

INHIBIDORES DE SARM1

REFERENCIA CRUZADA A SOLICITUDES RELACIONADAS

Esta solicitud reivindica el beneficio de la Solicitud Provisional de Estados Unidos Núms. 62/958,178, presentada el 7 de enero de 2020 y 63/065,736, presentada el 14 de agosto de 2020, que se incorporan en la presente como referencia en su totalidad.

LISTADO DE SECUENCIAS

La presente solicitud contiene un Listado de Secuencias que se ha enviado electrónicamente en formato ASCII y que se incorpora en la presente como referencia en su totalidad. La copia ASCII, creada el 22 de diciembre de 2020 se llama 2012800-0069_SL.txt y es de 8,857 bytes de tamaño.

ANTECEDENTES

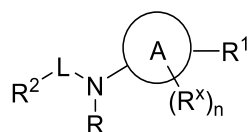
La degeneración axonal es un sello distintivo de varios trastornos neurológicos que incluyen neuropatía periférica, lesión cerebral traumática y enfermedades neurodegenerativas (Gerds y otros, SARM1 activation triggers axon degeneration locally via NAD(+) destruction. Science 348 2016, pp. 453-457, que se incorpora en la presente como referencia en su totalidad). Las enfermedades y lesiones neurodegenerativas son devastadoras tanto para los pacientes como para los cuidadores. Los costos asociados con estas enfermedades superan actualmente varios cientos de miles de millones de dólares anuales solo en los Estados Unidos. Dado que la incidencia de muchas de estas enfermedades y trastornos aumenta con la edad, su incidencia aumenta rápidamente a medida que cambia la demografía.

SUMARIO

La presente descripción proporciona tecnologías útiles, entre otras cosas, para tratar y/o prevenir la neurodegeneración (por ejemplo, para reducir la degeneración axonal). En algunas modalidades, las tecnologías proporcionadas inhiben SARM1.

En algunas modalidades, la presente descripción proporciona determinados compuestos y/o composiciones que son útiles en medicina y, en particular, para tratar la neurodegeneración (por ejemplo, para reducir la degeneración axonal).

En algunas modalidades, la presente descripción proporciona compuestos que tienen una estructura como se establece en la Fórmula I:



I

una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde:

El anillo A es un anillo heteroarilo de 5 a 6 miembros que tiene 1-3 heteroátomos seleccionados independientemente de oxígeno, nitrógeno y azufre;

R¹ es un grupo opcionalmente sustituido seleccionado de un anillo heterocíclico saturado o parcialmente insaturado de 3 a 7 miembros que tiene 1-3 heteroátomos seleccionados independientemente de oxígeno, nitrógeno y azufre o un anillo heteroarilo de 5 a 6 miembros que tiene 1-3 heteroátomos seleccionados independientemente de oxígeno, nitrógeno y azufre;

cada Rˣ se selecciona independientemente de halógeno, ciano, OR, SR, N(R)₂, o un grupo opcionalmente sustituido seleccionado de alifático C₁-₄, un anillo carbocíclico saturado o parcialmente insaturado de 3 a 7 miembros, un anillo heterocíclico saturado o parcialmente insaturado de 3 a 7 miembros que tiene 1-3 heteroátomos seleccionados independientemente de oxígeno, nitrógeno y azufre, fenilo y un anillo heteroarilo de 5 a 6 miembros que tiene 1-3 heteroátomos seleccionados independientemente de oxígeno, nitrógeno y azufre;

L es una cadena alifática C₁-₄ opcionalmente sustituida en donde uno o dos átomos de carbono en la cadena alifática se reemplazan opcionalmente por un grupo seleccionado independientemente de -O-, -N(R)-, -S-, -C(O)-, -C(O)N(R)-, -N(R)C(O)-, -C(O)O-, -OC(O)-, -S(O)₂N(R)-, -N(R)S(O)₂-, y un anillo carbocíclico monocíclico, bicíclico o biccíclico con puente bivalente de 3 a 5 miembros;

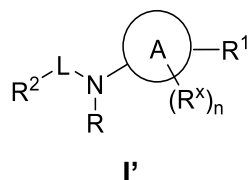
cada R es independientemente hidrógeno o un grupo opcionalmente sustituido seleccionado de alifático C₁-₆, un anillo heterocíclico saturado o parcialmente insaturado de 3 a 7 miembros que tiene 1-3 heteroátomos seleccionados independientemente de oxígeno, nitrógeno y azufre, fenilo y un anillo heteroarilo de 5 a 6 miembros que tiene 1-3 heteroátomos seleccionados independientemente de oxígeno, nitrógeno y azufre; o:

dos grupos R, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un anillo heterocíclico monocíclico de 3 a 7 miembros opcionalmente sustituido que tiene 0-2 heteroátomos adicionales seleccionados independientemente de oxígeno, nitrógeno y azufre;

R² es hidrógeno, halógeno, N(R)₂, OR, o un grupo opcionalmente sustituido seleccionado de alifático C₁-₆, un anillo heterocíclico saturado o parcialmente insaturado

de 3 a 7 miembros que tiene 1-3 heteroátomos seleccionados independientemente de oxígeno, nitrógeno y azufre, fenilo, un anillo heteroarilo de 5 a 6 miembros que tiene 1-3 heteroátomos seleccionados independientemente de oxígeno, nitrógeno y azufre, un anillo carbocíclico bicíclico saturado, parcialmente insaturado o arilo de 8 a 10 miembros, un anillo heterocíclico bicíclico saturado o parcialmente insaturado de 8 a 10 miembros que tiene 1-3 heteroátomos seleccionados independientemente de oxígeno, nitrógeno y azufre, o un anillo heteroarilo bicíclico de 8 a 10 miembros que tiene 1-3 heteroátomos seleccionados independientemente de oxígeno, nitrógeno y azufre; y
n es 0, 1, o 2.

En algunas modalidades, la presente descripción proporciona compuestos que tienen una estructura como se establece en la Fórmula I':



una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde:

El anillo A es un anillo heteroarilo de 5 a 6 miembros que tiene 1-3 heteroátomos seleccionados independientemente de oxígeno, nitrógeno y azufre;

R¹ es un grupo opcionalmente sustituido seleccionado de un anillo heterocíclico saturado o parcialmente insaturado de 3 a 7 miembros que tiene 1-3 heteroátomos seleccionados independientemente de oxígeno, nitrógeno y azufre o un anillo heteroarilo de 5 a 6 miembros que tiene 1-3 heteroátomos seleccionados independientemente de oxígeno, nitrógeno y azufre;

cada R^x se selecciona independientemente de halógeno, ciano, OR, SR, N(R)₂, S(O)₂N(R)₂, C(O)OR, C(O)N(R)₂, o un grupo opcionalmente sustituido seleccionado de alifático C₁₋₄, un anillo carbocíclico saturado o parcialmente insaturado de 3 a 7 miembros, un anillo heterocíclico saturado o parcialmente insaturado de 3 a 7 miembros que tiene 1-3 heteroátomos seleccionados independientemente de oxígeno, nitrógeno y azufre, fenilo y un anillo heteroarilo de 5 a 6 miembros que tiene 1-3 heteroátomos seleccionados independientemente de oxígeno, nitrógeno y azufre;

L es una cadena alifática C₁₋₄ opcionalmente sustituida en la que uno o dos átomos de carbono en la cadena alifática se reemplazan opcionalmente por un grupo seleccionado independientemente de -O-, -N(R)-, -S-, -S(O)₂-, -C(O)-, -C(O)N(R)-, -N(R)C(O)-, -C(O)O-, -OC(O)-, -S(O)₂N(R)-, -N(R)S(O)₂-, y un anillo carbocíclico monocíclico, bicíclico o bicíclico con puente bivalente de 3 a 5 miembros;

cada R es independientemente hidrógeno o un grupo opcionalmente sustituido seleccionado de alifático C₁₋₆, un anillo heterocíclico saturado o parcialmente insaturado de 3 a 7 miembros que tiene 1-3 heteroátomos seleccionados independientemente de oxígeno, nitrógeno y azufre, fenilo y un anillo heteroarilo de 5 a 6 miembros que tiene 1-3 heteroátomos seleccionados independientemente de oxígeno, nitrógeno y azufre; o:

dos grupos R, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un anillo heterocíclico monocíclico de 3 a 7 miembros opcionalmente sustituido que tiene 0-2 heteroátomos adicionales seleccionados independientemente de oxígeno, nitrógeno y azufre;

R² es hidrógeno, halógeno, N(R)₂, OR, o un grupo opcionalmente sustituido seleccionado de alifático C₁₋₆, un anillo heterocíclico saturado o parcialmente insaturado de 3 a 7 miembros que tiene 1-3 heteroátomos seleccionados independientemente de oxígeno, nitrógeno y azufre, fenilo, un anillo heteroarilo de 5 a 6 miembros que tiene 1-3 heteroátomos seleccionados independientemente de oxígeno, nitrógeno y azufre, un anillo carbocíclico bicíclico saturado, parcialmente insaturado o arilo de 8 a 10 miembros, un anillo heterocíclico bicíclico saturado o parcialmente insaturado de 8 a 10 miembros que tiene 1-3 heteroátomos seleccionados independientemente de oxígeno, nitrógeno y azufre, o un anillo heteroarilo bicíclico de 8 a 10 miembros que tiene 1-3 heteroátomos seleccionados independientemente de oxígeno, nitrógeno y azufre; y

n es 0, 1, o 2.

En algunas modalidades, los compuestos que se proporcionan tienen estructuras de Fórmulas I-a, I-a-i, I-b, I-b-i, I-c, I-c-i, I-d, I-d-i, I-e, I-e-i, I-f, I-f-i, I-g, I-g-i, I-h, I-h-i, I-i, I-i-i, I-j, I-j-i, I-k, I-k-i, I-l, I-l-i, I-m, I-m-i, I-n, I-n-i, I-o, I-o-i, I-p, I-p-i, I-p-ii, I-q, I-q-i, I-r, I-s, I-t, I-u e I-v como se establece a continuación.

En algunas modalidades, se proporcionan y/o utilizan uno o más compuestos de Fórmula I en forma sólida (por ejemplo, una forma cristalina o una forma amorfa).

En algunas modalidades, la presente descripción proporciona composiciones que comprenden y/o administran un compuesto de Fórmula I (por ejemplo, en una forma como se describe en la presente), un profármaco o metabolito activo de este.

En algunas modalidades, la presente descripción proporciona composiciones que comprenden y/o administran un compuesto de Fórmula I. En algunas modalidades, tales composiciones son composiciones farmacéuticas que incluyen al menos un vehículo, diluyente o excipiente farmacéuticamente aceptable.

En algunas modalidades, los inhibidores de SARM1 proporcionados reducen o inhiben la unión de NAD⁺ mediante SARM1. En algunas modalidades, los inhibidores

de SARM1 proporcionados se unen a SARM1 dentro de un bolsillo que comprende uno o más residuos catalíticos (por ejemplo, una hendidura catalítica de SARM1).

En algunas modalidades, los compuestos y/o composiciones proporcionados inhiben la actividad de SARM1. Alternativa o adicionalmente, en algunas modalidades, los compuestos proporcionados alivian uno o más atributos de la neurodegeneración. En algunas modalidades, la presente descripción proporciona métodos para tratar una enfermedad o trastorno neurodegenerativo asociado con la degeneración axonal.

En algunas modalidades, uno o más compuestos y/o composiciones como se describen en la presente son útiles, por ejemplo, en la práctica de la medicina. En algunas modalidades, uno o más compuestos y/o composiciones como se describen en la presente son útiles, por ejemplo, para tratar, prevenir o mejorar la degeneración axonal (por ejemplo, uno o más rasgos o características de estos). En algunas modalidades, uno o más compuestos y/o composiciones como se describen en la presente son útiles, por ejemplo, para inhibir la degeneración axonal, que incluye la degeneración axonal que resulta de la reducción o el agotamiento de NAD⁺. En algunas modalidades, uno o más compuestos y/o composiciones como se describen en la presente son útiles, por ejemplo, para evitar que el axón distal a una lesión axonal se degenera.

En algunas modalidades, uno o más compuestos y/o composiciones como se describen en la presente son útiles, por ejemplo, para tratar una o más enfermedades, trastornos o afecciones neurodegenerativas seleccionadas del grupo que consiste en neuropatías o axonopatías. En algunas modalidades, uno o más compuestos y/o composiciones como se describen en la presente son útiles, por ejemplo, para tratar una neuropatía o axonopatía asociada con la degeneración axonal. En algunas modalidades, una neuropatía asociada con la degeneración axonal es una neuropatía o axonopatía hereditaria o congénita. En algunas modalidades, una neuropatía asociada con la degeneración axonal resulta de una mutación somática o *de novo*. En algunas modalidades, una neuropatía asociada con la degeneración axonal se selecciona de una lista contenida en la presente. En algunas modalidades, una neuropatía o axonopatía está asociada con la degeneración axonal, que incluye, de modo no taxativo, enfermedad de Parkinson, síndromes de Parkinson o síndromes de Parkinson plus tal como, por ejemplo, atrofia multisistémica (MSA), parálisis supranuclear progresiva (PSP), y degeneración corticobasal, enfermedad de Alzheimer, infección por herpes, diabetes, esclerosis lateral amiotrófica (ALS), una enfermedad desmielinizante tal como,

por ejemplo, esclerosis múltiple, isquemia o apoplejía, lesión química, lesión térmica y SIDA.

En algunas modalidades, los sujetos a los que se administra un compuesto o composición como se describe en la presente pueden ser o comprender sujetos que padecen o son susceptibles a una enfermedad, trastorno o afección neurodegenerativa. En algunas modalidades, una enfermedad, trastorno o afección neurodegenerativa puede ser o comprender una lesión neuronal traumática. En algunas modalidades, una lesión neuronal traumática es un traumatismo por fuerza contundente, una lesión en la cabeza cerrada, una lesión en la cabeza abierta, exposición a una conmoción y/o fuerza explosiva, una lesión penetrante en o hacia la cavidad cerebral o región inervada del cuerpo. En algunas modalidades, una lesión neuronal traumática es una fuerza que hace que los axones se deformen, se estiren, se aplasten o se rompan.

En algunas modalidades, los métodos proporcionados comprenden administrar un compuesto descrito en la presente a un paciente que lo necesite. En algunas de tales modalidades, el paciente corre el riesgo de desarrollar una afección caracterizada por degeneración axonal. En algunas modalidades, el paciente tiene una afección caracterizada por degeneración axonal. En algunas modalidades, al paciente se le ha diagnosticado una afección caracterizada por degeneración axonal.

En algunas modalidades, los métodos proporcionados comprenden administrar una composición como se describe en la presente a una población de pacientes que lo necesite. En algunas modalidades, la población se extrae de individuos que participan en actividades donde el potencial de lesión neuronal traumática es alto. En algunas modalidades, la población se extrae de atletas que practican deportes de contacto u otras actividades de alto riesgo.

En algunas modalidades, el paciente tiene riesgo de desarrollar un trastorno neurodegenerativo. En algunas modalidades, el paciente es anciano. En algunas modalidades, se sabe que el paciente tiene un factor de riesgo genético de neurodegeneración.

En determinadas modalidades, la presente descripción proporciona compuestos que son útiles, por ejemplo, como herramientas analíticas, como sondas en ensayos biológicos o como agentes terapéuticos de acuerdo con la presente descripción. Los compuestos proporcionados por esta descripción también son útiles para el estudio de la función de SARM1 en fenómenos biológicos y patológicos y la evaluación comparativa de nuevos inhibidores de la actividad de SARM1 *in vitro* o *in vivo*.

En algunas modalidades, uno o más compuestos y/o composiciones como se describen en la presente son útiles, por ejemplo, como un método para inhibir la degradación de neuronas derivadas de un sujeto. En algunas modalidades, uno o más compuestos y/o composiciones como se describen en la presente, son útiles para inhibir la degeneración de una neurona, o una parte de esta, cultivada *in vitro*. En algunas modalidades, uno o más compuestos y/o composiciones como se describen en la presente son útiles como agentes estabilizantes para promover la supervivencia neuronal *in vitro*.

BREVE DESCRIPCIÓN DEL DIBUJO

La Figura 1 ilustra la estructura de la proteína SARM1.

DEFINICIONES

Alifático: El término "alifático" se refiere a una cadena de hidrocarburo de cadena lineal (es decir, no ramificada) o ramificada, sustituida o no sustituida que está completamente saturada o que contiene una o más unidades de insaturación, o un hidrocarburo monocíclico o hidrocarburo bicíclico que está completamente saturado o que contiene una o más unidades de insaturación, pero que no es aromático (también denominado en la presente "carbociclo" o "cicloalifático") A menos que se especifique de otro modo, los grupos alifáticos contienen 1-6 átomos de carbono alifáticos. En algunas modalidades, los grupos alifáticos contienen 1-5 átomos de carbono alifáticos. En otras modalidades, los grupos alifáticos contienen 1-4 átomos de carbono alifáticos. En incluso otras modalidades, los grupos alifáticos contienen 1-3 átomos de carbono alifáticos, y en aun otras modalidades, los grupos alifáticos contienen 1-2 átomos de carbono alifáticos. En algunas modalidades, "cicloalifático" (o "carbociclo") se refiere a un hidrocarburo C₃-C₈ monocíclico o un hidrocarburo C₇-C₁₀ bicíclico que está completamente saturado o que contiene una o más unidades de insaturación, pero que no es aromático. Los grupos alifáticos adecuados incluyen, de modo no taxativo, grupos alquilo, alquenilo, alquinilo, alquilenilo, alquenilenilo, alquinilenilo lineales o ramificados, sustituidos o no sustituidos, e híbridos de estos.

Alquilo: El término "alquilo", usado solo o como parte de un resto más grande, se refiere a un grupo hidrocarburo cíclico o de cadena lineal o ramificada, saturado opcionalmente sustituido que tiene 1-12, 1-10, 1-8, 1-6, 1-4, 1-3 o 1-2 átomos de carbono. El término "cicloalquilo" se refiere a un sistema de anillo saturado opcionalmente sustituido de aproximadamente 3 a aproximadamente 10 átomos de

carbono en el anillo. Los anillos de cicloalquilo monocíclicos ilustrativos incluyen ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo y cicloheptilo.

Alquileo: El término "alquileo" se refiere a un grupo alquilo bivalente. En algunas modalidades, "alquileo" es un grupo alquilo bivalente lineal o ramificado. En algunas modalidades, una "cadena de alquileo" es un grupo polimetileno, es decir, $-(CH_2)_n-$, en donde n es un número entero positivo, por ejemplo, de 1 a 6, de 1 a 4, de 1 a 3, de 1 a 2, o de 2 a 3. Una cadena de alquileo opcionalmente sustituida es un grupo polimetileno en el que uno o más átomos de hidrógeno de metileno están opcionalmente reemplazados con un sustituyente. Los sustituyentes adecuados incluyen aquellos descritos a continuación para un grupo alifático sustituido y también incluyen aquellos descritos en la presente memoria descriptiva. Se apreciará que dos sustituyentes del grupo alquileo pueden tomarse juntos para formar un sistema de anillo. En determinadas modalidades, se pueden tomar dos sustituyentes juntos para formar un anillo de 3 a 7 miembros. Los sustituyentes pueden estar en el mismo o en diferentes átomos.

Alquenilo: El término "alquenilo", usado solo o como parte de un resto más grande, se refiere a un grupo hidrocarburo cíclico o de cadena lineal o ramificada opcionalmente sustituido que tiene al menos un doble enlace y que tiene 2-12, 2-10, 2-8, 2-6, 2-4 o 2-3 átomos de carbono. El término "cicloalquenilo" se refiere a un sistema de anillo monocíclico o multicíclico no aromático opcionalmente sustituido que contiene al menos un doble enlace carbono-carbono y que tiene de aproximadamente 3 a aproximadamente 10 átomos de carbono. Los anillos de cicloalquenilo monocíclicos ilustrativos incluyen ciclopentilo, ciclohexenilo y cicloheptenilo.

Alquinilo: El término "alquinilo", usado solo o como parte de un resto más grande, se refiere a un grupo hidrocarburo de cadena lineal o ramificada opcionalmente sustituido que tiene al menos un triple enlace y que tiene 2-12, 2-10, 2-8, 2-6, 2-4, o 2-3 átomos de carbono.

Arilo: El término "arilo" se refiere a sistemas de anillos monocíclicos y bicíclicos que tienen un total de cinco a catorce miembros de anillo, en donde al menos un anillo del sistema es aromático y en donde cada anillo del sistema contiene de tres a siete miembros de anillo. El término "arilo" puede usarse indistintamente con el término "anillo de arilo". En determinadas modalidades de la presente invención, "arilo" se refiere a un sistema de anillo aromático que incluye, de modo no taxativo, fenilo, bifenilo, naftilo, antracilo y similares, que pueden tener uno o más sustituyentes. También se incluye dentro del alcance del término "arilo", como se usa en la presente, es un grupo en el

que un anillo aromático se condensa con uno o más anillos carbocíclicos o heterocíclicos no aromáticos, tales como indanilo, ftalimidilo, naftimidilo, fenantridinilo, tetrahidronaftilo, imidazolidinilo, imidazolidin-2-ona y similares.

Unión: Se entenderá que el término "unión", como se usa en la presente, se refiere típicamente a una asociación no covalente entre dos o más entidades. La unión "directa" implica el contacto físico entre entidades o restos; la unión indirecta implica la interacción física mediante el contacto físico con una o más entidades intermedias. La unión entre dos o más entidades se puede evaluar típicamente en cualquiera de una variedad de contextos, incluso donde las entidades o restos que interactúan se estudian de forma aislada o en el contexto de sistemas más complejos (por ejemplo, mientras están asociados covalentemente o de otro modo con una entidad portadora y/o en un sistema biológico o célula).

Muestra biológica: Como se usa en la presente, el término "muestra biológica" se refiere típicamente a una muestra obtenida o derivada de una fuente biológica (por ejemplo, un tejido u organismo o cultivo celular) de interés, como se describe en la presente. En algunas modalidades, una fuente de interés comprende un organismo, como un animal o un ser humano. En algunas modalidades, una muestra biológica es o comprende tejido o fluido biológico. En algunas modalidades, una muestra biológica puede ser o comprender médula ósea; sangre; células de sangre; ascitis muestras de biopsia de tejido o con aguja fina; fluidos corporales que contienen células; ácidos nucleicos flotantes libres; esputo; saliva; orina; líquido cefalorraquídeo, líquido peritoneal; líquido pleural; heces; linfa; fluidos ginecológicos; hisopos de piel; hisopos vaginales; hisopos orales; hisopos nasales; lavados o lavados tales como lavados ductales o lavados bronqueoalveolares; aspirado; raspaduras; especímenes de médula ósea; muestras de biopsia de tejido; muestras quirúrgicas; heces, otros fluidos corporales, secreciones y/o excreciones; y/o células de estos, etc. En algunas modalidades, una muestra biológica es o comprende células obtenidas de un individuo. En algunas modalidades, las células obtenidas son o incluyen células de un individuo del que se obtiene la muestra. En algunas modalidades, una muestra es una "muestra primaria" obtenida directamente de una fuente de interés por cualquier medio apropiado. Por ejemplo, en algunas modalidades, una muestra biológica primaria se obtiene mediante métodos seleccionados del grupo que consiste en biopsia (por ejemplo, aspiración con aguja fina o biopsia de tejido), cirugía, recolección de fluidos corporales (por ejemplo, sangre, linfa, heces, etc.), etc. En algunas modalidades, como quedará claro por el contexto, el término "muestra" se refiere a una preparación que se obtiene

procesando (por ejemplo, eliminando uno o más componentes de y/o agregando uno o más agentes a) una muestra primaria. Por ejemplo, filtrando mediante el uso de una membrana semipermeable. Dicha "muestra procesada" puede comprender, por ejemplo, ácidos nucleicos o proteínas extraídos de una muestra u obtenidos sometiendo una muestra primaria a técnicas como amplificación o transcripción inversa de ARNm, aislamiento y/o purificación de determinados componentes, etc.

Biomarcador: El término "biomarcador" se usa en la presente para referirse a una entidad, evento o característica cuya presencia, nivel, grado, tipo y/o forma se correlaciona con un evento biológico particular o estado de interés, de modo que se considera un "marcador" de ese evento o estado. Para dar solo unos pocos ejemplos, en algunas modalidades, un biomarcador puede ser o comprender un marcador para un estado de enfermedad particular, o para la probabilidad de que se desarrolle, ocurra o reaparezca una enfermedad, trastorno o afección particular. En algunas modalidades, un biomarcador puede ser o comprender un marcador para una enfermedad o resultado terapéutico particular, o la probabilidad de estos. Por lo tanto, en algunas modalidades, un biomarcador es predictivo, en algunas modalidades, un biomarcador es pronóstico, en algunas modalidades, un biomarcador es diagnóstico, del evento biológico relevante o estado de interés. Un biomarcador puede ser o comprender una entidad de cualquier clase química y puede ser o comprender una combinación de entidades. Por ejemplo, en algunas modalidades, un biomarcador puede ser o comprender un ácido nucleico, un polipéptido, un lípido, un carbohidrato, una molécula pequeña, un agente inorgánico (por ejemplo, un metal o ion) o una combinación de estos. En algunas modalidades, un biomarcador es un marcador de superficie celular. En algunas modalidades, un biomarcador es intracelular. En algunas modalidades, un biomarcador se detecta fuera de las células (por ejemplo, se secreta o se genera o está presente fuera de las células, por ejemplo, en un fluido corporal como sangre, orina, lágrimas, saliva, líquido cefalorraquídeo, etc. En algunas modalidades, un biomarcador puede ser o comprende un distintivo genético o epigenético. En algunas modalidades, un biomarcador puede ser o comprender un distintivo de expresión génica.

En algunas modalidades, un biomarcador puede ser o comprender un marcador de neurodegeneración, o de la probabilidad de que una enfermedad, trastorno o afección neurodegenerativa pueda desarrollarse, ocurrir o volver a ocurrir. En algunas modalidades, un biomarcador puede ser o comprender un marcador de neurodegeneración, un resultado terapéutico, o la probabilidad de este. Por lo tanto, en algunas modalidades, un biomarcador es predictivo, en algunas modalidades, un

biomarcador es pronóstico, en algunas modalidades, un biomarcador es diagnóstico, de una enfermedad, trastorno o afección neurodegenerativa. En algunas modalidades, los cambios en los niveles de biomarcadores pueden detectarse mediante líquido cefalorraquídeo (CSF), plasma y/o suero.

En algunas modalidades, la neurodegeneración puede evaluarse, por ejemplo, mediante la detección de un aumento y/o disminución en la concentración de proteína de neurofilamento ligera (NF-L) y/o proteína de neurofilamento pesada (NF-H) (o su forma fosforilada (pNF-H)) contenida en el líquido cefalorraquídeo de un sujeto. En algunas modalidades, la incidencia y/o progresión de la neurodegeneración puede evaluarse mediante tomografía por emisión de positrones (PET) con un ligando de glicoproteína 2a de vesícula sináptica (SV2A). En algunas modalidades, puede usarse un cambio detectable en los niveles constitutivos de NAD y/o ADPRc en neuronas para evaluar la neurodegeneración.

En algunas modalidades, un cambio detectable en una o más proteínas asociadas a la neurodegeneración en un sujeto, en relación con una población de referencia sana, puede usarse como un biomarcador de neurodegeneración. Dichas proteínas incluyen, de modo no taxativo, albúmina, amiloide- β ($A\beta$)38, $A\beta$ 40, $A\beta$ 42, proteína de ácido fibrilar glial (GFAP), proteína de unión a ácidos grasos de tipo cardíaco (hFABP), proteína de quimioattractina de monocitos (MCP)-1, neurogranina, enolasa específica de neuronas (NSE), proteína precursora amiloide soluble (sAPP) α , sAPP β , receptor desencadenante soluble expresado en células mieloides (sTREM) 2, fosfo-tau y/o tau total. En algunas modalidades, un aumento de citocinas y/o quimiocinas, que incluyen, de modo no taxativo, Ccl2, Ccl7, Ccl12, Csf1, y/o Il6, puede usarse como un biomarcador de neurodegeneración.

