de tratamiento. La Figura 1B es una serie de gráficos de barras que cuantifican la tau total y la tau hiperfosforilada de las transferencias Western en la Figura 1A. Estas figuras demuestran los importantes efectos reductores de tau de los ejemplos de compuestos, pero no de la lenalinomida, un compuesto que se une únicamente a CCRN.

La Figura 2A es una serie de tinciones de transferencia Western que muestran el efecto de ejemplos de compuestos sobre los niveles de proteína tau en un modelo neuronal tau-P301L humano, después de 24 horas de tratamiento. La Figura 2B es una serie de gráficos de barras que cuantifican la tau total y la tau hiperfosforilada de las transferencias Western en la Figura 2A. Estas figuras demuestran los importantes efectos reductores de tau de los ejemplos de compuestos, pero no de la lenalinomida, un compuesto que se une únicamente a CCRN.

La Figura 3 es una serie de tinciones de transferencia Western que muestran el efecto de T807, un conocido compuesto de unión a Tau, sobre los niveles de proteína tau en neuronas humanas no mutantes (control) y neuronas tau-A152T humanas. El gráfico de la derecha muestra la cuantificación de las transferencias. No se observó actividad reductora de tau significativa de T807 en ninguna de las líneas celulares.

50 La Figura 4A es una serie de tinciones de transferencia Western que muestran el efecto de ejemplos de compuestos sobre los niveles de ubiquitina ligadas E3 Cereblon (CCRN), supresor de tumores de von Hippel-Lindau (VHL) y el terminal C de la proteína que interactúa con HSC70 (CHIP) en neuronas tau-A152T y tau-P301L humanas, después de 24 h de tratamiento. La Figura 4B es una serie de gráficos de barras que cuantifican CCRN a partir de las transferencias Western en la Figura 4A; los niveles de CCRN en las neuronas tau-A152T están a la izquierda (barras de color gris claro) y los niveles de CCRN en las neuronas tau-P301L están a la derecha (barras negras). La Figura 4C es una serie de gráficos de barras que cuantifican la tau total de las transferencias Western en Figura 4A; los niveles de Tau5 (tau total) en las neuronas tau-A152T están a la izquierda (barras de color gris claro) y los niveles de

Tau5 en las neuronas tau-P301L están a la derecha (barras negras). La Figura 4D es una serie de gráficos de barras que cuantifican CHIP a partir de las transferencias Western en la Figura 4A; Los niveles de CHIP en las neuronas tau-A152T están a la izquierda (barras de color gris claro) y los niveles de CHIP en las neuronas tau-P301L están a la derecha (barras negras). La Figura 4E es una serie de gráficos de barras que cuantifican VHL a partir de las transferencias Western en la Figura 4A; Los niveles de VHL en las neuronas tau-A152T están a la izquierda (barras de color gris claro) y los niveles de VHL en las neuronas tau-P301L están a la derecha (barras negras).
 5 La Figura 5A es una serie de tinciones de transferencia Western que muestran el efecto de ejemplos de compuestos sobre los niveles de proteína tau en neuronas humanas no mutantes (control), tau-A152T humana y tau-P301L humana a las 6 semanas de diferenciación. La Figura 5B es una serie de gráficos de barras que cuantifican la tau total, la tau hiperfosforilada (gráficos superiores) y CRBN (gráficos inferiores) de las transferencias Western en la Figura 5A. La Figura 5C es una serie de gráficos de barras que cuantifican la tau total, la tau hiperfosforilada (gráficos superiores) y CRBN (gráficos inferiores) de un promedio de tres experimentos de transferencias Western como se representa en la Figura 5A.
 10 La Figura 6A es una serie de tinciones de transferencia Western que muestran el efecto de ejemplos de compuestos en neuronas tau-A152T humanas diferenciadas de 6 semanas. La Figura 6B es una serie de gráficos de barras que cuantifican la tau total, la tau hiperfosforilada y CRBN de las transferencias Western en la Figura 6A.
 15 La Figura 7 es un gráfico de barras que cuantifica los resultados de ensayos de viabilidad de células neuronales para determinar la capacidad de ejemplos de compuestos para proporcionar protección contra estímulos tóxicos asociados con la neurodegeneración, elegido en este documento como péptido β -amiloide (1-42), como lectura funcional de tener eficazmente tau degradada (a las 8 semanas de diferenciación). Como lo muestran Silva et al. (Stem Cell Reports, 2016, 7(3), 325-40; doi: 10.1016/j.stemcr.2016.08.001) la reducción de la viabilidad debido a la exposición al β -amiloide (1-42) depende de la Tau. Izquierda, esquema del diseño experimental, derecha, gráfico de viabilidad.
 20 La Figura 8A es una serie de tinciones de transferencia Western que muestran el efecto de ejemplos de compuestos y T-807 sobre los niveles de proteína tau en un modelo neuronal tau-A152T humano, después de 24 horas de tratamiento. El control es una neurona no mutante (8330-8-RC1). La Figura 8B es una serie de gráficos que cuantifican la tau total y la tau hiperfosforilada de las transferencias Western en la Figura 8A.
 25 La Figura 9A es una serie de tinciones de transferencia Western que muestran el efecto de ejemplos de compuestos y T-807 sobre los niveles de proteína tau en un modelo neuronal tau-P301L humano, después de 24 horas de tratamiento. El control es una neurona no mutante (CTR2-L17-RC2). La Figura 9B es una serie de gráficos que cuantifican la tau total y la tau hiperfosforilada de las transferencias Western en la Figura 9A.
 30 La Figura 10 es una serie de gráficos de barras que cuantifican la tau total y la tau hiperfosforilada de las transferencias Western en las Figuras 8A y 9A.

Definiciones

Definiciones químicas

35 Las definiciones de grupos funcionales específicos y términos químicos se describen con más detalle a continuación. Los elementos químicos se identifican de acuerdo con la Tabla Periódica de los Elementos, versión CAS, Handbook of Chemistry and Physics, 75.^a edición, cubierta interior y los grupos funcionales específicos se definen generalmente como se describe en el mismo. Además, los principios generales de la química orgánica, así como las fracciones funcionales específicas y la reactividad, se describen en Organic Chemistry, Thomas Sorrell, University Science Books, 40 Sausalito, 1999; Smith y March, March's Advanced Organic Chemistry, quinta edición, John Wiley & Sons, Inc., Nueva York, 2001; Larock, Comprehensive Organic Transformations, VCH Publishers, Inc., Nueva York, 1989; y Carruthers, Some Modern Methods of Organic Synthesis, tercera edición, Cambridge University Press, Cambridge, 1987.

45 Los compuestos descritos en el presente documento pueden comprender uno o más centros asimétricos y, por lo tanto, pueden existir en diversas formas estereoisoméricas. p. ej., enantiómeros y/o diastereómeros. Por ejemplo, los compuestos descritos en el presente documento pueden estar en forma de un enantiómero, diastereómero o isómero geométrico individual, o pueden estar en forma de una mezcla de estereoisómeros, incluidas mezclas racémicas y mezclas enriquecidas en uno o más estereoisómeros. Los isómeros se pueden aislar a partir de mezclas mediante métodos conocidos por los expertos en la técnica, incluida la cromatografía líquida quirial de alta presión (HPLC) y la formación y cristalización de sales quirales; o los isómeros preferidos pueden prepararse mediante síntesis asimétrica.
 50 Véase, p. ej., Jacques et al., Enantiomers, Racemates and Resolutions (Wiley Interscience, Nueva York, 1981); Wilen et al., Tetrahedron 33:2725 (1977); Eliel, EL Stereochemistry of Carbon Compounds (McGraw-Hill, NY, 1962); y Wilen, SH, Tables of Resolving Agents and Optical Resolutions, p. 268 (EL Eliel, Ed., Univ. of Notre Dame Press, Notre Dame, IN 1972). La invención abarca además compuestos como isómeros individuales sustancialmente libres de otros isómeros y, alternativamente, como mezclas de diversos isómeros.

55 En una fórmula, $\sim\sim$ es un enlace sencillo en el que la estereoquímica de las fracciones inmediatamente unidas al mismo no está especificada, $---$ está ausente o es un enlace sencillo, y $-\sim-$ o $\sim-$ es un enlace sencillo o doble.

A menos que se indique lo contrario, las estructuras representadas en el presente documento también pretenden incluir compuestos que difieren sólo en la presencia de uno o más átomos enriquecidos isotópicamente. Por ejemplo, compuestos que tienen las estructuras presentes excepto por la sustitución de hidrógeno por deuterio o tritio,

sustitución de ^{19}F con ^{18}F , o la sustitución de ^{12}C con ^{13}C o ^{14}C están dentro del alcance de la divulgación. Dichos compuestos son útiles, p. ej., como herramientas analíticas o sondas en ensayos biológicos.

Cuando se enumera un rango de valores, se pretende abarcar cada valor y subrango dentro del rango. Por ejemplo "alquilo C₁₋₆" pretende abarcar, alquilo C₁, C₂, C₃, C₄, C₅, C₆, C₁₋₆, C₁₋₅, C₁₋₄, C₁₋₃, C₁₋₂, C₂₋₆, C₂₋₅, C₂₋₄, C₂₋₃, C₃₋₆, C₃₋₅, C₃₋₄, C₄₋₆, C₄₋₅, y C₅₋₆.

La expresión "alifático" se refiere a grupos alquilo, alquenilo, alquinilo y carbocíclicos. Asimismo, el término "heteroalifático" se refiere a grupos hetero alquilo, hetero alquenilo, heteroalquinilo y heterocíclico.

La expresión "alquilo" se refiere a un radical de un grupo hidrocarburo saturado de cadena lineal o ramificada que tiene de 1 a 10 átomos de carbono ("alquilo C₁₋₁₀"). En algunas realizaciones, un grupo alquilo tiene de 1 a 9 átomos de carbono ("alquilo C₁₋₉"). En algunas realizaciones, un grupo alquilo tiene de 1 a 8 átomos de carbono ("alquilo C₁₋₈"). En algunas realizaciones, un grupo alquilo tiene de 1 a 7 átomos de carbono ("alquilo C₁₋₇"). En algunas realizaciones, un grupo alquilo tiene de 1 a 6 átomos de carbono ("alquilo C₁₋₆"). En algunas realizaciones, un grupo alquilo tiene de 1 a 5 átomos de carbono ("alquilo C₁₋₅"). En algunas realizaciones, un grupo alquilo tiene de 1 a 4 átomos de carbono ("alquilo C₁₋₄"). En algunas realizaciones, un grupo alquilo tiene de 1 a 3 átomos de carbono ("alquilo C₁₋₃"). En algunas realizaciones, un grupo alquilo tiene de 1 a 2 átomos de carbono ("alquilo C₁₋₂"). En algunas realizaciones, un grupo alquilo tiene 1 átomo de carbono ("alquilo C₁"). En algunas realizaciones, un grupo alquilo tiene de 2 a 6 átomos de carbono ("alquilo C₂₋₆"). Ejemplos de alquilo C₁₋₆ incluyen metilo (C₁), etilo (C₂), propilo (C₃) (p. ej., n-propilo, isopropilo), butilo (C₄) (p. ej., n-butilo, tert-butilo, sec-butilo, isobutilo), pentilo (C₅) (p. ej., n-pentilo, 3-pentanilo, amilo, neopentilo, 3-metil-2-butanilo, amilo terciario) y hexilo (C₆) (p. ej., n-hexilo). Ejemplos adicionales de grupos alquilo incluyen n-heptilo (C₇), n-octilo (C₈), y similares. A menos que se especifique lo contrario, cada caso de un grupo alquilo está independientemente no sustituido (un "alquilo no sustituido") o sustituido (un "alquilo sustituido") con uno o más sustituyentes (p. ej., halógeno, tal como F). En determinadas realizaciones, el grupo alquilo es un grupo alquilo C₁₋₁₀ no sustituido (tal como alquilo C₁₋₆ no sustituido, p. ej., -CH₃ (Me), etilo (Et) no sustituido, propilo no sustituido (Pr, p. ej., n-propilo (n-Pr) no sustituido, isopropilo (i-Pr) no sustituido), butilo no sustituido (Bu, p. ej., n-butilo no sustituido (n-Bu), tert-butilo (tert-Bu o t-Bu) no sustituido, sec-butilo (sec-Bu) no sustituido, isobutilo (i-Bu) no sustituido). En determinadas realizaciones, el grupo alquilo es un grupo alquilo C₁₋₁₀ sustituido (tal como alquilo C₁₋₆ sustituido, p. ej., -CF₃, Bn).

La expresión "haloalquilo" es un grupo alquilo sustituido, en el que uno o más de los átomos de hidrógeno están reemplazados independientemente por un halógeno, p. ej., flúor, bromo, cloro o yodo. En algunas realizaciones, la fracción haloalquilo tiene de 1 a 8 átomos de carbono ("haloalquilo C₁₋₈"). En algunas realizaciones, la fracción haloalquilo tiene de 1 a 6 átomos de carbono ("haloalquilo C₁₋₆"). En algunas realizaciones, la fracción haloalquilo tiene de 1 a 4 átomos de carbono ("haloalquilo C₁₋₄"). En algunas realizaciones, la fracción haloalquilo tiene de 1 a 3 átomos de carbono ("haloalquilo C₁₋₃"). En algunas realizaciones, la fracción haloalquilo tiene de 1 a 2 átomos de carbono ("haloalquilo C₁₋₂"). Ejemplos de grupos haloalquilo incluyen -CHF₂, -CH₂F, -CF₃, -CH₂CF₃, -CF₂CF₃, -CF₂CF₂CF₃, -CCl₃, -CFCI₂, -CF₂Cl y similares.

La expresión "hetero alquilo" se refiere a un grupo alquilo, que incluye además al menos un heteroátomo (p. ej., 1, 2, 3 o 4 heteroátomos) seleccionado entre oxígeno, nitrógeno o azufre dentro de (es decir, insertado entre átomos de carbono adyacentes de) y/o colocado en una o más posiciones terminales de la cadena original. En determinadas realizaciones, un grupo hetero alquilo se refiere a un grupo saturado que tiene de 1 a 20 átomos de carbono y 1 o más heteroátomos dentro de la cadena original ("hetero alquilo C₁₋₂₀"). En algunas realizaciones, un grupo hetero alquilo es un grupo saturado que tiene de 1 a 18 átomos de carbono y 1 o más heteroátomos dentro de la cadena original ("hetero alquilo C₁₋₁₈"). En algunas realizaciones, un grupo hetero alquilo es un grupo saturado que tiene de 1 a 16 átomos de carbono y 1 o más heteroátomos dentro de la cadena original ("hetero alquilo C₁₋₁₆"). En algunas realizaciones, un grupo hetero alquilo es un grupo saturado que tiene de 1 a 14 átomos de carbono y 1 o más heteroátomos dentro de la cadena original ("hetero alquilo C₁₋₁₄"). En algunas realizaciones, un grupo hetero alquilo es un grupo saturado que tiene de 1 a 12 átomos de carbono y 1 o más heteroátomos dentro de la cadena original ("hetero alquilo C₁₋₁₂"). En algunas realizaciones, un grupo hetero alquilo es un grupo saturado que tiene de 1 a 10 átomos de carbono y 1 o más heteroátomos dentro de la cadena original ("hetero alquilo C₁₋₁₀"). En algunas realizaciones, un grupo hetero alquilo es un grupo saturado que tiene de 1 a 8 átomos de carbono y 1 o más heteroátomos dentro de la cadena original ("hetero alquilo C₁₋₈"). En algunas realizaciones, un grupo hetero alquilo es un grupo saturado que tiene de 1 a 6 átomos de carbono y 1 o más heteroátomos dentro de la cadena original ("hetero alquilo C₁₋₆"). En algunas realizaciones, un grupo hetero alquilo es un grupo saturado que tiene de 1 a 4 átomos de carbono y 1 o 2 heteroátomos dentro de la cadena original ("hetero alquilo C₁₋₄"). En algunas realizaciones, un grupo hetero alquilo es un grupo saturado que tiene de 1 a 3 átomos de carbono y 1 heteroátomo dentro de la cadena original ("hetero alquilo C₁₋₃"). En algunas realizaciones, un grupo hetero alquilo es un grupo saturado que tiene de 1 a 2 átomos de carbono y 1 heteroátomo dentro de la cadena original ("hetero alquilo C₁₋₂"). En algunas realizaciones, un grupo hetero alquilo es un grupo saturado que tiene 1 átomo de carbono y 1 heteroátomo ("hetero alquilo C₁"). En algunas realizaciones, el grupo hetero alquilo definido en el presente documento es un grupo parcialmente insaturado que tiene 1 o más heteroátomos dentro de la cadena original y al menos un carbono insaturado, tal como un grupo carbonilo. Por ejemplo, un grupo hetero alquilo puede comprender una función amida o éster en su cadena original de manera que uno o más átomos de carbono sean grupos carbonilo insaturados. A menos que se especifique lo contrario, cada caso de un grupo hetero alquilo está independientemente no sustituido (un "hetero alquilo no sustituido") o

sustituido (un "hetero alquilo sustituido") con uno o más sustituyentes. En determinadas realizaciones, el grupo hetero alquilo es un hetero alquilo C₁₋₂₀ no sustituido. En determinadas realizaciones, el grupo hetero alquilo es un hetero alquilo C₁₋₁₀ no sustituido. En determinadas realizaciones, el grupo hetero alquilo es un hetero alquilo C₁₋₂₀ sustituido. En determinadas realizaciones, el grupo hetero alquilo es un hetero alquilo C₁₋₁₀ no sustituido.

- 5 La expresión "alquenilo" se refiere a un radical de un grupo hidrocarbonado de cadena lineal o ramificada que tiene de 2 a 10 átomos de carbono y uno o más dobles enlaces carbono-carbono (p. ej., 1, 2, 3 o 4 dobles enlaces). En algunas realizaciones, un grupo alquenilo tiene de 2 a 9 átomos de carbono ("alquenilo C₂₋₉"). En algunas realizaciones, un grupo alquenilo tiene de 2 a 8 átomos de carbono ("alquenilo C₂₋₈"). En algunas realizaciones, un grupo alquenilo tiene de 2 a 7 átomos de carbono ("alquenilo C₂₋₇"). En algunas realizaciones, un grupo alquenilo tiene de 2 a 6 átomos de carbono ("alquenilo C₂₋₆"). En algunas realizaciones, un grupo alquenilo tiene de 2 a 5 átomos de carbono ("alquenilo C₂₋₅"). En algunas realizaciones, un grupo alquenilo tiene de 2 a 4 átomos de carbono ("alquenilo C₂₋₄"). En algunas realizaciones, un grupo alquenilo tiene de 2 a 3 átomos de carbono ("alquenilo C₂₋₃"). En algunas realizaciones, un grupo alquenilo tiene 2 átomos de carbono ("alquenilo C₂"). El uno o más dobles enlaces carbono-carbono pueden ser internos (tal como en 2-buteno) o terminales (tal como en 1-buteno). Ejemplos de grupos alquenilo C₂₋₄ incluyen etenilo (C₂), 1-propenilo (C₃), 2-propenilo (C₃), 1-butenilo (C₄), 2-butenilo (C₄), butadienilo (C₄), y similares. Ejemplos de grupos alquenilo C₂₋₆ incluyen los grupos alquenilo C₂₋₄ antes mencionados, así como pentenilo (C₅), pentadienilo (C₅), hexenilo (C₆), y similares. Ejemplos adicionales de alquenilo incluyen heptenilo (C₇), octenilo (C₈), octatrienilo (C₈), y similares. A menos que se especifique lo contrario, cada caso de un grupo alquenilo está independientemente no sustituido (un "alquenilo no sustituido") o sustituido (un "alquenilo sustituido") con uno o más sustituyentes. En determinadas realizaciones, el grupo alquenilo es un grupo alquenilo C₂₋₁₀ no sustituido. En determinadas realizaciones, el grupo alquenilo es un grupo alquenilo C₂₋₁₀ sustituido. En un grupo alquenilo, un doble enlace C=C cuya estereoquímica no está especificada (p. ej., -CH=CHCH₃ o ) puede ser un doble enlace (E) o (Z).

- 25 La expresión "hetero alquenilo" se refiere a un grupo alquenilo, que incluye además al menos un heteroátomo (p. ej., 1, 2, 3 o 4 heteroátomos) seleccionado entre oxígeno, nitrógeno o azufre dentro de (es decir, insertado entre átomos de carbono adyacentes de) y/o colocado en una o más posiciones terminales de la cadena original. En determinadas realizaciones, un grupo hetero alquenilo se refiere a un grupo que tiene de 2 a 10 átomos de carbono, al menos un doble enlace y 1 o más heteroátomos dentro de la cadena original ("hetero alquenilo C₂₋₁₀"). En algunas realizaciones, un grupo hetero alquenilo tiene de 2 a 9 átomos de carbono, al menos un doble enlace y 1 o más heteroátomos dentro de la cadena original ("hetero alquenilo C₂₋₉"). En algunas realizaciones, un grupo hetero alquenilo tiene de 2 a 8 átomos de carbono, al menos un doble enlace y 1 o más heteroátomos dentro de la cadena original ("hetero alquenilo C₂₋₈"). En algunas realizaciones, un grupo hetero alquenilo tiene de 2 a 7 átomos de carbono, al menos un doble enlace y 1 o más heteroátomos dentro de la cadena original ("hetero alquenilo C₂₋₇"). En algunas realizaciones, un grupo hetero alquenilo tiene de 2 a 6 átomos de carbono, al menos un doble enlace y 1 o más heteroátomos dentro de la cadena original ("hetero alquenilo C₂₋₆"). En algunas realizaciones, un grupo hetero alquenilo tiene de 2 a 5 átomos de carbono, al menos un doble enlace y 1 o 2 heteroátomos dentro de la cadena original ("hetero alquenilo C₂₋₅"). En algunas realizaciones, un grupo hetero alquenilo tiene de 2 a 4 átomos de carbono, al menos un doble enlace y 1 o 2 heteroátomos dentro de la cadena original ("hetero alquenilo C₂₋₄"). En algunas realizaciones, un grupo hetero alquenilo tiene de 2 a 3 átomos de carbono, al menos un doble enlace y 1 heteroátomo dentro de la cadena original ("hetero alquenilo C₂₋₃"). En algunas realizaciones, un grupo hetero alquenilo tiene de 2 a 6 átomos de carbono, al menos un doble enlace y 1 o 2 heteroátomos dentro de la cadena original ("hetero alquenilo C₂₋₅"). A menos que se especifique lo contrario, cada caso de un grupo hetero alquenilo está independientemente no sustituido (un "hetero alquenilo no sustituido") o sustituido (un "hetero alquenilo sustituido") con uno o más sustituyentes. En determinadas realizaciones, el grupo hetero alquenilo es un hetero alquenilo C₂₋₁₀ no sustituido. En determinadas realizaciones, el grupo hetero alquenilo es un hetero alquenilo C₂₋₁₀ sustituido.

- 45 La expresión "alquinilo" se refiere a un radical de un grupo hidrocarbonado de cadena lineal o ramificada que tiene de 2 a 10 átomos de carbono y uno o más triples enlaces carbono-carbono (p. ej., 1, 2, 3 o 4 triples enlaces) ("alquinilo C₂₋₁₀"). En algunas realizaciones, un grupo alquinilo tiene de 2 a 9 átomos de carbono ("alquinilo C₂₋₉"). En algunas realizaciones, un grupo alquinilo tiene de 2 a 8 átomos de carbono ("alquinilo C₂₋₈"). En algunas realizaciones, un grupo alquinilo tiene de 2 a 7 átomos de carbono ("alquinilo C₂₋₇"). En algunas realizaciones, un grupo alquinilo tiene de 2 a 6 átomos de carbono ("alquinilo C₂₋₆"). En algunas realizaciones, un grupo alquinilo tiene de 2 a 5 átomos de carbono ("alquinilo C₂₋₅"). En algunas realizaciones, un grupo alquinilo tiene de 2 a 4 átomos de carbono ("alquinilo C₂₋₄"). En algunas realizaciones, un grupo alquinilo tiene de 2 a 3 átomos de carbono ("alquinilo C₂₋₃"). En algunas realizaciones, un grupo alquinilo tiene 2 átomos de carbono ("alquinilo C₂"). Uno o más triples enlaces carbono-carbono pueden ser internos (como en 2-butinilo) o terminales (como en 1-butinilo). Ejemplos de grupos alquinilo C₂₋₄ incluyen, sin limitación, etinilo (C₂), 1-propinilo (C₃), 2-propinilo (C₃), 1-butinilo (C₄), 2-butinilo (C₄), y similares. Ejemplos de grupos alquinilo C₂₋₆ incluyen los grupos alquinilo C₂₋₄ antes mencionados, así como pentinilo (C₅), hexinilo (C₆), y similares. Ejemplos adicionales de alquinilo incluyen heptinilo (C₇), octinilo (C₈), y similares. A menos que se especifique lo contrario, cada caso de un grupo alquinilo está independientemente no sustituido (un "alquinilo no sustituido") o sustituido (un "alquinilo sustituido") con uno o más sustituyentes. En determinadas realizaciones, el grupo alquinilo es un grupo alquinilo C₂₋₁₀ no sustituido. En determinadas realizaciones, el grupo alquinilo es un grupo alquinilo C₂₋₁₀ sustituido.

La expresión "heteroalquinilo" se refiere a un grupo alquinilo, que incluye además al menos un heteroátomo (p. ej., 1, 2, 3 o 4 heteroátomos) seleccionado entre oxígeno, nitrógeno o azufre dentro (es decir, insertado entre átomos de carbono adyacentes de) y/o colocado en una o más posiciones terminales de la cadena original. En determinadas realizaciones, un grupo heteroalquinilo se refiere a un grupo que tiene de 2 a 10 átomos de carbono, al menos un triple enlace y 1 o más heteroátomos dentro de la cadena original ("hetero alquinilo C₂₋₁₀").

En algunas realizaciones, un grupo heteroalquinilo tiene de 2 a 9 átomos de carbono, al menos un triple enlace y 1 o más heteroátomos dentro de la cadena original ("hetero alquinilo C₂₋₉"). En algunas realizaciones, un grupo heteroalquinilo tiene de 2 a 8 átomos de carbono, al menos un triple enlace y 1 o más heteroátomos dentro de la cadena original ("hetero alquinilo C₂₋₈"). En algunas realizaciones, un grupo heteroalquinilo tiene de 2 a 7 átomos de carbono, al menos un triple enlace y 1 o más heteroátomos dentro de la cadena original ("hetero alquinilo C₂₋₇"). En algunas realizaciones, un grupo heteroalquinilo tiene de 2 a 6 átomos de carbono, al menos un triple enlace y 1 o más heteroátomos dentro de la cadena original ("hetero alquinilo C₂₋₆"). En algunas realizaciones, un grupo heteroalquinilo tiene de 2 a 5 átomos de carbono, al menos un triple enlace y 1 o 2 heteroátomos dentro de la cadena original ("hetero alquinilo C₂₋₅"). En algunas realizaciones, un grupo heteroalquinilo tiene de 2 a 4 átomos de carbono, al menos un triple enlace y 1 o 2 heteroátomos dentro de la cadena original ("hetero alquinilo C₂₋₄"). En algunas realizaciones, un grupo heteroalquinilo tiene de 2 a 3 átomos de carbono, al menos un triple enlace y 1 heteroátomo dentro de la cadena original ("hetero alquinilo C₂₋₃"). En algunas realizaciones, un grupo heteroalquinilo tiene de 2 a 6 átomos de carbono, al menos un triple enlace y 1 o 2 heteroátomos dentro de la cadena original ("hetero alquinilo C₂₋₆"). A menos que se especifique lo contrario, cada caso de un grupo heteroalquinilo está independientemente no sustituido (un "heteroalquinilo no sustituido") o sustituido (un "heteroalquinilo sustituido") con uno o más sustituyentes. En determinadas realizaciones, el grupo heteroalquinilo es un hetero alquinilo C₂₋₁₀ no sustituido. En determinadas realizaciones, el grupo heteroalquinilo es un hetero alquinilo C₂₋₁₀ sustituido.

La expresión "carbociclico" o "carbocíclico" se refiere a un radical de un grupo hidrocarburo cíclico no aromático que tiene de 3 a 14 átomos de carbono en el anillo ("carbociclico C₃₋₁₄") y cero heteroátomos en el sistema de anillo no aromáticos. En algunas realizaciones, un grupo carbociclico tiene de 3 a 10 átomos de carbono en el anillo ("carbociclico C₃₋₁₀"). En algunas realizaciones, un grupo carbociclico tiene de 3 a 8 átomos de carbono en el anillo ("carbociclico C₃₋₈"). En algunas realizaciones, un grupo carbociclico tiene de 3 a 7 átomos de carbono en el anillo ("carbociclico C₃₋₇"). En algunas realizaciones, un grupo carbociclico tiene de 3 a 6 átomos de carbono en el anillo ("carbociclico C₃₋₆"). En algunas realizaciones, un grupo carbociclico tiene de 4 a 6 átomos de carbono en el anillo ("carbociclico C₄₋₆"). En algunas realizaciones, un grupo carbociclico tiene de 5 a 6 átomos de carbono en el anillo ("carbociclico C₅₋₆"). En algunas realizaciones, un grupo carbociclico tiene de 5 a 10 átomos de carbono en el anillo ("carbociclico C₅₋₁₀").

Ejemplos de grupos carbociclico C₃₋₆ incluyen, sin limitación, ciclopropilo (C₃), cicloprenilo (C₃), ciclobutilo (C₄), ciclobutenilo (C₄), ciclopentilo (C₅), ciclopentenilo (C₅), ciclohexilo (C₆), ciclohexenilo (C₆), ciclohexadienilo (C₆), y similares. Ejemplos de grupos carbociclico C₃₋₈ incluyen, sin limitación, los grupos carbociclico C₃₋₆ antes mencionados, así como cicloheptilo (C₇), cicloheptenilo (C₇), cicloheptadienilo (C₇), cicloheptatrienilo (C₇), ciclooctilo (C₈), ciclooctenilo (C₈), biciclo[2.2.1]heptanilo (C₇), biciclo[2.2.2]octanilo (C₈), y similares. Ejemplos de grupos carbociclico C₃₋₁₀ incluyen, sin limitación, los grupos carbociclico C₃₋₈ antes mencionados, así como ciclononilo (C₉), ciclononenilo (C₉), ciclodecilo (C₁₀), ciclodeneno (C₁₀), octahidro-1H-indenilo (C₉), decahidronaftalenilo (C₁₀), espiro[4.5]decanilo (C₁₀), y similares. Como lo ilustran los ejemplos anteriores, en ciertas realizaciones, el grupo carbociclico es monocíclico ("carbociclico monocíclico") o policíclico (p. ej., que contiene un sistema de anillo condensado, con puente o espiro tal como un sistema bicíclico ("carbociclico bicíclico") o un sistema tricíclico ("carbociclico tricíclico")) y puede estar saturado o puede contener uno o más enlaces dobles o triples carbono-carbono. "Carbociclico" también incluye sistemas de anillos en los que el anillo de carbociclico, como se definió anteriormente, está fusionado con uno o más grupos arilo o heteroarilo en los que el punto de unión está en el anillo de carbociclico y, en tales casos, el número de carbonos continúa designando el número de carbonos en el sistema de anillo carbocíclicos. A menos que se especifique lo contrario, cada caso de un grupo carbociclico está independientemente no sustituido (un "carbociclico no sustituido") o sustituido (un "carbociclico sustituido") con uno o más sustituyentes. En determinadas realizaciones, el grupo carbociclico es un carbociclico C₃₋₁₄ no sustituido. En determinadas realizaciones, el grupo carbociclico es un carbociclico C₃₋₁₄ sustituido.

En algunas realizaciones, "carbociclico" es un grupo carbociclico saturado monocíclico que tiene de 3 a 14 átomos de carbono en el anillo ("cicloalquilo C₃₋₁₄"). En algunas realizaciones, un grupo cicloalquilo tiene de 3 a 10 átomos de carbono en el anillo ("cicloalquilo C₃₋₁₀"). En algunas realizaciones, un grupo cicloalquilo tiene de 3 a 8 átomos de carbono en el anillo ("cicloalquilo C₃₋₈"). En algunas realizaciones, un grupo cicloalquilo tiene de 3 a 6 átomos de carbono en el anillo ("cicloalquilo C₃₋₆"). En algunas realizaciones, un grupo cicloalquilo tiene de 4 a 6 átomos de carbono en el anillo ("cicloalquilo C₄₋₆"). En algunas realizaciones, un grupo cicloalquilo tiene de 5 a 6 átomos de carbono en el anillo ("cicloalquilo C₅₋₆"). En algunas realizaciones, un grupo cicloalquilo tiene de 5 a 10 átomos de carbono en el anillo ("cicloalquilo C₅₋₁₀").

Ejemplos de los grupos cicloalquilo C₅₋₆ incluyen ciclopentilo (C₅) y ciclohexilo (C₆). Ejemplos de grupos cicloalquilo C₃₋₆ incluyen grupos cicloalquilo C₃₋₆ antes mencionados, así como ciclopropilo (C₃) y ciclobutilo (C₄). Ejemplos de grupos cicloalquilo C₃₋₈ incluyen los grupos cicloalquilo C₃₋₆ antes mencionados, así como cicloheptilo (C₇) y ciclooctilo (C₈). A menos que se especifique lo contrario, cada caso de un grupo cicloalquilo está independientemente no sustituido (un "cicloalquilo no sustituido") o sustituido (un "cicloalquilo sustituido") con uno o más sustituyentes. En determinadas realizaciones, el grupo cicloalquilo es un grupo cicloalquilo C₃₋₁₄ no sustituido. En determinadas realizaciones, el grupo cicloalquilo es un grupo cicloalquilo C₃₋₁₄ sustituido.

En algunas realizaciones, "carbociclico" es un grupo carbociclico saturado monocíclico que tiene de 3 a 14 átomos de carbono en el anillo ("cicloalquilo C₃₋₁₄"). En algunas realizaciones, un grupo cicloalquilo tiene de 3 a 10 átomos de carbono en el anillo ("cicloalquilo C₃₋₁₀"). En algunas realizaciones, un grupo cicloalquilo tiene de 3 a 8 átomos de carbono en el anillo ("cicloalquilo C₃₋₈"). En algunas realizaciones, un grupo cicloalquilo tiene de 3 a 6 átomos de carbono en el anillo ("cicloalquilo C₃₋₆"). En algunas realizaciones, un grupo cicloalquilo tiene de 4 a 6 átomos de carbono en el anillo ("cicloalquilo C₄₋₆"). En algunas realizaciones, un grupo cicloalquilo tiene de 5 a 6 átomos de carbono en el anillo ("cicloalquilo C₅₋₆"). En algunas realizaciones, un grupo cicloalquilo tiene de 5 a 10 átomos de carbono en el anillo ("cicloalquilo C₅₋₁₀"). Ejemplos de los grupos cicloalquilo C₅₋₆ incluyen ciclopentilo (C₅) y ciclohexilo (C₆). Ejemplos de grupos cicloalquilo C₃₋₆ incluyen grupos cicloalquilo C₃₋₆ antes mencionados, así como ciclopropilo (C₃) y ciclobutilo (C₄). Ejemplos de grupos cicloalquilo C₃₋₈ incluyen los grupos cicloalquilo C₃₋₆ antes mencionados, así como cicloheptilo (C₇) y ciclooctilo (C₈). A menos que se especifique lo contrario, cada caso de un grupo cicloalquilo está independientemente no sustituido (un "cicloalquilo no sustituido") o sustituido (un "cicloalquilo sustituido") con uno o más sustituyentes. En determinadas realizaciones, el grupo cicloalquilo es un grupo cicloalquilo C₃₋₁₄ no sustituido. En determinadas realizaciones, el grupo cicloalquilo es un grupo cicloalquilo C₃₋₁₄ sustituido.

La expresión "heterociclico" o "heterocíclico" se refiere a un radical de un sistema de anillo no aromático de 3-14 miembros que tiene átomos de carbono en el anillo y de 1 a 4 heteroátomos en el anillo, en el que cada heteroárbol se selecciona independientemente entre nitrógeno, oxígeno y azufre ("heterociclico de 3-14 miembros"). En los grupos heterociclico que contienen uno o más átomos de nitrógeno, el punto de unión puede ser un átomo de carbono o nitrógeno, según lo permita la valencia. Un grupo heterociclico puede ser monocíclico ("heterociclico monocíclico") o policíclico (p. ej., un sistema de anillo fusionado, con puente o espiro tal como un sistema bicíclico ("heterociclico bicíclico") o un sistema tricíclico ("heterociclico tricíclico")), y puede estar saturado o puede contener uno o más enlaces dobles o triples carbono-carbono. Los sistemas de anillos policíclicos de heterociclico pueden incluir uno o más heteroátomos en uno o ambos anillos. "Heterociclico" también incluye sistemas de anillos en los que el anillo de heterociclico, como se definió anteriormente, está fusionado con uno o más grupos carbociclico en los que el punto de unión está en el anillo de carbociclico o heterociclico, o sistemas de anillos en los que el anillo de heterociclico, como se definió anteriormente, está fusionado con uno o más grupos arilo o heteroarilo, en el que el punto de unión está en el anillo de heterociclico y, en tales casos, el número de miembros del anillo continúa designando el número de miembros del anillo en el sistema de anillo de heterociclico. A menos que se especifique lo contrario, cada caso de heterociclico está independientemente no sustituido (un "heterociclico no sustituido") o sustituido (un "heterociclico sustituido") con uno o más sustituyentes. En determinadas realizaciones, el grupo heterociclico es un heterociclico de 3-14 miembros no sustituido. En determinadas realizaciones, el grupo heterociclico es un heterociclico sustituido de 3-14 miembros.

En algunas realizaciones, un grupo heterociclico es un sistema de anillo no aromáticos de 5-10 miembros que tiene átomos de carbono en el anillo y 1 a 4 heteroátomos en el anillo, en el que cada heteroárbol se selecciona independientemente entre nitrógeno, oxígeno y azufre ("heterociclico de 5-10 miembros"). En algunas realizaciones, un grupo heterociclico es un sistema de anillo no aromáticos de 5 a 8 miembros que tiene átomos de carbono en el anillo y 1 a 4 heteroátomos en el anillo, en el que cada heteroárbol se selecciona independientemente entre nitrógeno, oxígeno y azufre ("heterociclico de 5 a 8 miembros"). En algunas realizaciones, un grupo heterociclico es un sistema de anillo no aromáticos de 5 a 6 miembros que tiene átomos de carbono en el anillo y 1 a 4 heteroátomos en el anillo, en el que cada heteroárbol se selecciona independientemente entre nitrógeno, oxígeno y azufre ("heterociclico de 5 a 6 miembros"). En algunas realizaciones, el heterociclico de 5 a 6 miembros tiene 1 a 3 heteroátomos en el anillo seleccionados entre nitrógeno, oxígeno y azufre. En algunas realizaciones, el heterociclico de 5 a 6 miembros tiene 1-2 heteroátomos en el anillo seleccionados entre nitrógeno, oxígeno y azufre. En algunas realizaciones, el heterociclico de 5 a 6 miembros tiene 1 heteroárbol en el anillo seleccionado entre nitrógeno, oxígeno y azufre.

Los ejemplos de grupos heterociclico de 3 miembros que contienen 1 heteroárbol incluyen, sin limitación, aziridinilo, oxiranilo y tiiranilo. Los ejemplos de grupos heterociclico de 4 miembros que contienen 1 heteroárbol incluyen, sin limitación, azetidinilo, oxetanilo y tietanilo. Los ejemplos de grupos heterociclico de 5 miembros que contienen 1 heteroárbol incluyen, sin limitación, tetrahidrofuranilo, dihidrofuranilo, dihidrotiofenilo, pirrolidinilo, dihidropirrolilo y pirrolil-2,5-diona. Los ejemplos de grupos heterociclico de 5 miembros que contienen 2 heteroátomos incluyen, sin limitación, dioxolanilo, oxatiolanilo y ditiolanilo. Los ejemplos de grupos heterociclico de 5 miembros que contienen 3 heteroátomos incluyen, sin limitación, triazolinilo, oxadiazolinilo y tiadiazolinilo. Los ejemplos de grupos heterociclico de 6 miembros que contienen 1 heteroárbol incluyen, sin limitación, piperidinilo, tetrahidropiranilo, dihidropiridinilo y tianilo. Los ejemplos de grupos heterociclico de 6 miembros que contienen 2 heteroátomos incluyen, sin limitación, piperazinilo, morfolinilo, ditianilo y dioxanilo. Los ejemplos de grupos heterociclico de 6 miembros que contienen 3 heteroátomos incluyen, sin limitación, triazinilo. Los ejemplos de grupos heterociclico de 7 miembros que contienen 1 heteroárbol incluyen, sin limitación, azepanilo, oxepanilo y tiepanilo. Los ejemplos de grupos heterociclico de 8 miembros que contienen 1 heteroárbol incluyen, sin limitación, azocanilo, oxeacanilo y tiocanilo. Los ejemplos de grupos heterociclico bicíclicos incluyen, sin limitación, indolinilo, isoindolinilo, dihidrobenzofuranilo, dihidrobenzotienilo, tetrahidrobenzotienilo, tetrahidrobenzofuranilo, tetrahidroindolilo, tetrahydroquinolinilo, tetrahydroisoquinolinilo, decahydroquinolinilo, decahydroisoquinolinilo, octahidrocromenilo, octahydroisocromenilo, decahidronaftiridinilo, decahidro-1,8-naftiridinilo, octahidropirrolo[3,2-b]pirrol, indolinilo, ftalimidilo, naftalimidilo, cromanilo, cromenilo, 1H-benzo[e][1,4]diazepinilo, 1,4,5,7-tetrahidropiranilo[3,4-b]pirrolilo, 5,6-dihidro-4H-furo[3,2-b]pirrolilo, 6,7-dihidro-5H-furo[3,2-b]piranilo, 5,7-dihidro-4H-tieno[2,3-c]piranilo, 2,3-dihidro-1H-pirrolo[2,3-b]piridinilo, 2,3-dihidrofuro[2,3-b]piridinilo, 4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirrolo[2,3-b]piridinilo, 4,5,6,7-tetrahidrofuro[3,2-c]piridinilo, 4,5,6,7-tetrahidrotieno[3,2-b]piridinilo, 1,2,3,4-tetrahidro-1,6-naftiridinilo y similares.

La expresión "arilo" se refiere a un radical de un sistema de anillo aromático monocíclico o policíclico $4n+2$ (p. ej., bicíclico o tricíclico) (p. ej., que tiene 6, 10 o 14 electrones π compartidos en una matriz cíclica) que tiene de 6 a 14 átomos de carbono en el anillo y cero heteroátomos proporcionados en el sistema de anillo aromático ("arilo C₆₋₁₄"). En algunas realizaciones, un grupo arilo tiene 6 átomos de carbono en el anillo ("arilo C₆"; p. ej., fenilo). En algunas realizaciones, un grupo arilo tiene 10 átomos de carbono en el anillo ("arilo C₁₀"; p. ej., naftilo tal como 1-naftilo y 2-naftilo). En algunas realizaciones, un grupo arilo tiene 14 átomos de carbono en el anillo ("arilo C₁₄"; p. ej., antracilo). "Arilo" también incluye sistemas de anillos en los que el anillo de arilo, como se definió anteriormente, está fusionado con uno o más grupos carbociclico o heterociclico en los que el radical o punto de unión está en el anillo de arilo y, en tales casos, el número de átomos de carbono continúa para designar el número de átomos de carbono en el sistema de anillo arilo. A menos que se especifique lo contrario, cada caso de un grupo arilo está independientemente no sustituido (un "arilo no sustituido") o sustituido (un "arilo sustituido") con uno o más sustituyentes. En determinadas realizaciones, el grupo arilo es un arilo C₆₋₁₄ no sustituido. En determinadas realizaciones, el grupo arilo es un arilo C₆₋₁₄ sustituido.

"Aralquilo" es un subconjunto de "alquilo" y se refiere a un grupo alquilo sustituido por un grupo arilo, en el que el punto de unión está en la fracción alquilo.

La expresión "heteroarilo" se refiere a un radical de un sistema de anillo aromático monocíclico o policíclico $4n+2$ de 5-14 miembros (p. ej., bicíclico, tricíclico) (p. ej., que tiene 6, 10 o 14 electrones π compartidos en una matriz cíclica)

5 que tiene átomos de carbono en el anillo y 1 a 4 heteroátomos en el anillo proporcionados en el sistema de anillo aromático, en el que cada heteroátomo se selecciona independientemente entre nitrógeno, oxígeno y azufre ("heteroarilo de 5-14 miembros"). En los grupos heteroarilo que contienen uno o más átomos de nitrógeno, el punto de unión puede ser un átomo de carbono o nitrógeno, según lo permita la valencia. Los sistemas de anillos policíclicos de heteroarilo pueden incluir uno o más heteroátomos en uno o ambos anillos. "Heteroarilo" incluye sistemas de anillos en los que el anillo heteroarilo, como se definió anteriormente, está fusionado con uno o más grupos carbocíclico o heterocíclico en los que el punto de unión está en el anillo heteroarilo y, en tales casos, el número de miembros del anillo continúa designando el número de miembros del anillo en el sistema de anillo heteroarilo. "Heteroarilo" también incluye sistemas de anillos en los que el anillo heteroarilo, como se definió anteriormente, está fusionado con uno o más grupos arilo en los que el punto de unión está en el anillo arilo o heteroarilo, y en tales casos, el número de miembros del anillo designa el número de miembros del anillo en el sistema de anillo policíclico fusionado (arilo/heteroarilo). Los grupos heteroarilo policíclicos en los que un anillo no contiene un heteroátomo (p. ej., indolilo, quinolinilo, carbazolilo y similares) el punto de unión puede estar en cualquiera de los anillos, es decir, ya sea el anillo que lleva un heteroátomo (p. ej., 2-indolilo) o el anillo que no contiene un heteroátomo (p. ej., 5-indolilo).

10 En algunas realizaciones, un grupo heteroarilo es un sistema de anillo aromático de 5-10 miembros que tiene átomos de carbono en el anillo y 1 a 4 heteroátomos en el anillo proporcionados en el sistema de anillo aromático, en el que cada heteroátomo se selecciona independientemente entre nitrógeno, oxígeno y azufre ("heteroarilo de 5-10 miembros"). En algunas realizaciones, un grupo heteroarilo es un sistema de anillo aromático de 5 a 8 miembros que tiene átomos de carbono en el anillo y 1 a 4 heteroátomos en el anillo proporcionados en el sistema de anillo aromático, en el que cada heteroátomo se selecciona independientemente entre nitrógeno, oxígeno y azufre ("heteroarilo de 5 a 15 miembros"). En algunas realizaciones, un grupo heteroarilo es un sistema de anillo aromático de 5 a 6 miembros que tiene átomos de carbono en el anillo y 1 a 4 heteroátomos en el anillo proporcionados en el sistema de anillo aromático, en el que cada heteroátomo se selecciona independientemente entre nitrógeno, oxígeno y azufre ("heteroarilo de 5 a 6 miembros"). En algunas realizaciones, el heteroarilo de 5 a 6 miembros tiene 1 a 3 heteroátomos en el anillo seleccionados entre nitrógeno, oxígeno y azufre. En algunas realizaciones, el heteroarilo de 5 a 6 miembros tiene 1 a 2 heteroátomos en el anillo seleccionados entre nitrógeno, oxígeno y azufre. En algunas realizaciones, el heteroarilo de 5 a 6 miembros tiene 1 heteroátomo en el anillo seleccionado entre nitrógeno, oxígeno y azufre. A menos que se especifique lo contrario, cada caso de un grupo heteroarilo está independientemente no sustituido (un "heteroarilo no sustituido") o sustituido (un "heteroarilo sustituido") con uno o más sustituyentes. En determinadas realizaciones, el grupo heteroarilo es un heteroarilo de 5-14 miembros no sustituido. En determinadas realizaciones, el grupo heteroarilo es un heteroarilo sustituido de 5-14 miembros.

20 Los ejemplos de grupos heteroarilo de 5 miembros que contienen 1 heteroátomo incluyen, sin limitación, pirrolilo, furanilo y tiofenilo. Los ejemplos de grupos heteroarilo de 5 miembros que contienen 2 heteroátomos incluyen, sin limitación, imidazolilo, pirazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo e isotiazolilo. Los ejemplos de grupos heteroarilo de 5 miembros que contienen 3 heteroátomos incluyen, sin limitación, triazolilo, oxadiazolilo y tiadiazolilo. Los ejemplos de grupos heteroarilo de 5 miembros que contienen 4 heteroátomos incluyen, sin limitación, tetrazolilo. Los ejemplos de grupos heteroarilo de 6 miembros que contienen 1 heteroátomo incluyen, sin limitación, piridinilo. Los ejemplos de grupos heteroarilo de 6 miembros que contienen 2 heteroátomos incluyen, sin limitación, piridazinilo, pirimidinilo y pirazinilo. Los ejemplos de grupos heteroarilo de 6 miembros que contienen 3 o 4 heteroátomos incluyen, sin limitación, triazinilo y tetrazinilo, respectivamente. Los ejemplos de grupos heteroarilo de 7 miembros que contienen 1 heteroátomo incluyen, sin limitación, azepinilo, oxepinilo y tiepinilo. Los ejemplos de grupos heteroarilo 5,6-bicíclicos incluyen, sin limitación, indolilo, isoindolilo, indazolilo, benzotriazolilo, benzotiofenilo, isobenzotiofenilo, benzofuranilo, benzoisofuranilo, bencimidazolilo, benzoxazolilo, bencisoxazolilo, benzoxadiazolilo, benzisotiazolilo, benztiadiazolilo, indolizinilo y purinilo. Los ejemplos de grupos heteroarilo 6,6-bicíclicos incluyen, sin limitación, naftiridinilo, pteridinilo, quinolinilo, isoquinolinilo, cinolinilo, quinoxalinilo, ftalazinilo y quinazolinilo. Los ejemplos de grupos heteroarilo tricíclicos incluyen, sin limitación, fenantridinilo, dibenzofuranilo, carbazolilo, acridinilo, fenotiazinilo, fenoxyazinilo y fenazinilo.

25 "Heteroaralquilo" es un subconjunto de "alquilo" y se refiere a un grupo alquilo sustituido por un grupo heteroarilo, en el que el punto de unión está en la fracción alquilo.

30 La expresión "enlace insaturado" se refiere a un enlace doble o triple.

35 La expresión "insaturado" o "parcialmente insaturado" se refiere a una fracción que incluye al menos un enlace doble o triple.

40 La expresión "saturado" se refiere a una fracción que no contiene un doble o triple enlace, *es decir*, la fracción solo contiene enlaces sencillos.

Colocar el sufijo "-eno" en un grupo indica que el grupo es una fracción divalente, p. ej., alquileno es la fracción divalente de alquilo, alquenileno es la fracción divalente de alquenilo, alquinileno es la fracción divalente de alquinilo, heteroalquileno es la fracción divalente de hetero alquilo, heteroalquenileno es la fracción divalente de hetero alquenilo, heteroalquinileno es la fracción divalente de heteroalquinilo, carbocicileno es la fracción divalente de carbociclico, heterocicileno es la fracción divalente de heterociclico, arileno es la fracción divalente de arilo y heteroarileno es la fracción divalente de heteroarilo.

Un grupo está opcionalmente sustituido a menos que expresamente se diga lo contrario. La expresión "opcionalmente sustituido" se refiere a estar sustituido o no sustituido. En determinadas realizaciones, los grupos alquilo, alquenilo, alquinilo, hetero alquilo, hetero alquenilo, heteroalquinilo, carbociclico, heterociclico, arilo y heteroarilo están opcionalmente sustituidos. "Opcionalmente sustituido" se refiere a un grupo que puede estar sustituido o no sustituido (p. ej., grupo alquilo "sustituido" o "no sustituido", alquenilo "sustituido" o "no sustituido", alquinilo "sustituido" o "no sustituido", hetero alquilo "sustituido" o "no sustituido", hetero alquenilo "sustituido" o "no sustituido", heteroalquinilo "no sustituido", carbociclico "sustituido" o "no sustituido", heterociclico "sustituido" o "no sustituido", arilo "sustituido" o "no sustituido" o heteroarilo "sustituido" o "no sustituido"). En general, el término "sustituido" significa que al menos un hidrógeno presente en un grupo se reemplaza con un sustituyente permitido, p. ej., un sustituyente que tras la sustitución da como resultado un compuesto estable, p. ej., un compuesto que no sufre transformación espontánea, tal como por reordenamiento, ciclación, eliminación u otra reacción. A menos que se indique lo contrario, un grupo "sustituido" tiene un sustituyente en una o más posiciones sustituibles del grupo, y cuando se sustituye más de una posición en cualquier estructura dada, el sustituyente es el mismo o diferente en cada posición. Se contempla que el término "sustituido" incluya la sustitución con todos los sustituyentes permitidos de compuestos orgánicos, e incluye cualquiera de los sustituyentes descritos en el presente documento que dé como resultado la formación de un compuesto estable. La presente invención contempla todas y cada una de dichas combinaciones para llegar a un compuesto estable. Para los fines de esta invención, los heteroátomos tales como el nitrógeno pueden tener sustituyentes de hidrógeno y/o cualquier sustituyente adecuado como se describe en el presente documento que satisfaga las valencias de los heteroátomos y dé como resultado la formación de una fracción estable. La invención no pretende estar limitada de ninguna manera por los ejemplos de sustituyentes descritos en el presente documento.

Los ejemplos de sustituyentes de átomos de carbono incluyen, entre otros, halógeno, -CN, -NO₂, -N₃, -SO₂H, -SO₃H, -OH, -OR^{aa}, -ON(R^{bb})₂, -N(R^{bb})₃+X⁻, -N(OR^{cc})R^{bb}, -SH, -SR^{aa}, -SSR^{cc}, -C(=O)R^{aa}, -CO₂H, -CHO, -C(OR^{cc})₃, -CO₂R^{aa}, -OC(=O)R^{aa}, -OCO₂R^{aa}, -C(=O)N(R^{bb})₂, -OC(=O)N(R^{bb})₂, -NR^{bb}C(=O)R^{aa}, -NR^{bb}C(=O)N(R^{bb})₂, -C(=NR^{bb})R^{aa}, -C(=NR^{bb})OR^{aa}, -OC(=NR^{bb})R^{aa}, -C(=NR^{bb})OR^{aa}, -C(=NR^{bb})N(R^{bb})₂, -OC(=NR^{bb})N(R^{bb})₂, -NR^{bb}C(=NR^{bb})N(R^{bb})₂, -C(=O)NR^{bb}SO₂R^{aa}, -NR^{bb}SO₂R^{aa}, -SO₂N(R^{bb})₂, -SO₂R^{aa}, -SO₂OR^{aa}, -OSO₂R^{aa}, -S(=O)R^{aa}, -Si(R^{aa})₃, -OSi(R^{aa})₃, -C(=S)N(R^{bb})₂, -C(=O)SR^{aa}, -C(=S)SR^{aa}, -SC(=S)SR^{aa}, -SC(=O)SR^{aa}, -SC(=O)OR^{aa}, -SC(=O)R^{aa}, -P(=O)(R^{aa})₂, -P(=O)(OR^{cc})₂, -OP(=O)(R^{aa})₂, -OP(=O)(OR^{cc})₂, -P(=O)(N(R^{bb})₂)₂, -OP(=O)(N(R^{bb})₂)₂, -NR^{bb}P(=O)(R^{aa})₂, -NR^{bb}P(=O)(OR^{cc})₂, -NR^{bb}P(=O)(N(R^{bb})₂)₂, -P(R^{cc})₂, -P(OR^{cc})₂, -P(R^{cc})₃+X⁻, -P(OR^{cc})₃+X⁻, -P(R^{cc})₄, -P(OR^{cc})₄, -OP(R^{cc})₂, -OP(R^{cc})₃+X⁻, -OP(R^{cc})₄, -OP(OR^{cc})₄, -B(R^{aa})₂, -B(OR^{cc})₂, -BR^{aa}(OR^{cc}), alquilo C₁₋₁₀, perhaloalquilo C₁₋₁₀, alquenilo C₂₋₁₀, alquinilo C₂₋₁₀, hetero alquilo C₁₋₁₀, hetero alquenilo C₂₋₁₀, hetero alquinilo C₂₋₁₀, carbociclico C₃₋₁₀, heterociclico de 3-14 miembros, arilo C₆₋₁₄ y heteroarilo de 5-14 miembros, en los que cada alquilo, alquenilo, alquinilo, hetero alquilo, hetero alquenilo, hetero alquinilo, carbociclico, heterociclico, arilo y heteroarilo está sustituido independientemente con 0, 1, 2, 3, 4 o 5 grupos R^{dd}; en los que X⁻ es un contraión;

o dos hidrógenos geminales en un átomo de carbono se reemplazan con el grupo =O, =S, =NN(R^{bb})₂, =NNR^{bb}C(=O)R^{aa}, =NNR^{bb}C(=O)OR^{aa}, =NNR^{bb}S(=O)R^{aa}, =NR^{bb}, o =NOR^{cc}; cada instancia de R^{aa} se selecciona, independientemente, de alquilo C₁₋₁₀, perhaloalquilo C₁₋₁₀, alquenilo C₂₋₁₀, alquinilo C₂₋₁₀, hetero alquilo C₁₋₁₀, hetero alquenilo C₂₋₁₀, hetero alquinilo C₂₋₁₀, carbociclico C₃₋₁₀, heterociclico de 3-14 miembros, arilo C₆₋₁₄ y heteroarilo de 5-14 miembros, o dos grupos R^{aa} se unen para formar un anillo heterociclico de 3-14 miembros o heteroarilo de 5-14 miembros, en el que cada alquilo, alquenilo, alquinilo, hetero alquilo, hetero alquenilo, heteroalquinilo, carbociclico, heterociclico, arilo y heteroarilo está sustituido independientemente con 0, 1, 2, 3, 4 o 5 grupos R^{dd}; cada instancia de R^{bb} se selecciona, independientemente, entre hidrógeno, -OH, -OR^{aa}, -N(R^{cc})₂, -CN, -C(=O)R^{aa}, -C(=O)N(R^{cc})₂, -CO₂R^{aa}, -C(=NR^{cc})OR^{aa}, -C(=NR^{cc})N(R^{cc})₂, -SO₂N(R^{cc})₂, -SO₂R^{cc}, -SO₂OR^{cc}, -SOR^{aa}, -C(=S)N(R^{cc})₂, -C(=O)SR^{cc}, -C(=S)SR^{cc}, -P(=O)(R^{aa})₂, -P(=O)(OR^{cc})₂, -P(=O)(N(R^{cc})₂)₂, alquilo C₁₋₁₀, perhaloalquilo C₁₋₁₀, alquenilo C₂₋₁₀, alquinilo C₂₋₁₀, hetero alquilo C₁₋₁₀, hetero alquenilo C₂₋₁₀, hetero alquinilo C₂₋₁₀, carbociclico C₃₋₁₀, heterociclico de 3-14 miembros, arilo C₆₋₁₄ y heteroarilo de 5-14 miembros, o dos grupos R^{bb} se unen para formar un anillo heterociclico de 3-14 miembros o heteroarilo de 5-14 miembros, en el que cada alquilo, alquenilo, alquinilo, hetero alquilo, hetero alquenilo, heteroalquinilo, carbociclico, heterociclico, arilo y heteroarilo está sustituido independientemente con 0, 1, 2, 3, 4 o 5 grupos R^{dd}; en los que X⁻ es un contraión; cada instancia de R^{cc} se selecciona, independientemente, entre hidrógeno, alquilo C₁₋₁₀, perhaloalquilo C₁₋₁₀, alquenilo C₂₋₁₀, alquinilo C₂₋₁₀, hetero alquilo C₁₋₁₀, hetero alquenilo C₂₋₁₀, heteroalquinilo C₂₋₁₀, carbociclico C₃₋₁₀, heterociclico de 3-14 miembros, arilo C₆₋₁₄ y heteroarilo de 5-14 miembros, o dos grupos R^{cc} se unen para formar un anillo heterociclico de 3-14 miembros o heteroarilo de 5-14 miembros, en el que cada alquilo, alquenilo, alquinilo, hetero alquilo, hetero alquenilo, heteroalquinilo, carbociclico, heterociclico, arilo y heteroarilo está sustituido independientemente con 0, 1, 2, 3, 4 o 5 grupos R^{dd}; en los que X⁻ es un contraión; cada instancia de R^{dd} se selecciona, independientemente, entre hidrógeno, alquilo C₁₋₁₀, perhaloalquilo C₁₋₁₀, alquenilo C₂₋₁₀, alquinilo C₂₋₁₀, hetero alquilo C₁₋₁₀, hetero alquenilo C₂₋₁₀, heteroalquinilo C₂₋₁₀, carbociclico C₃₋₁₀, heterociclico de 3-14 miembros, arilo C₆₋₁₄ y heteroarilo de 5-14 miembros, en el que cada alquilo, alquenilo, alquinilo, hetero alquilo, hetero alquenilo, heteroalquinilo, carbociclico, heterociclico, arilo y heteroarilo está sustituido independientemente con 0, 1, 2, 3, 4 o 5 grupos R^{dd}; en los que X⁻ es un contraión;

cada instancia de R^{dd} se selecciona, independientemente, entre halógeno, -CN, -NO₂, -N₃, -SO₂H, -SO₃H, -OH, -OR^{ee}, -ON(R^{ff})₂, -N(R^{ff})₂, -N(R^{ff})₃⁺X⁻, -N(OR^{ee})R^{ff}, -SH, -SR^{ee}, -SSR^{ee}, -C(=O)R^{ee}, -CO₂H, -CO₂R^{ee}, -OC(=O)R^{ee}, -OCO₂R^{ee}, -C(=O)N(R^{ff})₂, -OC(=O)N(R^{ff})₂, -NR^{ff}C(=O)R^{ee}, -NR^{ff}CO₂R^{ee}, -NR^{ff}C(=O)N(R^{ff})₂, -C(=NR^{ff})OR^{ee}, -OC(=NR^{ff})R^{ee}, -OC(=NR^{ff})OR^{ee}, -C(=NR^{ff})N(R^{ff})₂, -OC(=NR^{ff})N(R^{ff})₂, -NR^{ff}C(=NR^{ff})N(R^{ff})₂, -NR^{ff}SO₂R^{ee}, -SO₂N(R^{ff})₂, -SO₂R^{ee}, -SO₂OR^{ee}, -OSO₂R^{ee}, -S(=O)R^{ee}, -Si(R^{ee})₃, -OSi(R^{ee})₃, -C(=S)N(R^{ff})₂, -C(=O)SR^{ee}, -C(=S)SR^{ee}, -SC(=S)SR^{ee}, -P(=O)(OR^{ee})₂, -P(=O)(R^{ee})₂, -OP(=O)(R^{ee})₂, -OP(=O)(OR^{ee})₂, alquilo C₁₋₆, perhaloalquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, heteroalquilo C₁₋₆, heteroalquenilo C₂₋₆, heteroalquinilo C₂₋₆, carbociclico C₃₋₁₀, heterociclico de 3-10 miembros, arilo C₆₋₁₀, heteroarilo de 5-10 miembros, en el que cada alquilo, alquenilo, alquinilo, heteroalquilo, heteroalquenilo, heteroalquinilo, carbociclico, heterociclico, arilo y heteroarilo está sustituido independientemente con 0, 1, 2, 3, 4 o 5 grupos R^{gg}, o dos sustituyentes R^{dd} geminales se pueden unir para formar =O, o =S; en los que X⁻ es un contraión; cada instancia de R^{ee} se selecciona, independientemente, de alquilo C₁₋₆, perhaloalquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, heteroalquilo C₁₋₆, heteroalquenilo C₂₋₆, heteroalquinilo C₂₋₆, carbociclico C₃₋₁₀, arilo C₆₋₁₀, heterociclico de 3-10 miembros y heteroarilo de 3-10 miembros, en los que cada alquilo, alquenilo, alquinilo, heteroalquilo, heteroalquenilo, heteroalquinilo, carbociclico, heterociclico, arilo y heteroarilo está sustituido independientemente con 0, 1, 2, 3, 4, o 5 grupos R^{gg};

cada instancia de R^{ff} se selecciona, independientemente, entre hidrógeno, alquilo C₁₋₆, perhaloalquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, heteroalquilo C₁₋₆, heteroalquenilo C₂₋₆, heteroalquinilo C₂₋₆, carbociclico C₃₋₁₀, heterociclico de 3-10 miembros, arilo C₆₋₁₀ y heteroarilo de 5-10 miembros, o dos grupos R^f se unen para formar un anillo heterociclico de 3-10 miembros o heteroarilo de 5-10 miembros, en el que cada alquilo, alquenilo, alquinilo, heteroalquilo, heteroalquenilo, heteroalquinilo, carbociclico, heterociclico, arilo y heteroarilo está sustituido independientemente con 0, 1, 2, 3, 4 o 5 grupos R^{gg}; y

cada instancia de R^{gg} es, independientemente, halógeno, -CN, -NO₂, -N₃, -SO₂H, -SO₃H, -OH, -Oalquilo C₁₋₆, -ON(alquilo C₁₋₆)₂, -N(alquilo C₁₋₆)₂⁺X⁻, -NH(alquilo C₁₋₆)₂⁺X⁻, -NH₂(alquilo C₁₋₆)⁺X⁻, -NH₃⁺X⁻, -N(Oalquilo C₁₋₆)(alquilo C₁₋₆), -N(OH)(alquilo C₁₋₆), -NH(OH), -SH, -S-alquilo C₁₋₆, -SS(alquilo C₁₋₆), -C(=O)(alquilo C₁₋₆), -CO₂H, -CO₂(alquilo C₁₋₆), -OC(=O)(alquilo C₁₋₆), -OCO₂(alquilo C₁₋₆), -C(=O)NH₂, -C(=O)N(alquilo C₁₋₆)₂, -OC(=O)NH(alquilo C₁₋₆), -NHC(=O)(alquilo C₁₋₆), -N(alquilo C₁₋₆)C(=O)(alquilo C₁₋₆), -NHCO₂(alquilo C₁₋₆), -NHC(=O)N(alquilo C₁₋₆)₂, -NHC(=O)NH(alquilo C₁₋₆), -NHC(=O)NH₂, -C(=NH)O(alquilo C₁₋₆), -OC(=NH)(alquilo C₁₋₆), -OC(=NH)Oalquilo C₁₋₆, -C(=NH)N(alquilo C₁₋₆)₂, -C(=NH)NH(alquilo C₁₋₆), -C(=NH)NH₂, -OC(=NH)N(alquilo C₁₋₆)₂, -OC(=NH)NH(alquilo C₁₋₆), -OC(=NH)NH₂, -NHC(=NH)N(alquilo C₁₋₆)₂, -NHC(=NH)NH₂, -NHSO₂(alquilo C₁₋₆), -SO₂N(alquilo C₁₋₆)₂, -SO₂NH, alquilo C₁₋₆, -SO₂NH₂, -SO₂(alquilo C₁₋₆), -SO₂O(alquilo C₁₋₆), -OSO₂(alquilo C₁₋₆), -SO(alquilo C₁₋₆), -Si(alquilo C₁₋₆)₃, -OSi(alquilo C₁₋₆)₃, -C(=S)N(alquilo C₁₋₆)₂, C(=S)NH(alquilo C₁₋₆), C(=S)NH₂, -C(=O)S(alquilo C₁₋₆), -C(=S)S-alquilo C₁₋₆, -SC(=S)S-alquilo C₁₋₆, -P(=O)(Oalquilo C₁₋₆)₂, -P(=O)(alquilo C₁₋₆)₂, -OP(=O)(alquilo C₁₋₆)₂, -OP(=O)(O-alquilo C₁₋₆)₂, alquilo C₁₋₆, perhaloalquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, heteroalquilo C₁₋₆, heteroalquenilo C₂₋₆, heteroalquinilo C₂₋₆, carbociclico C₃₋₁₀, arilo C₆₋₁₀, heterociclico de 3-10 miembros, heteroarilo de 5-10 miembros; o dos sustituyentes R^{gg} geminales se pueden unir para formar =O, o =S; en los que X⁻ es un contraión.

La expresión "halo" o "halógeno" se refiere a flúor (flúor, -F), cloro (cloro, -Cl), bromo (bromo, -Br) o yodo (yodo, -I).

La expresión "hidroxilo" o "hidroxi" se refiere al grupo -OH. La expresión "hidroxilo sustituido" o "hidroxilo sustituido", por extensión, se refiere a un grupo hidroxilo en el que el átomo de oxígeno directamente unido a la molécula original está sustituido con un grupo distinto de hidrógeno, e incluye grupos seleccionados entre -OR^{aa}, -ON(R^{bb})₂, -OC(=O)SR^{aa}, -OC(=O)R^{aa}, -OCO₂R^{aa}, -OC(=O)N(R^{bb})₂, -OC(=NR^{bb})R^{aa}, -OC(=NR^{bb})OR^{aa}, -OC(=NR^{bb})N(R^{bb})₂, -OS(=O)R^{aa}, -OSO₂R^{aa}, -OSi(R^{aa})₃, -OP(R^{cc})₂, -OP(R^{cc})³X⁻, -OP(OR^{cc})₂, -OP(OR^{cc})³X⁻, -OP(=O)(R^{aa})₂, -OP(=O)(OR^{cc})₂, y -OP(=O)(N(R^{bb})₂)₂, en los que X⁻, R^{aa}, R^{bb} y R^{cc} son como se definen en este documento.

La expresión "amino" se refiere al grupo -NH₂. La expresión "amino sustituido", por extensión, se refiere a un amino monosustituido, un amino disustituido o un amino trisustituido. En determinadas realizaciones, el "amino sustituido" es un grupo amino monosustituido o un grupo amino disustituido.

La expresión "amino monosustituido" se refiere a un grupo amino en el que el átomo de nitrógeno directamente unido a la molécula original está sustituido con un hidrógeno y un grupo distinto de hidrógeno, e incluye grupos seleccionados de -NH(R^{bb}), -NHC(=O)R^{aa}, -NHCO₂R^{aa}, -NHC(=O)N(R^{bb})₂, -NHC(=NR^{bb})N(R^{bb})₂, -NHSO₂R^{aa}, -NHP(=O)(OR^{cc})₂, y -NHP(=O)(N(R^{bb})₂)₂, en los que R^{aa}, R^{bb} y R^{cc} son como se definen en el presente documento, y en los que R^{bb} del grupo -NH(R^{bb}) no es hidrógeno.

La expresión "amino disustituido" se refiere a un grupo amino en el que el átomo de nitrógeno directamente unido a la molécula original está sustituido con dos grupos distintos de hidrógeno, e incluye grupos seleccionados de -N(R^{bb})₂, -NR^{bb}C(=O)R^{aa}, -NR^{bb}CO₂R^{aa}, -NR^{bb}C(=O)N(R^{bb})₂, -NR^{bb}C(=NR^{bb})N(R^{bb})₂, -NR^{bb}SO₂R^{aa}, -NR^{bb}P(=O)(OR^{cc})₂ y -NR^{bb}P(=O)(N(R^{bb})₂)₂, en los que R^{aa}, R^{bb} y R^{cc} son como se definen en el presente documento, con la condición de que el átomo de nitrógeno directamente unido a la molécula original no esté sustituido con hidrógeno.

La expresión "amino trisustituido" se refiere a un grupo amino en el que el átomo de nitrógeno directamente unido a la molécula original está sustituido con tres grupos, e incluye grupos seleccionados de -N(R^{bb})₃ y -N(R^{bb})₃⁺X⁻, en los que R^{bb} y X⁻ son como se definen en este documento.

La expresión "sulfonilo" se refiere a un grupo seleccionado entre -SO₂N(R^{bb})₂, -SO₂R^{aa}, y-SO₂OR^{aa}, en los que R^{aa} y R^{bb} son como se definen en este documento.

La expresión "sulfinilo" se refiere al grupo $-S(=O)R^{aa}$, en el que R^{aa} es como se define en este documento.

La expresión "acilo" se refiere a un grupo que tiene la fórmula general $-C(=O)R^{X1}$, $-C(=O)OR^{X1}$, $-C(=O)-O-C(=O)R^{X1}$, $-C(=O)SR^{X1}$, $-C(=O)N(R^{X1})_2$, $-C(=S)R^{X1}$, $-C(=S)N(R^{X1})_2$, $-C(=S)O(R^{X1})$, $-C(=S)S(R^{X1})$, $-C(=NR^{X1})R^{X1}$, $-C(=NR^{X1})OR^{X1}$, $-C(=NR^{X1})SR^{X1}$ y $-C(=NR^{X1})N(R^{X1})_2$, en los que R^{X1} es hidrógeno; halógeno; hidroxilo sustituido o no sustituido; tiol sustituido o no sustituido; amino sustituido o no sustituido; acilo sustituido o no sustituido, acilo, cíclico o acíclico, sustituido o no sustituido, alifático ramificado o no ramificado sustituido o no sustituido; heteroalifático cíclico o acíclico, sustituido o no sustituido, ramificado o no ramificado; alquilo cíclico o acíclico, sustituido o no sustituido, ramificado o no ramificado; alquenilo cíclico o acíclico, sustituido o no sustituido, ramificado o no ramificado; alquinilo sustituido o no sustituido; arilo sustituido o no sustituido, heteroarilo sustituido o no sustituido, alifáticoxi, heteroalifáticoxi, alquiloxy, heteroalquiloxy, ariloxi, heteroariloxi, alifaticotoxi, heteroalifaticotoxi, alquiltoxi, heteroalquiltoxi, ariltuxi, heteroariltuxi, mono o di-alifático amino, mono o di-heteroalifático amino, mono o dialquilamino, mono o di-heteroalquilamino, mono o diarilamino, o mono o di-heteroarilamino; o dos grupos R^{X1} tomados en conjunto forman un anillo heterocíclico de 5 a 6 miembros. Los ejemplos de grupos acilo incluyen aldehídos ($-CHO$), ácidos carboxílicos ($-CO_2H$), cetonas, haluros de acilo, ésteres, amidas, iminas, carbonatos, carbamatos y ureas. Los sustituyentes acilo incluyen, entre otros, cualquiera de los sustituyentes descritos en el presente documento, que dan como resultado la formación de una fracción estable (p. ej., alifático, alquilo, alquenilo, alquinilo, heteroalifático, heterocíclico, arilo, heteroarilo, acilo, oxo, imino, tiooxo, ciano, isociano, amino, azido, nitro, hidroxilo, tiol, halo, alifático amino, heteroalifático amino, alquilamino, heteroalquilamino, arilamino, heteroarilamino, alquilarilo, arilalquilo, alifáticoxi, heteroalifáticoxi, alquiloxy, heteroalquiloxy, ariloxi, heteroariloxi, alifaticotoxi, heteroalifáticoxi, tioxo, alquiltuxi, heteroalquiltuxi, ariltuxi, heteroariltuxi, aciloxi y similares, cada uno de los cuales puede o no estar sustituido adicionalmente).