Vehículo: Como se usa en la presente, el término "vehículo" se refiere a un diluyente, adyuvante, excipiente o vehículo con el que se administra una composición. En algunas modalidades ilustrativas, los vehículos pueden incluir líquidos estériles, tales como, por ejemplo, agua y aceites, que incluyen aceites de petróleo, de origen animal, vegetal o sintético, tales como, por ejemplo, aceite de cacahuete, aceite de soja, aceite mineral, aceite de sésamo y similares. En algunas modalidades, los vehículos son o incluyen uno o más componentes sólidos.

Terapia de combinación: Como se usa en la presente, el término "terapia de combinación" se refiere a aquellas situaciones en las que un sujeto se expone simultáneamente a dos o más regímenes terapéuticos (por ejemplo, dos o más agentes terapéuticos). En algunas modalidades, los dos o más regímenes pueden administrarse

simultáneamente; en algunas modalidades, tales regímenes pueden administrarse secuencialmente (por ejemplo, todas las "dosis" de un primer régimen se administran antes de la administración de cualquier dosis de un segundo régimen); en algunas modalidades, tales agentes se administran en regímenes de dosificación superpuestos. En algunas modalidades, la "administración" de la terapia de combinación puede implicar la administración de uno o más agentes o modalidades a un sujeto que recibe los otros agentes o modalidades en la combinación. Para mayor claridad, la terapia de combinación no requiere que los agentes individuales se administren juntos en una sola composición (o incluso necesariamente al mismo tiempo), aunque en algunas modalidades, dos o más agentes, o restos activos de estos, se pueden administrar juntos en una composición de combinación, o incluso en un compuesto de combinación (por ejemplo, como parte de un único complejo químico o entidad covalente).

Composición: Los expertos en la técnica apreciarán que el término "composición" puede usarse para referirse a una entidad física discreta que comprende uno o más componentes especificados. En general, a menos que se especifique de otro modo, una composición puede ser de cualquier forma, por ejemplo, gas, gel, líquido, sólido, etc.

Dominio: El término "dominio", como se usa en la presente, se refiere a una sección o parte de una entidad. En algunas modalidades, un "dominio" está asociado con una característica estructural y/o funcional particular de la entidad de modo que, cuando el dominio está físicamente separado del resto de su entidad original, conserva sustancial o totalmente la característica estructural y/o funcional. Alternativa o adicionalmente, un dominio puede ser o incluir una parte de una entidad que, cuando se separa de esa entidad (original) y se une con una entidad (receptora) diferente, retiene sustancialmente y/o imparte a la entidad receptora uno o más elementos estructurales y/o rasgos funcionales que lo caracterizan en la entidad original. En algunas modalidades, un dominio es una sección o porción de una molécula (por ejemplo, una molécula pequeña, carbohidrato, lípido, ácido nucleico o polipéptido). En algunas modalidades, un dominio es una sección de un polipéptido; en algunas de tales modalidades, un dominio se caracteriza por un elemento estructural particular (por ejemplo, una secuencia de aminoácidos particular o un motivo de secuencia, carácter de α -hélice, carácter de β -hoja, carácter de bobina enrollada, carácter de bobina aleatoria, etc.) y/o por una característica funcional particular (por ejemplo, actividad de unión, actividad enzimática, actividad de plegado, actividad de señalización, etc.).

Forma de dosificación o forma de dosificación unitaria: Los expertos en la técnica apreciarán que el término "forma de dosificación" puede usarse para referirse a

una unidad físicamente discreta de un agente activo (por ejemplo, un agente terapéutico o de diagnóstico) para la administración a un sujeto. Típicamente, cada una de estas unidades contiene una cantidad predeterminada de agente activo. En algunas modalidades, dicha cantidad es una cantidad de dosis unitaria (o una fracción completa de esta) apropiada para la administración de acuerdo con un régimen de dosificación que se ha determinado que se correlaciona con un resultado deseado o beneficioso cuando se administra a una población pertinente (es decir, con un régimen de dosificación terapéutica). Los expertos en la técnica apreciarán que la cantidad total de una composición o agente terapéutico administrada a un sujeto particular es determinada por uno o más médicos asistentes y puede implicar la administración de múltiples formas de dosificación.

Régimen de dosificación o régimen terapéutico: Los expertos en la técnica apreciarán que los términos "régimen de dosificación" y "régimen terapéutico" pueden usarse para referirse a un conjunto de dosis unitarias (típicamente más de una) que se administran individualmente a un sujeto, típicamente separadas por períodos de tiempo. En algunas modalidades, un agente terapéutico dado tiene un régimen de dosificación recomendado, que puede implicar una o más dosis. En algunas modalidades, un régimen de dosificación comprende una pluralidad de dosis, cada una de las cuales está separada en el tiempo de otras dosis. En algunas modalidades, las dosis individuales están separadas entre sí por un período de tiempo de la misma duración; en algunas modalidades, un régimen de dosificación comprende una pluralidad de dosis y al menos dos períodos de tiempo diferentes que separan las dosis individuales. En algunas modalidades, todas las dosis dentro de un régimen de dosificación son de la misma cantidad de dosis unitaria. En algunas modalidades, las diferentes dosis dentro de un régimen de dosificación son de diferentes cantidades. En algunas modalidades, un régimen de dosificación comprende una primera dosis en una primera cantidad de dosis, seguida de una o más dosis adicionales en una segunda cantidad de dosis diferente de la primera cantidad de dosis. En algunas modalidades, un régimen de dosificación comprende una primera dosis en una primera cantidad de dosis, seguida de una o más dosis adicionales en una segunda cantidad de dosis igual que la primera cantidad de dosis. En algunas modalidades, un régimen de dosificación se correlaciona con un resultado deseado o beneficioso cuando se administra en una población relevante (es decir, es un régimen de dosificación terapéutico).

Excipiente: como se usa en la presente, se refiere a un agente no terapéutico que puede incluirse en una composición farmacéutica, por ejemplo, para proporcionar o

contribuir a una consistencia deseada o efecto estabilizador. Los excipientes farmacéuticos adecuados incluyen, por ejemplo, almidón, glucosa, lactosa, sacarosa, gelatina, malta, arroz, harina, creta, gel de sílice, estearato de sodio, monoestearato de glicerol, talco, cloruro de sodio, leche desnatada en polvo, glicerol, propileno, glicol, agua, etanol y similares.

Heteroarilo: Los términos "heteroarilo" y "heteroar-", usados solos o como parte de un resto más grande, por ejemplo, "heteroaralquilo" o "heteroaralcoxi", se refieren a grupos que tienen de 5 a 10 átomos de anillo, preferentemente 5, 6, 9, o 10 átomos de anillo; que tienen 6, 10 o 14 π -electrones compartidos en una matriz cíclica; y que tienen, además de los átomos de carbono, de uno a cinco heteroátomos. El término "heteroátomo" se refiere a nitrógeno, oxígeno o azufre e incluye cualquier forma oxidada de nitrógeno o azufre y cualquier forma cuaternizada de un nitrógeno básico. Los grupos heteroarilo incluyen, sin limitación, tienilo, furanilo, pirrolilo, imidazolilo, pirazolilo, triazolilo, tetrazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, oxadiazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, tiadiazolilo, piridilo, piridazinilo, pirimidinilo, pirazinilo, indolizínilo, purínilo, naftiridinilo, y pteridinilo. Los términos "heteroarilo" y "heteroar-", como se usan en la presente, también incluyen grupos en los que un anillo heteroaromático está condensado con uno o más anillos arilo, cicloalifático o heterocíclico. Los ejemplos no limitantes incluyen indolilo, isoindolilo, benzotienilo, benzofuranilo, dibenzofuranilo, indazolilo, bencimidazolilo, benzotiazolilo, quinolilo, isoquinolilo, cinolinilo, ftalazinilo, quinazolinilo, quinoxalinilo, 4*H*-quinolizínilo, carbazolilo, acridínilo, fenazinilo, fenotiazínilo, fenoxazinilo, tetrahydroquinolinilo, tetrahydroisoquinolinilo y pirido[2,3-*b*]-1,4-oxazin-3(4*H*)-ona. Un grupo heteroarilo puede ser mono o bicíclico. El término "heteroarilo" puede usarse indistintamente con los términos "anillo heteroarilo", "grupo heteroarilo" o "heteroaromático", cualquiera de cuyos términos incluye anillos que están opcionalmente sustituidos. El término "heteroaralquilo" se refiere a un grupo alquilo sustituido con un heteroarilo, en donde las porciones alquilo y heteroarilo están opcionalmente sustituidas independientemente.

Heterociclo: Como se usa en la presente, los términos "heterociclo", "heterocíclico", "radical heterocíclico" y "anillo heterocíclico" se usan indistintamente y se refieren a un resto heterocíclico monocíclico estable de 3 a 8 miembros o bicíclico de 7-10 miembros que está saturado o parcialmente insaturado y que tiene, además de los átomos de carbono, uno o más, tales como uno a cuatro, heteroátomos, como se definió anteriormente. Cuando se usa con referencia a un átomo de anillo de un heterociclo, el término "nitrógeno" incluye un nitrógeno sustituido. Por ejemplo, en un anillo saturado o parcialmente insaturado que tiene 0-3 heteroátomos seleccionados de oxígeno, azufre

y nitrógeno, el nitrógeno puede ser N (como en 3,4-dihidro-2H-pirrolilo), NH (como en pirrolidinilo), o NR^+ (como en pirrolidinilo N-sustituido). Un anillo heterocíclico puede unirse a su grupo colgante en cualquier heteroátomo o átomo de carbono que dé como resultado una estructura estable y cualquiera de los átomos del anillo puede estar opcionalmente sustituido. Los ejemplos de tales radicales heterocíclicos saturados o parcialmente insaturados incluyen, sin limitación, tetrahidrofuranilo, tetrahidrotienilo, piperidinilo, decahidroquinolinilo, oxazolidinilo, piperazinilo, dioxanilo, dioxolanilo, diazepinilo, oxazepinilo, tiazepinilo, morfolinilo y tiamorfolinilo. Un grupo heterociclilo puede ser mono, bi, tri o policíclico, preferentemente mono, bi o tricíclico, más preferentemente mono o bicíclico. El término "heterociclilalquilo" se refiere a un grupo alquilo sustituido con un heterociclilo, en donde las porciones alquilo y heterociclilo están opcionalmente sustituidas independientemente. Adicionalmente, un anillo heterocíclico también incluye grupos en los que el anillo heterocíclico está condensado con uno o más anillos arilo (por ejemplo, 2,3-dihidrobenzofurano, 2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxina, etc.).

Agente inhibidor: Como se usa en la presente, el término "agente inhibidor" se refiere a una entidad, afección o evento cuya presencia, nivel o grado se correlaciona con un nivel o actividad disminuidos de un objetivo. En algunas modalidades, un agente inhibidor puede actuar directamente (en cuyo caso ejerce su influencia directamente sobre su diana, por ejemplo, uniéndose a la diana); en algunas modalidades, un agente inhibidor puede actuar indirectamente (en cuyo caso ejerce su influencia interactuando con y/o alterando de otro modo un regulador de la diana, de modo que se reduce el nivel y/o la actividad de la diana). En algunas modalidades, un agente inhibidor es aquel cuya presencia o nivel se correlaciona con un nivel o actividad diana que se reduce en relación con un nivel o actividad de referencia particular (por ejemplo, aquel observado en condiciones de referencia apropiadas, como la presencia de un agente inhibidor conocido, o ausencia del agente inhibidor en cuestión, etc.).

Neurodegeneración: Como se usa en la presente, el término "neurodegeneración" se refiere a una reducción en una o más características, estructuras, funciones o características de una neurona o tejido neuronal. En algunas modalidades, la neurodegeneración se observa como una reducción patológica en un organismo. Los expertos en la técnica apreciarán que la neurodegeneración está asociada con determinadas enfermedades, trastornos y afecciones, que incluyen aquellas que afectan a los seres humanos. En algunas modalidades, la neurodegeneración puede ser transitoria (por ejemplo, como ocurre a veces en

asociación con determinadas infecciones y/o alteraciones químicas o mecánicas); en algunas modalidades, la neurodegeneración puede ser crónica y/o progresiva (por ejemplo, como se asocia a menudo con determinadas enfermedades, trastornos o afecciones como, de modo no taxativo, la enfermedad de Parkinson, la esclerosis lateral amiotrófica, la esclerosis múltiple, la enfermedad de Huntington o la enfermedad de Alzheimer). En algunas modalidades, la neurodegeneración puede evaluarse, por ejemplo, mediante la detección en un sujeto un aumento de un biomarcador asociado con la neurodegeneración. En algunas modalidades, la neurodegeneración puede evaluarse, por ejemplo, mediante la detección en un sujeto una disminución de un biomarcador asociado con la neurodegeneración. Alternativa o adicionalmente, en algunas modalidades, la neurodegeneración puede evaluarse mediante imágenes por resonancia magnética (IRM), biomarcadores contenidos en el líquido cefalorraquídeo u otros biomarcadores observados en pacientes. En algunas modalidades, la neurodegeneración se define como una puntuación por debajo de 24 en el mini examen del estado mental. En algunas modalidades, la neurodegeneración se refiere a la pérdida de sinapsis. En algunas modalidades, la neurodegeneración se refiere a una reducción del tejido neural relacionada con una lesión traumática (por ejemplo, exposición a una fuerza externa que altera la integridad del tejido neural). En algunas modalidades, la neurodegeneración se refiere a una reducción del tejido neural periférico. En algunas modalidades, la neurodegeneración se refiere a una reducción del tejido nervioso central.

Oral: Las frases "administración oral" y "administrado oralmente" como se usan en la presente tienen su significado entendido en la técnica que se refiere a la administración por vía oral de un compuesto o composición.

Parenteral: Las frases "administración parenteral" y "administrado por vía parenteral" como se usan en la presente tienen su significado entendido en la técnica que se refiere a modos de administración distintos de la administración enteral y tópica, generalmente por inyección, e incluyen, sin limitación, inyección intravenosa, intramuscular, intraarterial, intratecal, intracapsular, intraorbital, intracardíaca, intradérmica, intraperitoneal, transtraqueal, subcutánea, subcuticular, intraarticular, subcapsular, subaracnoidea, intraespinal e intraesternal e infusión.

Parcialmente insaturado: Como se usa en la presente, el término "parcialmente insaturado" se refiere a un resto de anillo que incluye al menos un enlace doble o triple entre los átomos del anillo. El término "parcialmente insaturado" pretende abarcar anillos

que tienen múltiples sitios de insaturación, pero no pretende incluir restos aromáticos (por ejemplo, arilo o heteroarilo), como se define en la presente.

Paciente: Como se usa en la presente, el término "paciente" se refiere a cualquier organismo al que se le administra o se puede administrar una composición proporcionada, por ejemplo, con fines experimentales, de diagnóstico, profilácticos, cosméticos y/o terapéuticos. Los pacientes típicos incluyen animales (por ejemplo, mamíferos tales como ratones, ratas, conejos, primates no humanos y/o humanos). En algunas modalidades, el paciente es un humano. En algunas modalidades, un paciente padece o es susceptible a uno o más trastornos o afecciones. En algunas modalidades, un paciente muestra uno o más síntomas de un trastorno o afección. En algunas modalidades, a un paciente se le ha diagnosticado uno o más trastornos o afecciones. En algunas modalidades, el paciente está recibiendo o ha recibido determinada terapia para diagnosticar y/o tratar una enfermedad, trastorno o afección.

Composición farmacéutica: Como se usa en la presente, el término "composición farmacéutica" se refiere a un agente activo, formulado junto con uno o más vehículos farmacéuticamente aceptables. En algunas modalidades, el agente activo está presente en una cantidad de dosis unitaria apropiada para la administración en un régimen terapéutico o de dosificación que muestra una probabilidad estadísticamente significativa de lograr un efecto terapéutico predeterminado cuando se administra a una población relevante. En algunas modalidades, las composiciones farmacéuticas se pueden formular especialmente para la administración en forma sólida o líquida, que incluyen aquellas adaptadas para lo siguiente: administración oral, por ejemplo, empapados (soluciones o suspensiones acuosas o no acuosas), comprimidos, por ejemplo, aquellos destinados a absorción bucal, sublingual y sistémica, bolos, polvos, gránulos, pastas para aplicación en la lengua; administración parenteral, por ejemplo, mediante inyección subcutánea, intramuscular, intravenosa o epidural como, por ejemplo, una solución o suspensión estéril, o una formulación de liberación sostenida; aplicación tópica, por ejemplo, como una crema, ungüento o un parche o spray de liberación controlada aplicado a la piel, los pulmones o la cavidad oral; por vía intravaginal o intrarrectal, por ejemplo, como pesario, crema o espuma; sublingualmente; ocularmente por vía transdérmica; o nasalmente, pulmonar y otras superficies mucosas.

Farmacéuticamente aceptable: Como se usa en la presente, la frase "farmacéuticamente aceptable" se refiere a aquellos compuestos, materiales, composiciones y/o formas de dosis que, dentro del alcance de un criterio médico

sensato, son adecuados para su uso en contacto con tejidos de seres humanos y animales sin provocar una excesiva toxicidad, irritación, reacción alérgica u otro problema o complicación proporcional con una relación riesgo/beneficio razonable.

Vehículo farmacéuticamente aceptable: Como se usa en la presente, el término "vehículo farmacéuticamente aceptable" significa un material, composición o vehículo farmacéuticamente aceptable, tal como un agente de relleno, diluyente, excipiente o material encapsulante de disolvente líquido o sólido, involucrado en conducir o en el transporte del compuesto sujeto de un órgano o parte del cuerpo a otro órgano o parte del cuerpo. Cada vehículo debe ser "aceptable" en el sentido de ser compatible con los demás ingredientes de la formulación y no perjudicial para el paciente. Algunos ejemplos de materiales que pueden servir como vehículos farmacéuticamente aceptables incluyen: azúcares, tales como lactosa, glucosa y sacarosa; almidones, como almidón de maíz y almidón de papa; celulosa y sus derivados, tales como carboximetilcelulosa de sodio, etilcelulosa y acetato de celulosa; tragacanto en polvo; malta; gelatina; talco; excipientes, como manteca de cacao y ceras para supositorios; aceites, tales como aceite de maní, aceite de semilla de algodón, aceite de cártamo, aceite de sésamo, aceite de oliva, aceite de maíz y aceite de soja; glicoles, como propilenglicol; polioles, tales como glicerina, sorbitol, manitol y polietilenglicol; ésteres, tales como oleato de etilo y laurato de etilo; agar; agentes amortiguadores, tales como hidróxido de magnesio e hidróxido de aluminio; ácido algínico; agua libre de pirógenos; solución salina isotónica; solución de Ringer; alcohol etílico; soluciones tamponadas de pH; poliésteres, policarbonatos y/o polianhídridos; y otras sustancias compatibles no tóxicas empleadas en formulaciones farmacéuticas.

Sal farmacéuticamente aceptable: El término "sal farmacéuticamente aceptable", como se usa en la presente, se refiere a sales de dichos compuestos que son apropiadas para su uso en contextos farmacéuticos, es decir, sales que, dentro del alcance del juicio médico sólido, son adecuadas para su uso en contacto con los tejidos de humanos y animales inferiores sin toxicidad indebida, irritación, respuesta alérgica y similares, y son proporcionales a una relación beneficio/riesgo razonable. Las sales farmacéuticamente aceptables son conocidas en la técnica. Por ejemplo, S.M. Berge, y otros describe sales farmacéuticamente aceptables en detalle en *J. Pharmaceutical Sciences*, 66: 1-19 (1977). En algunas modalidades, las sales farmacéuticamente aceptables incluyen, de modo no taxativo, sales de adición de ácido no tóxicas, que 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 ácido orgánico

tales como ácido acético, ácido maleico, ácido tartárico, ácido cítrico, ácido succínico o ácido malónico o usando otros métodos usados en la técnica tales como intercambio iónico. En algunas modalidades, las sales farmacéuticamente aceptables incluyen, de modo no taxativo, adipato, alginato, ascorbato, aspartato, bencenosulfonato, benzoato, bisulfato, borato, butirato, canforato, canforsulfonato, citrato, ciclopentanopropionato, digluconato, dodecilsulfato, etanosulfato, formiato, fumarato, glucoheptonato, glicerofosfato, gluconato, hemisulfato, heptanoato, hexanoato, hidroyoduro, 2-hidroxi-etanosulfonato, lactobionato, lactato, laurato, lauril sulfato, malato, maleato, malonato, metanosulfonato, 2-naftalenosulfonato, nicotinato, nitrato, oleato palmitato, pamoato, pectinato, persulfato, 3-fenilpropionato, fosfato, picrato, pivalato, propionato, estearato, succinato, sulfato, tartrato, tiocianato, *p*-toluenosulfonato, undecanoato, sales de valerato y similares. Las sales de metales alcalinos o alcalinotérreos representativas incluyen sodio, litio, potasio, calcio, magnesio y similares. En algunas modalidades, las sales farmacéuticamente aceptables incluyen, cuando sea apropiado, cationes de amina, amonio cuaternario y amonio no tóxicos formados mediante el uso de contraiones tales como haluro, hidróxido, carboxilato, sulfato, fosfato, nitrato, alquilo que tiene de 1 a 6 átomos de carbono, sulfonato y arilo sulfonato.

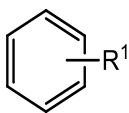
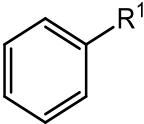
Prevenir o prevención: Como se usa en la presente, los términos "prevenir" o "prevención", cuando se usan en relación con la aparición de una enfermedad, trastorno y/o afección, se refieren a reducir el riesgo de desarrollar la enfermedad, trastorno y/o afección y/o retraso en la aparición de una o más características o síntomas de la enfermedad, trastorno o afección. La prevención puede considerarse completa cuando la aparición de una enfermedad, trastorno o afección se ha retrasado durante un período de tiempo predefinido.

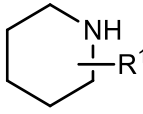
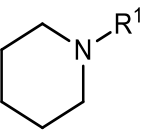
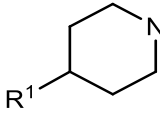
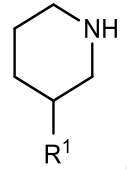
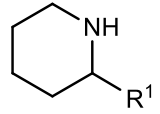
Específico: Los expertos en la técnica entienden que el término "específico", cuando se usa en la presente con referencia a un agente que tiene una actividad, significa que el agente discrimina entre entidades o estados diana potenciales. Por ejemplo, en algunas modalidades, se dice que un agente se une "específicamente" a su objetivo si se une preferentemente a ese objetivo en presencia de uno o más objetivos alternativos competidores. En muchas modalidades, la interacción específica depende de la presencia de una característica estructural particular de la entidad diana (por ejemplo, un epítopo, una hendidura, un sitio de unión). Debe entenderse que la especificidad no tiene por qué ser absoluta. En algunas modalidades, la especificidad puede evaluarse en relación con la del agente de unión para una o más de otras entidades diana potenciales (por ejemplo, competidores). En algunas modalidades, la

especificidad se evalúa en relación con la de un agente de unión específico de referencia. En algunas modalidades, la especificidad se evalúa en relación con la de un agente de unión no específico de referencia. En algunas modalidades, el agente o entidad no se une de forma detectable a la diana alternativa competitiva en condiciones de unión a su entidad diana. En algunas modalidades, un agente de unión se une con mayor velocidad de activación, menor velocidad de desactivación, mayor afinidad, menor disociación y/o mayor estabilidad a su entidad diana en comparación con la diana o diana alternativas competidoras.

Sujeto: Como se usa en la presente, el término "sujeto" se refiere a un organismo, típicamente un mamífero (por ejemplo, un ser humano, en algunas modalidades incluye formas humanas prenatales). En algunas modalidades, un sujeto padece una enfermedad, trastorno o afección relevante. En algunas modalidades, un sujeto es susceptible a una enfermedad, trastorno o afección. En algunas modalidades, un sujeto muestra uno o más síntomas o características de una enfermedad, trastorno o afección. En algunas modalidades, un sujeto no muestra ningún síntoma o característica de una enfermedad, trastorno o afección. En algunas modalidades, un sujeto es alguien con uno o más rasgos característicos de susceptibilidad o riesgo de una enfermedad, trastorno o afección. En algunas modalidades, un sujeto es un paciente. En algunas modalidades, un sujeto es un individuo al que se le ha administrado y/o se le ha administrado diagnóstico y/o terapia.

Sustituidos u opcionalmente sustituidos: Como se describe en la presente, los compuestos de la invención pueden contener restos "opcionalmente sustituidos". En general, el término "sustituido", ya sea precedido por el término "opcionalmente" o no, significa que uno o más hidrógenos del resto designado se reemplazan con un sustituyente adecuado. "Sustituido" se aplica a uno o más hidrógenos que son explícitos

o implícitos de la estructura (por ejemplo,  se refiere al menos a  ;

y  se refiere al menos a  ,  ,  , o 

). A menos que se indique de otro modo, un grupo "opcionalmente sustituido" puede tener un sustituyente adecuado en cada posición sustituible del grupo, y cuando más de una posición en cualquier estructura dada puede estar sustituida con más de un

sustituyente seleccionado de un grupo especificado, el sustituyente puede ser igual o diferente en cada puesto. Las combinaciones de sustituyentes contempladas por esta invención son preferentemente aquellas que dan como resultado la formación de compuestos estables o químicamente factibles. El término "estable", como se usa en la presente, se refiere a compuestos que no se alteran sustancialmente cuando se someten a condiciones que permitan su producción, detección y, en determinadas modalidades, su recuperación, purificación y uso para uno o más de los propósitos descritos en la presente.

Los sustituyentes monovalentes adecuados en un átomo de carbono sustituible de un grupo "opcionalmente sustituido" son independientemente halógeno; $-(CH_2)_{0-4}R^\circ$; $-(CH_2)_{0-4}OR^\circ$; $-O(CH_2)_{0-4}R^\circ$; $-O-(CH_2)_{0-4}C(O)OR^\circ$; $-(CH_2)_{0-4}CH(OR^\circ)_2$; $-(CH_2)_{0-4}SR^\circ$; $-(CH_2)_{0-4}Ph$, que puede estar sustituido con R° ; $-(CH_2)_{0-4}O(CH_2)_{0-1}Ph$ que puede estar sustituido con R° ; $-CH=CHPh$, que puede estar sustituido con R° ; $-(CH_2)_{0-4}O(CH_2)_{0-1}$ -piridilo que puede estar sustituido con R° ; $-NO_2$; $-CN$; $-N_3$; $-(CH_2)_{0-4}N(R^\circ)_2$; $-(CH_2)_{0-4}N(R^\circ)C(O)R^\circ$; $-N(R^\circ)C(S)R^\circ$; $-(CH_2)_{0-4}N(R^\circ)C(O)NR^\circ_2$; $-N(R^\circ)C(S)NR^\circ_2$; $-(CH_2)_{0-4}N(R^\circ)C(O)OR^\circ$; $-N(R^\circ)N(R^\circ)C(O)R^\circ$; $-N(R^\circ)N(R^\circ)C(O)NR^\circ_2$; $-N(R^\circ)N(R^\circ)C(O)OR^\circ$; $-(CH_2)_{0-4}C(O)R^\circ$; $-C(S)R^\circ$; $-(CH_2)_{0-4}C(O)OR^\circ$; $-(CH_2)_{0-4}C(O)SR^\circ$; $-(CH_2)_{0-4}C(O)OSiR^\circ_3$; $-(CH_2)_{0-4}OC(O)R^\circ$; $-OC(O)(CH_2)_{0-4}SR^\circ$; $-(CH_2)_{0-4}SC(O)R^\circ$; $-(CH_2)_{0-4}C(O)NR^\circ_2$; $-C(S)NR^\circ_2$; $-C(S)SR^\circ$; $-SC(S)SR^\circ$; $-(CH_2)_{0-4}OC(O)NR^\circ_2$; $-C(O)N(OR^\circ)R^\circ$; $-C(O)C(O)R^\circ$; $-C(O)CH_2C(O)R^\circ$; $-C(NOR^\circ)R^\circ$; $-(CH_2)_{0-4}SSR^\circ$; $-(CH_2)_{0-4}S(O)_2R^\circ$; $-(CH_2)_{0-4}S(O)(NH)R^\circ$; $-(CH_2)_{0-4}S(O)_2OR^\circ$; $-(CH_2)_{0-4}OS(O)_2R^\circ$; $-S(O)_2NR^\circ_2$; $-(CH_2)_{0-4}S(O)R^\circ$; $-N(R^\circ)S(O)_2NR^\circ_2$; $-N(R^\circ)S(O)_2R^\circ$; $-N(OR^\circ)R^\circ$; $-C(NH)NR^\circ_2$; $-P(O)_2R^\circ$; $-P(O)R^\circ_2$; $-OP(O)R^\circ_2$; $-OP(O)(OR^\circ)_2$; SiR°_3 ; $-(alquileo\ C_{1-4}\ lineal\ o\ ramificado)O-N(R^\circ)_2$; o $-(alquileo\ C_{1-4}\ lineal\ o\ ramificado)C(O)O-N(R^\circ)_2$, en donde cada R° puede estar sustituido como se define a continuación y es independientemente hidrógeno, alifático C_{1-6} , $-CH_2Ph$, $-O(CH_2)_{0-1}Ph$, $-CH_2$ -(anillo heteroarilo de 5 a 6 miembros), un anillo saturado o parcialmente insaturado de 5 a 6 miembros o arilo que tiene 0-4 átomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno o azufre, o un anillo arilo bicíclico de 8 a 10 miembros que tiene 0-4 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno, o azufre, o, no obstante la definición anterior, dos apariciones independientes de R° , tomados junto con sus átomos intermedios, forman un anillo saturado, parcialmente insaturado de 3 a 12 miembros o arilo mono o bicíclico que tiene 0-4 heteroátomos seleccionados independientemente

de nitrógeno, oxígeno o azufre, que pueden estar sustituidos como se define a continuación.