La expresión "carbonilo" se refiere a un grupo en el que el carbono directamente unido a la molécula original está hibridado sp^2 y sustituido por un átomo de oxígeno, nitrógeno o azufre, p. ej., un grupo seleccionado de cetonas (p. ej., $-C(=O)R^{aa}$), ácidos carboxílicos (p. ej., $-CO_2H$), aldehídos ($-CHO$), ésteres (p. ej., $-CO_2R^{aa}$, $-C(=O)SR^{aa}$, $-C(=S)R^{aa}$), amidas (p. ej., $-C(=O)N(R^{bb})_2$, $-C(=O)NR^{bb}SO_2R^{aa}$, $-C(=S)N(R^{bb})_2$), e iminas (p. ej., $-C(=NR^{bb})R^{aa}$, $-C(=NR^{bb})OR^{aa}$, $-C(=NR^{bb})N(R^{bb})_2$), en los que R^{aa} y R^{bb} son como se definen en este documento.

La expresión "sililo" se refiere al grupo $-Si(R^{aa})_3$, en el que R^{aa} es como se define en este documento.

La expresión "oxo" se refiere al grupo $=O$, y el término "tiooxo" se refiere al grupo $=S$.

Los átomos de nitrógeno pueden estar sustituidos o no sustituidos según lo permita la valencia e incluyen átomos de nitrógeno primarios, secundarios, terciarios y cuaternarios. Los ejemplos de sustituyentes de átomos de nitrógeno incluyen, entre otros, hidrógeno, $-OH$, $-OR^{aa}$, $-N(R^{cc})_2$, $-CN$, $-C(=O)R^{aa}$, $-C(=O)N(R^{cc})_2$, $-CO_2R^{aa}$, $-SO_2R^{aa}$, $-C(=NR^{bb})R^{aa}$, $-C(=NR^{cc})OR^{aa}$, $-C(=NR^{cc})N(R^{cc})_2$, $-SO_2N(R^{cc})_2$, $-SO_2R^{cc}$, $-SO_2OR^{cc}$, $-SOR^{aa}$, $-C(=S)N(R^{cc})_2$, $-C(=O)SR^{cc}$, $-C(=S)SR^{cc}$, $-P(=O)(OR^{cc})_2$, $-P(=O)(R^{aa})_2$, $-P(=O)(N(R^{cc})_2)$, alquilo C_{1-10} , perhaloalquilo C_{1-10} , alquenilo C_{2-10} , alquinilo C_{2-10} , heteroalquilo C_{1-10} , heteroalquenilo C_{2-10} , heteroalquinilo C_{2-10} , carbociclico C_{3-10} , heterociclico de 3-14 miembros, arilo C_{6-14} y heteroarilo de 5-14 miembros, o dos grupos R^{cc} unidos a un átomo de N se unen para formar un anillo heterociclico de 3-14 miembros o heteroarilo de 5-14 miembros, en el que cada alquilo, alquenilo, alquinilo, heteroalquilo, heteroalquenilo, heteroalquinilo, carbociclico, heterociclico, arilo y heteroarilo está sustituido independientemente con 0, 1, 2, 3, 4 o 5 grupos R^{dd} , y en los que R^{aa} , R^{bb} , R^{cc} y R^{dd} son como se definen en este documento.

En determinadas realizaciones, el sustituyente presente en el átomo de nitrógeno es un grupo protector de nitrógeno (también denominado en el presente documento "grupo protector amino"). Los grupos protectores de nitrógeno incluyen, entre otros, $-OH$, $-OR^{aa}$, $-N(R^{cc})_2$, $-C(=O)R^{aa}$, $-C(=O)N(R^{cc})_2$, $-CO_2R^{aa}$, $-SO_2R^{aa}$, $-C(=NR^{cc})R^{aa}$, $-C(=NR^{cc})OR^{aa}$, $-C(=NR^{cc})N(R^{cc})_2$, $-SO_2N(R^{cc})_2$, $-SO_2R^{cc}$, $-SO_2OR^{cc}$, $-SOR^{aa}$, $-C(=S)N(R^{cc})_2$, $-C(=O)SR^{cc}$, $-C(=S)SR^{cc}$, alquilo C_{1-10} (p. ej., aralquilo, heteroaralquilo), alquenilo C_{2-10} , alquinilo C_{2-10} , heteroalquilo C_{1-10} , heteroalquenilo C_{2-10} , heteroalquinilo C_{2-10} , carbociclico C_{3-10} , heterociclico de 3-14 miembros, arilo C_{6-14} y grupos heteroarilo de 5-14 miembros, en los que cada alquilo, alquenilo, alquinilo, heteroalquilo, heteroalquenilo, heteroalquinilo, carbociclico, heterociclico, aralquilo, arilo y heteroarilo está sustituido independientemente con 0, 1, 2, 3, 4 o 5 grupos R^{dd} , y en los que R^{aa} , R^{bb} , R^{cc} y R^{dd} son como se definen en este documento. Los grupos protectores de nitrógeno son bien conocidos en la técnica e incluyen los descritos en detalle en Protecting Groups in Organic Synthesis, TW Greene y PGM Wuts, tercera edición, John Wiley & Sons, 1999.

Por ejemplo, grupos protectores de nitrógeno tales como grupos amida (p. ej., $-C(=O)R^{aa}$) incluyen, entre otros, formamida, acetamida, cloroacetamida, tricloroacetamida, trifluoroacetamida, fenilacetamida, 3-fenilpropanamida, picolinamida, 3-piridilcarboxamida, derivado de N-benzoilfenilalanilo, benzamida, p-fenilbenzamida, o-nitrofenilacetamida, o-nitrofenoxiacetamida, acetoacetamida, (N'-ditiocarbamilo)acetamida, 3-(p-hidroxifenil)propanamida, 3-(o-nitrofenil)propanamida, 2-metil-2-(o-nitrofenoxi)propanamida, 2-metil-2-(o-fenilazofenoxy)propanamida, 4-clorobutanamida, 3-metil-3-nitrobutanamida, o-nitrocinnamida, derivado de N-acetilmetionina, o-nitrobenzamida y o-(benzoiloximeto)benzamida.

Grupos protectores del nitrógeno como los grupos carbamato (p. ej., $-C(=O)OR^{aa}$) incluyen, entre otros, carbamato de metilo, carbamato de etilo, carbamato de 9-fluorenilmetilo (Fmoc), carbamato de 9-(2-sulfo)fluorenilmetilo, carbamato

de 9-(2,7-dibromo)fluoroenilmetilo, carbamato de 2,7-di-t-butil-[9-(10,10-dioxo-10,10,10,10-tetrahidrotioxantil)]metilo (DBD-Tmoc), carbamato de 4-metoxifenacilo (Phenoc), carbamato de 2,2,2-tricloroetilo (Troc), carbamato de 2-trimetilsililetilo (Teoc), carbamato de 2-feniletilo (hZ), carbamato de 1-(1-adamantil)-1-metiletilo (Adpoc), carbamato de 1,1-dimetil-2-haloetilo, 1,1-carbamato de dimetil-2,2-dibromoetilo (DB-t-BOC), carbamato de 1,1-dimetil-2,2,2-tricloroetilo (TCBOC), carbamato de 1-metil-1-(4-bifenilil)etilo (Bpoc), carbamato de 1-(3,5-di-t-butilfenil)-1-metiletilo (t-Bumeoc), carbamato de 2-(2'-y 4'-piridil)etilo (Pyoc), carbamato de 2-(N,N-de diciclohexilcarboxamido)etilo, carbamato de t-butilo (BOC o Boc), carbamato de 1-adamantilo (Adoc), carbamato de vinilo (Voc), carbamato de alilo (Aloc), carbamato de 1-isopropilalilo (Ipaoc), carbamato de cinamilo (Coc), carbamato de 4-nitrocinamilo (Noc), carbamato de 8-quinolilo, carbamato de N-hidroxipiperidinilo, carbamato de alquilditio, carbamato de bencilo (Cbz), carbamato de p-metoxibencilo (Moz), carbamato de p-nitrobencilo, carbamato de p-bromobencilo, carbamato de p-clorobencilo, Carbamato de 2,4-diclorobencilo, carbamato de 4-metilsulfinibencilo (Msz), carbamato de 9-antrilmetilo, carbamato de difenilmetilo, carbamato de 2-metiltioetilo, carbamato de 2-metilsulfoniletilo, carbamato de 2-(p-toluenosulfonil)etilo, [2-(1,3-ditianil)]carbamato de metilo (Dmoc), carbamato de 4-metiltiofenilo (Mtpc), carbamato de 2,4-dimetiltiofenilo (Bmpc), carbamato de 2-fosfonioetilo (Peoc), carbamato de 2-trifenilfosfoniosopropilo (Ppoc), carbamato de 1,1-dimetilo Carbamato de 2-cianoetilo, carbamato de m-cloro-p-aciloxibencilo, carbamato de p-(dihidroxiboril)bencilo, carbamato de 5-bencisoxazolilmetilo, carbamato de 2-(trifluorometil)-6-cromonilmetilo (Troc), carbamato de m-nitrofenilo, 3,5- carbamato de dimetoxibencilo, carbamato de o-nitrobencilo, carbamato de 3,4-dimetoxi-6-nitrobencilo, carbamato de fenil(o-nitrofenil)metilo, carbamato de t-amilo, tiocarbamato de S-bencilo, carbamato de p-cianobencilo, carbamato de ciclobutilo, carbamato de ciclohexilo, carbamato de ciclopentilo, carbamato de ciclopripilmetilo, carbamato de p-decilogibencilo, carbamato de 2,2-dimetoxiacilvinilo, carbamato de o-(N,N-dimetilcarboxamido)bencilo, carbamato de 1,1-dimetil-3-(N,N-dimetilcarboxamido)propilo, carbamato de 1,1-dimetilpropinilo, carbamato de di(2-piridil)metilo, carbamato de 2-furanilmetilo, carbamato de 2-yodoetilo, carbamato de isoborinilo, carbamato de isobutilo, carbamato de isonicotinilo, carbamato de p-(p'-metoxifenilazo)bencilo, carbamato de 1-metilciclobutilo, carbamato de 1-metilciclohexilo, carbamato de 1-metil-1-ciclopripilmetilo, carbamato de 1-metil-1-(3,5-dimetoxifenil)etilo, carbamato de 1-metil-1-(p-fenilazofenil)etilo, carbamato de 1-metil-1-feniletilo, carbamato de 1-metil-1-(4-piridil)etilo, carbamato de fenilo, carbamato de p-(fenilazo)bencilo, carbamato de 2,4,6-tri-t-butilfenilo, carbamato de 4-(trimetilamonio)bencilo y carbamato de 2,4,6-trimetilbencilo.

Los grupos protectores de nitrógeno como los grupos sulfonamida (p. ej., $-\text{S}(=\text{O})_2\text{R}^{\text{aa}}$) incluyen, entre otros, p-toluenosulfonamida (Ts), bencenosulfonamida, 2,3,6-trimetil-4-metoxibencenosulfonamida (Mtr), 2,4,6-trimetoxibencenosulfonamida (Mtb), 2,6-dimetil-4-metoxibencenosulfonamida (Pme), 2,3,5,6-tetrametil-4-metoxibencenosulfonamida (Mte), 4-metoxibencenosulfonamida (Mbs), 2,4,6-trimetilbencenosulfonamida (Mts), 2,6-dimetoxi-4-metilbencenosulfonamida (iMds), 2,2,5,7,8-pentametilcroman-6-sulfonamida (Pmc), metanosulfonamida (Ms), β -trimetilsililetanosulfonamida (SES), 9-antracenosulfonamida, 4-(4',8'-dimetoxinaftilmetyl)bencenosulfonamida (DNMBS), bencilsulfonamida, trifluorometilsulfonamida y fenacilsulfonamida.

Otros grupos protectores de nitrógeno incluyen, entre otros, derivado de fenotiazinil-(10)-acilo, derivado de N'-p-toluenosulfonilaminoacilo, derivado de N'-fenilaminotioacilo, derivado de N-benzoilfenilalanilo, derivado de N-acetilmisionina, derivado de 4,5-difenil-3-oxazolin-2-ona, N-ftalimida, N-ditiasuccinimida (Dts), N-2,3-difenilmaleimida, N-2,5-dimetilpirrol, aducto de N-1,1,4,4-tetrametildisilazaciclopentano (STABASE), 1,3-dimetil-1,3,5-triazaciclohexan-2-ona sustituida en 5, 1,3-dibencil-1,3,5-triazaciclohexan-2-ona sustituida en 5, 3,5-dinitro-4-piridona sustituida en 1, N-metilamina, N-alilamina, N-[2-(trimetilsilil)etoxi]metilamina (SEM), N-3-acetoxipropilamina, N-(1-isopropil-4-nitro-2-oxo-3-piroolin-3-il)amina, sales de amonio cuaternario, N-bencilamina, N-di(4-metoxifenil)metilamina, N-5-dibenzosuberilamina, N-trifenilmetilamina (Tr), N-[4-(metoxifenil)difenilmetil]amina (MMTr), N-9-fenilfluorenilamina (PhF), N-2,7-dicloro-9-fluorenilmetilenamina, N-ferrocenilmetilamina (Fcm), N'-óxido de N-2-picolinilmino, N-1,1-dimetiltiometilamina, N-bencilidenaamina, Np-metoxibencilidenaamina, N-difenilmetilidenaamina, N-[2-piridil]metilamina, N-(N',N'-dimetilaminometilen)amina, N,N'-isopropilidendiamina, Np-nitrobencilidenaamina, N-salicilidenaamina, N-5-clorosalicilidenaamina, N-(5-cloro-2-hidroxifenil)fenilmetilidenaamina, N-ciclohexilidenaamina, N-(5,5-dimetil-3-oxo-1-ciclohexenil)amina, derivado de N-borano, derivado del ácido N-difenilborónico, N-[fenil(pentaacilcromo o tungsteno)acil]amina, quelato de N-cobre, quelato de N-zinc, N-nitroamina, N-nitrosoamina, N'-óxido de amina, difenilfosfinamida (Dpp), dimetiltiofosfinamida (Mpt), difeniltiofosfinamida (Ppt), fosforamidatos de dialquilo, fosforamidato de dibencilo, fosforamidato de difenilo, bencenosulfenamida, o-nitrobencenosulfenamida (Nps), 2,4-dinitrobencenosulfenamida, pentaclorobencenosulfenamida, 2-nitro-4-metoxibencenosulfenamida, trifenilmetilsulfenamida y 3-nitrop piridinsulfenamida (Npys). En determinadas realizaciones, un grupo protector de nitrógeno es bencilo (Bn), tert-butiloxicarbonilo (BOC), carbobenciloxi (Cbz), 9-flurenilmetiloxicarbonilo (Fmoc), trifluoroacetilo, trifenilmetilo, acetilo (Ac), benzoilo (Bz), p-metoxibencilo (PMB), 3,4-dimetoxibencilo (DMPM), p-metoxifenilo (PMP), 2,2,2-tricloroetiloxicarbonilo (Troc), trifenilmetilo (Tr), tosilo (Ts), brosilo (Bs), nosilo (Ns), mesilo (Ms), trifilo (Tf) o dansilo (Ds).

En determinadas realizaciones, el sustituyente presente en un átomo de oxígeno es un grupo protector de oxígeno (también denominado en el presente documento "grupo protector de hidroxilo"). Los grupos protectores de oxígeno incluyen, entre otros, $-\text{R}^{\text{aa}}$, $-\text{N}(\text{R}^{\text{bb}})_2$, $-\text{C}(=\text{O})\text{SR}^{\text{aa}}$, $-\text{C}(=\text{O})\text{R}^{\text{aa}}$, $-\text{CO}_2\text{R}^{\text{aa}}$, $-\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{R}^{\text{bb}})_2$, $-\text{C}(=\text{NR}^{\text{bb}})\text{R}^{\text{aa}}$, $-\text{C}(=\text{NR}^{\text{bb}})\text{N}(\text{R}^{\text{bb}})_2$, $-\text{S}(=\text{O})\text{R}^{\text{aa}}$, $-\text{SO}_2\text{R}^{\text{aa}}$, $-\text{Si}(\text{R}^{\text{aa}})_3$, $-\text{P}(\text{R}^{\text{cc}})_2$, $-\text{P}(\text{R}^{\text{cc}})_3\text{X}^-$, $-\text{P}(\text{OR}^{\text{cc}})_2$, $-\text{P}(\text{OR}^{\text{cc}})_3\text{X}^-$, $-\text{P}(=\text{O})(\text{R}^{\text{aa}})_2$, $-\text{P}(=\text{O})(\text{OR}^{\text{cc}})_2$, y $-\text{P}(=\text{O})(\text{N}(\text{R}^{\text{bb}})_2)_2$, en los que X, R^{aa} , R^{bb} y R^{cc} son como se definen en este documento. Los grupos protectores de oxígeno son bien conocidos en la técnica e incluyen los descritos en detalle en Protecting Groups in Organic Synthesis, TW Greene y PGM Wuts, tercera edición, John Wiley & Sons, 1999.

Los ejemplos de grupos protectores de oxígeno incluyen, entre otros, metilo, metoximetilo (MOM), metiltiometilo (MTM), t-butiltiometilo, (fenildimetilsilil)metoximetilo (SMOM), bencilogoximetilo (BOM), p-metoxibencilogoximetilo (PMBM), (4-metoxifenoxi)metilo (p-A-OM), guaiacolmetilo (GUM), t-butoximetilo, 4-pentenilogoximetilo (POM), siloximetilo, 2-metoxietoximetilo (MEM), 2,2,2-tricloroetoximetilo, bis(2-cloroetoxi)metilo, 2-(trimetilsilil)etoximetilo (SEMOR), tetrahidropiranilo (THP), 3-bromotetrahidropiranilo, tetrahidrotiopiranilo, 1-metoxiciclohexilo, 4-metoxitetrahidropiranilo (MTHP), 4-metoxitetrahidrotiopiranilo, S,S-dióxido de 4-metoxitetrahidrotiopiranilo, 1-[(2-cloro-4-metil)fenil]-4-metoxipiperidin-4-ilo (CTMP), 1,4-dioxan-2-ilo, tetrahidrofuranilo, tetrahidrotiofuranilo, 2,3,3a,4,5,6,7,7a-octahidro-7,8,8-trimetil-4,7-metanobenzofuran-2-ilo, 1-etoxietilo, 1-(2-cloroetoxi)etilo, 1-metil-1-metoxietilo, 1-metil-1-bencilogoxietilo, 1-metil-1-bencilogoxi-2-fluoroetilo, 2,2,2-tricloroetilo, 2-trimetilsililetilo, 2-(fenilselenil)etilo, t-butilo, alilo, p-clorofenilo, p-metoxifenilo, 2,4-dinitrofenilo, bencilo (Bn), p-metoxibencilo, 3,4-dimetoxibencilo, o-nitrobencilo, p-nitrobencilo, p-halobencilo, 2,6-diclorobencilo, p-cianobencilo, p-fenilbencilo, 2-picolilo, 4-picolilo, N-óxido de 3-metil-2-picolilo, difenilmetilo, p,p'-dinitrobencidrilo, 5-dibenzosuberilo, trifenilmetilo, α -naftildifenilmetilo, p-metoxifenildifenilmetilo, di(p-metoxifenil)fenilmetilo, tri(p-metoxifenil)metilo, 4-(4'-bromofenaciloxifenil)difenilmetilo, 4,4',4"-tris(4,5-dicloroftalimidofenil)metilo, 4,4',4"-tris(levulinoiloxifenil)metilo, 4,4',4"-tris(benzoiloxifenil)metilo, 3-(imidazol-1-il)bis(4',4"-dimetoxifenil)metilo, 1,1-bis(4-metoxifenil)-1'-pirenilmetilo, 9-antrilo, 9-(9-fenil)xantenilo, 9-(9-fenil-10-oxo)antrilo, 1,3-benzoditiolan-2-ilo, S,S-dióxido de benzoisotiazolilo, trimetilsililo (TMS), trietilsililo (TES), triisopropilsililo (TIPS), dimetilisopropilsililo (IPDMS), dietilisopropilsililo (DEIPS), dimetilteixilsililo, t-butildimetsililo (TBDMS), t-butildifenilsililo (TBDPS), tribencilsililo, tri-p-xililsililo, trifenilsililo, difenilmetilsililo (DPMS), t-butilmetoxifenilsililo (TBMPs), formiato, formiato de benzoilo, acetato, cloroacetato, dicloroacetato, tricloroacetato, trifluoroacetato, metoxiacetato, trifenilmetoxiacetato, fenoxiacetato, p-clorofenoxiacetato, 3-fenilpropionato, 4-oxopentanoato (levulinato), 4,4-(etilenedicitio)pentanoato (levulinoilditioacetato), pivaloato, adamantoato, crotonto, 4-metoxicrotonato, benzoato, p-fenilbenzoato, 2,4,6-trimetilbenzoato (mesitoato), carbonato de metilo, carbonato de 9-fluorenilmetilo (Fmoc), carbonato de etilo, carbonato de 2,2,2-tricloroetilo (Troc), carbonato de 2-(trimetilsilil)etilo (TMSEC), carbonato de 2-(fenilsulfonilo)etilo (Psec), carbonato de 2-(trifenilfosfonio)etilo (Peoc), carbonato de isobutilo, carbonato de vinilo, carbonato de alilo, carbonato de t-butilo (BOC o Boc), carbonato de p-nitrofenilo, carbonato de bencilo, carbonato de p-metoxibencilo, carbonato de 3,4-dimetoxibencilo, carbonato de o-nitrobencilo, carbonato de p-nitrobencilo, tiocarbonato de S-bencilo, carbonato de 4-etoxi-1-naftilo, ditiocarbonato de metilo, 2-yodobenzoato, 4-azidobutirato, 4-nitro-4-metilpentanoato, o-(dibromometil)benzoato, 2-formilbencenosulfonato, 2-(metiltiometoxi)etilo, 4-(metiltiometoxi)butirato, 2-(metiltiometoximetil)benzoato, 2,6-dicloro-4-metilfenoxiacetato, 2,6-dicloro-4-(1,1,3,3-tetrametilbutil)fenoxiacetato, 2,4-bis(1,1-dimetilpropil)fenoxiacetato, clorodifenilacetato, isobutirato, monosuccinoato, (E)-2-metil-2-butenoato, o-(metoxiacil)benzoato, α -naftoato, nitrato, N,N,N',N'-tetrametilfosforodiamidato de alquilo, N-fenilcarbamato de alquilo, borato, dimetilfosfinotioilo, 2,4-dinitrofenilsulfenato de alquilo, sulfato, metanosulfonato (mesilato), bencilsulfonato y tosilato (Ts). En determinadas realizaciones, un grupo protector de oxígeno es sililo. En determinadas realizaciones, un grupo protector de oxígeno es t-butildifenilsililo (TBDPS), t-butildimetsililo (TBDMS), triisopropilsililo (TIPS), trifenilsililo (TPS), trietilsililo (TES), trimetilsililo (TMS), triisopropilsiloximetilo (TOM), acetilo (Ac), benzoilo (Bz), carbonato de alilo, carbonato de 2,2,2-tricloroetilo (Troc), carbonato de 2-trimetsililetilo, metoximetilo (MOM), 1-etoxietilo (EE), 2-metoxi-2-propilo (MOP), 2,2,2-tricloroetoxietilo, 2-metoxietoximetilo (MEM), 2-trimetsililetoximetilo (SEM), metiltiometilo (MTM), tetrahidropiranilo (THP), tetrahidrofuranilo (THF), p-metoxifenilo (PMP), trifenilmetilo (Tr), metoxitritilo (MMT), dimetoxitritilo (DMT), alilo, p-metoxibencilo (PMB), t-butilo, bencilo (Bn), alilo o pivaloilo (Piv).

En determinadas realizaciones, el sustituyente presente en un átomo de azufre es un grupo protector de azufre (también denominado "grupo protector tiol"). Los grupos protectores de azufre incluyen, entre otros, $-R^{aa}$, $-N(R^{bb})_2$, $-C(=O)SR^{aa}$, $-C(=O)R^{aa}$, $-CO_2R^{aa}$, $-C(=O)N(R^{bb})_2$, $-C(=NR^{bb})R^{aa}$, $-C(=NR^{bb})OR^{aa}$, $-C(=NR^{bb})N(R^{bb})_2$, $-S(=O)R^{aa}$, $-SO_2R^{aa}$, $-Si(R^{aa})_3$, $-P(R^{cc})_2$, $-P(R^{cc})_3X^-$, $-P(OR^{cc})_2$, $-P(OR^{cc})_3X^-$, $-P(=O)(R^{aa})_2$, $-P(=O)(OR^{cc})_2$, y $-P(=O)(N(R^{bb})_2)_2$, en los que R^{aa} , R^{bb} y R^{cc} son como se definen en este documento. Los grupos protectores de azufre son bien conocidos en la técnica e incluyen los descritos en detalle en Protecting Groups in Organic Synthesis, TW Greene y PGM Wuts, tercera edición, John Wiley & Sons, 1999. En determinadas realizaciones, un grupo protector de azufre es acetamidometilo, t-Bu, 3-nitro-2-piridinasulfenilo, 2-piridina-sulfenilo o trifenilmetilo.

Un "contraión" o "contraión aniónico" es un grupo cargado negativamente asociado con un grupo cargado positivamente para mantener la neutralidad electrónica. Un contraión aniónico puede ser monovalente (es decir, incluida una carga formal negativa). Un contraión aniónico también puede ser multivalente (es decir, incluyendo más de una carga negativa formal), tal como divalente o trivalente. Los ejemplos de contraiones incluyen iones haluro (p. ej., F^- , Cl^- , Br^- , I^-), NO_3^- , ClO_4^- , OH^- , $H_2PO_4^-$, HCO_3^- , HSO_4^- , iones sulfonato (p. ej., metansulfonato, trifluorometanosulfonato, p-toluenosulfonato, bencenosulfonato, 10-alcanforsulfonato, naftaleno-2-sulfonato, ácido naftaleno-1-sulfónico-5-sulfonato, ácido etano-1-sulfónico-2-sulfonato y similares), iones carboxilato (p. ej., acetato, propanoato, benzoato, glicerato, lactato, tartrato, glicolato, gluconato y similares), BF_4^- , PF_4^- , PF_6^- , AsF_6^- , SbF_6^- , $B[3-(CF_3)_2C_6H_3]_4^-$, $B(C_6F_5)_4$, BPh_4^- , $Al(OC(CF_3)_3)_4^-$, y aniones carborano (p. ej., $CB_{11}H_{12}^-$ o $(HCB_{11}Me_5Br_6)^-$). Los ejemplos de contraiones que pueden ser multivalentes incluyen CO_3^{2-} , HPO_4^{2-} , PO_4^{3-} , $B_4O_7^{2-}$, SO_4^{2-} , $S_2O_3^{2-}$, aniones carboxilato (p. ej., tartrato, citrato, fumarato, maleato, malonato, gluconato, succinato, glutarato, adipato, pimelato, suberato, azelato, sebacato, salicilato, ftalatos, aspartato, glutamato y similares), y carboranos.

La expresión "grupo saliente" recibe su significado habitual en la técnica de la química orgánica sintética y se refiere a un átomo o grupo capaz de ser desplazado por un nucleófilo. Véase, p. ej., Smith, March's Advanced Organic Chemistry, 6^a ed. (501-502). Ejemplos de grupos salientes adecuados incluyen, entre otros, halógeno (tal como F, Cl,

Br o I (yodo)), aloxicarboniloxi, ariloxicarboniloxi, alcanosulfoniloxi, arenosulfoniloxi, alquilcarboniloxi (p. ej., acetoxi), arilcarboniloxi, ariloxi, metoxi, *N*-dimetilhidroxilamino, pixilo y haloformiatos. En algunos casos, el grupo saliente es un éster de ácido sulfónico, tal como toluenosulfonato (tosilato, -OTs), metanosulfonato (mesilato, -OMs), *p*-bromobencenosulfoniloxi (brosilato, -OBs), -OS(=O)₂(CF₃)₂ (nonaflato, -ONf), o trifluorometanosulfonato (triflato, -OTf). En algunos casos, el grupo saliente es un nosilato, tal como el 2-nitrobencenosulfoniloxi. El grupo saliente también puede ser un fosfinoóxido (p. ej., formado durante una reacción de Mitsunobu) o un grupo saliente interno tal como un epóxido o sulfato cíclico. Otros ejemplos no limitantes de grupos salientes son agua, amoniaco, alcoholes, fracciones de éter, fracciones de tioéter, haluros de zinc, fracciones de magnesio, sales de diazonio y fracciones de cobre. Otros ejemplos de grupos salientes incluyen, entre otros, halo (p. ej., cloro, bromo, yodo) y grupos hidroxilo sustituidos activados (p. ej., -OC(=O)SR^{aa}, -OC(=O)R^{aa}, -OCO₂R^{aa}, -OC(=O)N(R^{bb})₂, -OC(=NR^{bb})R^{aa}, -OC(=NR^{bb})OR^{aa}, -OC(=NR^{bb})N(R^{bb})₂, -OS(=O)R^{aa}, -OSO₂R^{aa}, -OP(R^{cc})₂, -OP(R^{cc})₃, -OP(=O)R^{aa}, -OP(=O)(R^{aa})₂, -OP(=O)(OR^{cc})₂, -OP(=O)N(R^{bb})₂ y -OP(=O)(NR^{bb})₂, en los que R^{aa}, R^{bb} y R^{cc} son como se definen en este documento).

Como se usa en el presente documento, el uso de la frase "al menos una instancia" se refiere a 1, 2, 3, 4 o más instancias, pero también abarca un rango, p. ej., de 1 a 4, de 1 a 3, de 1 a 2, de 2 a 4, de 2 a 3 o de 3 a 4 instancias, inclusive.

Un "grupo distinto de hidrógeno" se refiere a cualquier grupo que se define para una variable particular que no es hidrógeno.

Estos y otros ejemplos de sustituyentes se describen con más detalle en la Descripción detallada, los Ejemplos y las reivindicaciones. No se pretende que la invención quede limitada de ninguna manera por el listado de ejemplos de sustituyentes anterior.

Otras definiciones

Las siguientes definiciones son términos más generales utilizados en toda la presente solicitud.

Como se usa en el presente documento, el término "sal" se refiere a todas y cada una de las sales, y abarca sales farmacéuticamente aceptables.

La expresión "sal farmacéuticamente aceptable" se refiere a aquellas sales que son, dentro del alcance del buen juicio médico, adecuadas para su uso en contacto con los tejidos de humanos y animales inferiores sin toxicidad indebida, irritación, respuesta alérgica y similares, y son proporcional a una relación beneficio/riesgo razonable. Las sales farmacéuticamente aceptables son bien conocidas en la técnica. Por ejemplo, Bergé et al. describen sales farmacéuticamente aceptables en detalle en J. Pharmaceutical Sciences, 1977, 66, 1-19. Las sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos de esta invención incluyen aquellas derivadas de ácidos y bases inorgánicos y orgánicos adecuados. Ejemplos de sales de adición de ácidos no tóxicos y farmacéuticamente aceptables son sales de un grupo amino formado con ácidos inorgánicos, tales como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido fosfórico, ácido sulfúrico y ácido perclórico o con ácidos orgánicos, tales como ácido acético, ácido oxálico, ácido maleico, ácido tartárico, ácido cítrico, ácido succínico o ácido malónico o usando otros métodos conocidos en la técnica tales como intercambio iónico. Otras sales farmacéuticamente aceptables incluyen sales de adipato, alginato, ascorbato, aspartato, bencenosulfonato, benzoato, bisulfato, borato, butirato, alcanforato, canforsulfonato, citrato, ciclopentanopropionato, digluconato, dodecilsulfato, etanosulfonato, formiato, fumarato, glucoheptonato, glicerofosfato, gluconato, hemisulfato, heptanoato, hexanoato, yodhidrato, 2-hidroxietanosulfonato, lactobionato, lactato, laurato, lauril sulfato, malato, maleato, malonato, metanosulfonato, 2-naftalenosulfonato, nicotinato, nitrato, oleato, oxalato, palmitato, pamoato, pectinato, persulfato, 3-fenilpropionato, fosfato, picrato, pivalato, propionato, estearato, succinato, sulfato, tartrato, tiocianato, *p*-toluenosulfonato, undecanoato, valerato y similares. Las sales derivadas de bases apropiadas incluyen sales de metales alcalinos, metales alcalinotérreos, amonio y N⁺(alquilo C₁₋₄). Las sales representativas de metales alcalinos o alcalinotérreos incluyen sodio, litio, potasio, calcio, magnesio y similares. Otras sales farmacéuticamente aceptables incluyen, cuando sea apropiado, cationes no tóxicos de amonio, amonio cuaternario y amina formados usando contraiones tales como haluro, hidróxido, carboxilato, sulfato, fosfato, nitrato, alquilsulfonato inferior y arilsulfonato.

La expresión "solvato" se refiere a formas del compuesto, o una sal de este, que están asociadas con un disolvente, normalmente mediante una reacción de solvólisis. Esta asociación física puede incluir enlaces de hidrógeno. Los disolventes convencionales incluyen agua, metanol, etanol, ácido acético, DMSO, THF, éter dietílico y similares. Los compuestos descritos en el presente documento pueden prepararse, p. ej., en forma cristalina y pueden estar solvatados. Los solvatos adecuados incluyen solvatos farmacéuticamente aceptables y además incluyen tanto solvatos estequiométricos como solvatos no estequiométricos. En ciertos casos, el solvato será capaz de aislarse, p. ej., cuando se incorporan una o más moléculas de disolvente en la red cristalina de un sólido cristalino. "Solvato" abarca solvatos tanto en fase de solución como aislables. Los solvatos representativos incluyen hidratos, etanolatos y metanolatos.

La expresión "hidrato" se refiere a un compuesto que está asociado con agua. Normalmente, el número de moléculas de agua contenidas en un hidrato de un compuesto está en una proporción definida con el número de moléculas del

compuesto en el hidrato. Por lo tanto, un hidrato de un compuesto puede representarse, p. ej., mediante la fórmula general Rx H₂O, en el que R es el compuesto y x es un número mayor que 0. Un compuesto determinado puede formar más de un tipo de hidrato, incluido, p. ej., monohidratos (x es 1), hidratos inferiores (x es un número mayor que 0 y menor que 1, p. ej., hemihidratos (R·0.5 H₂O)), y polihidratos (x es un número mayor que 1, p. ej., dihidratos (R·2 H₂O) y hexahidratos (R·6 H₂O)).

La expresión "tautómeros" o "tautomérico" se refiere a dos o más compuestos interconvertibles resultantes de al menos una migración formal de un átomo de hidrógeno y al menos un cambio de valencia (p. ej., un enlace sencillo a un enlace doble, un enlace triple a un enlace sencillo, o viceversa). La proporción exacta de los tautómeros depende de varios factores, incluidos la temperatura, el disolvente y el pH. Tautomerizaciones (es decir, la reacción que proporciona un par tautomérico) puede catalizarse por un ácido o una base. Los ejemplos de tautomerizaciones incluyen ejemplos de tautomerizaciones de ceto a enol, amida a imida, lactama a lactima, enamina a imina y enamina a (una enamina diferente).

También debe entenderse que los compuestos que tienen la misma fórmula molecular, pero difieren en la naturaleza o secuencia de enlace de sus átomos o en la disposición de sus átomos en el espacio se denominan "isómeros". Los isómeros que difieren en la disposición de sus átomos en el espacio se denominan "estereoisómeros".

Los estereoisómeros que no son imágenes especulares entre sí se denominan "diastereómeros" y los que son imágenes especulares no superponibles entre sí se denominan "enantiómeros". Cuando un compuesto tiene un centro asimétrico, p. ej., está unido a cuatro grupos diferentes, es posible un par de enantiómeros. Un enantiómero puede caracterizarse por la configuración absoluta de su centro asimétrico y se describe mediante las reglas de secuenciación R y S de Cahn y Prelog, o por la manera en que la molécula gira el plano de luz polarizada y se designa como dextrógiro o levógiro. (es decir, como isómeros (+) o (-) respectivamente). Un compuesto quiral puede existir como enantiómero individual o como una mezcla de estos. Una mezcla que contiene proporciones iguales de enantiómeros se denomina "mezcla racémica".

La expresión "polimorfo" se refiere a una forma cristalina de un compuesto (o una sal, hidrato o solvato de este). Todos los polimorfos tienen la misma composición elemental. Las diferentes formas cristalinas suelen tener diferentes patrones de difracción de rayos X, espectros infrarrojos, puntos de fusión, densidad, dureza, forma del cristal, propiedades ópticas y eléctricas, estabilidad y solubilidad. El disolvente de recristalización, la velocidad de cristalización, la temperatura de almacenamiento y otros factores pueden hacer que predomine una forma cristalina. Se pueden preparar varios polimorfos de un compuesto mediante cristalización en diferentes condiciones.

La expresión "profármacos" se refiere a compuestos que tienen grupos escindibles y se convierten mediante solvólisis o en condiciones fisiológicas en los compuestos descritos en el presente documento, que son farmacéuticamente activos *in vivo*. Dichos ejemplos incluyen, entre otros, derivados de éster de colina y similares, ésteres de N-alquilmorfolina y similares. Otros derivados de los compuestos descritos en el presente documento tienen actividad tanto en su forma ácida como en su forma derivada de ácido, pero en la forma sensible a los ácidos a menudo ofrecen ventajas de solubilidad, compatibilidad tisular o liberación retardada en el organismo mamífero (véase, Bundgard, H., *Designed of Prodrugs*, págs. 7-9, 21-24, Elsevier, Ámsterdam 1985). Los profármacos incluyen derivados de ácido bien conocidos por los profesionales de la técnica, tales como, p. ej., ésteres preparados mediante reacción del ácido original con un alcohol adecuado, o amidas preparadas mediante reacción del compuesto ácido original con una amina sustituida o no sustituida, o anhídridos de ácido o anhídridos mixtos. Los ésteres, amidas y anhídridos alifáticos o aromáticos simples derivados de grupos ácidos que cuelgan de los compuestos descritos en el presente documento son profármacos particulares. En algunos casos es deseable preparar profármacos de tipo éster doble tales como ésteres (aciloxi)alquílicos o ((alcoxcarbonil)oxi)alquilésteres. Pueden preferirse alquilo C₁₋₈, alquenilo C₂₋₈, alquinilo C₂₋₈, arilo, arilo C₇₋₁₂ sustituido y esteres de aril alquilo C₇₋₁₂ de los compuestos descritos en el presente documento.

Los términos "composición" y "formulación" se usan indistintamente.

Un "sujeto" para el cual se contempla la administración se refiere a un ser humano (es decir, hombre o mujer de cualquier grupo de edad, p. ej., sujeto pediátrico (p. ej., bebé, niño o adolescente) o sujeto adulto (p. ej., adulto joven, adulto de mediana edad o adulto mayor)) o animal no humano. En determinadas realizaciones, el animal no humano es un mamífero (p. ej., primate (p. ej., mono cynomolgus o mono rhesus), mamífero comercialmente relevante (p. ej., ganado vacuno, porcino, equino, ovino, caprino, gato o perro), o ave (p. ej., ave comercialmente relevante, como pollo, pato, ganso o pavo)). En determinadas realizaciones, el animal no humano es un pez, reptil o anfibio. El animal no humano puede ser macho o hembra en cualquier etapa de desarrollo. El animal no humano puede ser un animal transgénico o un animal modificado genéticamente. La expresión "paciente" se refiere a un sujeto humano que necesita tratamiento de una enfermedad. El sujeto también puede ser una planta. En determinadas realizaciones, la planta es una planta terrestre. En determinadas realizaciones, la planta es una planta terrestre no vascular. En determinadas realizaciones, la planta es una planta terrestre vascular. En determinadas realizaciones, la planta es una planta con semillas. En determinadas realizaciones, la planta es una planta cultivada. En determinadas realizaciones, la planta es una dicotiledónea. En determinadas realizaciones, la planta es una monocotiledónea. En determinadas realizaciones, la planta es una planta con flores. En algunas realizaciones, la planta es una planta de cereal, p. ej., maíz, trigo, arroz, avena, cebada, centeno o mijo. En algunas realizaciones, la planta es una legumbre, p. ej., una planta de frijol, p. ej., planta de soja. En algunas realizaciones, la planta es un árbol o arbusto.

La expresión "muestra biológica" se refiere a cualquier muestra que incluya muestras de tejido (tales como secciones de tejido y biopsias con aguja de un tejido); muestras de células (p. ej., frotis citológicos (como Papanicolaou o frotis de sangre) o muestras de células obtenidas mediante microdissección); muestras de organismos completos (como muestras de levaduras o bacterias); o fracciones, fragmentos u orgánulos celulares (tales como los obtenidos lisando células y separando los componentes de las mismas mediante centrifugación o de otro modo). Otros ejemplos de muestras biológicas incluyen sangre, suero, orina, semen, materia fecal, líquido cefalorraquídeo, líquido intersticial, mucosas, lágrimas, sudor, pus, tejido de biopsia (p. ej., obtenido mediante biopsia quirúrgica o biopsia con aguja), aspirados del pezón, leche, fluido vaginal, saliva, hisopos (tal como hisopos bucales) o cualquier material que contenga biomoléculas que se deriven de una primera muestra biológica.

5 10 La expresión "tejido" se refiere a cualquier tejido biológico de un sujeto (incluido un grupo de células, una parte del cuerpo o un órgano) o una parte de este, incluidos vasos sanguíneos y/o linfáticos, que es el objeto al que se aplica un compuesto, partícula y/o composición de la invención. Un tejido puede ser un tejido anormal o no saludable, que puede necesitar tratamiento. Un tejido también puede ser un tejido normal o sano que tiene un riesgo mayor de lo normal de volverse anormal o no saludable, lo que puede ser necesario prevenir. En determinadas realizaciones, el tejido es el sistema nervioso central. En determinadas realizaciones, el tejido es el cerebro.

15 15 La expresión "administrar", "que se administra" o "administración" se refiere a implantar, absorber, ingerir, inyectar, inhalar o bien introducir un compuesto descrito en el presente documento, o una composición de este, en o en un sujeto.

20 20 Los términos "tratamiento", "tratar" y "que trata" se refieren a revertir, aliviar, retrasar la aparición o inhibir el progreso de una enfermedad descrita en el presente documento. En algunas realizaciones, el tratamiento puede administrarse después de que se hayan desarrollado o se hayan observado uno o más signos o síntomas de la enfermedad. En otras realizaciones, el tratamiento puede administrarse en ausencia de signos o síntomas de la enfermedad. Por ejemplo, el tratamiento puede administrarse a un sujeto susceptible antes de la aparición de los síntomas (p. ej., a la luz de una historia de síntomas). El tratamiento también se puede continuar después de que los síntomas hayan desaparecido, p. ej., para retrasar o prevenir la recurrencia.

25 25 Los términos "afección", "enfermedad" y "trastorno" se utilizan indistintamente.

30 30 Una "cantidad eficaz" de un compuesto descrito en el presente documento se refiere a una cantidad suficiente para provocar la respuesta biológica deseada. Una cantidad eficaz de un compuesto descrito en el presente documento puede variar dependiendo de factores tales como el criterio de valoración biológico deseado, la farmacocinética del compuesto, la afección que se está tratando, el modo de administración y la edad y salud del sujeto. En determinadas realizaciones, una cantidad eficaz es una cantidad terapéuticamente eficaz. En determinadas realizaciones, una cantidad eficaz es un tratamiento profiláctico. En determinadas realizaciones, una cantidad eficaz es la cantidad de un compuesto descrito en el presente documento en una dosis única. En determinadas realizaciones, una cantidad eficaz son las cantidades combinadas de un compuesto descrito en el presente documento en dosis múltiples.

35 35 Una "cantidad terapéuticamente eficaz" de un compuesto descrito en el presente documento es una cantidad suficiente para proporcionar un beneficio terapéutico en el tratamiento de una afección o para retrasar o minimizar uno o más síntomas asociados con la afección. Una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto significa una cantidad de agente terapéutico, solo o en combinación con otras terapias, que proporciona un beneficio terapéutico en el tratamiento de la afección. La expresión "cantidad terapéuticamente eficaz" puede abarcar una cantidad que mejora la terapia general, reduce o evita síntomas, signos o causas de la afección y/o mejora la eficacia terapéutica de otro agente terapéutico. En determinadas realizaciones, una cantidad terapéuticamente eficaz es una cantidad suficiente para unirse a la proteína tau y/o promover la degradación de la proteína tau. En determinadas realizaciones, una cantidad terapéuticamente eficaz es una cantidad suficiente para tratar un trastorno neurológico (p. ej., AD). En determinadas realizaciones, una cantidad terapéuticamente eficaz es una cantidad suficiente para unirse a la proteína tau y/o promover la degradación de la proteína tau y tratar un trastorno neurológico (p. ej., AD).

40 40 Una "cantidad profilácticamente eficaz" de un compuesto descrito en el presente documento es una cantidad suficiente para prevenir una afección, o uno o más signos o síntomas asociados con la afección, o prevenir su recurrencia. Una cantidad profilácticamente eficaz de un compuesto significa una cantidad de un agente terapéutico, solo o en combinación con otros agentes, que proporciona un beneficio profiláctico en la prevención de la afección. La expresión "cantidad profilácticamente eficaz" puede abarcar una cantidad que mejora la profilaxis general o potencia la eficacia profiláctica de otro agente profiláctico. En determinadas realizaciones, una cantidad profilácticamente eficaz es una cantidad suficiente para unirse a la proteína tau y/o promover la degradación de la proteína tau. En determinadas realizaciones, una cantidad profilácticamente eficaz es una cantidad suficiente para tratar un trastorno neurológico (p. ej., AD). En determinadas realizaciones, una cantidad profilácticamente eficaz es una cantidad suficiente para unirse a la proteína tau y/o promover la degradación de la proteína tau y tratar un trastorno neurológico (p. ej., AD).

45 45 La expresión "trastorno neurológico" se refiere a cualquier trastorno, enfermedad o afección del sistema nervioso.

50 50 La expresión "proteína tau" se refiere a una clase de proteínas que estabilizan los microtúbulos. Son abundantes en las neuronas del sistema nervioso central y son menos comunes en otros lugares, pero también se expresan en niveles

muy bajos en los astrocitos y oligodendrocitos del SNC. Las proteínas tau son el producto del corte y empalme alternativo de un solo gen que en humanos se denomina MAPT (proteína tau asociada a microtúbulos) y se encuentra en el cromosoma 17. La proteína tau descrita en el presente documento incluye todas las formas modificadas postraduccionalmente de la proteína.

- 5 La expresión "tauopatía" se refiere a una clase de enfermedades neurodegenerativas asociadas con la agregación patológica de la proteína tau en ovillos neurofibrilares o glio fibrilares en el cerebro humano. Tauopatías primarias, *es decir*, las afecciones en las que se observan predominantemente ovillos neurofibrilares (NFT) incluyen, entre otras, tauopatía primaria relacionada con la edad (PART)/demencia senil con predominio de ovillos neurofibrilares, 10 encefalopatía traumática crónica, demencia pugilística, parálisis supranuclear progresiva, degeneración corticobasal., enfermedad de Pick, demencia frontotemporal y parkinsonismo ligado al cromosoma 17, enfermedad de Lytico-Bodig, 15 ganglioglioma, gangliocitoma, meningioangiomatosis, parkinsonismo postencefalítico, panencefalitis esclerosante subaguda, encefalopatía por plomo, esclerosis tuberosa, enfermedad de Hallervorden-Spatz, lipofuscinosis, enfermedad de Huntington, enfermedad de Alzheimer y enfermedad argirófila granular.

15 Los términos "biológico", "fármaco biológico" y "producto biológico" se refieren a una amplia gama de productos como vacunas, sangre y componentes sanguíneos, alérgenos, células somáticas, terapia génica, tejidos, ácidos nucleicos y proteínas. Los productos biológicos pueden incluir azúcares, proteínas o ácidos nucleicos, o combinaciones complejas de estas sustancias, o pueden ser entidades vivas, como células y tejidos. Los productos biológicos pueden aislarse de una variedad de fuentes naturales (p. ej., humano, animal, microorganismo) y puede producirse mediante métodos biotecnológicos y otras tecnologías.

- 20 La expresión "molécula pequeña" o "molécula pequeña terapéutica" se refiere a moléculas, ya sean naturales o creadas artificialmente (p. ej., mediante síntesis química) que tienen un peso molecular relativamente bajo. Normalmente, una molécula pequeña es un compuesto orgánico (*es decir*, contiene carbono). La molécula pequeña puede contener múltiples enlaces carbono-carbono, estereocentros y otros grupos funcionales (p. ej., aminas, hidroxilos, carbonilos y anillos heterocíclicos, etc.). En determinadas realizaciones, el peso molecular de una molécula 25 pequeña no es más de aproximadamente 1,000 g/mol, no más de aproximadamente 900 g/mol, no más de aproximadamente 800 g/mol, no más de aproximadamente 700 g/mol, no más de aproximadamente 600 g/mol, no más de aproximadamente 500 g/mol, no más de aproximadamente 400 g/mol, no más de aproximadamente 300 g/mol, no más de aproximadamente 200 g/mol, o no más de aproximadamente 100 g/mol. En determinadas realizaciones, el peso molecular de una molécula pequeña es al menos aproximadamente 100 g/mol, al menos aproximadamente 300 g/mol, al menos aproximadamente 400 g/mol, al menos aproximadamente 500 g/mol, al menos aproximadamente 600 g/mol, al menos aproximadamente 700 g/mol, al menos aproximadamente 800 g/mol, o al menos aproximadamente 900 g/mol, o al menos aproximadamente 1,000 g/mol. Las 30 combinaciones de los rangos anteriores (p. ej., al menos aproximadamente 200 g/mol y no más de aproximadamente 500 g/mol) también son posibles. En determinadas realizaciones, la molécula pequeña es un agente terapéuticamente activo tal como un fármaco (p. ej., una molécula aprobada por la Administración de Alimentos y Medicamentos de los Estados Unidos según lo dispuesto en el Código de Regulaciones Federales (CFR)). La molécula pequeña también puede formar complejos con uno o más átomos metálicos y/o iones metálicos. En este caso, la molécula pequeña también se denomina "molécula organometálica pequeña". Las moléculas pequeñas preferidas son biológicamente activas porque producen un efecto biológico en animales, preferiblemente mamíferos, más preferiblemente humanos. 35 40 45 50
- Las moléculas pequeñas incluyen, entre otras, radionucleidos y agentes de formación de imágenes. En determinadas realizaciones, la molécula pequeña es un fármaco. Preferiblemente, aunque no necesariamente, el medicamento es uno que ya ha sido considerado seguro y eficaz para su uso en humanos o animales por la agencia gubernamental u organismo regulador correspondiente. Por ejemplo, los fármacos aprobados para uso humano están listados por la FDA bajo 21 C.F.R. §§ 330.5, 331 a 361 y 440 a 460; los fármacos para uso veterinario están listados por la FDA bajo 21 C.F.R. §§ 500 a 589. Todos los fármacos enumerados se consideran aceptables para su uso de acuerdo con la presente invención.

La expresión "agente terapéutico" se refiere a cualquier sustancia que tenga propiedades terapéuticas que produzcan un efecto deseado, normalmente beneficioso. Por ejemplo, los agentes terapéuticos pueden tratar, mejorar y/o prevenir enfermedades. Los agentes terapéuticos, como se describe en el presente documento, pueden ser productos biológicos o terapéuticos de molécula pequeña.

La expresión "ubiquitina ligasa E3" o "ligasa E3" se refiere a cualquier proteína que recluta una enzima que se conjuga con ubiquitina E2 que ha sido cargada con ubiquitina, reconoce un sustrato proteico y ayuda o cataliza directamente la transferencia de ubiquitina desde la proteína E2 a el sustrato proteico.

Descripción detallada de ciertas realizaciones

- 55 En el presente documento se proporcionan compuestos bifuncionales que se unen a la proteína tau y reclutan una ligasa E3 (p. ej., Cereblon) para promover la degradación de la proteína tau. En el presente documento se divultan compuestos de fórmula I, y sales, solvatos, hidratos, polimorfos, cocristales, tautómeros, estereoisómeros, derivados isotópicamente marcados, profármacos y composiciones farmacéuticas farmacéuticamente aceptables de los mismos. Los compuestos son útiles para el tratamiento y/o prevención de enfermedades asociadas con la agregación de la proteína tau (p. ej., tauopatías (p. ej., AD)) en un sujeto que lo necesita.

Compuestos

Los compuestos que quedan fuera del alcance de las reivindicaciones son compuestos de referencia.

Los compuestos descritos en este documento interactúan con la proteína tau y una ubiquitina ligasa E3 (p. ej., Cereblon). Como se describe en el presente documento, el efecto terapéutico puede ser el resultado de la degradación, 5 modulación, unión o modificación de la proteína tau por un compuesto descrito en el presente documento. Sin desear quedar vinculado a ninguna teoría particular, el efecto terapéutico puede ser el resultado de la modulación, direcciónamiento, unión o modificación de una ubiquitina ligasa E3 (p. ej., Cereblon) por un compuesto descrito en el presente documento. El efecto terapéutico puede ser el resultado del reclutamiento de una ubiquitina ligasa E3 (p. ej., Cereblon) mediante modulación, direcciónamiento, unión o modificación de la ubiquitina ligasa E3 para ubiquitinizar la 10 proteína tau y marcarla para su degradación proteasomal, mediante un compuesto. Se puede proporcionar un compuesto para su uso en cualquier composición, kit o método descrito en el presente documento como una sal, cocristal, tautómero, estereoisómero, solvato, hidrato, polimorfo o derivado enriquecido isotópicamente farmacéuticamente aceptable del mismo.

En el presente documento se divulga, pero no dentro del alcance literal de las reivindicaciones, un compuesto de 15 Fórmula I:



o una sal, cocristal, tautómero, estereoisómero, solvato, hidrato, polimorfo, derivado isotópicamente enriquecido o profármaco farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que:

T es una fracción de unión a proteína tau;

20 E es una fracción de unión a ubiquitina ligasa E3;

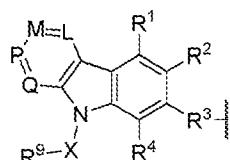
L es alquieno sustituido o no sustituido, alquenieno sustituido o no sustituido, alquinieno sustituido o no sustituido, carbociclieno sustituido o no sustituido, heterociclieno sustituido o no sustituido, arileno sustituido o no sustituido, heteroarileno sustituido o no sustituido, heteroalquieno sustituido o no sustituido, un enlace, -O-, -N(R^A)-, -S-, -C(=O)-, -C(=O)O-, -C(=O)NR^A-, -NR^AC(=O)-, -NR^AC(=O)R^A-, -C(=O)R^A-, -NR^AC(=O)O-, -NR^AC(=O)N(R^A)-, -OC(=O)-, -OC(=O)O-, -OC(=O)N(R^A)-, -S(O)₂NR^A-, -NR^AS(O)₂-; y

25 una combinación de los mismos; y cada aparición de R^A es, independientemente, hidrógeno, acilo sustituido o no sustituido, alquilo sustituido o no sustituido, alquenilo sustituido o no sustituido, alquinilo sustituido o no sustituido, heteroalquilo sustituido o no sustituido, carbociclico sustituido o no sustituido, heterociclico sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, heteroarilo sustituido o no sustituido, o un grupo protector de nitrógeno cuando está unido a un átomo de nitrógeno, o 30 dos grupos R^A se unen para formar un anillo heterocíclico sustituido o no sustituido.

Grupo T

También se divulga en el párrafo siguiente, pero no dentro del alcance literal de las reivindicaciones, T es cualquier 35 fracción de unión a proteína tau. T es cualquier fracción de unión a proteína tau derivada de los compuestos de unión a proteína tau descritos en las solicitudes de patente de los Estados Unidos USSN 13/447,095, presentada el 22 de mayo de 2012; USSN 13/035,405, presentada el 25 de febrero de 2011; USSN 13/881,872, presentada el 28 de octubre de 2011; USSN 09/378,662, presentada el 20 de agosto de 1999; y USSN 14/346,914, presentada el 24 de marzo de 2014.

También se divulga en los párrafos siguientes, pero no dentro del alcance literal de las reivindicaciones, T es de 40 Fórmula T-I:



40



en la que:

L es N o CR⁵;

45 M es N o CR⁶;

P es N o CR⁷;

Q es N o CR⁸;

X es un enlace o alquieno C₁₋₁₂ sustituido o no sustituido, en el que uno o más carbonos están opcionalmente reemplazados con C(O), O, S, SO₂, NH o Nalquilo C₁₋₆, opcionalmente sustituido con halógeno, OH o alquilo C₁₋₆;

R⁹ es hidrógeno, -N₃, alquinilo, OH, halógeno, NH₂, N(alquilo C₁₋₆)₂, arilo, heteroarilo o un grupo protector, en el que el arilo y el heteroarilo están opcionalmente sustituidos con halógeno, SO₂, NH₂, o alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido con halógeno o cicloalquilo C₃₋₈;

A-(C=O)NR²-, -A-NR²-(CH₂)_n(C=O)NR²-, -(CH₂)_n-S(O)₂NR²-, -A-(CH₂)_n-S(O)₂NR²-, o -(CH₂)_n-AS(O)₂NR²-. A es heterocicileno sustituido o no sustituido, arileno sustituido o no sustituido, o heteroarileno sustituido o no sustituido;

cada uno de R^1 , R^2 y R^4-R^8 son independientemente hidrógeno, OH, halógeno, NH_2 , CH_3 , SO_2 , NO_2 , un grupo saliente, un grupo protector, arilo, heteroarilo, NHR^{12} , $N(R^{12})_2$ cicloalquilo C_{3-8} , $N(R^{12})_2$ heterociclo, o $-(CH_2)_n-R^{12}$;

R^{12} es hidrógeno, $-CH_3$, arilo o heteroarilo; y

n es 0-12;

en el que uno o más carbonos de R^{1-8} se reemplaza opcionalmente con C(O), O, S, SO₂, NH, NH-alquilo C₁₋₆, Nalquilo C₁₋₆, NH₂, o N(alquilo C₁₋₆)₂.

15 En la Fórmula T-1:

Les No CR⁵;

M es N o CR⁶;

P es No CR⁷;

Q es N o CR⁸;

20 X es un enlace o alquíleno C_{1-12} sustituido o no sustituido, en el que uno o más carbonos están opcionalmente reemplazados con $C(O)$, O , S , SO_2 , NH o Nalquilo C_{1-6} , opcionalmente sustituido con halógeno, OH o alquilo C_{1-6} ; R^2 es hidrógeno, N alquilo, CH_2 halógeno, NH , N alquilo, C_6 o étilo, butílico o un grupo constante en el que el

R⁹ es hidrógeno, -N₃, alquinilo, OH, halógeno, NH₂, N(alquilo C₁₋₆)₂, arilo, heteroarilo o un grupo protector, en el que el arilo y el heteroarilo están opcionalmente sustituidos con halógeno, SO₂, NH₂, o alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido con halógeno o cicloalquilo C₃₋₈;

R³ es -(CH₂)_nO-, -A-(CH₂)_nO-, -(CH₂)_nA-O-, -(CH₂)_nS-, -A-(CH₂)_nS-, -(CH₂)_nAS-, -(CH₂)_nNR^A-, -A-(CH₂)_nNR^A-, -(CH₂)_nA-NR^A-, -(CH₂)_n-(C=O)NR^A-, -A-(CH₂)_n-(C=O)NR^A-, -(CH₂)_nA-(C=O)NR^A-, -(CH₂)_nS(O)₂NR^A-, -A-(CH₂)_nS(O)₂NR^A-, o -(CH₂)_nA-S(O)₂NR^A;

A es heterocicileno sustituido o no sustituido, arileno sustituido o no sustituido, o heteroarileno sustituido o no

30 sustituido; cada uno de R¹, R² y R⁴-R⁸ son independientemente hidrógeno, OH, halógeno, NH₂, CH₃, SO₂, NO₂, un grupo saliente, un grupo protector orgánico, heteroarilo, NHR¹², N(R¹²)₂, ciclocarbilo C₆-N(R¹²)₂, heterocarbilo C₆(CH₃)₂R¹²

un grupo protector, arilo, heteroarilo, NHR^{12} , R^{13} o hidroxeno. CH_2 arilo o heteroarilo es

R¹² es hidro

en el que uno o más carbonos de R^{1-8} se reemplaza opcionalmente con C(O), O, S, SO₂, NH, NH-alquilo C₁₋₆, Nalquilo C₁₋₆, NH₂ o N(alquilo C₁₋₆)₂.

Les N°s CR⁵. M

N; P es $\mathbb{C}R^n$; y Q

- X es un enlace.
- R⁹ es hidrógeno.

R^3 es $-(CH_2)_n-NR^A$, $-(CH_2)_n-(C=O)NR^A$, $-(CH_2)_n-S(O)_2NR^A$, $-A-(CH_2)_n-NR^A$, $-(CH_2)_n-A-NR^A$, o $-A-O-(CH_2)_n-(C=O)NR^A$. R^3 es $-(CH_2)_n-NR^A$, $-(CH_2)_n-(C=O)NR^A$, $-(CH_2)_n-S(O)_2NR^A$, $-A-(CH_2)_n-NR^A$, o $-(CH_2)_n-A-NR^A$, R^3 es

$(CH_2)_nNR^A$, $-A-(CH_2)_nNR^A$, $-(CH_2)_n-A-NR^A$, $-(CH_2)_n-(C=O)NR^A$, $-A-(CH_2)_n-(C=O)NR^A$, o $-(CH_2)_n-A-(C=O)NR^A$; y A es heterociclieno sustituido o no sustituido, arileno sustituido o no sustituido, o heteroarileno sustituido o no sustituido. R^3 es $(CH_2)_nNR^A$, $(CH_2)_nNR^A$, $(CH_2)_nNR^A$, $(CH_2)_nNR^A$, $(CH_2)_n(C=O)NR^A$, $(CH_2)_n(C=O)NR^A$, $(CH_2)_n-A-(C=O)NR^A$.

(CH₂)_n-C(=O)NR^A, -O-(CH₂)_n-A-(C=O)NR^A, y A es heteroarileno sustituido o no sustituido. R³ es -(CH₂)_n-NR^A, -A-(CH₂)_n-NR^A, -(CH₂)_n-A-NR^A, -(CH₂)_n-(C=O)NR^A, -(A-(CH₂)_n-(C=O)NR^A), -(CH₂)_n-A-(C=O)NR^A, o -A-O-(CH₂)_n-(C=O)NR^A; y A es heteroarileno sustituido o no sustituido. R³ es -A-(CH₂)_n-NR^A, -(CH₂)_n-A-NR^A, o -(CH₂)_n-(C=O)NR^A.

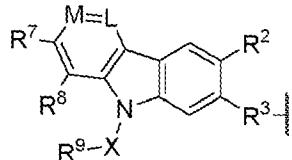
; y A es heteroarileno sustituido o no sustituido. R³ es -A-(CH₂)_n-NR^A-, -(CH₂)_n-A-NR^A-, -(CH₂)_n-(C=O)NR^A, o -A-O-(CH₂)_n-(C=O)NR^A-, y A es heteroarileno sustituido o no sustituido. R³ es -(CH₂)_n-(C=O)NR^A-, -A-(CH₂)_n-NR^A-, o-AO-(CH₂)_n-(C=O)NR^A-. R³ es -(CH₂)_n-(C=O)NR^A-, o -A-(CH₂)_n-NR^A-. R³ es -(CH₂)_n-(C=O)NR^A-. R³ es -A-(CH₂)_n-NR^A-. R³

R^3 es $-(CH_2)_n(C=O)NR^A$, $-(CH_2)_n(C=O)NR^A$, $-A-(CH_2)_nNR^A$, o $-A-O-(CH_2)_n(C=O)NR^A$; y A es heteroarileno no sustituido. R^3 es $-(CH_2)_n(C=O)NR^A$ o $-A-(CH_2)_nNR^A$; y A es heteroarileno no sustituido. R^3 es $-(CH_2)_n(C=O)NR^A$.

o -A-O-(CH₂)_n-(C=O)NR^A. R³ es -A-(CH₂)_nNR^A; y A es heteroarileno no sustituido. R³ es -A-(CH₂)_nNR^A; y A es piridinileno, pirimidinileno o piridazinileno no sustituido. R³ es -(CH₂)_n-(C=O)NR^A o -A-O-(CH₂)_n-(C=O)NR^A; y A es heteroarileno no sustituido. R³ es A-O-(CH₂)_n-(C=O)NR^A; y A es heteroarileno no sustituido. R³ es A-O-(CH₂)_n-(C=O)NR^A; y A es heteroarileno no sustituido.

Cada uno de R¹, R² y R⁴ son independientemente hidrógeno, OH, halógeno, NH₂, CH₃, SO₂, NO₂, arilo, heteroarilo, NHR¹², N(R¹²)₂cicloalquilo C₃₋₈, N(R¹²)₂heterociclico, o -(CH₂)_n-R¹²; y R¹² es hidrógeno, -CH₃, arilo o heteroarilo. Cada uno de R¹, R² y R⁴ son independientemente hidrógeno.

5 También se divulga en los párrafos siguientes, pero no dentro del alcance literal de las reivindicaciones, T es de Fórmula T-I-a:



T-I-a,

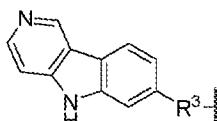
en la que:

- 10 L es N o CR⁵;
M es N o CR⁶;
X es un enlace o alquíleno C₁₋₁₂ sustituido o no sustituido, en el que uno o más carbonos están opcionalmente reemplazados con C(O), O, S, SO₂, NH o Nalquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido con halógeno, OH o alquilo C₁₋₆;
R⁹ es hidrógeno, -N₃, alquinilo, OH, halógeno, NH₂, N(alquilo C₁₋₆)₂, arilo, heteroarilo o un grupo protector, en el que el arilo y el heteroarilo están opcionalmente sustituidos con halógeno, SO₂, NH₂, o alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido con halógeno o cicloalquilo C₃₋₈;
15 R³ es -(CH₂)_n-O-, -A-(CH₂)_n-O-, -(CH₂)_n-A-O-, -A-O-(CH₂)_n-(C=O)NR^A-, -(CH₂)_n-S-, -A-(CH₂)_n-S-, -(CH₂)_n-A-S-, -A-S-(CH₂)_n-(C=O)NR^A-, -(CH₂)_n-NR^A-, -A-(CH₂)_n-NR^A-, -(CH₂)_n-A-NR^A-, -A-NR^A-(CH₂)_n-(C=O)NR^A-, -(CH₂)_n-(C=O)NR^A-, -A-(CH₂)_n-(C=O)NR^A-, -(CH₂)_n-A-(C=O)NR^A-, -(CH₂)_n-S(O)₂NR^A-, -A-(CH₂)_n-S(O)₂NR^A-, o -(CH₂)_n-A-S(O)₂NR^A-,
20 A es heterocicileno sustituido o no sustituido, arileno sustituido o no sustituido, o heteroarileno sustituido o no sustituido;
cada R², R⁷ y R⁸ son independientemente hidrógeno, OH, halógeno, NH₂, CH₃, SO₂, NO₂, un grupo saliente, un grupo protector, arilo, heteroarilo, NHR¹², N(R¹²)₂cicloalquilo C₃₋₈, N(R¹²)₂heterociclico, o -(CH₂)_n-R¹²;
R¹² es hidrógeno, -CH₃, arilo o heteroarilo; y
n es 0-12;
25 en el que uno o más carbonos de R², R³, R⁷ y R⁸ se reemplaza opcionalmente con C(O), O, S, SO₂, NH, NH-alquilo C₁₋₆, Nalquilo C₁₋₆, NH₂, o N(alquilo C₁₋₆)₂.

en la formula T-I-a:

- 30 L es N o CR⁵;
M es N o CR⁶;
X es un enlace o alquíleno C₁₋₁₂ sustituido o no sustituido, en el que uno o más carbonos están opcionalmente reemplazados con C(O), O, S, SO₂, NH o Nalquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido con halógeno, OH o alquilo C₁₋₆;
R⁹ es hidrógeno, -N₃, alquinilo, OH, halógeno, NH₂, N(alquilo C₁₋₆)₂, arilo, heteroarilo o un grupo protector, en el que el arilo y el heteroarilo están opcionalmente sustituidos con halógeno, SO₂, NH₂, o alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido con halógeno o cicloalquilo C₃₋₈;
35 R³ es -(CH₂)_n-O-, -A-(CH₂)_n-O-, -(CH₂)_n-A-O-, -(CH₂)_n-S-, -A-(CH₂)_n-S-, -(CH₂)_n-AS-, --(CH₂)_n-NR^A-, -A-(CH₂)_n-NR^A-, -(CH₂)_n-A-NR^A-, -(CH₂)_n-(C=O)NR^A-, -A-(CH₂)_n-(C=O)NR^A-, -(CH₂)_n-A-(C=O)NR^A-, -(CH₂)_n-S(O)₂NR^A-, o -(CH₂)_n-A-S(O)₂NR^A-,
A es heterocicileno sustituido o no sustituido, arileno sustituido o no sustituido, o heteroarileno sustituido o no sustituido;
40 cada R², R⁷ y R⁸ son independientemente hidrógeno, OH, halógeno, NH₂, CH₃, SO₂, NO₂, un grupo saliente, un grupo protector, arilo, heteroarilo, NHR¹², N(R¹²)₂cicloalquilo C₃₋₈, N(R¹²)₂heterociclico, o -(CH₂)_n-R¹²;
R¹² es hidrógeno, -CH₃, arilo o heteroarilo; y
n es 0-12;
45 en el que uno o más carbonos de R², R³, R⁷ y R⁸ se reemplaza opcionalmente con C(O), O, S, SO₂, NH, NH-alquilo C₁₋₆, Nalquilo C₁₋₆, NH₂, o N(alquilo C₁₋₆)₂.

También se divulga en los párrafos siguientes, pero no dentro del alcance literal de las reivindicaciones, T es de Fórmula T-I-b:



T-I-b,

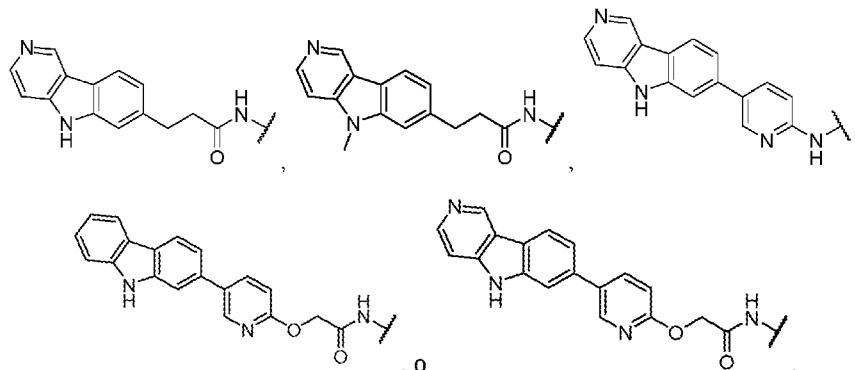
en la que R^3 es $-(CH_2)_n-O-$, $-A-(CH_2)_n-O-$, $-(CH_2)_n-A-O-$, $-A-O-(CH_2)_n-(C=O)NR^A-$, $-(CH_2)_n-S-$, $-A-(CH_2)_n-S-$, $-(CH_2)_n-A-S-$, $-A-S-(CH_2)_n-(C=O)NR^A-$, $-(CH_2)_n-NR^A-$, $-A-(CH_2)_n-NR^A-$, $-(CH_2)_n-A-NR^A-$, $-A-NR^A-(CH_2)_n-(C=O)NR^A-$, $-(CH_2)_n-(C=O)NR^A-$, $-A-(CH_2)_n-(C=O)NR^A-$, $-(CH_2)_n-A-(C=O)NR^A-$, $-(CH_2)_n-S(O)_2NR^A-$, $-A-(CH_2)_n-S(O)_2NR^A-$, o $-(CH_2)_n-A-S(O)_2NR^A-$.

- 5 En la Fórmula T-I-b, R³ es -(CH₂)_nO-, -A-(CH₂)_nO-, -(CH₂)_n-A-O-, -(CH₂)_n-S-, -A-(CH₂)_nS-, -(CH₂)_n-A-S-, -(CH₂)_n-NR^A-, -A-(CH₂)_n-NR^A-, -(CH₂)_n-A-NR^A-, -(CH₂)_n-(C=O)NR^A-, -A-(CH₂)_n-(C=O)NR^A-, -(CH₂)_n-A-(C=O)NR^A-, -(CH₂)_n-S(O)₂NR^A-, -A-(CH₂)_n-S(O)₂NR^A-, o -(CH₂)_n-A-S(O)₂NR^A-.

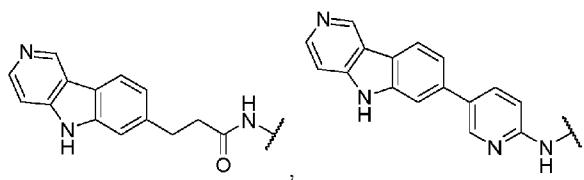
En la Fórmula T-I-b, R³ es -(CH₂)_n-NR^A- , -(CH₂)_n-(C=O)NR^A- , -(CH₂)_n-S(O)₂NR^A- , -A-(CH₂)_n-NR^A- , -(CH₂)_n-A-NR^A- , o -A-O-(CH₂)_n-(C=O)NR^A-.

- 10 En la Fórmula T-1-b, R^3 es $-(CH_2)_n-NR^A$, $-(CH_2)_n-(C=O)NR^A$, $-(CH_2)_n-S(O_2)NR^A$, $-A-(CH_2)_n-NR^A$, o $-(CH_2)_n-A-NR^A$. R^3 es $-(CH_2)_n-(C=O)NR^A$, $-A-(CH_2)_n-NR^A$, o $-A-O-(CH_2)_n-(C=O)NR^A$. R^3 es $-(CH_2)_n-(C=O)NR^A$ o $-A-(CH_2)_n-NR^A$. R^3 es $-(CH_2)_n-(C=O)NR^A$ o $-A-O-(CH_2)_n-(C=O)NR^A$. R^3 es $-(CH_2)_n-(C=O)NR^A$. R^3 es $-A-(CH_2)_n-NR^A$. R^3 es $-A-O-(CH_2)_n-(C=O)NR^A$. R^3 es $-(CH_2)_n-(C=O)NR^A$, $-A-(CH_2)_n-NR^A$, o $-A-O-(CH_2)_n-(C=O)NR^A$; y A es heteroarileno no sustituido. R^3 es $-(CH_2)_n-(C=O)NR^A$ o $-A-(CH_2)_n-NR^A$; y A es heteroarileno no sustituido. R^3 es $-A-(CH_2)_n-NR^A$; y A es heteroarileno no sustituido. R^3 es $-A-(CH_2)_n-NR^A$; y A es piridinileno, pirimidinileno o piridazinileno no sustituido. R^3 es $-(CH_2)_n-(C=O)NR^A$ o $-A-O-(CH_2)_n-(C=O)NR^A$; y A es heteroarileno no sustituido. R^3 es $-A-O-(CH_2)_n-(C=O)NR^A$; y A es heteroarileno no sustituido. R^3 es $-A-O-(CH_2)_n-(C=O)NR^A$; y A es piridinileno, pirimidinileno o piridazinileno no sustituido. R^3 es $-A-O-(CH_2)_n-(C=O)NR^A$; y A es piridinileno no sustituido.

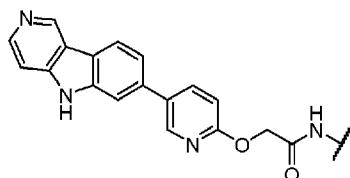
En determinadas realizaciones, T tiene la fórmula:



En determinadas realizaciones, T tiene la fórmula:

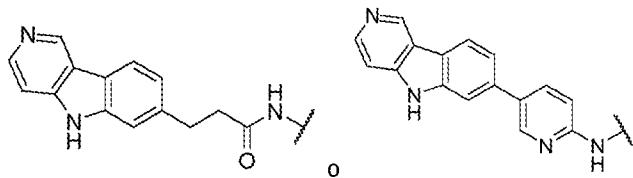


0

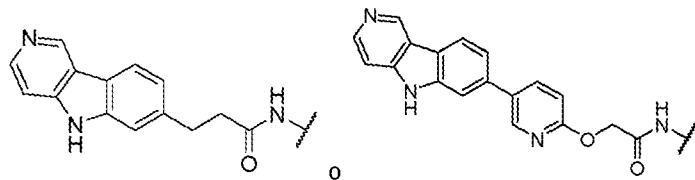


25

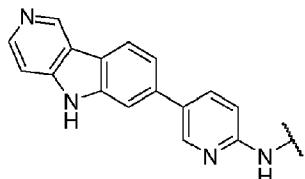
En determinadas realizaciones, T tiene la fórmula:



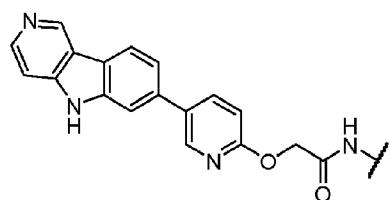
En determinadas realizaciones, T tiene la fórmula:



En determinadas realizaciones, T tiene la fórmula:

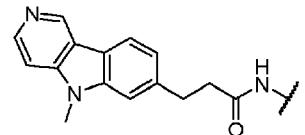


En determinadas realizaciones, T tiene la fórmula:

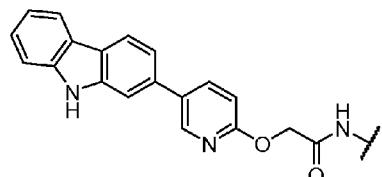


5

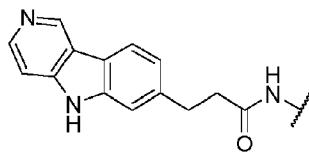
En determinadas realizaciones, T tiene la fórmula:



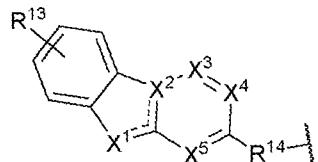
En determinadas realizaciones, T tiene la fórmula:



10 En determinadas realizaciones, T tiene la fórmula:



También se divulga en los párrafos siguientes, pero no dentro del alcance literal de las reivindicaciones, T es de Fórmula T-II:



15

T-II,

en la que:

50 X¹ es CH, N, NH, O, o S;

X² es CH, C o N;

X³ es CR¹⁵ o N;

X⁴ es CR¹⁵ o N;

X⁵ es CR¹⁵ o N;

cada aparición de R¹³ y R¹⁵ es independientemente hidrógeno, halógeno, hidroxi, nitró, ciano, amino, alquilo sustituido o no sustituido, aralquilo, alquilamino, cicloalquilamino, aminoalquilo, arilamino, aminoarilo, alcoxi, -NR^A(C=O)Oalquilo, -NR^A(C=O)Oarilo, -NR^A(C=O)alquilo, -NR^A(C=O)arilo, -(C=O)Oalquilo, -(C=O)Oarilo, -(C=O)alquilo, -(C=O)arilo, arilo, heteroarilo, cicloalquilo o heterociclico;

10 R¹⁴ es -(CH₂)_n-O-, -A-(CH₂)_n-O-, -(CH₂)_n-A-O-, -A-O-(CH₂)_n-(C=O)NR^A-, -(CH₂)_n-S-, -A-(CH₂)_n-S-, -(CH₂)_n-A-S-, -A-S-(CH₂)_n-(C=O)NR^A-, -(CH₂)_n-NR^A-, -A-(CH₂)_n-NR^A-, -(CH₂)_n-A-NR^A-, -A-NR^A-(CH₂)_n-(C=O)NR^A-, -(CH₂)_n-(C=O)NR^A-, -A-(CH₂)_n-(C=O)NR^A-, -(CH₂)_n-A-(C=O)NR^A-, -(CH₂)_n-S(O)NR^A-, -A-(CH₂)_n-S(O)NR^A-, o -(CH₂)_n-A-S(O)NR^A;

15 A es heterociclico sustituido o no sustituido, arileno sustituido o no sustituido, o heteroarileno sustituido o no sustituido; y

n es 0-12;

en el que uno o más carbonos de R¹³, R¹⁴ y R¹⁵ se reemplaza opcionalmente con C(O), O, S, SO₂, NH, Nalquilo C₁₋₆, NH-alquilo C₁₋₆, NH₂, o N(alquilo C₁₋₆)₂.

En la Fórmula T-II:

20 X¹ es CH, N, O, o S;

X² es CH, C o N;

X³ es CR¹⁵ o N;

X⁴ es CR¹⁵ o N;

X⁵ es CR¹⁵ o N;

cada aparición de R¹³ y R¹⁵ es independientemente hidrógeno, halógeno, hidroxi, nitró, ciano, amino, alquilo sustituido o no sustituido, aralquilo, alquilamino, cicloalquilamino, aminoalquilo, arilamino, aminoarilo, alcoxi, -NR^A(C=O)Oalquilo, -NR^A(C=O)Oarilo, -NR^A(C=O)alquilo, -NR^A(C=O)arilo, -(C=O)Oalquilo, -(C=O)Oarilo, -(C=O)alquilo, -(C=O)arilo, arilo, heteroarilo, cicloalquilo o heterociclico;

25 R¹⁴ es -(CH₂)_n-O-, -A-(CH₂)_n-O-, -(CH₂)_n-A-O-, -(CH₂)_n-S-, -A-(CH₂)_n-S-, -(CH₂)_n-AS-, -(CH₂)_n-NR^A-, -A-(CH₂)_n-NR^A-, -(CH₂)_n-(C=O)NR^A-, -A-(CH₂)_n-(C=O)NR^A-, -(CH₂)_n-A-(C=O)NR^A-, -(CH₂)_n-S(O)NR^A-, -A-(CH₂)_n-S(O)NR^A-, o -(CH₂)_n-A-S(O)NR^A-,

30 A es heterociclico sustituido o no sustituido, arileno sustituido o no sustituido, o heteroarileno sustituido o no sustituido; y

n es 0-12;

en el que uno o más carbonos de R¹³, R¹⁴ y R¹⁵ se reemplaza opcionalmente con C(O), O, S, SO₂, NH, Nalquilo C₁₋₆, NH-alquilo C₁₋₆, NH₂, o N(alquilo C₁₋₆)₂.

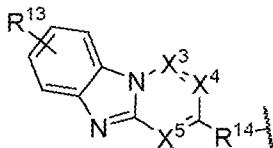
X¹ y X² son n.

Al menos uno de X³, X⁴, o X⁵ es n.

X⁵ es N; y X³ y X⁴ son CH.

40 R¹⁴ es -A-(CH₂)_n-NR^A-, -A-(CH₂)_n-(C=O)NR^A-, -A-O-(CH₂)_n-(C=O)NR^A-, o -A-(CH₂)_n-S(O)NR^A-, R¹⁴ es -A-(CH₂)_n-NR^A-, -A-(CH₂)_n-(C=O)NR^A-, o -A-(CH₂)_n-S(O)NR^A-, R¹⁴ es -A-(CH₂)_n-NR^A-, -A-(CH₂)_n-(C=O)NR^A-, o -A-(CH₂)_n-S(O)NR^A-, y A es heterociclico no sustituido. R¹⁴ es -A-(CH₂)_n-(C=O)NR^A-, y A es piperidinileno o piperazinileno no sustituido. R¹⁴ es -A-O-(CH₂)_n-(C=O)NR^A-, R¹⁴ es -A-(CH₂)_n-(C=O)NR^A-, y A es heteroarileno no sustituido. R¹⁴ es -A-O-(CH₂)_n-(C=O)NR^A-, y A es piridinileno, pirimidinileno o piridazinileno no sustituido. R¹⁴ es -A-O-(CH₂)_n-(C=O)NR^A-, y A es piridinileno no sustituido.

45 También se divulga en los párrafos siguientes, pero no dentro del alcance literal de las reivindicaciones, T es de Fórmula T-II-a:



T-II-a,

en la que:

50 X³ es CR¹⁵ o N;

X⁴ es CR¹⁵ o N;

X⁵ es CR¹⁵ o N;

cada aparición de R¹³ y R¹⁵ es independientemente hidrógeno, halógeno, hidroxi, nitró, ciano, amino, alquilo sustituido o no sustituido, aralquilo, alquilamino, cicloalquilamino, aminoalquilo, arilamino, aminoarilo, alcoxi, -NR^A(C=O)Oalquilo, -NR^A(C=O)Oarilo, -NR^A(C=O)alquilo, -NR^A(C=O)arilo, -(C=O)Oalquilo, -(C=O)Oarilo, -(C=O)alquilo, -(C=O)arilo, arilo, heteroarilo, cicloalquilo o heterociclico;

5 R¹⁴ es -(CH₂)_nO-, -A-(CH₂)_nO-, -(CH₂)_nA-O-, -A-O-(CH₂)_n-(C=O)NR^A-, -(CH₂)_nS-, -A-(CH₂)_nS-, -(CH₂)_nA-S-, -A-S-(CH₂)_n-(C=O)NR^A-, -(CH₂)_nNR^A-, -A-(CH₂)_nNR^A-, -(CH₂)_nA-NR^A-, -A-NR^A-(CH₂)_n-(C=O)NR^A-, -(CH₂)_n-(C=O)NR^A-, -A-(CH₂)_n-(C=O)NR^A-, -(CH₂)_nA-(C=O)NR^A-, -(CH₂)_nS(O)NR^A-, -A-(CH₂)_nS(O)NR^A-, o -(CH₂)_nA-S(O)NR^A-, A es heterociclico sustituido o no sustituido, arileno sustituido o no sustituido, o heteroarileno sustituido o no sustituido; y

10 n es 0-12; en el que uno o más carbonos de R¹³, R¹⁴ y R¹⁵ se reemplaza opcionalmente con C(O), O, S, SO₂, NH, Nalquilo C₁₋₆, NH-alquilo C₁₋₆, NH₂, o N(alquilo C₁₋₆)₂.

En la Fórmula T-II-a:

X³ es CR¹⁵ o N;

15 X⁴ es CR¹⁵ o N;

X⁵ es CR¹⁵ o N;

cada aparición de R¹³ y R¹⁵ es independientemente hidrógeno, halógeno, hidroxi, nitró, ciano, amino, alquilo sustituido o no sustituido, aralquilo, alquilamino, cicloalquilamino, aminoalquilo, arilamino, aminoarilo, alcoxi, -NR^A(C=O)Oalquilo, -NR^A(C=O)Oarilo, -NR^A(C=O)alquilo, -NR^A(C=O)arilo, -(C=O)Oalquilo, -(C=O)Oarilo, -(C=O)alquilo, -(C=O)arilo, arilo, heteroarilo, cicloalquilo o heterociclico;

20 R¹⁴ es -(CH₂)_nO-, -A-(CH₂)_nO-, -(CH₂)_nA-O-, -(CH₂)_nS-, -A-(CH₂)_nS-, -(CH₂)_nAS-, -(CH₂)_nNR^A-, -A-(CH₂)_nNR^A-, -(CH₂)_nA-NR^A-, -(CH₂)_n-(C=O)NR^A-, -A-(CH₂)_n-(C=O)NR^A-, -(CH₂)_n-(C=O)NR^A-, -(CH₂)_nA-(C=O)NR^A-, -(CH₂)_nS(O)NR^A-, -A-(CH₂)_nS(O)NR^A-, o -(CH₂)_nA-S(O)NR^A-,

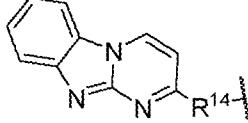
A es heterociclico sustituido o no sustituido, arileno sustituido o no sustituido, o heteroarileno sustituido o no sustituido; y

25 n es 0-12;

en el que uno o más carbonos de R¹³, R¹⁴ y R¹⁵ se reemplaza opcionalmente con C(O), O, S, SO₂, NH, Nalquilo C₁₋₆, NH-alquilo C₁₋₆, NH₂, o N(alquilo C₁₋₆)₂.

También se divulga en los párrafos siguientes, pero no dentro del alcance literal de las reivindicaciones, T es de

30 Fórmula T-II-b:



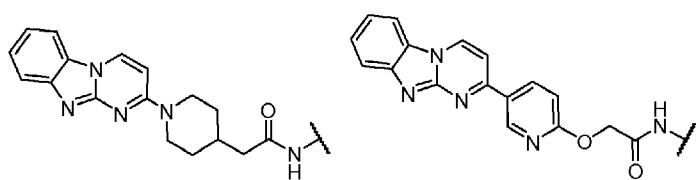
T-II-b,

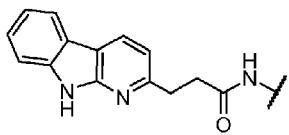
en la que R¹⁴ es -(CH₂)_nO-, -A-(CH₂)_nO-, -(CH₂)_nA-O-, -A-O-(CH₂)_n-(C=O)NR^A-, -(CH₂)_nS-, -A-(CH₂)_nS-, -(CH₂)_nA-S-, -A-S-(CH₂)_n-(C=O)NR^A-, -(CH₂)_nNR^A-, -A-(CH₂)_nNR^A-, -(CH₂)_nA-NR^A-, -A-NR^A-(CH₂)_n-(C=O)NR^A-, -(CH₂)_n-(C=O)NR^A-, -A-(CH₂)_n-(C=O)NR^A-, -(CH₂)_nA-(C=O)NR^A-, -(CH₂)_nS(O)NR^A-, -A-(CH₂)_nS(O)NR^A-, -(CH₂)_nA-S(O)NR^A-, o -(CH₂)_nA-S(O)NR^A-,

35 En la Fórmula T-II-b, R¹⁴ es -(CH₂)_nO-, -A-(CH₂)_nO-, -(CH₂)_nA-O-, -(CH₂)_nS-, -A-(CH₂)_nS-, -(CH₂)_nA-S-, -A-S-(CH₂)_n-(C=O)NR^A-, -(CH₂)_nNR^A-, -A-(CH₂)_nNR^A-, -(CH₂)_nA-NR^A-, -A-NR^A-(CH₂)_n-(C=O)NR^A-, -(CH₂)_n-(C=O)NR^A-, -A-(CH₂)_n-(C=O)NR^A-, -(CH₂)_nA-(C=O)NR^A-, -(CH₂)_nS(O)NR^A-, -A-(CH₂)_nS(O)NR^A-, -(CH₂)_nA-S(O)NR^A-, o -(CH₂)_nA-S(O)NR^A-,

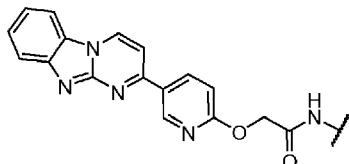
40 R¹⁴ es -A-(CH₂)_nNR^A-, -A-(CH₂)_n-(C=O)NR^A-, -A-O-(CH₂)_n-(C=O)NR^A-, o -A-(CH₂)_nS(O)NR^A-, R¹⁴ es -A-(CH₂)_nNR^A-, -A-(CH₂)_n-(C=O)NR^A-, o -A-(CH₂)_nS(O)NR^A-, R¹⁴ es -A-(CH₂)_nNR^A-, -A-(CH₂)_n-(C=O)NR^A-, o -A-(CH₂)_nS(O)NR^A-, y A es heterociclico no sustituido. R¹⁴ es -A-(CH₂)_n-(C=O)NR^A-, R¹⁴ es -A-(CH₂)_n-(C=O)NR^A-, y A es heterociclico no sustituido. R¹⁴ es -A-(CH₂)_n-(C=O)NR^A-, y A es piperidinileno o piperazinileno no sustituido. R¹⁴ es -A-O-(CH₂)_n-(C=O)NR^A-, R¹⁴ es -A-O-(CH₂)_n-(C=O)NR^A-, y A es heteroarileno no sustituido. R¹⁴ es -A-O-(CH₂)_n-(C=O)NR^A-, y A es piridinileno, pirimidinileno o piridazinileno no sustituido. R¹⁴ es -A-O-(CH₂)_n-(C=O)NR^A-, y A es piridinileno no sustituido.

45 También se divulga, pero no dentro del alcance literal de las reivindicaciones, T tiene la fórmula:

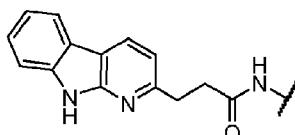




También se divulga, pero no dentro del alcance literal de las reivindicaciones, T tiene la fórmula:

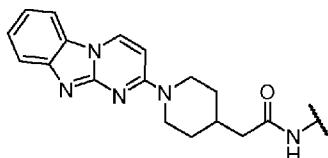


También se divulga, pero no dentro del alcance literal de las reivindicaciones, T tiene la fórmula:

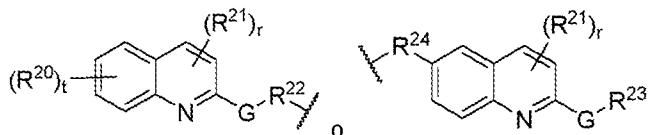


5

También se divulga, pero no dentro del alcance literal de las reivindicaciones, T tiene la fórmula:



También se divulga, pero no dentro del alcance literal de las reivindicaciones, T tiene la Fórmula T-III o T-IV:



10

T-III

T-IV

en la que:

cada uno de R²⁰ y R²¹ es independientemente halógeno, -OH, -COOH, -SO₃H, -NO₂, -SH, -NR^xR^y, alquilo sustituido o no sustituido, o alcoxi sustituido o no sustituido;

15 G es heterociclico sustituido o no sustituido, arileno sustituido o no sustituido, o heteroarileno sustituido o no sustituido;

R²² es -(CH₂)_n-O-, -(CH₂)_n-S-, -(CH₂)_n-NR^A-, -(CH₂)_n-(C=O)NR^A-, o -(CH₂)_n-S(O)₂NR^A-;

R²³ es halógeno, -OH, -COOH, -SO₃H, -NO₂, -SH, -NR^xR^y, alquilo sustituido o no sustituido, o alcoxi sustituido o no sustituido;

R²⁴ es alquíleno sustituido o no sustituido, o alcoxíleno sustituido o no sustituido;

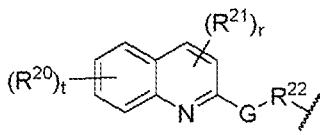
20 R^x y R^y son independientemente hidrógeno o alquilo sustituido o no sustituido;

n es 0-12;

t es 0, 1, 2, 3 o 4; y

r es 0, 1 o 2.

T es de fórmula T-III:



25

T-III

en la que:

R^{20} y R^{21} son independientemente halógeno, -OH, -COOH, -SO₃H, -NO₂, -SH, -NR^XR^Y, alquilo sustituido o no sustituido, o alcoxi sustituido o no sustituido;

G es heterociclico sustituido o no sustituido, arílico sustituido o no sustituido, o heteroarílico sustituido o no sustituido;

5 R²² es -(CH₂)_n-O-, -(CH₂)_n-S-, -(CH₂)_n-NR^A-, -(CH₂)_n-(C=O)NR^A-, o -(CH₂)_n-S(O)₂NR^A-;

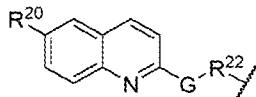
R^X y R^Y son independientemente hidrógeno o alquilo sustituido o no sustituido;

n es 0-12;

t es 0, 1, 2, 3 o 4; y

r es 0, 1 o 2.

10 También se divulga en los párrafos siguientes, pero no dentro del alcance literal de las reivindicaciones, T tiene la fórmula T-III-a:



T-III-a,

en la que:

15 R²⁰ es halógeno, -OH, -COOH, -SO₃H, -NO₂, -SH, -NR^XR^Y, alquilo sustituido o no sustituido, o alcoxi sustituido o no sustituido;

G es heterociclico sustituido o no sustituido, arílico sustituido o no sustituido, o heteroarílico sustituido o no sustituido;

R²² es -(CH₂)_n-O-, -(CH₂)_n-S-, -(CH₂)_n-NR^A-, -(CH₂)_n-(C=O)NR^A-, o -(CH₂)_n-S(O)₂NR^A-;

20 R^X y R^Y son independientemente hidrógeno o alquilo sustituido o no sustituido; y
n es 0-12.

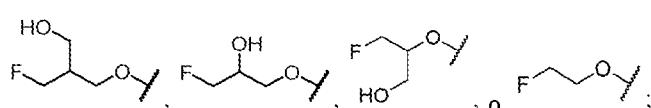
R²⁰ es alquilo no sustituido, alquilo sustituido con uno o más grupos halógeno o hidroxi, alcoxi no sustituido o alcoxi sustituido con uno o más grupos halógeno o hidroxi; G es arílico no sustituido o heteroarílico no sustituido; y R²² es -(CH₂)_n-NR^A- o -(CH₂)_n-(C=O)NR^A-.

25 R²⁰ es alquilo no sustituido, alquilo sustituido con uno o más grupos halógeno o hidroxi, alcoxi no sustituido o alcoxi sustituido con uno o más grupos halógeno o hidroxi; G es arílico no sustituido o heteroarílico no sustituido; y R²² es -(CH₂)_n-NR^A-.

G es arílico no sustituido. G es fenílico no sustituido. G es heteroarílico no sustituido. G es piridinílico, pirimidinílico, piridazinílico, pirazolínílico, imidazolínílico, oxazolínílico o tiazolínílico no sustituidos. G es piridinílico o pirazolínílico no sustituidos. G es piridinílico no sustituidos. G es fenílico, piridinílico o pirazolínílico no sustituidos.

30 R²⁰ es alquilo no sustituido, alquilo sustituido con uno o más grupos halógeno o hidroxi, alcoxi no sustituido o alcoxi sustituido con uno o más grupos halógeno o hidroxi; G es arílico no sustituido o heteroarílico no sustituido; y R²² es -(CH₂)_n-NR^A- o -(CH₂)_n-(C=O)NR^A-.

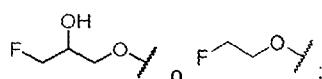
R²⁰ es



35

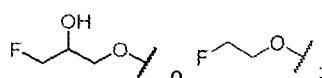
G es arílico no sustituido o heteroarílico no sustituido; y R²² es -(CH₂)_n-NR^A- o -(CH₂)_n-(C=O)NR^A-.

R²⁰ es



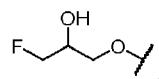
G es arílico no sustituido o heteroarílico no sustituido; y R²² es -(CH₂)_n-NR^A- o -(CH₂)_n-(C=O)NR^A-.

40 R²⁰ es



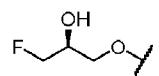
G es arílico no sustituido o heteroarílico no sustituido; y R²² es -(CH₂)_n-NR^A-.

R²⁰ es



G es arileno no sustituido o heteroarileno no sustituido; y R²² es -(CH₂)_n-NR^A-.

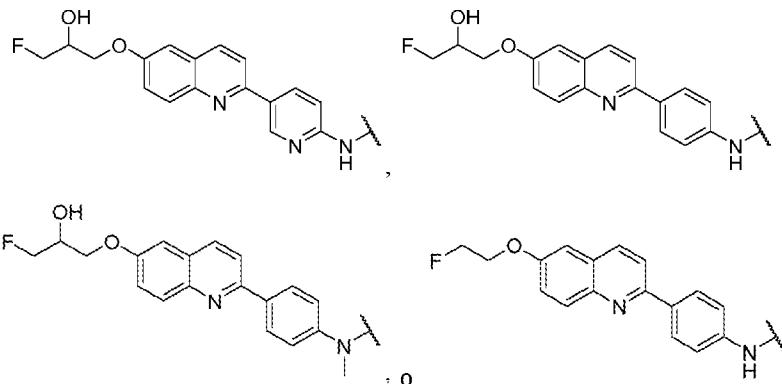
R²⁰ es



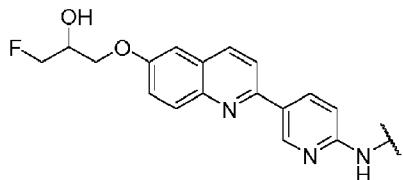
5

G es arileno no sustituido o heteroarileno no sustituido; y R²² es -(CH₂)_n-NR^A-.

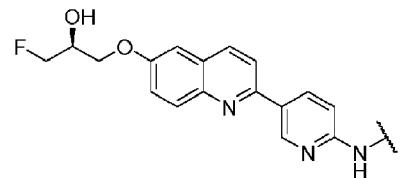
También se divulga, pero no dentro del alcance literal de las reivindicaciones, T tiene la fórmula:



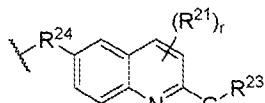
10 También se divulga, pero no dentro del alcance literal de las reivindicaciones, T tiene la fórmula:



También se divulga, pero no dentro del alcance literal de las reivindicaciones, T tiene la fórmula:



También se divulga, pero no dentro del alcance literal de las reivindicaciones, T es de fórmula T-IV:



15

T-IV

en la que:

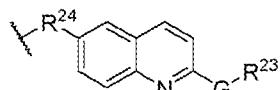
R²¹ es halógeno, -OH, -COOH, -SO₃H, -NO₂, -SH, -NR^XR^Y, alquilo sustituido o no sustituido, o alcoxi sustituido o no sustituido;

20 G es heterocicileno sustituido o no sustituido, arileno sustituido o no sustituido, o heteroarileno sustituido o no sustituido;

R²³ es halógeno, -OH, -COOH, -SO₃H, -NO₂, -SH, -NR^XR^Y, alquilo sustituido o no sustituido, o alcoxi sustituido o no sustituido;

R²⁴ es alquíleno sustituido o no sustituido, o alcoxíleno sustituido o no sustituido; R^x y R^y son independientemente hidrógeno o alquilo sustituido o no sustituido; y r es 0, 1 o 2.

5 También se divulga en los párrafos siguientes, pero no dentro del alcance literal de las reivindicaciones, T tiene la fórmula T-IV-a:



T-IV-a,

en la que:

10 G es heterociclíleno sustituido o no sustituido, aríleno sustituido o no sustituido, o heteroaríleno sustituido o no sustituido;

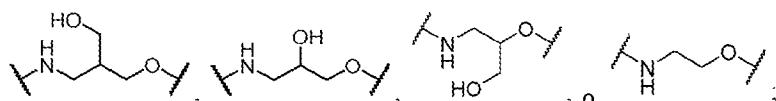
R²³ es halógeno, -OH, -COOH, -SO₃H, -NO₂, -SH, -NR^xR^y, alquilo sustituido o no sustituido, o alcoxi sustituido o no sustituido;

R²⁴ es alquíleno sustituido o no sustituido, o alcoxíleno sustituido o no sustituido; y R^x y R^y son independientemente hidrógeno o alquilo sustituido o no sustituido.

15 R²⁴ es alquíleno no sustituido, alquíleno sustituido con uno o más grupos halógeno o hidroxi, alcoxíleno no sustituido o alcoxíleno sustituido con uno o más grupos halógeno o hidroxi; G es aríleno no sustituido o heteroaríleno no sustituido; y R²³ es NR^xR^y.

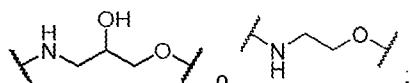
20 G es aríleno no sustituido, G es feníleno no sustituido, G es heteroaríleno no sustituido, G es piridiníleno, pirimidiníleno, piridaziníleno, pirazoliníleno, imidazolíleno, oxazolíleno o tiazolíleno no sustituidos. G es piridiníleno o pirazoliníleno no sustituidos. G es piridiníleno no sustituidos. G es feníleno, piridiníleno o pirazoliníleno no sustituidos.

R²⁴ es



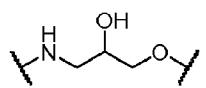
G es aríleno no sustituido o heteroaríleno no sustituido; y R²³ es NR^xR^y.

R²⁴ es



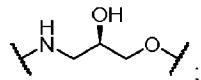
25 G es aríleno no sustituido o heteroaríleno no sustituido; y R²³ es NR^xR^y.

R²⁴ es



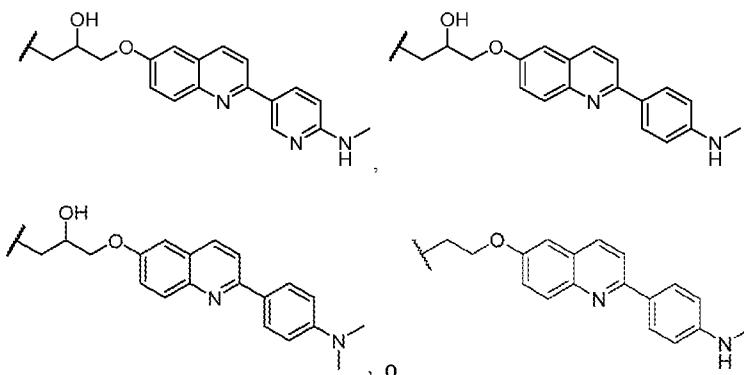
G es aríleno no sustituido o heteroaríleno no sustituido; y R²³ es NR^xR^y.

30 R²⁴ es

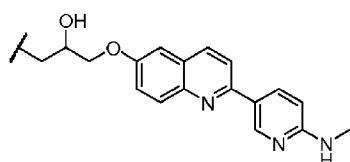


G es aríleno no sustituido o heteroaríleno no sustituido; y R²³ es NR^xR^y.

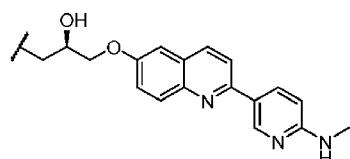
También se divulga, pero no dentro del alcance literal de las reivindicaciones, T tiene la fórmula:



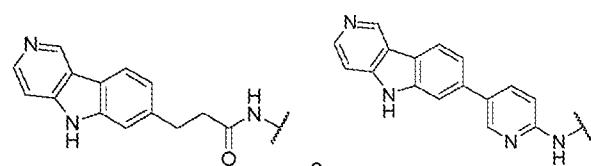
También se divulga, pero no dentro del alcance literal de las reivindicaciones, T tiene la fórmula:



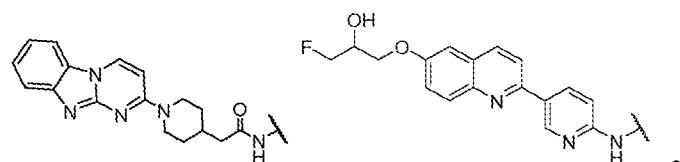
5 También se divulga, pero no dentro del alcance literal de las reivindicaciones, T tiene la fórmula:



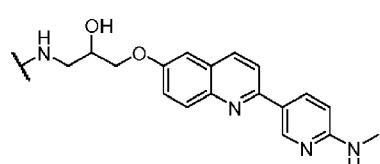
En determinadas realizaciones, T tiene la fórmula:



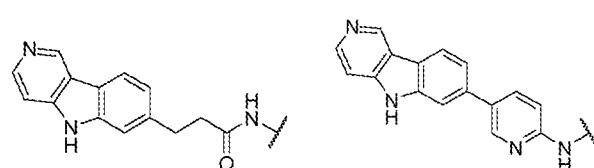
También se divulga, pero no dentro del alcance literal de las reivindicaciones, T tiene la fórmula:



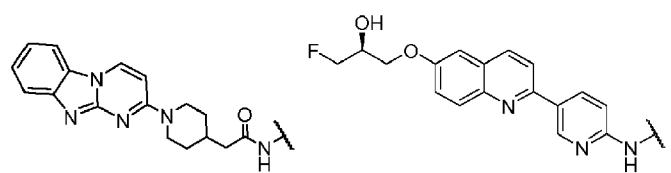
10



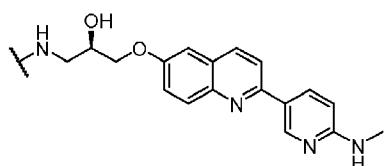
En determinadas realizaciones, T tiene la fórmula:



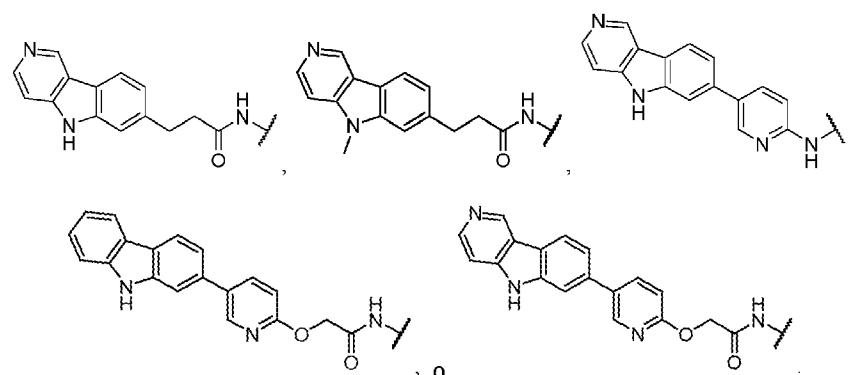
También se divulga, pero no dentro del alcance literal de las reivindicaciones, T tiene la fórmula:



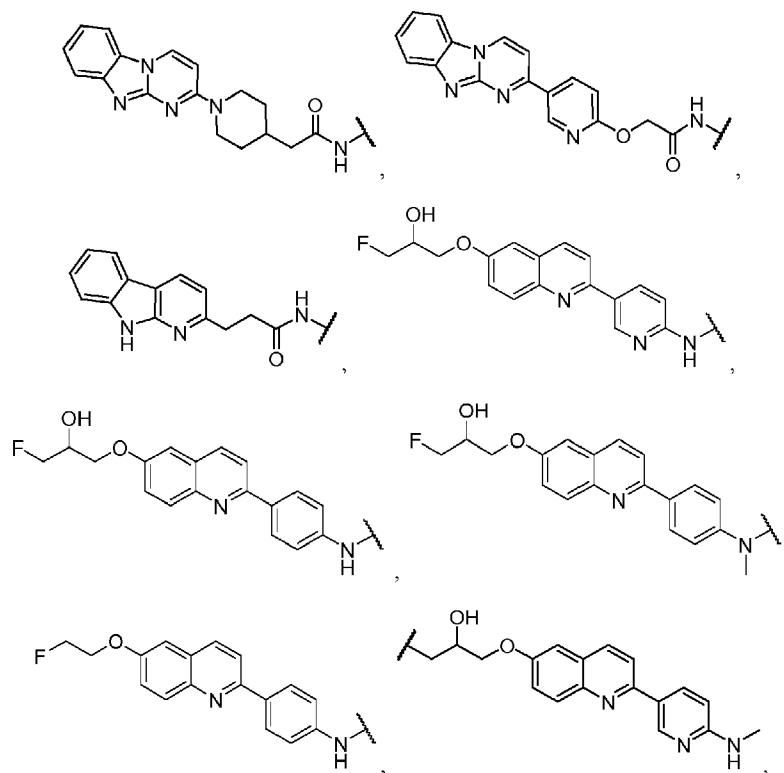
o

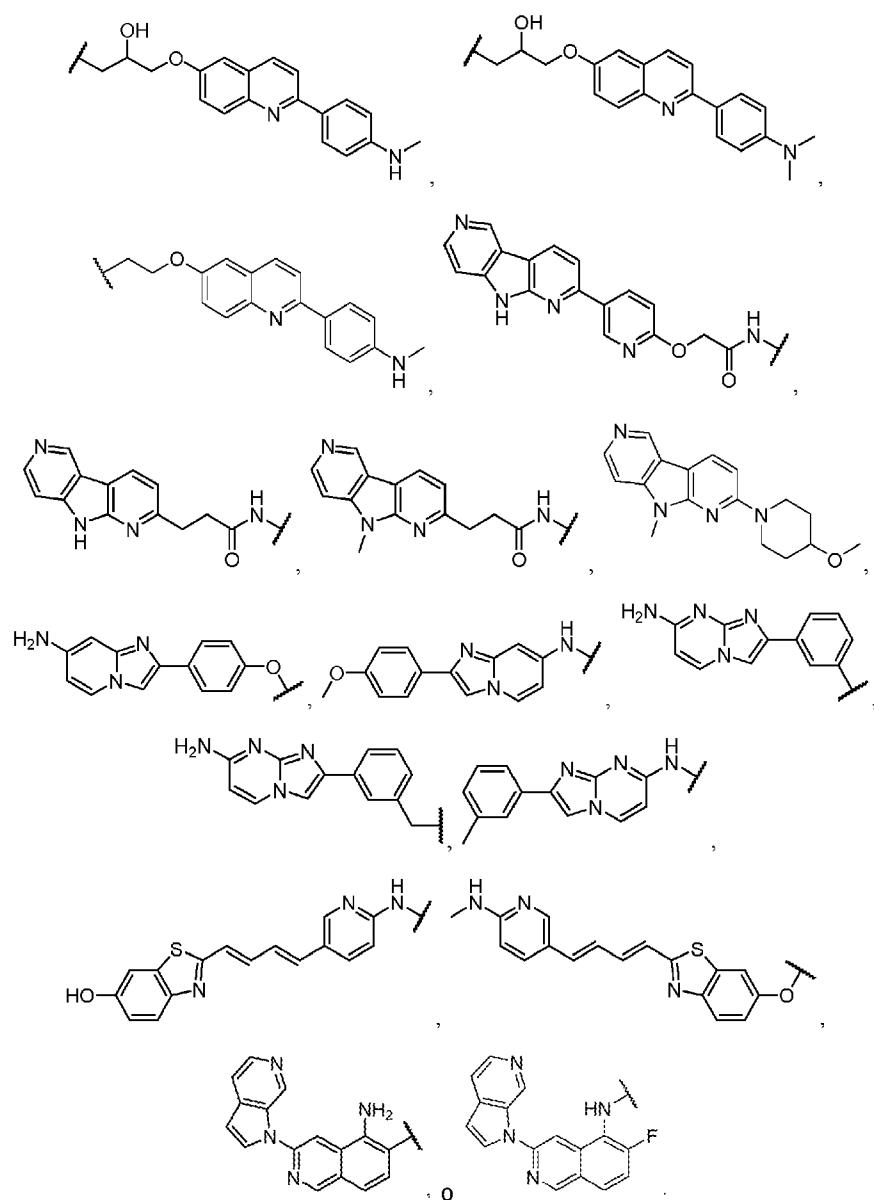


En determinadas realizaciones, T tiene la fórmula:

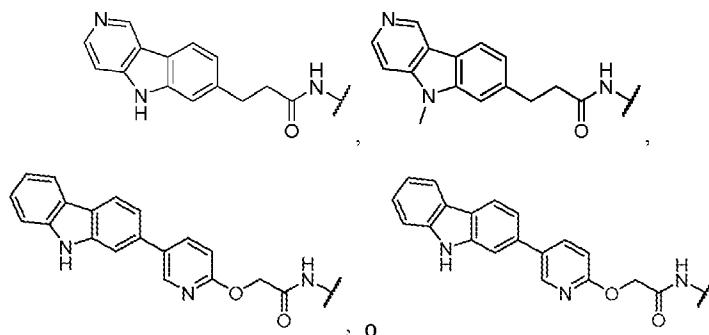


También se divulga, pero no dentro del alcance literal de las reivindicaciones, T tiene la fórmula:



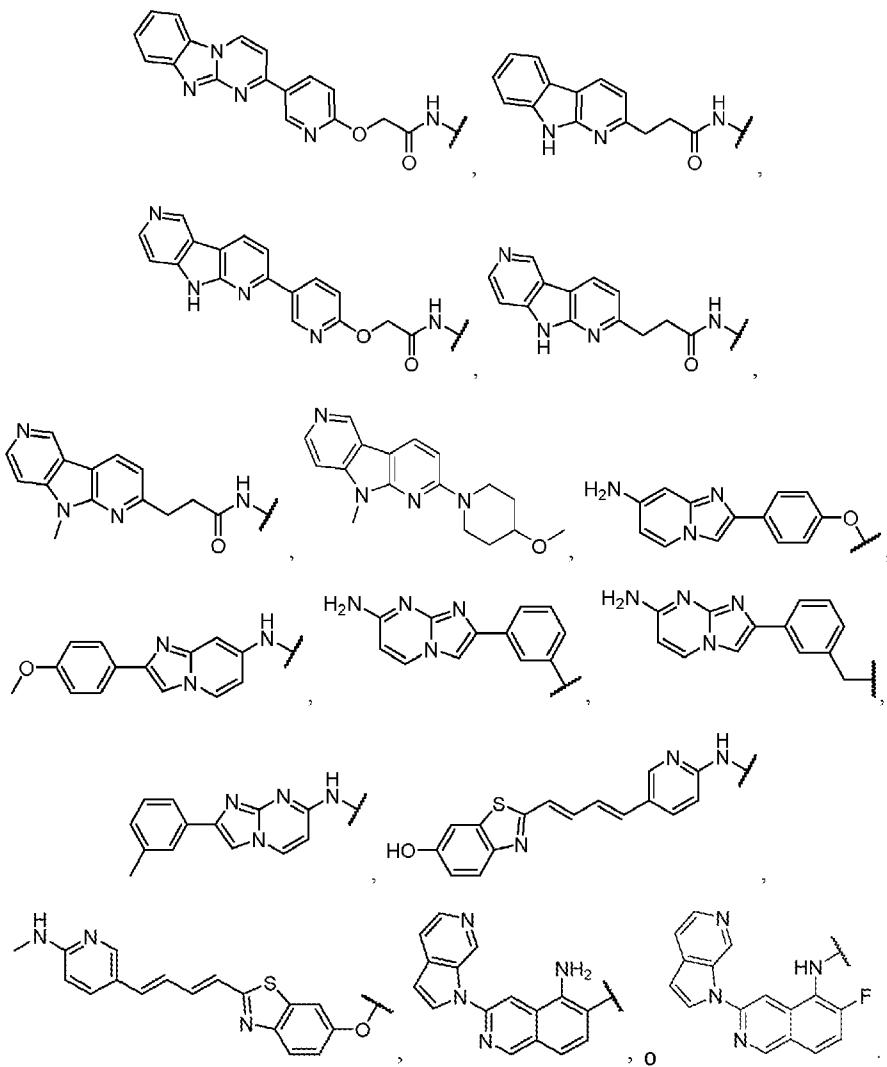


En determinadas realizaciones, T tiene la fórmula:



10

También se divulga, pero no dentro del alcance literal de las reivindicaciones, T tiene la fórmula:



En determinadas realizaciones, la fracción de unión a tau se une a la proteína tau con una K_d de menos de 100,000 nM, menos de 50,000 nM, menos de 20,000 nM, menos de 10,000 nM, menos de 5,000 nM, menos de 2,500 nM, menos de 1,000 nM, menos de 900 nM, menos de 800 nM, menos de 700 nM, menos de 600 nM, menos de 500 nM, menos de 400 nM, menos de 300 nM, menos de 200 nM, menos de 100 nM, menos de 90 nM, menos de 80 nM, menos de 70 nM, menos de 60 nM, menos de 50 nM, menos de 40 nM, menos de 30 nM, menos de 20 nM, menos de 10 nM, menos de 5 nM, menos de 4 nM, menos de 3 nM, menos de 2 nM o menos de 1 nM.

En determinadas realizaciones, la fracción de unión a tau se une selectivamente a la proteína tau sobre otra proteína. En algunas realizaciones, el compuesto de Fórmula I se une selectivamente a la proteína tau sobre la β amiloide. En determinadas realizaciones, la selectividad está entre aproximadamente 2 veces y aproximadamente 5 veces. En determinadas realizaciones, la selectividad está entre aproximadamente 5 veces y aproximadamente 10 veces. En determinadas realizaciones, la selectividad está entre aproximadamente 10 veces y aproximadamente 20 veces. En determinadas realizaciones, la selectividad está entre aproximadamente 20 veces y aproximadamente 50 veces. En determinadas realizaciones, la selectividad está entre aproximadamente 50 veces y aproximadamente 100 veces. En determinadas realizaciones, la selectividad está entre aproximadamente 100 veces y aproximadamente 200 veces. En determinadas realizaciones, la selectividad está entre aproximadamente 200 veces y aproximadamente 500 veces. En determinadas realizaciones, la selectividad está entre aproximadamente 500 veces y aproximadamente 1,000 veces. En determinadas realizaciones, la selectividad es al menos aproximadamente 1,000 veces.

Grupo L

25 L es una fracción divalente que une T y E. En determinadas realizaciones, L es alquíleno sustituido o no sustituido, alquenileno sustituido o no sustituido, alquinileno sustituido o no sustituido, carbocicileno sustituido o no sustituido, heterocicileno sustituido o no sustituido, arileno sustituido o no sustituido, heteroarileno sustituido o no sustituido, heteroalquileno sustituido o no sustituido, un enlace, $-\text{O}-$, $-\text{N}(\text{R}^{\text{A}})-$, $-\text{S}-$, $-\text{C}(=\text{O})-$, $-\text{C}(=\text{O})\text{O}-$, $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}^{\text{A}}-$, $-\text{NR}^{\text{A}}\text{C}(=\text{O})-$, $-\text{NR}^{\text{A}}\text{C}(=\text{O})\text{R}^{\text{A}}-$, $-\text{C}(=\text{O})\text{R}^{\text{A}}-$, $-\text{NR}^{\text{A}}\text{C}(=\text{O})\text{O}-$, $-\text{NR}^{\text{A}}\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{R}^{\text{A}})-$, $-\text{OC}(=\text{O})-$, $-\text{OC}(=\text{O})\text{O}-$, $-\text{OC}(=\text{O})\text{N}(\text{R}^{\text{A}})-$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^{\text{A}}-$, $-\text{NR}^{\text{A}}\text{S}(\text{O})_2-$, o una combinación de los mismos.

En determinadas realizaciones, L es cualquier grupo "L" mencionado en la solicitud de patente de los Estados Unidos, USSN 14/792,414, presentada el 6 de julio de 2015. En determinadas realizaciones, L es cualquier grupo "Enlazador" citado en la solicitud de patente de los Estados Unidos, USSN 14/707,930, presentada el 8 de mayo de 2015. En determinadas realizaciones, L comprende hasta 50 átomos, excluyendo los átomos de hidrógeno. En determinadas

- 5 realizaciones, L comprende hasta 40 átomos, excluyendo los átomos de hidrógeno. En determinadas realizaciones, L comprende hasta 30 átomos, excluyendo los átomos de hidrógeno. En determinadas realizaciones, L comprende hasta 20 átomos, excluyendo los átomos de hidrógeno. En determinadas realizaciones, L comprende hasta 15 átomos, excluyendo los átomos de hidrógeno. En determinadas realizaciones, L comprende hasta 12 átomos, excluyendo los átomos de hidrógeno. En determinadas realizaciones, L comprende hasta 10 átomos, excluyendo los átomos de hidrógeno. En determinadas realizaciones, L comprende hasta 9 átomos excluyendo los átomos de hidrógeno. En determinadas realizaciones, L comprende hasta 6 átomos excluyendo los átomos de hidrógeno. En determinadas realizaciones, L comprende hasta 5 átomos excluyendo los átomos de hidrógeno. En determinadas realizaciones, L comprende hasta 3 átomos excluyendo los átomos de hidrógeno. En determinadas realizaciones, cualquiera de los átomos de carbono en L puede estar sustituido.
- 10

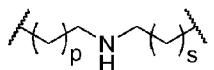
- 15 En determinadas realizaciones, L es alquíleno sustituido o no sustituido, alquenileno sustituido o no sustituido, o heteroalquíleno sustituido o no sustituido.

En determinadas realizaciones, L es alquíleno sustituido o no sustituido, o heteroalquíleno sustituido o no sustituido. En determinadas realizaciones, L es un alquíleno C₁₋₃₀ sustituido o no sustituido. En determinadas realizaciones, L es un alquíleno C₁₋₂₀ sustituido o no sustituido. En determinadas realizaciones, L es un alquíleno C₁₋₁₀ sustituido o no sustituido. En determinadas realizaciones, L es un heteroalquíleno C₁₋₃₀ sustituido o no sustituido. En determinadas realizaciones, L es un heteroalquíleno C₁₋₂₀ sustituido o no sustituido. En determinadas realizaciones, L es un heteroalquíleno C₁₋₁₀ sustituido o no sustituido.

En determinadas realizaciones, L es

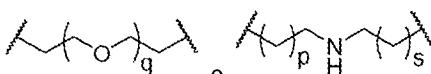


- 25 , o



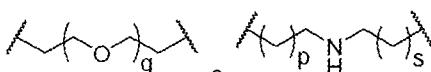
q es 1-12; u es 1-12; p es 1-10; y s es 1-10.

En determinadas realizaciones, L es



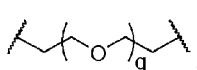
- 30 ; q es 1-12; p es 1-10; y s es 1-10.

En determinadas realizaciones, L es



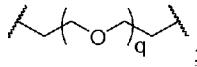
;q es 1-5; p es 2-5; y s es 1-5.

En determinadas realizaciones, L es

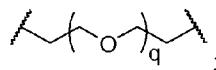


- 35

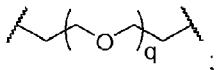
y q es 1-12. En determinadas realizaciones, L es



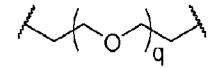
y q es 1-5. En determinadas realizaciones, L es



y q es 2. En determinadas realizaciones, L es

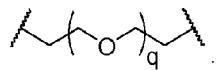


y q es 3. En determinadas realizaciones, L es



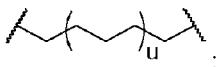
5

; y q es 4. En determinadas realizaciones, L es



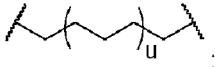
y q es 5.

En determinadas realizaciones, L es



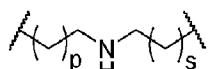
10

y tu es 1-12. En determinadas realizaciones, L es



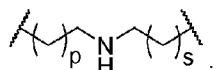
y tu es 1-5.

En determinadas realizaciones, L es

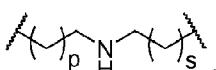


15

p es 1-10; y s es 1-10. En determinadas realizaciones, L es

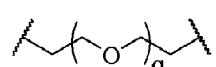


p es 2-5; y s es 1-5. En determinadas realizaciones, L es

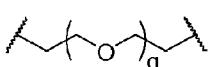


20 p es 3; y s es 2.

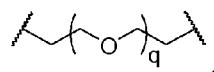
En determinadas realizaciones, L es un alquíleno C₃-C₁₂ no sustituido o



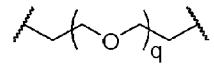
, en el que q es 1-12. En determinadas realizaciones, L es un alquíleno C₃-C₁₂ no sustituido o



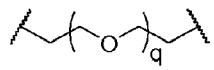
25 en el que q es 1-11. En determinadas realizaciones, L es un alquíleno C₄-C₁₂ no sustituido o



en el que q es 1-11. En determinadas realizaciones, L es un alquíleno C₄-C₁₀ no sustituido o

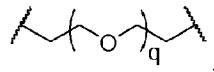


en el que q es 1-11. En determinadas realizaciones, L es un alquíleno C₅-C₇ no sustituido o



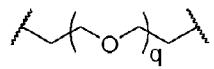
5

en el que q es 1-11. En determinadas realizaciones, L es un alquíleno C₅-C₇ no sustituido o



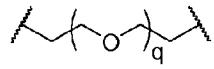
en el que q es 1-6.

En determinadas realizaciones, L es

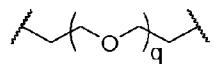


10

en el que q es 1-12. En determinadas realizaciones, L es

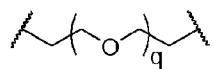


en el que q es 1-6. En determinadas realizaciones, L es

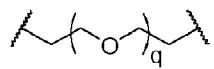


15

en el que q es 1. En determinadas realizaciones, L es



en el que q es 2. En determinadas realizaciones, L es

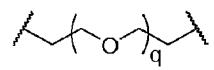


en el que q es 3. En determinadas realizaciones, L es

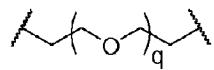


20

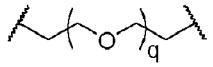
en el que q es 4. En determinadas realizaciones, L es



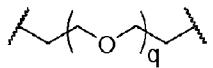
en el que q es 5. En determinadas realizaciones, L es



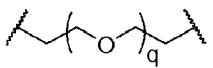
en el que q es 6. En determinadas realizaciones, L es



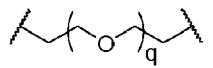
en el que q es 7. En determinadas realizaciones, L es



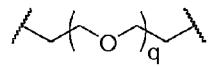
5 en el que q es 8. En determinadas realizaciones, L es



en el que q es 9. En determinadas realizaciones, L es

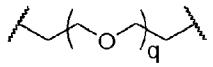


en el que q es 10. En determinadas realizaciones, L es



10

en el que q es 11. En determinadas realizaciones, L es



en el que q es 12.

- 15 En determinadas realizaciones, L es un alquíleno C₃-C₁₂ no sustituido. En determinadas realizaciones, L es un alquíleno C₄-C₁₂ no sustituido. En determinadas realizaciones, L es un alquíleno C₅-C₇ no sustituido. En determinadas realizaciones, L es un alquíleno C₃ no sustituido. En determinadas realizaciones, L es un alquíleno C₄ no sustituido. En determinadas realizaciones, L es un alquíleno C₅ no sustituido. En determinadas realizaciones, L es un alquíleno C₆ no sustituido. En determinadas realizaciones, L es un alquíleno C₇ no sustituido. En determinadas realizaciones, L es un alquíleno C₈ no sustituido. En determinadas realizaciones, L es un alquíleno C₉ no sustituido. En determinadas realizaciones, L es un alquíleno C₁₀ no sustituido. En determinadas realizaciones, L es un alquíleno C₁₁ no sustituido. En determinadas realizaciones, L es un alquíleno C₁₂ no sustituido.
- 20

Grupo R^A

- 25 En determinadas realizaciones, R^A es, independientemente, hidrógeno, acilo sustituido o no sustituido, alquilo sustituido o no sustituido, alquenilo sustituido o no sustituido, alquinilo sustituido o no sustituido, heteroalquilo sustituido o no sustituido, carbociclico sustituido o no sustituido, heterociclico sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, heteroarilo sustituido o no sustituido, un grupo protector de nitrógeno cuando está unido a un átomo de nitrógeno, un grupo protector de oxígeno cuando está unido a un átomo de oxígeno, o un grupo protector de azufre cuando está unido a un átomo de azufre, o dos grupos R^A se unen para formar un anillo heterocíclico sustituido o no sustituido. En determinadas realizaciones, R^A es, independientemente, hidrógeno, alquilo sustituido o no sustituido, heteroalquilo sustituido o no sustituido, carbociclico sustituido o no sustituido, heterociclico sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, heteroarilo sustituido o no sustituido, un grupo protector de nitrógeno cuando está unido a un átomo de nitrógeno, un grupo protector de oxígeno grupo cuando está unido a un átomo de oxígeno, o dos grupos R^A se unen para formar un anillo heterocíclico sustituido o no sustituido. En determinadas realizaciones, R^A es, independientemente, hidrógeno, alquilo C₁₋₆ sustituido o no sustituido, heteroalquilo sustituido o no sustituido, heterociclico de 5 a 6 miembros sustituido o no sustituido, fenilo sustituido o no sustituido, heteroarilo de 5 a 6 miembros sustituido o no sustituido, o dos grupos R^A se unen para formar un anillo heterocíclico sustituido o no sustituido. En determinadas realizaciones, R^A es, independientemente, hidrógeno, alquilo C₁₋₆ sustituido o no sustituido, heteroalquilo C₁₋₃₀ sustituido o no sustituido, heterociclico de 5 a 6 miembros sustituido o no sustituido, fenilo sustituido o no
- 30
- 35
- 40

5 sustituido, heteroarilo de 5 a 6 miembros sustituido o no sustituido, o dos grupos R^A se unen para formar un anillo heterocíclico sustituido o no sustituido. En determinadas realizaciones, R^A es, independientemente, hidrógeno, alquilo C₁₋₆ sustituido o no sustituido, o heteroalquilo C₁₋₃₀ sustituido o no sustituido. En determinadas realizaciones, R^A es, independientemente, hidrógeno, alquilo C₁₋₆ sustituido o no sustituido, o heteroalquilo C₁₋₂₀ sustituido o no sustituido.

5 En determinadas realizaciones, R^A es, independientemente, hidrógeno o alquilo C₁₋₆ sustituido o no sustituido. En determinadas realizaciones, R^A es, independientemente, hidrógeno.

Grupo E

10 E es una fracción de unión a ubiquitina ligasa E3. E incluye todos las fracciones que se unen, o pueden unirse, a cualquier ubiquitina ligasa E3. Por ejemplo, en determinadas realizaciones, E es capaz de unirse a una ubiquitina ligasa E3, tal como Cereblon o el supresor de tumores de von Hippel-Lindau (VHL). En determinadas realizaciones, E es capaz de unirse a múltiples ubiquitina ligasas E3 diferentes. En determinadas realizaciones, E se une a Cereblon. En determinadas realizaciones, E se une a VHL.

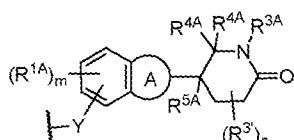
15 Cereblon humana (CRBN) es una proteína de 442 aminoácidos con un peso molecular aparente de ~51 kDa (GenBank: AAH17419). (Para conocer la secuencia de la proteína CRBN, véase: Higgins et al., Neurology. 2004, 63, 1927-31. Para obtener información adicional relacionada con la estructura de CRBN, véase Hartmann et al., PLoS One. 2015, 10, e0128342). La CRBN humana contiene la parte del terminal N (237 aminoácidos del 81 al 317) del dominio de proteasa Lon dependiente de ATP sin los motivos Walker A y Walker B conservados, 11 sitios de fosforilación de caseína quinasa II, 4 sitios de fosforilación de proteína quinasa C, 1 sitio de glicosilación ligado a N y 2 sitios de miristoilación. CRBN se expresa ampliamente en testículos, bazo, próstata, hígado, páncreas, placenta, riñón, pulmón, músculo esquelético, ovario, intestino delgado, leucocitos de sangre periférica, colon, cerebro y retina. CRBN se encuentra en el citoplasma, el núcleo y la membrana periférica (Chang et al., Int. J. BioChem. Mol. Biol. 2011, 2, 287-94).

20 25 Cereblon es una ubiquitina ligasa E3 y forma un complejo de ubiquitina ligasa E3 con la proteína 1 dañada de unión al ADN (DDB1), Culina 4A (CITL4A) y el regulador de cullins 1 (ROC1). Este complejo ubiquitina varias otras proteínas. A través de un mecanismo que no se ha dilucidado completamente, la ubiquitinación de Cereblon de las proteínas diana produce niveles elevados de factor de crecimiento de fibroblastos 8 (FGF8) y factor de crecimiento de fibroblastos 10 (FGF10). FGF8, a su vez, regula una serie de procesos de desarrollo, como la formación de extremidades y vesículas auditivas.

30 35 En determinadas realizaciones, E es un modulador, aglutinante, inhibidor o ligando de Cereblon. En determinadas realizaciones, E es un modulador de Cereblon. En determinadas realizaciones, E es un aglutinante de Cereblon. En determinadas realizaciones, E es un inhibidor de Cereblon. En determinadas realizaciones, E es un ligando de Cereblon. En determinadas realizaciones, E es cualquier modulador, aglutinante, inhibidor o ligando de Cereblon divulgado en la solicitud de patente de los Estados Unidos USSN 14/792,414, presentada el 6 de julio de 2015, solicitud de patente de los Estados Unidos, USSN 14/707,930, presentada el 8 de mayo de 2015, y solicitud Internacional de Patente, PCT/US2013/054663, presentada el 13 de agosto de 2013. En determinadas realizaciones, E es un modulador, aglutinante, inhibidor o ligando de una variante de Cereblon. En determinadas realizaciones, E es un modulador, aglutinante, inhibidor o ligando de una isoforma de Cereblon.

40 En determinadas realizaciones, E comprende un anillo heteroarilo. En determinadas realizaciones, E comprende un anillo heteroarilo bicíclico fusionado. En determinadas realizaciones, E comprende un anillo heteroarilo bicíclico fusionado y un anillo heterocíclico. En determinadas realizaciones, E comprende un grupo ftalimido, o un análogo o derivado del mismo. En determinadas realizaciones, E comprende un grupo ftalimido-glutarimida, o un análogo o derivado del mismo.

También se divulga en los párrafos siguientes, pero no dentro del alcance literal de las reivindicaciones, E es de Fórmula E-I:



E-I;

en la que:

50 A es un anillo heterocíclico sustituido o no sustituido, o heteroarilo sustituido o no sustituido; Y es -(CH₂)_k, -(CH₂)_k-O-, -O(CH₂)_k, -NR^B(CH₂)_k, -(CH₂)_k-NR^B-, -(CH₂)_k-(C=O)NR^B-, -O(CH₂)_k-(C=O)NR^B-, -O(CH₂)_k-NR^B(C=O)-, -NR^B(C=O)-(CH₂)_k-O-, -NR^B(CH₂)_k-NR^B(C=O)-, o -(CH₂)_k-NR^B(C=O)-; cada R^B es, independientemente, hidrógeno o alquilo sustituido o no sustituido; cada R^{1A} es, independientemente, halógeno, OH, alquilo C_{1-C} o alcoxi C_{1-C}; cada R^{3A} es, independientemente, H o alquilo C_{1-C};

cada R³ es, independientemente, alquilo C₁-C₃;

cada R^{4A} es, independientemente, H o alquilo C₁-C₃; o dos R^{4A}, junto con el átomo de carbono al que están unidos, forman un C(O), carbociclo C₃-C₆, o un heterociclo de 4, 5 o 6 miembros que comprende 1 o 2 heteroátomos seleccionados entre N y O;

5 R^{5A} es H, deuterio, alquilo C₁-C₃, F o Cl;

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

m es 0, 1, 2 o 3; y

n es 1 o 2.

En la Fórmula E-I:

10 A es un anillo heterociclico sustituido o no sustituido, o heteroarilo sustituido o no sustituido;

Y es -(CH₂)_k-, -(CH₂)_k-O-, -O(CH₂)_k-, -NR^B(CH₂)_k-, -(CH₂)_k-NR^B-, -(CH₂)_k-(C=O)NR^B-, -O(CH₂)_k-(C=O)NR^B-, -O(CH₂)_k-NR^B(C=O)-, -NR^B(CH₂)_k-NR^B(C=O)-, o-(CH₂)_k-NR^B(C=O)-;

cada R^B es, independientemente, hidrógeno o alquilo sustituido o no sustituido;

cada R^{1A} es, independientemente, halógeno, OH, alquilo C₁-C₆ o alcoxi C₁-C₆;

15 cada R^{3A} es, independientemente, H o alquilo C₁-C₃;

cada R³ es, independientemente, alquilo C₁-C₃;

cada R^{4A} es, independientemente, H o alquilo C₁-C₃; o dos R^{4A}, junto con el átomo de carbono al que están unidos, forman un C(O), carbociclo C₃-C₆, o un heterociclo de 4, 5 o 6 miembros que comprende 1 o 2 heteroátomos seleccionados entre N y O;

20 R^{5A} es H, deuterio, alquilo C₁-C₃, F o Cl;

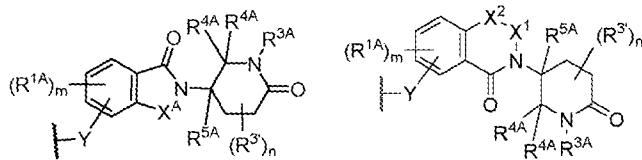
k es 0, 1, 2, 3, 4, 5 o 6;

m es 0, 1, 2 o 3; y

n es 1 o 2.

25 Y es -(CH₂)_k-NR^B-, -O(CH₂)_k-(C=O)NR^B-, -(CH₂)_k-O-, -NR^B(C=O)-(CH₂)_k-O-, o-(CH₂)_k-NR^B(C=O)-. Y es -(CH₂)_k-NR^B-, -O(CH₂)_k-(C=O)NR^B-, o-(CH₂)_k-NR^B(C=O)-. Y es -(CH₂)_k-NR^B-, -(CH₂)_k-O-, o-NR^B(C=O)-(CH₂)_k-O-. Y es -(CH₂)_k-NH-. Y es -NH-. Y es -(CH₂)_k-O-. Y es -O-. Y es -NH(C=O)-(CH₂)-O-. Y es -NH-, -O- o -NH(C=O)-(CH₂)-O-.

En determinadas realizaciones, E es de Fórmula E-II o E-III:



E-II

E-III

30 en la que:

Y es -(CH₂)_k-, -(CH₂)_k-O-, -O(CH₂)_k-, -NR^B(CH₂)_k-, -(CH₂)_k-NR^B-, -(CH₂)_k-(C=O)NR^B-, -O(CH₂)_k-(C=O)NR^B-, -O(CH₂)_k-NR^B(C=O)-, -NR^B(C=O)-(CH₂)_k-O-, -NR^B(CH₂)_k-NR^B(C=O)-, o-(CH₂)_k-NR^B(C=O)-;

XA es C(O) o C(R^{3A})₂;

35 X¹-X² es C(R^{3A})=N o C(R^{3A})₂-C(R^{3A})₂;

cada R^B es, independientemente, hidrógeno o alquilo sustituido o no sustituido;

cada R^{1A} es, independientemente, halógeno, OH, alquilo C₁-C₆ o alcoxi C₁-C₆;

cada R^{3A} es, independientemente, H o alquilo C₁-C₃;

cada R³ es, independientemente, alquilo C₁-C₃;

40 cada R^{4A} es, independientemente, H o alquilo C₁-C₃; o dos R^{4A}, junto con el átomo de carbono al que están unidos, forman un C(O), carbociclo C₃-C₆, o un heterociclo de 4, 5 o 6 miembros que comprende 1 o 2 heteroátomos seleccionados entre N y O;

45 R^{5A} es H, deuterio, alquilo C₁-C₃, F o Cl;

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

m es 0, 1, 2 o 3; y

n es 1 o 2.

En determinadas realizaciones de la Fórmula E-II o E-III:

50 Y es -(CH₂)_k-, -(CH₂)_k-O-, -O(CH₂)_k-, -NR^B(CH₂)_k-, -(CH₂)_k-NR^B-, -(CH₂)_k-(C=O)NR^B-, -O(CH₂)_k-(C=O)NR^B-, -O(CH₂)_k-NR^B(C=O)-, -NR^B(C=O)-(CH₂)_k-O-, -NR^B(CH₂)_k-NR^B(C=O)-, o-(CH₂)_k-NR^B(C=O)-;

XA es C(O) o C(R^{3A})₂;

X¹-X² es C(R^{3A})=N o C(R^{3A})₂-C(R^{3A})₂;

cada R^B es, independientemente, hidrógeno o alquilo sustituido o no sustituido;

cada R^{1A} es, independientemente, halógeno, OH, alquilo C₁-C₆ o alcoxi C₁-C₆;

cada R^{3A} es, independientemente, H o alquilo C₁-C₃;

cada $R^{3'}$ es, independientemente, alquilo C_1 - C_3 ;

cada R^{4A} es, independientemente, H o alquilo C_1 - C_3 ; o dos R^{4A} , junto con el átomo de carbono al que están unidos, forman un C(O), carbociclo C_3 - C_6 , o un heterociclo de 4, 5 o 6 miembros que comprende 1 o 2 heteroátomos seleccionados entre N y O;

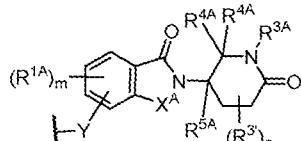
5 R^{5A} es H, deuterio, alquilo C_1 - C_3 , F o Cl;

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

m es 0, 1, 2 o 3; y

n es 1 o 2.

En determinadas realizaciones, E tiene la Fórmula E-II:



E-II

en la que:

Y es $-(CH_2)_k$, $-(CH_2)_k-O$, $-O(CH_2)_k$, $-NR^B(CH_2)_k$, $-(CH_2)_k-NR^B$, $-(CH_2)_k-(C=O)NR^B$, $-O(CH_2)_k-(C=O)NR^B$, $-O(CH_2)_k-NR^B(C=O)$, $-NR^B(C=O)-(CH_2)_k-O$, $-NR^B(CH_2)_k-NR^B(C=O)$, o $-(CH_2)_k-NR^B(C=O)$;

15 X^A es C(O) o $C(R^{3A})_2$;

X^1-X^2 es $C(R^{3A})=N$ o $C(R^{3A})_2-C(R^{3A})_2$;

cada R^B es, independientemente, hidrógeno o alquilo sustituido o no sustituido;

cada R^{1A} es, independientemente, halógeno, OH, alquilo C_1 - C_6 o alcoxi C_1 - C_6 ;

cada R^{3A} es, independientemente, H o alquilo C_1 - C_3 ;

20 cada $R^{3'}$ es, independientemente, alquilo C_1 - C_3 ;

cada R^{4A} es, independientemente, H o alquilo C_1 - C_3 ; o dos R^{4A} , junto con el átomo de carbono al que están unidos, forman un C(O), carbociclo C_3 - C_6 , o un heterociclo de 4, 5 o 6 miembros que comprende 1 o 2 heteroátomos seleccionados entre N y O;

25 R^{5A} es H, deuterio, alquilo C_1 - C_3 , F o Cl;

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

m es 0, 1, 2 o 3; y

n es 1 o 2.

En determinadas realizaciones de la Fórmula E-II:

30 Y es $-(CH_2)_k$, $-(CH_2)_k-O$, $-O(CH_2)_k$, $-NR^B(CH_2)_k$, $-(CH_2)_k-NR^B$, $-(CH_2)_k-(C=O)NR^B$, $-O(CH_2)_k-(C=O)NR^B$, $-O(CH_2)_k-NR^B(C=O)$, $-NR^B(C=O)-(CH_2)_k-O$, o $-(CH_2)_k-NR^B(C=O)$;

X^A es C(O) o $C(R^{3A})_2$;

X^1-X^2 es $C(R^{3A})=N$ o $C(R^{3A})_2-C(R^{3A})_2$;

cada R^B es, independientemente, hidrógeno o alquilo sustituido o no sustituido;

cada R^{1A} es, independientemente, halógeno, OH, alquilo C_1 - C_6 o alcoxi C_1 - C_6 ;

35 cada R^{3A} es, independientemente, H o alquilo C_1 - C_3 ;

cada $R^{3'}$ es, independientemente, alquilo C_1 - C_3 ;

cada R^{4A} es, independientemente, H o alquilo C_1 - C_3 ; o dos R^{4A} , junto con el átomo de carbono al que están unidos, forman un C(O), carbociclo C_3 - C_6 , o un heterociclo de 4, 5 o 6 miembros que comprende 1 o 2 heteroátomos seleccionados entre N y O;

40 R^{5A} es H, deuterio, alquilo C_1 - C_3 , F o Cl;

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

m es 0, 1, 2 o 3; y

n es 1 o 2.

En determinadas realizaciones de la Fórmula E-II:

45 Y es $-(CH_2)_k-NR^B$, $-O(CH_2)_k-(C=O)NR^B$, $-NR^B(C=O)-(CH_2)_k-O$, o $-(CH_2)_k-NR^B(C=O)$;

X^A es C(O) o $C(R^{3A})_2$;

X^1-X^2 es $C(R^{3A})=N$ o $C(R^{3A})_2-C(R^{3A})_2$;

cada R^B es, independientemente, hidrógeno o alquilo sustituido o no sustituido;

cada R^{1A} es, independientemente, halógeno, OH, alquilo C_1 - C_6 o alcoxi C_1 - C_6 ;

50 cada R^{3A} es, independientemente, H o alquilo C_1 - C_3 ;

cada $R^{3'}$ es, independientemente, alquilo C_1 - C_3 ;

cada R^{4A} es, independientemente, H o alquilo C_1 - C_3 ; o dos R^{4A} , junto con el átomo de carbono al que están unidos, forman un C(O), carbociclo C_3 - C_6 , o un heterociclo de 4, 5 o 6 miembros que comprende 1 o 2 heteroátomos seleccionados entre N y O;

R^{5A} es H, deuterio, alquilo C₁-C₃, F o Cl;
 k es 0, 1, 2, 3, 4, 5 o 6;
 m es 0, 1, 2 o 3; y
 n es 1 o 2.

5 En determinadas realizaciones de la Fórmula E-II:

Y es -(CH₂)_k-NR^B-; -O(CH₂)_k-(C=O)NR^B-; o -(CH₂)_k-NR^B(C=O)-;
 X^A es C(O) o C(R^{3A})₂;

X^1 - X^2 es C(R^{3A})=N o C(R^{3A})₂-C(R^{3A})₂;

cada R^B es, independientemente, hidrógeno o alquilo sustituido o no sustituido;

10 cada R^{1A} es, independientemente, halógeno, OH, alquilo C₁-C₆ o alcoxi C₁-C₆;

cada R^{3A} es, independientemente, H o alquilo C₁-C₃;

cada R^{3'} es, independientemente, alquilo C₁-C₃;

cada R^{4A} es, independientemente, H o alquilo C₁-C₃; o dos R^{4A}, junto con el átomo de carbono al que están unidos, forman un C(O), carbociclo C₃-C₆, o un heterociclo de 4, 5 o 6 miembros que comprende 1 o 2 heteroátomos

15 seleccionados entre N y O;

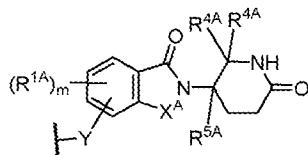
R^{5A} es H, deuterio, alquilo C₁-C₃, F o Cl;

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

m es 0, 1, 2 o 3; y

n es 1 o 2.

20 En determinadas realizaciones, E es de Fórmula E-II-a:



E-II-a,

en la que:

Y es -(CH₂)_k-NR^B-; -O(CH₂)_k-(C=O)NR^B-; -NR^B(C=O)-(CH₂)_k-O-; o -(CH₂)_k-NR^B(C=O)-;
 X^A es C(O) o C(R^{3A})₂;

cada R^B es, independientemente, hidrógeno o alquilo sustituido o no sustituido;

cada R^{1A} es, independientemente, halógeno, OH, alquilo C₁-C₆ o alcoxi C₁-C₆;

cada R^{3A} es, independientemente, H o alquilo C₁-C₃;

cada R^{4A} es, independientemente, H o alquilo C₁-C₃; o dos R^{4A}, junto con el átomo de carbono al que están unidos, forman un C(O), carbociclo C₃-C₆, o un heterociclo de 4, 5 o 6 miembros que comprende 1 o 2 heteroátomos

30 seleccionados entre N y O;

R^{5A} es H, deuterio, alquilo C₁-C₃, F o Cl;

k es 0, 1, 2, 3, 4, 5 o 6; y

m es 0, 1, 2 o 3.