Los sustituyentes monovalentes adecuados en R° (o el anillo formado tomando dos apariciones independientes de R° junto con sus átomos intermedios), son independientemente halógeno, $-(CH_2)_{0-2}R^\bullet$, $-(haloR^\bullet)$, $-(CH_2)_{0-2}OH$, $-(CH_2)_{0-2}OR^\bullet$, $-(CH_2)_{0-2}CH(OR^\bullet)_2$, $-O(haloR^\bullet)$, $-CN$, $-N_3$, $-(CH_2)_{0-2}C(O)R^\bullet$, $-(CH_2)_{0-2}C(O)OH$, $-(CH_2)_{0-2}C(O)OR^\bullet$, $-(CH_2)_{0-2}SR^\bullet$, $-(CH_2)_{0-2}SH$, $-(CH_2)_{0-2}NH_2$, $-(CH_2)_{0-2}NHR^\bullet$, $-(CH_2)_{0-2}NR^\bullet_2$, $-NO_2$, $-SiR^\bullet_3$, $-OSiR^\bullet_3$, $-C(O)SR^\bullet$, $-(alquileo\ C_{1-4}\ lineal\ o\ ramificado)C(O)OR^\bullet$, o $-SSR^\bullet$ en donde cada $R^\bullet$ no está sustituido o cuando está precedido por "halo" está sustituido solo con uno o más halógenos, y se selecciona independientemente de alifático C_{1-4} , $-CH_2Ph$, $-O(CH_2)_{0-1}Ph$, o un anillo saturado, parcialmente insaturado de 3 a 6 miembros o arilo que tiene 0-4 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno o azufre. Sustituyentes divalentes adecuados en un átomo de carbono saturado de R° incluyen $=O$ y $=S$.

Los sustituyentes divalentes adecuados en un átomo de carbono saturado de un grupo "opcionalmente sustituido" incluyen los siguientes: $=O$ ("oxo"), $=S$, $=NNR^*_2$, $=NNHC(O)R^*$, $=NNHC(O)OR^*$, $=NNHS(O)_2R^*$, $=NR^*$, $=NOR^*$, $-O(C(R^*_2))_{2-3}O-$, o $-S(C(R^*_2))_{2-3}S-$, en donde cada aparición independiente de R^* se selecciona de hidrógeno, alifático C_{1-6} que puede estar sustituido como se define a continuación, o un anillo saturado o parcialmente insaturado de 5 a 6 miembros no sustituido o arilo que tiene 0-4 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno o azufre. Los sustituyentes divalentes adecuados que están unidos a átomos de carbono sustituibles vecinales de un grupo "opcionalmente sustituido" incluyen: $-O(CR^*_2)_{2-3}O-$, en donde cada aparición independiente de R^* se selecciona de hidrógeno, alifático C_{1-6} que puede estar sustituido como se define a continuación, o un anillo saturado o parcialmente insaturado de 5-6 miembros no sustituido o arilo que tiene 0-4 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno o azufre.

Los sustituyentes adecuados en el grupo alifático de R^* incluyen halógeno, $-R^\bullet$, $-(haloR^\bullet)$, $-OH$, $-OR^\bullet$, $-O(haloR^\bullet)$, $-CN$, $-C(O)OH$, $-C(O)OR^\bullet$, $-NH_2$, $-NHR^\bullet$, $-NR^\bullet_2$, o $-NO_2$, en donde cada $R^\bullet$ no está sustituido o cuando está precedido por "halo" está sustituido solo con uno o más halógenos, y es independientemente alifático C_{1-4} , $-CH_2Ph$, $-O(CH_2)_{0-1}Ph$, o un anillo saturado, parcialmente insaturado de 5 a 6 miembros o arilo que tiene 0-4 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno o azufre.

Los sustituyentes adecuados en un nitrógeno sustituible de un grupo "opcionalmente sustituido" incluyen $\text{—R}^\dagger$, $\text{—NR}^\dagger_2$, $\text{—C(O)R}^\dagger$, $\text{—C(O)OR}^\dagger$, $\text{—C(O)C(O)R}^\dagger$, $\text{—C(O)CH}_2\text{C(O)R}^\dagger$, $\text{—S(O)}_2\text{R}^\dagger$, $\text{—S(O)}_2\text{NR}^\dagger_2$, $\text{—C(S)NR}^\dagger_2$, $\text{—C(NH)NR}^\dagger_2$, o $\text{—N(R}^\dagger\text{)S(O)}_2\text{R}^\dagger$; en donde cada $\text{R}^\dagger$ es independientemente hidrógeno, alifático C_{1-6} que puede estar sustituido como se define a continuación, —OPh no sustituido, o un anillo saturado o parcialmente insaturado de 5 a 6 miembros no sustituido o anillo que tiene 0-4 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno o azufre, o, sin perjuicio de la definición anterior, dos apariciones independientes de $\text{R}^\dagger$, tomadas junto con sus uno o más átomos intermedios forman un anillo saturado, parcialmente insaturado de 3 a 12 miembros no sustituido o anillo mono o bicíclico que tiene 0-4 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno o azufre.

Los sustituyentes adecuados en el grupo alifático de $\text{R}^\dagger$ son independientemente halógeno, $\text{—R}^\bullet$, $\text{—(haloR}^\bullet\text{)}$, —OH , $\text{—OR}^\bullet$, $\text{—O(haloR}^\bullet\text{)}$, —CN , —C(O)OH , $\text{—C(O)OR}^\bullet$, —NH_2 , $\text{—NHR}^\bullet$, $\text{—NR}^\bullet_2$, o —NO_2 , en donde cada $\text{R}^\bullet$ no está sustituido o cuando está precedido por "halo" está sustituido solo con uno o más halógenos, y es independientemente alifático C_{1-4} , $\text{—CH}_2\text{Ph}$, $\text{—O(CH}_2\text{)}_{0-1}\text{Ph}$, o un anillo saturado, parcialmente insaturado de 5 a 6 miembros o anillo que tiene 0-4 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno o azufre.

Agente terapéutico: Como se usa en la presente, la frase "agente terapéutico" en general se refiere a cualquier agente que provoca un efecto farmacológico deseado cuando se administra a un organismo. En algunas modalidades, se considera que un agente es un agente terapéutico si demuestra un efecto estadísticamente significativo en una población apropiada. En algunas modalidades, la población apropiada puede ser una población de organismos modelo. En algunas modalidades, una población apropiada puede definirse mediante varios criterios, tales como un determinado grupo de edad, género, antecedentes genéticos, condiciones clínicas preexistentes, etc. En algunas modalidades, un agente terapéutico es una sustancia que puede usarse para aliviar, mejorar, aliviar, inhibir, prevenir, retrasar el inicio, reducir la gravedad y/o reducir la incidencia de uno o más síntomas o características de una enfermedad o trastorno, y/o afección. En algunas modalidades, un "agente terapéutico" es un agente que ha sido o debe ser aprobado por una agencia gubernamental antes de que pueda comercializarse para su administración a seres humanos. En algunas modalidades, un "agente terapéutico" es un agente para el que se requiere prescripción médica para su administración a seres humanos.

Tratar: Como se usa en la presente, los términos "tratar", "tratamiento" o "tratando" se refieren a cualquier método usado para aliviar, mejorar, mitigar, inhibir, prevenir, retrasar el inicio, reducir la gravedad y/o reducir la incidencia, parcial o completamente de uno o más síntomas o características de una enfermedad, trastorno y/o afección. El tratamiento puede administrarse a un sujeto que no presente signos de enfermedad, trastorno y/o afección. En algunas modalidades, el tratamiento se puede administrar a un sujeto que presenta solo signos tempranos de la enfermedad, trastorno y/o afección, por ejemplo, con el propósito de disminuir el riesgo de desarrollar patología asociada con la enfermedad, trastorno y/o afección.

Adicionalmente, a menos que se indique de otro modo, en algunas modalidades, las estructuras representadas en la presente también incluyen compuestos que difieren solo en la presencia de uno o más átomos enriquecidos isotópicamente o marcados isotópicamente. Los compuestos marcados isotópicamente pueden tener uno o más átomos reemplazados por un átomo que tiene una masa atómica o número de masa que normalmente se encuentra en la naturaleza. Los ejemplos de isótopos presentes en los compuestos de fórmula I o fórmula I' y los subgéneros descritos en la presente incluyen isótopos de hidrógeno, carbono, nitrógeno, oxígeno, fósforo, flúor y cloro, tales como, de modo no taxativo, ^2H , ^3H , ^{13}C , ^{14}C , ^{15}N , ^{18}O , ^{17}O , ^{35}S y ^{18}F . Determinados compuestos marcados isotópicamente de fórmula I o fórmula I' y subgéneros descritos en la presente, además de ser útiles como agentes terapéuticos, también son útiles en ensayos de distribución de fármacos y/o sustratos en tejidos, como herramientas analíticas o como sondas en otros ensayos biológicos. En un aspecto de la presente invención, los isótopos tritados (por ejemplo, ^3H) y de carbono 14 (por ejemplo, ^{14}C) son útiles dada su facilidad de detección. En otro aspecto de la presente invención, la sustitución de uno o más átomos de hidrógeno por isótopos más pesados tal como el deuterio (por ejemplo, ^2H) puede proporcionar determinadas ventajas terapéuticas.

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE DETERMINADAS MODALIDADES

Degeneración axonal programada y SARM1

La degeneración axonal es una característica patológica importante de enfermedades neurológicas tales como, de modo no taxativo, enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson, ALS, esclerosis múltiple, neuropatía periférica diabética, neuropatía periférica inducida por quimioterapia, neuropatía hereditaria, lesión cerebral traumática y/o glaucoma. Los axones dañados o no saludables se eliminan a través de un programa de autodestrucción intrínseco que es distinto de las vías tradicionales de

muerte celular como la apoptosis conocida como degeneración walleriana. (Gerdts, J., y otros, *Neuron*, 2016, 89, 449-460; Whitmore, A.V. y otros, *Cell Death Differ.*, 2003, 10, 260-261). En la degeneración walleriana, un nervio periférico sufre una ruptura selectiva del segmento del axón distal a una lesión, mientras que el segmento proximal del axón y el cuerpo celular permanecen intactos. Esta degeneración se caracteriza, en primer lugar, por un agotamiento de la mononucleótido de nicotinamida adeniltransferasa (NMNAT), seguido de pérdida de dinucleótido de nicotinamida adenina (NAD⁺), pérdida de trifosfato de adenosina (ATP), proteólisis de neurofilamentos y finalmente, degradación axonal aproximadamente de 8 a 24 horas después de la lesión. (Gerdts, J., y otros, *Neuron*, 2016, 89, 449-460).

El NAD⁺ es un metabolito ubicuo con funciones críticas en el metabolismo energético y la señalización celular (Belenkey y otros, *Trends Biochem.*, 2007, 32, 12-19; Chiarugi y otros, *Nat. Rev. Cancer*, 2012, 12, 741-752). La regulación homeostática de los niveles de NAD⁺ también es responsable de mantener la estabilidad e integridad axonales. Por consiguiente, las manipulaciones que aumentan la localización axonal de NMNAT1 confieren protección axonal (Babetto y otros., *Cell Rep.*, 2010, 3, 1422-1429; Sasaki y otros, *J. Neurosci.*, 2009).

En una pantalla de ARNi de todo el genoma en neuronas primarias de ratón, se identificó el motivo Alfa estéril y TIR que contiene 1 (SARM1), en el que la eliminación de SARM1 condujo a una protección duradera de las neuronas sensoriales contra la degeneración del axón inducida por lesiones (Gerdts y otros, *J Neurosci*, 2013, 33, 13569-13580). El SARM1 pertenece a la familia de proteínas adaptadoras citosólicas, pero es único entre sus miembros porque es el adaptador antiguo más evolutivo, inhibe paradójicamente la señalización de TLR y se ha identificado como el ejecutor central de la vía de muerte del axón inducida por lesiones (O'Neill, L.A. & Bowie, A.G., *Nat. Rev. Immunol.*, 2007, 7, 353-364; Osterloh, J.M., y otros, *Science*, 2012, 337, 481-484; Gerdts, J., y otros, *J. Neurosci.* 33, 2013, 13569-13580). La activación de SARM1 a través de una lesión axonal o la dimerización forzada de los dominios SARM1-TIR promueve el agotamiento rápido y catastrófico del dinucleótido de nicotinamida adenina (NAD⁺), seguido poco después de la degradación axonal, lo que resalta la función central de la homeostasis del NAD⁺ en la integridad axonal. (Gerdts, J., y otros, *Science*, 2015, 348, 453-457). Se requiere SARM1 para este agotamiento de NAD⁺ inducido por lesiones tanto *in vitro* como *in vivo* y la activación de SARM1 desencadena la degeneración del axón localmente a través de la destrucción de NAD(+) (Gerdts y otros,

Science, 2015 348, 452-457; Sasaki y otros, *J. Biol. Chem.* 2015, 290, 17228-17238; ambos se incorporan en la presente como referencia en su totalidad).

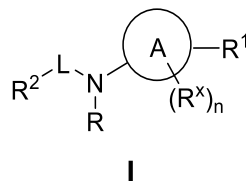
A partir de estudios de pérdida de función genética, queda claro que el SARM1 actúa como el ejecutor central de la vía de degeneración axonal después de una lesión. La desactivación genética de SARM1 permite la conservación de los axones durante 14 o más días después de la sección transversal del nervio (Osterloh, J.M., y otros, *Science*, 2012, 337, 481-484; Gerdts, J., y otros, *J. Neurosci.*, 2013, 33, 13569-13580) y también mejora los resultados funcionales en ratones después de una lesión cerebral traumática (Henninger, N. y otros, *Brain* 139, 2016, 1094-1105). Además de la función de SARM1 en la lesión axonal directa, también se requiere SARM1 para la degeneración axonal observada en la neuropatía periférica inducida por quimioterapia. La pérdida de SARM1 bloquea la neuropatía periférica inducida por quimioterapia, inhibiendo la degeneración axonal y el aumento de la sensibilidad al dolor que se desarrolla después del tratamiento quimioterapéutico con vincristina (Geisler y otros, *Brain*, 2016, 139, 3092-3108).

El SARM1 contiene múltiples motivos conservados que incluyen dominios SAM, motivos ARM/HEAT y un dominio TIR (Figura 1) que median la oligomerización y las interacciones proteína-proteína (O'Neill, L.A. & Bowie, A.G., *Nat. Rev. Immunol.*, 2007, 7, 353-364; Tewari, R., y otros, *Trends Cell Biol.*, 2010, 20, 470-481; Qiao, F. & Bowie, J.U., *Sci. STKE* 2005, re7, 2005). Los dominios TIR se encuentran comúnmente en proteínas de señalización que funcionan en vías de inmunidad innatas donde sirven como andamios para complejos de proteínas (O'Neill, L.A. & Bowie, A.G., *Nat. Rev. Immunol.*, 2007, 7, 353-364). Curiosamente, la dimerización de los dominios SARM1-TIR es suficiente para inducir la degeneración axonal y desencadenar rápidamente la degradación de NAD⁺ al actuar como la enzima de escisión de NAD⁺ (Milbrandt y otros, WO 2018/057989; Gerdts, J., y otros, *Science*, 2015, 348, 453-457). Dada la función central de SARM1 en la vía de degeneración axonal y su actividad NADasa identificada, se han realizado esfuerzos para identificar agentes que pueden regular SARM1 y potencialmente actuar como agentes terapéuticos útiles, por ejemplo, para proteger contra enfermedades neurodegenerativas, que incluye la neuropatía periférica, lesión cerebral traumática y/o enfermedades neurodegenerativas.

Entre otras cosas, la presente descripción proporciona determinados compuestos y/o composiciones que actúan como agentes inhibidores de SARM1 (por ejemplo, como agentes inhibidores de SARM1) y tecnologías relacionadas con estos.

Compuestos

En algunas modalidades, la presente descripción proporciona un compuesto de Fórmula I:



una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde:

El anillo A es un anillo heteroarilo de 5 a 6 miembros que tiene 1-3 heteroátomos seleccionados independientemente de oxígeno, nitrógeno y azufre;

R¹ es un grupo opcionalmente sustituido seleccionado de un anillo heterocíclico saturado o parcialmente insaturado de 3 a 7 miembros que tiene 1-3 heteroátomos seleccionados independientemente de oxígeno, nitrógeno y azufre o un anillo heteroarilo de 5 a 6 miembros que tiene 1-3 heteroátomos seleccionados independientemente de oxígeno, nitrógeno y azufre;

cada Rˣ se selecciona independientemente de halógeno, ciano, OR, SR, N(R)₂, o un grupo opcionalmente sustituido seleccionado de alifático C₁-₄, un anillo carbocíclico saturado o parcialmente insaturado de 3 a 7 miembros, un anillo heterocíclico saturado o parcialmente insaturado de 3 a 7 miembros que tiene 1-3 heteroátomos seleccionados independientemente de oxígeno, nitrógeno y azufre, fenilo y un anillo heteroarilo de 5 a 6 miembros que tiene 1-3 heteroátomos seleccionados independientemente de oxígeno, nitrógeno y azufre;

L es una cadena alifática C₁-₄ opcionalmente sustituida en donde uno o dos átomos de carbono en la cadena alifática se reemplazan opcionalmente por un grupo seleccionado independientemente de -O-, -N(R)-, -S-, -C(O)-, -C(O)N(R)-, -N(R)C(O)-, -C(O)O-, -OC(O)-, -S(O)₂N(R)-, -N(R)S(O)₂-, y un anillo carbocíclico monocíclico, bicíclico o biccíclico con puente bivalente de 3 a 5 miembros;

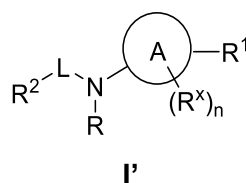
cada R es independientemente hidrógeno o un grupo opcionalmente sustituido seleccionado de alifático C₁-₆, un anillo heterocíclico saturado o parcialmente insaturado de 3 a 7 miembros que tiene 1-3 heteroátomos seleccionados independientemente de oxígeno, nitrógeno y azufre, fenilo y un anillo heteroarilo de 5 a 6 miembros que tiene 1-3 heteroátomos seleccionados independientemente de oxígeno, nitrógeno y azufre; o:

dos grupos R, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un anillo heterocíclico monocíclico de 3 a 7 miembros opcionalmente sustituido que tiene 0-2 heteroátomos adicionales seleccionados independientemente de oxígeno, nitrógeno y azufre;

R^2 es hidrógeno, halógeno, $N(R)_2$, OR, o un grupo opcionalmente sustituido seleccionado de alifático C_{1-6} , un anillo heterocíclico saturado o parcialmente insaturado de 3 a 7 miembros que tiene 1-3 heteroátomos seleccionados independientemente de oxígeno, nitrógeno y azufre, fenilo, un anillo heteroarilo de 5 a 6 miembros que tiene 1-3 heteroátomos seleccionados independientemente de oxígeno, nitrógeno y azufre, un anillo carbocíclico bicíclico saturado, parcialmente insaturado o arilo de 8 a 10 miembros, un anillo heterocíclico bicíclico saturado o parcialmente insaturado de 8 a 10 miembros que tiene 1-3 heteroátomos seleccionados independientemente de oxígeno, nitrógeno y azufre, o un anillo heteroarilo bicíclico de 8 a 10 miembros que tiene 1-3 heteroátomos seleccionados independientemente de oxígeno, nitrógeno y azufre; y

n es 0, 1, o 2.

En algunas modalidades, la presente descripción proporciona un compuesto de Fórmula I':



una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde:

El anillo A es un anillo heteroarilo de 5 a 6 miembros que tiene 1-3 heteroátomos seleccionados independientemente de oxígeno, nitrógeno y azufre;

R^1 es un grupo opcionalmente sustituido seleccionado de un anillo heterocíclico saturado o parcialmente insaturado de 3 a 7 miembros que tiene 1-3 heteroátomos seleccionados independientemente de oxígeno, nitrógeno y azufre o un anillo heteroarilo de 5 a 6 miembros que tiene 1-3 heteroátomos seleccionados independientemente de oxígeno, nitrógeno y azufre;

cada R^x se selecciona independientemente de halógeno, ciano, OR, SR, $N(R)_2$, $S(O)_2N(R)_2$, $C(O)OR$, $C(O)N(R)_2$, o un grupo opcionalmente sustituido seleccionado de alifático C_{1-4} , un anillo carbocíclico saturado o parcialmente insaturado de 3 a 7 miembros, un anillo heterocíclico saturado o parcialmente insaturado de 3 a 7 miembros que tiene 1-3 heteroátomos seleccionados independientemente de oxígeno, nitrógeno y azufre, fenilo y un anillo heteroarilo de 5 a 6 miembros que tiene 1-3 heteroátomos seleccionados independientemente de oxígeno, nitrógeno y azufre;

L es una cadena alifática C_{1-4} opcionalmente sustituida en donde uno o dos átomos de carbono en la cadena alifática se reemplazan opcionalmente por un grupo seleccionado independientemente de -O-, -N(R)-, -S-, -S(O)₂-, -C(O)-, -C(O)N(R)-, -

N(R)C(O)-, -C(O)O-, -OC(O)-, -S(O)₂N(R)-, -N(R)S(O)₂-, y un anillo carbocíclico monocíclico, bicíclico o bicíclico con puente bivalente de 3 a 5 miembros;

cada R es independientemente hidrógeno o un grupo opcionalmente sustituido seleccionado de alifático C₁₋₆, un anillo heterocíclico saturado o parcialmente insaturado de 3 a 7 miembros que tiene 1-3 heteroátomos seleccionados independientemente de oxígeno, nitrógeno y azufre, fenilo y un anillo heteroarilo de 5 a 6 miembros que tiene 1-3 heteroátomos seleccionados independientemente de oxígeno, nitrógeno y azufre; o:

dos grupos R, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un anillo heterocíclico monocíclico de 3 a 7 miembros opcionalmente sustituido que tiene 0-2 heteroátomos adicionales seleccionados independientemente de oxígeno, nitrógeno y azufre;

R² es hidrógeno, halógeno, N(R)₂, OR, o un grupo opcionalmente sustituido seleccionado de alifático C₁₋₆, un anillo heterocíclico saturado o parcialmente insaturado de 3 a 7 miembros que tiene 1-3 heteroátomos seleccionados independientemente de oxígeno, nitrógeno y azufre, fenilo, un anillo heteroarilo de 5 a 6 miembros que tiene 1-3 heteroátomos seleccionados independientemente de oxígeno, nitrógeno y azufre, un anillo carbocíclico bicíclico saturado, parcialmente insaturado o arilo de 8 a 10 miembros, un anillo heterocíclico bicíclico saturado o parcialmente insaturado de 8 a 10 miembros que tiene 1-3 heteroátomos seleccionados independientemente de oxígeno, nitrógeno y azufre, o un anillo heteroarilo bicíclico de 8 a 10 miembros que tiene 1-3 heteroátomos seleccionados independientemente de oxígeno, nitrógeno y azufre; y

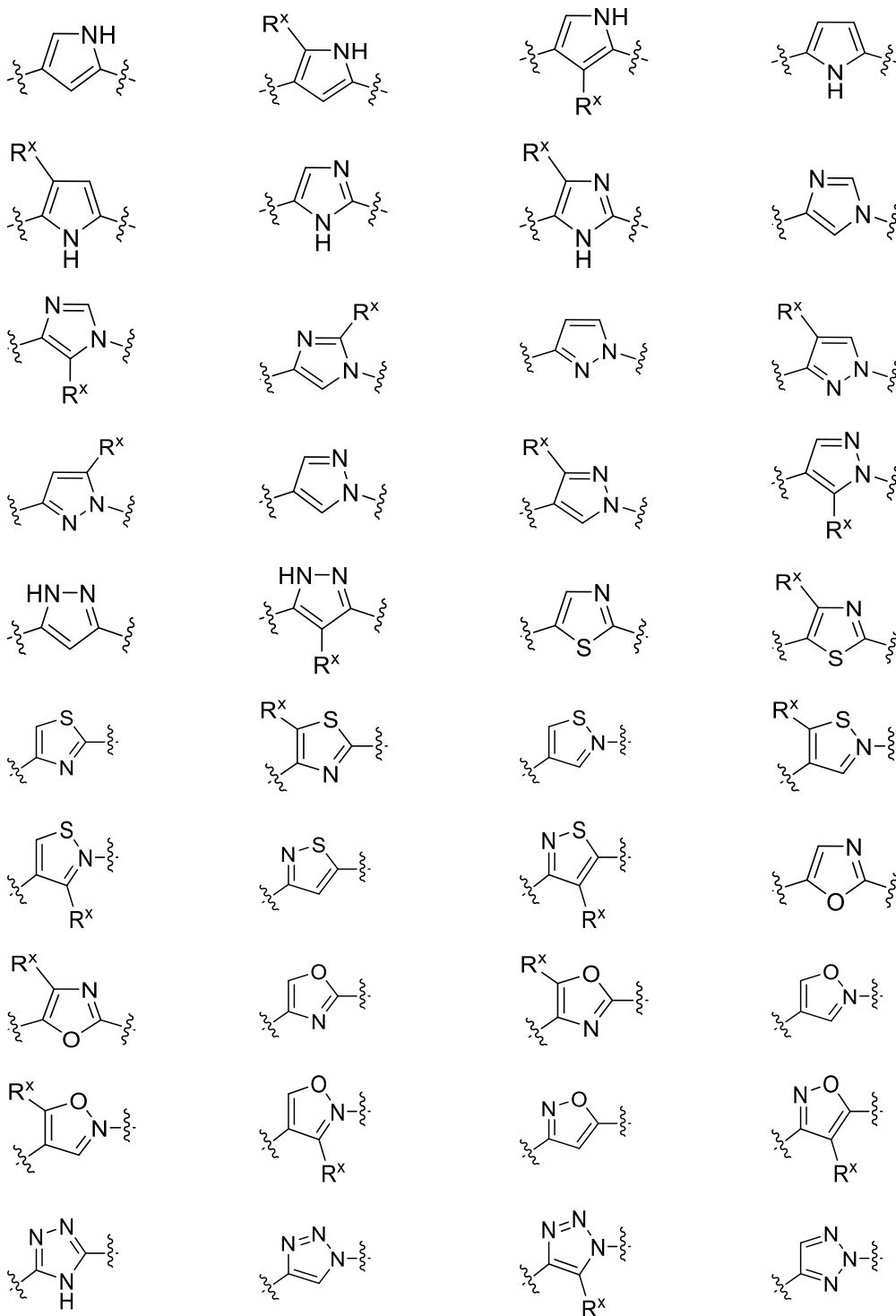
n es 0, 1, o 2.