35 En determinadas realizaciones de la Fórmula E-II-a:

Y es -(CH₂)_k-NR^B-; -O(CH₂)_k-(C=O)NR^B-; o -(CH₂)_k-NR^B(C=O)-;
 X^A es C(O) o C(R^{3A})₂;

cada R^B es, independientemente, hidrógeno o alquilo sustituido o no sustituido;

cada R^{1A} es, independientemente, halógeno, OH, alquilo C₁-C₆ o alcoxi C₁-C₆;

40 cada R^{3A} es, independientemente, H o alquilo C₁-C₃;

cada R^{4A} es, independientemente, H o alquilo C₁-C₃; o dos R^{4A}, junto con el átomo de carbono al que están unidos, forman un C(O), carbociclo C₃-C₆, o un heterociclo de 4, 5 o 6 miembros que comprende 1 o 2 heteroátomos

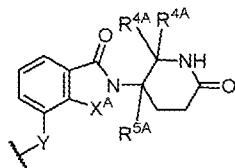
seleccionados entre N y O;

R^{5A} es H, deuterio, alquilo C₁-C₃, F o Cl;

45 k es 0, 1, 2, 3, 4, 5 o 6; y

m es 0, 1, 2 o 3.

En determinadas realizaciones, E es de Fórmula E-II-b:



E-II-b

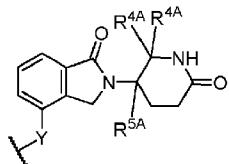
en la que:

- 5 Y es $-(CH_2)_k-NR^B-$, $-O(CH_2)_k-(C=O)NR^B-$, $-NR^B(C=O)-(CH_2)_k-O-$, o $-(CH_2)_k-NR^B(C=O)-$;
 X^A es C(O) o C(R^{3A})₂;
 cada R^B es, independientemente, hidrógeno o alquilo sustituido o no sustituido;
 cada R^{3A} es, independientemente, H o alquilo C₁-C₃;
 cada R^{4A} es, independientemente, H o alquilo C₁-C₃; o dos R^{4A}, junto con el átomo de carbono al que están unidos, forman un C(O), carbociclo C₃-C₆, o un heterociclo de 4, 5 o 6 miembros que comprende 1 o 2 heteroátomos seleccionados entre N y O;
 10 R^{5A} es H, deuterio, alquilo C₁-C₃, F o Cl; y
 k es 0, 1, 2, 3, 4, 5 o 6.

En determinadas realizaciones de la Fórmula E-II-b:

- 15 Y es $-(CH_2)_k-NR^B-$, $-O(CH_2)_k-(C=O)NR^B-$, o $-(CH_2)_k-NR^B(C=O)-$;
 X^A es C(O) o C(R^{3A})₂;
 cada R^B es, independientemente, hidrógeno o alquilo sustituido o no sustituido;
 cada R^{3A} es, independientemente, H o alquilo C₁-C₃;
 cada R^{4A} es, independientemente, H o alquilo C₁-C₃; o dos R^{4A}, junto con el átomo de carbono al que están unidos, forman un C(O), carbociclo C₃-C₆, o un heterociclo de 4, 5 o 6 miembros que comprende 1 o 2 heteroátomos seleccionados entre N y O;
 20 R^{5A} es H, deuterio, alquilo C₁-C₃, F o Cl; y
 k es 0, 1, 2, 3, 4, 5 o 6.

En determinadas realizaciones, E es de Fórmula E-II-c:



E-II-c

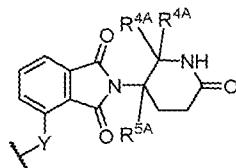
en la que:

- Y es $-(CH_2)_k-NR^B-$, $-O(CH_2)_k-(C=O)NR^B-$, $-NR^B(C=O)-(CH_2)_k-O-$, o $-(CH_2)_k-NR^B(C=O)-$;
 cada R^B es, independientemente, hidrógeno o alquilo sustituido o no sustituido;
 cada R^{4A} es, independientemente, H o alquilo C₁-C₃; o dos R^{4A}, junto con el átomo de carbono al que están unidos, forman un C(O), carbociclo C₃-C₆, o un heterociclo de 4, 5 o 6 miembros que comprende 1 o 2 heteroátomos seleccionados entre N y O;
 R^{5A} es H, deuterio, alquilo C₁-C₃, F o Cl; y
 k es 0, 1, 2, 3, 4, 5 o 6.

En determinadas realizaciones de la Fórmula E-II-c:

- 35 Y es $-(CH_2)_k-NR^B-$, $-O(CH_2)_k-(C=O)NR^B-$, o $-(CH_2)_k-NR^B(C=O)-$;
 cada R^B es, independientemente, hidrógeno o alquilo sustituido o no sustituido;
 cada R^{4A} es, independientemente, H o alquilo C₁-C₃; o dos R^{4A}, junto con el átomo de carbono al que están unidos, forman un C(O), carbociclo C₃-C₆, o un heterociclo de 4, 5 o 6 miembros que comprende 1 o 2 heteroátomos seleccionados entre N y O;
 40 R^{5A} es H, deuterio, alquilo C₁-C₃, F o Cl; y
 k es 0, 1, 2, 3, 4, 5 o 6.

En determinadas realizaciones, E es de Fórmula E-II-d:



E-II-d

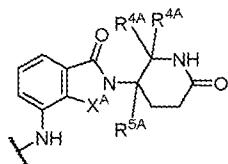
en la que:

- 5 Y es $-(CH_2)_k-NR^B-$, $-O(CH_2)_k-(C=O)NR^B-$, $-NR^B(C=O)-(CH_2)_k-O-$, o $-(CH_2)_k-NR^B(C=O)-$;
 cada R^B es, independientemente, hidrógeno o alquilo sustituido o no sustituido;
 cada R^{4A} es, independientemente, H o alquilo C_1-C_3 ; o dos R^{4A} , junto con el átomo de carbono al que están unidos, forman un $C(O)$, carbociclo C_3-C_6 , o un heterociclo de 4, 5 o 6 miembros que comprende 1 o 2 heteroátomos seleccionados entre N y O;
 10 R^{5A} es H, deuterio, alquilo C_1-C_3 , F o Cl; y
 k es 0, 1, 2, 3, 4, 5 o 6.

En determinadas realizaciones de la Fórmula E-II-d:

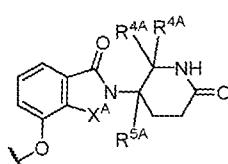
- 15 Y es $-(CH_2)_k-NR^B-$, $-O(CH_2)_k-(C=O)NR^B-$, o $-(CH_2)_k-NR^B(C=O)-$;
 cada R^B es, independientemente, hidrógeno o alquilo sustituido o no sustituido;
 cada R^{4A} es, independientemente, H o alquilo C_1-C_3 ; o dos R^{4A} , junto con el átomo de carbono al que están unidos, forman un $C(O)$, carbociclo C_3-C_6 , o un heterociclo de 4, 5 o 6 miembros que comprende 1 o 2 heteroátomos seleccionados entre N y O;
 R^{5A} es H, deuterio, alquilo C_1-C_3 , F o Cl; y
 k es 0, 1, 2, 3, 4, 5 o 6.

En determinadas realizaciones, E tiene la Fórmula E-II-e:



- 20 E-II-e
- en la que:
- XA es $C(O)$ o $C(R^{3A})_2$;
 cada R^{4A} es, independientemente, H o alquilo C_1-C_3 ; o dos R^{4A} , junto con el átomo de carbono al que están unidos, forman un $C(O)$, carbociclo C_3-C_6 , o un heterociclo de 4, 5 o 6 miembros que comprende 1 o 2 heteroátomos seleccionados entre N y O;
 cada R^{3A} es, independientemente, H o alquilo C_1-C_3 ; y
 R^{5A} es H, deuterio, alquilo C_1-C_3 , F o Cl.

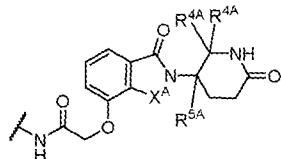
En determinadas realizaciones, E tiene la Fórmula E-II-e-1:



- 30 E-II-e-1
- en la que:

- XA es $C(O)$ o $C(R^{3A})_2$;
 cada R^{4A} es, independientemente, H o alquilo C_1-C_3 ; o dos R^{4A} , junto con el átomo de carbono al que están unidos, forman un $C(O)$, carbociclo C_3-C_6 , o un heterociclo de 4, 5 o 6 miembros que comprende 1 o 2 heteroátomos seleccionados entre N y O;
 cada R^{3A} es, independientemente, H o alquilo C_1-C_3 ; y
 R^{5A} es H, deuterio, alquilo C_1-C_3 , F o Cl.

En determinadas realizaciones, E tiene la Fórmula E-II-e-1:

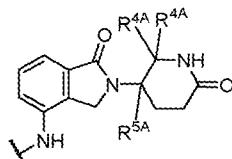


E-II-e-1

en la que:

- 5 X^A es $C(O)$ o $C(R^{3A})_2$;
cada R^{4A} es, independientemente, H o alquilo C₁-C₃; o dos R^{4A} , junto con el átomo de carbono al que están unidos, forman un C(O), carbociclo C₃-C₆, o un heterociclo de 4, 5 o 6 miembros que comprende 1 o 2 heteroátomos seleccionados entre N y O;
cada R^{3A} es, independientemente, H o alquilo C₁-C₃; y
10 R^{5A} es H, deuterio, alquilo C₁-C₃, F o Cl.

En determinadas realizaciones, E tiene la Fórmula E-II-f:

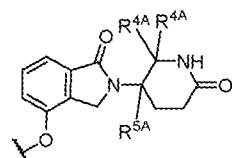


E-II-f

en la que:

- 15 cada R^{4A} es, independientemente, H o alquilo C₁-C₃; o dos R^{4A} , junto con el átomo de carbono al que están unidos, forman un C(O), carbociclo C₃-C₆, o un heterociclo de 4, 5 o 6 miembros que comprende 1 o 2 heteroátomos seleccionados entre N y O; y
 R^{5A} es H, deuterio, alquilo C₁-C₃, F o Cl.

En determinadas realizaciones, E tiene la Fórmula E-II-f-1:



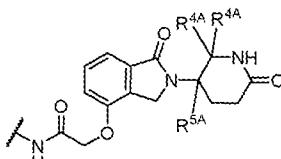
20

E-II-f-1

en la que:

- 25 cada R^{4A} es, independientemente, H o alquilo C₁-C₃; o dos R^{4A} , junto con el átomo de carbono al que están unidos, forman un C(O), carbociclo C₃-C₆, o un heterociclo de 4, 5 o 6 miembros que comprende 1 o 2 heteroátomos seleccionados entre N y O; y
 R^{5A} es H, deuterio, alquilo C₁-C₃, F o Cl.

En determinadas realizaciones, E tiene la Fórmula E-II-f-2:

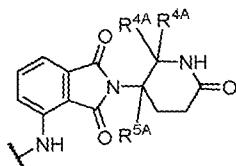


E-II-f-2

30 en la que:

cada R^{4A} es, independientemente, H o alquilo C₁-C₃; o dos R^{4A} , junto con el átomo de carbono al que están unidos, forman un C(O), carbociclo C₃-C₆, o un heterociclo de 4, 5 o 6 miembros que comprende 1 o 2 heteroátomos seleccionados entre N y O; y
 R^{5A} es H, deuterio, alquilo C₁-C₃, F o Cl.

- 5 En determinadas realizaciones, E tiene la Fórmula E-II-g:

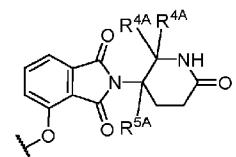


E-II-g

en la que:

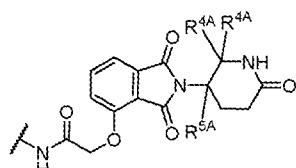
10 cada R^{4A} es, independientemente, H o alquilo C₁-C₃; o dos R^{4A} , junto con el átomo de carbono al que están unidos, forman un C(O), carbociclo C₃-C₆, o un heterociclo de 4, 5 o 6 miembros que comprende 1 o 2 heteroátomos seleccionados entre N y O; y
 R^{5A} es H, deuterio, alquilo C₁-C₃, F o Cl.

En determinadas realizaciones, E tiene la Fórmula E-II-g-1:



- 15 en la que:
cada R^{4A} es, independientemente, H o alquilo C₁-C₃; o dos R^{4A} , junto con el átomo de carbono al que están unidos, forman un C(O), carbociclo C₃-C₆, o un heterociclo de 4, 5 o 6 miembros que comprende 1 o 2 heteroátomos seleccionados entre N y O; y
20 R^{5A} es H, deuterio, alquilo C₁-C₃, F o Cl.

En determinadas realizaciones, E tiene la Fórmula E-II-g-2:

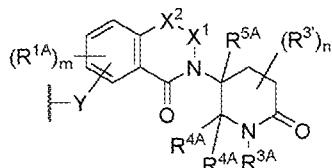


E-II-g-2

en la que:

25 cada R^{4A} es, independientemente, H o alquilo C₁-C₃; o dos R^{4A} , junto con el átomo de carbono al que están unidos, forman un C(O), carbociclo C₃-C₆, o un heterociclo de 4, 5 o 6 miembros que comprende 1 o 2 heteroátomos seleccionados entre N y O; y
 R^{5A} es H, deuterio, alquilo C₁-C₃, F o Cl.

En determinadas realizaciones, E es de Fórmula E-III:



- 30

E-III

en la que:

Y es $-(\text{CH}_2)_k$, $-(\text{CH}_2)_k\text{O}$, $-\text{O}(\text{CH}_2)_k$, $-\text{NR}^B(\text{CH}_2)_k$, $-(\text{CH}_2)_k\text{NR}^B$, $-(\text{CH}_2)_k\text{-(C=O)NR}^B$, $-\text{O}(\text{CH}_2)_k\text{-(C=O)NR}^B$, $-\text{O}(\text{CH}_2)_k\text{NR}^B\text{-(C=O)}$, $-\text{NR}^B\text{-(C=O)}\text{-(CH}_2)_k\text{O}$, $-\text{NR}^B(\text{CH}_2)_k\text{NR}^B\text{-(C=O)}$, o $-(\text{CH}_2)_k\text{NR}^B\text{-(C=O)}$;

$X^1\text{-}X^2$ es $\text{C}(\text{R}^{3A})=\text{N}$ o $\text{C}(\text{R}^{3A})_2\text{-C}(\text{R}^{3A})_2$;

- 5 cada R^B es, independientemente, hidrógeno o alquilo sustituido o no sustituido;
 cada R^{1A} es, independientemente, halógeno, OH, alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$ o alcoxi $\text{C}_1\text{-C}_6$;
 cada R^{3A} es, independientemente, H o alquilo $\text{C}_1\text{-C}_3$;
 cada R^3 es, independientemente, alquilo $\text{C}_1\text{-C}_3$;
 cada R^{4A} es, independientemente, H o alquilo $\text{C}_1\text{-C}_3$; o dos R^{4A} , junto con el átomo de carbono al que están unidos, forman un $\text{C}(\text{O})$, carbociclo $\text{C}_3\text{-C}_6$, o un heterociclo de 4, 5 o 6 miembros que comprende 1 o 2 heteroátomos seleccionados entre N y O;
 R^{5A} es H, deuterio, alquilo $\text{C}_1\text{-C}_3$, F o Cl;
 k es 0, 1, 2, 3, 4, 5 o 6;
 m es 0, 1, 2 o 3; y
 15 n es 1 o 2.

En determinadas realizaciones de la Fórmula E-III:

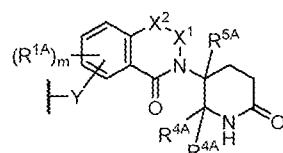
Y es $-(\text{CH}_2)_k$, $-(\text{CH}_2)_k\text{O}$, $-\text{O}(\text{CH}_2)_k$, $-\text{NR}^B(\text{CH}_2)_k$, $-(\text{CH}_2)_k\text{NR}^B$, $-(\text{CH}_2)_k\text{-(C=O)NR}^B$, $-\text{O}(\text{CH}_2)_k\text{-(C=O)NR}^B$, $-\text{O}(\text{CH}_2)_k\text{NR}^B\text{-(C=O)}$, $-\text{NR}^B\text{-(C=O)}\text{-(CH}_2)_k\text{O}$, o $-(\text{CH}_2)_k\text{NR}^B\text{-(C=O)}$;

$X^1\text{-}X^2$ es $\text{C}(\text{R}^{3A})=\text{N}$ o $\text{C}(\text{R}^{3A})_2\text{-C}(\text{R}^{3A})_2$;

- 20 cada R^B es, independientemente, hidrógeno o alquilo sustituido o no sustituido;
 cada R^{1A} es, independientemente, halógeno, OH, alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$ o alcoxi $\text{C}_1\text{-C}_6$;
 cada R^{3A} es, independientemente, H o alquilo $\text{C}_1\text{-C}_3$;
 cada R^3 es, independientemente, alquilo $\text{C}_1\text{-C}_3$;
 cada R^{4A} es, independientemente, H o alquilo $\text{C}_1\text{-C}_3$; o dos R^{4A} , junto con el átomo de carbono al que están unidos, forman un $\text{C}(\text{O})$, carbociclo $\text{C}_3\text{-C}_6$, o un heterociclo de 4, 5 o 6 miembros que comprende 1 o 2 heteroátomos seleccionados entre N y O;
 R^{5A} es H, deuterio, alquilo $\text{C}_1\text{-C}_3$, F o Cl;
 k es 0, 1, 2, 3, 4, 5 o 6;
 m es 0, 1, 2 o 3; y
 30 n es 1 o 2.

En determinadas realizaciones, Y es $-(\text{CH}_2)_k\text{NR}^B$, $-\text{O}(\text{CH}_2)_k\text{-(C=O)NR}^B$, $-(\text{CH}_2)_k\text{O}$, $-\text{NR}^B\text{-(C=O)}\text{-(CH}_2)_k\text{O}$, o $-(\text{CH}_2)_k\text{NR}^B\text{-(C=O)}$. En determinadas realizaciones, Y es $-(\text{CH}_2)_k\text{NR}^B$, $-\text{O}(\text{CH}_2)_k\text{-(C=O)NR}^B$, o $-(\text{CH}_2)_k\text{NR}^B\text{-(C=O)}$. En determinadas realizaciones, Y es $-(\text{CH}_2)_k\text{NR}^B$, $-(\text{CH}_2)_k\text{O}$, o $-\text{NR}^B\text{-(C=O)}\text{-(CH}_2)_k\text{O}$. En determinadas realizaciones, Y es $-(\text{CH}_2)_k\text{NH}$. En determinadas realizaciones, Y es $-\text{NH}$. En determinadas realizaciones, Y es $-(\text{CH}_2)_k\text{O}$. En determinadas realizaciones, Y es $-\text{O}$. En determinadas realizaciones, Y es $-\text{NH}(\text{C=O})\text{-(CH}_2)_k\text{O}$. En determinadas realizaciones, Y es $-\text{NH}$, $-\text{O}$ o $-\text{NH}(\text{C=O)}\text{-(CH}_2)_k\text{O}$.

En determinadas realizaciones, E tiene la Fórmula E-III-a:



E-III-a

- 40 en la que:

Y es $-(\text{CH}_2)_k$, $-(\text{CH}_2)_k\text{O}$, $-\text{O}(\text{CH}_2)_k$, $-\text{NR}^B(\text{CH}_2)_k$, $-(\text{CH}_2)_k\text{NR}^B$, $-(\text{CH}_2)_k\text{-(C=O)NR}^B$, $-\text{O}(\text{CH}_2)_k\text{-(C=O)NR}^B$, $-\text{O}(\text{CH}_2)_k\text{NR}^B\text{-(C=O)}$, $-\text{NR}^B\text{-(C=O)}\text{-(CH}_2)_k\text{O}$, $-\text{NR}^B(\text{CH}_2)_k\text{NR}^B\text{-(C=O)}$, o $-(\text{CH}_2)_k\text{NR}^B\text{-(C=O)}$;

$X^1\text{-}X^2$ es $\text{C}(\text{R}^{3A})=\text{N}$ o $\text{C}(\text{R}^{3A})_2\text{-C}(\text{R}^{3A})_2$;

- 45 cada R^B es, independientemente, hidrógeno o alquilo sustituido o no sustituido;
 cada R^{1A} es, independientemente, halógeno, OH, alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$ o alcoxi $\text{C}_1\text{-C}_6$;
 cada R^{3A} es, independientemente, H o alquilo $\text{C}_1\text{-C}_3$;
 cada R^{4A} es, independientemente, H o alquilo $\text{C}_1\text{-C}_3$; o dos R^{4A} , junto con el átomo de carbono al que están unidos, forman un $\text{C}(\text{O})$, carbociclo $\text{C}_3\text{-C}_6$, o un heterociclo de 4, 5 o 6 miembros que comprende 1 o 2 heteroátomos seleccionados entre N y O;
 50 R^{5A} es H, deuterio, alquilo $\text{C}_1\text{-C}_3$, F o Cl;
 k es 0, 1, 2, 3, 4, 5 o 6; y
 m es 0, 1, 2 o 3.

En determinadas realizaciones de la Fórmula E-III-a:

Y es $-(\text{CH}_2)_k$, $-(\text{CH}_2)_k\text{O}$, $-\text{O}(\text{CH}_2)_k$, $-\text{NR}^B(\text{CH}_2)_k$, $-(\text{CH}_2)_k\text{NR}^B$, $-(\text{CH}_2)_k\text{-(C=O)NR}^B$, $-\text{O}(\text{CH}_2)_k\text{-(C=O)NR}^B$, $-\text{O}(\text{CH}_2)_k\text{NR}^B(\text{C=O})$;

$X^1\text{-}X^2$ es $\text{C}(\text{R}^{3A})=\text{N}$ o $\text{C}(\text{R}^{3A})_2\text{-C}(\text{R}^{3A})_2$;

cada R^B es, independientemente, hidrógeno o alquilo sustituido o no sustituido;

5 cada R^{1A} es, independientemente, halógeno, OH, alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$ o alcoxi $\text{C}_1\text{-C}_6$;

cada R^{3A} es, independientemente, H o alquilo $\text{C}_1\text{-C}_3$;

cada R^{4A} es, independientemente, H o alquilo $\text{C}_1\text{-C}_3$; o dos R^{4A} , junto con el átomo de carbono al que están unidos, forman un $\text{C}(\text{O})$, carbociclo $\text{C}_3\text{-C}_6$, o un heterociclo de 4, 5 o 6 miembros que comprende 1 o 2 heteroátomos seleccionados entre N y O;

10 R^{5A} es H, deuterio, alquilo $\text{C}_1\text{-C}_3$, F o Cl;

k es 0, 1, 2, 3, 4, 5 o 6; y

m es 0, 1, 2 o 3.

En determinadas realizaciones de la Fórmula E-III-a:

Y es $-(\text{CH}_2)_k\text{NR}^B$, $-\text{O}(\text{CH}_2)_k\text{-(C=O)NR}^B$, $-\text{NR}^B(\text{C=O})\text{-(CH}_2)_k\text{O}$, o $-(\text{CH}_2)_k\text{NR}^B(\text{C=O})$;

15 $X^1\text{-}X^2$ es $\text{C}(\text{R}^{3A})=\text{N}$ o $\text{C}(\text{R}^{3A})_2\text{-C}(\text{R}^{3A})_2$;

cada R^B es, independientemente, hidrógeno o alquilo sustituido o no sustituido;

cada R^{1A} es, independientemente, halógeno, OH, alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$ o alcoxi $\text{C}_1\text{-C}_6$;

cada R^{3A} es, independientemente, H o alquilo $\text{C}_1\text{-C}_3$;

cada R^{4A} es, independientemente, H o alquilo $\text{C}_1\text{-C}_3$; o dos R^{4A} , junto con el átomo de carbono al que están unidos, forman un $\text{C}(\text{O})$, carbociclo $\text{C}_3\text{-C}_6$, o un heterociclo de 4, 5 o 6 miembros que comprende 1 o 2 heteroátomos seleccionados entre N y O;

20 R^{5A} es H, deuterio, alquilo $\text{C}_1\text{-C}_3$, F o Cl;

k es 0, 1, 2, 3, 4, 5 o 6; y

m es 0, 1, 2 o 3.

25 En determinadas realizaciones de la Fórmula E-III-a:

Y es $-(\text{CH}_2)_k\text{NR}^B$, $-\text{O}(\text{CH}_2)_k\text{-(C=O)NR}^B$, o $-(\text{CH}_2)_k\text{NR}^B(\text{C=O})$;

$X^1\text{-}X^2$ es $\text{C}(\text{R}^{3A})=\text{N}$ o $\text{C}(\text{R}^{3A})_2\text{-C}(\text{R}^{3A})_2$;

cada R^B es, independientemente, hidrógeno o alquilo sustituido o no sustituido;

cada R^{1A} es, independientemente, halógeno, OH, alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$ o alcoxi $\text{C}_1\text{-C}_6$;

30 cada R^{3A} es, independientemente, H o alquilo $\text{C}_1\text{-C}_3$;

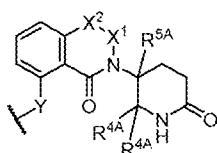
cada R^{4A} es, independientemente, H o alquilo $\text{C}_1\text{-C}_3$; o dos R^{4A} , junto con el átomo de carbono al que están unidos, forman un $\text{C}(\text{O})$, carbociclo $\text{C}_3\text{-C}_6$, o un heterociclo de 4, 5 o 6 miembros que comprende 1 o 2 heteroátomos seleccionados entre N y O;

35 R^{5A} es H, deuterio, alquilo $\text{C}_1\text{-C}_3$, F o Cl;

k es 0, 1, 2, 3, 4, 5 o 6; y

m es 0, 1, 2 o 3.

En determinadas realizaciones, E tiene la Fórmula E-III-b:



E-III-b

40 en la que:

Y es $-(\text{CH}_2)_k\text{NR}^B$, $-\text{O}(\text{CH}_2)_k\text{-(C=O)NR}^B$, $-\text{NR}^B(\text{C=O})\text{-(CH}_2)_k\text{O}$, o $-(\text{CH}_2)_k\text{NR}^B(\text{C=O})$;

$X^1\text{-}X^2$ es $\text{C}(\text{R}^{3A})=\text{N}$ o $\text{C}(\text{R}^{3A})_2\text{-C}(\text{R}^{3A})_2$;

cada R^B es, independientemente, hidrógeno o alquilo sustituido o no sustituido;

cada R^{3A} es, independientemente, H o alquilo $\text{C}_1\text{-C}_3$;

45 cada R^{4A} es, independientemente, H o alquilo $\text{C}_1\text{-C}_3$; o dos R^{4A} , junto con el átomo de carbono al que están unidos, forman un $\text{C}(\text{O})$, carbociclo $\text{C}_3\text{-C}_6$, o un heterociclo de 4, 5 o 6 miembros que comprende 1 o 2 heteroátomos seleccionados entre N y O;

R^{5A} es H, deuterio, alquilo $\text{C}_1\text{-C}_3$, F o Cl; y

k es 0, 1, 2, 3, 4, 5 o 6.

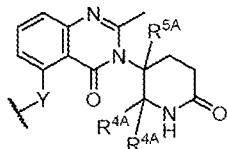
50 En determinadas realizaciones de la Fórmula E-III-b:

Y es $-(\text{CH}_2)_k\text{NR}^B$, $-\text{O}(\text{CH}_2)_k\text{-(C=O)NR}^B$, o $-(\text{CH}_2)_k\text{NR}^B(\text{C=O})$;

$X^1\text{-}X^2$ es $\text{C}(\text{R}^{3A})=\text{N}$ o $\text{C}(\text{R}^{3A})_2\text{-C}(\text{R}^{3A})_2$;

- cada R^B es, independientemente, hidrógeno o alquilo sustituido o no sustituido;
 cada R^{3A} es, independientemente, H o alquilo C₁-C₃;
 cada R^{4A} es, independientemente, H o alquilo C₁-C₃; o dos R^{4A} , junto con el átomo de carbono al que están unidos, forman un C(O), carbociclo C₃-C₆, o un heterociclo de 4, 5 o 6 miembros que comprende 1 o 2 heteroátomos seleccionados entre N y O;
 5 R^{5A} es H, deuterio, alquilo C₁-C₃, F o Cl; y
 k es 0, 1, 2, 3, 4, 5 o 6.

En determinadas realizaciones, E tiene la Fórmula E-III-c:



- 10 E-III-c

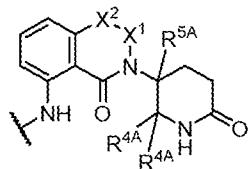
en la que:

- Y es -(CH₂)_k-NR^B-; -O(CH₂)_k-(C=O)NR^B-; -NR^B(C=O)-(CH₂)_k-O-; o -(CH₂)_k-NR^B(C=O)-;
 X^1 - X^2 es C(R^{3A})=N o C(R^{3A})₂-C(R^{3A})₂;
 cada R^B es, independientemente, hidrógeno o alquilo sustituido o no sustituido;
 15 cada R^{3A} es, independientemente, H o alquilo C₁-C₃;
 cada R^{4A} es, independientemente, H o alquilo C₁-C₃; o dos R^{4A} , junto con el átomo de carbono al que están unidos, forman un C(O), carbociclo C₃-C₆, o un heterociclo de 4, 5 o 6 miembros que comprende 1 o 2 heteroátomos seleccionados entre N y O;
 R^{5A} es H, deuterio, alquilo C₁-C₃, F o Cl; y
 20 k es 0, 1, 2, 3, 4, 5 o 6.

En determinadas realizaciones de la Fórmula E-III-c:

- Y es -(CH₂)_k-NR^B-; -O(CH₂)_k-(C=O)NR^B-; o -(CH₂)_k-NR^B(C=O)-;
 X^1 - X^2 es C(R^{3A})=N o C(R^{3A})₂-C(R^{3A})₂;
 cada R^B es, independientemente, hidrógeno o alquilo sustituido o no sustituido;
 25 cada R^{3A} es, independientemente, H o alquilo C₁-C₃;
 cada R^{4A} es, independientemente, H o alquilo C₁-C₃; o dos R^{4A} , junto con el átomo de carbono al que están unidos, forman un C(O), carbociclo C₃-C₆, o un heterociclo de 4, 5 o 6 miembros que comprende 1 o 2 heteroátomos seleccionados entre N y O;
 R^{5A} es H, deuterio, alquilo C₁-C₃, F o Cl; y
 30 k es 0, 1, 2, 3, 4, 5 o 6.

En determinadas realizaciones, E tiene la Fórmula E-III-d:

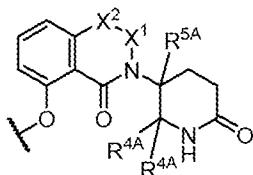


- E-III-d

en la que:

- 35 X^1 - X^2 es C(R^{3A})=N o C(R^{3A})₂-C(R^{3A})₂;
 cada R^B es, independientemente, hidrógeno o alquilo sustituido o no sustituido;
 cada R^{3A} es, independientemente, H o alquilo C₁-C₃;
 cada R^{4A} es, independientemente, H o alquilo C₁-C₃; o dos R^{4A} , junto con el átomo de carbono al que están unidos, forman un C(O), carbociclo C₃-C₆, o un heterociclo de 4, 5 o 6 miembros que comprende 1 o 2 heteroátomos seleccionados entre N y O; y
 40 R^{5A} es H, deuterio, alquilo C₁-C₃, F o Cl.

En determinadas realizaciones, E tiene la Fórmula E-III-d-1:



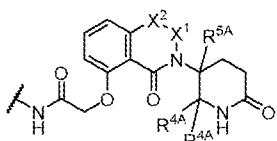
E-III-d-1

en la que:

- 5 X^1-X^2 es $C(R^{3A})=N$ o $C(R^{3A})_2-C(R^{3A})_2$;
cada R^B es, independientemente, hidrógeno o alquilo sustituido o no sustituido;
cada R^{3A} es, independientemente, H o alquilo C_1-C_3 ;
cada R^{4A} es, independientemente, H o alquilo C_1-C_3 ; o dos R^{4A} , junto con el átomo de carbono al que están unidos, forman un $C(O)$, carbociclo C_3-C_6 , o un heterociclo de 4, 5 o 6 miembros que comprende 1 o 2 heteroátomos seleccionados entre N y O; y

10 R^{5A} es H, deuterio, alquilo C_1-C_3 , F o Cl.

En determinadas realizaciones, E tiene la Fórmula E-III-d-2:



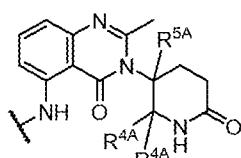
E-III-d-2

en la que:

- 15 X^1-X^2 es $C(R^{3A})=N$ o $C(R^{3A})_2-C(R^{3A})_2$;
 cada R^B es, independientemente, hidrógeno o alquilo sustituido o no sustituido;
 cada R^{3A} es, independientemente, H o alquilo C_1-C_3 ;
 cada R^{4A} es, independientemente, H o alquilo C_1-C_3 ; o dos R^{4A} , junto con el átomo de carbono al que están unidos, forman un $C(O)$, carbociclo C_3-C_6 , o un heterociclo de 4, 5 o 6 miembros que comprende 1 o 2 heteroátomos seleccionados entre N y O; y
 R^{5A} es H, deuterio, alquilo C_1-C_3 , F o Cl.

20

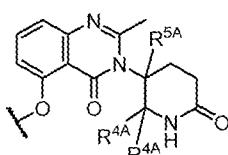
En determinadas realizaciones, E tiene la Fórmula E-III-e:



E-III-e

- 25 en la que:
cada R^{4A} es, independientemente, H o alquilo C_1 - C_3 ; o dos R^{4A} , junto con el átomo de carbono al que están unidos, forman un $C(O)$, carbociclo C_3 - C_6 , o un heterociclo de 4, 5 o 6 miembros que comprende 1 o 2 heteroátomos seleccionados entre N y O; y
 R^{5A} es H, deuterio, alquilo C_1 - C_3 , F o Cl.

- 30 En determinadas realizaciones, E tiene la Fórmula E-III-e-1:

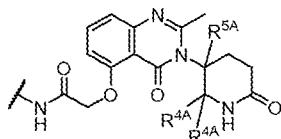


E-III-e-1

en la que:

cada R^{4A} es, independientemente, H o alquilo C₁-C₃; o dos R^{4A} , junto con el átomo de carbono al que están unidos, forman un C(O), carbociclo C₃-C₆, o un heterociclo de 4, 5 o 6 miembros que comprende 1 o 2 heteroátomos seleccionados entre N y O; y R^{5A} es H, deuterio, alquilo C₁-C₃, F o Cl.

- 5 En determinadas realizaciones, E tiene la Fórmula E-III-e-2:



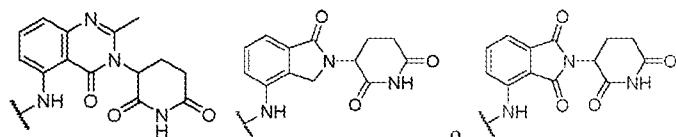
E-III-e-2

en la que:

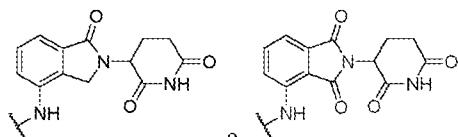
- 10 cada R^{4A} es, independientemente, H o alquilo C_1-C_3 ; o dos R^{4A} , junto con el átomo de carbono al que están unidos, forman un $C(O)$, carbociclo C_3-C_6 , o un heterociclo de 4, 5 o 6 miembros que comprende 1 o 2 heteroátomos seleccionados entre N y O; y R^{5A} es H, deuterio, alquilo C_1-C_3 , F o Cl.

En determinadas realizaciones, E es talidomida, lenalidomida, pomalidomida, CC-885 (Matyskiela et al., *Nature* 2016, 535, 252-257), 3-(5-amino-2-metil-4-oxoquinazolin-3(4H)-il)piperidin-2,6-diona, o un análogo o derivado de la misma.

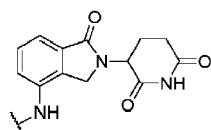
- 15 En determinadas realizaciones, E es



En determinadas realizaciones, E es

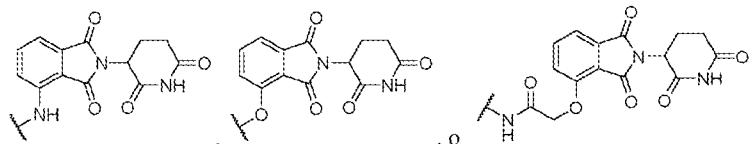


En determinadas realizaciones, E es

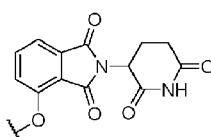


- 20

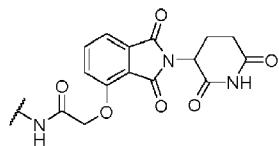
En determinadas realizaciones, E es



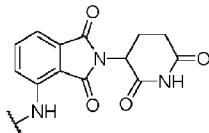
En determinadas realizaciones, E es



- 25 En determinadas realizaciones, E es



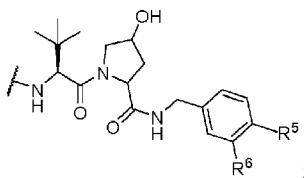
En determinadas realizaciones, E es



- 5 El supresor de tumores de von Hippel-Lindau (VHL) es una ubiquitina ligasa E3. VHL comprende la subunidad de reconocimiento de sustrato/ complejo de ubiquitina ligasa E3 VCB, que incluye elonginas B y C, y un complejo que incluye Culina 2 y Rbx1. El sustrato principal de VHL es el factor inducible por hipoxia 1 α (HIF-1 α), un factor de transcripción que sobreexpresa genes, como el factor de crecimiento proangiogénico VEGF y la citocina inductora de glóbulos rojos, la eritropoyetina, en respuesta a niveles bajos de oxígeno. VCB es un diana conocida en el cáncer, la anemia crónica y la isquemia.
- 10 La proteína supresora de tumores de von Hippel-Lindau (VHL) de longitud completa contiene 213 aminoácidos. (Para la secuencia de proteína de VHL, véase: Duan et al., Proc. Natl. Acad. Sci. EE.UU. 1995, 92, 6459-63. Para información adicional relacionada con la estructura de VHL véase Stebbins et al., Science 1999, 284, 455-61. y Minervini et al., Sci. Rep. 2015, 5, 12605). Un segundo producto del gen de VHL surge mediante el inicio de la traducción interna a partir del codón 54 de metionina, produciendo una proteína de 160 aminoácidos ("pVHL19"). VHL tiene dos dominios estructurales principales: un dominio del terminal N compuesto principalmente de láminas β (dominio β) y un dominio del terminal C más pequeño entre los aminoácidos 155-192 compuesto principalmente de hélices α (dominio α). El dominio α consta de tres hélices α que se combinan con una cuarta hélice α donada por elongina C. El dominio β está en el lado opuesto del dominio α y puede entrar en contacto con otra proteína.
- 15

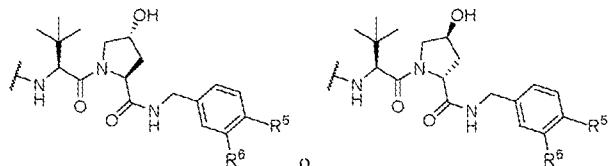
En determinadas realizaciones, E es un modulador, aglutinante, inhibidor o ligando de VHL. En determinadas realizaciones, E es un modulador de VHL. En determinadas realizaciones, E es un aglutinante de VHL. En determinadas realizaciones, E es un inhibidor de VHL. En determinadas realizaciones, E es un ligando de Cereblon. En determinadas realizaciones, E es cualquier ligando de VHL enumerado en Galdeano, C. et al. J. Med. Chem. 2014, 57, 8657. En determinadas realizaciones, E es un modulador, aglutinante, inhibidor o ligando de una variante de VHL. En determinadas realizaciones, E es un modulador, aglutinante, inhibidor o ligando de una isofórmula de VHL. En determinadas realizaciones, E es un modulador, aglutinante, inhibidor o ligando de un producto del gen de VHL (p. ej., pVBL19).

También se divulga en los párrafos siguientes, pero no dentro del alcance literal de las reivindicaciones, E comprende una estructura principal peptídica. En determinadas realizaciones, E tiene la fórmula:

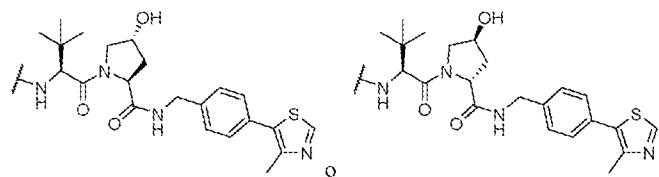


- 30 en la que R⁵ es un anillo heteroarilo, y R⁶ es hidrógeno o alquilo C₁₋₄. En determinadas realizaciones, R⁵ es un anillo heteroarilo de 5 miembros que comprende al menos un nitrógeno. En determinadas realizaciones, R⁵ es oxazolinilo sustituido o no sustituido, o tiazolinilo sustituido o no sustituido.

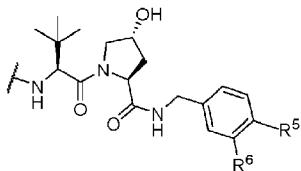
También se divulga en el párrafo siguiente, pero no dentro del alcance literal de las reivindicaciones, E tiene la fórmula:



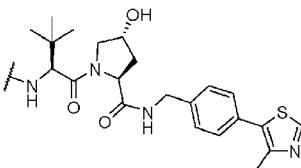
- 35 También se divulga en el párrafo siguiente, pero no dentro del alcance literal de las reivindicaciones, E tiene la fórmula:



También se divulga en el párrafo siguiente, pero no dentro del alcance literal de las reivindicaciones, E tiene la fórmula:

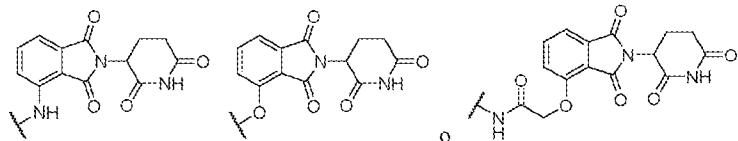


También se divulga en el párrafo siguiente, pero no dentro del alcance literal de las reivindicaciones, E tiene la fórmula:

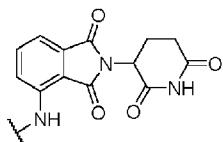


5

En determinadas realizaciones, E tiene la fórmula:



En determinadas realizaciones, E tiene la fórmula:



- 10 En determinadas realizaciones, la fracción de unión a ligasa E3 se une a una ubiquitina ligasa E3 con una K_d de menos de 100,000 nM, menos de 50,000 nM, menos de 20,000 nM, menos de 10,000 nM, menos de 5,000 nM, menos de 2,500 nM, menos de 1,000 nM, menos de 900 nM, menos de 800 nM, menos de 700 nM, menos de 600 nM, menos de 500 nM, menos de 400 nM, menos de 300 nM, menos de 200 nM, menos de 100 nM, menos de 90 nM, menos de 80 nM, menos de 70 nM, menos de 60 nM, menos de 50 nM, menos de 40 nM, menos de 30 nM, menos de 20 nM, menos de 10 nM, menos de 5 nM, menos de 4 nM, menos de 3 nM, menos de 2 nM o menos de 1 nM.

- 15 En determinadas realizaciones, la fracción de unión a ligasa E3 se une a Cereblon con una K_d de menos de 100,000 nM, menos de 50,000 nM, menos de 20,000 nM, menos de 10,000 nM, menos de 5,000 nM, menos de 2,500 nM, menos de 1,000 nM, menos de 900 nM, menos de 800 nM, menos de 700 nM, menos de 600 nM, menos de 500 nM, menos de 400 nM, menos de 300 nM, menos de 200 nM, menos de 100 nM, menos de 90 nM, menos de 80 nM, menos de 70 nM, menos de 60 nM, menos de 50 nM, menos de 40 nM, menos de 30 nM, menos de 20 nM, menos de 10 nM, menos de 5 nM, menos de 4 nM, menos de 3 nM, menos de 2 nM o menos de 1 nM.

- 20 En determinadas realizaciones, la fracción de unión a ligasa E3 se une a VHL con una K_d de menos de 100,000 nM, menos de 50,000 nM, menos de 20,000 nM, menos de 10,000 nM, menos de 5,000 nM, menos de 2,500 nM, menos de 1,000 nM, menos de 900 nM, menos de 800 nM, menos de 700 nM, menos de 600 nM, menos de 500 nM, menos de 400 nM, menos de 300 nM, menos de 200 nM, menos de 100 nM, menos de 90 nM, menos de 80 nM, menos de 70 nM, menos de 60 nM, menos de 50 nM, menos de 40 nM, menos de 30 nM, menos de 20 nM, menos de 10 nM, menos de 5 nM, menos de 4 nM, menos de 3 nM, menos de 2 nM o menos de 1 nM.

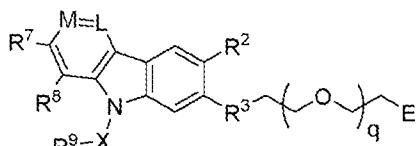
- 25 En determinadas realizaciones, la fracción de unión a ligasa E3 se une selectivamente a una ubiquitina ligasa E3 en comparación con otra proteína. En algunas realizaciones, la fracción de unión a ligasa E3 se une selectivamente a Cereblon sobre otra proteína. En algunas realizaciones, la fracción de unión a ligasa E3 se une selectivamente a Cereblon sobre otra ubiquitina ligasa E3. En algunas realizaciones, la fracción de unión a ligasa E3 se une

- 30 En determinadas realizaciones, la fracción de unión a ligasa E3 se une selectivamente a una ubiquitina ligasa E3 en comparación con otra proteína. En algunas realizaciones, la fracción de unión a ligasa E3 se une selectivamente a Cereblon sobre otra proteína. En algunas realizaciones, la fracción de unión a ligasa E3 se une selectivamente a Cereblon sobre otra ubiquitina ligasa E3. En algunas realizaciones, la fracción de unión a ligasa E3 se une

selectivamente a VHL sobre otra proteína. En algunas realizaciones, la fracción de unión a ligasa E3 se une selectivamente a VHL sobre otra ubiquitina ligasa E3. En determinadas realizaciones, la selectividad está entre aproximadamente 2 veces y aproximadamente 5 veces. En determinadas realizaciones, la selectividad está entre aproximadamente 5 veces y aproximadamente 10 veces. En determinadas realizaciones, la selectividad está entre aproximadamente 10 veces y aproximadamente 20 veces. En determinadas realizaciones, la selectividad está entre aproximadamente 20 veces y aproximadamente 50 veces. En determinadas realizaciones, la selectividad está entre aproximadamente 50 veces y aproximadamente 100 veces. En determinadas realizaciones, la selectividad está entre aproximadamente 100 veces y aproximadamente 200 veces. En determinadas realizaciones, la selectividad está entre aproximadamente 200 veces y aproximadamente 500 veces. En determinadas realizaciones, la selectividad está entre aproximadamente 500 veces y aproximadamente 1,000 veces.

Otras realizaciones de la Fórmula I

También se divulga en los párrafos siguientes, pero no dentro del alcance literal de las reivindicaciones, el compuesto de Fórmula I es un compuesto de Fórmula I-a:



I-a

o una sal, cocrystal, tautómero, estereoisómero, solvato, hidrato, polimorfo, derivado isotópicamente enriquecido o profármaco farmacéuticamente aceptable del mismo,

en la que:

20 E es una fracción de unión a ubiquitina ligasa E3;
 L es N o CR⁵;
 M es N o CR⁶;
 X es un enlace o alquíleno C₁₋₁₂ sustituido o no sustituido, en el que uno o más carbonos están opcionalmente reemplazados con C(O), O, S, SO₂, NH o Nalquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido con halógeno, OH o alquilo C₁₋₆;
 25 R⁹ es hidrógeno, -N₃, alquinilo, OH, halógeno, NH₂, N(alquilo C₁₋₆)₂, arilo, heteroarilo o un grupo protector, en el que el arilo y el heteroarilo están opcionalmente sustituidos con halógeno, SO₂, NH₂, o alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido con halógeno o cicloalquilo C₃₋₈;
 30 R³ es -(CH₂)_n-O-, -A-(CH₂)_n-O-, -(CH₂)_n-A-O-, -A-O-(CH₂)_n-(C=O)NR^A-, -(CH₂)_n-S-, -A-(CH₂)_n-S-, -A-S-(CH₂)_n-(C=O)NR^A-, -(CH₂)_n-NR^A-, -A-(CH₂)_n-NR^A-, -(CH₂)_n-A-NR^A-, -A-NR^A-(CH₂)_n-(C=O)NR^A-, -(CH₂)_n-(C=O)NR^A-, -A-(CH₂)_n-(C=O)NR^A-, -(CH₂)_n-A-(C=O)NR^A-, -(CH₂)_n-S(O)₂NR^A-, -A-(CH₂)_n-S(O)₂NR^A-, o -(CH₂)_n-A-S(O)₂NR^A-,
 A es heterocicileno sustituido o no sustituido, arileno sustituido o no sustituido, o heteroarileno sustituido o no sustituido;
 cada R², R⁷ y R⁸ son independientemente hidrógeno, OH, halógeno, NH₂, CH₃, SO₂, NO₂, un grupo saliente, un grupo protector, arilo, heteroarilo, NHR¹², N(R¹²)₂cicloalquilo C₃₋₈, N(R¹²)₂heterociclico, o -(CH₂)_n-R¹²;
 35 R¹² es hidrógeno, -CH₃, arilo o heteroarilo;
 n es 0-12; y
 q es 1-6;
 en el que uno o más carbonos de R², R³, R⁷ y R⁸ se reemplaza opcionalmente con C(O), O, S, SO₂, NH, Nalquilo C₁₋₆, NH-alquilo C₁₋₆, NH₂, o N(alquilo C₁₋₆)₂.

40 En el compuesto de Fórmula I-a,

E es una fracción de unión a ubiquitina ligasa E3;
 L es N o CR⁵;
 M es N o CR⁶;
 X es un enlace o alquíleno C₁₋₁₂ sustituido o no sustituido, en el que uno o más carbonos están opcionalmente reemplazados con C(O), O, S, SO₂, NH o Nalquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido con halógeno, OH o alquilo C₁₋₆;
 45 R⁹ es hidrógeno, -N₃, alquinilo, OH, halógeno, NH₂, N(alquilo C₁₋₆)₂, arilo, heteroarilo o un grupo protector, en el que el arilo y el heteroarilo están opcionalmente sustituidos con halógeno, SO₂, NH₂, o alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido con halógeno o cicloalquilo C₃₋₈;
 50 R³ es -(CH₂)_n-O-, -A-(CH₂)_n-O-, -(CH₂)_n-A-O-, -(CH₂)_n-S-, -A-(CH₂)_n-S-, -(CH₂)_n-AS-, -(CH₂)_n-NR^A-, -A-(CH₂)_n-NR^A-, -(CH₂)_n-A-NR^A-, -(CH₂)_n-(C=O)NR^A-, -A-(CH₂)_n-(C=O)NR^A-, -(CH₂)_n-A-(C=O)NR^A-, -(CH₂)_n-S(O)₂NR^A-, -A-(CH₂)_n-S(O)₂NR^A-, o -(CH₂)_n-A-S(O)₂NR^A-,
 A es heterocicileno sustituido o no sustituido, arileno sustituido o no sustituido, o heteroarileno sustituido o no sustituido;

cada R², R⁷ y R⁸ son independientemente hidrógeno, OH, halógeno, NH₂, CH₃, SO₂, NO₂, un grupo saliente, un grupo protector, arilo, heteroarilo, NHR¹², N(R¹²)₂cicloalquilo C₃₋₈, N(R¹²)₂heterociclico, o -(CH₂)_n-R¹²;

R¹² es hidrógeno, -CH₃, arilo o heteroarilo;

n es 0-12; y

5 q es 1-5;

en el que uno o más carbonos de R², R³, R⁷ y R⁸ se reemplaza opcionalmente con C(O), O, S, SO₂, NH, Nalquilo C₁₋₆, NH-alquilo C₁₋₆, NH₂, o N(alquilo C₁₋₆)₂.

En el compuesto de Fórmula I-a,

10 L es CR⁵;

M es N;

X es un enlace o alquíleno C₁₋₁₂ sustituido o no sustituido, en el que uno o más carbonos están opcionalmente reemplazados con C(O), O, S, SO₂, NH o Nalquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido con halógeno, OH o alquilo C₁₋₆;

15 R⁹ es hidrógeno, -N₃, alquinilo, OH, halógeno, NH₂, N(alquilo C₁₋₆)₂, arilo, heteroarilo o un grupo protector, en el que el arilo y el heteroarilo están opcionalmente sustituidos con halógeno, SO₂, NH₂, o alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido con halógeno o cicloalquilo C₃₋₈;

R³ es -(CH₂)_n-O-, -A-(CH₂)_n-O-, -(CH₂)_n-A-O-, -A-O-(CH₂)_n-(C=O)NR^A-, -(CH₂)_n-S-, -A-(CH₂)_n-S-, -(CH₂)_n-A-S-, -A-S-(CH₂)_n-(C=O)NR^A-, -(CH₂)_n-NR^A-, -A-(CH₂)_n-NR^A-, -(CH₂)_n-A-NR^A-, -A-NR^A-(CH₂)_n-(C=O)NR^A-, -(CH₂)_n-(C=O)NR^A-, -A-(CH₂)_n-(C=O)NR^A-, -(CH₂)_n-A-(C=O)NR^A-, -(CH₂)_n-S(O)₂NR^A-, -A-(CH₂)_n-S(O)₂NR^A-, o -(CH₂)_n-A-S(O)₂NR^A;

20 A es heterociclico sustituido o no sustituido, arileno sustituido o no sustituido, o heteroarileno sustituido o no sustituido;

cada R², R⁷ y R⁸ son independientemente hidrógeno, OH, halógeno, NH₂, CH₃, SO₂, NO₂, un grupo saliente, un grupo protector, arilo, heteroarilo, NHR¹², N(R¹²)₂cicloalquilo C₃₋₈, N(R¹²)₂heterociclico, o -(CH₂)_n-R¹²;

R¹² es hidrógeno, -CH₃, arilo o heteroarilo;

n es 0-12; y

25 q es 1-6;

en el que uno o más carbonos de R², R³, R⁷ y R⁸ se reemplaza opcionalmente con C(O), O, S, SO₂, NH, Nalquilo C₁₋₆, NH-alquilo C₁₋₆, NH₂, o N(alquilo C₁₋₆)₂.

En el compuesto de Fórmula I-a,

30 L es CR⁵;

M es N;

X es un enlace o alquíleno C₁₋₁₂ sustituido o no sustituido, en el que uno o más carbonos están opcionalmente reemplazados con C(O), O, S, SO₂, NH o Nalquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido con halógeno, OH o alquilo C₁₋₆;

35 R⁹ es hidrógeno, -N₃, alquinilo, OH, halógeno, NH₂, N(alquilo C₁₋₆)₂, arilo, heteroarilo o un grupo protector, en el que el arilo y el heteroarilo están opcionalmente sustituidos con halógeno, SO₂, NH₂, o alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido con halógeno o cicloalquilo C₃₋₈;

R³ es -(CH₂)_n-O-, -A-(CH₂)_n-O-, -(CH₂)_n-A-O-, -(CH₂)_n-S-, -A-(CH₂)_n-S-, -(CH₂)_n-AS-, -(CH₂)_n-NR^A-, -A-(CH₂)_n-NR^A-, -(CH₂)_n-A-NR^A-, -(CH₂)_n-(C=O)NR^A-, -A-(CH₂)_n-(C=O)NR^A-, -(CH₂)_n-A-(C=O)NR^A-, -(CH₂)_n-S(O)₂NR^A-, -A-(CH₂)_n-S(O)₂NR^A-, o -(CH₂)_n-A-S(O)₂NR^A;

40 A es heterociclico sustituido o no sustituido, arileno sustituido o no sustituido, o heteroarileno sustituido o no sustituido;

cada R², R⁷ y R⁸ son independientemente hidrógeno, OH, halógeno, NH₂, CH₃, SO₂, NO₂, un grupo saliente, un grupo protector, arilo, heteroarilo, NHR¹², N(R¹²)₂cicloalquilo C₃₋₈, N(R¹²)₂heterociclico, o -(CH₂)_n-R¹²;

R¹² es hidrógeno, -CH₃, arilo o heteroarilo;

n es 0-12; y

45 q es 1-5;

en el que uno o más carbonos de R², R³, R⁷ y R⁸ se reemplaza opcionalmente con C(O), O, S, SO₂, NH, Nalquilo C₁₋₆, NH-alquilo C₁₋₆, NH₂, o N(alquilo C₁₋₆)₂.

En el compuesto de Fórmula I-a,

50 L es CR⁵;

M es N;

X es un enlace;

55 R⁹ es hidrógeno, -N₃, alquinilo, OH, halógeno, NH₂, N(alquilo C₁₋₆)₂, arilo, heteroarilo o un grupo protector, en el que el arilo y el heteroarilo están opcionalmente sustituidos con halógeno, SO₂, NH₂, o alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido con halógeno o cicloalquilo C₃₋₈;

R³ es -(CH₂)_n-O-, -A-(CH₂)_n-O-, -(CH₂)_n-A-O-, -A-O-(CH₂)_n-(C=O)NR^A-, -(CH₂)_n-S-, -A-(CH₂)_n-S-, -(CH₂)_n-A-S-, -A-S-(CH₂)_n-(C=O)NR^A-, -(CH₂)_n-NR^A-, -A-(CH₂)_n-NR^A-, -(CH₂)_n-A-NR^A-, -A-NR^A-(CH₂)_n-(C=O)NR^A-, -(CH₂)_n-(C=O)NR^A-, -A-(CH₂)_n-(C=O)NR^A-, -(CH₂)_n-A-(C=O)NR^A-, -(CH₂)_n-S(O)₂NR^A-, -A-(CH₂)_n-S(O)₂NR^A-, o -(CH₂)_n-A-S(O)₂NR^A;

60 A es heterociclico sustituido o no sustituido, arileno sustituido o no sustituido, o heteroarileno sustituido o no sustituido;

cada R², R⁷ y R⁸ son independientemente hidrógeno, OH, halógeno, NH₂, CH₃, SO₂, NO₂, un grupo saliente, un grupo protector, arilo, heteroarilo, NHR¹², N(R¹²)₂cicloalquilo C₃₋₈, N(R¹²)₂heterociclico, o -(CH₂)_n-R¹²;

R¹² es hidrógeno, -CH₃, arilo o heteroarilo;

n es 0-12; y

q es 1-6;

en el que uno o más carbonos de R², R³, R⁷ y R⁸ se reemplaza opcionalmente con C(O), O, S, SO₂, NH, Nalquilo C₁₋₆,

5 NH-alquilo C₁₋₆, NH₂, o N(alquilo C₁₋₆)₂.

En el compuesto de Fórmula I-a,

L es CR⁵;

M es N;

X es un enlace;

10 R⁹ es hidrógeno, -N₃, alquinilo, OH, halógeno, NH₂, N(alquilo C₁₋₆)₂, arilo, heteroarilo o un grupo protector, en el que el arilo y el heteroarilo están opcionalmente sustituidos con halógeno, SO₂, NH₂, o alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido con halógeno o cicloalquilo C₃₋₈;

R³ es -(CH₂)_n-O-, -A-(CH₂)_n-O-, -(CH₂)_n-A-O-, -(CH₂)_n-S-, -A-(CH₂)_n-S-, -(CH₂)_n-AS-, -(CH₂)_n-NR^A-, -A-(CH₂)_n-NR^A-, -(CH₂)_n-(C=O)NR^A-, -A-(CH₂)_n-(C=O)NR^A-, -(CH₂)_n-A-(C=O)NR^A-, -(CH₂)_n-S(O)₂NR^A-, -A-(CH₂)_n-S(O)₂NR^A-, o -(CH₂)_n-A-S(O)₂NR^A-,

15 A es heterociclileno sustituido o no sustituido, arileno sustituido o no sustituido, o heteroarileno sustituido o no sustituido;

cada R², R⁷ y R⁸ son independientemente hidrógeno, OH, halógeno, NH₂, CH₃, SO₂, NO₂, un grupo saliente, un grupo protector, arilo, heteroarilo, NHR¹², N(R¹²)₂cicloalquilo C₃₋₈, N(R¹²)₂heterociclico, o -(CH₂)_n-R¹²;

20 R¹² es hidrógeno, -CH₃, arilo o heteroarilo;

n es 0-12; y

q es 1-5;

en el que uno o más carbonos de R², R³, R⁷ y R⁸ se reemplaza opcionalmente con C(O), O, S, SO₂, NH, Nalquilo C₁₋₆, NH-alquilo C₁₋₆, NH₂, o N(alquilo C₁₋₆)₂.

25 En el compuesto de Fórmula I-a,

L es CR⁵;

M es N;

X es un enlace;

R⁹ es hidrógeno;

30 R³ es -(CH₂)_n-O-, -A-(CH₂)_n-O-, -(CH₂)_n-A-O-, -A-O-(CH₂)_n-(C=O)NR^A-, -(CH₂)_n-S-, -A-(CH₂)_n-S-, -(CH₂)_n-A-S-, -A-S-(CH₂)_n-(C=O)NR^A-, -(CH₂)_n-NR^A-, -A-(CH₂)_n-NR^A-, -(CH₂)_n-A-NR^A-, -A-NR^A-(CH₂)_n-(C=O)NR^A-, -(CH₂)_n-(C=O)NR^A-, -A-(CH₂)_n-(C=O)NR^A-, -(CH₂)_n-A-(C=O)NR^A-, -(CH₂)_n-S(O)₂NR^A-, -A-(CH₂)_n-S(O)₂NR^A-, o -(CH₂)_n-A-S(O)₂NR^A-,

A es heterociclileno sustituido o no sustituido, arileno sustituido o no sustituido, o heteroarileno sustituido o no sustituido;

35 cada R², R⁷ y R⁸ son independientemente hidrógeno, OH, halógeno, NH₂, CH₃, SO₂, NO₂, un grupo saliente, un grupo protector, arilo, heteroarilo, NHR¹², N(R¹²)₂cicloalquilo C₃₋₈, N(R¹²)₂heterociclico, o -(CH₂)_n-R¹²;

R¹² es hidrógeno, -CH₃, arilo o heteroarilo;

n es 0-12; y

q es 1-6;

40 en el que uno o más carbonos de R², R³, R⁷ y R⁸ se reemplaza opcionalmente con C(O), O, S, SO₂, NH, Nalquilo C₁₋₆, NH-alquilo C₁₋₆, NH₂, o N(alquilo C₁₋₆)₂.

En el compuesto de Fórmula I-a,

L es CR⁵;

M es N;

45 X es un enlace;

R⁹ es hidrógeno;

R³ es -(CH₂)_n-O-, -A-(CH₂)_n-O-, -(CH₂)_n-S-, -A-(CH₂)_n-S-, -(CH₂)_n-AS-, -(CH₂)_n-NR^A-, -A-(CH₂)_n-NR^A-, -(CH₂)_n-A-NR^A-, -(CH₂)_n-(C=O)NR^A-, -A-(CH₂)_n-(C=O)NR^A-, -(CH₂)_n-A-(C=O)NR^A-, -(CH₂)_n-S(O)₂NR^A-, -A-(CH₂)_n-S(O)₂NR^A-, o -(CH₂)_n-A-S(O)₂NR^A-,

50 A es heterociclileno sustituido o no sustituido, arileno sustituido o no sustituido, o heteroarileno sustituido o no sustituido;

cada R², R⁷ y R⁸ son independientemente hidrógeno, OH, halógeno, NH₂, CH₃, SO₂, NO₂, un grupo saliente, un grupo protector, arilo, heteroarilo, NHR¹², N(R¹²)₂cicloalquilo C₃₋₈, N(R¹²)₂heterociclico, o -(CH₂)_n-R¹²;

R¹² es hidrógeno, -CH₃, arilo o heteroarilo;

55 n es 0-12; y

q es 1-5;

en el que uno o más carbonos de R², R³, R⁷ y R⁸ se reemplaza opcionalmente con C(O), O, S, SO₂, NH, Nalquilo C₁₋₆, NH-alquilo C₁₋₆, NH₂, o N(alquilo C₁₋₆)₂.

En el compuesto de Fórmula I-a,

L es CR^5 ;

M es N;

X es un enlace;

R^9 es hidrógeno;

5 R^3 es $-(CH_2)_n-O-$, $-A-(CH_2)_n-O-$, $-(CH_2)_n-A-O-$, $-A-O-(CH_2)_n-(C=O)NR^A-$, $-(CH_2)_n-S-$, $-A-(CH_2)_n-S-$, $-(CH_2)_n-A-S-$, $-A-S-$
 $(CH_2)_n-(C=O)NR^A-$, $-(CH_2)_n-NR^A-$, $-A-(CH_2)_n-NR^A-$, $-(CH_2)_n-A-NR^A-$, $-A-NR^A-(CH_2)_n-(C=O)NR^A-$, $-(CH_2)_n-(C=O)NR^A-$, $-A-$
 $(CH_2)_n-(C=O)NR^A-$, $-(CH_2)_n-A-(C=O)NR^A-$, $-(CH_2)_n-S(O)NR^A-$, $-A-(CH_2)_n-S(O)_2NR^A-$, o $-(CH_2)_n-A-S(O)_2NR^A-$;

A es heterocicileno sustituido o no sustituido, arileno sustituido o no sustituido, o heteroarileno sustituido o no sustituido;

10 cada R^2 , R^7 y R^8 es hidrógeno;

n es 0-12; y

q es 1-6;

en el que uno o más carbonos de R^3 se reemplaza opcionalmente con C(O), O, S, SO_2 , NH o Nalquilo C_{1-6} .

En el compuesto de Fórmula I-a,

15 L es CR^5 ;

M es N;

X es un enlace;

R^9 es hidrógeno;

20 R^3 es $-(CH_2)_n-O-$, $-A-(CH_2)_n-A-O-$, $-(CH_2)_n-S-$, $-A-(CH_2)_n-S-$, $-(CH_2)_n-AS-$, $-(CH_2)_n-NR^A-$, $-A-(CH_2)_n-NR^A-$, $-$
 $(CH_2)_n-A-NR^A-$, $-(CH_2)_n-(C=O)NR^A-$, $-A-(CH_2)_n-(C=O)NR^A-$, $-(CH_2)_n-A-(C=O)NR^A-$, $-(CH_2)_n-S(O)_2NR^A-$, $-A-(CH_2)_n-$
 $S(O)_2NR^A-$, o $-(CH_2)_n-A-S(O)_2NR^A-$;

A es heterocicileno sustituido o no sustituido, arileno sustituido o no sustituido, o heteroarileno sustituido o no sustituido;

25 cada R^2 , R^7 y R^8 es hidrógeno;

n es 0-12; y

q es 1-5;

en el que uno o más carbonos de R^3 se reemplaza opcionalmente con C(O), O, S, SO_2 , NH o Nalquilo C_{1-6} .

En el compuesto de Fórmula I-a,

30 L es CR^5 ;

M es N;

X es un enlace;

R^9 es hidrógeno;

35 R^3 es $-A-(CH_2)_n-NR^A-$, $-(CH_2)_n-A-NR^A-$, o $-(CH_2)_n-(C=O)NR^A-$;

A es arileno sustituido o no sustituido, o heteroarileno sustituido o no sustituido;

40 cada R^2 , R^7 y R^8 es hidrógeno;

n es 0-12; y

q es 1-6.

En el compuesto de Fórmula I-a,

45 L es CR^5 ;

M es N;

X es un enlace;

R^9 es hidrógeno;

50 R^3 es $-A-(CH_2)_n-NR^A-$, $-(CH_2)_n-A-NR^A-$, o $-(CH_2)_n-(C=O)NR^A-$;

A es arileno sustituido o no sustituido, o heteroarileno sustituido o no sustituido;

55 cada R^2 , R^7 y R^8 es hidrógeno;

n es 0-12; y

q es 1-5.

En el compuesto de Fórmula I-a,

60 L es CR^5 ;

M es N;

X es un enlace;

R^9 es hidrógeno;

65 R^3 es $-A-O-(CH_2)_n-(C=O)NR^A-$ o $-(CH_2)_n-(C=O)NR^A-$;

A es heteroarileno sustituido o no sustituido;

70 cada R^2 , R^7 y R^8 es hidrógeno;

n es 0-12; y

q es 1-6.

En el compuesto de Fórmula I-a,

- L es CR⁵;
 M es N;
 X es un enlace;
 R⁹ es hidrógeno;
 5 R³ es -A-(CH₂)_n-NR^A-;
 A es heteroarileno sustituido o no sustituido;
 cada R², R⁷ y R⁸ es hidrógeno;
 n es 0-12; y
 q es 1-6.

10 En el compuesto de Fórmula I-a,

- L es CR⁵;
 M es N;
 X es un enlace;
 R⁹ es hidrógeno;
 15 R³ es -A-(CH₂)_n-NR^A-;
 A es heteroarileno sustituido o no sustituido;
 cada R², R⁷ y R⁸ es hidrógeno;
 n es 0-12; y
 q es 1-5.

20 En el compuesto de Fórmula I-a,

- L es CR⁵;
 M es N;
 X es un enlace;
 R⁹ es hidrógeno;
 25 R³ es -(CH₂)_n-(C=O)NR^A-;
 cada R², R⁷ y R⁸ es hidrógeno;
 n es 0-12; y
 q es 1-6.

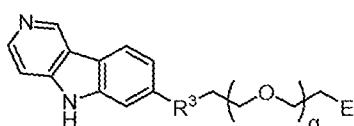
En el compuesto de Fórmula I-a,

- 30 L es CR⁵;
 M es N;
 X es un enlace;
 R⁹ es hidrógeno;
 R³ es -(CH₂)_n-(C=O)NR^A-;
 35 cada R², R⁷ y R⁸ es hidrógeno;
 n es 0-12; y
 q es 1-5.

En el compuesto de Fórmula I-a,

- 40 L es CR⁵;
 M es N;
 X es un enlace;
 R⁹ es hidrógeno;
 R³ es -A-O-(CH₂)_n-(C=O)NR^A-;
 45 cada R², R⁷ y R⁸ es hidrógeno;
 n es 0-12; y
 q es 1-6.

También se divulga en el párrafo siguiente, pero no dentro del alcance literal de las reivindicaciones, el compuesto de Fórmula I es un compuesto de Fórmula I-b:



50

I-b,

o una sal, cocrystal, tautómero, estereoisómero, solvato, hidrato, polimorfo, derivado isotópicamente enriquecido o profármaco farmacéuticamente aceptable del mismo,

en la que:

E es una fracción de unión a ubiquitina ligasa E3;

R³ es -(CH₂)_n-O-, -A-(CH₂)_n-O-, -(CH₂)_n-A-O-, -A-O-(CH₂)_n-(C=O)NR^A-, -(CH₂)_n-S-, -A-(CH₂)_n-S-, -(CH₂)_n-A-S-, -A-S-(CH₂)_n-(C=O)NR^A-, -(CH₂)_n-NR^A-, -A-(CH₂)_n-NR^A-, -(CH₂)_n-A-NR^A-, -A-NR^A-(CH₂)_n-(C=O)NR^A-, -(CH₂)_n-(C=O)NR^A-, -A-(CH₂)_n-(C=O)NR^A-, -(CH₂)_n-A-(C=O)NR^A-, -(CH₂)_n-S(O)₂NR^A-, -A-(CH₂)_n-S(O)₂NR^A-, o -(CH₂)_n-A-S(O)₂NR^A-,

5 A es heterocicileno sustituido o no sustituido, arileno sustituido o no sustituido, o heteroarileno sustituido o no sustituido;

n es 0-12; y

q es 1-6;

10 en el que uno o más carbonos de R³ se reemplaza opcionalmente con C(O), O, S, SO₂, NH o Nalquilo C₁₋₆.

En el compuesto de Fórmula I-b,

E es una fracción de unión a ubiquitina ligasa E3;

R³ es -(CH₂)_n-O-, -A-(CH₂)_n-O-, -(CH₂)_n-A-O-, -(CH₂)_n-S-, -A-(CH₂)_n-S-, -(CH₂)_n-AS-, -(CH₂)_n-NR^A-, -A-(CH₂)_n-NR^A-, -(CH₂)_n-(C=O)NR^A-, -A-(CH₂)_n-(C=O)NR^A-, -(CH₂)_n-A-(C=O)NR^A-, -(CH₂)_n-S(O)₂NR^A-, -A-(CH₂)_n-S(O)₂NR^A-, o -(CH₂)_n-A-S(O)₂NR^A-,

15 A es heterocicileno sustituido o no sustituido, arileno sustituido o no sustituido, o heteroarileno sustituido o no sustituido;

n es 0-12; y

q es 1-5;

20 en el que uno o más carbonos de R³ se reemplaza opcionalmente con C(O), O, S, SO₂, NH o Nalquilo C₁₋₆.

En el compuesto de Fórmula I-b,

R³ es -A-(CH₂)_n-NR^A-, -(CH₂)_n-A-NR^A-, o -(CH₂)_n-(C=O)NR^A-,

A es arileno sustituido o no sustituido, o heteroarileno sustituido o no sustituido;

n es 0-12; y

25 q es 1-6.

En el compuesto de Fórmula I-b,

R³ es -A-(CH₂)_n-NR^A-, -(CH₂)_n-A-NR^A-, o -(CH₂)_n-(C=O)NR^A-,

A es arileno sustituido o no sustituido, o heteroarileno sustituido o no sustituido;

n es 0-12; y

30 q es 1-5.

En el compuesto de Fórmula I-b,

R³ es -A-O-(CH₂)_n-(C=O)NR^A- o -(CH₂)_n-(C=O)NR^A-,

A es heteroarileno sustituido o no sustituido;

n es 0-12; y

35 q es 1-6.

En el compuesto de Fórmula I-b,

R³ es -A-(CH₂)_n-NR^A-,

A es heteroarileno sustituido o no sustituido;

n es 0-12; y

40 q es 1-6.

En el compuesto de Fórmula I-b,

R³ es -A-(CH₂)_n-NR^A-,

A es heteroarileno sustituido o no sustituido;

n es 0-12; y

45 q es 1-5.

En el compuesto de Fórmula I-b,

R³ es -(CH₂)_n-(C=O)NR^A-,

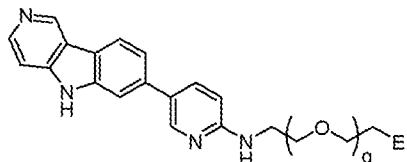
n es 0-12; y

q es 1-6.

50 En el compuesto de Fórmula I-b,

R³ es -(CH₂)_n-(C=O)NR^A;
 n es 0-12; y
 q es 1-5.

En determinadas realizaciones, el compuesto de Fórmula I-b es un compuesto de Fórmula I-b-1:

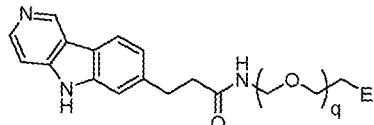


I-b-1

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que E es una fracción de unión a ubiquitina ligasa E3; y q es 1-6.

10 En determinadas realizaciones del compuesto de Fórmula I-b-1, E es una fracción de unión a ubiquitina ligasa E3; y q es 1-5.

En determinadas realizaciones, el compuesto de Fórmula I-b es un compuesto de fórmula I-b-2:

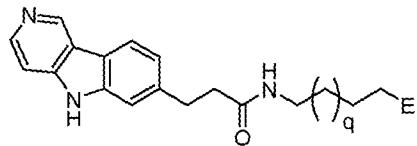


I-b-2,

15 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que E es una fracción de unión a ubiquitina ligasa E3; y q es 1-6.

En determinadas realizaciones del compuesto de Fórmula I-b-2, E es una fracción de unión a ubiquitina ligasa E3; y q es 1-5.

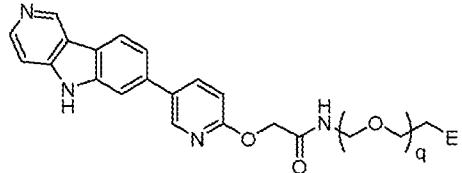
En determinadas realizaciones, el compuesto de Fórmula I-b es un compuesto de Fórmula I-b-3:



I-b-3,

20 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que E es una fracción de unión a ubiquitina ligasa E3; y q es 1-4.

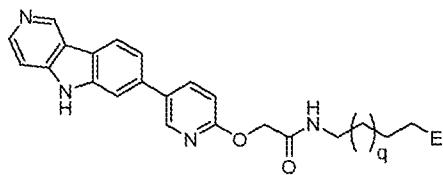
En determinadas realizaciones, el compuesto de Fórmula I-b es un compuesto de Fórmula I-b-4:



I-b-4

25 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que E es una fracción de unión a ubiquitina ligasa E3; y q es 1-6.

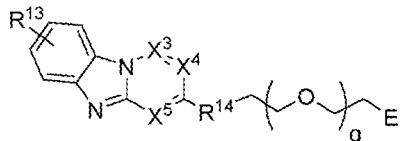
En determinadas realizaciones, el compuesto de Fórmula I-b es un compuesto de Fórmula I-b-5:



I-b-5,

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que E es una fracción de unión a ubiquitina ligasa E3; y q es 1-4.

- 5 También se divulga en los párrafos siguientes, pero no dentro del alcance literal de las reivindicaciones, el compuesto de Fórmula I es un compuesto I-c:



I-c,

- 10 o una sal, cocrystal, tautómero, estereoisómero, solvato, hidrato, polimorfo, derivado isotópicamente enriquecido o profármaco farmacéuticamente aceptable del mismo,

en la que:

E es una fracción de unión a ubiquitina ligasa E3;

X³ es CR¹⁵ o N;

X⁴ es CR¹⁵ o N;

15 X⁵ es CR¹⁵ o N;

cada aparición de R¹⁵ es independientemente hidrógeno, halógeno, hidroxi, nitro, ciano, amino, alquilo sustituido o no sustituido, aralquilo, alquilamino, cicloalquilamino, aminoalquilo, arilamino, aminoarilo, alcoxi, -NR^A(C=O)Oalquilo, -NR^A(C=O)Oarilo, -NR^A(C=O)alquilo, -NR^A(C=O)arilo, -(C=O)Oalquilo, -(C=O)Oarilo, -(C=O)alquilo, -(C=O)arilo, arilo, heteroarilo, cicloalquilo o heterociclico;

20 R¹⁴ es -(CH₂)_nO-, -A-(CH₂)_nO-, -(CH₂)_nA-O-, -A-O-(CH₂)_n-(C=O)NR^A-, -(CH₂)_nS-, -A-(CH₂)_nS-, -(CH₂)_nA-S-, -A-S-(CH₂)_n-(C=O)NR^A-, -(CH₂)_n-NR^A-, -A-(CH₂)_n-NR^A-, -(CH₂)_n-A-NR^A-, -A-NR^A-(CH₂)_n-(C=O)NR^A-, -(CH₂)_n-(C=O)NR^A-, -A-(CH₂)_n-(C=O)NR^A-, -(CH₂)_n-A-(C=O)NR^A-, -(CH₂)_nS(O)O₂NR^A-, -A-(CH₂)_n-S(O)O₂NR^A-, o -(CH₂)_n-A-S(O)O₂NR^A;

A es heterociclico sustituido o no sustituido, arileno sustituido o no sustituido, o heteroarileno sustituido o no sustituido;

25 n es 0-12; y

q es 1-6;

en el que uno o más carbonos de R¹⁴ y R¹⁵ se reemplaza opcionalmente con C(O), O, S, SO₂, NH, Nalquilo C₁₋₆, NH-alquilo C₁₋₆, NH₂, o N(alquilo C₁₋₆)₂.

En el compuesto de Fórmula I-c,

30 E es una fracción de unión a ubiquitina ligasa E3;

X³ es CR¹⁵ o N;

X⁴ es CR¹⁵ o N;

X⁵ es CR¹⁵ o N;

35 cada aparición de R¹⁵ es independientemente hidrógeno, halógeno, hidroxi, nitro, ciano, amino, alquilo sustituido o no sustituido, aralquilo, alquilamino, cicloalquilamino, aminoalquilo, arilamino, aminoarilo, alcoxi, -NR^A(C=O)Oalquilo, -NR^A(C=O)Oarilo, -NR^A(C=O)alquilo, -NR^A(C=O)arilo, -(C=O)Oalquilo, -(C=O)Oarilo, -(C=O)alquilo, -(C=O)arilo, arilo, heteroarilo, cicloalquilo o heterociclico;

40 R¹⁴ es -(CH₂)_nO-, -A-(CH₂)_nO-, -(CH₂)_nA-O-, -(CH₂)_nS-, -A-(CH₂)_nS-, -(CH₂)_nAS-, -(CH₂)_nNR^A-, -A-(CH₂)_nNR^A-, -(CH₂)_nA-NR^A-, -(CH₂)_n-(C=O)NR^A-, -A-(CH₂)_n-(C=O)NR^A-, -(CH₂)_n-A-(C=O)NR^A-, -(CH₂)_nS(O)O₂NR^A-, -A-(CH₂)_nS(O)O₂NR^A-, o -(CH₂)_n-A-S(O)O₂NR^A;

A es heterociclico sustituido o no sustituido, arileno sustituido o no sustituido, o heteroarileno sustituido o no sustituido;

45 n es 0-12; y

q es 1-5;

en el que uno o más carbonos de R¹⁴ y R¹⁵ se reemplaza opcionalmente con C(O), O, S, SO₂, NH, Nalquilo C₁₋₆, NH-alquilo C₁₋₆, NH₂, o N(alquilo C₁₋₆)₂.

En el compuesto de Fórmula I-c,

X³ es CR¹⁵;

X⁴ es CR¹⁵;

X⁵ es N;

cada aparición de R¹⁵ es independientemente hidrógeno, halógeno, hidroxi, nitró, ciano, amino, alquilo sustituido o no sustituido, aralquilo, alquilamino, cicloalquilamino, aminoalquilo, arilamino, aminoarilo, alcoxi, -NR^A(C=O)Oalquilo, -NR^A(C=O)Oarilo, -NR^A(C=O)alquilo, -NR^A(C=O)arilo, -(C=O)Oalquilo, -(C=O)Oarilo, -(C=O)alquilo, -(C=O)arilo, arilo, heteroarilo, cicloalquilo o heterociclico;

R¹⁴ es -(CH₂)_n-O-, -A-(CH₂)_n-O-, -(CH₂)_n-A-O-, -A-O-(CH₂)_n-(C=O)NR^A-, -(CH₂)_n-S-, -A-(CH₂)_n-S-, -(CH₂)_n-A-S-, -A-S-(CH₂)_n-(C=O)NR^A-, -(CH₂)_n-NR^A-, -A-(CH₂)_n-NR^A-, -(CH₂)_n-A-NR^A-, -A-NR^A-(CH₂)_n-(C=O)NR^A-, -(CH₂)_n-(C=O)NR^A-, -A-(CH₂)_n-(C=O)NR^A-, -(CH₂)_n-A-(C=O)NR^A-, -(CH₂)_n-S(O₂)NR^A-, -A-(CH₂)_n-S(O₂)NR^A-, o -(CH₂)_n-A-S(O₂)NR^A-,

A es heterociclico sustituido o no sustituido, arileno sustituido o no sustituido o heteroarileno sustituido o no sustituido; n es 0-12; y q es 1-6;

en el que uno o más carbonos de R¹⁴ y R¹⁵ se reemplaza opcionalmente con C(O), O, S, SO₂, NH, Nalquilo C₁₋₆, NH-alquilo C₁₋₆, NH₂, o N(alquilo C₁₋₆)₂.

En el compuesto de Fórmula I-c,

X³ es CR¹⁵;

X⁴ es CR¹⁵;

X⁵ es N;

cada aparición de R¹⁵ es independientemente hidrógeno, halógeno, hidroxi, nitró, ciano, amino, alquilo sustituido o no sustituido, aralquilo, alquilamino, cicloalquilamino, aminoalquilo, arilamino, aminoarilo, alcoxi, -NR^A(C=O)Oalquilo, -NR^A(C=O)Oarilo, -NR^A(C=O)alquilo, -NR^A(C=O)arilo, -(C=O)Oalquilo, -(C=O)Oarilo, -(C=O)alquilo, -(C=O)arilo, arilo, heteroarilo, cicloalquilo o heterociclico;

R¹⁴ es -(CH₂)_n-O-, -A-(CH₂)_n-O-, -(CH₂)_n-A-O-, -(CH₂)_n-S-, -A-(CH₂)_n-S-, -(CH₂)_n-AS-, -(CH₂)_n-NR^A-, -A-(CH₂)_n-NR^A-, -(CH₂)_n-(C=O)NR^A-, -A-(CH₂)_n-(C=O)NR^A-, -(CH₂)_n-A-(C=O)NR^A-, -(CH₂)_n-S(O₂)NR^A-, -A-(CH₂)_n-S(O₂)NR^A-, o -(CH₂)_n-A-S(O₂)NR^A-,

A es heterociclico sustituido o no sustituido, arileno sustituido o no sustituido o heteroarileno sustituido o no sustituido; n es 0-12; y q es 1-5;

en el que uno o más carbonos de R¹⁴ y R¹⁵ se reemplaza opcionalmente con C(O), O, S, SO₂, NH, Nalquilo C₁₋₆, NH-alquilo C₁₋₆, NH₂, o N(alquilo C₁₋₆)₂.

En el compuesto de Fórmula I-c,

X³ es CR¹⁵;

X⁴ es CR¹⁵;

X⁵ es N;

cada aparición de R¹⁵ es hidrógeno;

R¹⁴ es -(CH₂)_n-O-, -A-(CH₂)_n-O-, -(CH₂)_n-A-O-, -A-O-(CH₂)_n-(C=O)NR^A-, -(CH₂)_n-S-, -A-(CH₂)_n-S-, -(CH₂)_n-A-S-, -A-S-(CH₂)_n-(C=O)NR^A-, -(CH₂)_n-NR^A-, -A-(CH₂)_n-NR^A-, -(CH₂)_n-A-NR^A-, -A-NR^A-(CH₂)_n-(C=O)NR^A-, -(CH₂)_n-(C=O)NR^A-, -A-(CH₂)_n-(C=O)NR^A-, -(CH₂)_n-A-(C=O)NR^A-, -(CH₂)_n-S(O₂)NR^A-, -A-(CH₂)_n-S(O₂)NR^A-, o -(CH₂)_n-A-S(O₂)NR^A-,

A es heterociclico sustituido o no sustituido, arileno sustituido o no sustituido, o heteroarileno sustituido o no sustituido;

n es 0-12; y

q es 1-6;

en el que uno o más carbonos de R¹⁴ se reemplaza opcionalmente con C(O), O, S, SO₂, NH o Nalquilo C₁₋₆.

45 En el compuesto de Fórmula I-c,

X³ es CR¹⁵;

X⁴ es CR¹⁵;

X⁵ es N;

cada aparición de R¹⁵ es hidrógeno;

R¹⁴ es -(CH₂)_n-O-, -A-(CH₂)_n-O-, -(CH₂)_n-A-O-, -(CH₂)_n-S-, -A-(CH₂)_n-S-, -(CH₂)_n-AS-, -(CH₂)_n-NR^A-, -A-(CH₂)_n-NR^A-, -(CH₂)_n-A-NR^A-, -(CH₂)_n-(C=O)NR^A-, -A-(CH₂)_n-(C=O)NR^A-, -(CH₂)_n-A-(C=O)NR^A-, -(CH₂)_n-S(O₂)NR^A-, -A-(CH₂)_n-S(O₂)NR^A-, o -(CH₂)_n-A-S(O₂)NR^A-,

A es heterociclico sustituido o no sustituido, arileno sustituido o no sustituido, o heteroarileno sustituido o no sustituido;

n es 0-12; y

q es 1-5;

en el que uno o más carbonos de R¹⁴ se reemplaza opcionalmente con C(O), O, S, SO₂, NH o Nalquilo C₁₋₆.

En el compuesto de Fórmula I-c,

X³ es CR¹⁵;

X⁴ es CR¹⁵;

X⁵ es N;

cada aparición de R¹⁵ es hidrógeno;

R¹⁴ es -A-(CH₂)_n-(C=O)NR^A- o -(CH₂)_n-A-(C=O)NR^A-;

- 5 A es heterocicileno sustituido o no sustituido, arileno sustituido o no sustituido o heteroarileno sustituido o no sustituido;
n es 0-12; y
q es 1-5;
en el que uno o más carbonos de R¹⁴ se reemplaza opcionalmente con C(O), O, S, SO₂, NH o Nalquilo C₁₋₆.

En el compuesto de Fórmula I-c,

10 X³ es CR¹⁵;

X⁴ es CR¹⁵;

X⁵ es N;

cada aparición de R¹⁵ es hidrógeno;

R¹⁴ es -A-(CH₂)_n-(C=O)NR^A-;

- 15 A es heterocicileno sustituido o no sustituido, arileno sustituido o no sustituido, o heteroarileno sustituido o no sustituido;
n es 0-12; y
q es 1-5.

En el compuesto de Fórmula I-c,

20 X³ es CR¹⁵;

X⁴ es CR¹⁵;

X⁵ es N;

cada aparición de R¹⁵ es hidrógeno;

R¹⁴ es -A-(CH₂)_n-(C=O)NR^A-;

- 25 A es heterocicileno sustituido o no sustituido;
n es 0-12; y
q es 1-5.

En el compuesto de Fórmula I-c,

30 X³ es CR¹⁵;

X⁴ es CR¹⁵;

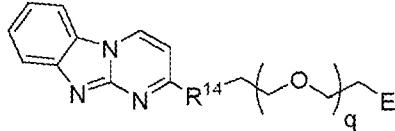
X⁵ es N;

cada aparición de R¹⁵ es hidrógeno;

R¹⁴ es -A-O-(CH₂)_n-(C=O)NR^A-;

- 35 A es heteroarileno sustituido o no sustituido;
n es 0-12; y
q es 1-6.

También se divulga en los párrafos siguientes, pero no dentro del alcance literal de las reivindicaciones, el compuesto de Fórmula I es un compuesto de Fórmula I-d:



40

I-d,

o una sal, cocristal, tautómero, estereoisómero, solvato, hidrato, polimorfo, derivado isotópicamente enriquecido o profármaco farmacéuticamente aceptable del mismo,

en la que:

E es una fracción de unión a ubiquitina ligasa E3;

- 45 R¹⁴ es -(CH₂)_n-O-, -A-(CH₂)_n-O-, -(CH₂)_n-A-O-, -A-O-(CH₂)_n-(C=O)NR^A-, -(CH₂)_n-S-, -A-(CH₂)_n-S-, -(CH₂)_n-A-S-, -A-S-(CH₂)_n-(C=O)NR^A-, -(CH₂)_n-NR^A-, -A-(CH₂)_n-NR^A-, -(CH₂)_n-A-NR^A-, -A-NR^A-(CH₂)_n-(C=O)NR^A-, -(CH₂)_n-(C=O)NR^A-, -A-(CH₂)_n-(C=O)NR^A-, -(CH₂)_n-A-(C=O)NR^A-, -(CH₂)_n-S(O)NR^A-, -A-(CH₂)_n-S(O)NR^A-, o -(CH₂)_n-A-S(O)₂NR^A-,
A es heterocicileno sustituido o no sustituido, arileno sustituido o no sustituido, o heteroarileno sustituido o no sustituido;

- 50 n es 0-12; y
q es 1-6;

en el que uno o más carbonos de R¹⁴ y R¹⁵ se reemplaza opcionalmente con C(O), O, S, SO₂, NH, Nalquilo C₁₋₆, NH-alquilo C₁₋₆, NH₂, o N(alquilo C₁₋₆)₂.

En el compuesto de Fórmula I-d,

E es una fracción de unión a ubiquitina ligasa E3;

5 R¹⁴ es -(CH₂)_n-O-, -A-(CH₂)_n-O-, -(CH₂)_n-A-O-, -(CH₂)_n-S-, -A-(CH₂)_n-S-, -(CH₂)_n-AS-, -(CH₂)_n-NR^A-, -A-(CH₂)_n-NR^A-, -(CH₂)_n-A-NR^A-, -(CH₂)_n-(C=O)NR^A-, -A-(CH₂)_n-(C=O)NR^A-, -(CH₂)_n-A-(C=O)NR^A-, -(CH₂)_n-S(O)₂NR^A-, -A-(CH₂)_n-S(O)₂NR^A-, o -(CH₂)_n-A-S(O)₂NR^A;

A es heterociclico sustituido o no sustituido, arílico sustituido o no sustituido, o heteroarílico sustituido o no sustituido;

10 n es 0-12; y

q es 1-5;

en el que uno o más carbonos de R¹⁴ y R¹⁵ se reemplaza opcionalmente con C(O), O, S, SO₂, NH, Nalquilo C₁₋₆, NH-alquilo C₁₋₆, NH₂, o N(alquilo C₁₋₆)₂.

En determinadas realizaciones del compuesto de Fórmula I-d,

15 R¹⁴ es -A-(CH₂)_n-(C=O)NR^A- o -(CH₂)_n-A-(C=O)NR^A-;

A es heterociclico sustituido o no sustituido, arílico sustituido o no sustituido, o heteroarílico sustituido o no sustituido;

n es 0-12; y

q es 1-5;

20 en el que uno o más carbonos de R¹⁴ se reemplaza opcionalmente con C(O), O, S, SO₂, NH o Nalquilo C₁₋₆.

En el compuesto de Fórmula I-d,

R¹⁴ es -A-(CH₂)_n-(C=O)NR^A-;

A es heterociclico sustituido o no sustituido, arílico sustituido o no sustituido o heteroarílico sustituido o no sustituido;

25 n es 0-12; y

q es 1-5.

En el compuesto de Fórmula I-d,

R¹⁴ es -A-(CH₂)_n-(C=O)NR^A-;

A es heterociclico sustituido o no sustituido;

n es 0-12; y

30 q es 1-5.

En el compuesto de Fórmula I-d,

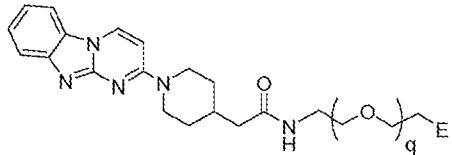
R¹⁴ es -A-O-(CH₂)_n-(C=O)NR^A-;

A es heteroarílico sustituido o no sustituido;

n es 0-12; y

35 q es 1-6.

También se divulga en los párrafos siguientes, pero no dentro del alcance literal de las reivindicaciones, el compuesto de Fórmula I-d es un compuesto de Fórmula I-d-1:

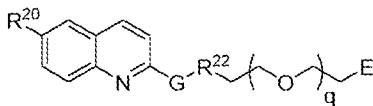


I-d-1,

40 o una sal, cocrystal, tautómero, estereoisómero, solvato, hidrato, polimorfo, derivado isotópicamente enriquecido o profármaco farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que E es una fracción de unión a ubiquitina ligasa E3; y q es 1-6.

En el compuesto de Fórmula I-d-1, E es una fracción de unión a ubiquitina ligasa E3; y q es 1-5.

También se divulga en los párrafos siguientes, pero no dentro del alcance literal de las reivindicaciones, el compuesto de Fórmula I es un compuesto de Fórmula I-e:



I-e,

o una sal, cocristal, tautómero, estereoisómero, solvato, hidrato, polimorfo, derivado isotópicamente enriquecido o profármaco farmacéuticamente aceptable del mismo,

5 en la que:

E es una fracción de unión a ubiquitina ligasa E3;

R²⁰ es halógeno, -OH, -COOH, -SO₃H, -NO₂, -SH, -NR^xR^y, alquilo sustituido o no sustituido, o alcoxi sustituido o no sustituido;

10 G es heterocicileno sustituido o no sustituido, arileno sustituido o no sustituido, o heteroarileno sustituido o no sustituido;

R²² es -(CH₂)_n-O-, -(CH₂)_n-S-, -(CH₂)_n-NR^A-, -(CH₂)_n-(C=O)NR^A-, o -(CH₂)_n-S(O)₂NR^A-,

R^x y R^y son independientemente hidrógeno o alquilo sustituido o no sustituido;

n es 0-12; y

q es 1-5.

15 En el compuesto de Fórmula I-e,

R²⁰ es alquilo no sustituido, alquilo sustituido con uno o más grupos halógeno o hidroxi, alcoxi no sustituido o alcoxi sustituido con uno o más grupos halógeno o hidroxi;

G es heterocicileno sustituido o no sustituido, arileno sustituido o no sustituido, o heteroarileno sustituido o no sustituido;

20 R²² es -(CH₂)_n-O-, -(CH₂)_n-S-, -(CH₂)_n-NR^A-, -(CH₂)_n-(C=O)NR^A-, o -(CH₂)_n-S(O)₂NR^A-,

n es 0-12; y

q es 1-5.

En el compuesto de Fórmula I-e,

25 R²⁰ es alquilo no sustituido, alquilo sustituido con uno o más grupos halógeno o hidroxi, alcoxi no sustituido o alcoxi sustituido con uno o más grupos halógeno o hidroxi;

G es heterocicileno sustituido o no sustituido, arileno sustituido o no sustituido, o heteroarileno sustituido o no sustituido;

R²² es -(CH₂)_n-NR^A- o -(CH₂)_n-(C=O)NR^A-,

n es 0-12; y

30 q es 1-5.

En el compuesto de Fórmula I-e,

R²⁰ es alquilo no sustituido, alquilo sustituido con uno o más grupos halógeno o hidroxi, alcoxi no sustituido o alcoxi sustituido con uno o más grupos halógeno o hidroxi;

G es arileno no sustituido o heteroarileno no sustituido;

35 R²² es -(CH₂)_n-NR^A- o -(CH₂)_n-(C=O)NR^A-,

n es 0-12; y

q es 1-5.

En el compuesto de Fórmula I-e,

40 R²⁰ es alquilo no sustituido, alquilo sustituido con uno o más grupos halógeno o hidroxi, alcoxi no sustituido o alcoxi sustituido con uno o más grupos halógeno o hidroxi;

G es arileno no sustituido o heteroarileno no sustituido;

R²² es -(CH₂)_n-NR^A-,

n es 0-12; y

q es 1-5.

45 En el compuesto de Fórmula I-e,

R²⁰ es alquilo no sustituido, alquilo sustituido con uno o más grupos halógeno o hidroxi, alcoxi no sustituido o alcoxi sustituido con uno o más grupos halógeno o hidroxi;

G es heteroarileno no sustituido;

R²² es -(CH₂)_n-NR^A-,

50 n es 0-12; y

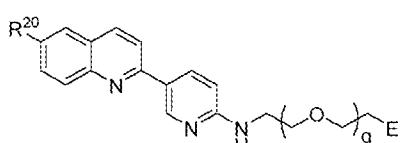
q es 1-5.

En el compuesto de Fórmula I-e,

R²⁰ es alcoxi sustituido con uno o más grupos halógeno o hidroxi;
G es heteroarileno no sustituido;

5 R²² es -(CH₂)_n-NR^A-;
n es 0-12; y

También se divulga, pero no dentro del alcance literal de las reivindicaciones, el compuesto de Fórmula I-e es un compuesto de Fórmula I-e 1:

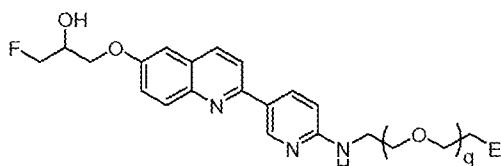


10

|-e-1

o una sal, cocristal, tautómero, estereoisómero, solvato, hidrato, polimorfo, derivado isotópicamente enriquecido o profármaco farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que R^{20} es alcoxi sustituido con uno o más grupos halógeno o hidroxi; E es una fracción de unión a ubiquitina ligasa E3; y q es 1-5.

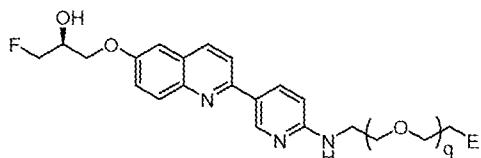
15 También se divulga, pero no dentro del alcance literal de las reivindicaciones, el compuesto de Fórmula I-e es un compuesto de Fórmula I-e-2;



|-e-2.

o una sal, cocristal, tautómero, estereoisómero, solvato, hidrato, polimorfo, derivado isotópicamente enriquecido o profármaco farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que E es una fracción de unión a ubiquitina ligasa E3; y q es 1-5.

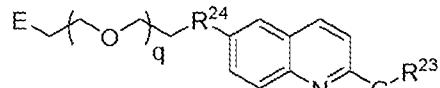
También se divulga, pero no dentro del alcance literal de las reivindicaciones, el compuesto de Fórmula I-e es un compuesto de Fórmula I-e-3:



|-e-3,

25 o una sal, cocristal, tautómero, estereoisómero, solvato, hidrato, polimorfo, derivado isotópicamente enriquecido o profármaco farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que E es una fracción de unión a ubiquitina ligasa E3; y q es 1-5.

También se divulga en los párrafos siguientes, pero no dentro del alcance literal de las reivindicaciones, el compuesto de Fórmula I es un compuesto de Fórmula I-f:



30

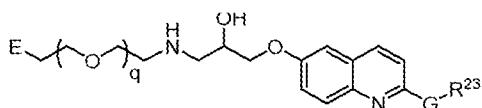
1-f₁

o una sal, cocristal, tautómero, estereoisómero, solvato, hidrato, polimorfo, derivado isotópicamente enriquecido o profármaco farmacéuticamente aceptable del mismo,

en la que:

- E es una fracción de unión a ubiquitina ligasa E3;
 G es heterocicileno sustituido o no sustituido, arileno sustituido o no sustituido, o heteroarileno sustituido o no sustituido;
 R²³ es halógeno, -OH, -COOH, -SO₃H, -NO₂, -SH, -NR^XR^Y, alquilo sustituido o no sustituido, o alcoxi sustituido o no sustituido;
 5 R²⁴ es alquileno no sustituido, alquileno sustituido con uno o más grupos halógeno o hidroxi, alcoxileno no sustituido o alcoxileno sustituido con uno o más grupos halógeno o hidroxi;
 R^X y R^Y son independientemente hidrógeno o alquilo sustituido o no sustituido; y
 q es 1-5.
- 10 En el compuesto de Fórmula I-f,
 G es heterocicileno sustituido o no sustituido, arileno sustituido o no sustituido, o heteroarileno sustituido o no sustituido;
 R²³ es -NR^XR^Y;
 R²⁴ es alquileno no sustituido, alquileno sustituido con uno o más grupos halógeno o hidroxi, alcoxileno no sustituido
 15 o alcoxileno sustituido con uno o más grupos halógeno o hidroxi;
 R^X y R^Y son independientemente hidrógeno o alquilo sustituido o no sustituido; y
 q es 1-5.
- En el compuesto de Fórmula I-f,
 20 G es heterocicileno sustituido o no sustituido, arileno sustituido o no sustituido, o heteroarileno sustituido o no
 sustituido;
 R²³ es -NR^XR^Y;
 R²⁴ es alquileno sustituido o no sustituido, o alcoxileno sustituido o no sustituido;
 R^X y R^Y son independientemente hidrógeno o alquilo sustituido o no sustituido; y
 q es 1-5.
- 25 En el compuesto de Fórmula I-f,
 G es heterocicileno sustituido o no sustituido, arileno sustituido o no sustituido, o heteroarileno sustituido o no
 sustituido;
 R²³ es -NR^XR^Y;
 R²⁴ es alcoxileno sustituido o no sustituido;
 30 R^X y R^Y son independientemente hidrógeno o alquilo sustituido o no sustituido; y
 q es 1-5.
- En el compuesto de Fórmula I-f,
 35 G es heterocicileno sustituido o no sustituido, arileno sustituido o no sustituido, o heteroarileno sustituido o no
 sustituido;
 R²³ es -NR^XR^Y;
 R²⁴ es alcoxileno sustituido con uno o más grupos halógeno o hidroxi;
 R^X y R^Y son independientemente hidrógeno o alquilo sustituido o no sustituido; y
 q es 1-5.
- 40 En el compuesto de Fórmula I-f,
 G es heteroarileno sustituido o no sustituido;
 R²³ es -NR^XR^Y;
 R²⁴ es alcoxileno sustituido con uno o más grupos halógeno o hidroxi;
 R^X y R^Y son independientemente hidrógeno o alquilo sustituido o no sustituido; y
 q es 1-5.
- 45 En el compuesto de Fórmula I-f,
 G es heteroarileno no sustituido;
 R²³ es -NR^XR^Y;
 R²⁴ es alcoxileno sustituido con uno o más grupos halógeno o hidroxi;
 R^X y R^Y son independientemente hidrógeno o alquilo sustituido o no sustituido; y
 50 q es 1-5.

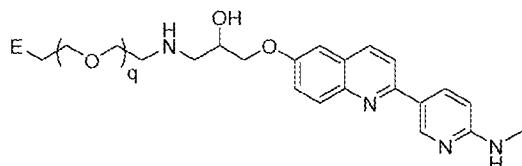
También se divulga, pero no dentro del alcance literal de las reivindicaciones, el compuesto de Fórmula I-f es un compuesto de Fórmula I-f-1:



I-f-1,

5 o una sal, cocrystal, tautómero, estereoisómero, solvato, hidrato, polimorfo, derivado isotópicamente enriquecido o profármaco farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que E es una fracción de unión a ubiquitina ligasa E3; G es heteroarileno no sustituido; R²³ es -NR^XR^Y; R^X y R^Y son independientemente hidrógeno o alquilo sustituido o no sustituido; y q es 1-5.

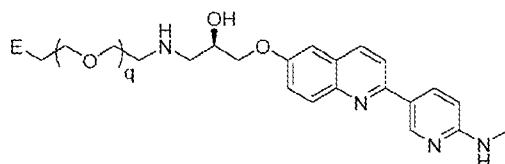
También se divulga, pero no dentro del alcance literal de las reivindicaciones, el compuesto de Fórmula I-f es un compuesto de Fórmula I-f-2:



10 I-f-2,

o una sal, cocrystal, tautómero, estereoisómero, solvato, hidrato, polimorfo, derivado isotópicamente enriquecido o profármaco farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que E es una fracción de unión a ubiquitina ligasa E3; y q es 1-5.

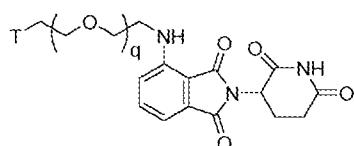
15 También se divulga, pero no dentro del alcance literal de las reivindicaciones, el compuesto de Fórmula I-f es un compuesto de Fórmula I-f-3:



I-f-3,

20 o una sal, cocrystal, tautómero, estereoisómero, solvato, hidrato, polimorfo, derivado isotópicamente enriquecido o profármaco farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que E es una fracción de unión a ubiquitina ligasa E3; y q es 1-5.

En determinadas realizaciones, el compuesto de Fórmula I es un compuesto de Fórmula I-g:

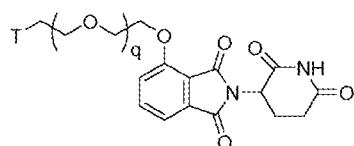


I-g,

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que:

25 T es como se define en el presente documento; y q es 1-6.

En determinadas realizaciones, el compuesto de Fórmula I es un compuesto de Fórmula I-h:

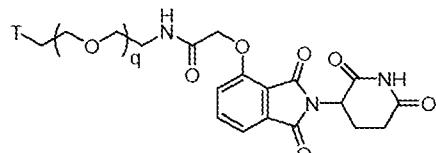


I-h,

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que:

T es una fracción de unión a proteína tau, como se define en el presente documento; y q es 1-6.

En determinadas realizaciones, el compuesto de Fórmula I es un compuesto de Fórmula I-i:

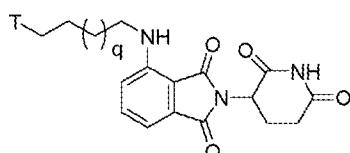


I-i,

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que:

T es una fracción de unión a proteína tau, como se define en el presente documento; y q es 1-6.

10 En determinadas realizaciones, el compuesto de Fórmula I es un compuesto de Fórmula I-j:

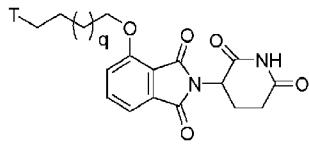


I-j,

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que:

15 T es una fracción de unión a proteína tau, como se define en el presente documento; y q es 1-4.

En determinadas realizaciones, el compuesto de Fórmula I es un compuesto de fórmula I-k:

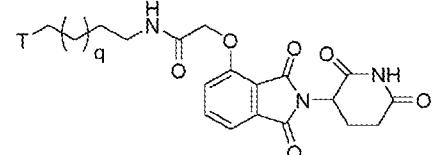


I-k,

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que:

20 T es una fracción de unión a proteína tau, como se define en el presente documento; y q es 1-4.

En determinadas realizaciones, el compuesto de Fórmula I es un compuesto de Fórmula I-l:

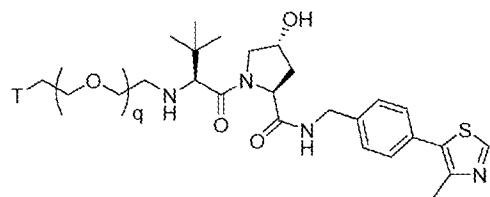


I-l,

25 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que:

T es una fracción de unión a proteína tau, como se define en el presente documento; y q es 1-4.

En determinadas realizaciones, el compuesto de Fórmula I es un compuesto de Fórmula I-m:

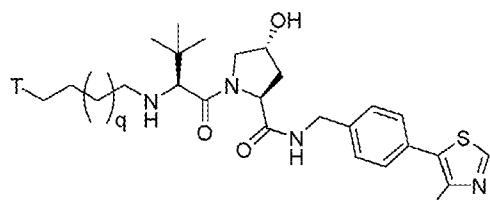


I-m,

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que:

- 5 T es una fracción de unión a proteína tau, como se define en el presente documento; y
q es 1-6.

En determinadas realizaciones, el compuesto de Fórmula I es un compuesto de Fórmula I-n:



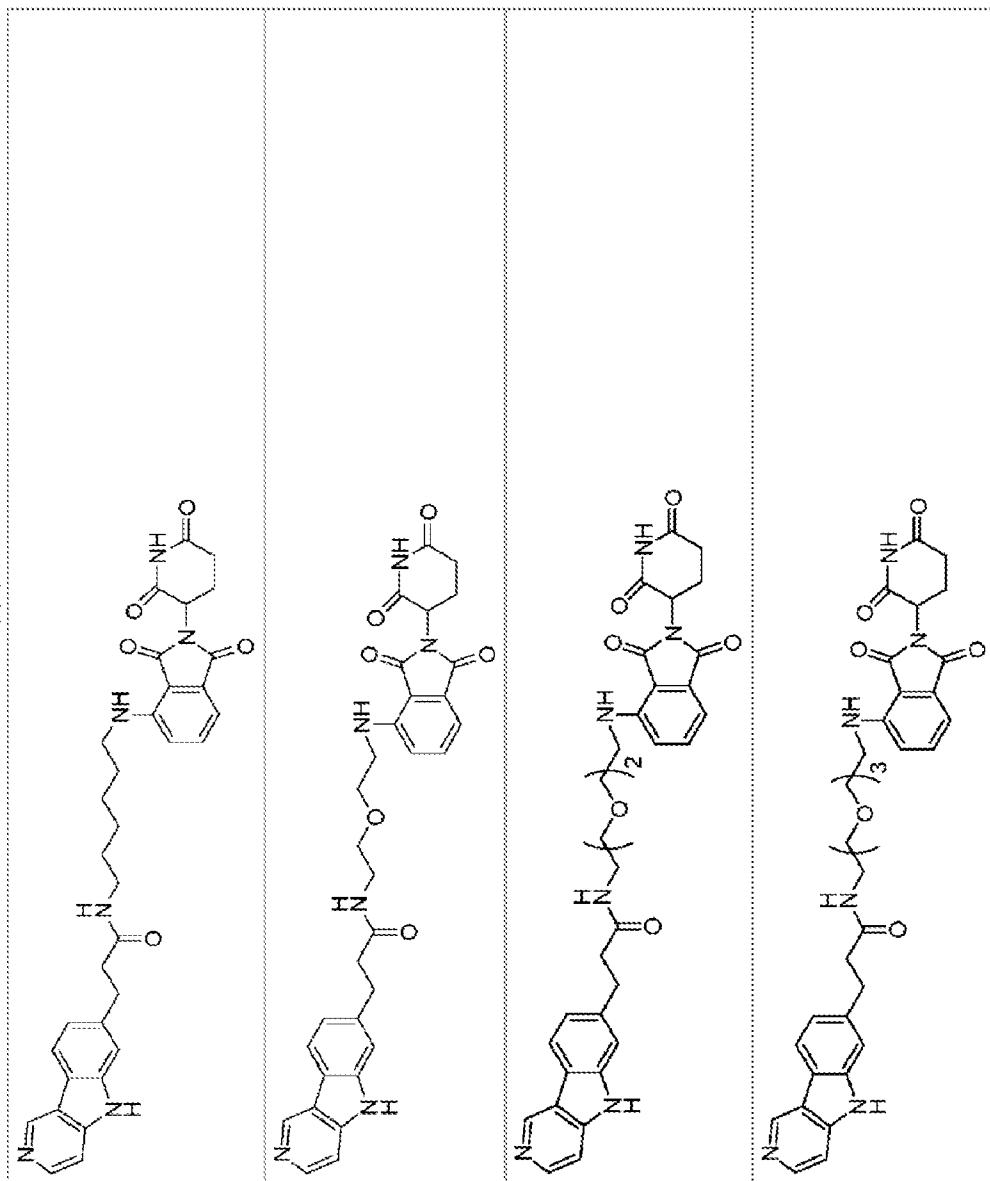
I-n,

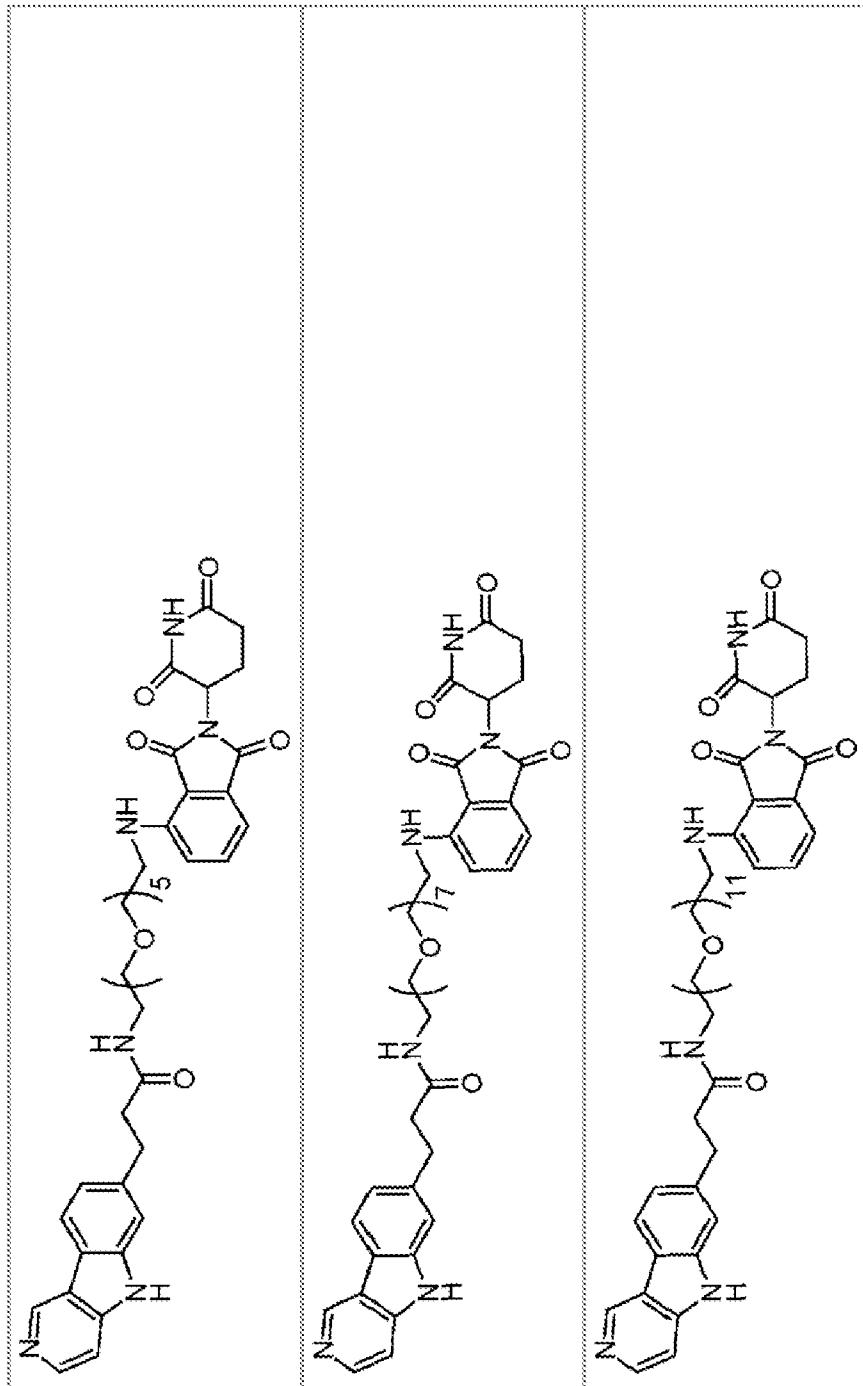
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que:

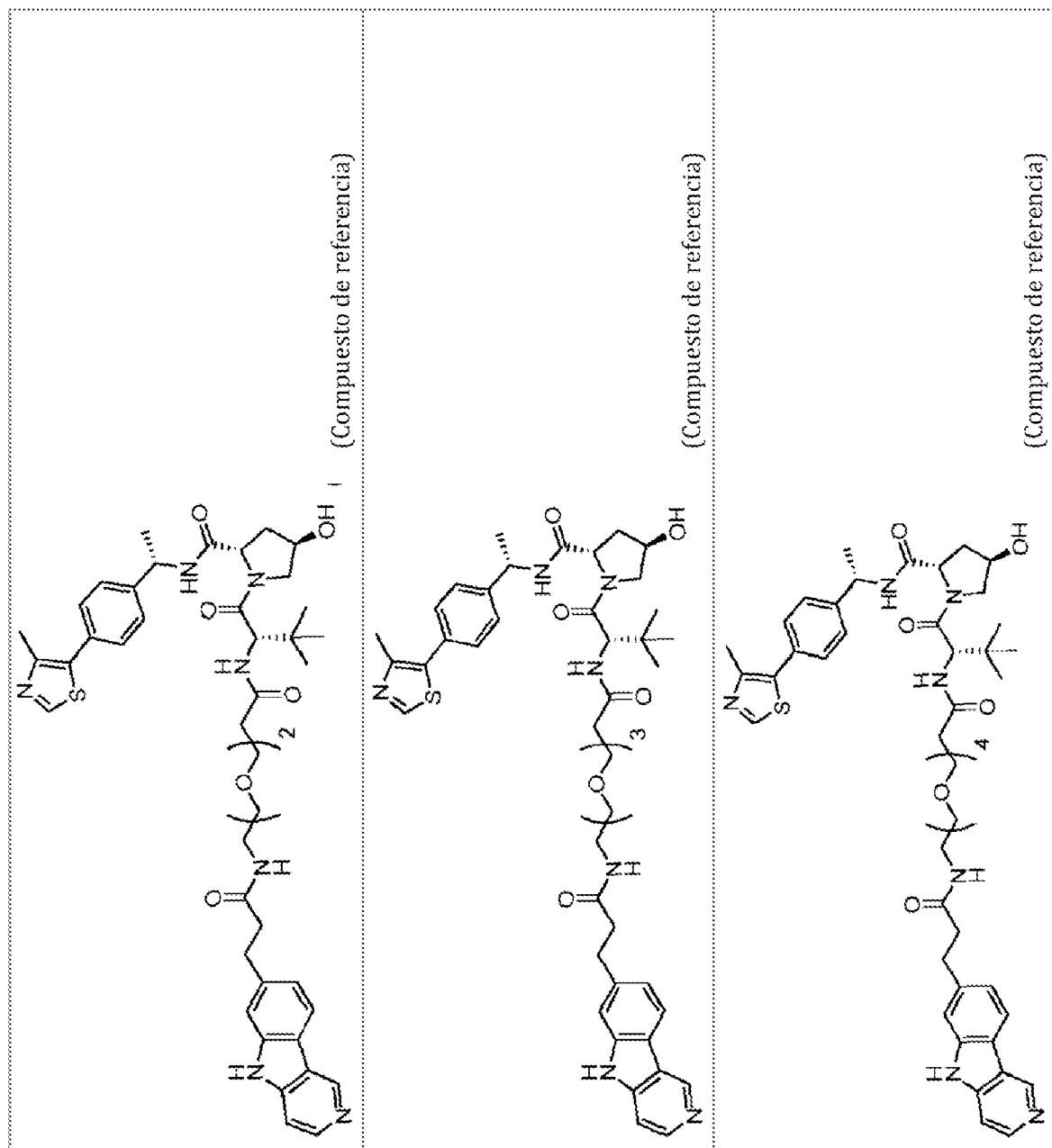
- 10 T es una fracción de unión a proteína tau, como se define en el presente documento; y
q es 1-4.

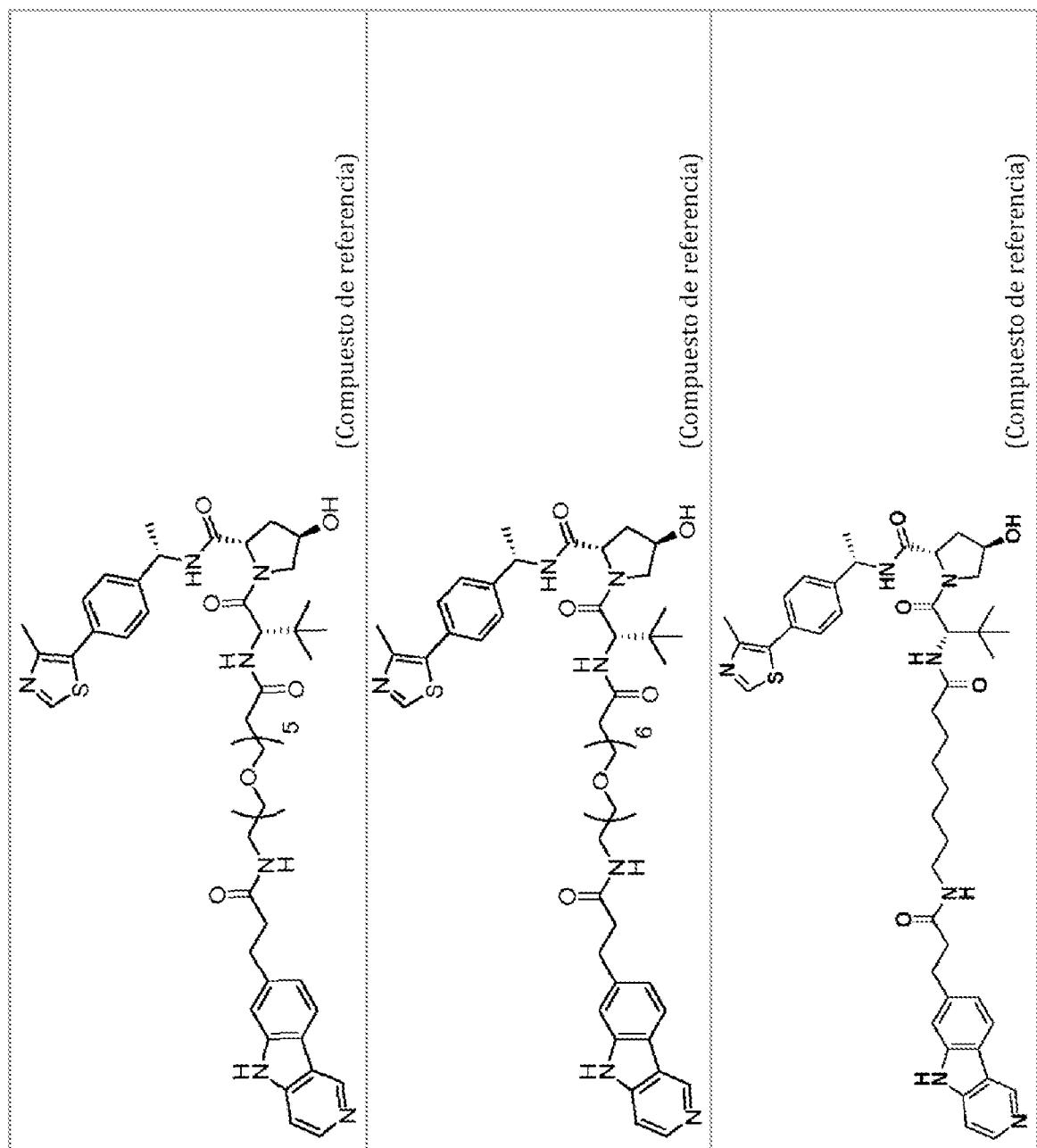
En determinadas realizaciones, el compuesto de Fórmula I es un compuesto de la Tabla 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

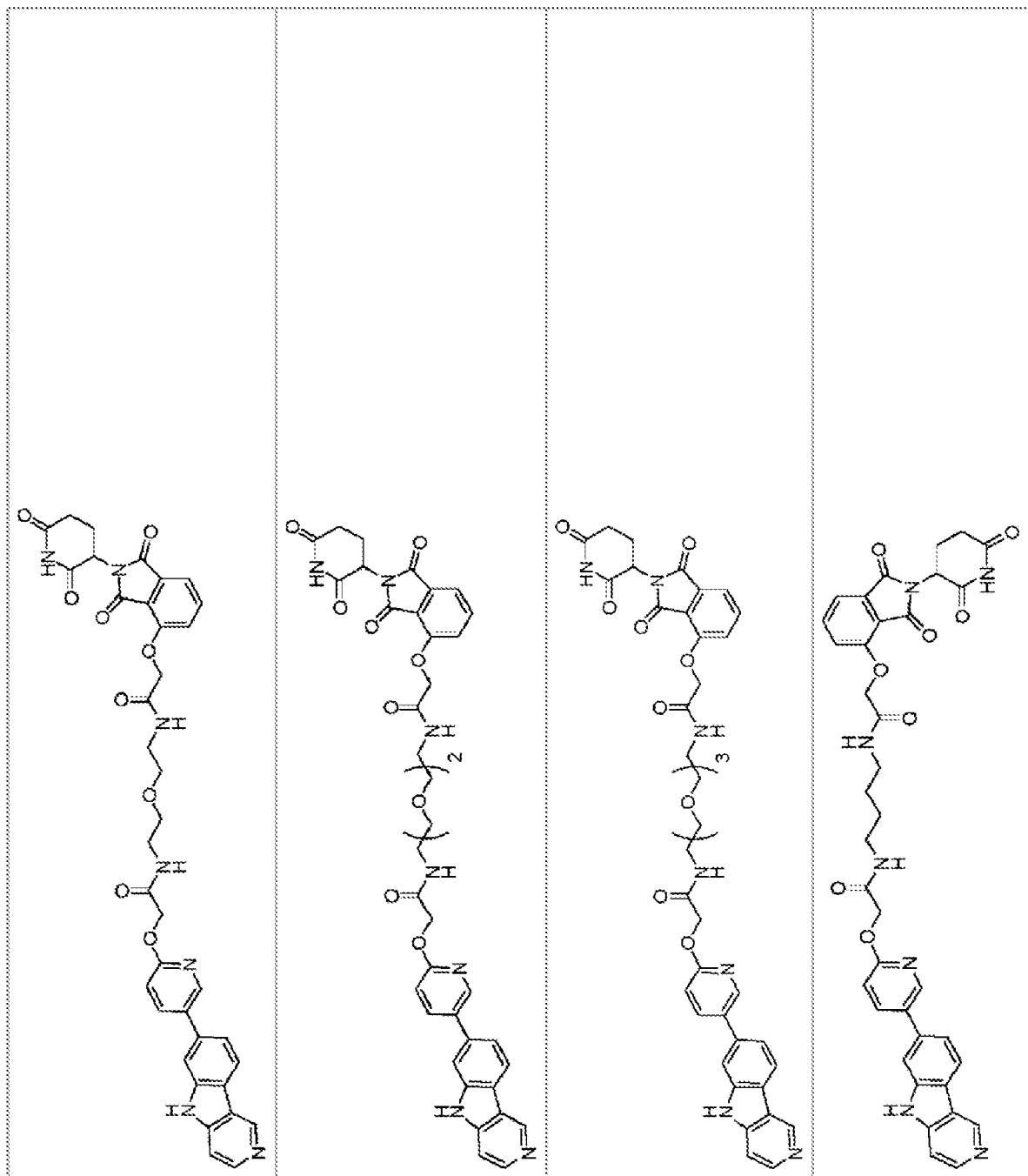
Tabla 1.

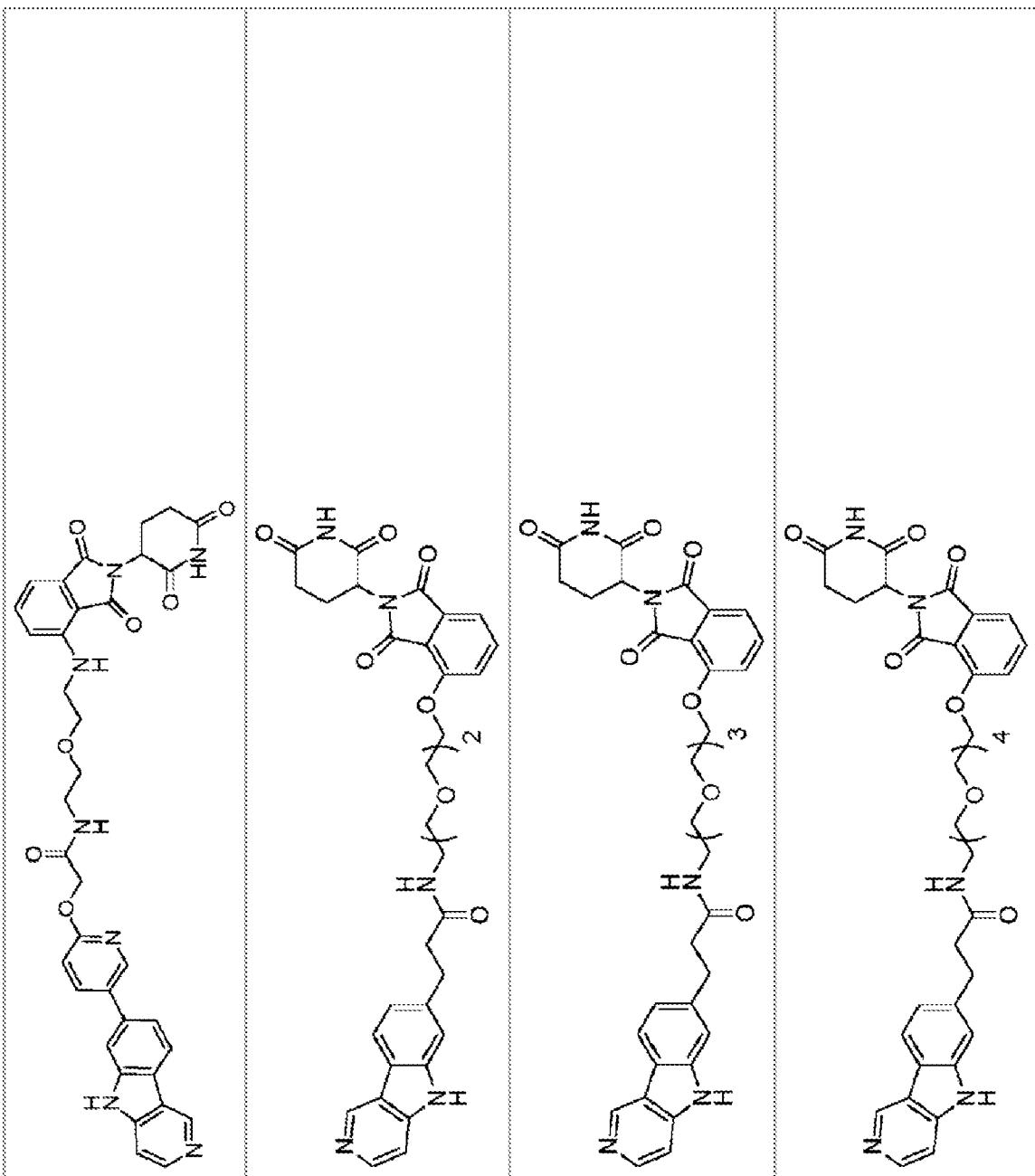


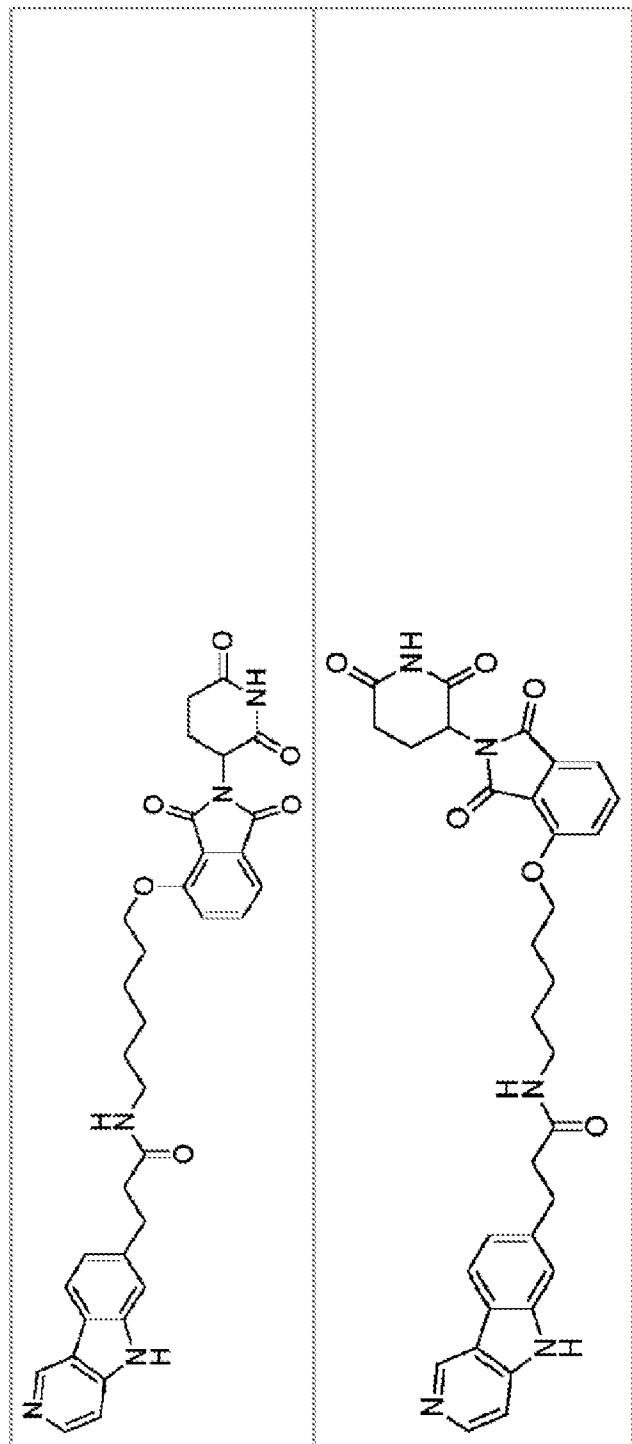






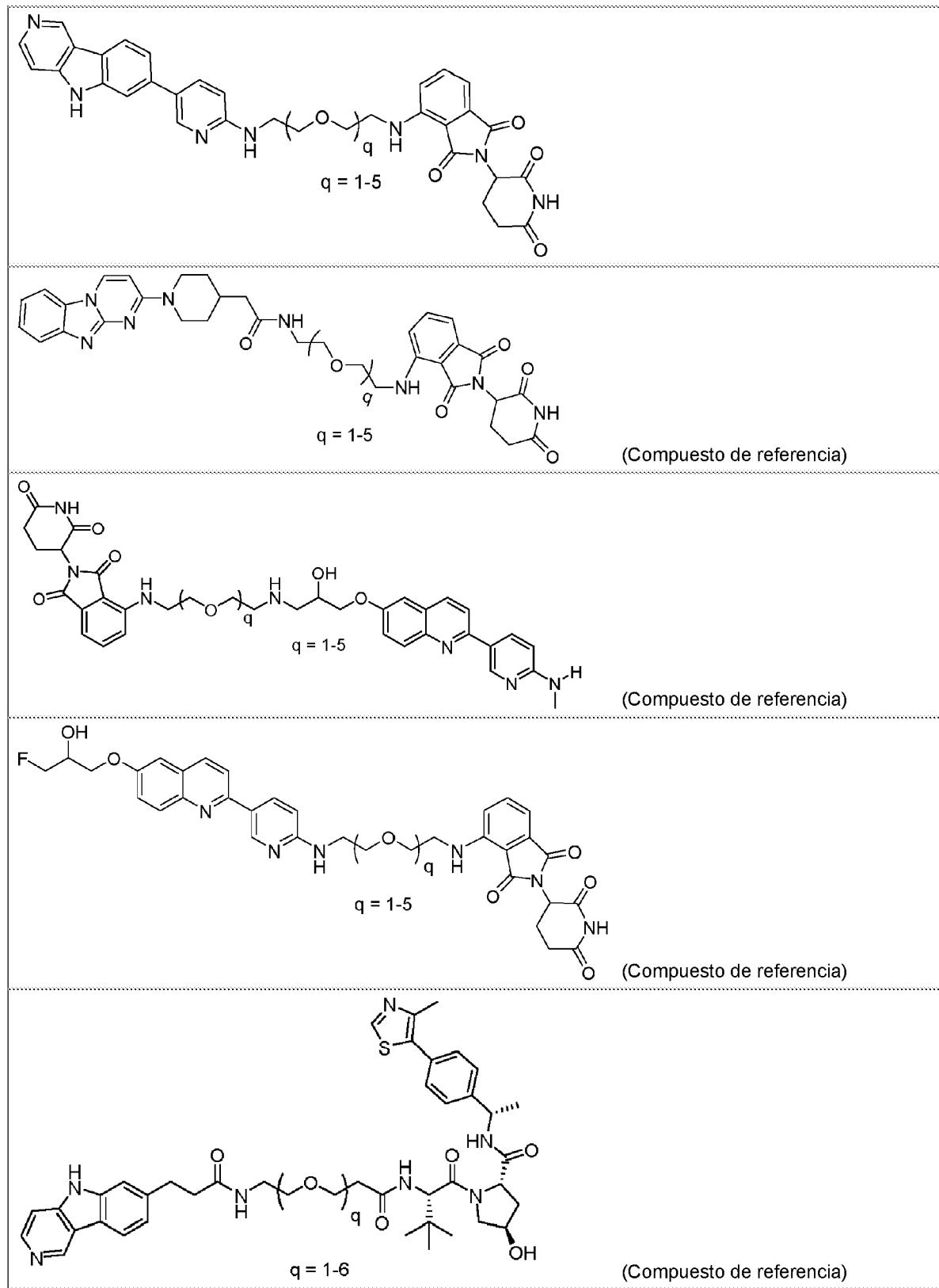


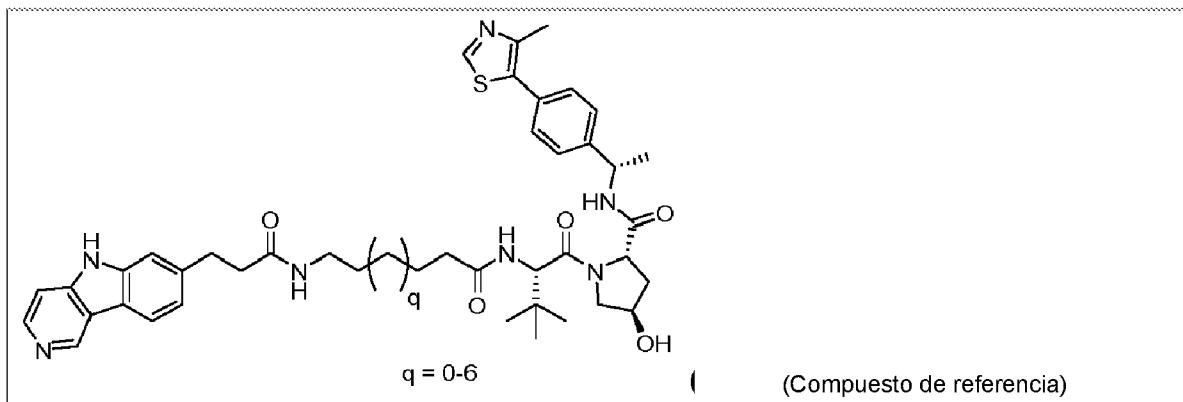




En determinadas realizaciones, el compuesto de Fórmula I es un compuesto de la Tabla 2, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

Tabla 2.





En determinadas realizaciones, el compuesto de Fórmula I comprende un radionúclido. En determinadas realizaciones, el compuesto de Fórmula I se sustituye por un radionúclido. En determinadas realizaciones, el compuesto de Fórmula I está enriquecido con un radionúclido. En determinadas realizaciones, el compuesto de Fórmula I es útil como agente de formación de imágenes (p. ej., para uso en tomografía por emisión de positrones).

5 El radionúclido, tal como un átomo de halógeno, p. ej., puede introducirse fácilmente en el compuesto usando varios métodos diferentes bien conocidos en la técnica. En consecuencia, los compuestos radiomarcados de Fórmula I se pueden preparar usando métodos estándar conocidos en la técnica para preparar dichos compuestos radiomarcados que tienen un sustituyente particular, en el que el compuesto se puede incorporar con un radionúclido particular seleccionado del grupo que consiste en ^{11}C , ^{13}N , ^{15}O , ^{18}F , ^{123}I , ^{124}I , ^{125}I , ^{131}I y ^{77}Br .

10 En determinadas realizaciones, el compuesto de Fórmula I une la proteína tau con una K_d de menos de 100,000 nM, menos de 50,000 nM, menos de 20,000 nM, menos de 10,000 nM, menos de 5,000 nM, menos de 2,500 nM, menos de 1,000 nM, menos de 900 nM, menos de 800 nM, menos de 700 nM, menos de 600 nM, menos de 500 nM, menos de 400 nM, menos de 300 nM, menos de 200 nM, menos de 100 nM, menos de 90 nM, menos de 80 nM, menos de 70 nM, menos de 60 nM, menos de 50 nM, menos de 40 nM, menos de 30 nM, menos de 20 nM, menos de 10 nM, menos de 5 nM, menos de 4 nM, menos de 3 nM, menos de 2 nM o menos de 1 nM.

15 En determinadas realizaciones, el compuesto de Fórmula I se une selectivamente a la proteína tau sobre otra proteína. En algunas realizaciones, el compuesto de Fórmula I se une selectivamente a la proteína tau sobre el β amiloide. En determinadas realizaciones, la selectividad está entre aproximadamente 2 veces y aproximadamente 5 veces. En 20 determinadas realizaciones, la selectividad está entre aproximadamente 5 veces y aproximadamente 10 veces. En determinadas realizaciones, la selectividad está entre aproximadamente 10 veces y aproximadamente 20 veces. En determinadas realizaciones, la selectividad está entre aproximadamente 20 veces y aproximadamente 50 veces. En determinadas realizaciones, la selectividad está entre aproximadamente 50 veces y aproximadamente 100 veces. En determinadas realizaciones, la selectividad está entre aproximadamente 100 veces y aproximadamente 200 veces. 25 En determinadas realizaciones, la selectividad está entre aproximadamente 200 veces y aproximadamente 500 veces. En determinadas realizaciones, la selectividad está entre aproximadamente 500 veces y aproximadamente 1,000 veces. En determinadas realizaciones, la selectividad es al menos aproximadamente 1,000 veces.

30 En determinadas realizaciones, el compuesto de Fórmula I une una ubiquitina ligasa E3 con una K_d de menos de 100,000 nM, menos de 50,000 nM, menos de 20,000 nM, menos de 10,000 nM, menos de 5,000 nM, menos de 2,500 nM, menos de 1,000 nM, menos de 900 nM, menos de 800 nM, menos de 700 nM, menos de 600 nM, menos de 500 nM, menos de 400 nM, menos de 300 nM, menos de 200 nM, menos de 100 nM, menos de 90 nM, menos de 80 nM, menos de 70 nM, menos de 60 nM, menos de 50 nM, menos de 40 nM, menos de 30 nM, menos de 20 nM, menos de 10 nM, menos de 5 nM, menos de 4 nM, menos de 3 nM, menos de 2 nM o menos de 1 nM.

35 En determinadas realizaciones, el compuesto de Fórmula I une Cereblon con una K_d de menos de 100,000 nM, menos de 50,000 nM, menos de 20,000 nM, menos de 10,000 nM, menos de 5,000 nM, menos de 2,500 nM, menos de 1,000 nM, menos de 900 nM, menos de 800 nM, menos de 700 nM, menos de 600 nM, menos de 500 nM, menos de 400 nM, menos de 300 nM, menos de 200 nM, menos de 100 nM, menos de 90 nM, menos de 80 nM, menos de 70 nM, menos de 60 nM, menos de 50 nM, menos de 40 nM, menos de 30 nM, menos de 20 nM, menos de 10 nM, menos de 5 nM, menos de 4 nM, menos de 3 nM, menos de 2 nM o menos de 1 nM.

40 En determinadas realizaciones, el compuesto de Fórmula I se une selectivamente a una ubiquitina ligasa E3 en comparación con otra proteína. En algunas realizaciones, el compuesto de Fórmula I se une selectivamente a Cereblon sobre otra proteína. En algunas realizaciones, el compuesto de Fórmula I se une selectivamente a Cereblon sobre otra ubiquitina ligasa E3. En determinadas realizaciones, la selectividad está entre aproximadamente 2 veces y aproximadamente 5 veces. En determinadas realizaciones, la selectividad está entre aproximadamente 5 veces y 45 aproximadamente 10 veces. En determinadas realizaciones, la selectividad está entre aproximadamente 10 veces y aproximadamente 20 veces. En determinadas realizaciones, la selectividad está entre aproximadamente 20 veces y aproximadamente 50 veces. En determinadas realizaciones, la selectividad está entre aproximadamente 50 veces y

aproximadamente 100 veces. En determinadas realizaciones, la selectividad está entre aproximadamente 100 veces y aproximadamente 200 veces. En determinadas realizaciones, la selectividad está entre aproximadamente 200 veces y aproximadamente 500 veces. En determinadas realizaciones, la selectividad está entre aproximadamente 500 veces y aproximadamente 1,000 veces. En determinadas realizaciones, la selectividad es al menos aproximadamente 1,000 veces.

En determinadas realizaciones, el compuesto de Fórmula I promueve la degradación de hasta el 10 %, hasta el 15 %, hasta el 20 %, hasta el 25 %, hasta el 30 %, hasta el 35 %, hasta el 40 %, hasta el 45 %, hasta el 50 %, hasta el 55 %, hasta el 60 %, hasta el 65 %, hasta el 70 %, hasta el 75 %, hasta el 80 %, hasta el 85 %, hasta el 90 %, hasta el 95 %, hasta el 99 %, o hasta el 100 % de proteína tau en una concentración de 100,000 nM o menos, 50,000 nM o menos, 20,000 nM o menos, 10,000 nM o menos, 5,000 nM o menos, 3,500 nM o menos, 2,500 nM o menos, 1,000 nM o menos, 900 nM o menos, 800 nM o menos, 700 nM o menos, 600 nM o menos, 500 nM o menos, 400 nM o menos, 300 nM o menos, 200 nM o menos, 100 nM o menos, 90 nM o menos, 80 nM o menos, 70 nM o menos, 60 nM o menos, 50 nM o menos, 40 nM o menos, 30 nM o menos, 20 nM o menos, 10 nM o menos, 5 nM o menos, 4 nM o menos, 3 nM o menos, 2 nM o menos, o 1 nM o menos.

En determinadas realizaciones, el compuesto de Fórmula I aumenta la tasa de degradación de la proteína tau hasta un 10 %, hasta un 15 %, hasta un 20 %, hasta un 25 %, hasta un 30 %, hasta un 35 %, hasta un 40 %, hasta un 45 %, hasta 50 %, hasta 55 %, hasta 60 %, hasta 65 %, hasta 70 %, hasta 75 %, hasta 80 %, hasta 85 %, hasta 90 %, hasta 95 %, hasta 99 %, o hasta 100 % en una concentración de 100,000 nM o menos, 50,000 nM o menos, 20,000 nM o menos, 10,000 nM o menos, 5,000 nM o menos, 3,500 nM o menos, 2,500 nM o menos, 1,000 nM o menos, 900 nM o menos, 800 nM o menos, 700 nM o menos, 600 nM o menos, 500 nM o menos, 400 nM o menos, 300 nM o menos, 200 nM o menos, 100 nM o menos, 90 nM o menos, 80 nM o menos, 70 nM o menos, 60 nM o menos, 50 nM o menos, 40 nM o menos, 30 nM o menos, 20 nM o menos, 10 nM o menos, 5 nM o menos, 4 nM o menos, 3 nM o menos, 2 nM o menos, o 1 nM o menos.