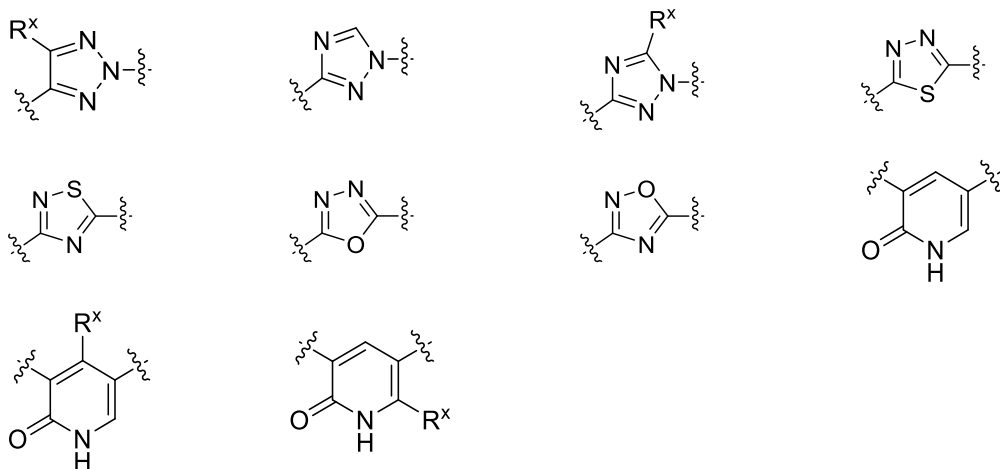
Como se define en general anteriormente, el anillo A es un anillo heteroarilo de 5 a 6 miembros que tiene 1-3 heteroátomos seleccionados independientemente de oxígeno, nitrógeno y azufre. En algunas modalidades, el anillo A es un anillo heteroarilo de 5 miembros que tiene 1-3 heteroátomos seleccionados independientemente de oxígeno, nitrógeno y azufre. En algunas modalidades, el anillo A es pirrolilo, furanilo o tiofenilo. En algunas modalidades, el anillo A es un anillo heteroarilo de 5 miembros que tiene 2 heteroátomos seleccionados independientemente de oxígeno, nitrógeno y azufre. En algunas modalidades, el anillo A es un grupo seleccionado de pirazolilo, imidazolilo, isotiazolilo y tiazolilo.

En algunas modalidades, el anillo A es un anillo heteroarilo de 5 miembros que tiene 3 heteroátomos seleccionados independientemente de oxígeno, nitrógeno y azufre. En algunas de tales modalidades, el anillo A es un grupo seleccionado entre triazolilo y tiadiazolilo.

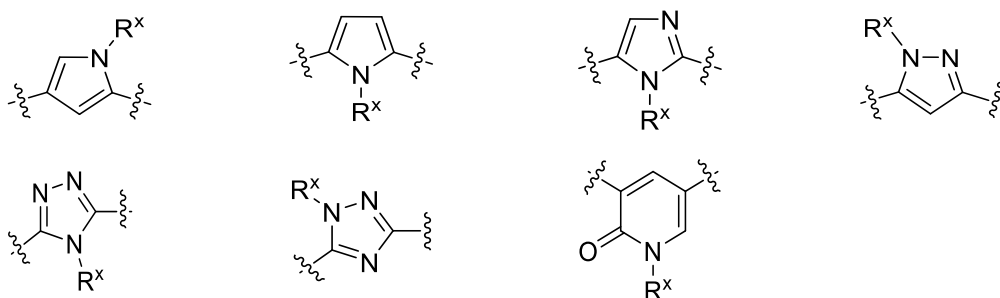
En algunas modalidades, el anillo A es un anillo heteroarilo de 6 miembros que tiene 1-2 átomos de nitrógeno. En algunas modalidades, el anillo A es piridinilo. En algunas modalidades, el anillo A es piridin-2(1*H*)-onilo.

En algunas modalidades, el anillo A se selecciona de



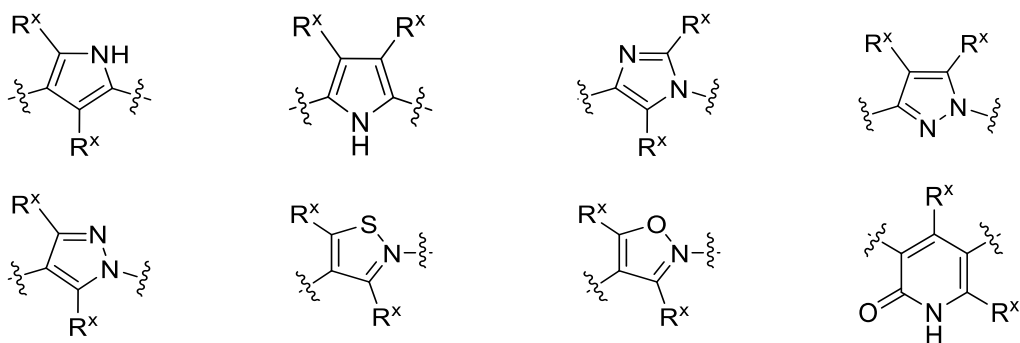


En algunas modalidades, el anillo A se selecciona de

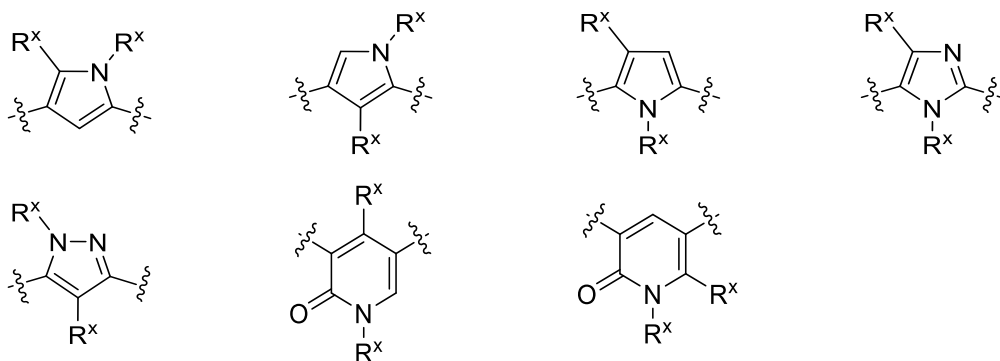


en donde R^x es un grupo opcionalmente sustituido seleccionado de alifático C_{1-4} , un anillo carbocíclico saturado o parcialmente insaturado de 3 a 7 miembros, un anillo heterocíclico saturado o parcialmente insaturado de 3 a 7 miembros que tiene 1-3 heteroátomos seleccionados independientemente de oxígeno, nitrógeno y azufre, fenilo, y un anillo heteroarilo de 5 a 6 miembros que tiene 1-3 heteroátomos seleccionados independientemente de oxígeno, nitrógeno y azufre.

En algunas modalidades, el anillo A se selecciona de



En algunas modalidades, el anillo A se selecciona de

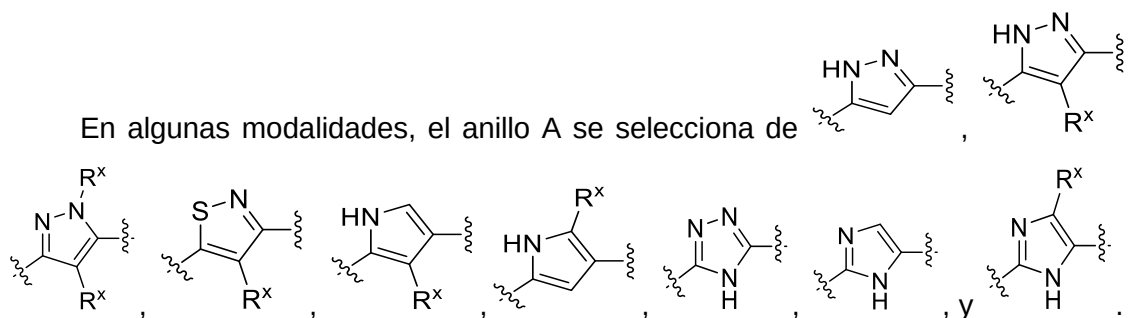


en donde:

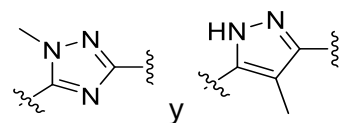
R^x en un átomo de nitrógeno se selecciona de un grupo opcionalmente sustituido seleccionado de alifático C_{1-4} , un anillo carbocíclico saturado o parcialmente insaturado de 3 a 7 miembros, un anillo heterocíclico saturado o parcialmente insaturado de 3 a 7 miembros que tiene 1-3 heteroátomos seleccionados independientemente de oxígeno, nitrógeno y azufre, fenilo y un anillo heteroarilo de 5 a 6 miembros que tiene 1-3 heteroátomos seleccionados independientemente de oxígeno, nitrógeno y azufre; y

R^x en un átomo de carbono se selecciona de halógeno, ciano, OR, SR, $N(R)_2$, o un grupo opcionalmente sustituido seleccionado de alifático C_{1-4} , un anillo carbocíclico saturado o parcialmente insaturado de 3 a 7 miembros, un anillo heterocíclico saturado o parcialmente insaturado de 3 a 7 miembros que tiene 1-3 heteroátomos seleccionados independientemente de oxígeno, nitrógeno y azufre, fenilo y un anillo heteroarilo de 5 a 6 miembros que tiene 1-3 heteroátomos seleccionados independientemente de oxígeno, nitrógeno y azufre.

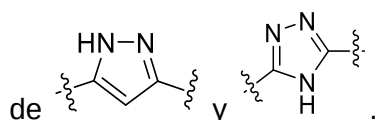
En algunas modalidades, el anillo A se selecciona de

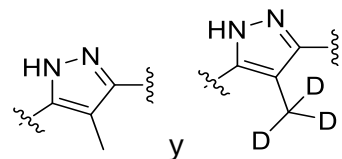


En algunas modalidades, el anillo A se selecciona de



En determinadas modalidades particularmente preferidas, el anillo A se selecciona





En algunas modalidades, el anillo A se selecciona de

Como se define en general anteriormente, R^1 es un grupo opcionalmente sustituido seleccionado de un anillo heterocíclico saturado o parcialmente insaturado de 3 a 7 miembros que tiene 1-3 heteroátomos seleccionados independientemente de oxígeno, nitrógeno y azufre o un anillo heteroarilo de 5 a 6 miembros que tiene 1-3 heteroátomos seleccionados independientemente de oxígeno, nitrógeno y azufre.

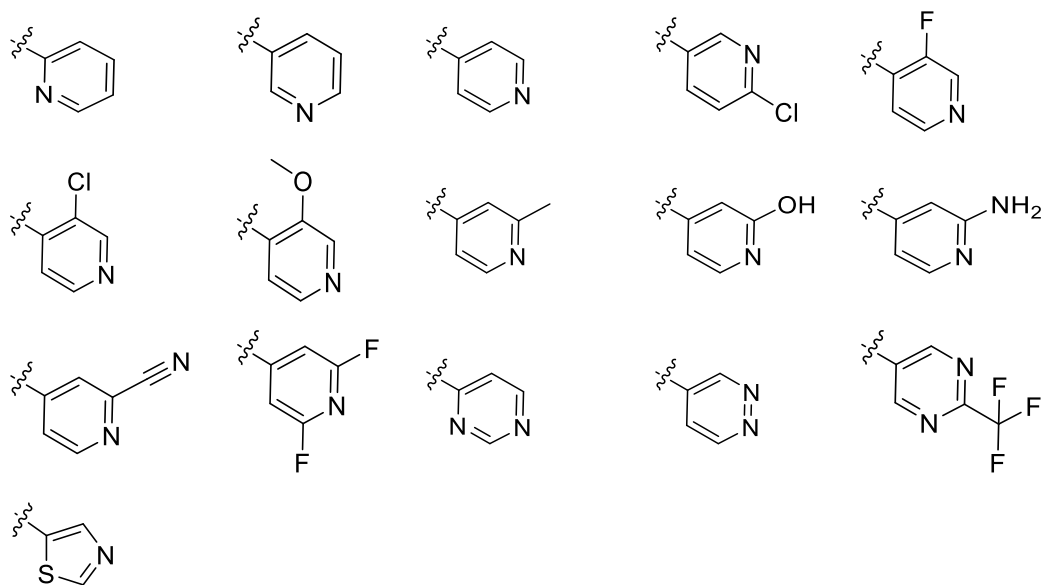
En algunas modalidades, R^1 es un anillo heterocíclico de 3 a 7 miembros, saturado o parcialmente insaturado opcionalmente sustituido que tiene 1-3 heteroátomos seleccionados independientemente de oxígeno, nitrógeno y azufre. En algunas modalidades, R^1 es un anillo heterocíclico de 5 a 6 miembros, saturado o parcialmente insaturado opcionalmente sustituido que tiene 1-3 heteroátomos seleccionados independientemente de oxígeno, nitrógeno y azufre. En algunas modalidades, R^1 es un grupo opcionalmente sustituido seleccionado de pirrolidinilo, piperidinilo, morfolinilo y piperazinilo.

En algunas modalidades, R^1 es un anillo heteroarilo de 5 a 6 miembros opcionalmente sustituido que tiene 1-3 heteroátomos seleccionados independientemente de oxígeno, nitrógeno y azufre.

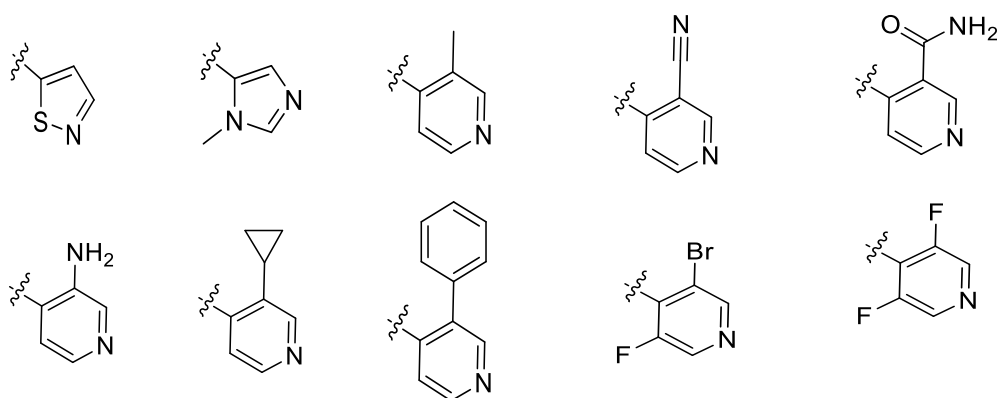
En algunas modalidades, R^1 es un anillo heteroarilo de 5 miembros opcionalmente sustituido que tiene 1-3 heteroátomos seleccionados independientemente de oxígeno, nitrógeno y azufre. En algunas modalidades, R^1 es un anillo heteroarilo de 5 miembros opcionalmente sustituido que tiene 1-2 heteroátomos seleccionados independientemente de oxígeno, nitrógeno y azufre. En algunas modalidades, R^1 es un grupo opcionalmente sustituido seleccionado de anillo pirazolilo, tiazolilo, y tiofenilo. En algunas modalidades, R^1 es un grupo opcionalmente sustituido seleccionado de anillo imidazolilo, pirazolilo, tiazolilo, isotiazolilo y tiofenilo.

En algunas modalidades, R^1 es un anillo heteroarilo de 6 miembros opcionalmente sustituido que tiene 1-3 átomos de nitrógeno. En algunas modalidades, R^1 es un anillo heteroarilo de 6 miembros opcionalmente sustituido que tiene 1-2 átomos de nitrógeno. En algunas modalidades, R^1 es un grupo opcionalmente sustituido seleccionado de piridinilo, pirimidinilo y piridazinilo.

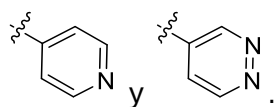
En algunas modalidades, R^1 se selecciona de



En algunas modalidades, R^1 se selecciona de



En determinadas modalidades particularmente preferidas, R^1 se selecciona de



Como se define en general anteriormente para la fórmula I, cada R^x se selecciona independientemente de halógeno, ciano, OR, SR, $N(R)_2$, o un grupo opcionalmente sustituido seleccionado de alifático C_{1-4} , un anillo carbocíclico saturado o parcialmente insaturado de 3 a 7 miembros, un anillo heterocíclico saturado o parcialmente insaturado de 3 a 7 miembros que tiene 1-3 heteroátomos seleccionados independientemente de oxígeno, nitrógeno y azufre, fenilo y un anillo heteroarilo de 5 a 6 miembros que tiene 1-3 heteroátomos seleccionados independientemente de oxígeno, nitrógeno y azufre. Como se define en general anteriormente para la fórmula I', cada R^x se selecciona independientemente de halógeno, ciano, OR, SR, $N(R)_2$, $S(O)_2N(R)_2$, $C(O)OR$,

C(O)N(R)₂, o un grupo opcionalmente sustituido seleccionado de alifático C₁₋₄, un anillo carbocíclico saturado o parcialmente insaturado de 3 a 7 miembros, un anillo heterocíclico saturado o parcialmente insaturado de 3 a 7 miembros que tiene 1-3 heteroátomos seleccionados independientemente de oxígeno, nitrógeno y azufre, fenilo y un anillo heteroarilo de 5 a 6 miembros que tiene 1-3 heteroátomos seleccionados independientemente de oxígeno, nitrógeno y azufre.

En algunas modalidades de fórmula I o fórmula I', R^x es halógeno. En algunas de tales modalidades, R^x es cloro o bromo. En algunas modalidades de fórmula I o fórmula I', R^x es flúor.

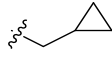
En algunas modalidades de fórmula I o fórmula I', R^x es ciano.

En algunas modalidades de fórmula I o fórmula I', R^x es OR. En algunas modalidades de fórmula I o fórmula I', R^x es OR, en donde R se selecciona de hidrógeno y alifático C₁₋₆ opcionalmente sustituido. En algunas modalidades de fórmula I o fórmula I', R^x es OR, en donde R se selecciona de hidrógeno y alifático C₁₋₄ opcionalmente sustituido. En algunas modalidades de fórmula I o fórmula I', R^x se selecciona de OH, OCH₃ y OCH₂CH₃.

En algunas modalidades de fórmula I o fórmula I', R^x es SR. En algunas modalidades de fórmula I o fórmula I', R^x es SR, en donde R se selecciona de hidrógeno y alifático C₁₋₆ opcionalmente sustituido. En algunas modalidades de fórmula I o fórmula I', R^x es SR, en donde R se selecciona de hidrógeno y alifático C₁₋₄ opcionalmente sustituido. En algunas modalidades de fórmula I o fórmula I', R^x se selecciona de SH, SCH₃ y SCH₂CH₃.

En algunas modalidades de fórmula I o fórmula I', R^x es N(R)₂. En algunas modalidades de fórmula I o fórmula I', R^x es N(R)₂, en donde R se selecciona de hidrógeno y alifático C₁₋₆ opcionalmente sustituido. En algunas modalidades de fórmula I o fórmula I', R^x es N(R)₂, en donde R se selecciona de hidrógeno y alifático C₁₋₄ opcionalmente sustituido. En algunas modalidades de fórmula I o fórmula I', R^x se selecciona de NH₂, NHCH₃, NHCH₂CH₃, N(CH₃)₂ y N(CH₂CH₃)₂.

En algunas modalidades de fórmula I o fórmula I', R^x es alifático C₁₋₄ opcionalmente sustituido. En algunas modalidades de fórmula I o fórmula I', R^x es CH₃, CD₃ o CH₂CH₃. En algunas modalidades de fórmula I o fórmula I', R^x es alifático C₃₋₄ opcionalmente sustituido. En algunas de tales modalidades, R^x se selecciona de *terc*-

butilo, , , y . En algunas modalidades de fórmula I o fórmula I', R^x es .

En algunas modalidades de fórmula I o fórmula I', R^x es alifático C_{1-4} opcionalmente sustituido con un grupo seleccionado de halógeno, $-(CH_2)_{0-4}R^\circ$, $-(CH_2)_{0-4}OR^\circ$, $-(CH_2)_{0-4}N(R^\circ)_2$, $-(CH_2)_{0-4}C(O)OR^\circ$ y $-(CH_2)_{0-4}C(O)NR^\circ_2$. En algunas de tales modalidades, R° se selecciona de hidrógeno, alifático C_{1-6} , $-CH_2Ph$, $-O(CH_2)_{0-1}Ph$, $-CH_2$ -(anillo heteroarilo de 5 a 6 miembros), un anillo saturado, parcialmente insaturado o arilo de 5 a 6 miembros que tiene 0-4 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno o azufre, o un anillo arilo bicíclico de 8 a 10 miembros que tiene 0-4 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno, o azufre, o: dos apariciones independientes de R° , tomados junto con sus átomos intermedios, forman un anillo arilo mono o bicíclico saturado, parcialmente insaturado o de 3 a 12 miembros que tiene 0-4 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno o azufre.

En algunas modalidades de fórmula I o fórmula I', R^x es alifático C_{1-4} opcionalmente sustituido con un grupo seleccionado de halógeno, $-R^\circ$, $-OR^\circ$, $-N(R^\circ)_2$, $-C(O)OR^\circ$ y $-C(O)NR^\circ_2$. En algunas modalidades de fórmula I o fórmula I', R^x es alifático C_{1-4} opcionalmente sustituido con halógeno. En algunas de tales modalidades, R^x se selecciona de $-CH_3$, $-CF_3$, $-CHF_2$, y CH_2F . En algunas modalidades de fórmula I o fórmula I', R^x se selecciona de $-CH_3$, $-CD_3$, $-CF_3$, $-CHF_2$, y CH_2F .

En algunas modalidades de fórmula I o fórmula I', R^x se selecciona de $-CH_2R^\circ$, $-CH_2OR^\circ$, $-CH_2N(R^\circ)_2$, $-CH_2C(O)OR^\circ$ y $-CH_2C(O)N(R^\circ)_2$. En algunas de tales modalidades, R^x se selecciona de $-CH_2OH$, $-CH_2OCH_3$, $-CH_2C(O)NH_2$, $-CH_2C(O)NHCH_3$, y $-CH_2C(O)N(CH_3)_2$. En algunas modalidades de fórmula I o fórmula I', R^x es $CH_2C(O)OR^\circ$. En algunas de tales modalidades, R^x es CO_2CH_3 o $CO_2CH_2CH_3$.

En algunas modalidades de fórmula I o fórmula I', R^x es alifático C_{1-4} opcionalmente sustituido con un grupo seleccionado de halógeno, $-R^\circ$, $-OR^\circ$, $-N(R^\circ)_2$, $-C(O)OR^\circ$ y $-C(O)NR^\circ_2$.

En algunas modalidades de la fórmula I', R^x se selecciona de $S(O)_2N(R)_2$, $C(O)OR$ y $C(O)N(R)_2$. En algunas modalidades de fórmula I', R^x es $S(O)_2N(R)_2$. En algunas de tales modalidades, R es hidrógeno. En algunas modalidades de fórmula I', R^x es SO_2NH_2 . En algunas modalidades de fórmula I', R^x es $C(O)OR$. En algunas de tales modalidades, R se selecciona de hidrógeno, CH_3 y CH_2CH_3 . En algunas modalidades

de fórmula I', R^x es $C(O)OCH_2CH_3$. En algunas modalidades de fórmula I', R^x es $C(O)N(R)_2$. En algunas de tales modalidades, R es hidrógeno o CH_3 . En algunas modalidades de I', R^x es $C(O)NH_2$ o R^x es $C(O)N(CH_3)_2$. En algunas modalidades de fórmula I o fórmula I', R^x es un anillo carbocíclico saturado o parcialmente insaturado de 3 a 7 miembros opcionalmente sustituido. En algunas modalidades de fórmula I o fórmula I', R^x es un anillo carbocíclico saturado o parcialmente insaturado de 5 a 7 miembros opcionalmente sustituido. En algunas modalidades de fórmula I o fórmula I', R^x es un anillo carbocíclico saturado de 5 a 7 miembros opcionalmente sustituido. En algunas de tales modalidades, R^x se selecciona de ciclopentilo o ciclohexilo opcionalmente sustituidos.

En algunas modalidades de fórmula I o fórmula I', R^x es un anillo heterocíclico saturado o parcialmente insaturado de 3 a 7 miembros opcionalmente sustituido que tiene 1-3 heteroátomos seleccionados independientemente de oxígeno, nitrógeno y azufre. En algunas modalidades de fórmula I o fórmula I', R^x es un anillo heterocíclico saturado de 3 a 4 miembros opcionalmente sustituido que tiene 1 heteroátomo seleccionado de oxígeno, nitrógeno y azufre. En algunas modalidades de fórmula I o fórmula I', R^x es un anillo heterocíclico saturado o parcialmente insaturado de 5 a 7 miembros opcionalmente sustituido que tiene 1-3 heteroátomos seleccionados independientemente de oxígeno, nitrógeno y azufre. En algunas modalidades de fórmula I o fórmula I', R^x es un anillo heterocíclico saturado de 5 a 7 miembros opcionalmente sustituido que tiene 1-3 heteroátomos seleccionados independientemente de oxígeno, nitrógeno y azufre. En algunas de tales modalidades, R^x se selecciona de pirrolidinilo, piperidinilo, piperazinilo y morfolinilo opcionalmente sustituidos.

En algunas modalidades de fórmula I o fórmula I', R^x es fenilo opcionalmente sustituido.

En algunas modalidades de fórmula I o fórmula I', R^x es un anillo heteroarilo de 5 a 6 miembros opcionalmente sustituido que tiene 1-3 heteroátomos seleccionados independientemente de oxígeno, nitrógeno y azufre. En algunas modalidades de fórmula I o fórmula I', R^x es un anillo heteroarilo de 5 miembros opcionalmente sustituido que tiene 1-3 heteroátomos seleccionados independientemente de oxígeno, nitrógeno y azufre. En algunas modalidades de fórmula I o fórmula I', R^x es un anillo heteroarilo de 5 miembros opcionalmente sustituido que tiene 1-2 heteroátomos seleccionados independientemente de oxígeno, nitrógeno y azufre. En algunas de tales modalidades,

R^x se selecciona de pirrolilo, pirazolilo, imidazolilo, oxazolilo y tiazolilo opcionalmente sustituidos.

En algunas modalidades de fórmula I o fórmula I', R^x es un anillo heteroarilo de 6 miembros opcionalmente sustituido que tiene 1-3 átomos de nitrógeno. En algunas modalidades de fórmula I o fórmula I', R^x es un anillo heteroarilo de 6 miembros opcionalmente sustituido que tiene 1-2 átomos de nitrógeno. En algunas de tales modalidades, R^x se selecciona de piridinilo, piridazinilo, pirimidinilo y pirazinilo opcionalmente sustituidos.

Como se define en general anteriormente para la fórmula I, L es una cadena alifática C₁₋₄ opcionalmente sustituida en donde uno o dos átomos de carbono en la cadena alifática se reemplazan opcionalmente por un grupo seleccionado independientemente de -O-, -N(R)-, -S-, -C(O)-, -C(O)N(R)-, -N(R)C(O)-, -C(O)O-, -OC(O)-, -S(O)₂N(R)-, -N(R)S(O)₂-, y un anillo carbocíclico monocíclico, bicíclico o bicíclico con puente bivalente de 3 a 5 miembros.

Como se define en general anteriormente para la fórmula I', L es una cadena alifática C₁₋₄ opcionalmente sustituida en donde uno o dos átomos de carbono en la cadena alifática se reemplazan opcionalmente por un grupo seleccionado independientemente de -O-, -N(R)-, -S-, -S(O)₂-, -C(O)-, -C(O)N(R)-, -N(R)C(O)-, -C(O)O-, -OC(O)-, -S(O)₂N(R)-, -N(R)S(O)₂-, y un anillo carbocíclico monocíclico, bicíclico o bicíclico con puente bivalente de 3 a 5 miembros.