Composiciones farmacéuticas, kits y administración

La presente divulgación proporciona composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto de Fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y opcionalmente un excipiente farmacéuticamente aceptable. En determinadas realizaciones, la composición farmacéutica descrita en el presente documento comprende un compuesto de Fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y un excipiente farmacéuticamente aceptable.

En determinadas realizaciones, el compuesto de Fórmula I se proporciona en una cantidad eficaz en la composición farmacéutica. En determinadas realizaciones, la cantidad eficaz es una cantidad terapéuticamente eficaz. En determinadas realizaciones, la cantidad eficaz es una cantidad profilácticamente eficaz. En determinadas realizaciones, la cantidad eficaz es una cantidad eficaz para tratar un trastorno neurológico en un sujeto que lo necesita. En determinadas realizaciones, la cantidad eficaz es una cantidad eficaz para prevenir un trastorno neurológico en un sujeto que lo necesita. En determinadas realizaciones, la cantidad eficaz es una cantidad eficaz para una enfermedad neurodegenerativa en un sujeto que lo necesita. En determinadas realizaciones, la cantidad eficaz es una cantidad eficaz para prevenir una enfermedad neurodegenerativa en un sujeto que la necesita. En determinadas realizaciones, la cantidad eficaz es una cantidad eficaz para tratar una tauopatía en un sujeto que lo necesita. En determinadas realizaciones, la cantidad eficaz es una cantidad eficaz para prevenir una tauopatía en un sujeto que la necesita. En determinadas realizaciones, la cantidad eficaz es una cantidad eficaz para reducir el riesgo de desarrollar una enfermedad (p. ej., trastorno neurológico, enfermedad neurodegenerativa o tauopatía) en un sujeto que lo necesite.

En determinadas realizaciones, el sujeto es un animal. El animal puede ser de cualquier sexo y puede encontrarse en cualquier etapa de desarrollo. En determinadas realizaciones, el sujeto descrito en el presente documento es un ser humano. En determinadas realizaciones, el sujeto es un animal no humano. En determinadas realizaciones, el sujeto es un mamífero. En determinadas realizaciones, el sujeto es un mamífero no humano. En determinadas realizaciones, el sujeto es un animal domesticado, tal como un perro, gato, vaca, cerdo, caballo, oveja o cabra. En determinadas realizaciones, el sujeto es un animal de compañía, tal como un perro o un gato. En determinadas realizaciones, el sujeto es un animal de ganado, tal como una vaca, un cerdo, un caballo, una oveja o una cabra. En determinadas realizaciones, el sujeto es un animal de zoológico. En otra realización, el sujeto es un animal de investigación, tal como un roedor (p. ej., ratón, rata), perro, cerdo o primate no humano. En determinadas realizaciones, el animal es un animal modificado genéticamente. En determinadas realizaciones, el animal es un animal transgénico (p. ej., ratones y cerdos transgénicos). En determinadas realizaciones, el sujeto es un pez o un reptil.

En determinadas realizaciones, la cantidad eficaz es una cantidad eficaz para promover la degradación de al menos aproximadamente un 10 %, al menos aproximadamente un 20 %, al menos aproximadamente un 30 %, al menos aproximadamente un 40 %, al menos aproximadamente un 50 %, al menos aproximadamente un 60 %, al menos aproximadamente un 70 %, al menos aproximadamente un 80 %, al menos aproximadamente un 90 %, al menos aproximadamente un 95 %, al menos aproximadamente un 98 % o al menos aproximadamente un 99 % de proteína tau. En determinadas realizaciones, la cantidad eficaz es una cantidad eficaz para promover la degradación de la

proteína tau en un rango entre un porcentaje descrito en este párrafo y otro porcentaje descrito en este párrafo, inclusive.

- La presente divulgación proporciona composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto que interactúa con la proteína tau y/o una ubiquitina ligasa E3 (p. ej., Cereblon) para su uso en el tratamiento de un trastorno neurológico en un sujeto que lo necesita. En determinadas realizaciones, la composición se utiliza en el tratamiento de una enfermedad neurodegenerativa. En determinadas realizaciones, la composición se utiliza en el tratamiento de una tauopatía. En determinadas realizaciones, la composición se utiliza en el tratamiento de tauopatía primaria relacionada con la edad (PART)/demencia senil con predominio de ovillos neurofibrilares, encefalopatía traumática crónica, demencia pugilística, parálisis supranuclear progresiva, degeneración corticobasal, enfermedad de Pick, demencia frontotemporal y parkinsonismo relacionado con cromosoma 17, enfermedad de Lytico-Bodig, ganglioglioma, gangliocitoma, meningioangiomatosis, parkinsonismo postencefálico, panencefalitis esclerosante subaguda, encefalopatía por plomo, esclerosis tuberosa, enfermedad de Hallervorden-Spatz, lipofuscinosis, enfermedad de Huntington, enfermedad de Alzheimer o enfermedad de grano argirófila. En determinadas realizaciones, la composición es para uso en el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer.
- Un compuesto o composición, como se describe en el presente documento, se puede administrar en combinación con uno o más agentes farmacéuticos adicionales (p. ej., agentes terapéutica y/o profilácticamente activos). Los compuestos o composiciones se pueden administrar en combinación con agentes farmacéuticos adicionales que mejoren su actividad (p. ej., actividad (p. ej., potencia y/o eficacia) en el tratamiento de una enfermedad en un sujeto que lo necesita, en la prevención de una enfermedad en un sujeto que lo necesita, y/o en la reducción del riesgo de desarrollar una enfermedad en un sujeto que lo necesita), mejorar la biodisponibilidad, mejorar su capacidad para cruzar la barrera hematoencefálica, mejorar la seguridad, reducir la resistencia a los fármacos, reducir y/o modificar el metabolismo, inhibir la excreción y/o modificar la distribución en un sujeto o célula. También se apreciará que la terapia empleada puede lograr un efecto deseado para el mismo trastorno y/o puede lograr efectos diferentes. En determinadas realizaciones, una composición farmacéutica descrita en el presente documento que incluye un compuesto descrito en el presente documento y un agente farmacéutico adicional exhibe un efecto sinérgico que está ausente en una composición farmacéutica que incluye uno del compuesto y el agente farmacéutico adicional, pero no ambos.
- El compuesto o composición se puede administrar simultáneamente con, antes o después de uno o más agentes farmacéuticos adicionales, que pueden ser útiles como, p. ej., terapias combinadas. Los agentes farmacéuticos incluyen agentes terapéuticamente activos. Los agentes farmacéuticos también incluyen agentes profilácticamente activos. Los agentes farmacéuticos incluyen pequeñas moléculas orgánicas como compuestos farmacológicos (p. ej., compuestos aprobados para uso humano o veterinario por la Administración de Alimentos y Medicamentos de los Estados Unidos según lo dispuesto en el Código de Regulaciones Federales (CFR)), péptidos, proteínas, carbohidratos, monosacáridos, oligosacáridos, polisacáridos, nucleoproteínas, mucoproteínas, lipoproteínas, polipéptidos sintéticos o proteínas, pequeñas moléculas unidas a proteínas, glicoproteínas, esteroideos, ácidos nucleicos, ADN, ARN, nucleótidos, nucleósidos, oligonucleótidos, oligonucleótidos antisentido, lípidos, hormonas, vitaminas y células. En determinadas realizaciones, el agente farmacéutico adicional es un agente farmacéutico útil para tratar y/o prevenir una enfermedad (p. ej., trastorno neurológico, enfermedad neurodegenerativa y/o tauopatía). Cada agente farmacéutico adicional puede administrarse en una dosis y/o en un horario determinado para ese agente farmacéutico. Los agentes farmacéuticos adicionales también pueden administrarse juntos entre sí y/o con el compuesto o composición descrito en el presente documento en una dosis única o administrarse por separado en diferentes dosis. La combinación particular a emplear en un régimen tendrá en cuenta la compatibilidad del compuesto descrito en el presente documento con el(s) agente(s) farmacéutico(s) adicional(es) y/o el efecto terapéutico y/o profiláctico deseado que se desea lograr. En general, se espera que el/los agente(s) farmacéutico(s) adicional(es) en combinación se utilicen a niveles que no superen los niveles a los que se utilizan individualmente. En algunas realizaciones, los niveles utilizados en combinación serán más bajos que los utilizados individualmente.
- En determinadas realizaciones, el compuesto o composición farmacéutica es un sólido. En determinadas realizaciones, el compuesto o composición farmacéutica es un polvo. En determinadas realizaciones, el compuesto o la composición farmacéutica se puede disolver en un líquido para preparar una solución. En determinadas realizaciones, el compuesto o composición farmacéutica se disuelve en agua para preparar una solución acuosa. En determinadas realizaciones, la composición farmacéutica es un líquido para inyección parenteral. En determinadas realizaciones, la composición farmacéutica es un líquido para administración oral (p. ej., ingestión). En determinadas realizaciones, la composición farmacéutica es un líquido (p. ej., solución acuosa) para inyección intravenosa. En determinadas realizaciones, la composición farmacéutica es un líquido (p. ej., solución acuosa) para inyección subcutánea.
- Después de la formulación con un excipiente farmacéuticamente aceptable apropiado en una dosis deseada, las composiciones farmacéuticas de esta invención se pueden administrar a humanos y otros animales por vía oral, parenteral, intracisternal, intraperitoneal, tópica, bucal o similar, dependiendo de la enfermedad o afección que se esté tratado.
- En determinadas realizaciones, una composición farmacéutica que comprende un compuesto de Fórmula I se administra, por vía oral o parenteral, a niveles de dosificación de cada composición farmacéutica suficientes para

administrar desde aproximadamente 0.001 mg/kg hasta aproximadamente 200 mg/kg en una o más administraciones de dosis durante uno o varios días (dependiendo del modo de administración). En determinadas realizaciones, la cantidad eficaz por dosis varía de aproximadamente 0.001 mg/kg hasta aproximadamente 200 mg/kg, de aproximadamente 0.001 mg/kg hasta aproximadamente 100 mg/kg, de aproximadamente 0.01 mg/kg hasta

5 aproximadamente 100 mg/kg, de aproximadamente 0.01 mg/kg hasta aproximadamente 100 mg/kg mg/kg hasta aproximadamente 50 mg/kg, preferiblemente de aproximadamente 0.1 mg/kg hasta aproximadamente 40 mg/kg, preferiblemente de aproximadamente 0.5 mg/kg hasta aproximadamente 30 mg/kg, de aproximadamente 0.01 mg/kg hasta aproximadamente 10 mg/kg,

10 aproximadamente 10 mg/kg, de aproximadamente 0.1 mg/kg hasta aproximadamente 10 mg/kg del peso corporal del sujeto por día, una o más veces al día, para obtener el efecto terapéutico y/o profiláctico deseado. En determinadas realizaciones, los compuestos descritos en el presente documento pueden estar en niveles de dosificación suficientes para administrar desde aproximadamente 0.001 mg/kg hasta aproximadamente 200 mg/kg,

15 desde aproximadamente 0.001 mg/kg hasta aproximadamente 100 mg/kg, desde aproximadamente 0.01 mg/kg hasta aproximadamente 100 mg/kg, desde aproximadamente 0.01 mg/kg hasta aproximadamente 50 mg/kg, preferiblemente desde aproximadamente 0.1 mg/kg hasta aproximadamente 40 mg/kg, preferiblemente desde aproximadamente 0.5

20 mg/kg hasta aproximadamente 30 mg/kg, desde aproximadamente 0.01 mg /kg hasta aproximadamente 10 mg/kg, de aproximadamente 0.1 mg/kg hasta aproximadamente 10 mg/kg, y más preferiblemente de aproximadamente 1 mg/kg hasta aproximadamente 25 mg/kg, del peso corporal del sujeto por día, una o más veces al día, día, para obtener el efecto terapéutico y/o profiláctico deseado. La dosis deseada se puede administrar tres veces al día, dos veces al día, una vez al día, cada dos días, cada tres días, cada semana, cada dos semanas, cada tres semanas o cada cuatro

25 semanas. En determinadas realizaciones, la dosis deseada se puede administrar mediante administraciones múltiples (p. ej., dos, tres, cuatro, cinco, seis, siete, ocho, nueve, diez, once, doce, trece, catorce o más administraciones). En determinadas realizaciones, la composición descrita en el presente documento se administra a una dosis que está por debajo de la dosis a la que el agente causa efectos no específicos.

En determinadas realizaciones, la composición farmacéutica se administra a una dosis de aproximadamente 0.001 mg hasta aproximadamente 1,000 mg por dosis unitaria. En determinadas realizaciones, la composición farmacéutica se administra en una dosis de aproximadamente 0.01 mg hasta aproximadamente 200 mg por dosis unitaria. En determinadas realizaciones, la composición farmacéutica se administra en una dosis de aproximadamente 0.01 mg

30 hasta aproximadamente 100 mg por dosis unitaria. En determinadas realizaciones, la composición farmacéutica se administra en una dosis de aproximadamente 0.01 mg hasta aproximadamente 50 mg por dosis unitaria. En determinadas realizaciones, la composición farmacéutica se administra a una dosis de aproximadamente 0.01 mg hasta aproximadamente 10 mg por dosis unitaria. En determinadas realizaciones, la composición farmacéutica se administra en una dosis de aproximadamente 0.1 mg hasta aproximadamente 10 mg por dosis unitaria.

35 Las composiciones farmacéuticas descritas en el presente documento se pueden preparar mediante cualquier método conocido en la técnica de la farmacología. En general, tales métodos preparatorios incluyen las etapas de llevar la composición que comprende un compuesto de Fórmula I en asociación con un vehículo y/o uno o más ingredientes accesorios y luego, si es necesario y/o deseable, dar forma y/o envasar el producto en una unidad de dosis única o múltiple deseada.

40 Las composiciones farmacéuticas se pueden preparar, envasar y/o vender a granel, como una dosis unitaria única y/o como una pluralidad de dosis unitarias únicas. Como se usa en el presente documento, una "dosis unitaria" es una cantidad discreta de la composición farmacéutica que comprende una cantidad predeterminada del ingrediente activo. La cantidad del ingrediente activo es generalmente igual a la dosis del ingrediente activo que se administraría a un sujeto y/o una fracción conveniente de dicha dosis, tal como, p. ej., la mitad o un tercio de dicha dosis.

45 Las cantidades relativas del ingrediente activo, el excipiente farmacéuticamente aceptable y/o cualquier ingrediente adicional en una composición farmacéutica de la invención variarán, dependiendo de la identidad, tamaño y/o condición del sujeto tratado y dependiendo además de la ruta por el cual se va a administrar la composición. A modo de ejemplo, la composición puede comprender entre 0.1 % y 100 % (p/p) de ingrediente activo.

50 Los excipientes farmacéuticamente aceptables usados en la fabricación de las composiciones farmacéuticas proporcionadas incluyen diluyentes inertes, agentes dispersantes y/o granulados, agentes tensioactivos y/o emulsionantes, agentes desintegrantes, agentes aglutinantes, conservantes, agentes tampón, agentes lubricantes y/o aceites. También pueden estar presentes en la composición excipientes tales como manteca de cacao y ceras para supositorios, agentes colorantes, agentes de recubrimiento, agentes edulcorantes, saborizantes y perfumantes.

55 Los ejemplos de diluyentes incluyen carbonato de calcio, carbonato de sodio, fosfato de calcio, fosfato dicálcico, sulfato de calcio, hidrogenofosfato de calcio, fosfato de sodio, lactosa, sacarosa, celulosa, celulosa microcristalina, caolín, manitol, sorbitol, inositol, cloruro de sodio, almidón seco, almidón de maíz, azúcar en polvo y mezclas de estos.

60 55 Los ejemplos de agentes granulados y/o dispersantes incluyen almidón de patata, almidón de maíz, almidón de tapioca, glicolato de almidón sódico, arcillas, ácido algínico, goma guar, pulpa de cítricos, agar, bentonita, celulosa y productos de madera, esponja natural, resinas de intercambio catiónico, carbonato de calcio, silicatos, carbonato de sodio, poli(vinilpirrolidona) entrecruzada (crospovidona), carboximetilalmidón de sodio (glicolato de almidón de sodio), carboximetilcelulosa, carboximetilcelulosa de sodio entrecruzada (croscarmelosa), metilcelulosa, almidón pregelatinizado (almidón 1500), almidón microcristalino, almidón insoluble en agua, carboximetilcelulosa de calcio,

silicato de magnesio y aluminio (Veegum), laurilsulfato de sodio, compuestos de amonio cuaternario y mezclas de los mismos.

Los ejemplos de agentes tensioactivos y/o emulsionantes incluyen emulsionantes naturales (p. ej., acacia, agar, ácido algínico, alginato de sodio, tragacanto, condrex, colesterol, xantano, pectina, gelatina, yema de huevo, caseína, grasa de lana, colesterol, cera y lecitina), arcillas coloidales (p. ej., bentonita (silicato de aluminio) y Veegum (silicato de magnesio y aluminio)), derivados de aminoácidos de cadena larga, alcoholes de alto peso molecular (p. ej., alcohol esteálico, alcohol cetílico, alcohol oleílico, monoestearato de triacetina, diestearato de etilenglicol, monoestearato de glicerilo y monoestearato de propilenglicol, alcohol polivinílico), carbómeros (p. ej., carboxipolimetileno, ácido poliacrílico, polímero de ácido acrílico y polímero de carboxivinilo), carragenano, derivados celulósicos (p. ej., carboximetilcelulosa sódica, celulosa en polvo, hidroximetilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, hidroxipropilmethylcelulosa, metilcelulosa), ésteres de ácidos grasos de sorbitán (p. ej., monolaurato de polioxietilén sorbitán (Tween 20), polioxietilén sorbitán (Tween 60), monooleato de polioxietilén sorbitán (Tween 80), monopalmitato de sorbitán (Span 40), monoestearato de sorbitán (Span 60), triestearato de sorbitán (Span 65), monooleato de glicerilo, monooleato de sorbitán (Span 80)), ésteres de polioxietileno (p. ej., monoestearato de polioxietileno (Myrj 45), aceite de ricino hidrogenado de polioxietileno, aceite de ricino polietoxilado, estearato de polioximetileno y Solutol), ésteres de ácidos grasos de sacarosa, ésteres de ácidos grasos de polietilenglicol (p. ej., Cremophor™), éteres de polioxietileno, (p. ej., lauril éter de polioxietileno (Brij 30)), poli (vinil-pirrolidona), monolaurato de dietilenglicol, oleato de trietanolamina, oleato de sodio, oleato de potasio, oleato de etilo, ácido oleico, laurato de etilo, lauril sulfato de sodio, Pluronic F-68, poloxámero-188, bromuro de cetrimonio, cloruro de cetilpiridinio, cloruro de benzalconio, docusato de sodio y/o mezclas de los mismos.

Los ejemplos de agentes aglutinantes incluyen almidón (p. ej., almidón de maíz y pasta de almidón), gelatina, azúcares (p. ej., sacarosa, glucosa, dextrosa, dextrina, melaza, lactosa, lactitol, manitol, etc.), gomas naturales y sintéticas (p. ej., acacia, alginato de sodio, extracto de musgo irlandés, goma panwar, goma ghatti, mucílago de cáscara de isapol, carboximetilcelulosa, metilcelulosa, etilcelulosa, hidroxietilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, hidroxipropilmethylcelulosa, celulosa microcristalina, acetato de celulosa, polivinilpirrolidona, silicato de magnesio y aluminio (Veegum) y arabogalactano de alerce), alginatos, óxido de polietileno, polietilenglicol, sales de calcio inorgánicas, ácido silícico, polimetacrilatos, ceras, agua, alcohol y/o mezclas de los mismos.

Los ejemplos de conservantes incluyen antioxidantes, agentes quelantes, conservantes antimicrobianos, conservantes antifúngicos, conservantes de alcohol, conservantes ácidos y otros conservantes. En determinadas realizaciones, el conservante es un antioxidante. En otras realizaciones, el conservante es un agente quelante.

Los ejemplos de antioxidantes incluyen alfa tocoferol, ácido ascórbico, palmitato de ascorbilo, hidroxianisol butilado, hidroxitolueno butilado, monotioglicerol, metabisulfito de potasio, ácido propiónico, galato de propilo, ascorbato de sodio, bisulfito de sodio, metabisulfito de sodio y sulfito de sodio.

Los ejemplos de agentes quelantes incluyen ácido etilendiaminotetraacético (EDTA) y sus sales e hidratos (p. ej., edetato de sodio, edetato de disodio, edetato de trisodio, edetato de calcio y disodio, edetato de dipotasio y similares), ácido cítrico y sus sales e hidratos. (p. ej., monohidrato de ácido cítrico), ácido fumárico y sus sales e hidratos, ácido málico y sus sales e hidratos, ácido fosfórico y sus sales e hidratos, y ácido tartárico y sus sales e hidratos. Los ejemplos de conservantes antimicrobianos incluyen cloruro de benzalconio, cloruro de bencetonio, alcohol bencílico, bronopol, cetrimida, cloruro de cetilpiridinio, clorhexidina, clorobutanol, clorocresol, cloroxilenol, cresol, alcohol etílico, glicerina, hexetidina, imidurea, fenol, fenoxietanol, alcohol feniletílico, nitrato fenilmercúrico, propilén glicol y timerosal.

Los ejemplos de conservantes antifúngicos incluyen butilparabeno, metilparabeno, etilparabeno, propilparabeno, ácido benzoico, ácido hidroxibenzoico, benzoato de potasio, sorbato de potasio, benzoato de sodio, propionato de sodio y ácido sórbico.

Los ejemplos de conservantes de alcohol incluyen etanol, polietilenglicol, fenol, compuestos fenólicos, bisfenol, clorobutanol, hidroxibenzoato y alcohol feniletílico.

Los ejemplos de conservantes ácidos incluyen vitamina A, vitamina C, vitamina E, betacaroteno, ácido cítrico, ácido acético, ácido deshidroacético, ácido ascórbico, ácido sórbico y ácido fítico.

Otros conservantes incluyen tocoferol, acetato de tocoferol, mesilato de deteroxima, cetrimida, hidroxianisol butilado (BHA), hidroxitolueno butilado (BHT), etilendiamina, lauril sulfato de sodio (SLS), lauril éter sulfato de sodio (SLES), bisulfito de sodio, metabisulfito de sodio, sulfito de potasio, metabisulfito de potasio, Glydant Plus, Phenonip, metilparabeno, Germall 115, Germaben II, Neolone, Kathon y Euxyl.

Los ejemplos de agentes tampón incluyen soluciones tampón de citrato, soluciones tampón de acetato, soluciones tampón de fosfato, cloruro de amonio, carbonato de calcio, cloruro de calcio, citrato de calcio, gluconato de calcio, gluceptato de calcio, gluconato de calcio, ácido D-glucónico, glicerofosfato de calcio, lactato de calcio, ácido propanoico, levulinato de calcio, ácido pentanoico, fosfato de calcio dibásico, ácido fosfórico, fosfato de calcio tribásico, fosfato de hidróxido de calcio, acetato de potasio, cloruro de potasio, gluconato de potasio, mezclas de potasio, fosfato de potasio dibásico, fosfato de potasio monobásico, mezclas de fosfato de potasio, acetato de sodio, bicarbonato de sodio, cloruro de sodio, citrato de sodio, lactato de sodio, fosfato de sodio dibásico, fosfato de sodio monobásico,

mezclas de fosfato de sodio, trometamina, hidróxido de magnesio, hidróxido de aluminio, ácido algínico, agua libre de pirógenos, solución salina isotónica, solución de Ringer, alcohol etílico y mezclas de los mismos.

Los ejemplos de agentes lubricantes incluyen estearato de magnesio, estearato de calcio, ácido esteárico, sílice, talco, malta, behenato de glicerilo, aceites vegetales hidrogenados, polietilenglicol, benzoato de sodio, acetato de sodio, cloruro de sodio, leucina, lauril sulfato de magnesio, lauril sulfato de sodio y mezclas de estos.

Los ejemplos de aceites naturales incluyen aceites de almendra, semilla de albaricoque, aguacate, babasú, bergamota, semilla de corriente negra, borraja, cade, manzanilla, canola, alcaravea, carnauba, ricino, canela, manteca de cacao, coco, hígado de bacalao, café, maíz, semilla de algodón, emú, eucalipto, onagra, pescado, linaza, geraniol, calabaza, semilla de uva, avellana, hisopo, miristato de isopropilo, jojoba, nuez de kukui, lavandina, lavanda, limón,

10 Litsea cubeba, nuez de macadamia, malva, semilla de mango, semilla de pradera, visón, nuez moscada, aceituna, naranja, rugoso anaranjado, palma, palmiste, melocotón, maní, semilla de amapola, semilla de calabaza, colza, salvado de arroz, romero, cártamo, sándalo, sasquana, sabrosa, espino amarillo, sésamo, manteca de karité, Aceites de silicona, soja, girasol, árbol de té, cardo, tsukaki, vetiver, nuez y germen de trigo. Los ejemplos de aceites sintéticos incluyen, entre otros, estearato de butilo, triglicírido caprílico, triglicírido cáprico, ciclometicona, sebacato de dietilo, dimeticona 360, miristato de isopropilo, aceite mineral, octildodecanol, alcohol oleílico, aceite de silicona y mezclas de estos.

Las formas de dosificación líquidas para administración oral y parenteral incluyen, entre otras, emulsiones, microemulsiones, soluciones, suspensiones, jarabes y elixires farmacéuticamente aceptables. Además de los agentes activos, las formas de dosificación líquidas pueden contener diluyentes inertes comúnmente utilizados en la técnica

20 tales como, p. ej., agua u otros disolventes, agentes solubilizantes y emulsionantes, tales como alcohol etílico, alcohol isopropílico, carbonato de etilo, acetato de etilo, alcohol bencílico, benzoato de bencilo, propilenglicol, 1,3-butilenglicol, dimetilformamida, aceites (en particular, aceites de semilla de algodón, maní, maíz, germen, oliva, ricino y sésamo), glicerol, alcohol tetrahidrofurílico, polietilenglicoles y ésteres de sorbitán de ácidos grasos y mezclas de los mismos.

25 Además de diluyentes inertes, las composiciones orales también pueden incluir adyuvantes tales como agentes humectantes, agentes emulsionantes y de suspensión, edulcorantes, saborizantes y agentes perfumantes. En determinadas realizaciones para la administración parenteral, los agentes de la invención se mezclan con agentes solubilizantes tales como CREMOPHOR EL® (aceite de ricino polietoxilado), alcoholes, aceites, aceites modificados, glicoles, polisorbatos, ciclodextrinas, polímeros y combinaciones de estos.

30 Las preparaciones inyectables, p. ej., suspensiones acuosas u oleaginosas inyectables estériles, pueden formularse de acuerdo con la técnica conocida usando agentes dispersantes o humectantes y agentes de suspensión adecuados. La preparación inyectable estéril también puede ser una solución, suspensión o emulsión inyectable estéril en un diluyente o disolvente no tóxico parenteralmente aceptable, p. ej., como una solución en 1,3-butanodiol. Entre los vehículos y disolventes aceptables que pueden emplearse se encuentran agua, solución de Ringer, solución isotónica de cloruro de sodio y USP. Además, convencionalmente se emplean aceites fijos estériles como disolvente o medio 35 de suspensión. Para este fin se puede emplear cualquier aceite fijo suave, incluidos monoglicéridos o diglicéridos sintéticos. Además, en la preparación de inyectables se utilizan ácidos grasos como el ácido oleico.

Las formulaciones inyectables se pueden esterilizar, p. ej., mediante filtración a través de un filtro de retención de bacterias, o incorporando agentes esterilizantes en forma de composiciones sólidas estériles que se pueden disolver o dispersar en agua estéril u otro medio inyectable estéril antes de su uso.

40 Las formas farmacéuticas sólidas para administración oral incluyen cápsulas, comprimidos, píldoras, polvos y gránulos. En tales formas de dosificación sólida, el agente activo se mezcla con al menos un excipiente o portador inerte farmacéuticamente aceptable tal como citrato de sodio o fosfato dicálcico y/o a) rellenos o extensores tales como almidones, lactosa, sacarosa, glucosa, manitol y ácido silílico, b) aglutinantes tales como, p. ej., carboximetilcelulosa, alginatos, gelatina, polivinilpirrolidinona, sacarosa y goma arábiga, c) humectantes tales como glicerol, d) agentes desintegrantes tales como agar-agar, carbonato cálcico, almidón de patata o tapioca, ácido algínico, ciertos silicatos y carbonato de sodio, e) agentes retardantes de la solución tales como parafina, f) aceleradores de la absorción tales como compuestos de amonio cuaternario, g) agentes humectantes tales como, p. ej., alcohol cetílico y monoestearato de glicerol, h) absorbentes tales como arcilla de caolín y bentonita, y i) lubricantes tales como talco, estearato de calcio, estearato de magnesio, polietilenglicoles sólidos, laurilsulfato de sodio y mezclas 50 de los mismos. En el caso de cápsulas, comprimidos y píldoras, la forma de dosificación también puede comprender agentes tampón.

También se pueden emplear composiciones sólidas de un tipo similar como rellenos en cápsulas de gelatina rellenas blandas y duras usando excipientes tales como lactosa o azúcar de leche, así como polietilenglicoles de alto peso molecular y similares. Las formas de dosificación sólidas de comprimidos, grageas, cápsulas, píldoras y gránulos se 55 pueden preparar con recubrimientos y cubiertas tales como recubrimientos entéricos y otros recubrimientos bien conocidos en la técnica de formulación farmacéutica. Pueden contener opcionalmente agentes opacificantes y también pueden tener una composición que libere el ingrediente(s) activo únicamente, o preferentemente, en una determinada parte del tracto intestinal, opcionalmente, de manera retardada. Ejemplos de composiciones de inclusión que pueden usarse incluyen sustancias poliméricas y ceras. También se pueden emplear composiciones sólidas de un tipo similar

como rellenos en cápsulas de gelatina rellenas blandas y duras usando excipientes tales como lactosa o azúcar de leche, así como polietilenglicoles de alto peso molecular y similares.

Los agentes activos también pueden estar en forma microencapsulada con uno o más excipientes como se indicó anteriormente. Las formas de dosificación sólidas de comprimidos, grageas, cápsulas, píldoras y gránulos se pueden

5 preparar con recubrimientos y cubiertas tales como recubrimientos entéricos, recubrimientos que controlan la liberación y otros recubrimientos bien conocidos en la técnica de formulación farmacéutica. En tales formas de dosificación sólidas, el agente activo se puede mezclar con al menos un diluyente inerte tal como sacarosa, lactosa o almidón. Dichas formas de dosificación también pueden comprender, como es práctica habitual, sustancias adicionales 10 distintas de los diluyentes inertes, p. ej., lubricantes para comprimidos y otros auxiliares para comprimidos, como estearato de magnesio y celulosa microcristalina. En el caso de cápsulas, comprimidos y píldoras, las formas de dosificación también pueden comprender agentes tampón. Pueden contener opcionalmente agentes opacificantes y 15 también pueden tener una composición que libere el ingrediente(s) activos únicamente, o preferentemente, en una determinada parte del tracto intestinal, opcionalmente, de manera retardada. Ejemplos de composiciones de inclusión que pueden usarse incluyen sustancias poliméricas y ceras.

15 Las formulaciones adecuadas para administración tópica incluyen preparaciones líquidas o semilíquidas tales como linimentos, lociones, geles, emulsionantes de aceite en agua o agua en aceite tales como cremas, ungüentos o pastas; o soluciones o suspensiones tales como gotas. Las formulaciones para administración tópica en la superficie de la piel se pueden preparar dispersando el fármaco con un vehículo dermatológicamente aceptable tal como una loción, crema, ungüento o jabón. Los vehículos útiles son capaces de formar una película o capa sobre la piel para localizar 20 la aplicación e inhibir la eliminación. Para la administración tópica a superficies internas de tejido, el agente se puede dispersar en un adhesivo tisular líquido u otra sustancia que se sabe que mejora la adsorción en una superficie de tejido. Por ejemplo, se pueden utilizar ventajosamente soluciones de hidroxipropilcelulosa o fibrinógeno/trombina. Alternativamente, se pueden usar soluciones de recubrimiento de tejidos, tales como formulaciones que contienen 25 pectina. También se contemplan dentro del alcance de esta invención formulaciones oftálmicas, gotas para los oídos y gotas para los ojos. Además, la presente divulgación contempla el uso de parches transdérmicos, que tienen la ventaja adicional de proporcionar una administración controlada de un agente al cuerpo. Dichas formas de dosificación se pueden preparar disolviendo o dispensando el agente en el medio adecuado. También se pueden utilizar potenciadores de la absorción para aumentar el flujo del agente a través de la piel. La velocidad se puede controlar proporcionando una membrana controladora de velocidad o dispersando el agente en una matriz o gel polimérico.

30 Además, el vehículo para una formulación tópica puede estar en forma de un sistema hidroalcohólico (p. ej., quids y geles), un sistema a base de aceite anhídrico o silicona, o un sistema de emulsión, que incluye, entre otros, emulsiones de aceite en agua, agua en aceite, agua en aceite en agua y aceite en agua en silicona. Las emulsiones pueden cubrir una amplia gama de consistencias que incluyen lociones finas (que también pueden ser adecuadas para 35 administración por atomización o aerosol), lociones cremosas, cremas ligeras, cremas espesas y similares. Las emulsiones también pueden incluir sistemas de microemulsión. Otros vehículos tópicos adecuados incluyen sólidos y semisólidos anhidros (tales como geles y barras); y sistemas de crema de base acuosa.

También se divultan en los párrafos siguientes, pero no dentro del alcance literal de las reivindicaciones, los kits (p. ej., envases farmacéuticos). Los kits pueden comprender una composición o compuesto farmacéutico descrito en el presente documento y un recipiente (p. ej., un vial, ampolla, frasco, jeringa y/o paquete dispensador, u otro recipiente adecuado). Los kits pueden incluir opcionalmente además un segundo recipiente que comprende un excipiente 40 farmacéutico para dilución o suspensión de una composición o compuesto farmacéutico descrito en el presente documento. La composición o compuesto farmacéutico descrito en el presente documento proporcionado en el primer recipiente y el segundo recipiente se combinan para formar una forma farmacéutica unitaria.

45 Por lo tanto, se divultan kits que incluyen un primer recipiente que comprende un compuesto o composición farmacéutica descrito en el presente documento. Los kits son útiles para tratar una enfermedad (p. ej., trastorno neurológico, enfermedad neurodegenerativa o tauopatía) en un sujeto que lo necesite. Los kits son útiles para prevenir una enfermedad (p. ej., trastorno neurológico, enfermedad neurodegenerativa o tauopatía) en un sujeto que lo necesite. Los kits son útiles para reducir el riesgo de desarrollar una enfermedad (p. ej., trastorno neurológico, enfermedad neurodegenerativa o tauopatía) en un sujeto que lo necesite. Los kits son útiles para promover la 50 degradación de la proteína tau en un sujeto o célula. Los kits son útiles para obtener imágenes y/o detectar un trastorno neurológico en cualquier tejido humano (p. ej., mediante el uso de un compuesto radiomarcado de Fórmula I). Los kits son útiles para promover la degradación de la proteína tau en un sujeto o célula. Los kits son útiles para obtener imágenes y/o detectar un trastorno neurológico en el sistema nervioso central (p. ej., mediante el uso de un compuesto radiomarcado de Fórmula I). Los kits son útiles para promover la degradación de la proteína tau en un sujeto o célula. 55 Los kits son útiles para obtener imágenes y/o detectar un trastorno neurológico en el cerebro (p. ej., mediante el uso de un compuesto radiomarcado de Fórmula I). Los kits son útiles para obtener imágenes y/o detectar agregaciones patológicas de la proteína tau en cualquier tejido humano (p. ej., mediante el uso de un compuesto radiomarcado de Fórmula I). Los kits son útiles para obtener imágenes y/o detectar agregaciones patológicas de la proteína tau en el sistema nervioso central (p. ej., mediante el uso de un compuesto radiomarcado de Fórmula I). Los kits son útiles para 60 obtener imágenes y/o detectar agregaciones patológicas de la proteína tau en el cerebro (p. ej., mediante el uso de un compuesto radiomarcado de Fórmula I).

Un kit descrito en el presente documento incluye además instrucciones para usar el kit. Un kit descrito en este documento también puede incluir información según lo requiera una agencia reguladora como la Administración de Alimentos y Medicamentos de los Estados Unidos (FDA). La información incluida en los kits es información de prescripción. Los kits y las instrucciones prevén el tratamiento de una enfermedad (p. ej., trastorno neurológico, enfermedad neurodegenerativa o tauopatía) en un sujeto que lo necesite. Los kits y las instrucciones prevén la prevención de una enfermedad (p. ej., trastorno neurológico, enfermedad neurodegenerativa o tauopatía) en un sujeto que lo necesite. Los kits y las instrucciones prevén la reducción del riesgo de desarrollar una enfermedad (p. ej., trastorno neurológico, enfermedad neurodegenerativa o tauopatía) en un sujeto que lo necesite. Los kits y las instrucciones prevén promover la degradación de la proteína tau en un sujeto o célula. Los kits y las instrucciones permiten diagnosticar un trastorno neurológico en el sistema nervioso central (p. ej., mediante el uso de un compuesto radiomarcado de Fórmula I). Los kits y las instrucciones permiten obtener imágenes y/o detectar un trastorno neurológico en el sistema nervioso central. (p. ej., mediante el uso de un compuesto radiomarcado de Fórmula I). Los kits y las instrucciones proporcionan imágenes y/o detección de agregación patológica de la proteína tau en el sistema nervioso central (p. ej., mediante el uso de un compuesto radiomarcado de Fórmula I). Un kit descrito en el presente documento puede incluir uno o más agentes farmacéuticos adicionales descritos en el presente documento como una composición separada.

Métodos de tratamiento

Las principales observaciones neuropatológicas del examen post mortem de cerebros con enfermedad de Alzheimer (AD) confirman la presencia de AD mediante la detección de ovillos neurofibrilares intracelulares (NFT). Las NFT derivan de filamentos de proteínas tau hiperfosforiladas agregadas. La presencia y gravedad de las NFT generalmente, pero no siempre, se correlacionan con la gravedad de la demencia y el deterioro cognitivo, y ha quedado claro que el proceso patológico de la AD comienza antes de la presentación de los síntomas clínicos de la demencia y las NFT en etapa tardía. Por lo tanto, la reducción y/o eliminación de especies de tau aberrantes que preceden a las NFT, o a las propias NFT, mediante la degradación de la proteína tau es un método atractivo para el tratamiento de la AD y otras tauopatías.

Los agentes inmunomoduladores, incluidas la talidomida y la lenalidomida, se unen a Cereblon. En consecuencia, el uso de un compuesto bifuncional que se une a la proteína tau y una ubiquitina ligasa E3 (p. ej., Cereblon) proporciona una estrategia para el tratamiento de enfermedades asociadas con la agregación de la proteína tau, también conocidas como tauopatías.

La presente divulgación proporciona compuestos y composiciones para usar en métodos para tratar trastornos neurológicos. En determinadas realizaciones, la solicitud proporciona compuestos y composiciones para usar en un método para tratar enfermedades neurodegenerativas. En determinadas realizaciones, la solicitud proporciona compuestos y composiciones para usar en un método para tratar una tauopatía. En determinadas realizaciones, la solicitud proporciona compuestos y composiciones para su uso en un método para tratar la tauopatía primaria relacionada con la edad (PART)/demencia senil con predominio de ovillos neurofibrilares, encefalopatía traumática crónica, demencia pugilística, parálisis supranuclear progresiva, degeneración corticobasal, enfermedad de Pick, demencia frontotemporal y parkinsonismo ligado al cromosoma 17, enfermedad de Lytico-Bodig, ganglioglioma, gangliocitoma, meningioangiomatosis, parkinsonismo postencefalítico, panencefalitis esclerosante subaguda, encefalopatía por plomo, esclerosis tuberosa, enfermedad de Hallervorden-Spatz, lipofuscinosis, enfermedad de Huntington, enfermedad de Alzheimer o enfermedad de grano argirofílico. En determinadas realizaciones, la solicitud proporciona compuestos y composiciones para usar en un método para tratar la enfermedad de Alzheimer.

La presente divulgación proporciona compuestos y composiciones para usar en métodos para prevenir trastornos neurológicos. En determinadas realizaciones, la solicitud proporciona compuestos y composiciones para usar en un método para prevenir enfermedades neurodegenerativas. En determinadas realizaciones, la solicitud proporciona compuestos y composiciones para usar en un método para prevenir una tauopatía. En determinadas realizaciones, la solicitud proporciona compuestos y composiciones para su uso en un método para prevenir la tauopatía primaria relacionada con la edad (PART)/demencia senil con predominio de ovillos neurofibrilares, encefalopatía traumática crónica, demencia pugilística, parálisis supranuclear progresiva, degeneración corticobasal, enfermedad de Pick, demencia frontotemporal y parkinsonismo ligado al cromosoma 17, enfermedad de Lytico-Bodig, ganglioglioma, gangliocitoma, meningioangiomatosis, parkinsonismo postencefalítico, panencefalitis esclerosante subaguda, encefalopatía por plomo, esclerosis tuberosa, enfermedad de Hallervorden-Spatz, lipofuscinosis, enfermedad de Huntington, enfermedad de Alzheimer o enfermedad de grano argirofílico. En determinadas realizaciones, la solicitud proporciona compuestos y composiciones para usar en un método para prevenir la enfermedad de Alzheimer.

En determinadas realizaciones, la solicitud proporciona compuestos y composiciones para usar en un método para promover la degradación de la proteína tau (p. ej., en una célula). En determinadas realizaciones, la solicitud proporciona compuestos y composiciones para usar en un método para promover la degradación de la proteína tau en un sujeto que lo necesita. En determinadas realizaciones, la solicitud proporciona compuestos y composiciones para usar en un método para unir una ubiquitina ligasa E3 y promover la degradación de la proteína tau. En determinadas realizaciones, la ubiquitina ligasa E3 dirigida es Cereblon.

En determinadas realizaciones, los métodos comprenden administrar a un sujeto que lo necesita (p. ej., un sujeto con una enfermedad neurodegenerativa) un compuesto que interactúa con la proteína tau, p. ej., un compuesto que es un modulador de la proteína tau, un aglutinante de la proteína tau, un compuesto que modifica la proteína tau, o un compuesto que promueve la degradación de proteína tau. El compuesto también puede ser un inhibidor de una ubiquitina ligasa E3, un modulador de una ubiquitina ligasa E3, un aglutinante de una ubiquitina ligasa E3, un compuesto que modifica una ubiquitina ligasa E3 o un compuesto que interrumpe la interacción de la ubiquitina ligasa E3 con otra proteína. En determinadas realizaciones, los métodos comprenden administrar un compuesto de Fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable, o una composición de esta, a un sujeto que lo necesite. En algunas realizaciones, el método comprende administrar una composición farmacéutica que comprende un compuesto de Fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable, o una composición de esta, a un sujeto que lo necesite.

La presente divulgación también proporciona un compuesto de Fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable, o una composición de esta, para usar en el tratamiento de un trastorno neurológico. En determinadas realizaciones, el trastorno neurológico es una enfermedad neurodegenerativa. En determinadas realizaciones, la enfermedad neurodegenerativa es una tauopatía. En determinadas realizaciones, la tauopatía es tauopatía primaria relacionada con la edad (PART)/demencia senil con predominio de ovillos neurofibrilares, encefalopatía traumática crónica, demencia pugilística, parálisis supranuclear progresiva, degeneración corticobasal, enfermedad de Pick, demencia frontotemporal y parkinsonismo vinculado al cromosoma 17. Enfermedad de Lytico-Bodig, ganglioglioma, gangliocitoma, meningioangiomatosis, parkinsonismo postencefalítico, panencefalitis esclerosante subaguda, encefalopatía por plomo, esclerosis tuberosa, enfermedad de Hallervorden-Spatz, lipofuscinosis, enfermedad de Huntington, enfermedad de Alzheimer o enfermedad de grano argirofílico. En determinadas realizaciones, la tauopatía es la enfermedad de Alzheimer.

La presente divulgación también proporciona usos de un compuesto de Fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable, o una composición de esta, en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de un trastorno neurológico. En determinadas realizaciones, el trastorno neurológico es una enfermedad neurodegenerativa. En determinadas realizaciones, la enfermedad neurodegenerativa es una tauopatía. En determinadas realizaciones, la tauopatía es tauopatía primaria relacionada con la edad (PART)/demencia senil con predominio de ovillos neurofibrilares, encefalopatía traumática crónica, demencia pugilística, parálisis supranuclear progresiva, degeneración corticobasal, enfermedad de Pick, demencia frontotemporal y parkinsonismo vinculado al cromosoma 17, enfermedad de Lytico-Bodig, ganglioglioma, gangliocitoma, meningioangiomatosis, parkinsonismo postencefalítico, panencefalitis esclerosante subaguda, encefalopatía por plomo, esclerosis tuberosa, enfermedad de Hallervorden-Spatz, lipofuscinosis, enfermedad de Huntington, enfermedad de Alzheimer o enfermedad de grano argirofílico. En determinadas realizaciones, la tauopatía es la enfermedad de Alzheimer.

En determinadas realizaciones, los métodos de la divulgación comprenden administrar al sujeto una cantidad eficaz de un compuesto de Fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable, o una composición de esta. En algunas realizaciones, la cantidad eficaz es una cantidad terapéuticamente eficaz. En algunas realizaciones, la cantidad eficaz es una cantidad profilácticamente eficaz.

En determinadas realizaciones, el sujeto que se está tratando es un animal. El animal puede ser de cualquier sexo y puede encontrarse en cualquier etapa de desarrollo. En determinadas realizaciones, el sujeto es un mamífero. En determinadas realizaciones, el sujeto que se está tratando es un ser humano. En determinadas realizaciones, el sujeto es un animal domesticado, tal como un perro, gato, vaca, cerdo, caballo, oveja o cabra. En determinadas realizaciones, el sujeto es un animal de compañía, tal como un perro o un gato. En determinadas realizaciones, el sujeto es un animal de ganado, tal como una vaca, un cerdo, un caballo, una oveja o una cabra. En determinadas realizaciones, el sujeto es un animal de zoológico. En otra realización, el sujeto es un animal de investigación tal como un roedor (p. ej., ratón, rata), perro, cerdo o primate no humano. En determinadas realizaciones, el animal es un animal modificado genéticamente. En determinadas realizaciones, el animal es un animal transgénico.

Ciertos métodos descritos en el presente documento pueden comprender la administración de uno o más agentes farmacéuticos adicionales en combinación con los compuestos descritos en el presente documento. El agente(s) farmacéutico(s) adicional(es) se pueden administrar al mismo tiempo que el compuesto de Fórmula I, o en tiempos diferentes que el compuesto de Fórmula I. Por ejemplo, el compuesto de fórmula I y cualquier agente farmacéutico adicional puede estar en el mismo programa de dosificación o en programas de dosificación diferentes. Todas o algunas dosis del compuesto de Fórmula I se pueden administrar antes de todas o algunas dosis de un agente farmacéutico adicional, después de todas o algunas de las dosis de un agente farmacéutico adicional, dentro de un programa de dosificación de un agente farmacéutico adicional, o una combinación de estos. El momento de administración del compuesto de Fórmula I y los agentes farmacéuticos adicionales pueden ser diferentes para diferentes agentes farmacéuticos adicionales.

En determinadas realizaciones, el agente farmacéutico adicional comprende un agente útil en el tratamiento de un trastorno neurológico. En determinadas realizaciones, el agente farmacéutico adicional es útil en el tratamiento de una enfermedad neurodegenerativa. En determinadas realizaciones, el agente farmacéutico adicional es útil en el tratamiento de una tauopatía. En determinadas realizaciones, el agente farmacéutico adicional es útil en el tratamiento de tauopatía primaria relacionada con la edad (PART)/demencia senil con predominio de ovillos neurofibrilares, encefalopatía traumática crónica, demencia pugilística, parálisis supranuclear progresiva, degeneración corticobasal,

enfermedad de Pick, demencia frontotemporal y parkinsonismo ligado al cromosoma 17, enfermedad de Lytico-Bodig, ganglioglioma, gangliocitoma, meningioangiomatosis, parkinsonismo postencefalítico, panencefalitis esclerosante subaguda, encefalopatía por plomo, esclerosis tuberosa, enfermedad de Hallervorden-Spatz, lipofuscinosis, enfermedad de Huntington, enfermedad de Alzheimer o enfermedad de grano argirofílico. En determinadas 5 realizaciones, el agente farmacéutico adicional es útil en el tratamiento de un linfoma no Hodgkin. En determinadas realizaciones, el agente farmacéutico adicional es útil en el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer.

En otro aspecto, la presente divulgación proporciona compuestos y composiciones para usar en métodos para promover la degradación de la proteína tau, comprendiendo el método administrar al sujeto un compuesto de Fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable, o una composición de esta.

10 En otro aspecto, la presente divulgación proporciona compuestos y composiciones para usar en métodos para unir una ubiquitina ligasa E3 y promover la degradación de la proteína tau, comprendiendo el método administrar al sujeto un compuesto de Fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable, o una composición de esta. En determinadas realizaciones, la ubiquitina ligasa E3 es Cereblon.

Métodos de diagnóstico

15 El desarrollo patológico de las tauopatías suele comenzar antes de la presentación de los síntomas clínicos, por lo que la obtención de imágenes *in vivo* de proteína tau aberrante y/o agregada pueden ser útiles para el diagnóstico temprano y preciso de enfermedades neurológicas. En particular, el proceso patológico de la AD comienza antes de la presentación de los síntomas clínicos de la demencia, y la obtención de imágenes *in vivo* de tau y NFT aberrantes 20 pueden ser útiles para el diagnóstico temprano y preciso de la AD. La evaluación cuantitativa de la patología de tau también podría ser útil para rastrear y predecir la gravedad de la demencia, porque la formación de patología neurítica se correlaciona con la gravedad clínica de la demencia. Los compuestos de la presente divulgación reconocen formas 25 patológicas de Tau, que incluyen formas que contienen proteína tau excesivamente fosforilada como ingrediente constituyente, así como especies aberrantes de alto peso molecular formadas a partir de tau y otras modificaciones postraduccionales, y por lo tanto los compuestos se pueden usar como sonda para la detección de tau aberrante relevante para la neurodegeneración. Por lo tanto, las técnicas de obtención de imágenes junto con tratamientos novedosos que prevengan o reduzcan la formación patológica de patología neurofibrilar serían útiles para la evaluación 30 de la eficacia del tratamiento.

En determinadas realizaciones, la presente divulgación se refiere a compuestos radiomarcados de Fórmula I como 35 agentes de formación de imágenes. Estos agentes de obtención de imágenes son útiles ya que contienen fracciones de unión a la proteína tau que interactúan y se unen a la proteína tau, proporcionando la capacidad de obtener imágenes de la proteína tau agregada *in vivo*. Como los compuestos de Fórmula I conducen a la degradación de la proteína tau mediante la administración regular, la progresión del efecto terapéutico de los compuestos de Fórmula I se 40 puede controlar mediante el uso de formas radiomarcadas de los compuestos u otros agentes de formación de imágenes conocidos para la proteína tau.

35 En determinadas realizaciones, la obtención de imágenes se logra empleando una técnica de obtención de imágenes por fluorescencia o una técnica de obtención de imágenes nucleares seleccionada del grupo que consiste en tomografía por emisión de positrones (PET) y tomografía computarizada por emisión de fotón único (SPECT), la técnica de obtención de imágenes por fluorescencia y/o la técnica de obtención de imágenes nucleares para monitorear o visualizar una distribución del compuesto radiomarcado o etiquetado dentro del sistema nervioso central 40 o dentro de una porción del mismo (p. ej., el cerebro).

45 PET y SPECT utilizan compuestos radiomarcados. PET y SPECT son técnicas sensibles y requieren pequeñas cantidades de compuestos radiomarcados o trazadores. Los compuestos marcados se transportan, acumulan y convierten *in vivo* exactamente de la misma manera que el correspondiente compuesto no radiactivo. Los trazadores, o sondas, pueden radiomarcarse con un radionúclido útil para la obtención de imágenes PET, tales como ¹¹C, ¹³N, ¹⁵O, ¹⁸F, ⁶⁴Cu y ¹²⁴I, o con un radionúclido útil para imágenes de SPECT, tales como ⁹⁹Tc, ⁷⁷Br, ⁶¹Cu, ¹⁵³Gd, ¹²³I, ¹²⁵I, ¹³¹I y ³²P.

La PET crea imágenes basadas en la distribución de trazadores de imágenes moleculares que transportan isótopos emisores de positrones en el tejido del paciente. El método PET tiene el potencial de detectar mal funcionamiento a 50 nivel celular en los tejidos u órganos investigados. La PET se ha utilizado en oncología clínica, como para la obtención de imágenes de tumores y metástasis, y se ha utilizado para el diagnóstico de ciertas enfermedades cerebrales, así como para mapear la función cerebral y cardíaca. De manera similar, la SPECT se puede utilizar para complementar cualquier estudio de imágenes gamma, en el que una verdadera representación 3D puede ser útil, p. ej., imágenes de tumores, infecciones (leucocitos), tiroides o huesos.

55 La presente divulgación proporciona compuestos y composiciones para usar en métodos para detectar un trastorno neurológico, comprendiendo el método poner en contacto un compuesto de Fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o una composición farmacéutica que comprende un compuesto de Fórmula I, con tejido del sistema nervioso central. En determinadas realizaciones, el trastorno neurológico es una enfermedad neurodegenerativa. En determinadas realizaciones, la enfermedad neurodegenerativa es una tauopatía. En

determinadas realizaciones, la tauopatía es tauopatía primaria relacionada con la edad (PART)/demencia senil con predominio de ovillos neurofibrilares, encefalopatía traumática crónica, demencia pugilística, parálisis supranuclear progresiva, degeneración corticobasal, enfermedad de Pick, demencia frontotemporal y parkinsonismo vinculado al cromosoma 17, enfermedad de Lytico-Bodig, ganglioglioma, gangliocitoma, meningioangiomatosis, parkinsonismo

5 postencefalítico, panencefalitis esclerosante subaguda, encefalopatía por plomo, esclerosis tuberosa, enfermedad de Hallervorden-Spatz, lipofuscinosis, enfermedad de Huntington, enfermedad de Alzheimer o enfermedad de grano argirofílico. En determinadas realizaciones, la tauopatía es la enfermedad de Alzheimer.

La presente divulgación proporciona compuestos y composiciones para usar en métodos para detectar agregación patológica de la proteína tau en el sistema nervioso central (p. ej., cerebro), el método que comprende poner en contacto un compuesto de Fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o una composición farmacéutica que comprende un compuesto de Fórmula I, con tejido del sistema nervioso central. En determinadas realizaciones, el contacto incluye la administración del compuesto de Fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, a un sujeto y permitiendo que el compuesto se distribuya en el sistema nervioso central.

10 La presente divulgación también proporciona métodos para obtener imágenes de la proteína tau en un sujeto, comprendiendo el método administrar un compuesto de Fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o una composición farmacéutica que comprende un compuesto de Fórmula I, a un sujeto. En determinadas realizaciones, los métodos comprenden obtener imágenes de la agregación patológica de la proteína tau en el sistema nervioso central (p. ej., cerebro).

15 La presente divulgación también proporciona compuestos y composiciones para usar en métodos para diagnosticar un trastorno neurológico en un sujeto, comprendiendo el método poner en contacto un compuesto de Fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o una composición farmacéutica que comprende un compuesto de Fórmula I, con tejido del sistema nervioso central. En determinadas realizaciones, el trastorno neurológico es una enfermedad neurodegenerativa. En determinadas realizaciones, la enfermedad neurodegenerativa es una tauopatía.

20 En determinadas realizaciones, la tauopatía es tauopatía primaria relacionada con la edad (PART)/demencia senil con predominio de ovillos neurofibrilares, encefalopatía traumática crónica, demencia pugilística, parálisis supranuclear progresiva, degeneración corticobasal, enfermedad de Pick, demencia frontotemporal y parkinsonismo vinculado al cromosoma 17, enfermedad de Lytico-Bodig, ganglioglioma, gangliocitoma, meningioangiomatosis, parkinsonismo postencefalítico, panencefalitis esclerosante subaguda, encefalopatía por plomo, esclerosis tuberosa, enfermedad de Hallervorden-Spatz, lipofuscinosis, enfermedad de Huntington, enfermedad de Alzheimer o enfermedad de grano argirofílico. En determinadas realizaciones, la tauopatía es la enfermedad de Alzheimer.

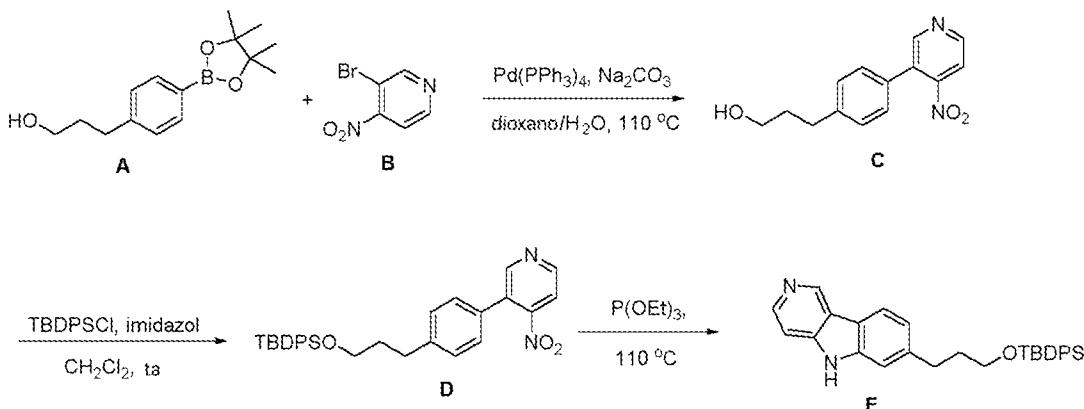
25 En determinadas realizaciones, el tejido del sistema nervioso central es tejido cerebral. En determinadas realizaciones, el compuesto se pone en contacto con el tejido *in vivo*. En otras realizaciones, el compuesto se pone en contacto con el tejido *in vitro*. En determinadas realizaciones, el compuesto entra en contacto con el tejido después de la administración del compuesto a un sujeto y permite que el compuesto se distribuya en el sistema nervioso central.

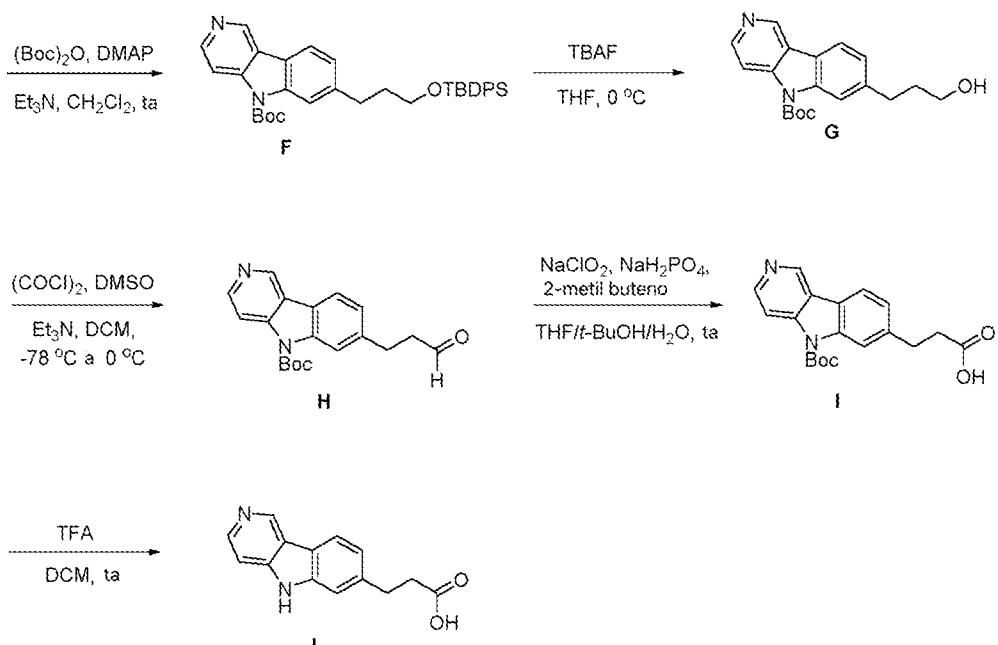
30 35 Ejemplos

Para que la invención descrita en el presente documento pueda entenderse más completamente, se exponen los siguientes ejemplos. Los ejemplos descritos en esta solicitud se ofrecen para ilustrar los compuestos, las composiciones farmacéuticas y los métodos proporcionados en el presente documento y no deben interpretarse de ninguna manera como limitantes de su alcance.

40 Los compuestos de Fórmula I se pueden preparar usando los esquemas y procedimientos sintéticos descritos en detalle a continuación.

Preparación de compuestos intermedios sintéticos.





3-(4-(4-Nitropiridin-3-il)fenil)propan-1-ol (C): Una solución de 3-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)propan-1-ol (A) (1.65 g, 6.29 mmol), 3-bromo-4-nitropiridina (B) (1.16 g, 5.72 mmol), Na_2CO_3 (1.52 g, 14.3 mmol) y $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (330 mg, 0.286 mmol) en 1,4-dioxano (40 mL) y H_2O (10 mL) se agitó a 110 °C durante 16 h antes de inactivarlo con NH_4Cl (ac. saturada, 100 mL). La mezcla resultante se extrajo con CH_2Cl_2 (3 x 80 mL), las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4 anhídrico y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en columna para obtener el compuesto del título (950 mg, 3.68 mmol, rendimiento del 64 %).

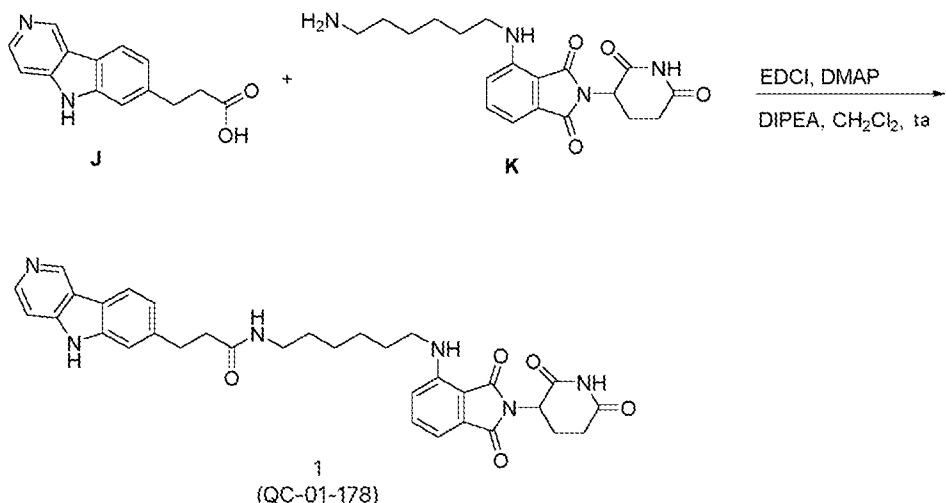
- 5 3-(4-((tert-Butildifenilsilil)oxi)propil)fenil-4-nitropiridina (D): A una solución agitada de C (950 mg, 3.68 mmol) en CH_2Cl_2 (35 mL) a 25 °C se le añadió imidazol (751 mg, 11.04 mmol) y TBPDSCl (2.01 g, 7.36 mmol). Después de agitar a esta temperatura durante 3 h, la reacción se detuvo con NH_4Cl (ac. saturada, 100 mL). La mezcla resultante se extrajo con CH_2Cl_2 (2 x 50 mL), las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (100 mL), se secaron sobre Na_2SO_4 anhídrico y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en columna para obtener el compuesto del título (1.62 g, 3.26 mmol, rendimiento del 89 %).
- 10 15 7-(3-((tert-Butildifenilsilil)oxi)propil)-SH-pirido[4,3-b]indol (E): Una solución de D (1.62 g, 3.26 mmol) en $\text{P}(\text{OEt})_3$ (20 mL) se agitó a 110 °C durante 3 h antes de concentrarse a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en columna para obtener el compuesto del título (1.32 g, 2.84 mmol, rendimiento del 87 %).
- 20 25 7-(3-((tert-Butildifenilsilil)oxi)propil)-5H-pirido[4,3-b]indol-5-carboxilato de *tert*-butilo (F): a una solución agitada de E (1.32 g, 2.84 mmol) y DMAP (213 mg, 1.75 mmol) en CH_2Cl_2 (30 mL) a 25 °C se le añadió Et_3N (1.06 g, 10.47 mmol) y $(\text{Boc})_2\text{O}$ (1.52 g, 6.98 mmol). Después de agitar a esta temperatura durante 2 h, la reacción se detuvo con NH_4Cl (ac. saturada, 100 mL). La mezcla resultante se extrajo con CH_2Cl_2 (2 x 50 mL), las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (100 mL), se secaron sobre Na_2SO_4 anhídrico y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en columna para obtener el compuesto del título (1.42 g, 2.52 mmol, rendimiento del 89 %).
- 30 35 7-(3-hidroxipropil)-5H-pirido[4,3-b]indol-5-carboxilato de *tert*-butilo (G): A una solución agitada de F (1.42 g, 2.52 mmol) en THF (25 mL) a 0 °C se le añadió gota a gota TBAF (1.0 M en THF , 3.8 mL, 3.8 mmol). Después de agitar a esta temperatura durante 2 h, la reacción se detuvo con ácido acético (0.2 mL). La mezcla se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en columna para obtener el compuesto del título (670 mg, 2.05 mmol, rendimiento del 81 %).
- 30 35 7-(3-oxopropil)-5H-pirido[4,3-b]indol-5-carboxilato de *tert*-butilo (H): A una solución agitada de DMSO (1.30 g, 16.6 mmol) en CH_2Cl_2 (7 mL) a -78 °C se le añadió cloruro de oxalilo (783 mg, 6.16 mmol) en CH_2Cl_2 (6 mL) gota a gota. Después de agitar a esta temperatura durante 0.5 h, se le añadió gota a gota una solución de G (670 mg, 2.05 mmol) en CH_2Cl_2 (6 mL). La mezcla se agitó a esta temperatura durante 2 h seguido de la adición de Et_3N (1.035 g, 10.25 mmol) gota a gota. La mezcla de reacción se calentó lentamente a 0 °C durante 1 h y se detuvo con NH_4Cl (ac. saturada, 30 mL). La mezcla resultante se extrajo con CH_2Cl_2 (2 x 30 mL), las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (100 mL), se secaron sobre Na_2SO_4 anhídrico y se concentró a presión reducida para proporcionar el compuesto del título. El producto crudo de H se usó en el siguiente paso sin purificación adicional.

Ácido 3-(5-(*tert*-butoxicarbonil)-5H-pirido[4,3-6]indol-7-il)propanoico (I): A una solución agitada del residuo anterior de H en THF (10 mL), t-BuOH (5 mL) y H₂O (5 mL) a 25 °C se le añadió NaH₂PO₄·H₂O (2.55 g, 18.5 mmol), 2-metilbuteno (5 mL) y clorito de sodio (1.64 g, 18.5 mmol). Después de agitar a esta temperatura durante 2 h, la reacción se diluyó con H₂O (50 mL). La mezcla resultante se extrajo con CH₂Cl₂ (2 x 50 mL), las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄ anhídrico y se concentró a presión reducida para proporcionar el compuesto del título. El producto crudo de I se usó en el siguiente paso sin purificación adicional.

Ácido 3-(5H-pirido[4,3-*b*]indol-7-il)propanoico (J): Una solución del producto crudo de I en CH₂Cl₂ (12 mL) y TFA (6 mL) se agitaron a 25 °C durante 12 h antes de concentrarse a presión reducida. El residuo se disolvió en NaOH (0.5 M, acuoso, 20 mL) y se extrajo con CH₂Cl₂ (4 × 15 mL). A la fase acuosa se le añadió HCl (ac., 1.0 M) gota a gota para ajustar el pH a 6-7. La mezcla resultante se extrajo con CHCl₃/i-PrOH (4/1, 3 × 30 mL), las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄ anhídrico y se concentró a presión reducida para proporcionar el compuesto del título (357 mg, 1.48 mmol, rendimiento del 73 % en 3 pasos).

Preparación de ejemplos de compuestos

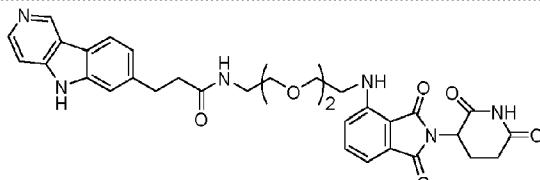
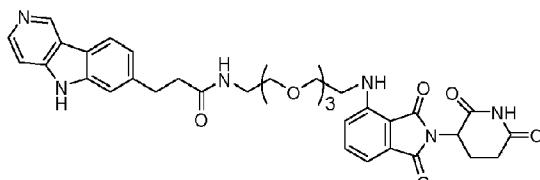
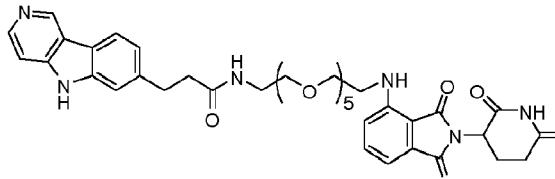
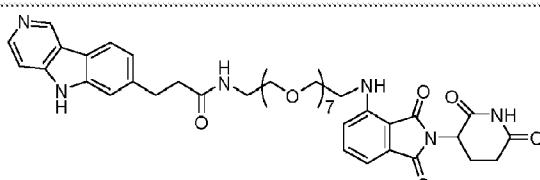
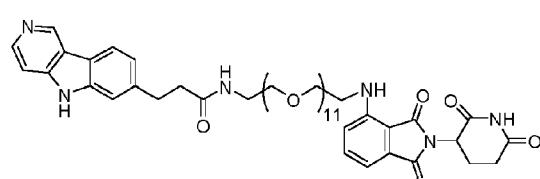
15 N-(6-((2-(2,6-Dioxopiperidin-3-il)-1,3-dioxoisindolin-4-il)amino)hexyl)-3-(5H-pirido[4,3-*b*]indol-7-il)propanamida (1;
QC-01-178))



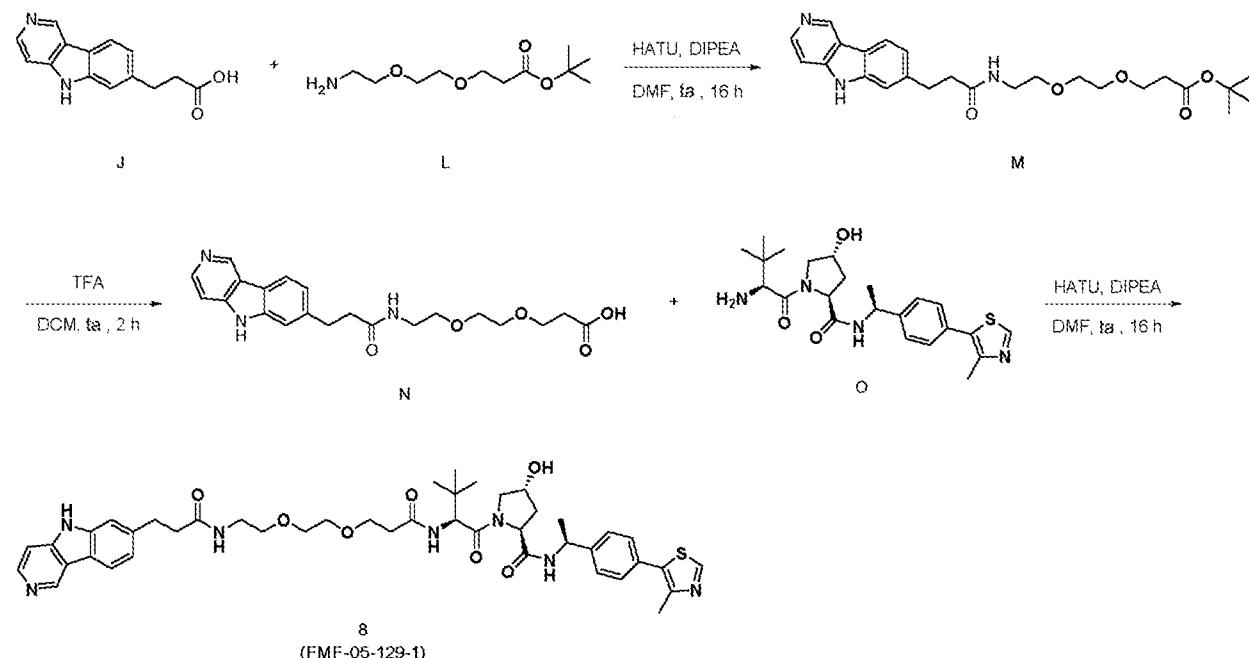
N-(6-((2-(2,6-Dioxopiperidin-3-il)-1,3-dioxoisooindolin-4-il)amino)hexil)-3-(SH-pirido[4,3-*b*]indol-7-il)propanamida (1): A una solución agitada de ácido carboxílico J (6.8 mg, 0.02 mmol), EDCI (11.5 mg, 0.06 mmol), DMAP (2.2 mg, 0.02 mmol) y DIPAD (14.3 mg, 0.12 mmol) en CH_2Cl_2 (0.6 mL) a 25 °C se le añadió 4-((6-aminohexil)amino)-2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)isoindolin-1,3-diona (K) (9.7 mg, 0.26 mmol). La mezcla de reacción resultante se agitó a esta temperatura durante 4 h y luego se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante HPLC de fase inversa para obtener el compuesto del título como la sal de TFA (9.6 mg, 0.014 mmol, rendimiento del 70 %). RMN de ^1H (500 MHz, DMSO) δ 13.03 (s, 1H), 11.10 (s, 1H), 9.68 (s, 1H), 8.61 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 8.33 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.96 (d, J = 6.7 Hz, 1H), 7.80 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 7.59 (s, 1H), 7.57 (dd, J = 8.5, 7.2 Hz, 1H), 7.36 (dd, J = 8.2, 1.0 Hz, 1H), 7.03 (d, J = 3.9 Hz, 1H), 7.02 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 6.46 (t, J = 5.1 Hz, 1H), 5.05 (dd, J = 12.8, 5.4 Hz, 1H), 3.20 (dd, J = 12.4, 6.5 Hz, 2H), 3.06-3.00 (m, 4H), 2.89 (ddd, J = 17.0, 13.9, 5.4 Hz, 1H), 2.66-2.52 (m, 2H), 2.48 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 2.06-2.01 (m, 1H), 1.49-1.43 (m, 2H), 1.37-1.31 (m, 2H), 1.29-1.23 (m, 2H), 1.22-1.16 (m, 2H). (m, 2H).

Los ejemplos de compuestos 2-7 se prepararon de manera análoga al compuesto 1, empleando los materiales de partida de amina correspondientes y ácido carboxílico J.

Estructura/Nombre	Caracterización
 QC-01-179 N-(2-(2-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-yl)-1,3-dioxoisindolin-4-yl)amino)ethoxy)ethyl)-3-(5H-pirido[4,3-b]indol-7-yl)propanamide	RMN de ^1H (500 MHz, DMSO) δ 13.00 (s, 1H), 11.08 (s, 1H), 9.65 (s, 1H), 8.61 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 8.31 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.95 (d, J = 6.7 Hz, 1H), 7.88 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 7.58 (s, 1H), 7.55 (dd, J = 8.4, 7.2 Hz, 1H), 7.34 (dd, J = 8.2, 1.0 Hz, 1H), 7.06 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.02 (d, J = 7.0 Hz, 1H), 6.53 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 5.02 (dd, J = 12.9, 5.4 Hz, 1H), 3.54 (t, J = 5.4 Hz, 2H), 3.42 (t, J = 5.8 Hz, 2H), 3.39-3.36 (m, 2H), 3.23-3.19 (m, 2H), 3.04 (t, J = 7.5 Hz, 2H), 2.83 (ddd, J = 17.4, 14.1, 5.3 Hz, 1H), 2.56-2.48 (m, 4H), 2.02-1.97 (m, 1H).

	Estructura/Nombre	Caracterización
3	 <p>QC-01-175 N-(2-(2-(2-(2,6-dioxopiperidin-3-yl)-1,3-dioxoisooindolin-4-yl)amino)ethoxy)ethoxy-3-(5H-pirido[4,3-b]indol-7-yl)propanamide</p>	RMN de ^1H (500 MHz, DMSO) δ 13.04 (s, 1H), 11.09 (s, 1H), 9.67 (s, 1H), 8.62 (d, J = 6.6 Hz, 1H), 8.31 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.96 (d, J = 6.7 Hz, 1H), 7.90 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 7.58 (s, 1H), 7.56 (dd, J = 8.3, 7.4 Hz, 1H), 7.33 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 7.11 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.01 (d, J = 7.0 Hz, 1H), 6.57 (t, J = 5.7 Hz, 1H), 5.05 (dd, J = 12.7, 5.4 Hz, 1H), 3.58 (t, J = 5.7 Hz, 2H), 3.52-3.50 (m, 2H), 3.47-3.42 (m, 6H), 3.20-3.17 (m, 2H), 3.03 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 2.87 (ddd, J = 16.9, 13.8, 5.3 Hz, 1H), 2.60-2.55 (m, 1H), 2.54-2.47 (m, 3H), 2.01 (ddd, J = 10.0, 6.7, 4.0 Hz, 1H).
4	 <p>QC-01-208 N-(2-(2-(2-(2-(2,6-dioxopiperidin-3-yl)-1,3-dioxoisooindolin-4-yl)amino)ethoxy)ethoxy)ethoxy-3-(5H-pirido[4,3-b]indol-7-yl)propanamide</p>	RMN de ^1H (500 MHz, DMSO) δ 13.02 (s, 1H), 11.09 (s, 1H), 9.67 (s, 1H), 8.62 (d, J = 6.7 Hz, 1H), 8.32 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.96 (d, J = 6.7 Hz, 1H), 7.91 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 7.59 (s, 1H), 7.56 (dd, J = 8.4, 7.2 Hz, 1H), 7.34 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 7.11 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.02 (d, J = 7.0 Hz, 1H), 6.57 (br s, 1H), 5.05 (dd, J = 12.8, 5.4 Hz, 1H), 3.60 (t, J = 5.4 Hz, 2H), 3.55-3.53 (m, 2H), 3.50-3.48 (m, 2H), 3.46-3.42 (m, 6H), 3.35 (t, J = 5.8 Hz, 2H), 3.19-3.16 (m, J = 5.7 Hz, 2H), 3.03 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 2.88 (ddd, J = 17.0, 13.9, 5.4 Hz, 1H), 2.60-2.56 (m, 1H), 2.54-2.47 (m, 3H), 2.06-1.96 (m, 1H).
5	 <p>QC-01-176 N-(17-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-yl)-1,3-dioxoisooindolin-4-yl)amino)-3,6,9,12,15-pentaoxaheptadecyl)-3-(5H-pirido[4,3-b]indol-7-yl)propanamide</p>	RMN de ^1H (500 MHz, DMSO) δ 13.01 (s, 1H), 9.67 (s, 1H), 8.62 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 8.32 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.96 (d, J = 6.7 Hz, 1H), 7.91 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 7.59 (s, 1H), 7.56 (dd, J = 8.5, 7.2 Hz, 1H), 7.35 (dd, J = 8.2, 1.1 Hz, 1H), 7.12 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.02 (d, J = 6.9 Hz, 1H), 6.58 (t, J = 5.7 Hz, 1H), 5.05 (dd, J = 12.8, 5.4 Hz, 1H), 3.60 (t, J = 5.5 Hz, 2H), 3.56-3.54 (m, 2H), 3.52-3.37 (m, 16H), 3.35 (t, J = 5.9 Hz, 3H), 3.20-3.16 (m, 2H), 3.04 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 2.91-2.84 (m, 1H), 2.60-2.60 (m, 1H), 2.53-2.47 (m, 3H), 2.04-2.00 (m, 1H).
6	 <p>QC-02-001 N-(23-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-yl)-1,3-dioxoisooindolin-4-yl)amino)-3,6,9,12,15,18,21-heptaoxatricosilo)-3-(5H-pirido[4,3-b]indol-7-yl)propanamide</p>	RMN de ^1H (500 MHz, DMSO) δ 13.03 (s, 1H), 11.09 (s, 1H), 9.67 (s, 1H), 8.62 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 8.32 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.97 (d, J = 6.7 Hz, 1H), 7.92 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 7.59 (s, 1H), 7.57 (dd, J = 9.5, 8.2 Hz, 1H), 7.35 (dd, J = 8.2, 1.1 Hz, 1H), 7.13 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.03 (d, J = 7.0 Hz, 1H), 6.59 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 5.05 (dd, J = 12.8, 5.4 Hz, 1H), 3.61 (t, J = 5.4 Hz, 2H), 3.56-3.54 (m, 2H), 3.52-3.43 (m, 20H), 3.35 (t, J = 5.8 Hz, 2H), 3.20-3.16 (m, 1H), 3.04 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 2.88 (ddd, J = 16.9, 13.8, 5.4 Hz, 1H), 2.60-2.56 (m, 1H), 2.54-2.47 (m, 3H), 2.04-1.99 (m, 1H).
7	 <p>QC-02-004 N-(35-((2-(2,6-dioxopiperidin-3-yl)-1,3-dioxoisooindolin-4-yl)amino)-3,6,9,12,15,18,21,24,27,30,33-undecaoxapentatriacotil)-3-(5H-pirido[4,3-b]indol-7-yl)propanamide</p>	RMN de ^1H (500 MHz, DMSO) δ 13.02 (s, 1H), 11.09 (s, 1H), 9.68 (s, 1H), 8.62 (d, J = 6.7 Hz, 1H), 8.32 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.97 (d, J = 6.7 Hz, 1H), 7.92 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 7.59 (s, 1H), 7.57 (dd, J = 8.6, 7.3 Hz, 1H), 7.35 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.13 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.03 (d, J = 7.0 Hz, 1H), 6.59 (br s, 1H), 5.05 (dd, J = 12.8, 5.4 Hz, 1H), 3.61 (t, J = 5.4 Hz, 2H), 3.57-3.55 (m, 2H), 3.53-3.43 (m, 36H), 3.35 (t, J = 5.8 Hz, 2H), 3.18 (q, J = 5.7 Hz, 2H), 3.04 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 2.88 (ddd, J = 16.9, 13.8, 5.4 Hz, 1H), 2.60-2.56 (m, 1H), 2.52 (dd, J = 18.3, 13.8 Hz, 3H), 2.04-2.00 (m, 1H).

(2S,4R)-1-[(2S)-3,3-Dimetil-2-(3-{2-[2-(3-{SH-pirido [4,3-b]indol-7-ilo}propanamido)etoxi]etoxi}propanamido)butanoilo]-4-hidroxi-N-[(1S)-1-[4-(4-metil-1,3-tiazol-5-il)fenil]etil]pirrolidina-2-carboxamida (8; FMF-05-129-1) (Compuesto de referencia)



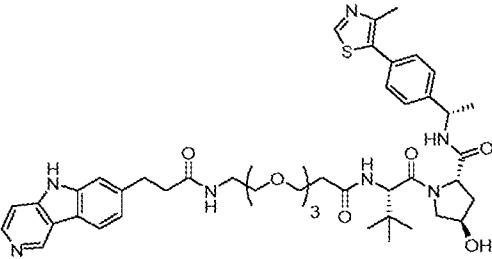
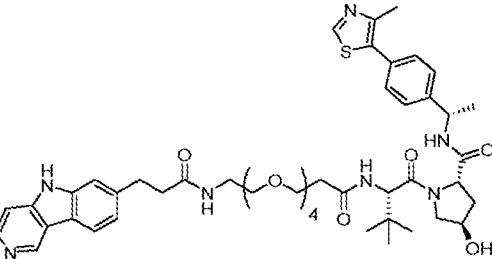
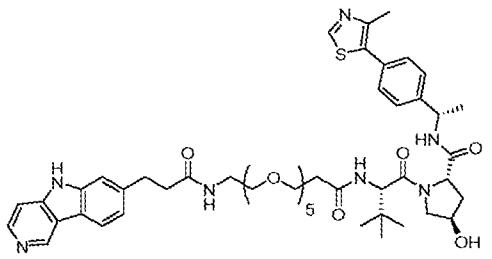
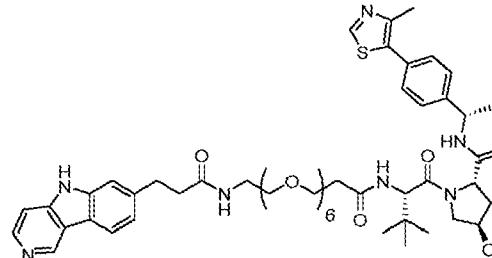
5 (Compuesto de referencia)

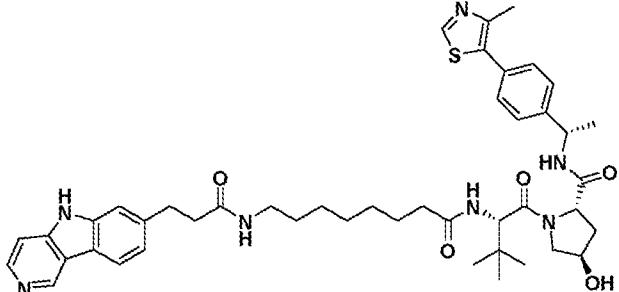
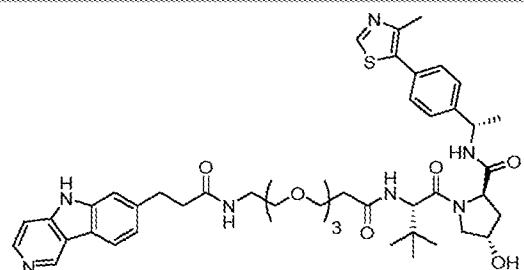
(M): A una solución agitada de ácido carboxílico 10 (30 mg, 0.125 mmol), HATU (53 mg, 1.38 mmol) y DIPAD (70 μ L, 0.375 mmol) en DMF (5 mL) a 25 °C se le añadió la amina primaria correspondiente (33 mg, 0.138 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 16 h, se diluyó con NaOH acuoso 0.1 N (15 mL) y se extrajo con CH_2Cl_2 (3 \times 20 mL). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4 anhídrico y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en columna (MeOH al 0-5 % en DCM) para obtener el compuesto M (18 mg, 0.040 mmol, rendimiento del 32 %). EM (ESI) m/z 456 ($\text{M}+\text{H}$)⁺

(N): Una solución de M (18 mg, 0.04 mmol) en CH_2Cl_2 (2 mL) y TFA (1 mL) se agitó a 25 °C durante 12 h antes de concentrarse a presión reducida para obtener el compuesto N (20 mg, 0.04 mmol, rendimiento cuantitativo). EM (ESI) m/z 400 ($\text{M}+\text{H}^+$)⁺

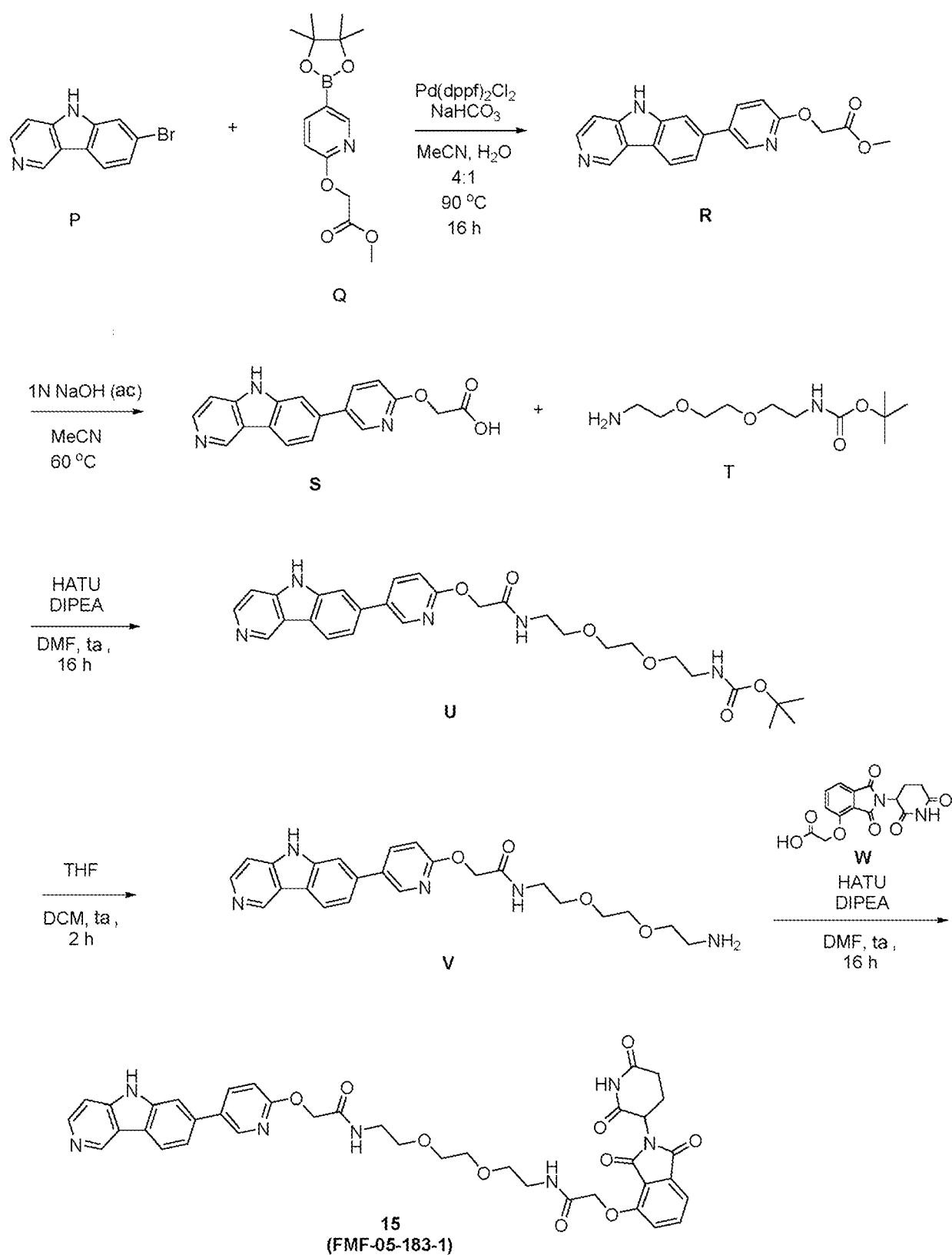
15 (2S,4R)-1-[(2S)-3,3-Dimetil-2-(3-{2-[2-(3-{SH-pirido[4,3-b]indol-7-il}propanamido)etoxi]etoxi}propanamido)butanoil]-4 hidroxi-N-[(1S)-1-[4-(4-metil-1,3-tiazol-5-il)fenil]etil]pirrolidina-2-carboxamida (8): Se añadió Compuesto O (25 mg, 0.06 mmol) a una solución agitada de ácido carboxílico N (20 mg, 0.04 mmol), HATU (27 mg, 0.07 mmol) y DIPAD (35 μ L, 0.18 mmol) en DMF (2 mL) a 25 °C. La mezcla de reacción se agitó durante 16 h, se diluyó con NaHCO₃ acuoso saturado (15 mL) y se extrajo con CH₂Cl₂ (3 \times 20 mL). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄ anhídrico y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante HPLC de fase inversa para obtener el Compuesto de referencia 8 (FMF-05-129-1) (10 mg, 0.01 mmol, rendimiento del 25 %). RMN de ¹H (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9.67 (s, 1H), 8.99 (s, 1H), 8.82 (d, *J* = 6.1 Hz, 1H), 8.37 (dd, *J* = 9.9, 7.9 Hz, 2H), 7.97 (t, *J* = 5.6 Hz, 1H), 7.86 (d, *J* = 9.3 Hz, 1H), 7.75 (d, *J* = 6.1 Hz, 1H), 7.49 (dd, *J* = 8.1, 1.3 Hz, 1H), 7.44 (dd, *J* = 8.2, 1.7 Hz, 3H), 7.40-7.37 (m, 3H), 4.91 (h, *J* = 7.0 Hz, 1H), 4.50 (dd, *J* = 26.0, 9.0 Hz, 1H), 4.43 (t, *J* = 8.1 Hz, 1H), 4.36-4.25 (m, 2H), 3.66-3.56 (m, 3H), 3.54 (s, 6H), 3.51-3.35 (m, 6H), 3.21 (q, *J* = 5.8 Hz, 2H), 3.09 (t, *J* = 7.6 Hz, 2H), 2.82 (s, 5H), 2.59-2.52 (m, 2H), 2.46 (s, 4H), 2.34 (dt, *J* = 14.8, 6.2 Hz, 1H), 2.19-1.97 (m, 1H), 1.76 (dd, *J* = 38.8, 13.3, 8.9, 4.4 Hz, 1H), 1.38 (d, *J* = 7.0 Hz, 4H), 1.07 (s, 4H), 0.93 (d, *J* = 5.1 Hz, 9H). EM (ESI) m/z 827 (M+H)⁺

Los compuestos de ejemplo 9-14 se prepararon de manera análoga al Compuesto de referencia 8, empleando los materiales de partida de amina correspondientes y ácido carboxílico J.

	Estructura/Nombre	Caracterización
9	 <p>FMF-05-129-2 (Compuesto de referencia) $(2S,4R)$-1-[(2S)-3,3-dimetil-2-[3-(2-(2-(3-(5H-pirido[4,3-b]indol-7-yl)propanamido)ethoxy)ethoxy)ethoxy]propanamido]butanoil-4-hidroxi-N-[(1S)-1-[4-(4-metil-1,3-tiazol-5-yl)fenil]etil]pirrolidina-2-carboxamida</p>	<p>RMN de ^1H (500 MHz, DMSO-d_6) δ 13.02 (s, 1H), 9.69 (s, 1H), 8.99 (s, 1H), 8.63 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 8.36 (dd, J = 20.7, 7.9 Hz, 2H), 7.98 (d, J = 6.7 Hz, 1H), 7.93 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 7.86 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 7.60 (s, 1H), 7.47-7.41 (m, 2H), 7.41-7.30 (m, 3H), 4.92 (p, J = 7.0 Hz, 1H), 4.53 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 4.43 (t, J = 8.1 Hz, 1H), 4.29 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 3.59 (dd, J = 18.5, 15.9, 7.8, 5.3 Hz, 4H), 3.51-3.38 (m, 8H), 3.37 (t, J = 5.9 Hz, 2H), 3.25-3.14 (m, 2H), 3.05 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 2.46 (s, 3H), 2.35 (dt, J = 14.7, 6.1 Hz, 1H), 2.06-1.97 (m, 1H), 1.80 (ddd, J = 12.9, 8.5, 4.6 Hz, 1H), 1.37 (d, J = 7.0 Hz, 3H), 0.93 (d, J = 5.1 Hz, 9H). MS (ESI) m/z 871 (M+H)$^+$</p>
10	 <p>FMF-05-129-3 (Compuesto de referencia) $(2S,4R)$-1-[(2S)-3,3-dimetil-2-[1-(3-(5H-pirido[4,3-b]indol-7-yl)propanamido)-3,6,9,12-tetraoxapentadecan-15-amido]butanoil-4-hidroxi-N-[(1S)-1-[4-(4-metil-1,3-tiazol-5-yl)fenil]etil]pirrolidina-2-carboxamida</p>	<p>RMN de ^1H (500 MHz, DMSO-d_6) δ 13.04 (s, 1H), 9.69 (s, 1H), 8.99 (s, 1H), 8.68-8.56 (m, 1H), 8.36 (dd, J = 21.4, 7.9 Hz, 2H), 7.98 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 7.95-7.80 (m, 2H), 7.65-7.55 (m, 1H), 7.48-7.30 (m, 5H), 4.92 (p, J = 7.0 Hz, 1H), 4.53 (d, J = 9.4 Hz, 1H), 4.43 (t, J = 8.1 Hz, 1H), 4.28 (s, 1H), 3.65-3.55 (m, 4H), 3.55-3.41 (m, 14H), 3.41-3.31 (m, 2H), 3.19 (qd, J = 5.7, 2.1 Hz, 2H), 3.05 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 2.95 (s, 3H), 2.79 (s, 3H), 2.46 (d, J = 2.8 Hz, 3H), 2.38-2.26 (m, 1H), 2.02 (td, J = 9.5, 8.2, 4.5 Hz, 1H), 1.96 (s, 3H), 1.80 (ddd, J = 12.9, 8.5, 4.6 Hz, 1H), 1.47 (s, 1H), 1.43-1.32 (m, 3H), 0.94 (s, 9H). MS (ESI) m/z 915 (M+H)$^+$</p>
11	 <p>FMF-05-129-4 (Compuesto de referencia) $(2S,4R)$-1-[(2S)-3,3-dimetil-2-[1-(3-(5H-pirido[4,3-b]indol-7-yl)propanamido)-3,6,9,12,15,18-hexaoxahenicosan-21-amido]butanoil-4-hidroxi-N-[(1S)-1-[4-(4-metil-1,3-tiazol-5-yl)fenil]etil]pirrolidina-2-carboxamida</p>	<p>RMN de ^1H (500 MHz, DMSO-d_6) δ 9.80 (s, 1H), 9.00 (d, J = 1.3 Hz, 1H), 8.90 (d, J = 6.3 Hz, 1H), 8.47 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 8.39 (dd, J = 15.6, 7.9 Hz, 2H), 7.97 (t, J = 5.7 Hz, 1H), 7.88 (dd, J = 20.7, 7.8 Hz, 2H), 7.53 (dd, J = 8.1, 1.3 Hz, 1H), 7.45-7.43 (m, 4H), 7.39-7.35 (m, 3H), 6.96 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 4.97-4.84 (m, 2H), 4.57-4.39 (m, 3H), 4.37-4.25 (m, 2H), 4.19 (d, J = 6.1 Hz, 1H), 3.86 (d, J = 11.4 Hz, 1H), 3.61 (ddt, J = 14.1, 11.1, 2.7 Hz, 3H), 3.55 (s, 6H), 3.52-3.46 (m, 15H), 3.43-3.37 (m, 2H), 3.26-3.19 (m, 2H), 3.10 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 2.83 (s, 6H), 2.59-2.52 (m, 2H), 2.46 (s, 5H), 2.35 (dt, J = 14.6, 6.1 Hz, 1H), 2.15 (dd, J = 13.1, 8.0 Hz, 1H), 2.02 (ddd, J = 12.2, 8.2, 2.2 Hz, 1H), 1.76 (dd, J = 38.8, 13.2, 8.9, 4.4 Hz, 1H), 1.38 (dd, J = 7.0, 1.7 Hz, 5H), 1.07 (s, 5H), 0.93 (d, J = 6.0 Hz, 9H). MS (ESI) m/z 959 (M+H)$^+$</p>
12	 <p>FMF-05-129-5 (Compuesto de referencia)</p>	<p>RMN de ^1H (500 MHz, DMSO-d_6) δ 11.11 (s, 1H), 9.81 (s, 1H), 9.00 (d, J = 3.3 Hz, 1H), 8.91-8.85 (m, 1H), 8.40 (dd, J = 14.9, 7.9 Hz, 2H), 8.01 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 7.88 (dd, J = 20.0, 7.8 Hz, 2H), 7.55-7.46 (m, 1H), 7.45-7.42 (m, 2H), 7.39 (dq, J = 8.7, 2.2 Hz, 2H), 4.96-4.87 (m, 1H), 4.56-4.46 (m, 1H), 4.43 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 4.30-4.23 (m, 1H), 3.55 (s, 5H), 3.52-3.42 (m, 14H), 3.38 (t, J = 5.8 Hz, 1H), 3.21 (d, J = 5.0 Hz, 2H), 3.15 (d, J = 20.9 Hz, 2H), 3.10 (t, J = 7.6 Hz, 1H)</p>

	Estructura/Nombre	Caracterización
	<chem>(2S,4R)-1-[(2S)-3,3-dimetil-2-[1-(3-{5H-pirido[4,3-b]indol-7-yl}propanamido)-3,6,9,12,15,18-hexaoxahenicosan-21-amido]butanoil]-4-hidroxi-N-[(1S)-1-[4-(4-metil-1,3-tiazol-5-yl)fenilo]etil]pirrolidina-2-carboxamida</chem>	Hz, 1H), 2.83 (s, 5H), 2.46 (s, 3H), 1.41 - 1.34 (m, 4H), 1.00 (s, 3H), 0.94 (s, 9H). MS (ESI) m/z 1003 (M+H) ⁺
13	 <p>FMF-06-066-1 (Compuesto de referencia) <chem>(2S,4R)-1-((S)-2-(8-(3-{5H-pirido[4,3-b]indol-7-yl}propanamido)octanamido)-3,3-dimetilbutanoil)-4-hidroxi-N-((S)-1-(4-(4-metiltiazol-5-yl)fenil)etil)pirrolidina-2-carboxamida</chem></p>	RMN de ¹ H (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 13.05 (s, 1H), 9.69 (s, 1H), 8.99 (s, 1H), 8.63 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 8.37 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 8.33 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.97 (d, J = 6.7 Hz, 1H), 7.84-7.74 (m, 2H), 7.59 (s, 1H), 7.45-7.42 (m, 2H), 7.40-7.36 (m, 3H), 4.92 (p, J = 7.2 Hz, 1H), 4.51 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 4.43 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 4.29 (s, 1H), 4.07-3.96 (m, 2H), 3.07-2.98 (m, 5H), 2.55 (s, 1H), 2.46 (d, J = 2.3 Hz, 4H), 2.25-2.16 (m, 1H), 2.10 - 1.95 (m, 3H), 1.80 (ddd, J = 12.8, 8.5, 4.6 Hz, 1H), 1.38 (dd, J = 6.8, 3.8 Hz, 5H), 1.24 (s, 3H), 1.08-0.97 (m, 3H), 0.93 (s, 9H). MS (ESI) m/z 809 (M+H) ⁺
14	 <p>FMF-06-064-1 (Compuesto de referencia) <chem>(2R,4S)-1-((S)-2-(tert-butyl)-4,17-dioxo-19-(5H-pirido[4,3-b]indol-7-yl)-7,10,13-trioxa-3,16-diazanonadecanoil)-4-hidroxi-N-((S)-1-(4-(4-metiltiazol-5-yl)fenil)etil)pirrolidina-2-carboxamida</chem></p>	RMN de ¹ H (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 13.07 (s, 1H), 9.68 (s, 1H), 8.99 (d, J = 6.4 Hz, 2H), 8.62 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 8.33 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 8.07 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.99-7.96 (m, 2H), 7.59 (s, 1H), 7.44 (d, J = 3.5 Hz, 4H), 7.38-7.33 (m, 1H), 4.92 (dt, J = 14.5, 7.1 Hz, 2H), 4.45-4.27 (m, 4H), 3.38-3.31 (m, 2H), 3.04 (t, J = 7.8 Hz, 2H), 2.79 (s, 2H), 2.47-2.43 (m, 5H), 2.29 (dt, J = 13.4, 6.2 Hz, 2H), 2.11-1.86 (m, 4H), 1.31 (d, J = 7.2 Hz, 3H), 1.24 (s, 3H), 1.10 (t, J = 7.0 Hz, 1H), 1.00 (d, J = 2.1 Hz, 5H), 0.96 (d, J = 3.1 Hz, 9H). MS (ESI) m/z 871 (M+H) ⁺

2-{{2-(2,6-dioxopiperidin-3-yl)-1,3-dioxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-4-yl}oxi}-N-{2-[2-(2-{2-[(5H-pirido[4,3-b]indol-7-yl)piridin-2-yl}oxi)acetamido}etoxi)etoxi}acetamida (15; FMF-05 -183-1)



(R): El Compuesto P (500 mg, 2.02 mmol), compuesto Q (655 mg, 2.23 mmol), NaHCO_3 (510 mg, 6.06 mmol) y $\text{Pd}(\text{dpdpf})_2\text{Cl}_2$ (70 mg) en MeCN y H_2O (4:1, 10 mL) se agitaron a 90 °C durante 30 min. La mezcla de reacción se enfrió a ta, se diluyó con H_2O (50 mL) y se extrajo con DCM (3 x 100 mL). Los orgánicos se combinaron y concentraron al vacío. El sólido resultante se lavó con DCM frío (3 mL) para proporcionar el compuesto R como un polvo blanco, que se usó sin purificación adicional (340 mg, 1.02 mmol, 51 %). EM (ESI) m/z 334 ($\text{M}+\text{H}$)⁺

(S): El compuesto R (340 mg, 1.02 mmol) en MeCN (1 mL) y NaOH acuoso 1 N (1 mL) y se agitó a 60 °C durante 16 h. La mezcla de reacción se enfrió a 0 °C y se acidificó a pH 5 con HCl concentrado (36 %). El precipitado resultante se separó por filtración para obtener el compuesto S como un sólido blanco que se usó sin purificación adicional (309 mg, 0.97 mmol, 95 %). RMN de ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 9.58 (s, 1H), 8.62 (d, *J* = 4.3 Hz, 1H), 8.55 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 8.42 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 8.16 (dd, *J* = 8.8, 2.6 Hz, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.75 (d, *J* = 6.1 Hz, 1H), 7.66 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 7.41 (dd, *J* = 8.4, 4.3 Hz, 1H), 7.03 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 4.89 (s, 2H). EM (ESI) m/z 320 (M+H)⁺

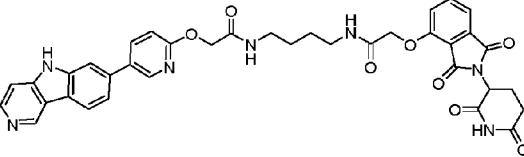
(U): El compuesto S (50 mg, 0.15 mmol), el compuesto T (42 mg, 0.17 mmol), HATU (72 mg, 0.19 mmol), DIPAD (61 *μ*L, 0.47 mmol) y DMF (3 mL) se agitaron a 60 °C durante 30 minutos, se enfriaron a temperatura ambiente y se agitaron durante 16 h. La mezcla de reacción se diluyó con NaHCO₃ acuoso saturado (30 mL) y se extrajo con DCM (3 x 50 mL). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄ anhídrico y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en columna (0-15 % de MeOH en DCM) para proporcionar el compuesto U (36 mg, 0.065 mmol, 44 %). RMN de ¹H (500 MHz, metanol-d₄) δ 9.20 (s, 1H), 8.43 (d, *J* = 2.5 Hz, 1H), 8.37 (d, *J* = 5.8 Hz, 1H), 8.20 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 8.03 (dd, *J* = 8.6, 2.6 Hz, 1H), 7.67 (d, *J* = 1.4 Hz, 1H), 7.50-7.45 (m, 2H), 7.02 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 3.58 (dd, *J* = 6.6, 4.4 Hz, 6H), 3.48 (q, *J* = 5.4 Hz, 4H), 3.37 (s, 2H), 3.33 (p, *J* = 1.7 Hz, 1H), 3.21 (t, *J* = 5.8 Hz, 2H), 1.42 (s, 9H). EM (ESI) m/z 550 (M+H)⁺

(V): El compuesto U (41 mg, 0.07 mmol), TFA (1 mL) y DCM (1 mL) se agitaron a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida para proporcionar el compuesto V como una sal de TFA (42 mg, 0.07 mmol) que se usó sin purificación adicional. EM (ESI) m/z 450 (M+H)⁺

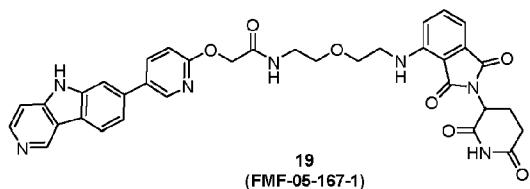
2-{[2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1,3-dioxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-4-il]oxi}-N-[2-{2-[2-{5H-pirido[4,3-b]indol-7-il}piridin-2-il]oxi}acetamido]etoxi)acetamida: El compuesto V (42 mg, 0.07 mmol), el compuesto W (27 mg, 0.08 mmol), HATU (32 mg, 0.08 mmol) y DIPAD (40 *μ*L, 0.21 mmol) se agitaron en DMF (1 mL) a temperatura ambiente durante 16 h. La mezcla de reacción se filtró y se purificó por HPLC para proporcionar el compuesto 15 (FMF-05-183-1) como sal de TFA (35 mg, 0.04, 54 %). RMN de ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 13.24 (s, 1H), 11.12 (s, 1H), 9.76 (s, 1H), 8.67 (d, *J* = 6.7 Hz, 1H), 8.59 (d, *J* = 2.6 Hz, 1H), 8.52 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 8.21 (dd, *J* = 8.6, 2.6 Hz, 1H), 8.09 (t, *J* = 5.7 Hz, 1H), 8.04-7.99 (m, 3H), 7.81-7.77 (m, 2H), 7.47 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 7.38 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 7.07 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 5.11 (dd, *J* = 12.8, 5.5 Hz, 1H), 4.79 (d, *J* = 11.1 Hz, 4H), 3.52 (s, 4H), 3.46 (dt, *J* = 7.9, 5.8 Hz, 4H), 3.30 (dq, *J* = 17.7, 5.8 Hz, 4H), 2.94-2.83 (m, 1H), 2.62-2.56 (m, 1H), 2.04 (dtd, *J* = 13.0, 5.4, 2.3 Hz, 1H), 1.30-1.16 (m, 1H). EM (ESI) m/z 765 (M+H)⁺

Los compuestos de ejemplo 16-18 se prepararon de manera análoga al compuesto 15, empleando los materiales de partida de amina correspondientes y ácido carboxílico S.

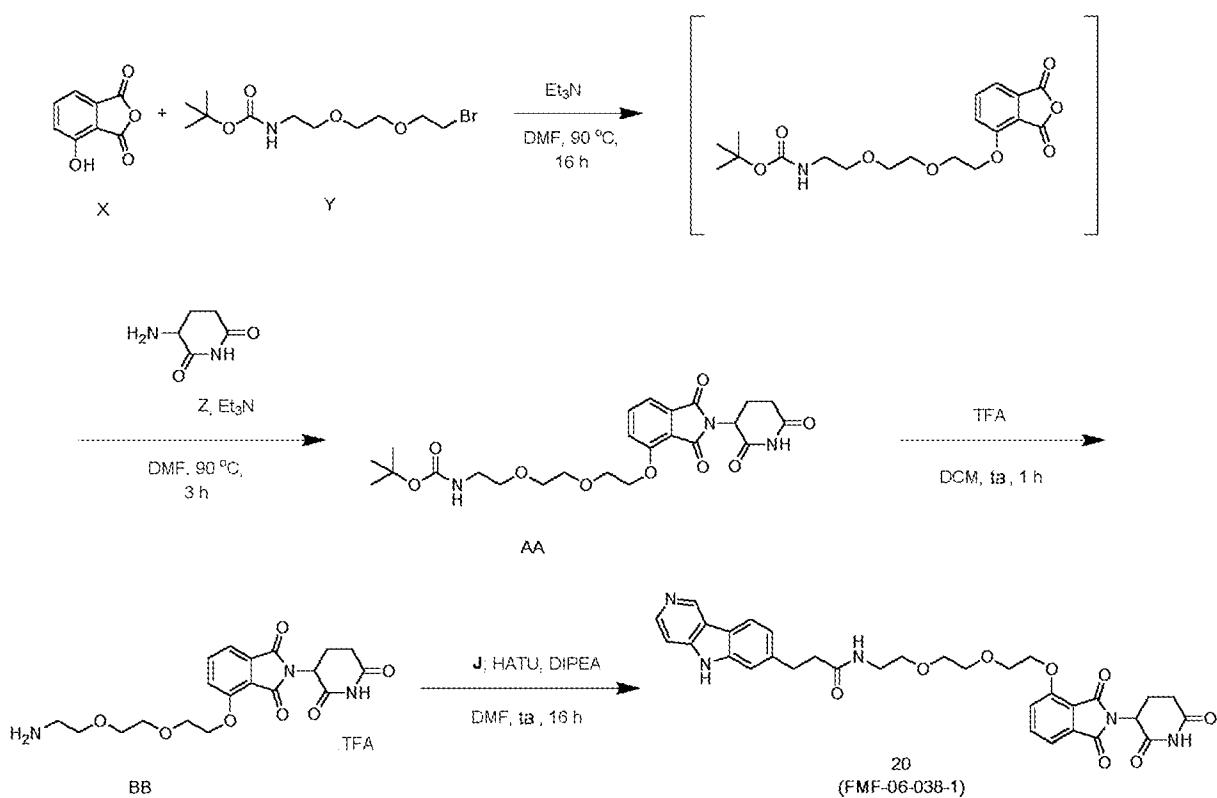
	Estructura/Nombre	Caracterización
16	<p>FMF-05-182-1 2-{[2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1,3-dioxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-4-il]oxi}-N-[2-{2-[2-{5H-pirido[4,3-b]indol-7-il}piridin-2-il]oxi}acetamido]etoxi)acetamida</p>	<p>RMN de ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 13.20 (s, 1H), 11.11 (s, 1H), 9.75 (s, 1H), 8.66 (d, <i>J</i> = 6.6 Hz, 1H), 8.58 (d, <i>J</i> = 2.6 Hz, 1H), 8.51 (d, <i>J</i> = 8.2 Hz, 1H), 8.19 (dd, <i>J</i> = 8.6, 2.6 Hz, 1H), 8.08 (t, <i>J</i> = 5.7 Hz, 1H), 8.03-7.97 (m, 3H), 7.81-7.77 (m, 2H), 7.46 (d, <i>J</i> = 7.3 Hz, 1H), 7.38 (d, <i>J</i> = 8.5 Hz, 1H), 7.06 (d, <i>J</i> = 8.6 Hz, 1H), 5.11 (dt, <i>J</i> = 12.6, 5.2 Hz, 1H), 4.79 (d, <i>J</i> = 8.5 Hz, 4H), 3.47 (t, <i>J</i> = 5.8 Hz, 4H), 3.31 (p, <i>J</i> = 5.9 Hz, 4H), 2.89 (ddd, <i>J</i> = 16.7, 13.7, 5.4 Hz, 1H), 2.63-2.56 (m, 1H), 2.06-2.00 (m, 1H), 1.22-1.11 (m, 1H). MS (ESI) m/z 721 (M+H)⁺</p>
17	<p>FMF-05-184-1 2-{[2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1,3-dioxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-4-il]oxi}-N-(2-{2-[2-(2-{5H-pirido[4,3-b]indol-7-il}piridin-2-il)oxi}acetamido]etoxi)acetamida</p>	<p>RMN de ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 13.20 (s, 1H), 11.12 (s, 1H), 9.75 (s, 1H), 8.66 (d, <i>J</i> = 6.7 Hz, 1H), 8.60 (d, <i>J</i> = 2.7 Hz, 1H), 8.51 (d, <i>J</i> = 8.2 Hz, 1H), 8.21 (dd, <i>J</i> = 8.7, 2.6 Hz, 1H), 8.09 (t, <i>J</i> = 5.8 Hz, 1H), 8.04-7.94 (m, 3H), 7.82-7.72 (m, 2H), 7.48 (d, <i>J</i> = 7.2 Hz, 1H), 7.39 (d, <i>J</i> = 8.5 Hz, 1H), 7.07 (d, <i>J</i> = 8.7 Hz, 1H), 5.15-5.07 (m, 1H), 4.79 (d, <i>J</i> = 11.4 Hz, 4H), 3.50 (d, <i>J</i> = 4.6 Hz, 7H), 3.44 (t, <i>J</i> = 5.5 Hz, 3H), 3.29 (dq, <i>J</i> = 15.7, 5.8 Hz, 3H), 2.95-2.84 (m, 1H), 2.63-2.57 (m, 1H), 2.04 (ddd, <i>J</i> = 10.5, 5.7, 3.3 Hz, 1H), 1.22-1.15 (m, 3H). MS (ESI) m/z 709 (M+H)⁺</p>

	Estructura/Nombre	Caracterización
18	 <p>FMF-05-185-1 2-[(2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1,3-dioxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-4-il)oxi]-N-(4-{2-[(5-{5H-pirido[4,3-b]indol-7-il}piridin-2-il)oxi]acetamido}butyl)acetamida</p>	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 11.11 (s, 1H), 9.71 (s, 1H), 8.64 (d, J = 6.7 Hz, 1H), 8.59 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 8.48 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 8.20 (dd, J = 8.6, 2.6 Hz, 1H), 8.07 (t, J = 5.7 Hz, 1H), 8.00-7.92 (m, 3H), 7.80-7.74 (m, 2H), 7.45 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 7.36-7.33 (m, 1H), 7.08-7.05 (m, 1H), 5.14-5.08 (m, 1H), 4.76 (d, J = 19.9 Hz, 3H), 3.19-3.10 (m, 4H), 2.90 (ddd, J = 18.5, 13.8, 5.4 Hz, 1H), 2.67-2.60 (m, 1H), 2.09-2.00 (m, 1H), 1.44 (d, J = 3.8 Hz, 4H), 1.22-1.10 (m, 2H). MS (ESI) m/z 704 (M+H) ⁺

N-[2-(2-{[2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1,3-dioxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-4-il]amino}etoxi)etil]-2-[(5-{5H-pirido[4,3-b]indol-7-il}piridin-2-il)oxi]acetamida (19; FMF-05-167-1)



- 5 El compuesto del título se preparó de manera análoga al compuesto 1, empleando los materiales de partida y compuestos correspondientes de amina y compuesto S. El compuesto S (50 mg, 0.15 mmol), la amina correspondiente (61 mg, 0.17 mmol), HATU (18 mg, 0.05 mmol) y DIPAD (30 μ L, 0.15 mmol) se agitaron en DMF (1 mL) a temperatura ambiente durante 16 h. La mezcla de reacción se filtró y se purificó por HPLC para proporcionar el compuesto 19 (FMF-05-167-1) como sal de TFA (7 mg, 0.009, 23 %). RMN de ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 13.19 (s, 1H), 11.09 (s, 1H), 9.77 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 8.68 (d, J = 6.7 Hz, 1H), 8.59 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 8.52 (dd, J = 8.2, 4.4 Hz, 1H), 8.22-8.18 (m, 1H), 8.09 (t, J = 5.7 Hz, 1H), 8.04-7.99 (m, 2H), 7.82-7.77 (m, 1H), 7.58-7.54 (m, 1H), 7.12 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.06 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.01 (d, J = 7.0 Hz, 1H), 6.60 (t, J = 6.0 Hz, 1H), 5.09-4.98 (m, 1H), 4.81 (s, 1H), 3.66-3.57 (m, 4H), 3.54-3.43 (m, 4H), 3.31 (q, J = 5.9 Hz, 1H), 3.15 (qd, J = 7.4, 4.3 Hz, 2H), 2.60-2.54 (m, 1H), 2.06-1.97 (m, 1H), 1.35 (d, J = 28.5 Hz, 1H). EM (ESI) m/z 663 (M+H)⁺
- 10
- 15 N-12-[2-(2-{[2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1,3-dioxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-4-il]amino}etoxi)etoxi]etil]-3-{5H-pirido[4,3-b]indol-7-il}propanamida (20; FMF-06-038-1)

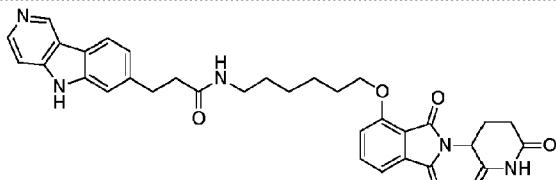
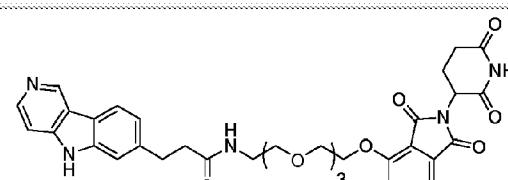
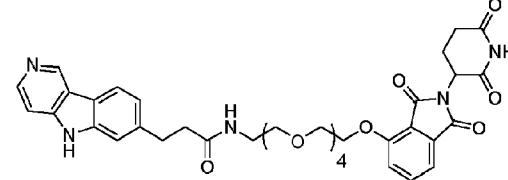
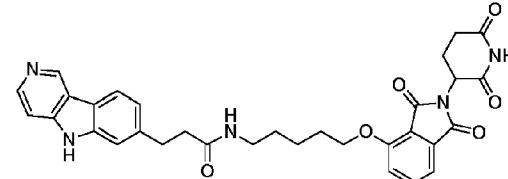


(AA): El compuesto X (100 mg, 0.61 mmol), el compuesto Y (256 mg, 0.92 mmol) y Et₃N (430 μ L, 3.06 mmol) se agitaron en DMF (2 mL) a 90 °C durante 16 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se filtró. El precipitado se lavó con EtOAc (20 mL) y el filtrado y los extractos orgánicos combinados se concentraron a presión reducida hasta un volumen de 2 mL. Se añadieron Et₃N (430 μ L, 3.06 mmol) y el compuesto Z (250 mg, 0.53 mmol) a los filtrados concentrados y la mezcla de reacción se calentó a 90 °C durante 3 h. La reacción se concentró a presión reducida y se purificó mediante chromatografía ultrarrápida para obtener el compuesto del título (270 mg, 0.57 mmol, 93 %). RMN de ¹H (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11.10 (s, 1H), 7.82 (dd, *J* = 8.5, 7.2 Hz, 1H), 7.56-7.51 (m, 1H), 7.46 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 6.77-6.70 (m, 1H), 5.09 (dd, *J* = 12.8, 5.5 Hz, 1H), 4.37-4.33 (m, 2H), 3.84-3.79 (m, 2H), 3.64 (dd, *J* = 5.8, 3.8 Hz, 2H), 3.54-3.48 (m, 4H), 3.37 (d, *J* = 6.2 Hz, 2H), 3.06 (q, *J* = 5.8 Hz, 3H), 2.60 (ddd, *J* = 17.0, 4.4, 2.4 Hz, 1H), 2.03 (dtd, *J* = 13.0, 5.3, 2.2 Hz, 1H), 1.36 (s, 9H). EM (ESI) m/z 506 (M+H)⁺

(BB): El compuesto AA (156 mg, 0.31 mmol) en 2 mL de DCM y 2 mL de TFA y se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida para proporcionar el compuesto BB (161 mg, 0.31 mmol, 100 %), que se usó sin purificación adicional. EM (ESI) m/z 406 (M+H)⁺

15 N-{2-[2-(2-(2,6-dioxopiperidin-3-yl)-1,3-dioxo-2,3-dihydro-1H-isindol-4-yl)oxy]ethoxy}ethyl-3-{5H-pirido[4,3-b]indol-7-yl}propanamida: El compuesto BB (10 mg, 0.042 mmol), el compuesto J (24 mg, 0.046 mmol), HATU (20 mg, 0.05 mmol) y DIPAD (26 μ L, 0.126 mmol) se disolvieron en DMF (2 mL) y se agitaron a temperatura ambiente durante 4 h. La mezcla de reacción se filtró y se purificó por HPLC para proporcionar el compuesto 20 (FMF-06-038-1) como sal de TFA (3 mg, 0.004 mmol, 10 %). RMN de ¹H (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 13.05 (s, 1H), 11.10 (s, 1H), 9.68 (s, 1H), 8.62 (d, *J* = 6.7 Hz, 1H), 8.32 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.97 (d, *J* = 6.7 Hz, 1H), 7.93 (q, *J* = 5.6 Hz, 1H), 7.81-7.77 (m, 1H), 7.59 (d, *J* = 4.2 Hz, 1H), 7.51 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 7.45-7.41 (m, 1H), 7.37-7.32 (m, 1H), 5.08 (dd, *J* = 12.8, 5.3 Hz, 1H), 4.33-4.27 (m, 2H), 3.64-3.59 (m, 6H), 3.17-3.13 (m, 6H), 3.07-3.02 (m, 2H), 2.90-2.84 (m, 2H), 2.61-2.57 (m, 1H), 2.06-2.01 (m, 1H). EM (ESI) m/z 626 (M-H)⁻

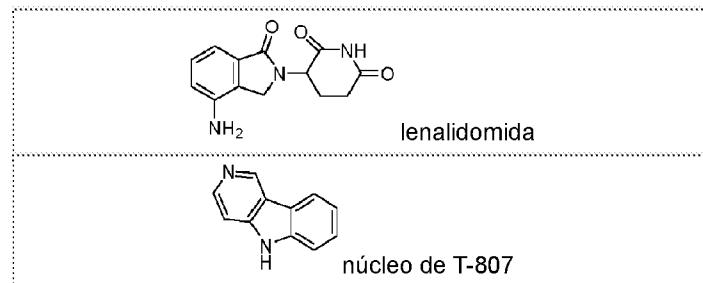
25 Los compuestos de ejemplo 21-24 se prepararon de manera análoga al compuesto 20, empleando los materiales de partida de amina correspondientes y ácido carboxílico J.

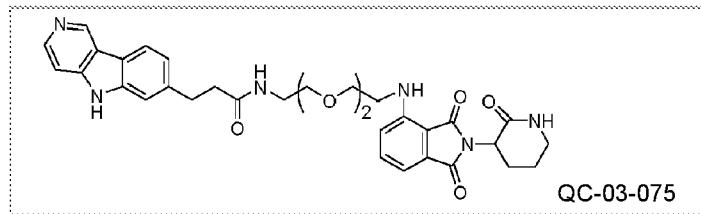
	Estructura/Nombre	Caracterización
21	 <p>FMF-06-049-1 N-(6-{[2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1,3-dioxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-4-il]oxi}hexil)-3-{5H-pirido[4,3-b]indol-7-il}propanamida</p>	RMN de ^1H (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 13.04 (s, 1H), 11.10 (s, 1H), 9.67 (s, 1H), 8.61 (d, J = 6.7 Hz, 1H), 8.33 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.97 (d, J = 6.6 Hz, 1H), 7.81 (dd, J = 8.4, 7.2 Hz, 1H), 7.70 (s, 1H), 7.60 (s, 1H), 7.46 (dd, J = 13.7, 7.9 Hz, 2H), 7.36 (dd, J = 8.3, 1.3 Hz, 1H), 5.08 (dd, J = 12.8, 5.5 Hz, 1H), 4.23-3.99 (m, 3H), 3.03 (dq, J = 12.4, 6.6, 5.9 Hz, 4H), 2.77 (d, J = 12.2 Hz, 2H), 1.64 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 1.53 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 1.46 (dd, J = 15.6, 6.6 Hz, 1H), 1.37-1.33 (m, 5H), 1.23 (d, J = 11.1 Hz, 2H), 1.11-1.04 (m, 3H). MS (ESI) m/z 596 (M+H) ⁺
22	 <p>FMF-06-050-2 N-(2-{2-[2-(2-{[2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1,3-dioxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-4-il]oxi}ethoxy)ethoxy]ethoxy}-3-{5H-pirido[4,3-b]indol-7-il}propanamida</p>	EM (ESI) m/z 672 (M+H) ⁺
23	 <p>FMF-06-052-1 N-(14-{[2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1,3-dioxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-4-il]oxi}-3,6,9,12-tetraoxatetradecan-1-il)-3-{5H-pirido[4,3-b]indol-7-il}propanamida</p>	RMN de ^1H (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 12.98 (s, 1H), 11.10 (s, 1H), 9.66 (s, 1H), 8.61 (s, 1H), 8.32 (dd, J = 11.7, 8.1 Hz, 1H), 7.92 (t, J = 5.7 Hz, 1H), 7.80 (dd, J = 8.5, 7.3 Hz, 1H), 7.58 (s, 1H), 7.51 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.45 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 7.33 (dd, J = 8.1, 1.4 Hz, 1H), 5.08 (dd, J = 12.8, 5.4 Hz, 1H), 4.33 (t, J = 4.7 Hz, 2H), 3.79 (t, J = 4.6 Hz, 2H), 3.63 (dd, J = 5.8, 3.7 Hz, 2H), 3.58-3.41 (m, 13H), 3.18 (q, J = 5.7 Hz, 2H), 3.04 (t, J = 7.7 Hz, 2H), 2.06-1.99 (m, 0H), 1.26-1.23 (m, 2H), 1.18-0.82 (m, 2H). MS (ESI) m/z 716 (M+H) ⁺
24	 <p>FMF-06-053-1 N-(5-{[2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1,3-dioxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-4-il]oxi}pentyl)-3-{5H-pirido[4,3-b]indol-7-il}propanamida</p>	RMN de ^1H (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 13.12 (s, 1H), 11.10 (s, 1H), 9.66 (s, 1H), 8.60 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 8.33 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.95 (d, J = 6.9 Hz, 1H), 7.85 (t, J = 5.7 Hz, 1H), 7.79 (dd, J = 8.4, 7.3 Hz, 1H), 7.59 (s, 1H), 7.43 (dd, J = 7.9, 4.3 Hz, 2H), 7.35 (dd, J = 8.2, 1.4 Hz, 1H), 5.06 (dd, J = 12.7, 5.4 Hz, 1H), 4.07 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 3.08-3.01 (m, 4H), 2.92-2.85 (m, 4H), 1.67 (p, J = 6.6 Hz, 2H), 1.41 (p, J = 6.9 Hz, 2H), 1.33 (p, J = 7.6 Hz, 1H), 1.29-1.21 (m, 4H). MS (ESI) m/z 582 (M+H) ⁺

Ensayos de degradación de Tau

Se realizaron ensayos para demostrar la capacidad de los ejemplos de compuestos para degradar tau en células humanas. Los compuestos empleados como controles en los experimentos descritos a continuación incluyen los siguientes:

5





Los ejemplos de compuestos 1-7 y compuestos de referencia 8-12 fueron evaluados por su capacidad para degradar la proteína tau en neuronas humanas cultivadas con demencia lobular frontotemporal diferenciada (FTD). Varios ejemplos de compuestos destruyeron significativamente la tau hiperfosforilada y la tau total en neuronas humanas tau-A152T (diferenciadas de 5 semanas) y neuronas tau-P301L (diferenciadas de 8 semanas) después del tratamiento de las neuronas con los compuestos durante 24 horas (Figuras 1, 2, y 8-10).

Para cada condición, se lavó y recolectó 1 pocillo de células neuronales diferenciadas (placa de 6 pocillos) en PBS, se sedimentaron y se lisaron en tampón RIPA (Boston Bio-Products) con SDS al 2 % (Sigma), inhibidores de proteasa (comprimidos Roche Complete Mini), e inhibidores de fosfatasa (Sigma), seguido de sonicación en un sonificador de agua (Bransonic Ultrasonic Baths, Thomas Scientific) durante 5 min y centrifugación a 20,000 g durante 15 min. Los sobrenadantes se transfirieron a tubos nuevos, la concentración de proteína total se cuantificó con el kit de ensayo de proteínas Pierce BCA (Thermo) y los geles SDS-PAGE se cargaron con 10 µg de proteína total por pocillo (muestras previamente hervidas). Las transferencias Western se realizaron con el sistema de gel SDS-PAGE Novex NuPAGE (Invitrogen). Todas las muestras se resolvieron en geles de Tris-acetato al 7 % con tampón de procesamiento Tris-acetato (Invitrogen). Las transferencias se probaron con anticuerpos contra tau total (TAU5) y tau fosforilada (Ser396), junto con β-actina como control de carga; seguido de los correspondientes anticuerpos secundarios ligados a HRP (Cell Signaling Technology) y la detección de sustrato quimioluminiscente SuperSignal West Pico (termo). Las membranas se expusieron a una película autoradiográfica (Lab Scientific) y las películas se escanearon utilizando un escáner fotográfico Epson Perfection V800. Las intensidades de las bandas de proteínas (intensidad media de píxeles) se cuantificaron utilizando la función Histograma de Adobe Photoshop CS5. Mientras que el vehículo solo (DMSO) no tuvo ningún efecto sobre Tau, se observó una actividad destruyente variable entre los compuestos, aunque con niveles relativos generales similares de actividad destruyente entre las neuronas tau-A152T y las neuronas tau-P301L. Los compuestos se añadieron en las dosis indicadas de 0.1, 1, 5 o 10 µM. La lenalidomida (1 µM o 10 µM) también se evaluó como control en algunos experimentos, ya que se une a CCRN, pero no debería acoplarse a Tau, como se confirma al no tener ningún efecto sobre los niveles de Tau.

El efecto de la fracción de unión a Tau, T807, también se evaluó en un experimento de control, ya que no debería reclutar tau a CCRN ya que no se une a CCRN. Se emplearon neuronas diferenciadas de cuatro semanas, tanto no mutantes (8330-8) como tau-A152T (19-5-RC6). Las neuronas se trataron con T807 durante 24 horas (a 10 µg/mL = 59.4 µM). Un pocillo de células neuronales diferenciadas (placa de 6 pocillos, tratada o no tratada) se lavó y recogió en PBS, se sedimentó y se lisó directamente en 200 µL de tampón de muestra (New England Biolabs) suplementado con 3X DTT, se hirvió durante 15 minutos y se procesaron 10 µL de cada lisado mediante SDS-PAGE en un gel Bis-Tris al 4-12 %, con tampón de procesamiento MOPS. Las transferencias se sondaron con anticuerpos contra tau total (DA9) y tau fosforilada (Ser396, PHF1, AT8) junto con GAPDH como control de carga. Los resultados de este experimento mostraron que T807 no tuvo ningún efecto sobre los niveles de tau y no destruyó la Tau (Figura 3).

Complementariamente, la Figura 5 tampoco mostró ningún efecto de T807 sobre tau y tau fosforilada, cuando se trataron concomitantemente con otros ejemplos de compuestos a la misma dosis de 1 µM.

Compuestos de ejemplo 2-5 fueron reevaluados por su capacidad para degradar la proteína tau en neuronas FTD humanas, así como también evaluar su efecto sobre las ubiquitina ligasas E3 CCRN, VHL y CHIP (Figura 4A-E). Para cada control y tratamiento, se lavó y recogió 1 pocillo de células neuronales diferenciadas (placa de 6 pocillos) en PBS, se sedimentaron y se lisaron en tampón RIPA (Boston Bio-Products) con SDS al 2 % (Sigma), inhibidores de proteasa (comprimidos Roche Complete Mini) e inhibidores de fosfatasa (Sigma), seguido de sonicación en un sonificador de agua (Bransonic Ultrasonic Baths, Thomas Scientific) durante 5 min y centrifugación a 20,000 g durante 15 min. Los sobrenadantes se transfirieron a tubos nuevos, la concentración de proteína total se cuantificó con el kit de ensayo de proteínas Pierce BCA (Thermo) y los geles SDS-PAGE se cargaron con 10 µg de proteína total por pocillo (muestras previamente hervidas). Las transferencias Western se realizaron con el sistema de gel SDS-PAGE Novex NuPAGE (Invitrogen), con geles Bis-Tris en gradiente de 4-12 % con tampón de procesamiento MOPS (Invitrogen). Las transferencias se sondaron con anticuerpos contra CCRN, VHL, CHIP y tau total (TAU5), junto con β-actina como control de carga; seguido de los correspondientes anticuerpos secundarios ligados a HRP (Cell Signaling Technology) y la detección de sustrato quimioluminiscente SuperSignal West Pico (termo). Las membranas se expusieron a una película autoradiográfica (LabScientific) y las películas se escanearon utilizando un escáner fotográfico Epson Perfection V800. Las intensidades de las bandas de proteínas (intensidad media de píxeles) se cuantificaron utilizando la función Histograma de Adobe Photoshop CS5. Mientras que el vehículo solo (DMSO) no tuvo ningún efecto sobre la Tau, varios de los compuestos destruyeron significativamente la tau hiperfosforilada y la tau total en neuronas humanas tau-A152T (diferenciadas de 5 semanas) y neuronas tau-P301L (diferenciadas de 8 semanas). La lenalidomida también se evaluó como control y no tuvo ningún efecto sobre los niveles de Tau. Además, los ejemplos de compuestos no tuvieron efecto sobre CCRN, pero sí tuvieron efecto sobre VHL y CHIP. El ensayo

también confirmó una acumulación significativa de tau en las neuronas A152T y P301L. En las neuronas FTD (A152T y P301L), la acumulación de tau conduce a la interrupción de vías de proteostasis específicas, que incluyen la sobreregulación de CHIP y VHL. Para CHIP, los compuestos con mayor potencia para la degradación de tau también provocaron una disminución en los niveles de CHIP. Esto puede ser una indicación de que CCRN es un diana estable y útil para los degradadores de la proteína tau en las neuronas humanas.

Compuestos de ejemplo 2-5 se evaluaron nuevamente en ensayos de degradación de tau en neuronas de control no mutantes, A152T y P301L (diferenciadas de 6 semanas). Se emplearon neuronas no mutantes como control negativo, ya que los derivados de T807 no deberían reconocer estados de tau que no sean patológicos según cómo se identificó la serie, utilizando la selección para la unión a formas patológicas de tau en lisados cerebrales post mortem y cortes de tejido. Además, se emplearon T807, lenalidomida y QC-03-075 como controles junto con el vehículo (DMSO). Como QC-03-075 no se une a CCRN, debería actuar como control negativo. Para cada condición, se lavó y recogió 1 pocillo de células neuronales diferenciadas (placa de 6 pocillos) en PBS, se sedimentaron y se lisaron en tampón RIPA (Boston Bio-Products) con SDS al 2 % (Sigma), inhibidores de proteasa (comprimidos Roche Complete Mini), e inhibidores de fosfatasa (Sigma), seguido de sonicación en un sonicador de agua (Bransonic Ultrasonic Baths, Thomas Scientific) durante 5 min y centrifugación a 20,000 g durante 15 min. Los sobrenadantes se transfirieron a tubos nuevos, la concentración de proteína total se cuantificó con el kit de ensayo de proteínas Pierce BCA (Thermo) y los geles SDS-PAGE se cargaron con 10 µg de proteína total por pocillo (muestras previamente hervidas). Las transferencias Western se realizaron con el sistema de gel SDS-PAGE Novex NuPAGE (Invitrogen) y las muestras se resolvieron en geles de Tris-acetato al 7 % con tampón de procesamiento Tris-acetato (Invitrogen). Las transferencias se sondaron con anticuerpos contra tau total (TAU5), fosfo-tau (S396) y CCRN junto con GAPDH como control de carga; seguido de los correspondientes anticuerpos secundarios ligados a HRP (Cell Signaling Technology) y la detección de sustrato quimioluminiscente SuperSignal West Pico (termo). Las membranas se expusieron a una película autoradiográfica (LabScientific) y las películas se escanearon utilizando un escáner fotográfico Epson Perfection V800. Las intensidades de las bandas de proteínas (intensidad media de píxeles) se cuantificaron utilizando la función Histograma de Adobe Photoshop CS5. Los resultados del ensayo confirmaron nuevamente la capacidad de los ejemplos de compuestos para ser degradadores eficaces de formas patológicas de tau y al mismo tiempo tener poco efecto sobre los niveles de tau en neuronas tau no mutantes (Figura 5A-C). Estos resultados fueron confirmados por tres réplicas biológicas (Figura 5C).

Los compuestos de ejemplo 2, 3, y 5 se evaluaron para determinar el efecto de dependencia del tiempo y de la dosis sobre la degradación de tau en neuronas A152T diferenciadas de 6 semanas (Figura 6A-B). Para cada condición, se lavó y recogió en PBS un pocillo de células neuronales diferenciadas (placa de 6 pocillos, tratada o no tratada), se sedimentó y se lisó directamente en 150 µL de tampón de muestra (New England Biolabs) suplementado con 3X DTT, se hirvió durante 15 minutos y se procesaron 10 µL de cada lisado mediante SDS-PAGE en un sistema SDS-PAGE Novex NuPAGE (Invitrogen) con geles de Tris-acetato al 7 % y tampón de procesamiento Tris-acetato (Invitrogen). Las transferencias se sondaron con anticuerpos contra tau total (TAU5) y fosfo-tau (S396), junto con GAPDH como control de carga; seguido de anticuerpos secundarios ligados a HRP (Cell Signaling Technology) y detección de sustrato quimioluminiscente SuperSignal West Pico (termo). Las membranas se expusieron a una película autoradiográfica (LabScientific) y las películas se escanearon utilizando un escáner fotográfico Epson Perfection V800. Las intensidades de las bandas de proteínas (intensidad media de píxeles) se cuantificaron utilizando la función Histograma de Adobe Photoshop CS5. Tras el tratamiento del compuesto, no se detectó toxicidad ni desprendimiento. Los resultados confirmaron los hallazgos de los ensayos anteriores descritos anteriormente y mostraron que los compuestos 2 y 3 tiene un efecto dependiente de la dosis sobre tau después del tratamiento durante 24 horas.

Los compuestos de ejemplo 2, 3, y 5 también se evaluaron por su capacidad para rescatar la vulnerabilidad al estrés en neuronas A152T diferenciadas durante 8 semanas. Se empleó QC-03-075 como control negativo. El compuesto 3 demostró que es eficaz para rescatar la vulnerabilidad al estrés causada por la exposición de las neuronas al péptido β -amiloide (1-42) 10 µM durante 16 h, cuando estas neuronas se trataron previamente con el compuesto 3 durante 8 horas antes de la exposición al estrés (Figura 7). Los resultados también demostraron que los compuestos de ejemplo 2, 3, y 5 no tuvieron ningún efecto sobre la viabilidad neuronal (Figura 7) de acuerdo con Silva et al. (Stem Cell Reports, 2016, 7(3), 325-40; doi: 10.1016/j.stemcr.2016.08.001), la reducción de la viabilidad debido a la exposición al β -amiloide (1-42) depende de los niveles de Tau.

Ensayo *in vivo*

Para determinar si los compuestos de la presente divulgación son capaces de cruzar la barrera hematoencefálica (BBB), una propiedad clave para el uso de estos compuestos como agentes terapéuticos del SNC, el compuesto 3 se administró a ratones en un estudio farmacocinético de plasma y tejido cerebral. Antes de la administración se preparó una formulación estable compatible con la administración crónica y se desarrollaron métodos analíticos para medir la concentración del compuesto en plasma y tejido cerebral. Además, se controló la tolerabilidad de los ratones durante hasta 24 horas.

Cría de animales: Se alojaron en grupo ratones CD-1 macho durante una aclimatación de 2 a 3 días antes del estudio en un ambiente de habitación para animales con un ambiente controlado (condiciones diana: temperatura 18-26 °C, humedad relativa 30-70 %, 12 horas de luz artificial) y 12 horas de oscuridad). Todos los animales tuvieron acceso a dieta certificada para roedores y agua a placer.

Formulación y dosificación: El compuesto 3 (QC-01-175) se formuló a 5.00 mg/mL en PEG400 al 20 % en agua, produciendo una solución transparente y estable. Para la dosificación intraperitoneal (IP), la formulación posológica se administró con un volumen de dosis determinado por el peso corporal de los animales recogido en la mañana del día de la dosificación.

5 Recolección y procesamiento de muestras:

Muestras de sangre: Se recogió una muestra de sangre (aproximadamente 0.03 mL por punto de tiempo) de cada ratón en tubos de polipropileno en cada punto de tiempo. Todas las muestras de sangre se transfirieron a tubos comerciales de EDTA-K2 preenfriados o a tubos de microcentrifuga de plástico preenfriados que contenían 2 μ L de EDTA-K2 como anticoagulante y se colocaron en hielo húmedo hasta la centrifugación. Cada muestra de sangre recolectada se centrifugó durante 15 minutos a 4 °C y 3000 g para la recolección de plasma. El plasma de cada ratón se transfirió a un tubo de polipropileno previamente marcado en hielo seco en cada punto de tiempo. Después de la recolección terminal, todos los plasmas se almacenaron hasta aproximadamente -80 °C hasta el bioanálisis.

10 Muestras de cerebro: Se diseccionó todo el cerebro en cada punto de tiempo designado y se enjuagó dos veces con agua fría en agua desionizada antes de procesarlo. Luego se secaron sobre papel de filtro, se pesaron y se 15 homogeneizaron con 5 veces de PBS/MeOH 15 mM frío (V:V, 2:1) utilizando un método mecánico. Las muestras se mantuvieron con agua helada durante la homogeneización y luego se almacenaron a -80 °C hasta el bioanálisis.

15 Desarrollo del método bioanalítico: Se desarrolló y utilizó un método LC-MS/MS para la determinación cuantitativa de la concentración del compuesto de prueba en sangre y cerebro con una curva de calibración aplicada para determinar los límites de cuantificación.

20 Análisis de muestras *in vivo*: Se analizaron los datos de concentración plasmática y cerebral versus tiempo junto con $C_{\text{máx.}}$, $T_{\text{máx.}}$, $T_{1/2}$ y $AUC_{(0-t)}$ mediante enfoques no compartimentales utilizando el programa de software Phoenix WinNonlin 6.3.

25 Resultados: Como se resume en la Tabla 3, el compuesto 3 fue capaz de penetrar el cerebro cuando se administró sistémicamente a ratones macho CD-1 mediante inyección intraperitoneal ($n = 3$ por grupo) a una dosis de 30 mg/kg en un vehículo de PEG400/agua al 20 %. Además, los ratones fueron monitoreados durante hasta 24 horas y no se observaron efectos adversos.

Tabla 3. Perfil farmacocinético *in vivo* del compuesto 3

	Plasma medio	Cerebro medio
$C_{\text{máx.}}$ (ng/mL)	4640	56.4
$T_{\text{máx.}}$ (h)	1.00	0.500
$T_{1/2}$ (h)	7.23	0.766
$AUC_{0-\text{último}}$ (ng.h/mL)	6938	74.3

30 El compuesto 3 fue bien tolerado y es capaz de cruzar la barrera hematoencefálica. La dosis alcanzada en el cerebro está dentro del rango de concentración estimado a partir de estudios celulares *ex vivo* para permitir una degradación eficiente de Tau.

Equivalentes y alcance

35 En las reivindicaciones, artículos como "un", "uno, una" y "el, la" pueden significar uno o más de uno, a menos que se indique lo contrario o que sea evidente a partir del contexto. Las reivindicaciones o descripciones que incluyen "o" entre uno o más miembros de un grupo se consideran satisfechas si uno, más de uno o todos los miembros del grupo

están presentes, empleados o bien son relevantes para un producto o proceso determinado, a menos que se indique lo contrario o bien sea evidente a partir del contexto. La invención incluye realizaciones en las que exactamente un 40 miembro del grupo está presente, empleado o bien son relevantes para un producto o proceso determinado. La invención incluye realizaciones en las que más de uno, o todos los miembros del grupo, están presentes, empleados o bien son relevantes para un producto o proceso determinado.

Además, la invención abarca todas las variaciones, combinaciones y permutaciones en las que una o más limitaciones, 45 elementos, cláusulas y términos descriptivos de una o más de las reivindicaciones enumeradas se introducen en otra reivindicación. Por ejemplo, cualquier reivindicación que dependa de otro reivindicación puede modificarse para incluir una o más limitaciones encontradas en cualquier otro reivindicación que dependa de la misma reivindicación base.

45 Cuando los elementos se presentan como listas, p. ej., en el formato de grupo Markush, también se divulga cada subgrupo de elementos y cualquier elemento(s) se puede eliminar del grupo. Debe entenderse que, en general, cuando se hace referencia a que la invención, o aspectos de la invención, comprenden elementos y/o características particulares, ciertas realizaciones de la invención o aspectos de la invención consisten, o consisten esencialmente en, dichos elementos y/o características. Para fines de simplicidad, esas realizaciones no se han establecido 50 específicamente en estas palabras en el presente documento. También se observa que los términos "que comprende"

5 y "que contiene" pretenden ser abiertos y permiten la inclusión de elementos o etapas adicionales. Cuando se dan rangos, se incluyen los puntos finales. Además, a menos que se indique lo contrario o sea evidente de otro modo a partir del contexto y la comprensión de un experto en la técnica, los valores que se expresan como rangos pueden asumir cualquier valor o subrango específico dentro de los rangos establecidos en diferentes realizaciones de la invención, hasta un décimo de la unidad del límite inferior del rango, a menos que el contexto dicte claramente lo contrario.