En algunas modalidades de fórmula I o fórmula I', L es una cadena alifática C₁₋₂ opcionalmente sustituida en donde uno o dos átomos de carbono en la cadena alifática se reemplazan opcionalmente por un grupo seleccionado independientemente de -O-, -N(R)-, -S-, -C(O)-, -C(O)N(R)-, -N(R)C(O)-, -C(O)O-, -OC(O)-, -S(O)₂N(R)-, -N(R)S(O)₂-, y un anillo carbocíclico monocíclico, bicíclico o bicíclico con puente bivalente de 3 a 5 miembros. En algunas modalidades de fórmula I o fórmula I', L es una cadena alifática C₁₋₂ opcionalmente sustituida en donde uno o dos átomos de carbono en la cadena alifática se reemplazan opcionalmente por un grupo seleccionado independientemente de -O-, -N(R)-, -S-, -C(O)-, y un anillo carbocíclico monocíclico, bicíclico o bicíclico con puente bivalente de 3 a 5 miembros. En algunas modalidades de fórmula I o fórmula I', L es una cadena alifática C₁₋₂ opcionalmente sustituida en donde uno o dos átomos de carbono en la cadena alifática se reemplazan opcionalmente por un grupo seleccionado independientemente de -O-, -N(H)-, -S-, -C(O)-, y un anillo carbocíclico monocíclico, bicíclico o bicíclico con puente bivalente de 3 a 5 miembros.

En algunas modalidades de fórmula I o fórmula I', L es una cadena alifática C₃₋₄ opcionalmente sustituida en donde uno o dos átomos de carbono en la cadena alifática se reemplazan opcionalmente por un grupo seleccionado independientemente de -O-, -N(R)-, -S-, -C(O)-, -C(O)N(R)-, -N(R)C(O)-, -C(O)O-, -OC(O)-, -S(O)₂N(R)-, -N(R)S(O)₂-, y un anillo carbocíclico monocíclico, bicíclico o bicíclico con puente bivalente de 3 a 5 miembros. En algunas modalidades de fórmula I o fórmula I', L es una cadena alifática C₃₋₄ opcionalmente sustituida en donde uno o dos átomos de carbono en la cadena alifática se reemplazan opcionalmente por un grupo seleccionado independientemente de -O-, -N(R)-, -S-, -C(O)-, y un anillo carbocíclico monocíclico, bicíclico o bicíclico con puente bivalente de 3 a 5 miembros. En algunas modalidades de fórmula I o fórmula I', L es una cadena alifática C₃₋₄ opcionalmente sustituida en donde uno o dos átomos de carbono en la cadena alifática se reemplazan opcionalmente por un grupo seleccionado independientemente de -O-, -N(H)-, -S-, -C(O)-, y un anillo carbocíclico monocíclico, bicíclico o bicíclico con puente bivalente de 3 a 5 miembros.

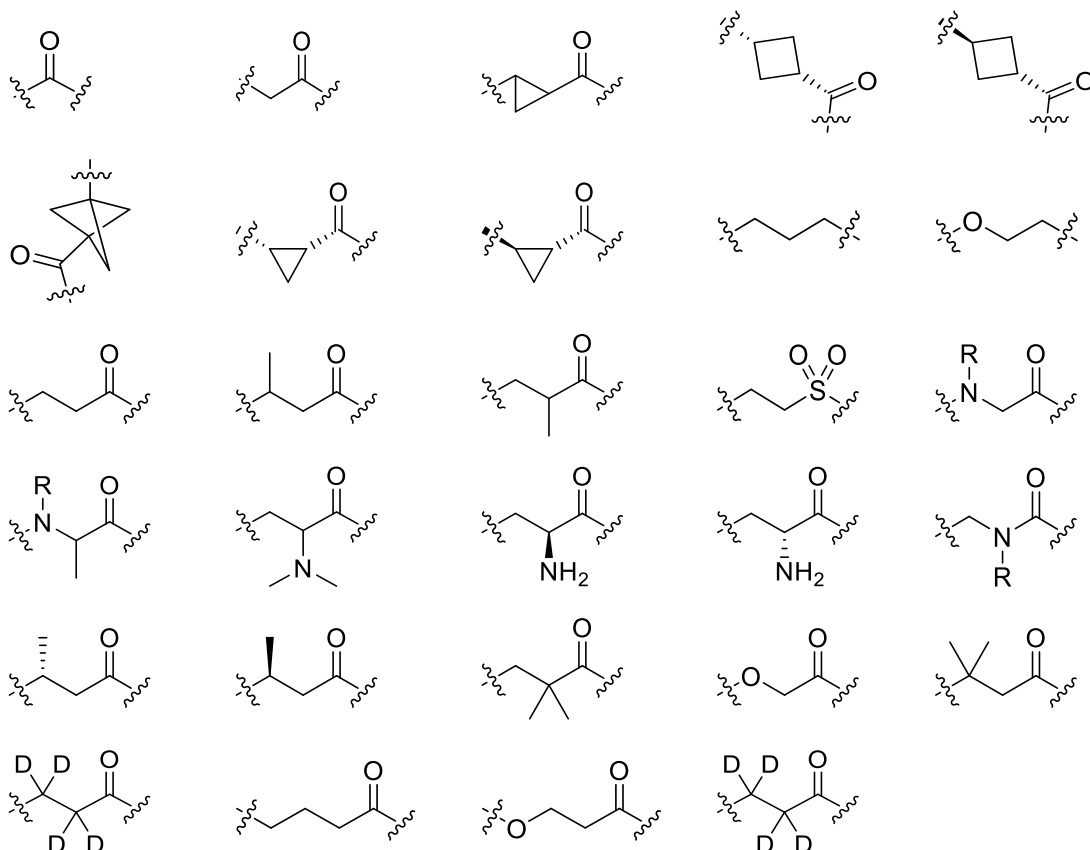
En algunas modalidades de fórmula I o fórmula I', L es una cadena alifática C₁₋₄ opcionalmente sustituida en donde un átomo de carbono en la cadena alifática se reemplaza por -C(O)-, y un átomo de carbono adicional se reemplaza opcionalmente por un grupo seleccionado de -O-, -N(R)-, -S-, -C(O)N(R)-, -N(R)C(O)-, -C(O)O-, -OC(O)-, -S(O)₂N(R)-, -N(R)S(O)₂-, y un anillo carbocíclico monocíclico, bicíclico o bicíclico con puente bivalente de 3 a 5 miembros.

En algunas modalidades de fórmula I o fórmula I', L es una cadena alifática C₁₋₄ opcionalmente sustituida en donde un átomo de carbono en la cadena alifática se reemplaza por -C(O)-, y un átomo de carbono adicional se reemplaza opcionalmente por un grupo seleccionado de -O-, -N(R)-, -S-, y un anillo carbocíclico monocíclico, bicíclico o bicíclico con puente bivalente de 3 a 5 miembros. En algunas modalidades de fórmula I o fórmula I', L es una cadena alifática C₁₋₄ opcionalmente sustituida en donde un átomo de carbono en la cadena alifática se reemplaza por -C(O)-, y un átomo de carbono adicional se reemplaza opcionalmente por un grupo seleccionado de -O-, -N(H)-, -S-, y un anillo carbocíclico monocíclico, bicíclico o bicíclico con puente bivalente de 3 a 5 miembros.

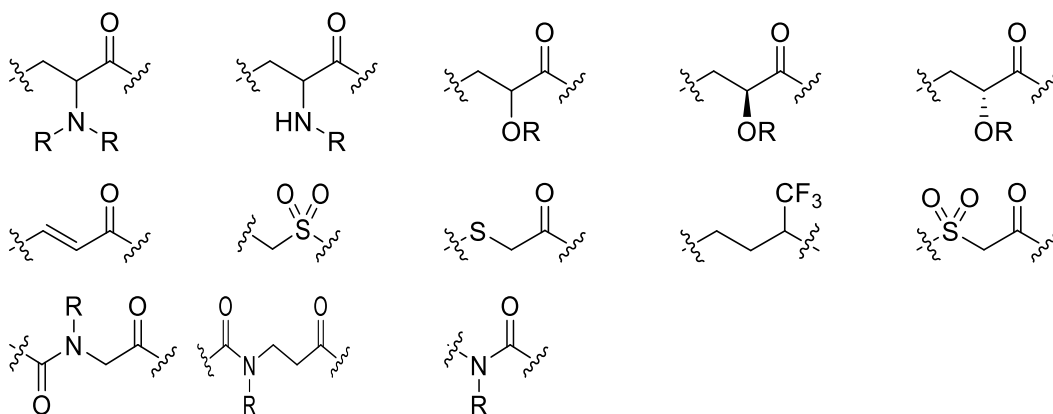
En algunas modalidades de fórmula I o fórmula I', L es una cadena alifática C₃₋₄ opcionalmente sustituida en donde un átomo de carbono en la cadena alifática se reemplaza por -C(O)-, y un átomo de carbono adicional se reemplaza opcionalmente por un grupo seleccionado de -O-, -N(R)-, -S-, y un anillo carbocíclico monocíclico, bicíclico o bicíclico con puente bivalente de 3 a 5 miembros. En algunas modalidades

de fórmula I o fórmula I', L es una cadena alifática C₃₋₄ opcionalmente sustituida en donde un átomo de carbono en la cadena alifática se reemplaza por -C(O)-, y un átomo de carbono adicional se reemplaza opcionalmente por un grupo seleccionado de -O-, -N(H)-, -S-, y un anillo carbocíclico monocíclico, bicíclico o bicíclico con puente bivalente de 3 a 5 miembros.

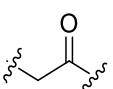
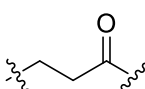
En algunas modalidades de fórmula I o fórmula I', L se selecciona de

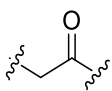


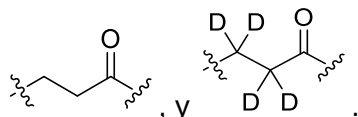
En algunas modalidades de fórmula I', L se selecciona de



En determinadas modalidades particularmente preferidas de fórmula I o fórmula I',

L se selecciona de  y . En determinadas modalidades

particularmente preferidas de fórmula I o fórmula I', L se selecciona de ,



Como se define en general anteriormente, cada R es independientemente hidrógeno o un grupo opcionalmente sustituido seleccionado de alifático C₁₋₆, un anillo heterocíclico saturado o parcialmente insaturado de 3 a 7 miembros que tiene 1-3 heteroátomos seleccionados independientemente de oxígeno, nitrógeno y azufre, fenilo y un anillo heteroarilo de 5 a 6 miembros que tiene 1-3 heteroátomos seleccionados independientemente de oxígeno, nitrógeno y azufre; o dos grupos R, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un anillo heterocíclico monocíclico de 3 a 7 miembros opcionalmente sustituido que tiene 0-2 heteroátomos adicionales seleccionados independientemente de oxígeno, nitrógeno y azufre. En algunas modalidades, R es hidrógeno. En algunas modalidades, R es un grupo opcionalmente sustituido seleccionado de alifático C₁₋₆, un anillo heterocíclico saturado o parcialmente insaturado de 3 a 7 miembros que tiene 1-3 heteroátomos seleccionados independientemente de oxígeno, nitrógeno y azufre, fenilo y un anillo heteroarilo de 5 a 6 miembros que tiene 1-3 heteroátomos seleccionados independientemente de oxígeno, nitrógeno y azufre; o dos grupos R, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un anillo heterocíclico monocíclico de 3 a 7 miembros opcionalmente sustituido que tiene 0-2 heteroátomos adicionales seleccionados independientemente de oxígeno, nitrógeno y azufre.

En algunas modalidades, R es alifático C₁₋₆ opcionalmente sustituido. En algunas modalidades, R es alifático C₁₋₆ opcionalmente sustituido con oxo y OR^o, en donde R^o es alifático C₁₋₆. En algunas de tales modalidades, R es -C(O)OtBu.

En algunas modalidades, R es alifático C₁₋₆. En algunas de tales modalidades, R es metilo o etilo.

En algunas modalidades, R se selecciona de hidrógeno y alifático C₁₋₆ opcionalmente sustituido. En algunas de tales modalidades, R se selecciona de hidrógeno, metilo o etilo.

Como se define en general anteriormente, R^2 es hidrógeno, halógeno, $N(R)_2$, OR, o un grupo opcionalmente sustituido seleccionado de alifático C_{1-6} , un anillo heterocíclico saturado o parcialmente insaturado de 3 a 7 miembros que tiene 1-3 heteroátomos seleccionados independientemente de oxígeno, nitrógeno y azufre, fenilo, un anillo heteroarilo de 5 a 6 miembros que tiene 1-3 heteroátomos seleccionados independientemente de oxígeno, nitrógeno y azufre, un anillo carbocíclico bicíclico saturado, parcialmente insaturado o arilo de 8 a 10 miembros, un anillo heterocíclico bicíclico saturado o parcialmente insaturado de 8 a 10 miembros que tiene 1-3 heteroátomos seleccionados independientemente de oxígeno, nitrógeno y azufre, o un anillo heteroarilo bicíclico de 8 a 10 miembros que tiene 1-3 heteroátomos seleccionados independientemente de oxígeno, nitrógeno y azufre.

En algunas modalidades, R^2 es hidrógeno. En algunas modalidades, R^2 es halógeno, $N(R)_2$, OR, o un grupo opcionalmente sustituido seleccionado de alifático C_{1-6} , un anillo heterocíclico saturado o parcialmente insaturado de 3 a 7 miembros que tiene 1-3 heteroátomos seleccionados independientemente de oxígeno, nitrógeno y azufre, fenilo, un anillo heteroarilo de 5 a 6 miembros que tiene 1-3 heteroátomos seleccionados independientemente de oxígeno, nitrógeno y azufre, un anillo carbocíclico bicíclico saturado, parcialmente insaturado o arilo de 8 a 10 miembros, un anillo heterocíclico bicíclico saturado o parcialmente insaturado de 8 a 10 miembros que tiene 1-3 heteroátomos seleccionados independientemente de oxígeno, nitrógeno y azufre, o un anillo heteroarilo bicíclico de 8 a 10 miembros que tiene 1-3 heteroátomos seleccionados independientemente de oxígeno, nitrógeno y azufre;

En algunas modalidades, R^2 es halógeno. En algunas modalidades, R^2 es $N(R)_2$. En algunas de tales modalidades, R^2 es NH_2 . En algunas modalidades, R^2 es OR. En algunas de tales modalidades, R^2 es OH.

En algunas modalidades, R^2 es alifático C_{1-6} opcionalmente sustituido. En algunas de tales modalidades, R^2 es un grupo opcionalmente sustituido seleccionado de ciclopentilo o ciclohexilo. En algunas modalidades, R^2 es alifático C_{1-6} . En algunas modalidades, R^2 es metilo. En algunas modalidades, R^2 es etilo. En algunas modalidades, R^2 es terc-butilo. En algunas modalidades, R^2 es neopentilo (es decir, 2,2-dimetilpropilo). En algunas modalidades, R^2 es ciclohexilo.

En algunas modalidades, R^2 es fenilo opcionalmente sustituido.

En algunas modalidades, R^2 es un anillo heterocíclico de 3 a 7 miembros, saturado o parcialmente insaturado opcionalmente sustituido que tiene 1-3 heteroátomos seleccionados independientemente de oxígeno, nitrógeno y azufre. En algunas

modalidades, R^2 es un anillo heterocíclico saturado de 3 miembros opcionalmente sustituido que tiene 1 heteroátomo seleccionado de oxígeno, nitrógeno y azufre. En algunas modalidades, R^2 es un anillo heterocíclico saturado de 4 miembros opcionalmente sustituido que tiene 1 heteroátomo seleccionado de oxígeno, nitrógeno y azufre. En algunas modalidades, R^2 es un anillo heterocíclico de 5 miembros, saturado o parcialmente insaturado opcionalmente sustituido que tiene 1-2 heteroátomos seleccionados independientemente de oxígeno, nitrógeno y azufre. En algunas modalidades, R^2 es un anillo heterocíclico de 6 miembros, saturado o parcialmente insaturado opcionalmente sustituido que tiene 1-3 heteroátomos seleccionados independientemente de oxígeno, nitrógeno y azufre. En algunas modalidades, R^2 es un grupo opcionalmente sustituido seleccionado de pirrolidinilo, piperidinilo, morfolinilo y piperazinilo.

En algunas modalidades, R^2 es un anillo heteroarilo de 5 a 6 miembros opcionalmente sustituido que tiene 1-3 heteroátomos seleccionados independientemente de oxígeno, nitrógeno y azufre. En algunas modalidades, R^2 es un anillo heteroarilo de 5 miembros opcionalmente sustituido que tiene 1-3 heteroátomos seleccionados independientemente de oxígeno, nitrógeno y azufre. En algunas modalidades, R^2 es un anillo heteroarilo de 5 miembros opcionalmente sustituido que tiene 1-2 heteroátomos seleccionados independientemente de oxígeno, nitrógeno y azufre. En algunas de tales modalidades, R^2 es un grupo opcionalmente sustituido seleccionado de tiofenilo, pirazolilo, e imidazolilo.

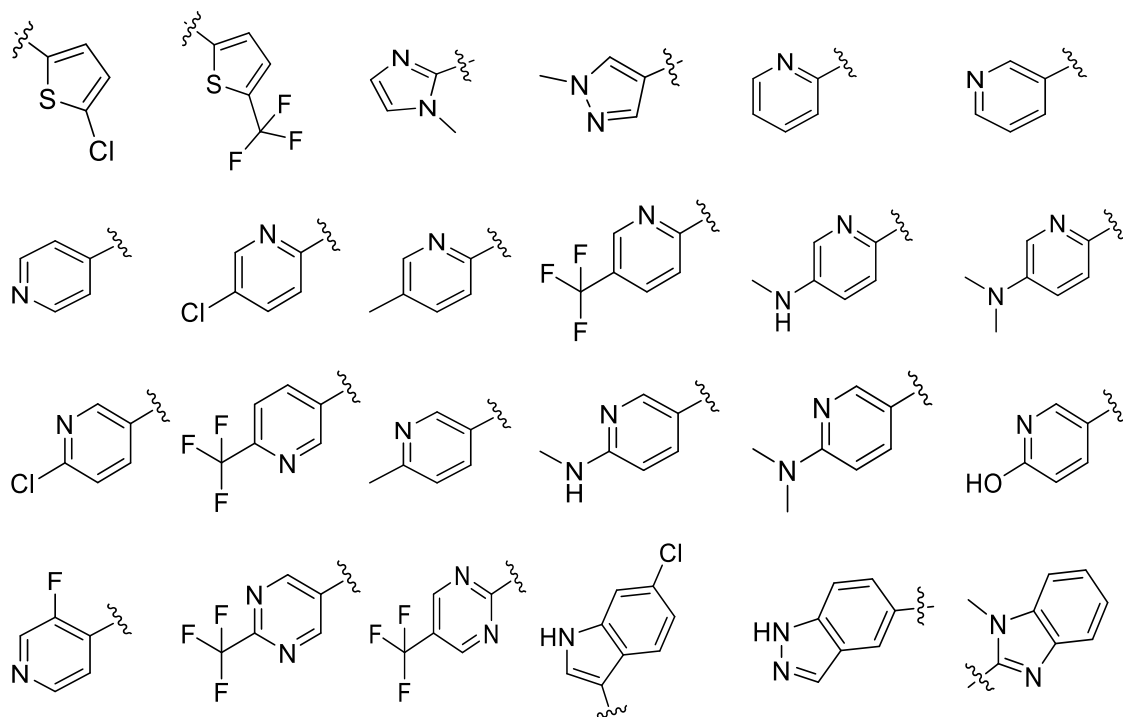
En algunas modalidades, R^2 es un anillo heteroarilo de 6 miembros opcionalmente sustituido que tiene 1-3 átomos de nitrógeno. En algunas modalidades, R^2 es un anillo heteroarilo de 6 miembros opcionalmente sustituido que tiene 1-2 átomos de nitrógeno. En algunas de tales modalidades, R^2 es un grupo opcionalmente sustituido seleccionado de piridinilo o pirimidinilo.

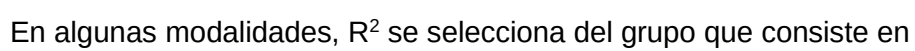
En algunas modalidades, R^2 es un anillo carbocíclico bicíclico saturado, parcialmente insaturado o arilo de 8 a 10 miembros opcionalmente sustituido. En algunas modalidades, R^2 es un anillo carbocíclico bicíclico saturado, parcialmente insaturado o arilo de 9 miembros opcionalmente sustituido. En algunas de tales modalidades, R^2 es 2,3-dihidro-1H-indenilo opcionalmente sustituido. En algunas modalidades, R^2 es un anillo carbocíclico bicíclico saturado, parcialmente insaturado o arilo de 10 miembros opcionalmente sustituido. En algunas de tales modalidades, R^2 es un grupo opcionalmente sustituido seleccionado de 1,2,3,4-tetrahidronaftalenilo y naftalenilo.

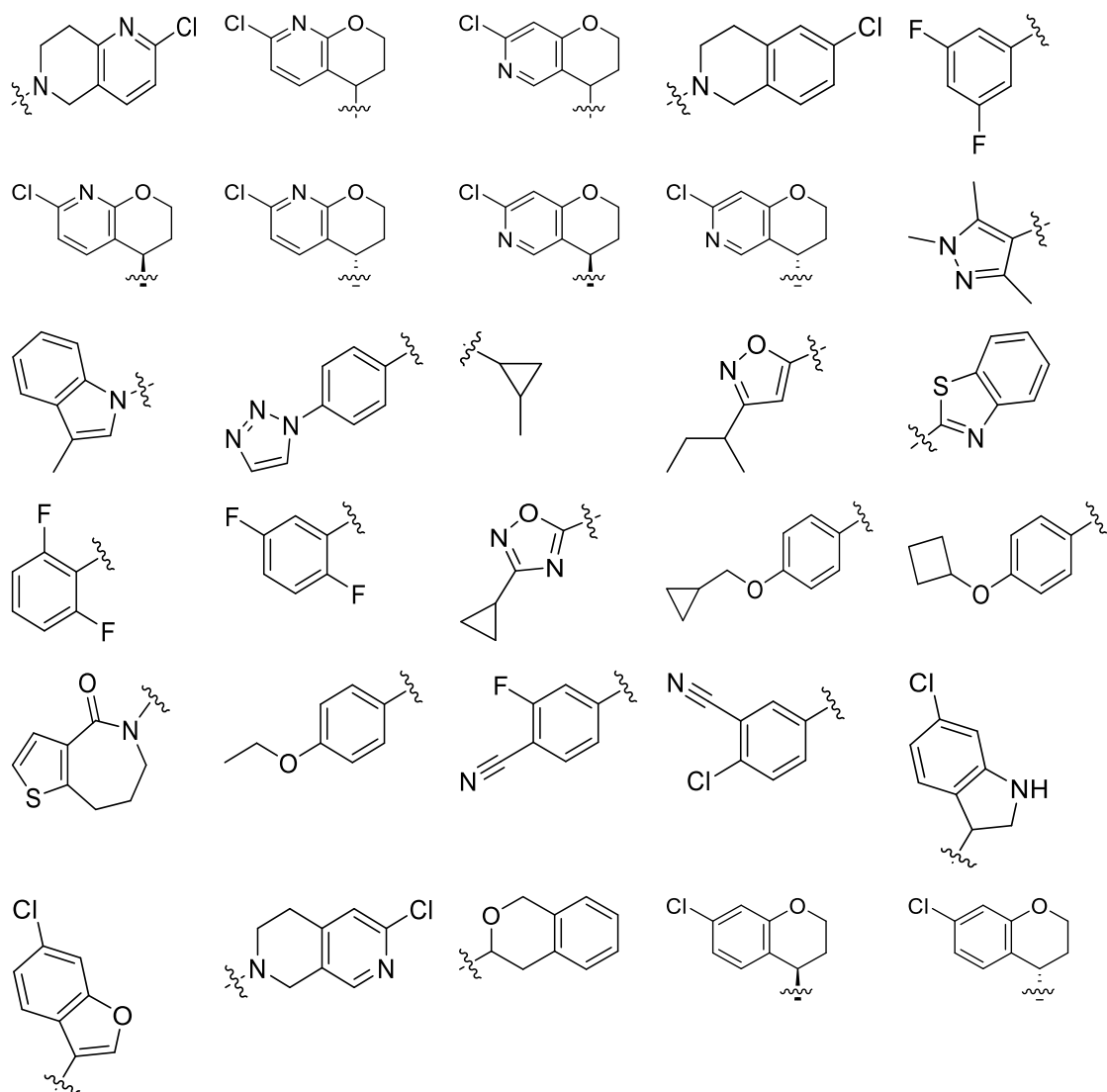
En algunas modalidades, R^2 es un anillo heterocíclico saturado o parcialmente insaturado bicíclico de 8 a 10 miembros opcionalmente sustituido que tiene 1-3 heteroátomos seleccionados independientemente de oxígeno, nitrógeno y azufre. En algunas modalidades, R^2 es un anillo heterocíclico saturado o parcialmente insaturado bicíclico de 9 miembros opcionalmente sustituido que tiene 1-3 heteroátomos seleccionados independientemente de oxígeno, nitrógeno y azufre. En algunas modalidades, R^2 es un anillo heterocíclico saturado o parcialmente insaturado bicíclico de 10 miembros opcionalmente sustituido que tiene 1-3 heteroátomos seleccionados independientemente de oxígeno, nitrógeno y azufre. En algunas de tales modalidades, R^2 es un grupo opcionalmente sustituido seleccionado de cromanilo, isocromanilo, 1,2,3,4-tetrahidroquinolinilo, 3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]oxazinilo, y 2H-benzo[b][1,4]oxazin-3(4H)-onilo.

En algunas modalidades, R^2 es un anillo heteroarilo bicíclico de 8 a 10 miembros opcionalmente sustituido que tiene 1-3 heteroátomos seleccionados independientemente de oxígeno, nitrógeno y azufre. En algunas modalidades, R^2 es un anillo heteroarilo bicíclico de 9 miembros opcionalmente sustituido que tiene 1-3 heteroátomos seleccionados independientemente de oxígeno, nitrógeno y azufre. En algunas de tales modalidades, R^2 es un grupo opcionalmente sustituido seleccionado de indolilo, benzopirazolilo, bencimidazolilo, y imidazo[1,2-a]piridinilo.

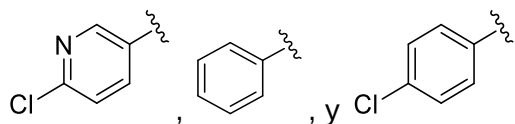
En algunas modalidades, R^2 se selecciona del grupo que consiste en



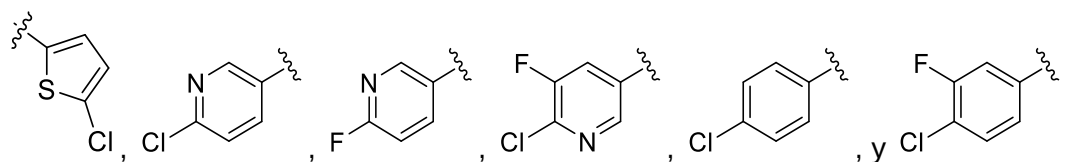




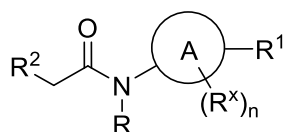
En determinadas modalidades particularmente preferidas, R^2 se selecciona de



. En algunas modalidades, R^2 se selecciona de

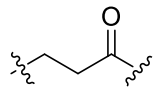


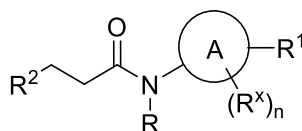
En algunas modalidades de Fórmula I o Fórmula I', L es . Por consiguiente, en algunas modalidades, la presente descripción proporciona un compuesto de Fórmula I-a:



I-a

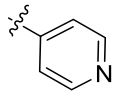
una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde cada uno del anillo A, R^x , R^1 , R^2 , R, y n es como se define anteriormente y como se describe en la presente.

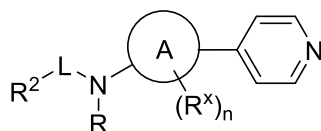
En algunas modalidades de Fórmula I o Fórmula I', L es . Por consiguiente, en algunas modalidades, la presente descripción proporciona un compuesto de Fórmula I-b:



I-b

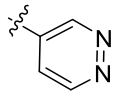
una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde cada uno del anillo A, R^x , R^1 , R^2 , R, y n es como se define anteriormente y como se describe en la presente.

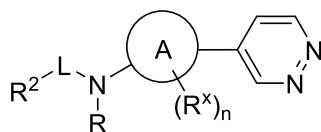
En algunas modalidades de Fórmula I o Fórmula I', R^1 es . Por consiguiente, en algunas modalidades, la presente descripción proporciona un compuesto de Fórmula I-c:



I-c

una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde cada uno del anillo A, R^x , L, R^2 , R, y n es como se define anteriormente y como se describe en la presente.

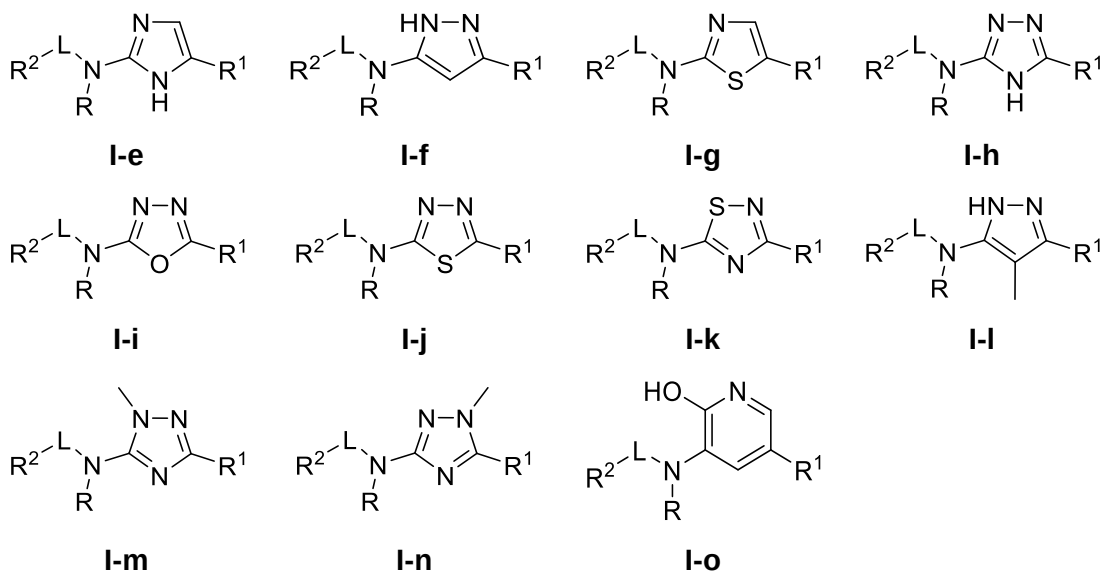
En algunas modalidades de Fórmula I o Fórmula I', R^1 es . Por consiguiente, en algunas modalidades, la presente descripción proporciona un compuesto de Fórmula I-d:



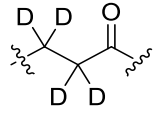
I-d

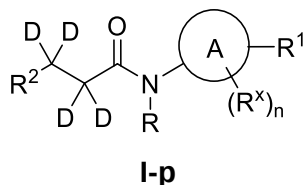
una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde cada uno del anillo A, R^x , L, R^2 , R, y n es como se define anteriormente y como se describe en la presente.

En algunas modalidades de Fórmula I o Fórmula I', el anillo A es un anillo heteroarilo de 5 miembros que tiene 1-3 heteroátomos seleccionados independientemente de oxígeno, nitrógeno y azufre. Por consiguiente, en algunas modalidades, la presente descripción proporciona un compuesto de fórmulas I-e, I-f, I-g, I-h, I-i, I-j, I-k, I-l, I-m, I-n, o I-o:



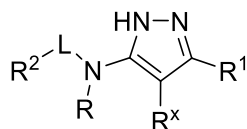
una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde cada uno de L, R^1 , R^2 y R es como se define anteriormente y como se describe en la presente.

En algunas modalidades de Fórmula I o Fórmula I', L es . Por consiguiente, en algunas modalidades, la presente descripción proporciona un compuesto de Fórmula I-p:

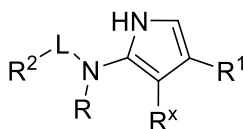


una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde cada uno del anillo A, R^x , R^1 , R^2 , R, y n es como se define anteriormente y como se describe en la presente.

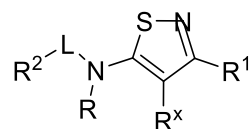
En algunas modalidades, la presente descripción proporciona un compuesto de Fórmula



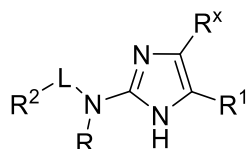
I-r



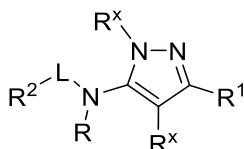
I-s



I-t



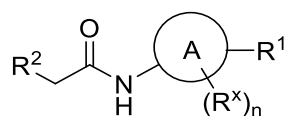
I-u



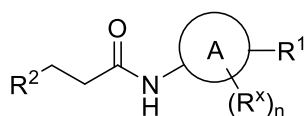
I-v

una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde cada uno de R^x , R^1 , R^2 , y R es como se define anteriormente y como se describe en la presente.

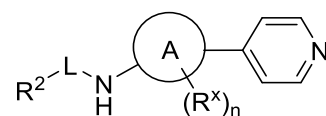
En algunas modalidades, la presente descripción proporciona un compuesto de fórmulas I-a-i, I-b-i, I-c-i, I-d-i, I-e-i, I-f-i, I-g-i, I-h-i, I-i-i, I-j-i, I-k-i, I-l-i, I-m-i, I-n-i, I-o-i, I-p-i, o I-p-ii:



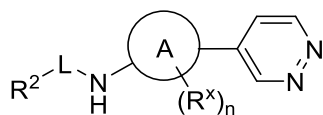
I-a-i



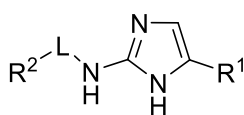
I-b-i



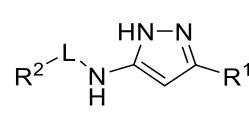
I-c-i



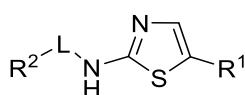
I-d-i



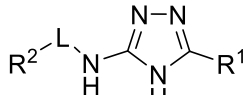
I-e-i



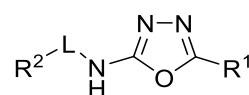
I-f-i



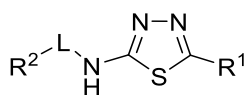
I-g-i



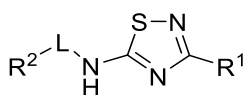
I-h-i



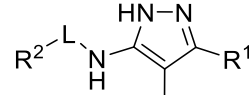
I-i-i



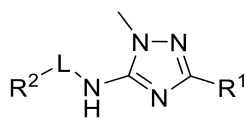
I-j-i



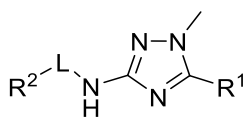
I-k-i



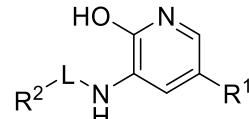
I-l-i



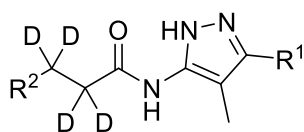
I-m-i



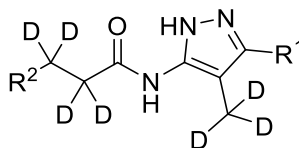
I-n-i



I-o-i



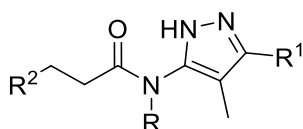
I-p-i



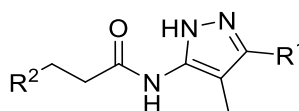
I-p-ii

una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde cada uno del anillo A, R^x, L, R¹, R², y n es como se define anteriormente y como se describe en la presente.

En algunas modalidades, la presente descripción proporciona un compuesto de Fórmula I-q o I-q-i:



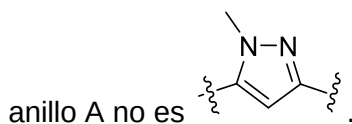
I-q



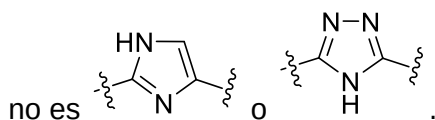
I-q-i

una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde cada uno de R¹, R² y R es como se define anteriormente y como se describe en la presente.

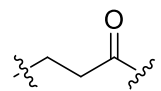
En algunas modalidades de cualquiera de las Fórmulas I, I-b, I-b-i, I-c, o I-c-i, el



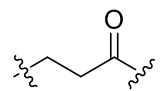
En algunas modalidades de cualquiera de las Fórmulas I, I-b, o I-b-i, el anillo A



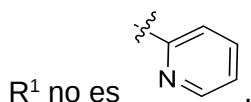
En algunas modalidades de Fórmula I-e o Fórmula I-e-i, L no es



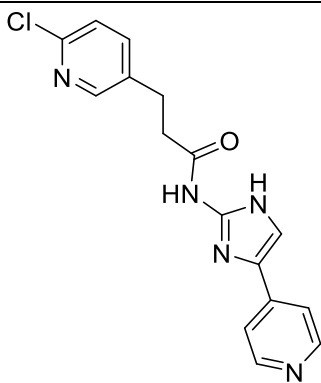
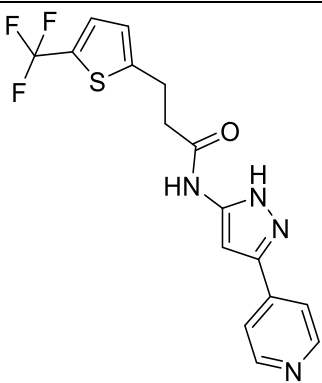
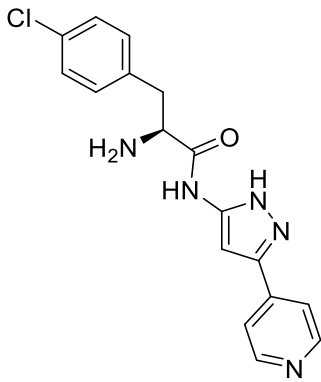
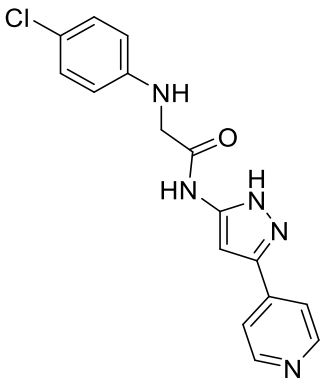
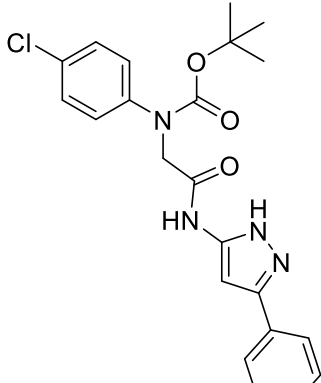
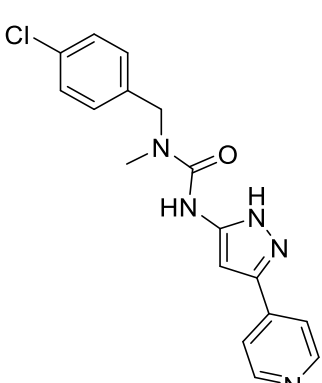
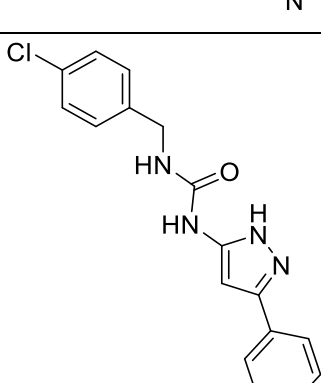
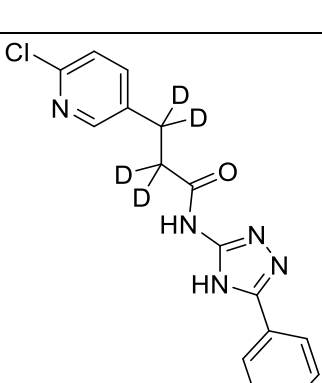
En algunas modalidades de Fórmula I-h o Fórmula I-h-i, L no es

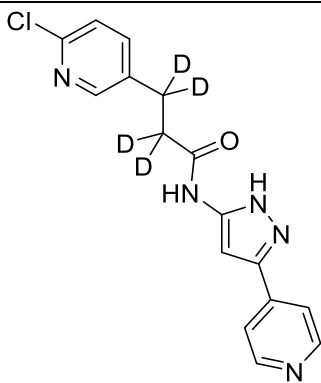
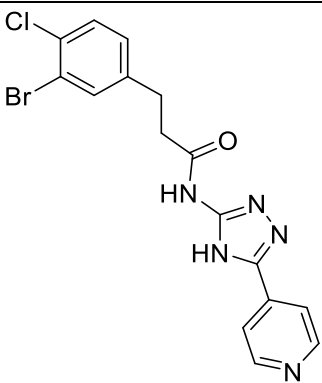
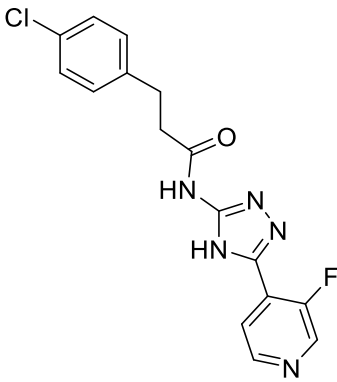
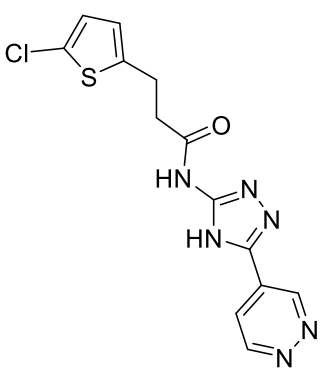
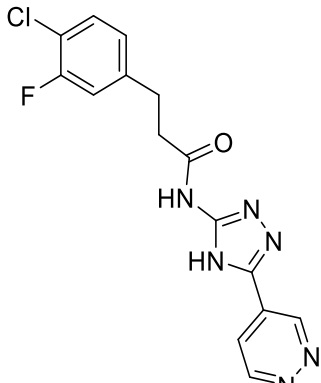
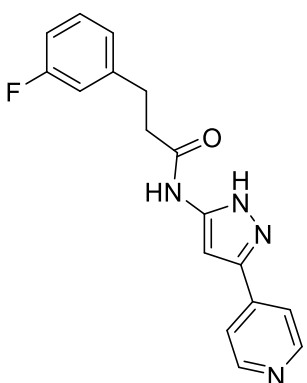
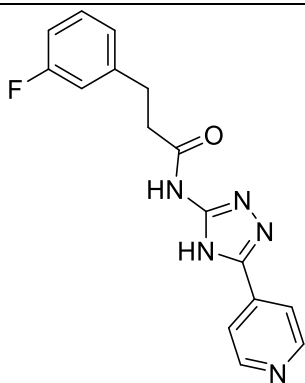
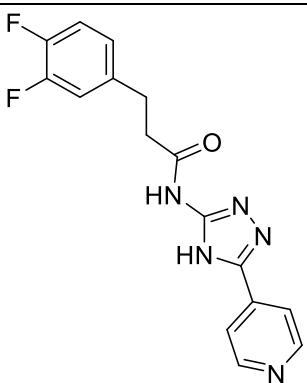


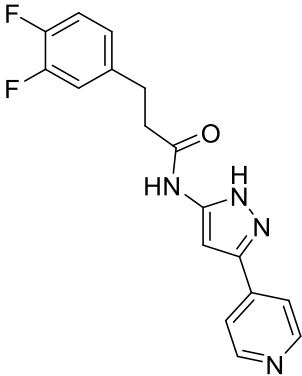
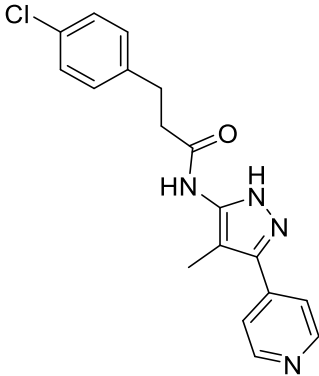
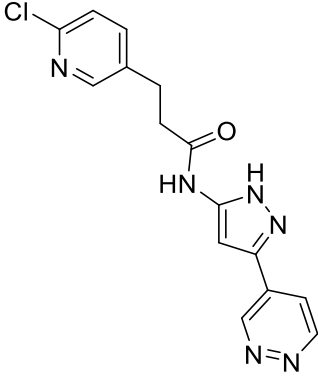
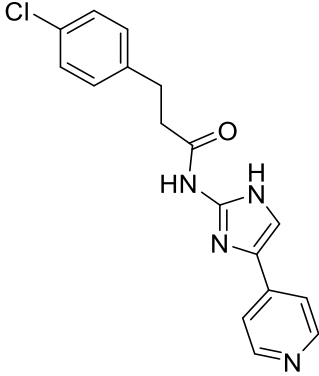
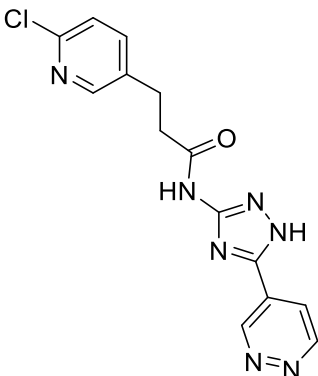
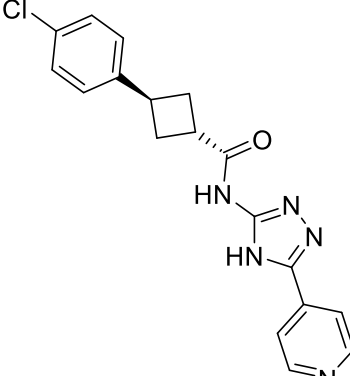
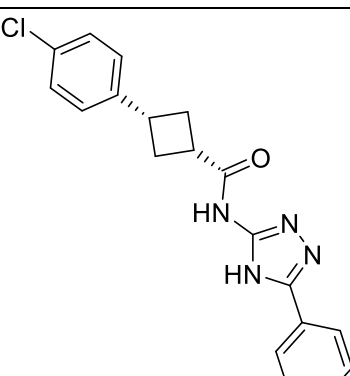
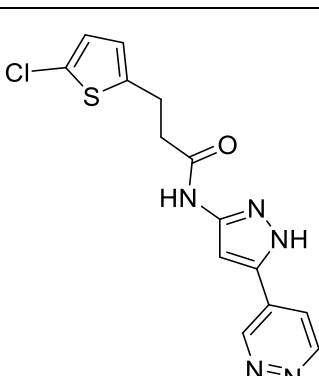
En algunas modalidades de cualquiera de las Fórmulas I, I-b, I-e, I-e-i, I-h, o I-h-i,

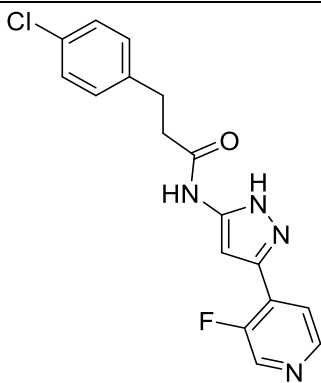
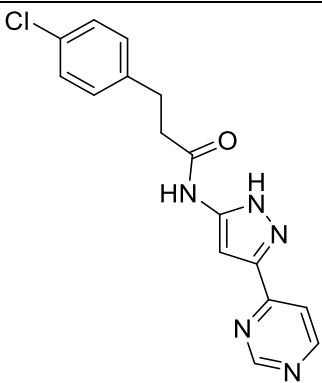
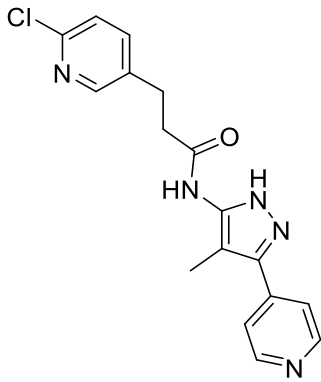
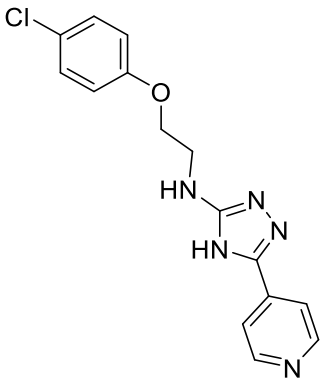
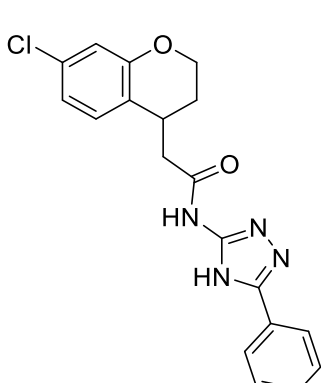
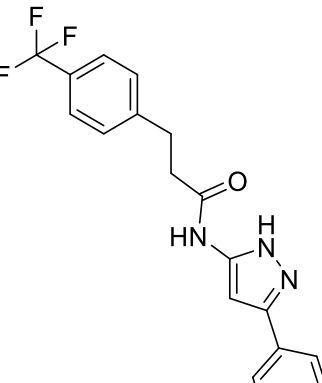
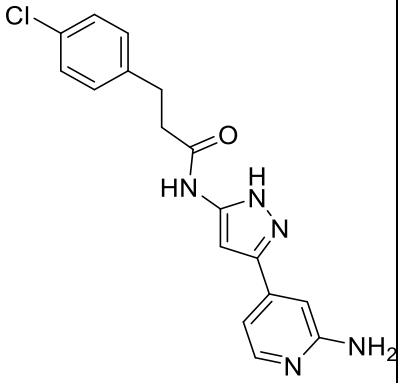
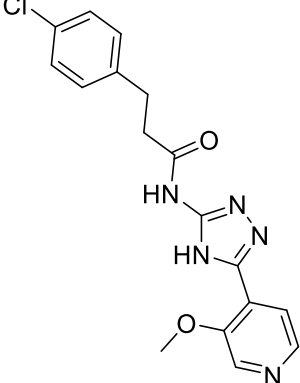


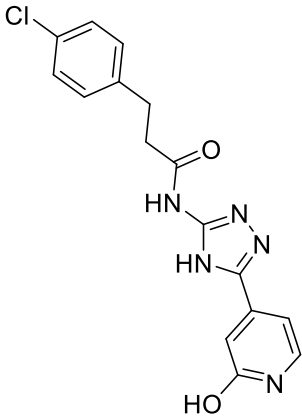
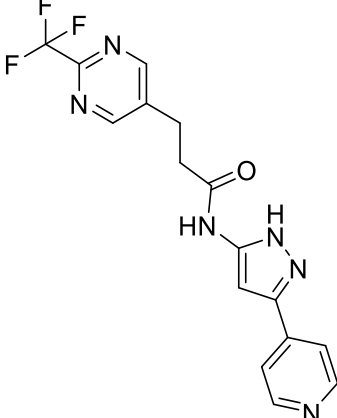
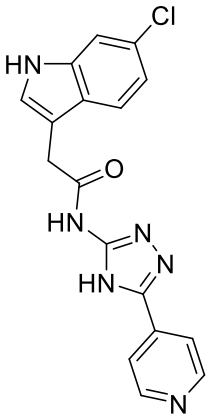
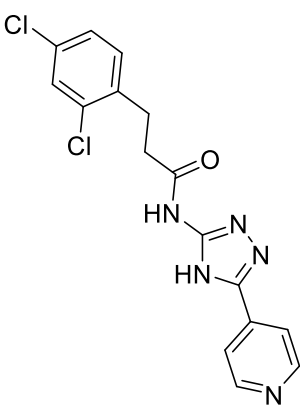
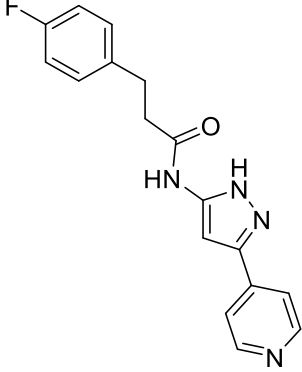
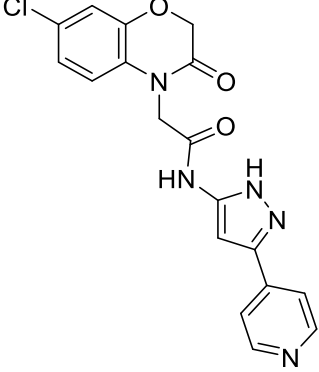
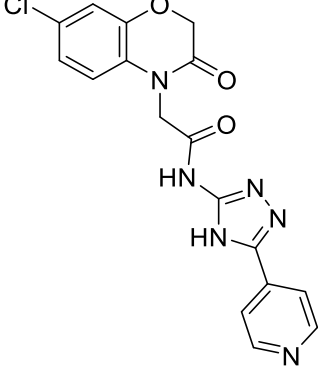
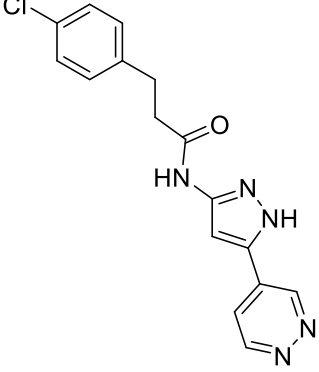
En algunas modalidades, la presente descripción proporciona un compuesto seleccionado de:

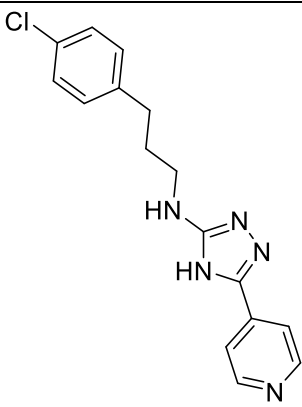
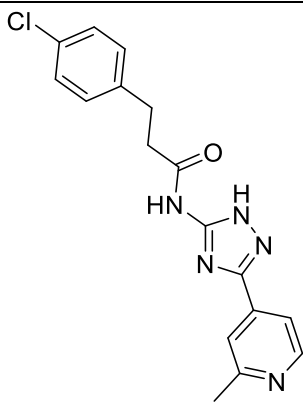
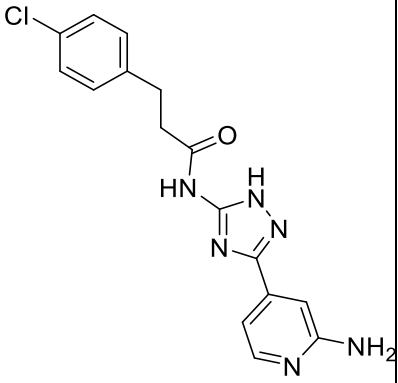
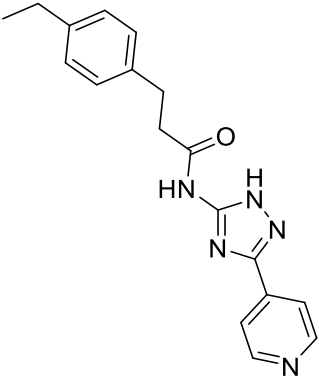
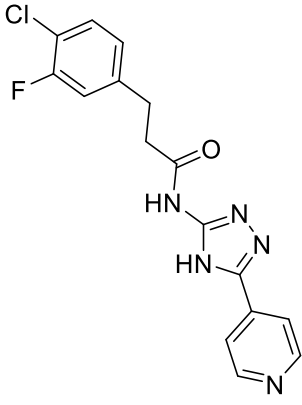
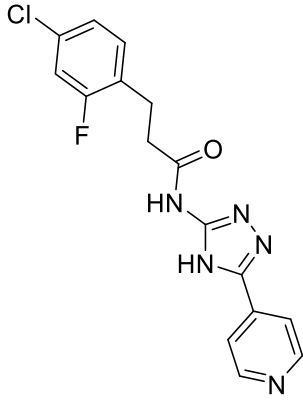
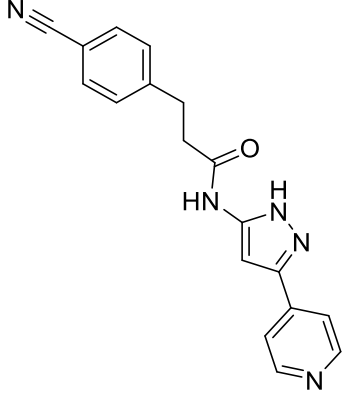
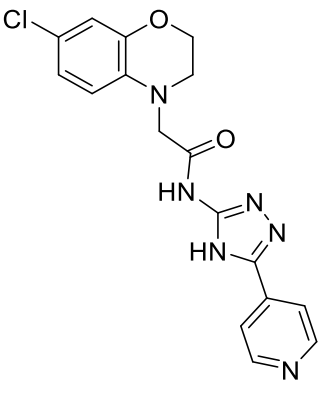
Ejemplo	Estructura	Ejemplo	Estructura
1		2	
3		4	
5		6	
7		8	