REIVINDICACIONES

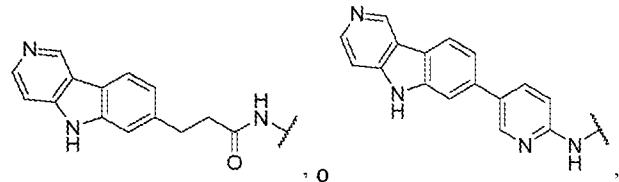
1. Un compuesto de Fórmula I:

T-L-E I

o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, en la que:

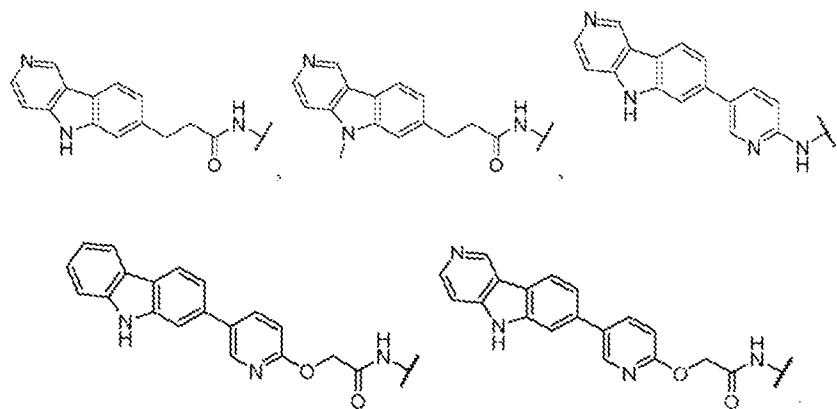
5 T es una fracción de unión a proteína tau;
en la que T es de la fórmula seleccionada del Grupo A, B o C;

Grupo A:



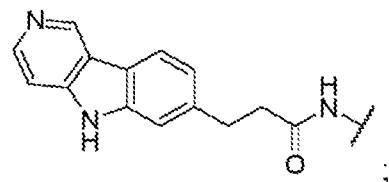
0

10 Grupo B:



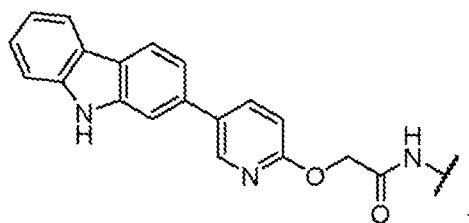
0

Grupo C:



15

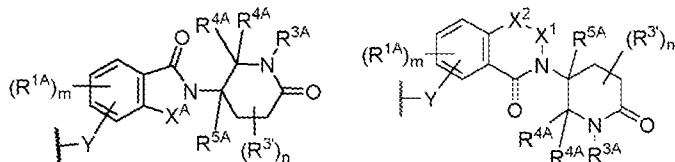
0



20

E es una fracción de unión a ubiquitina ligasa E3, en la que E es una fracción de unión a ubiquitina ligasa E3 de Cereblon o una fracción de unión a ubiquitina ligasa E3 de VHL, en la que E es de la fórmula seleccionada del Grupo D o el Grupo E:

Grupo D: Fórmula E-II o E-III:



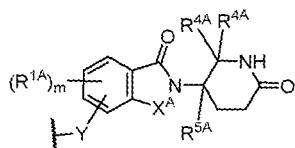
E-II

E-III;

en la que:

- 5 Y es $-(CH_2)_k-$, $-(CH_2)_k-O-$, $-O(CH_2)_k-$, $-NR^B(CH_2)_k-$, $-(CH_2)_k-NR^B-$, $-(CH_2)_k-(C=O)NR^B-$, $-O(CH_2)_k-(C=O)NR^B-$, $-O(CH_2)_k-NR^B(C=O)-$, $-NR^B(C=O)-$, $-NR^B(C=O)-(CH_2)_k-O-$, $-NR^B(CH_2)_k-NR^B(C=O)-$, o $-(CH_2)_k-NR^B(C=O)-$;
 X^A es $C(O)$ o $C(R^{3A})_2$;
 X^1-X^2 es $C(R^{3A})=N$ o $C(R^{3A})_2-C(R^{3A})_2$;
cada R^B es, independientemente, hidrógeno o alquilo sustituido o no sustituido;
- 10 cada R^{1A} es, independientemente, halógeno, OH, alquilo C_1-C_6 o alcoxi C_1-C_6 ;
cada R^{3A} es, independientemente, H o alquilo C_1-C_3 ;
cada R^3 es, independientemente, alquilo C_1-C_3 ;
cada R^{4A} es, independientemente, H o alquilo C_1-C_3 ; o dos R^{4A} , junto con el átomo de carbono al que están unidos, forman un $C(O)$, carbociclo C_3-C_6 , o un heterociclo de 4, 5 o 6 miembros que comprende 1 o 2 heteroátomos seleccionados entre N y O;
 R^{5A} es H, deuterio, alquilo C_1-C_3 , F o Cl;
k es 0, 1, 2, 3, 4, 5 o 6;
m es 0, 1, 2 o 3; y
n es 1 o 2; o

20 Grupo E: Fórmula E-II-a:

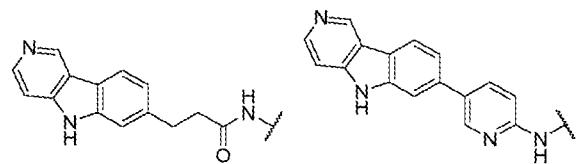


E-II-a,

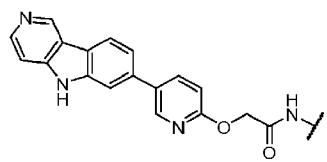
en la que:

- 25 Y es $-(CH_2)_k-NR^B-$, $-O(CH_2)_k-(C=O)NR^B-$, $-NR^B(C=O)-(CH_2)_k-O-$, o $-(CH_2)_k-NR^B(C=O)-$;
 X^A es $C(O)$ o $C(R^{3A})_2$;
cada R^B es, independientemente, hidrógeno o alquilo sustituido o no sustituido;
cada R^{1A} es, independientemente, halógeno, OH, alquilo C_1-C_6 o alcoxi C_1-C_6 ;
cada R^{3A} es, independientemente, H o alquilo C_1-C_3 ;
cada R^{4A} es, independientemente, H o alquilo C_1-C_3 ; o dos R^{4A} , junto con el átomo de carbono al que están unidos, forman un $C(O)$, carbociclo C_3-C_6 , o un heterociclo de 4, 5 o 6 miembros que comprende 1 o 2 heteroátomos seleccionados entre N y O;
 R^{5A} es H, deuterio, alquilo C_1-C_3 , F o Cl;
k es 0, 1, 2, 3, 4, 5 o 6; y
m es 0, 1, 2 o 3;
- 30 35 L es alqueno sustituido o no sustituido, alquenileno sustituido o no sustituido, alquinileno sustituido o no sustituido, carbocicileno sustituido o no sustituido, heterocicileno sustituido o no sustituido, arileno sustituido o no sustituido, heteroarileno sustituido o no sustituido, heteroalqueno sustituido o no sustituido, un enlace, $-O-$, $-N(R^A)-$, $-S-$, $-C(O)-$, $-C(O)O-$, $-C(O)NR^A-$, $-NR^AC(O)-$, $-NR^AC(O)R^A-$, $-C(O)R^A-$, $-NR^AC(O)O-$, $-NR^AC(O)N(R^A)-$, $-OC(O)-$, $-OC(O)O-$, $-OC(O)N(R^A)-$, $-S(O)_2NR^A-$, $-NR^AS(O)_2-$, o una combinación de los mismos; y
- 40 45 cada aparición de R^A es, independientemente, hidrógeno, acilo sustituido o no sustituido, alquilo sustituido o no sustituido, alquenilo sustituido o no sustituido, alquinilo sustituido o no sustituido, heteroalquilo sustituido o no sustituido, carbociclico sustituido o no sustituido, heterociclico sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, heteroarilo sustituido o no sustituido, o un grupo protector de nitrógeno cuando está unido a un átomo de nitrógeno, o dos grupos R^A que se unen para formar un anillo heterocíclico sustituido o no sustituido.
2. El compuesto de la reivindicación 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que T es de la fórmula seleccionada del Grupo F, G, H e I;

Grupo F:

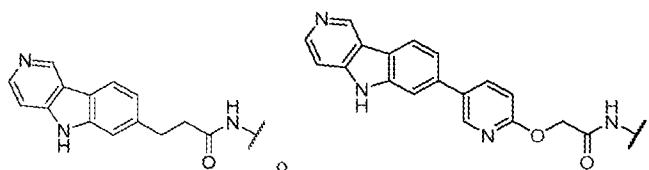


0



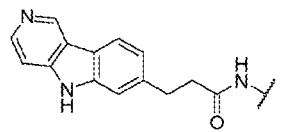
0

5 Grupo G:



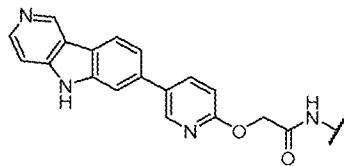
0

Grupo H:



10 0

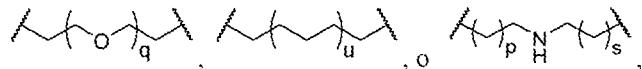
Grupo I:



15 3. El compuesto de la reivindicación 1 o la reivindicación 2, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que L es alquíleno sustituido o no sustituido, alquenileno sustituido o no sustituido, o heteroalquíleno sustituido o no sustituido.

opcionalmente en el que L se selecciona del Grupo J o Grupo K:

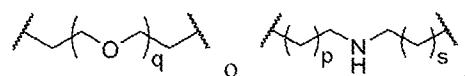
Grupo J:



en el que:

20 q es 1-12;
u es 1-12;
p es 1-10; y
s es 1-10

además, opcionalmente en el que L es:



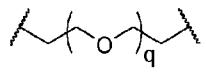
en la que:

q es 1-5;

5 p es 2-5; y

s es 1-5; o

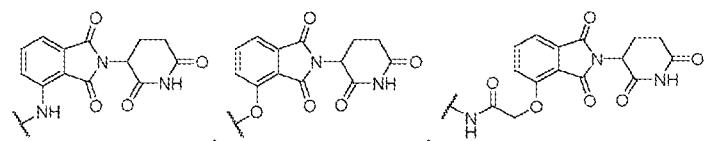
Grupo K: un alquíleno C₃-C₁₂ no sustituido o



en el que q es 1-12.

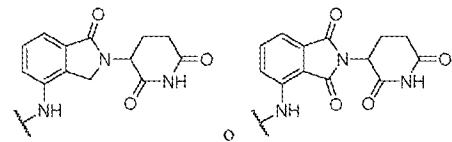
10 4. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-3, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que E tiene la fórmula seleccionada del Grupo L, M o N:

Grupo L:



o

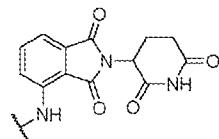
Grupo M:



15

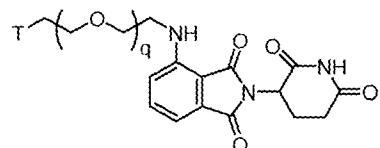
o

Grupo N:



5. El compuesto de la reivindicación 1 o 2, en el que el compuesto se selecciona del Grupo O, P, Q, R, S o T:

20 Grupo O: Fórmula I-g:

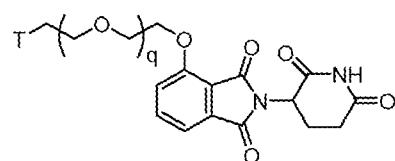


I-g

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que T es como se reivindica en la reivindicación 1 o la reivindicación 2; y

25 q es 1-6; o

Grupo P: Fórmula I-h:

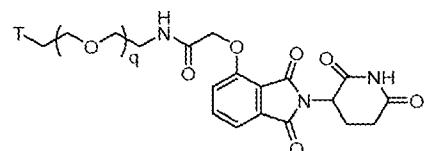


I-h

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que T es como se reivindica en la reivindicación 1 o la reivindicación 2; y

5 q es 1-6; o

Grupo Q: Fórmula I-i:

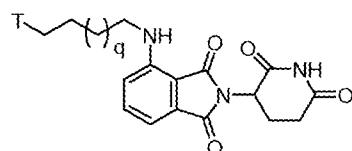


I-i

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que T es como se reivindica en la reivindicación 1 o la reivindicación 2; y

10 q es 1-6; o

Grupo R: Fórmula I-j:

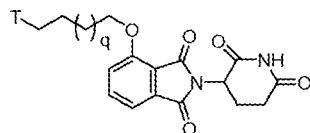


I-j

15 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que T es como se reivindica en la reivindicación 1 o la reivindicación 2; y

q es 1-4; o

Grupo S: Fórmula I-k:



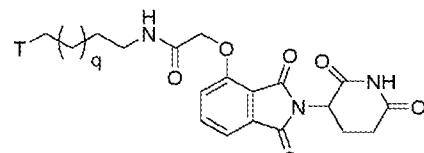
20

I-k

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que T es como se reivindica en la reivindicación 1 o la reivindicación 2; y

q es 1-4; o

Grupo T: Fórmula I-l:



25

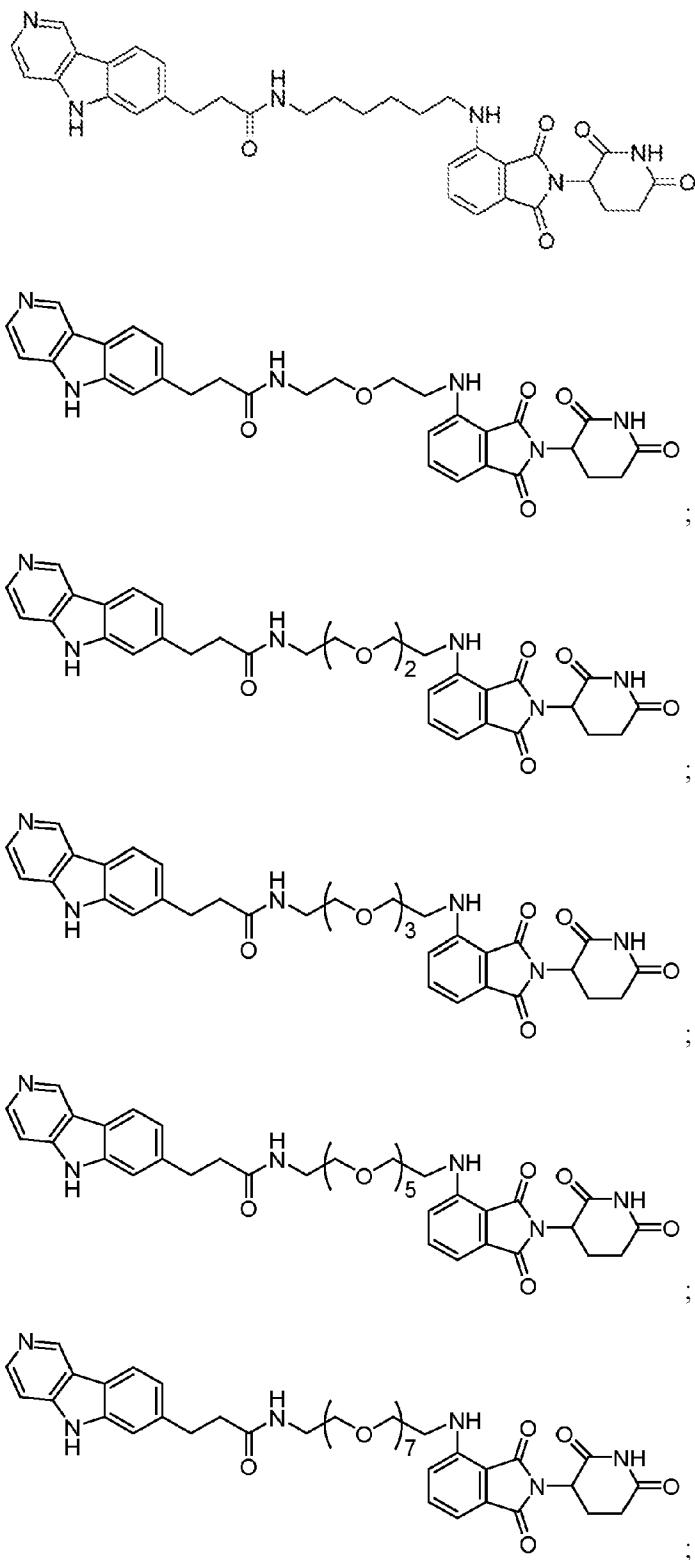
I-l

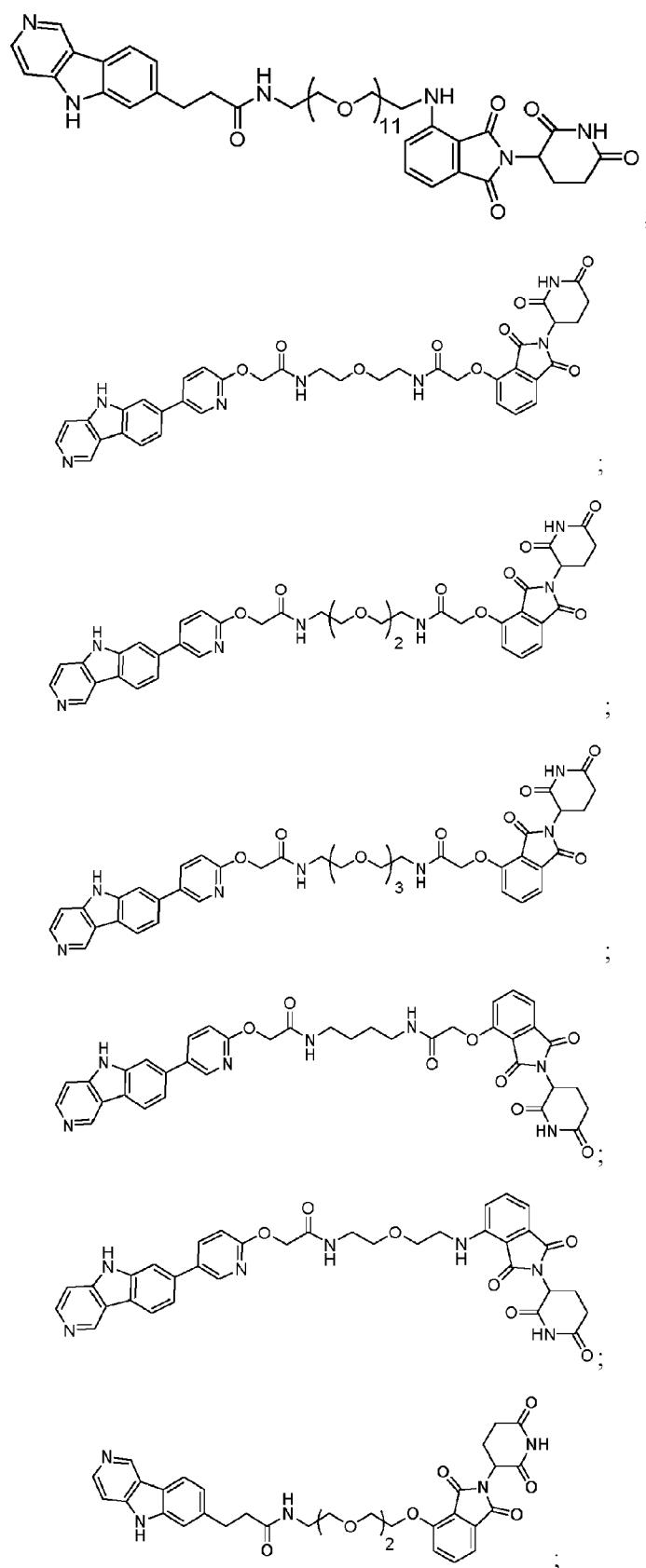
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que T es como se reivindica en la reivindicación 1 o la reivindicación 2; y

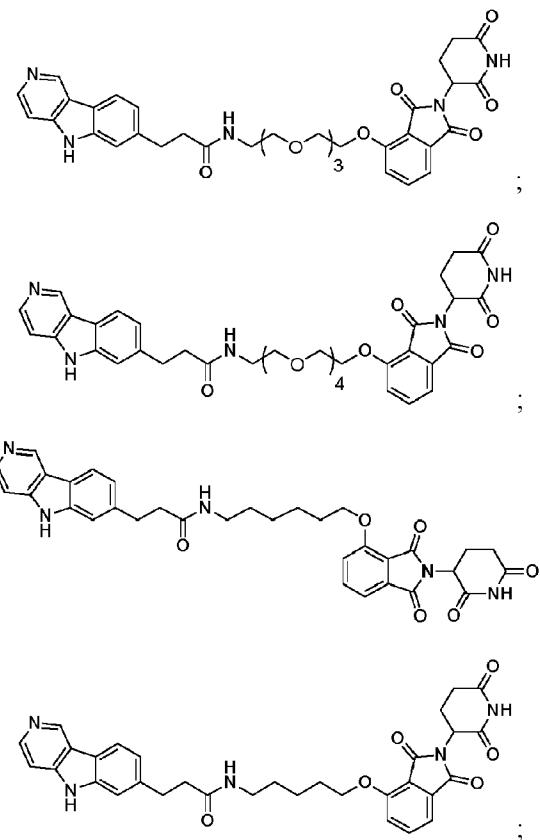
q es 1-4.

6. El compuesto de la reivindicación 1, en el que el compuesto se selecciona del Grupo U o Grupo V:

Grupo U:

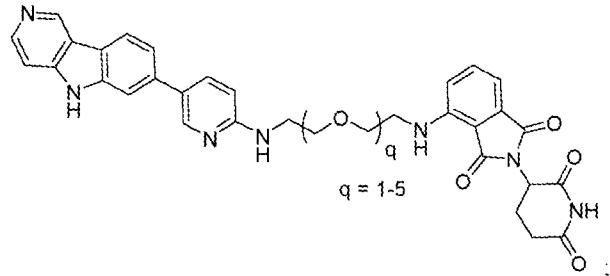






5 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; o

Grupo V:



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

10 7. Un compuesto radiomarcado que comprende el compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, enriquecido con un radionúclido.

8. Una composición farmacéutica que comprende el compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y un excipiente farmacéuticamente aceptable.

15 9. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o la composición farmacéutica de la reivindicación 8, para uso en un método seleccionado entre los Métodos A, B, C y D:

Método A: un método para promover la degradación de la proteína tau en un sujeto que lo necesita, comprendiendo el método administrar el compuesto, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o una composición farmacéutica al sujeto; o

20 Método B: un método para detectar un trastorno neurológico, comprendiendo el método poner en contacto el compuesto, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o una composición farmacéutica con un tejido; o

Método C: un método para detectar agregación patológica de proteína tau, método que pone en contacto el compuesto, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o una composición farmacéutica con un tejido; o

Método D: un método para diagnosticar un trastorno neurológico en un sujeto, comprendiendo el método poner en contacto el compuesto, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o una composición farmacéutica con un tejido del sujeto;
opcionalmente en el que el tejido es tejido del sistema nervioso central, p. ej., tejido cerebral.

- 5 10. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o la composición farmacéutica de la reivindicación 8, para uso en el tratamiento de un trastorno neurológico en un sujeto que lo necesita,
opcionalmente en el que el trastorno neurológico es una enfermedad neurodegenerativa,
además, opcionalmente, en el que la enfermedad neurodegenerativa es una tauopatía, y la tauopatía es tauopatía primaria relacionada con la edad (PART)/demencia senil con predominio de ovillos neurofibrilares, encefalopatía traumática crónica, demencia pugilística, parálisis supranuclear progresiva, degeneración corticobasal, enfermedad de Pick, demencia frontotemporal y parkinsonismo ligado al cromosoma 17, enfermedad de Lytico-Bodig, ganglioglioma, gangliocitoma, meningioangiomatosis, parkinsonismo postencefalítico, panencefalitis esclerosante subaguda, encefalopatía por plomo, esclerosis tuberosa, enfermedad de Hallervorden-Spatz, lipofuscinosis,
15 enfermedad de Huntington, enfermedad de Alzheimer o enfermedad de grano argirofílico.

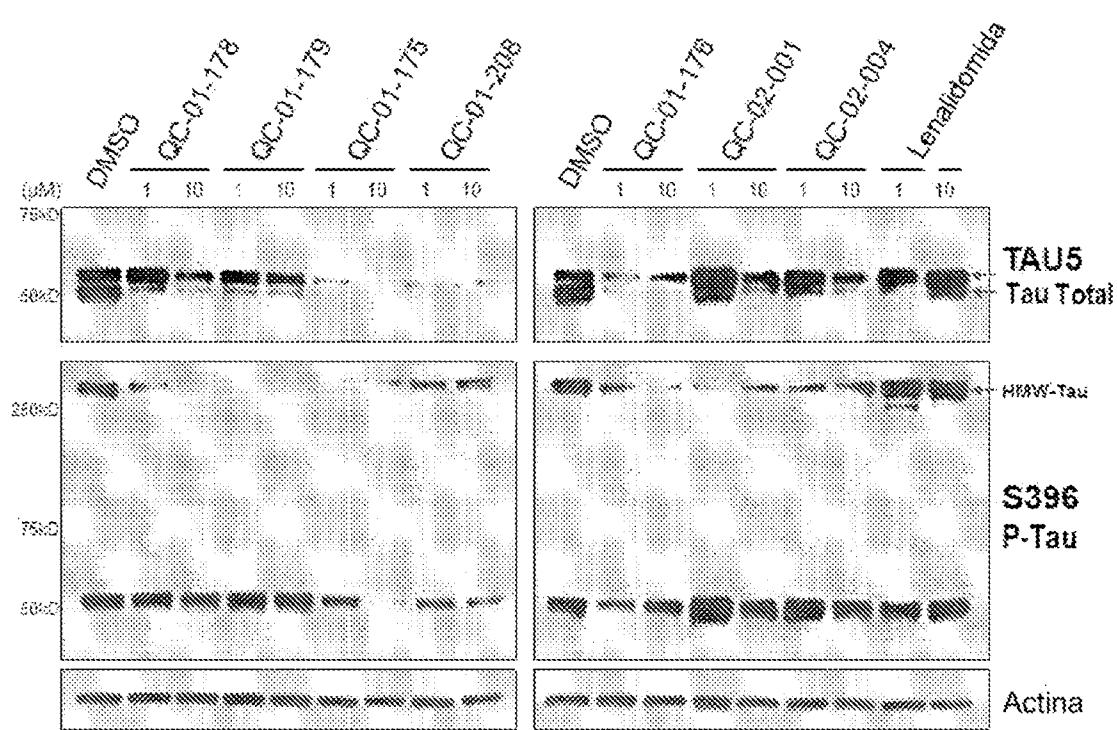


Figura 1A

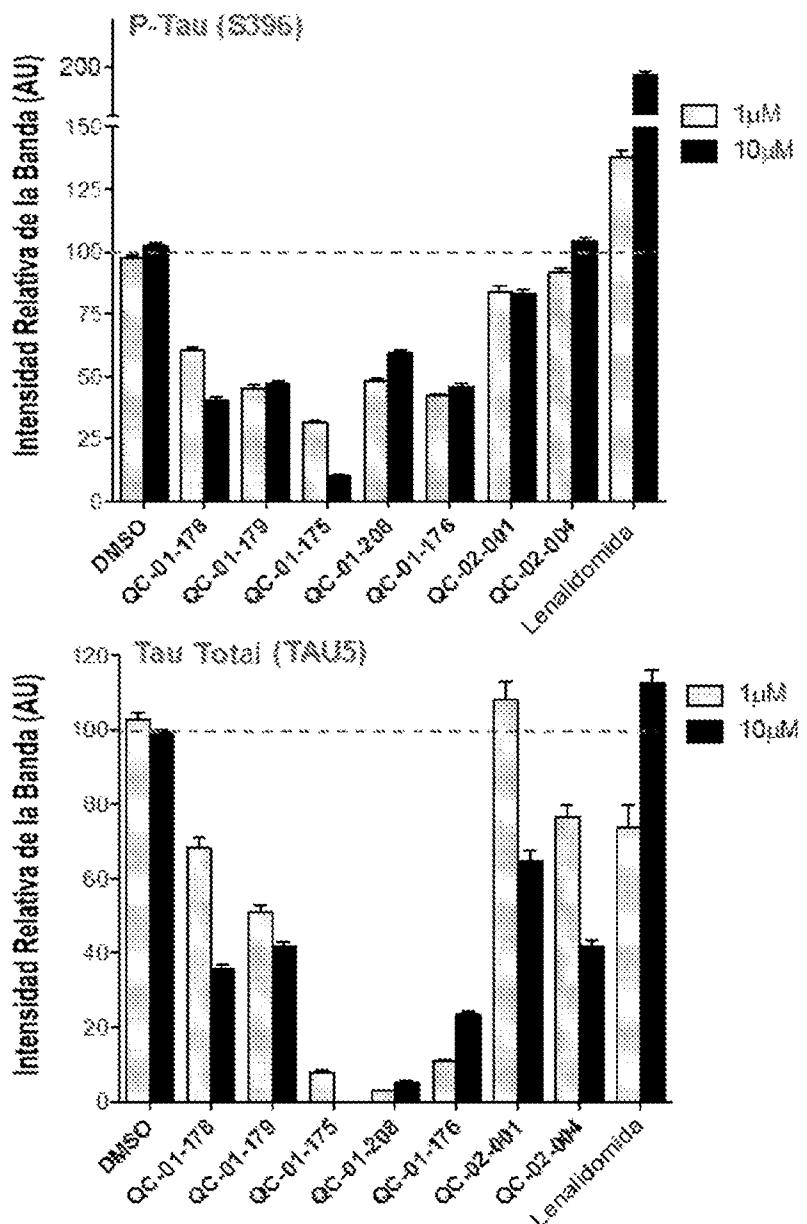


Figura 1B

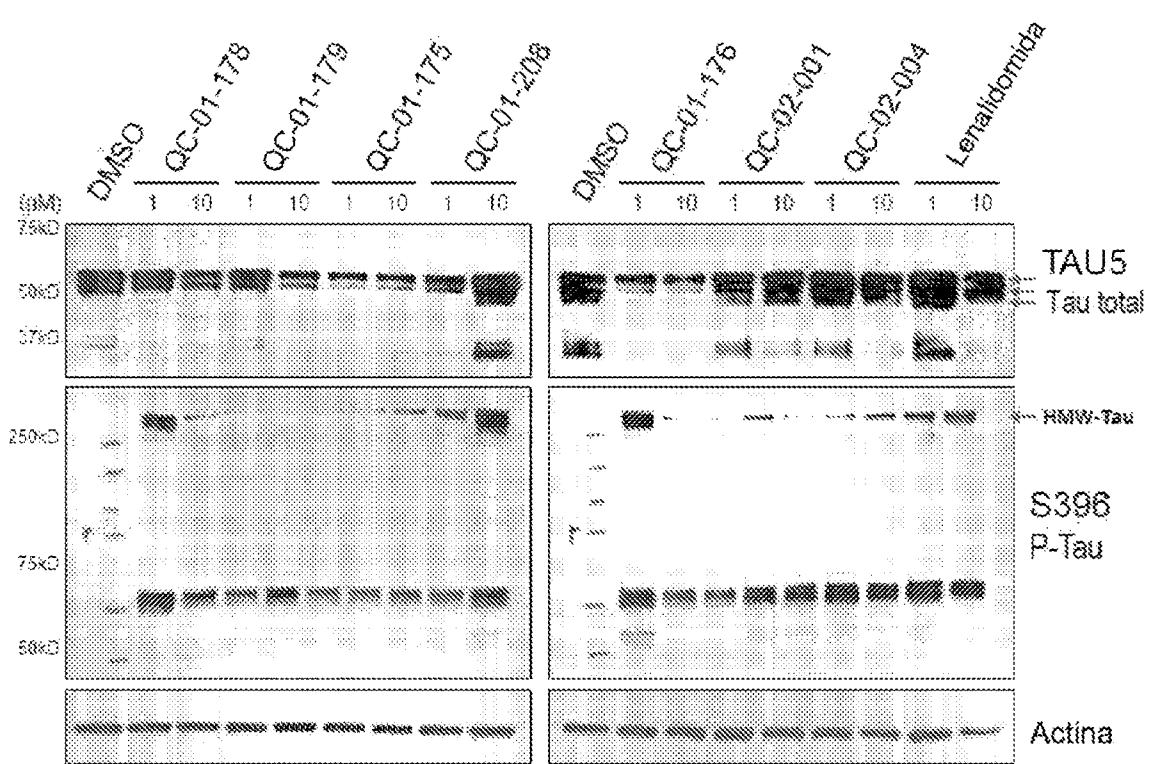


Figura 2A

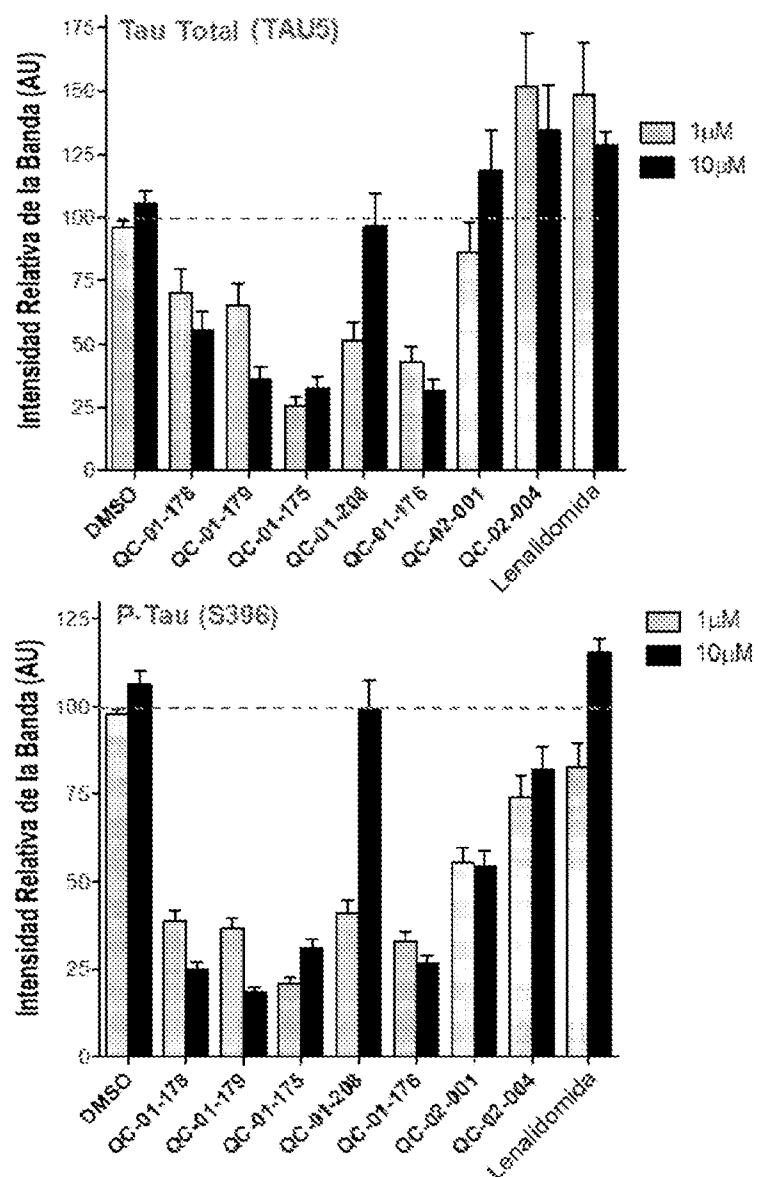


Figura 2B

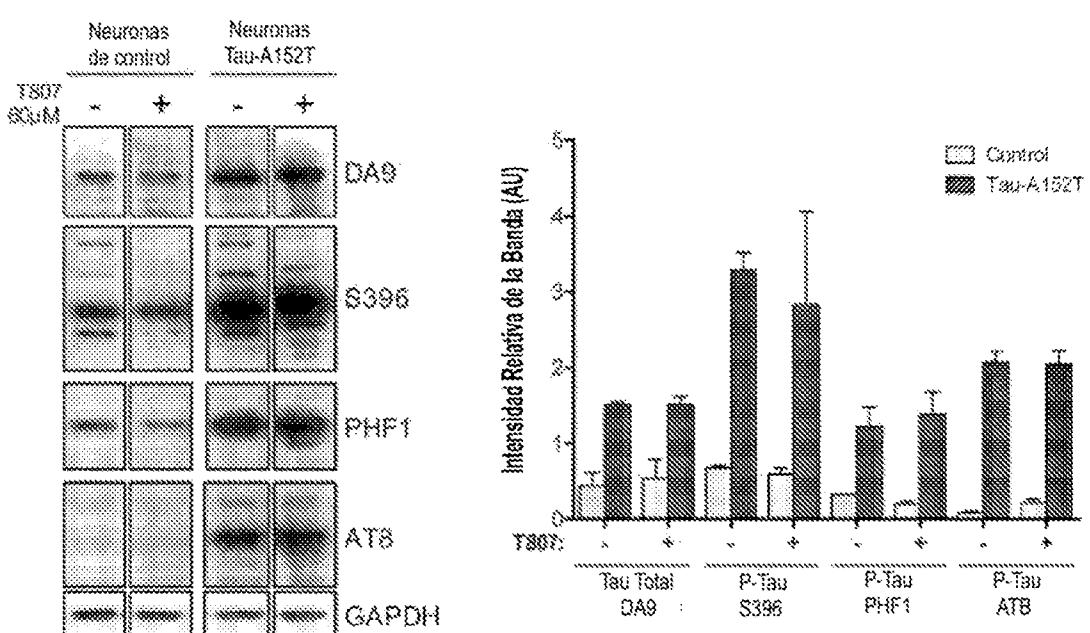


Figura 3

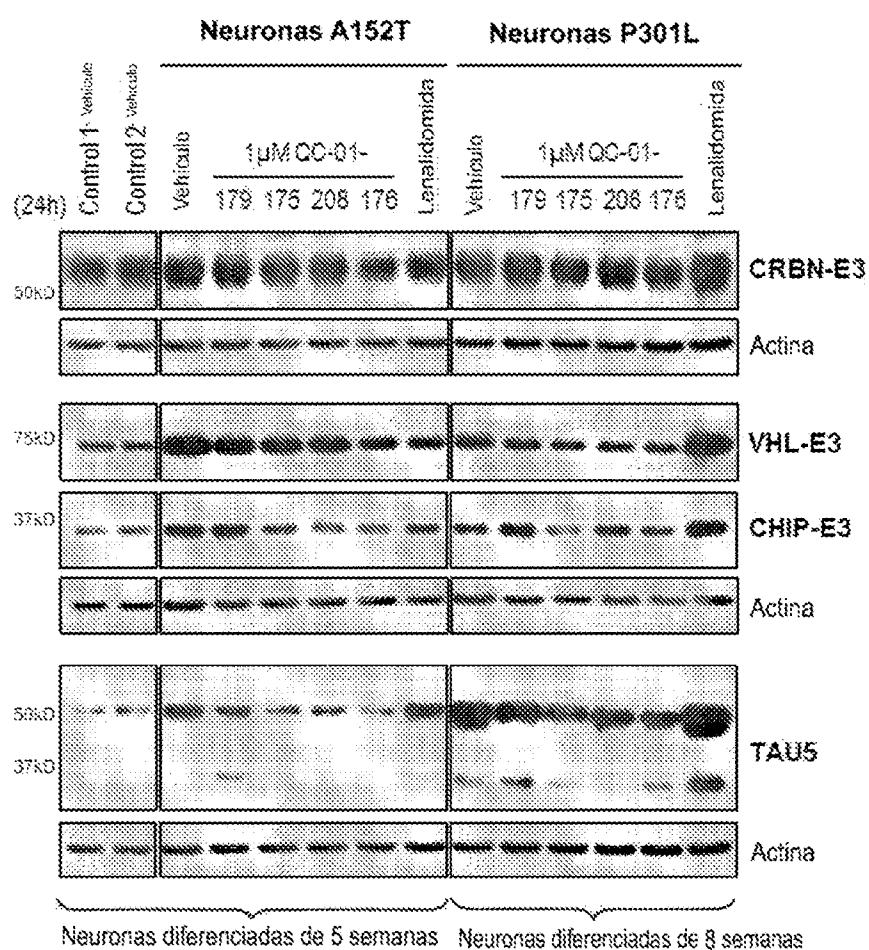


Figura 4A

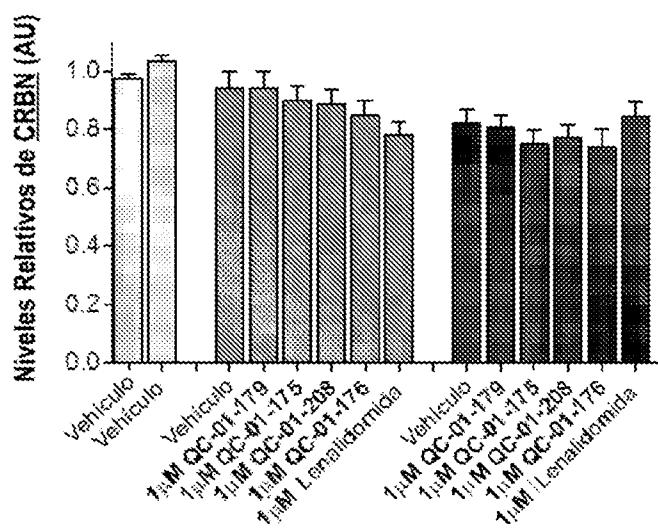


Figura 4B

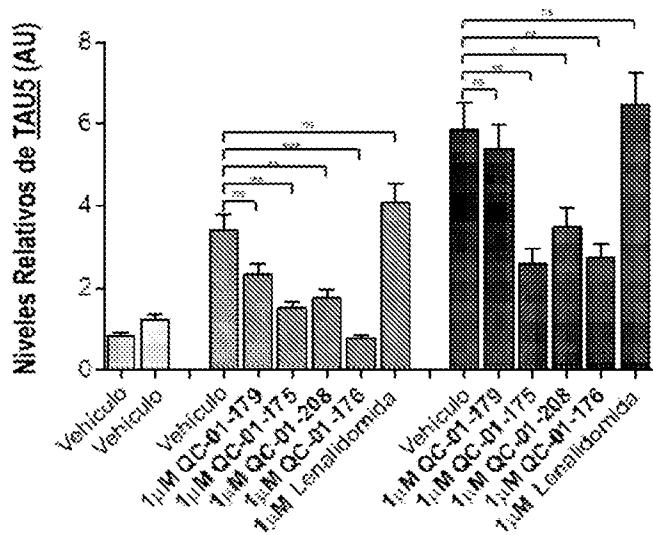


Figura 4C

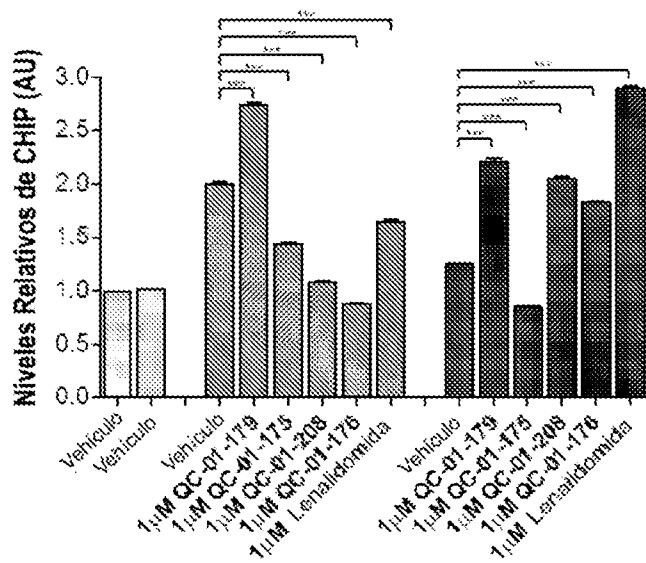


Figura 4D

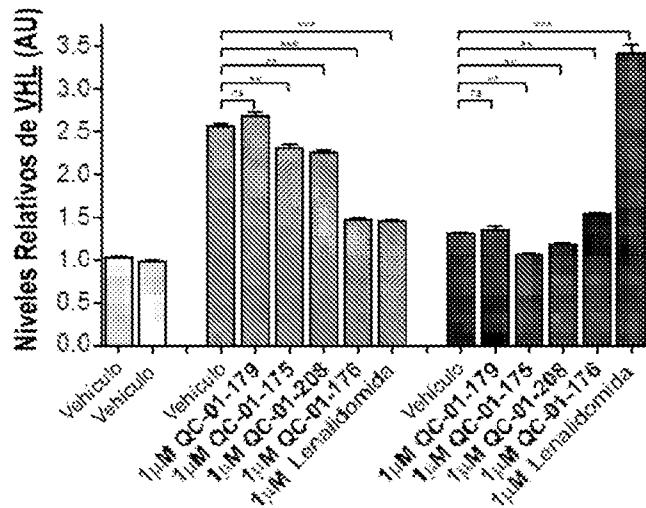


Figura 4E

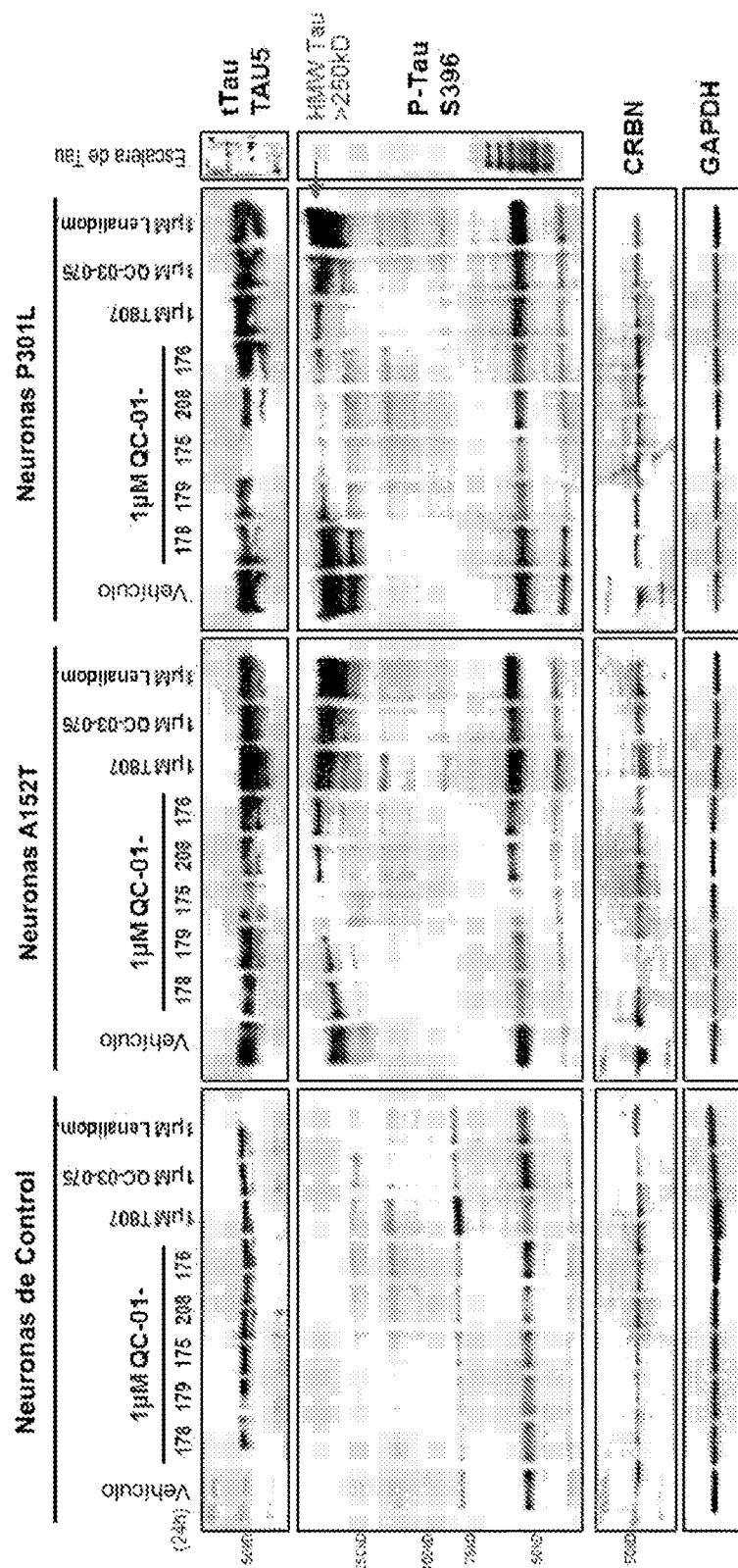


Figura 5A

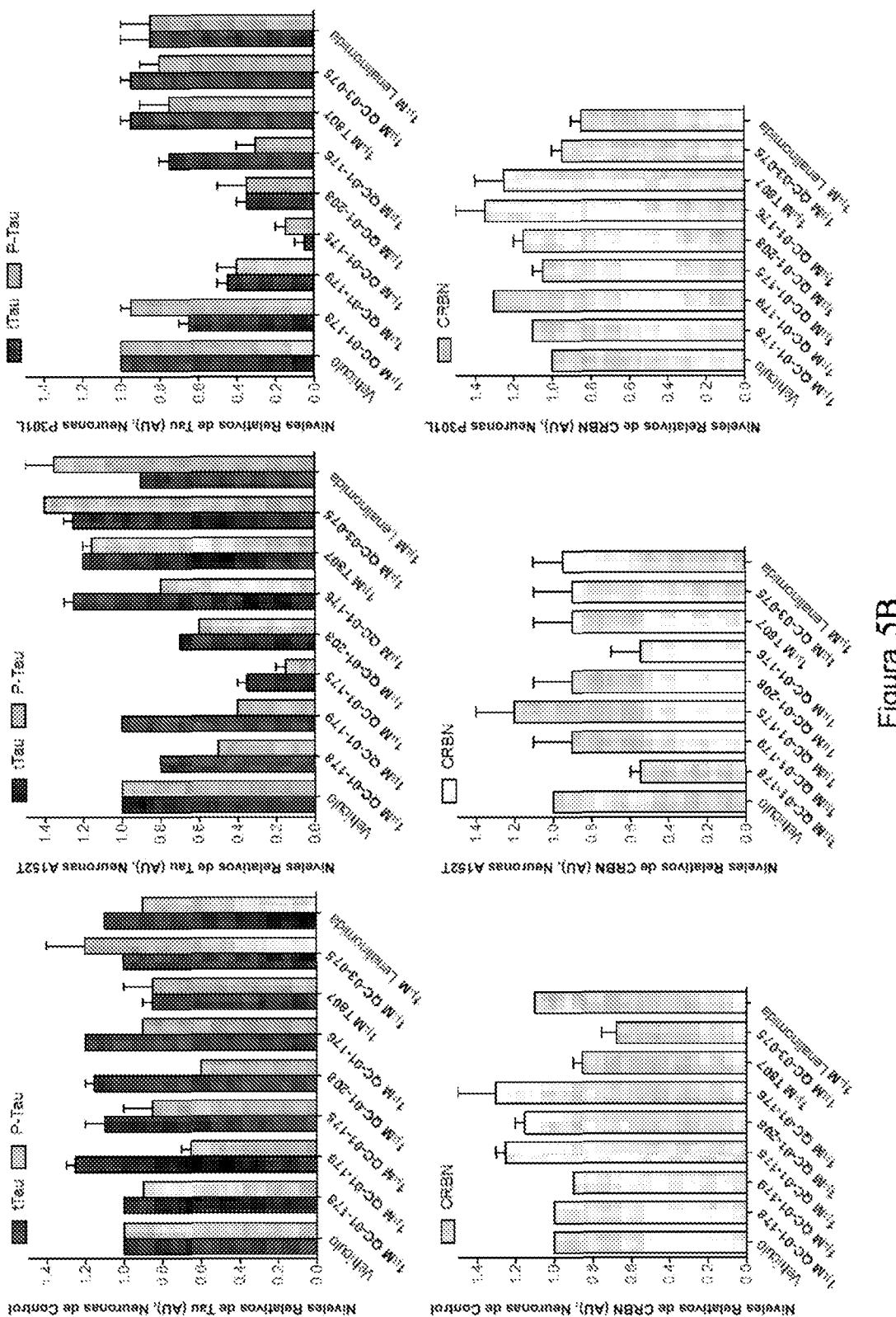


Figura 5B

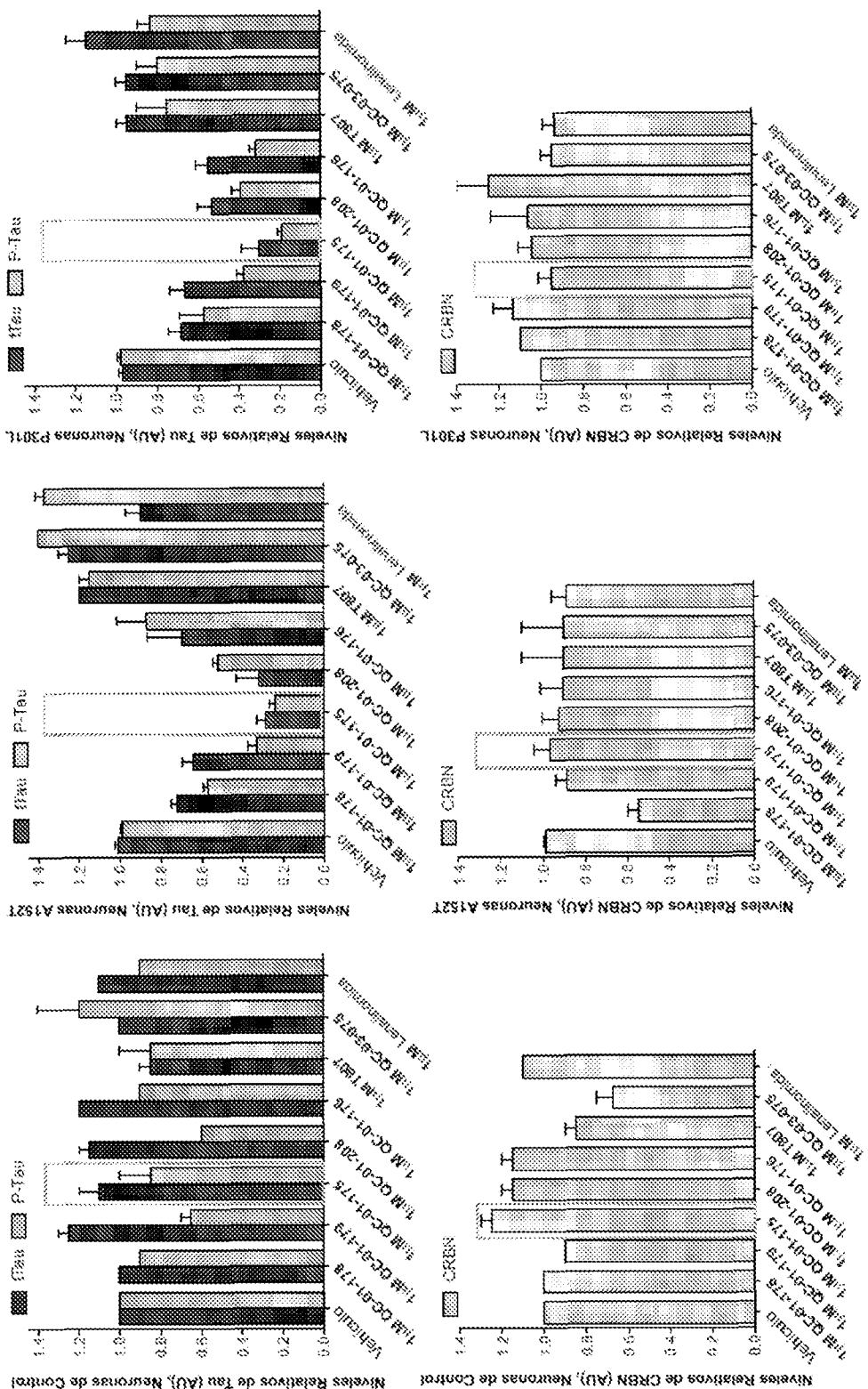


Figura 5C

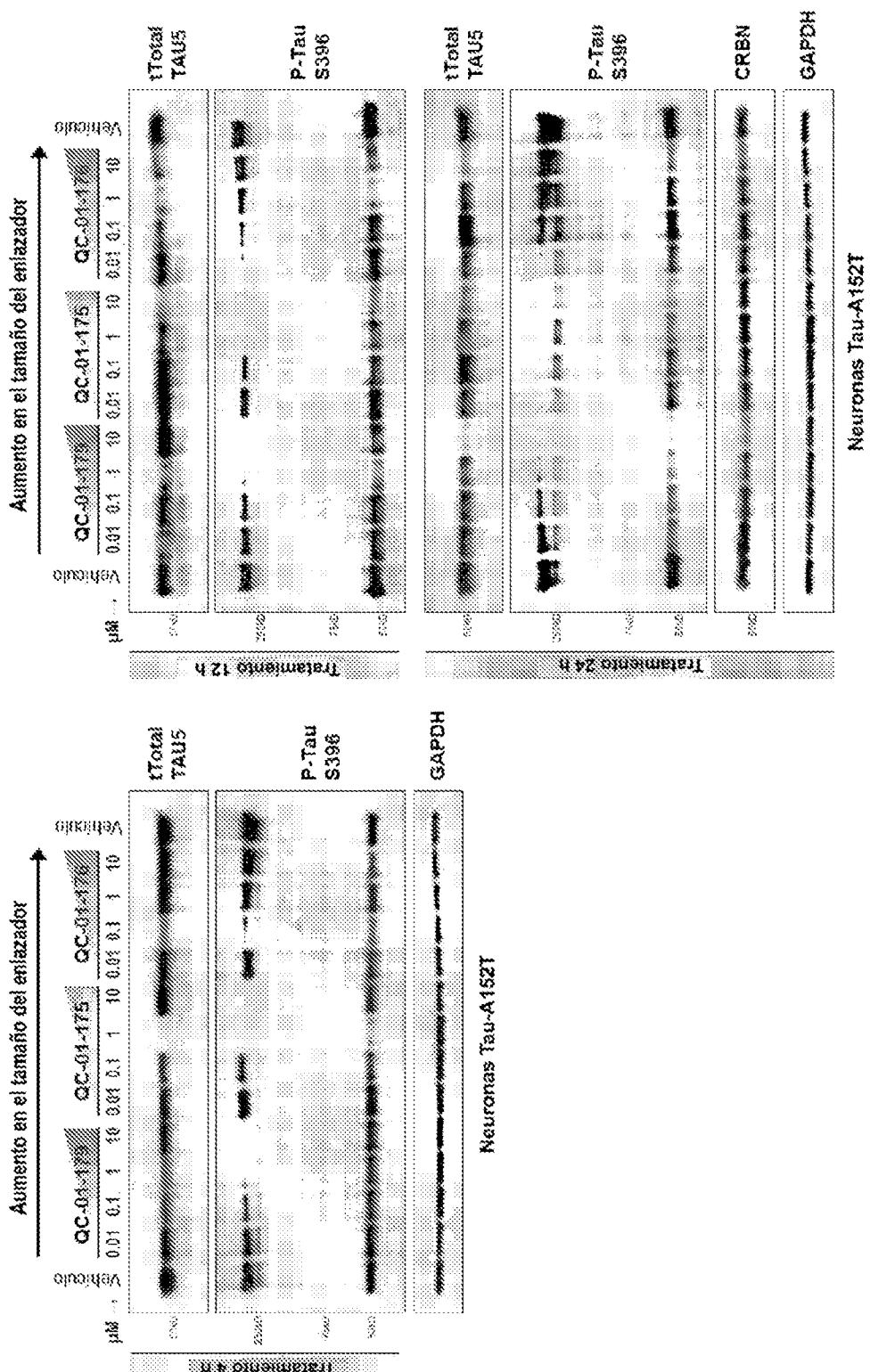


Figura 6A

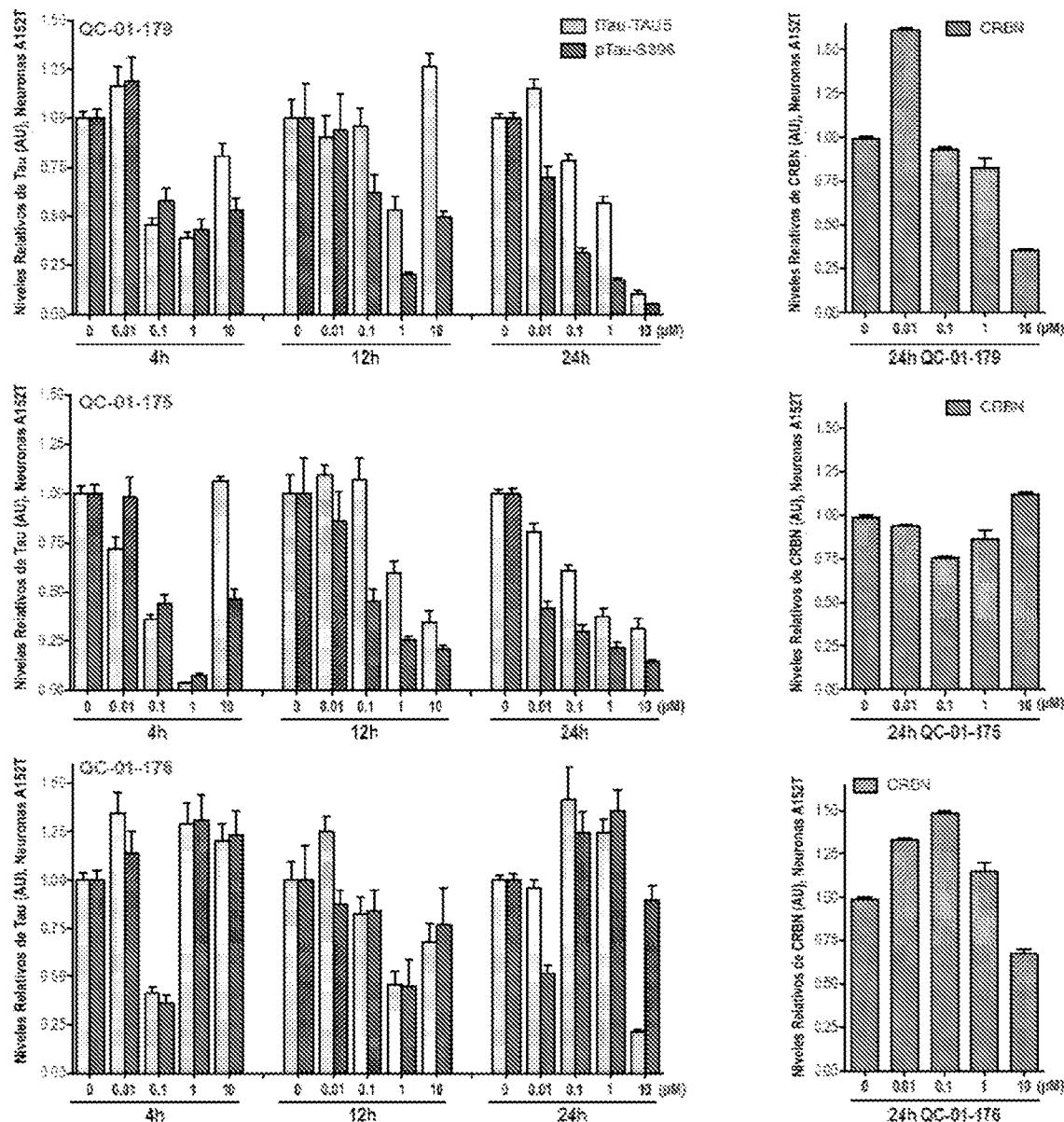


Figura 6B

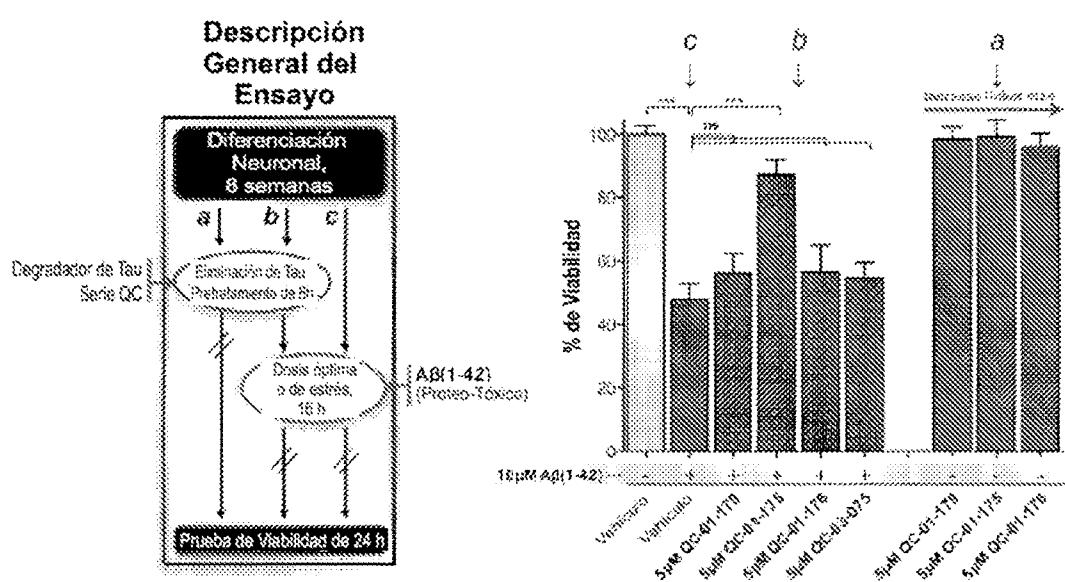


Figura 7

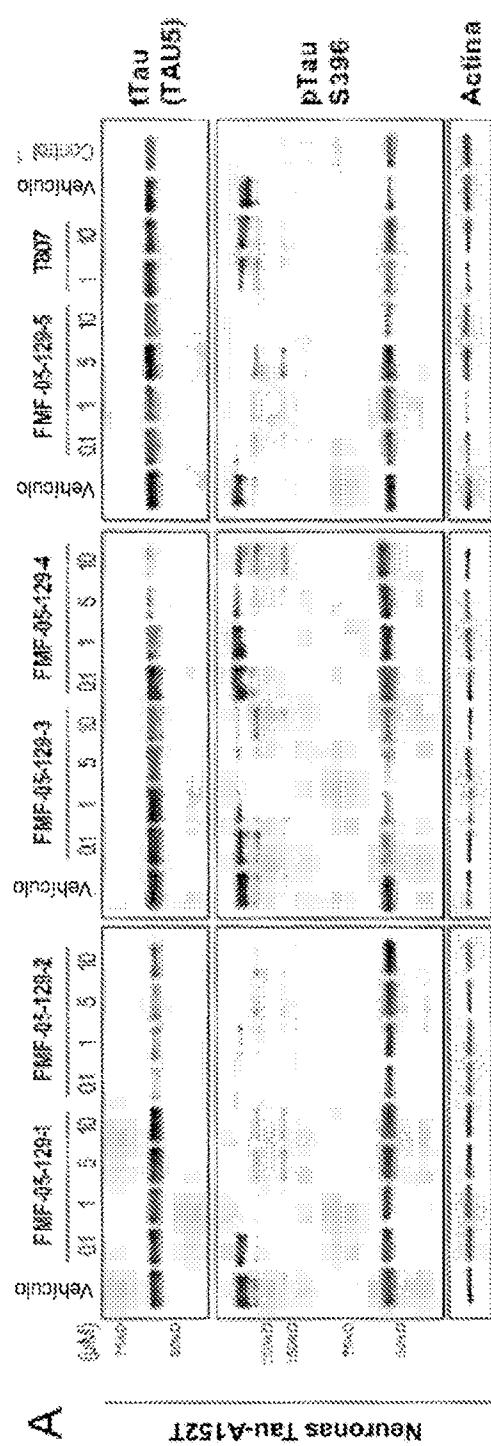


Figura 8A

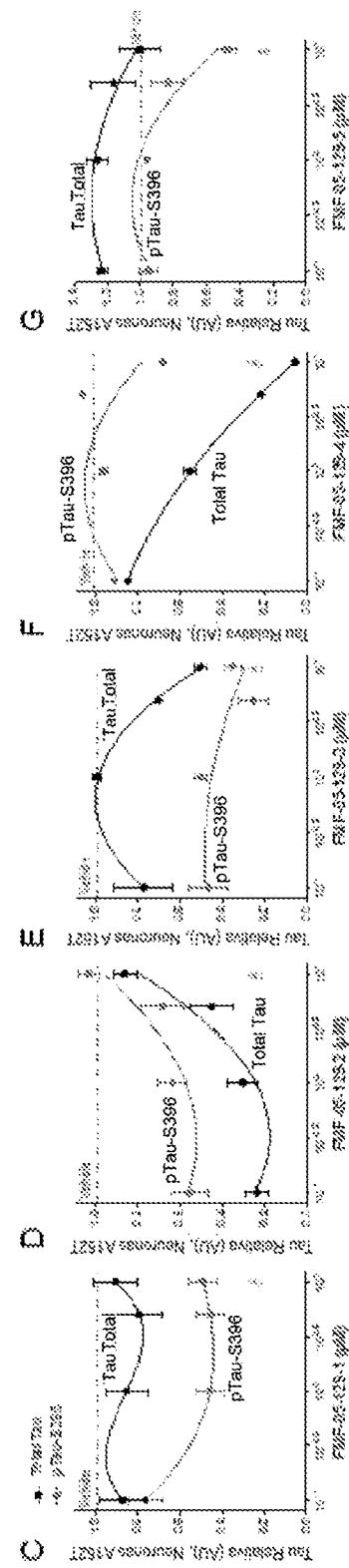


Figura 8B

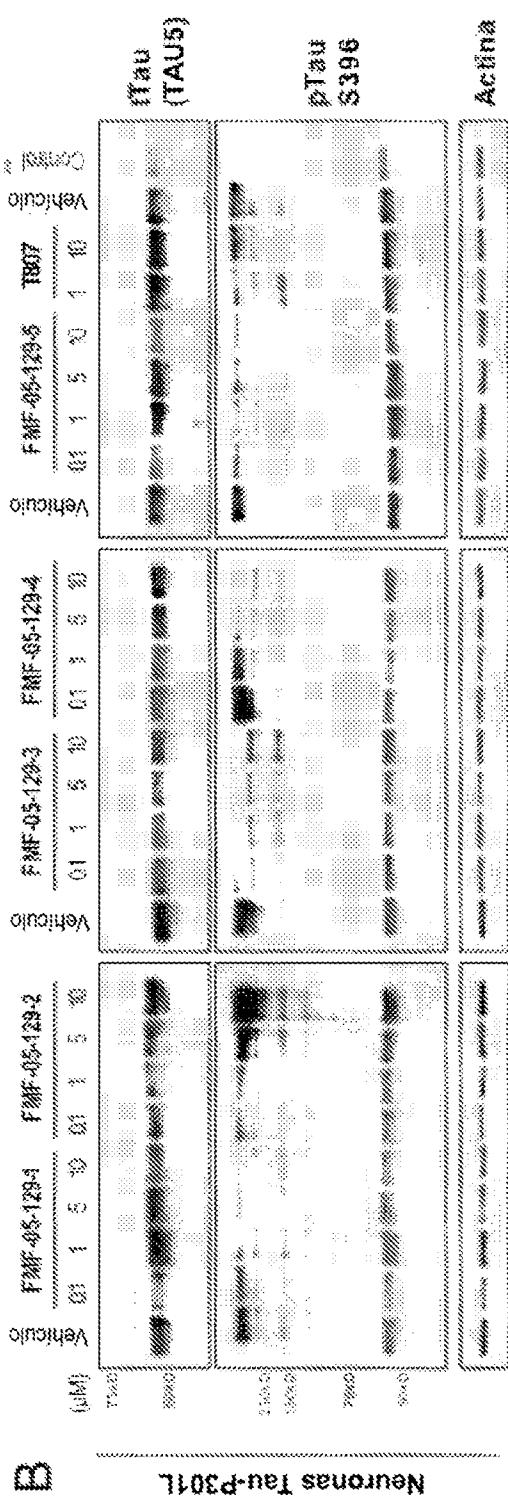


Figura 9A

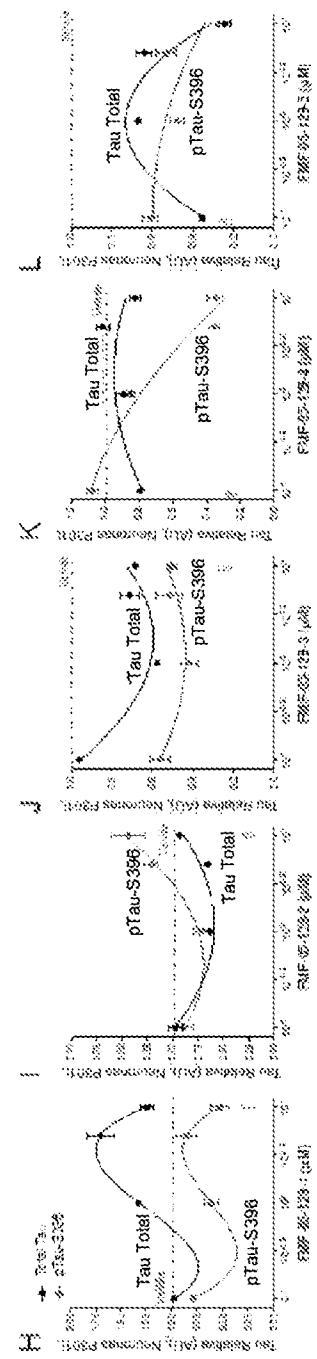


Figura 9B

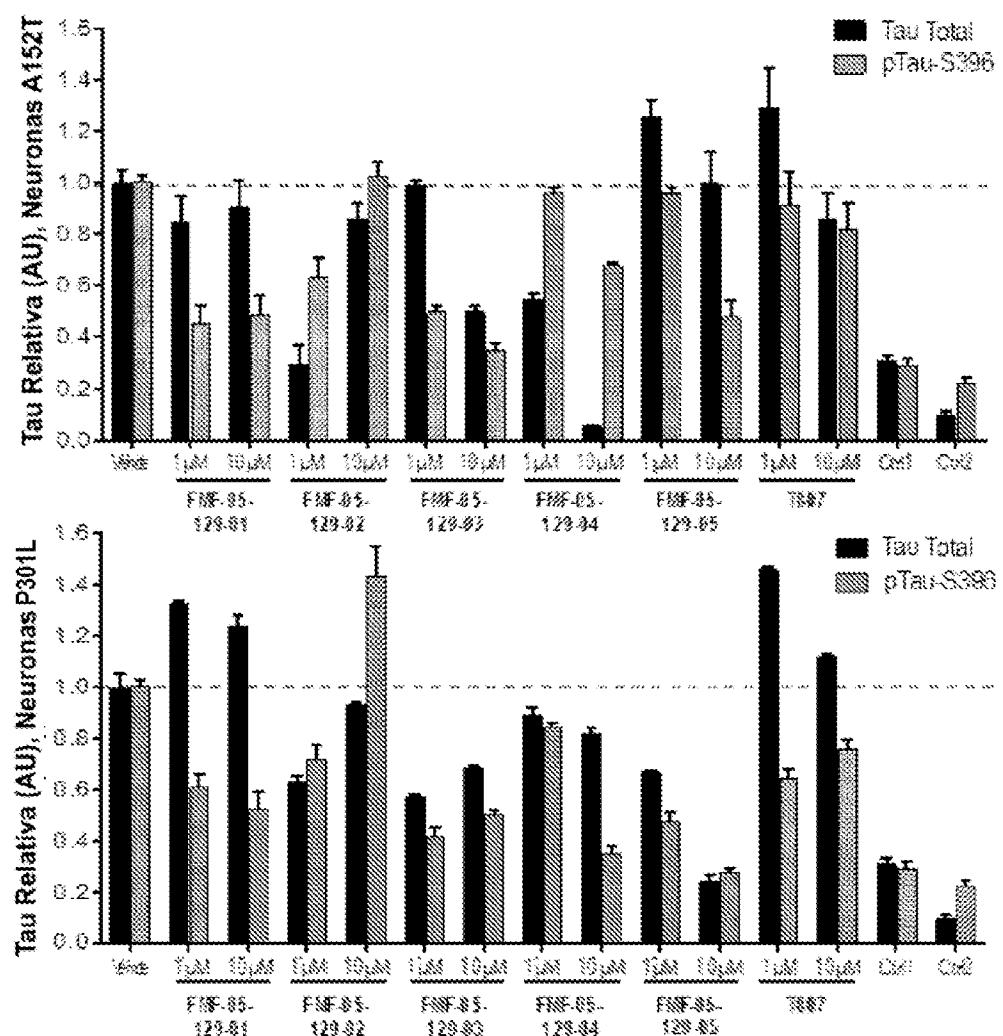


Figura 10