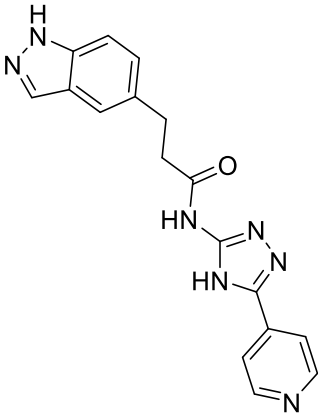
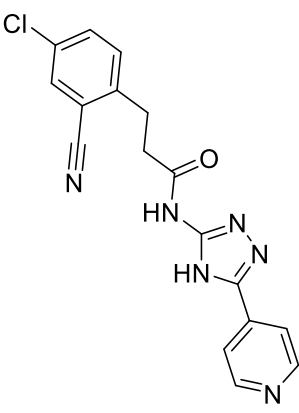
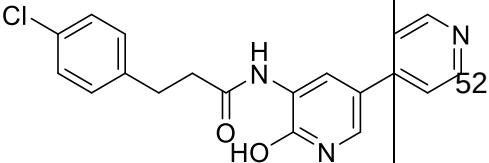
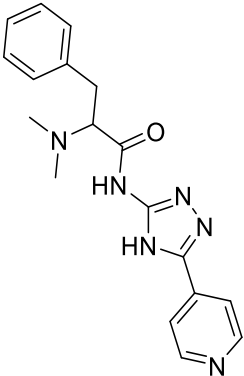
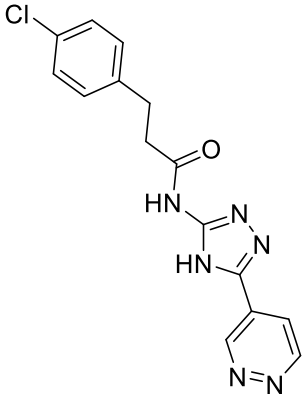
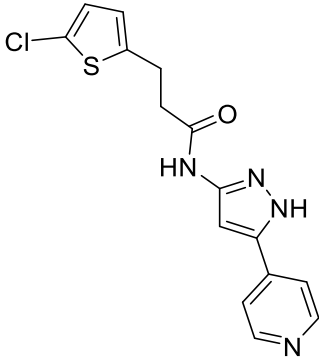
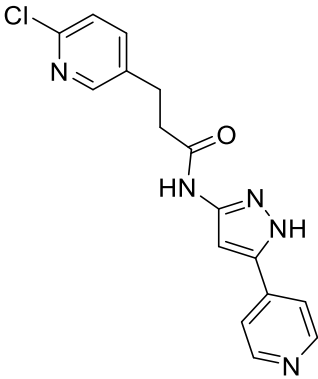
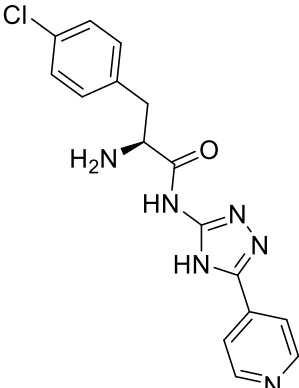
Ejemplo	Estructura	Ejemplo	Estructura
9		10	
11		12	
13		14	
15		16	

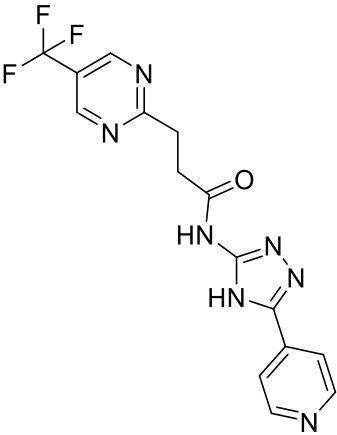
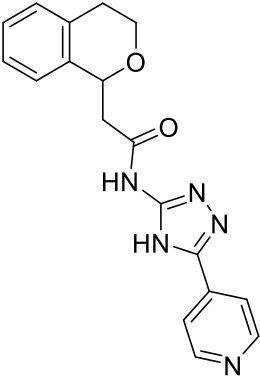
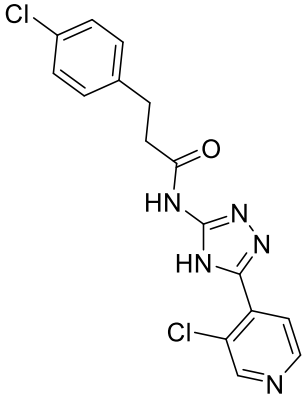
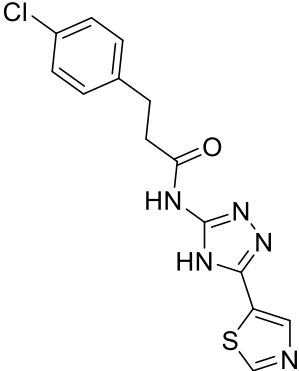
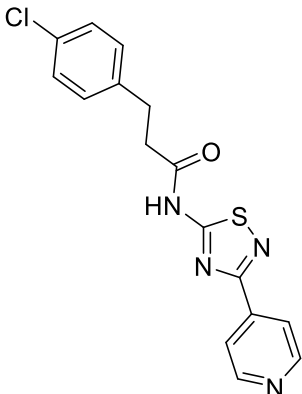
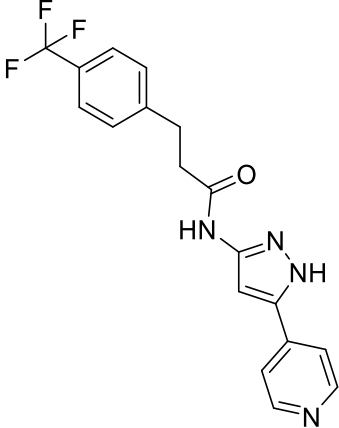
Ejemplo	Estructura	Ejemplo	Estructura
17		18	
19		20	
21		22	
23		24	

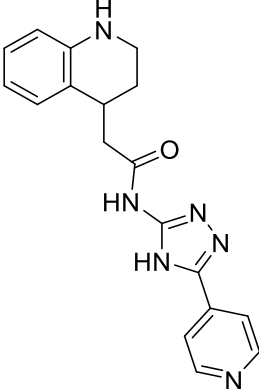
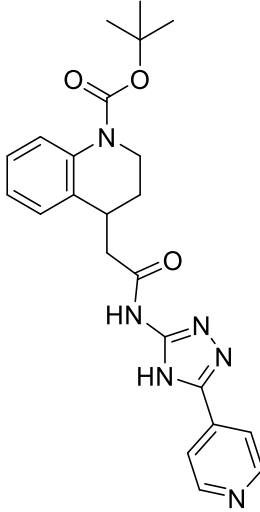
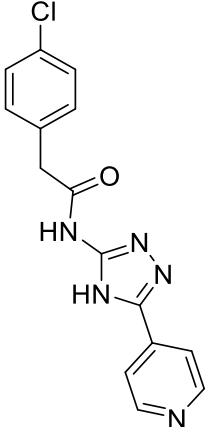
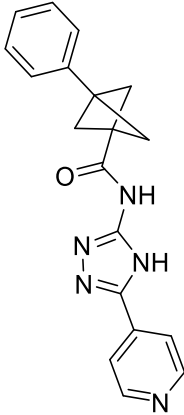
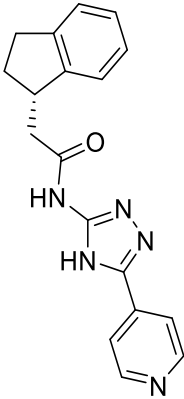
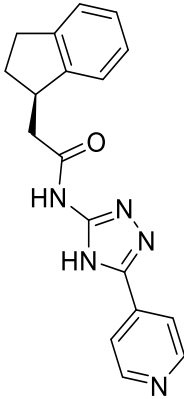
Ejemplo	Estructura	Ejemplo	Estructura
25		26	
27		28	
29		30	
31		32	

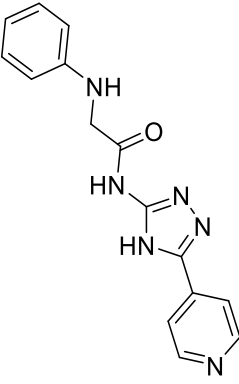
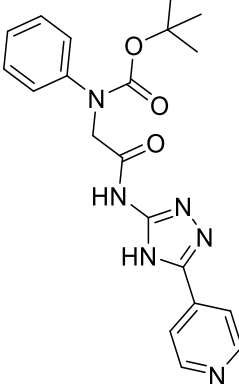
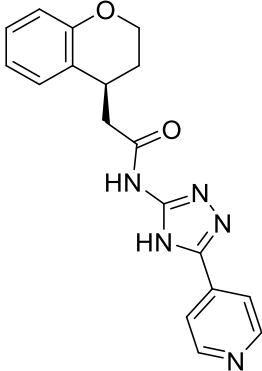
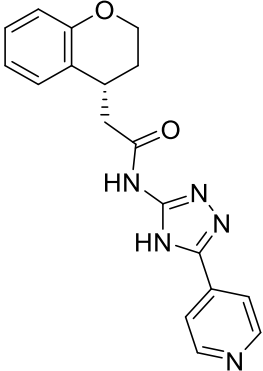
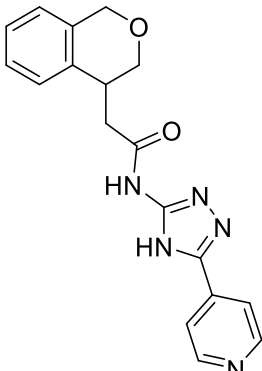
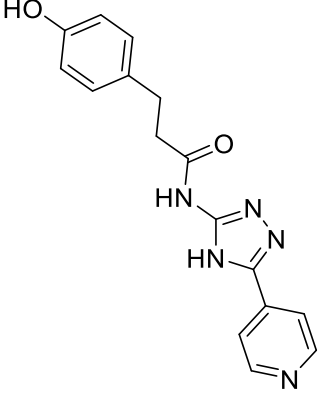
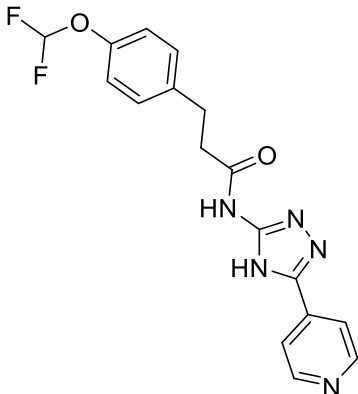
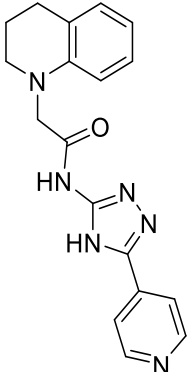
Ejemplo	Estructura	Ejemplo	Estructura
33		34	
35		36	
37		38	
39		40	

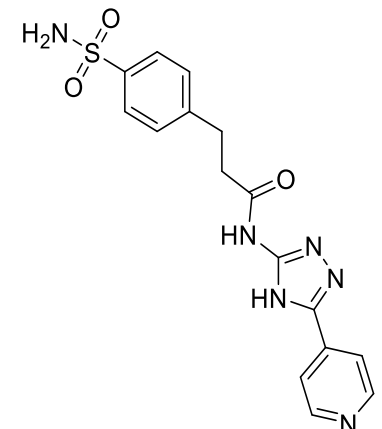
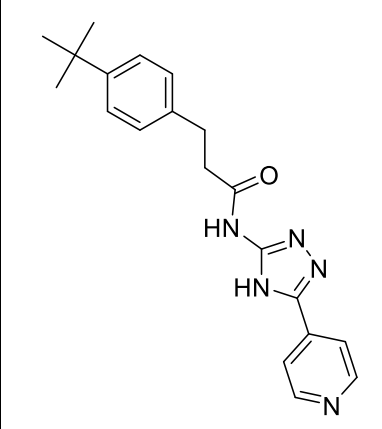
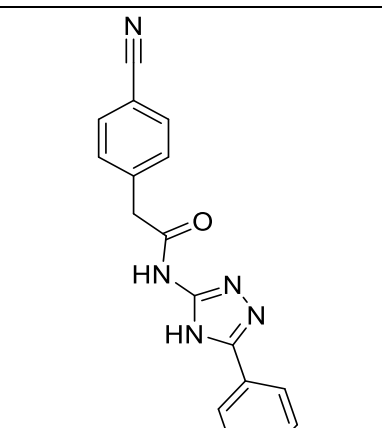
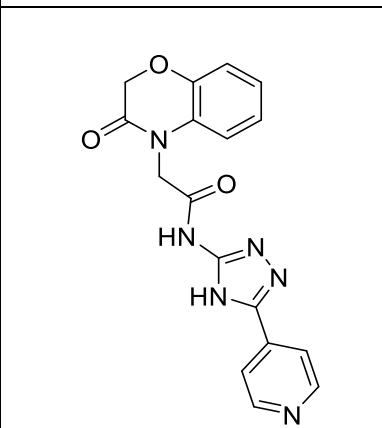
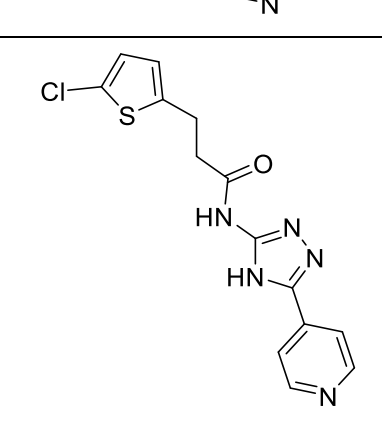
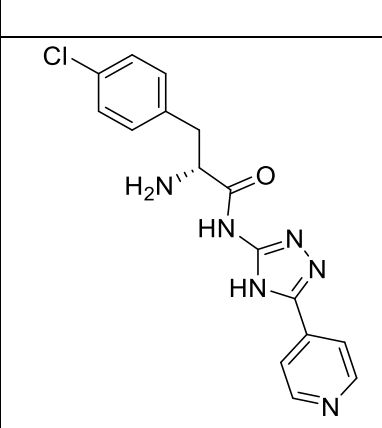
Ejemplo	Estructura	Ejemplo	Estructura
41		42	
43		44	
45		46	
47		48	

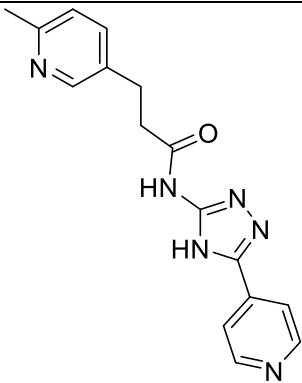
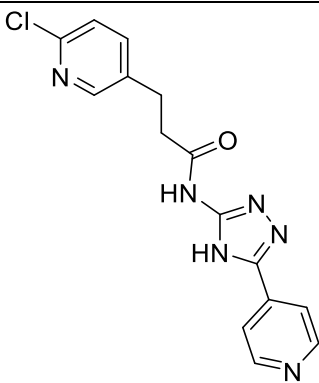
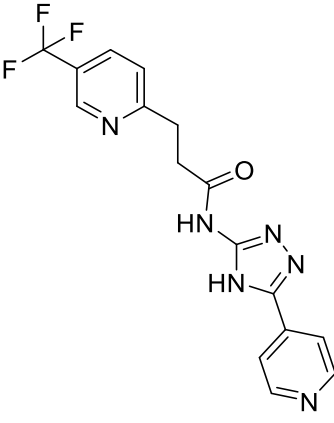
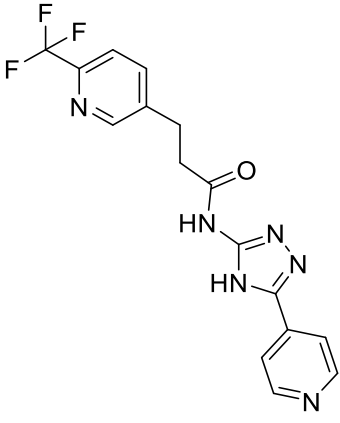
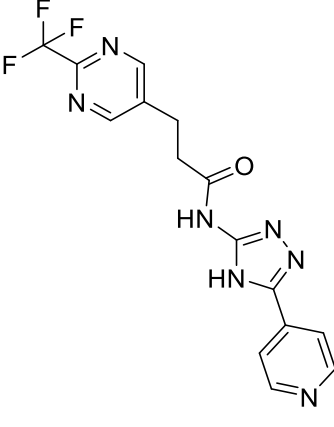
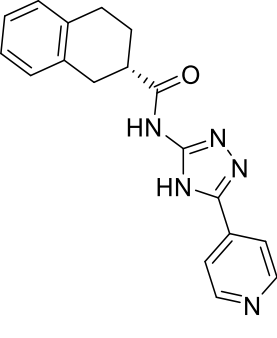
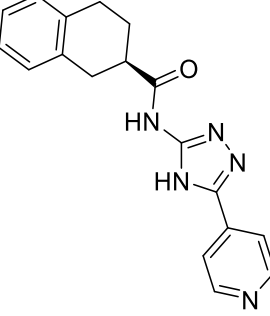
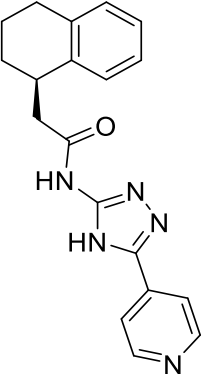
Ejemplo	Estructura	Ejemplo	Estructura
49		50	
51		52	
53		54	
55		56	

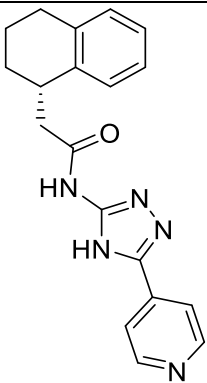
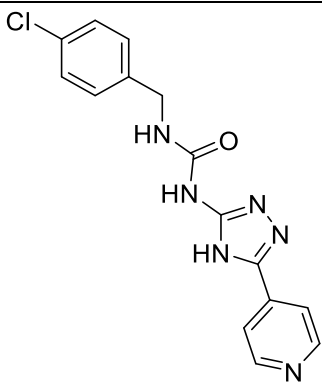
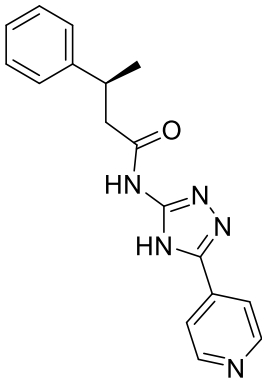
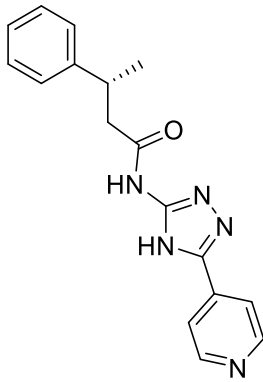
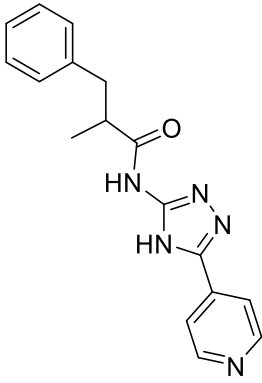
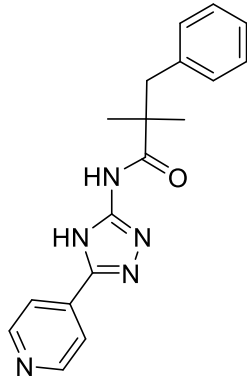
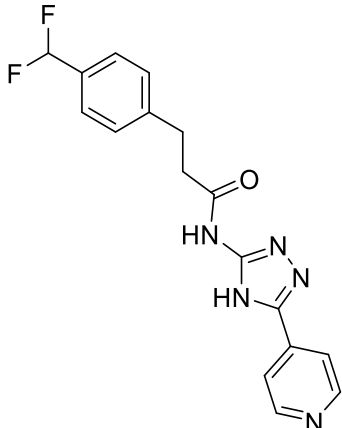
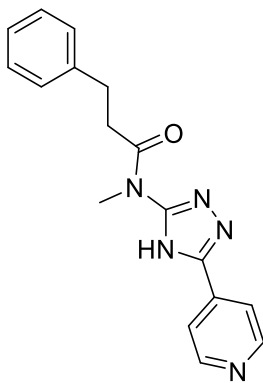
Ejemplo	Estructura	Ejemplo	Estructura
57		58	
59		60	
61		62	

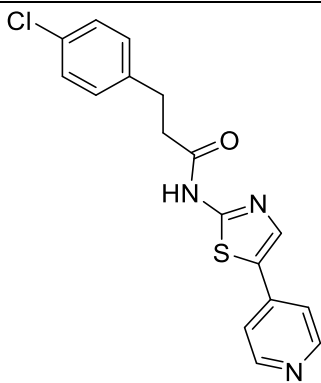
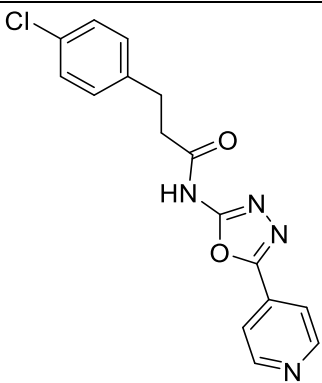
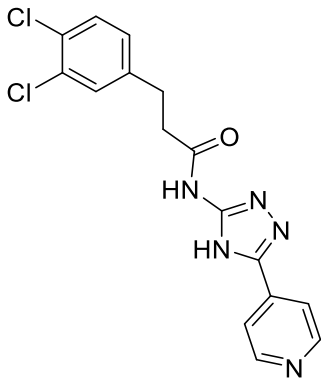
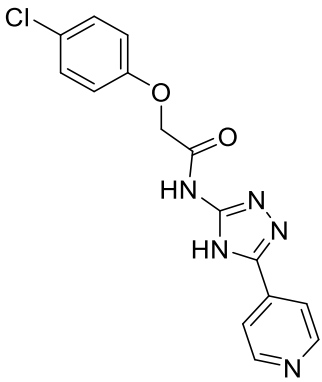
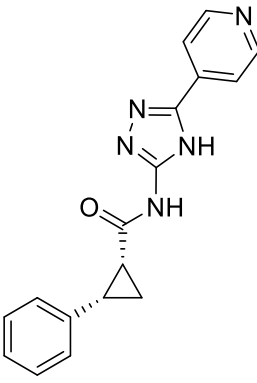
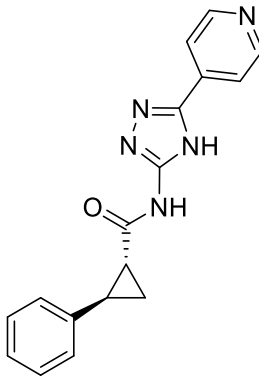
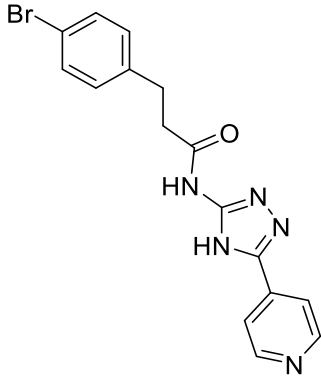
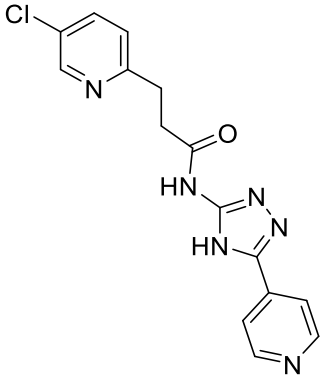
Ejemplo	Estructura	Ejemplo	Estructura
63		64	
65		66	
67		68	

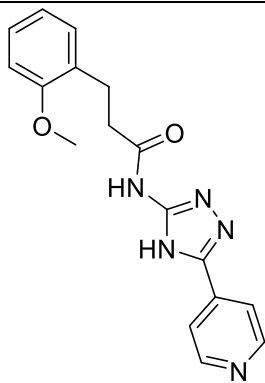
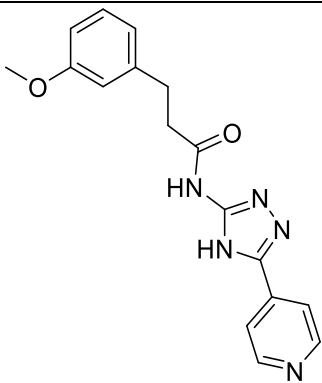
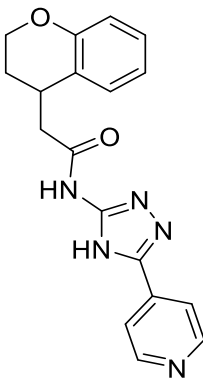
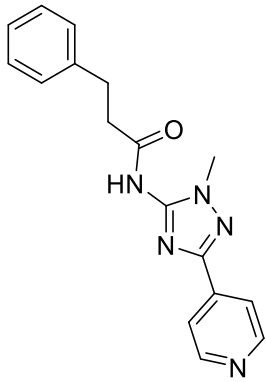
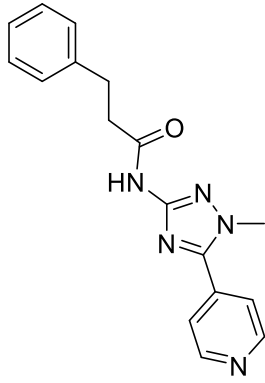
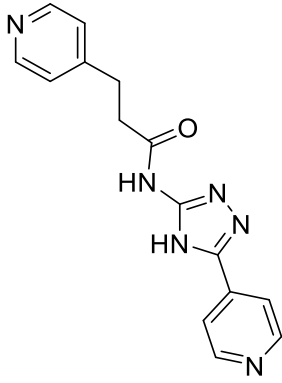
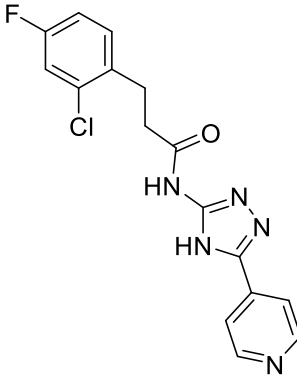
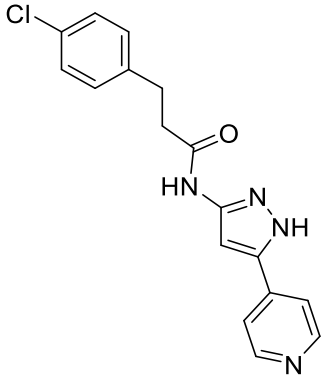
Ejemplo	Estructura	Ejemplo	Estructura
69		70	
71		72	
73		74	
75		76	

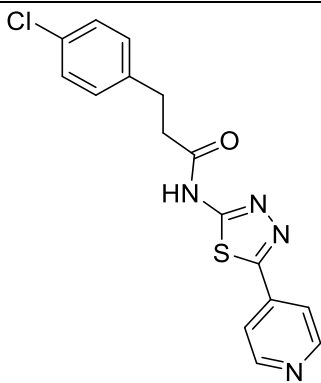
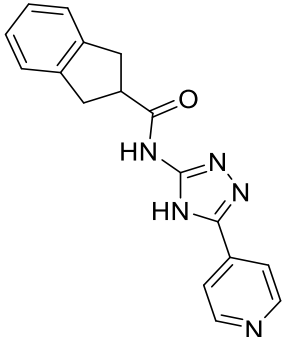
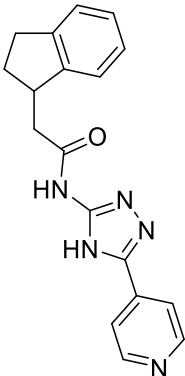
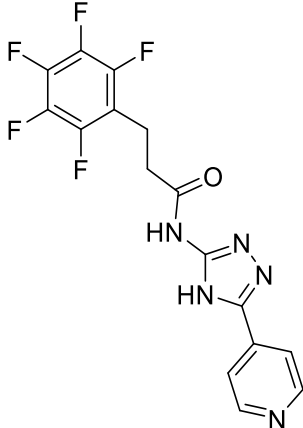
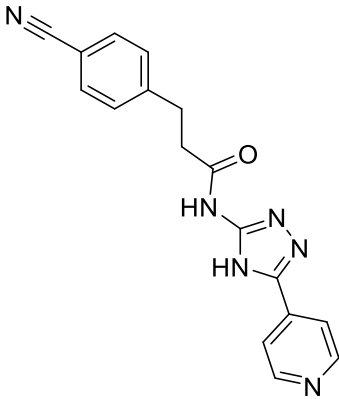
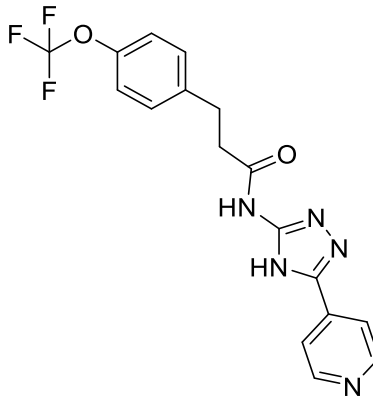
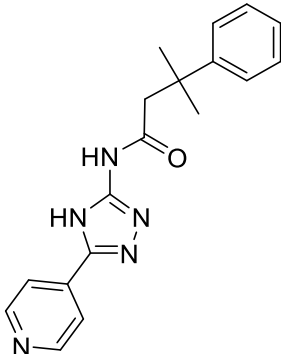
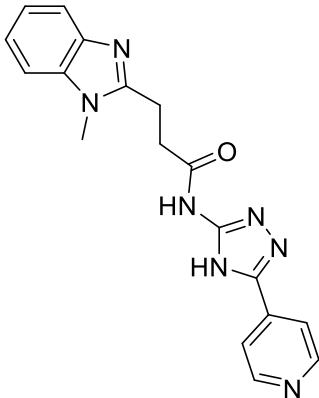
Ejemplo	Estructura	Ejemplo	Estructura
77		78	
79		80	
81		82	

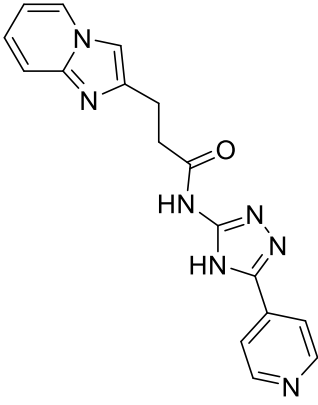
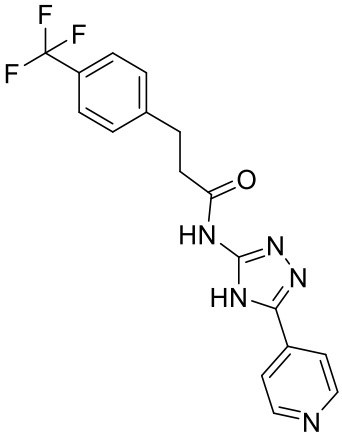
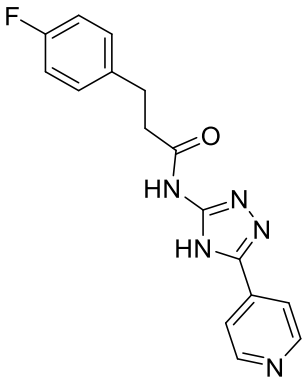
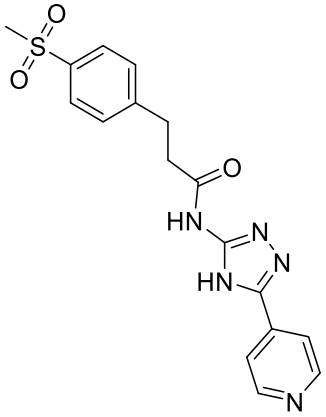
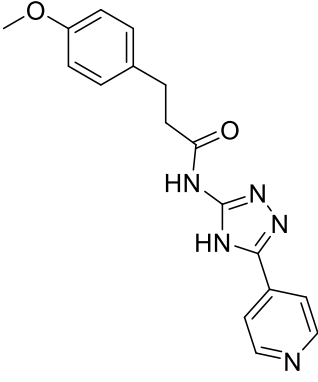
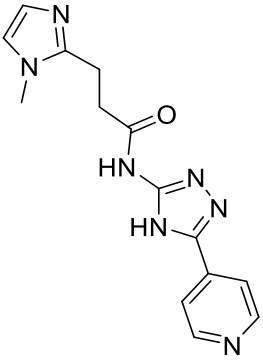
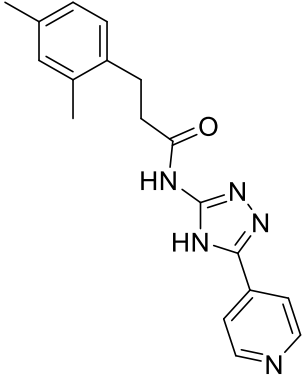
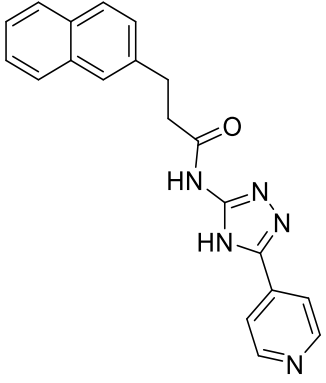
Ejemplo	Estructura	Ejemplo	Estructura
83		84	
85		86	
87		88	
89		90	

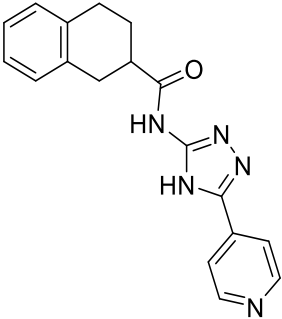
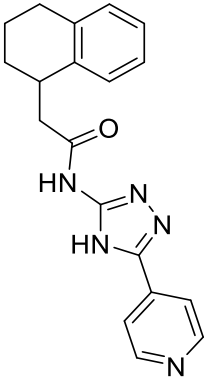
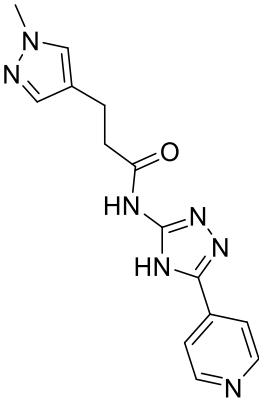
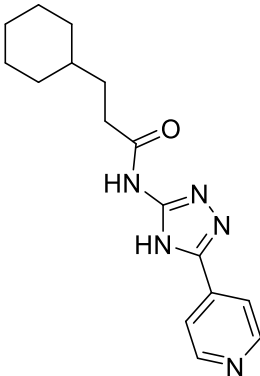
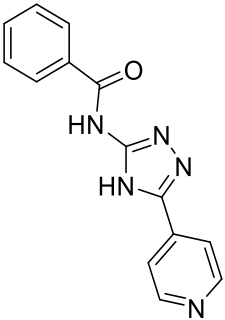
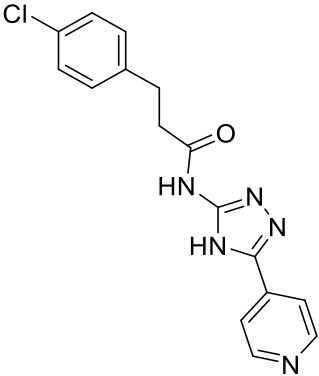
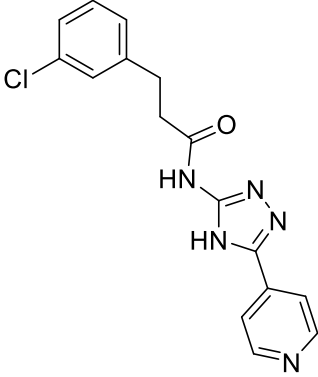
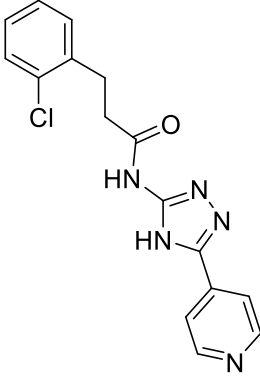
Ejemplo	Estructura	Ejemplo	Estructura
91		92	
93		94	
95		96	
97		98	

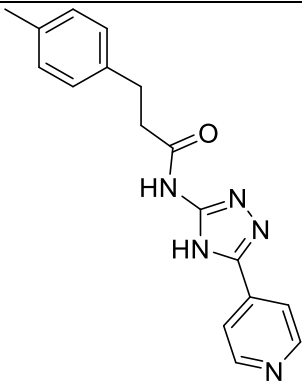
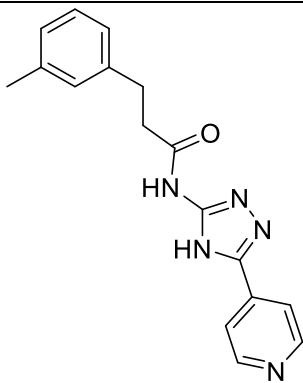
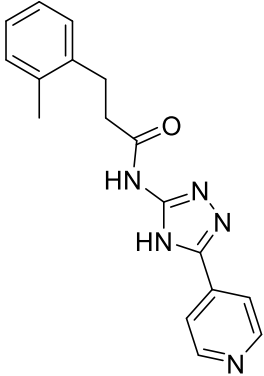
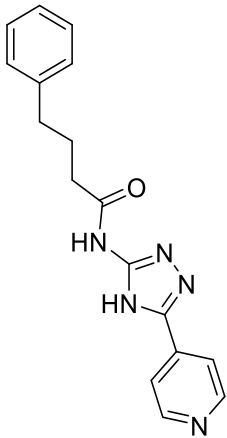
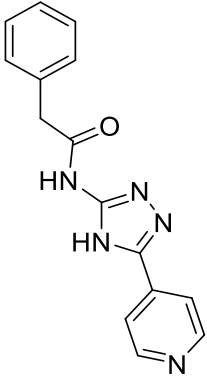
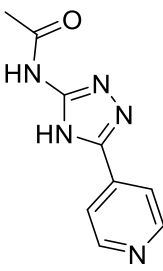
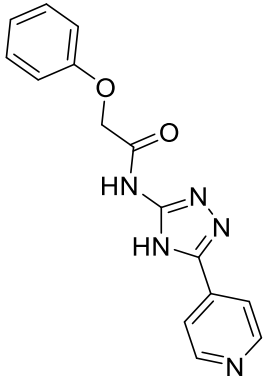
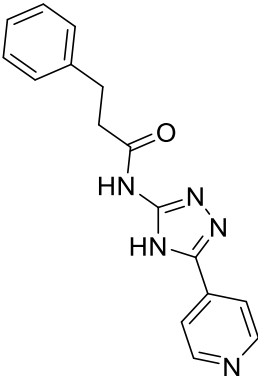
Ejemplo	Estructura	Ejemplo	Estructura
99		100	
101		102	
103		104	
105		106	

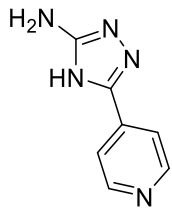
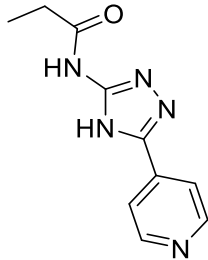
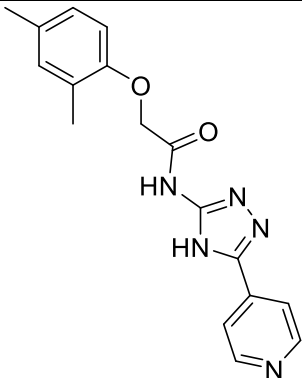
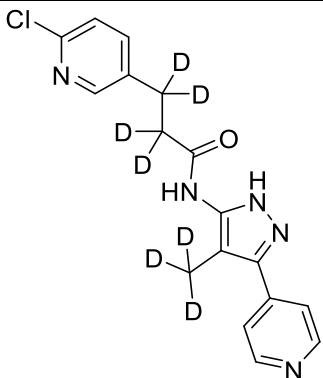
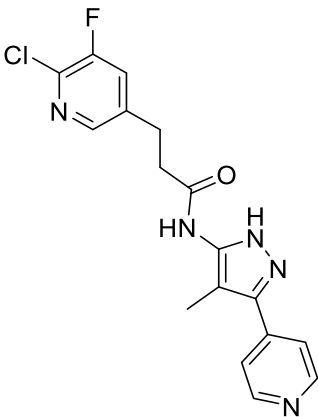
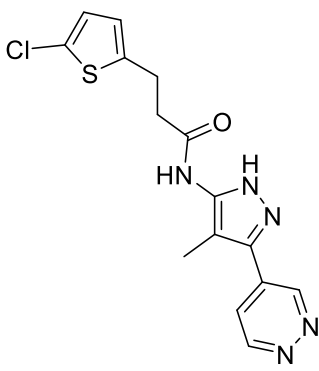
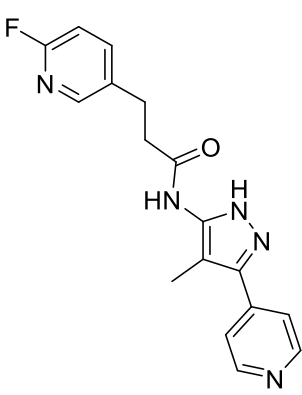
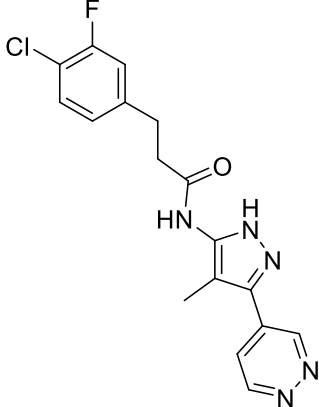
Ejemplo	Estructura	Ejemplo	Estructura
107		108	
109		110	
111		112	
113		114	

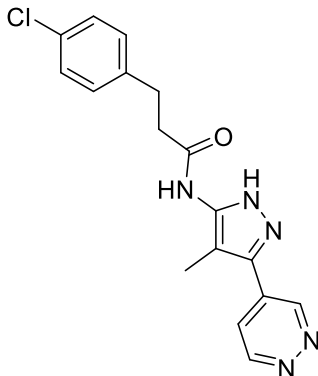
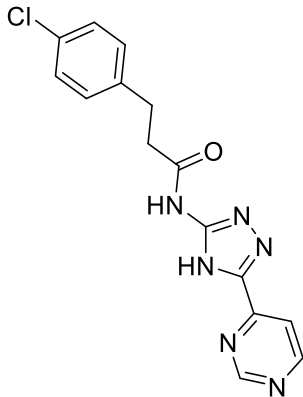
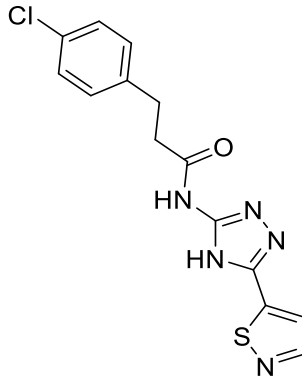
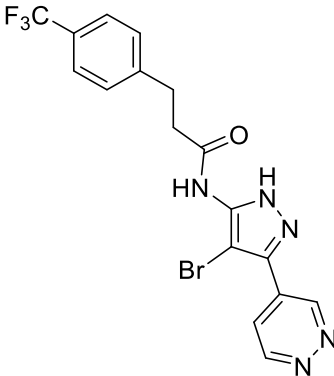
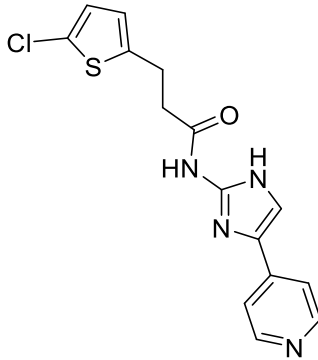
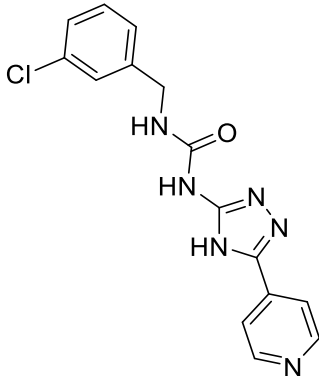
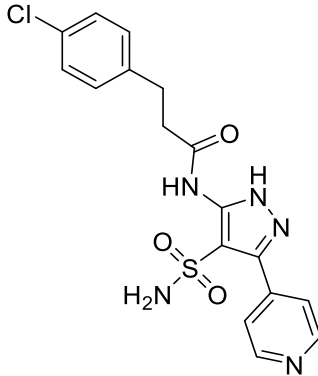
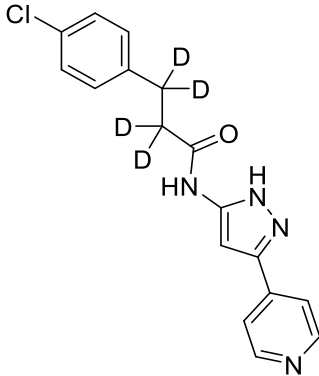
Ejemplo	Estructura	Ejemplo	Estructura
115		116	
117		118	
119		120	
121		122	

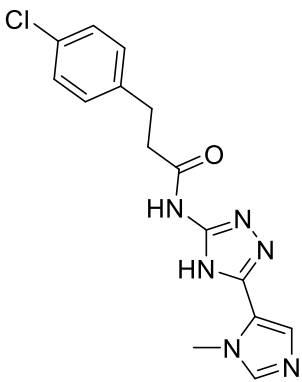
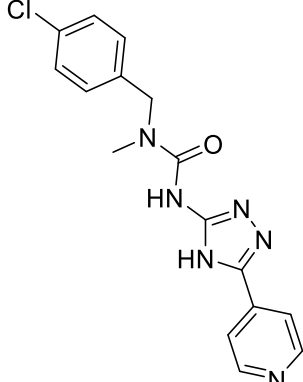
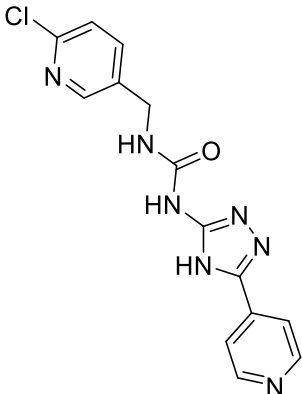
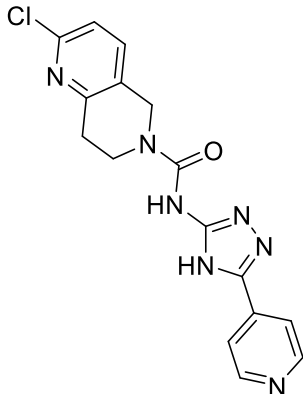
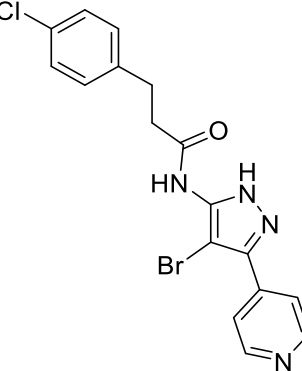
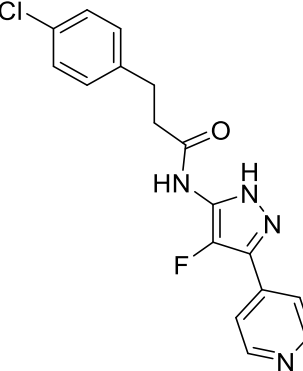
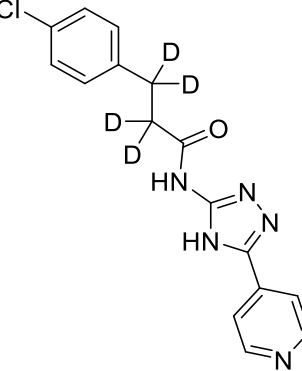
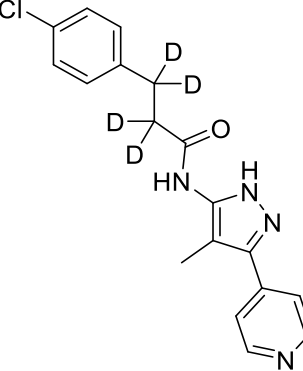
Ejemplo	Estructura	Ejemplo	Estructura
123		124	
125		126	
127		128	
129		130	

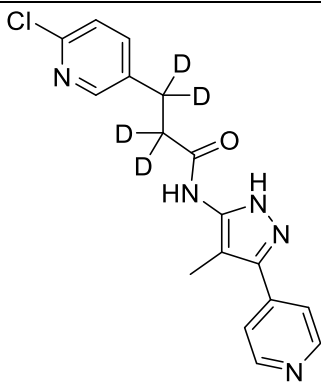
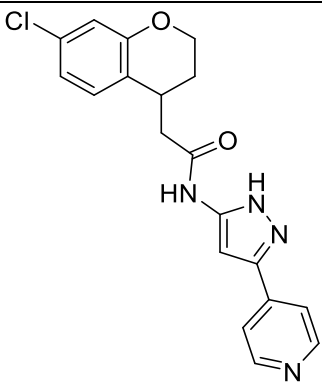
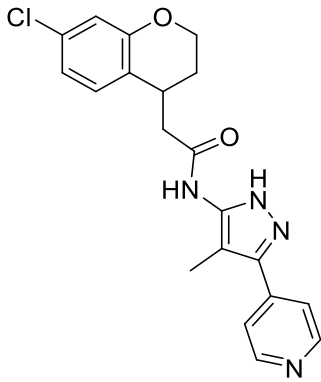
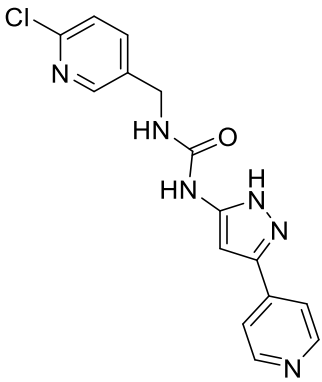
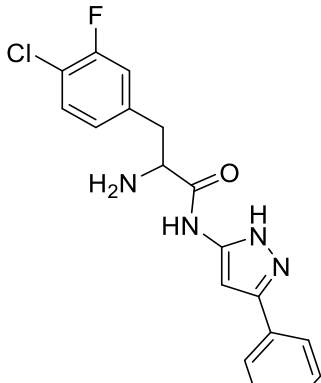
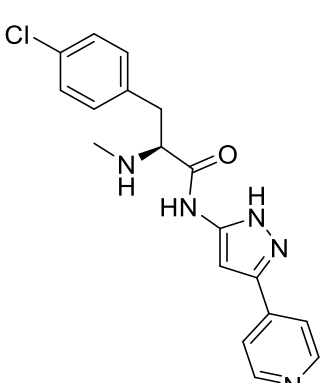
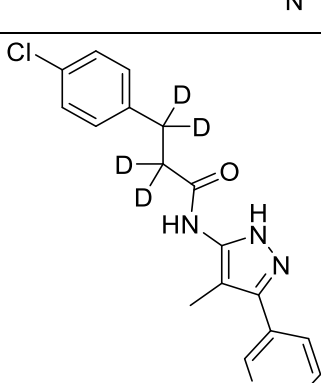
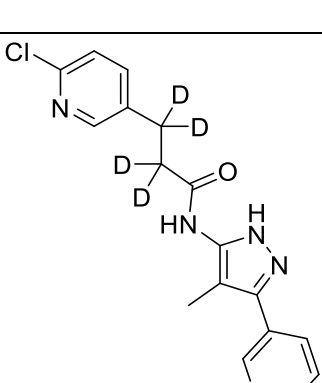
Ejemplo	Estructura	Ejemplo	Estructura
131		132	
133		134	
135		136	
137		138	

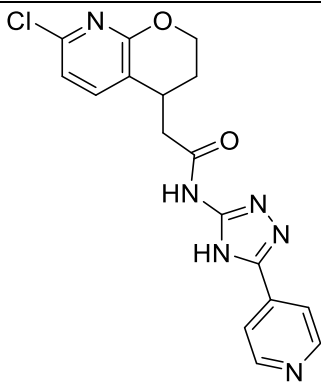
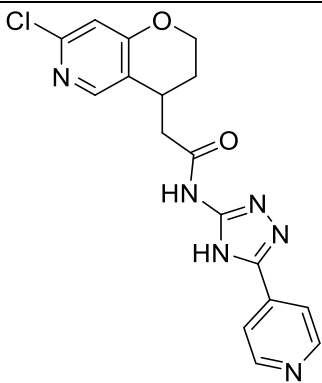
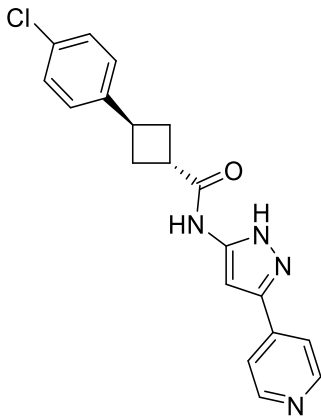
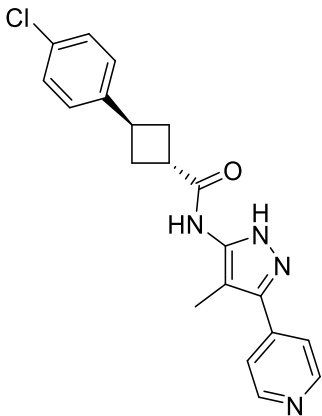
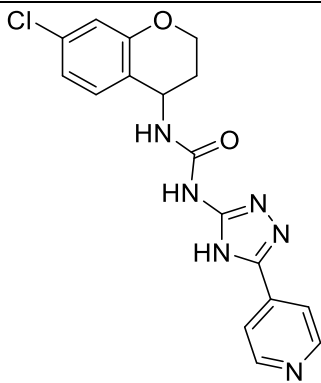
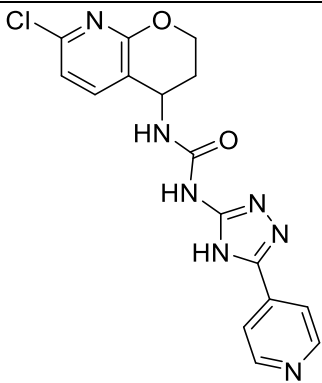
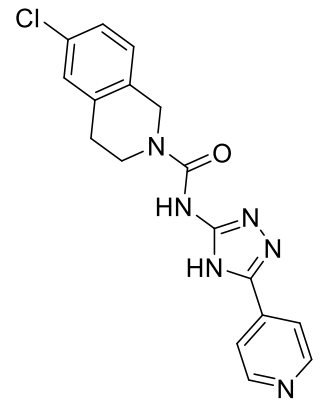
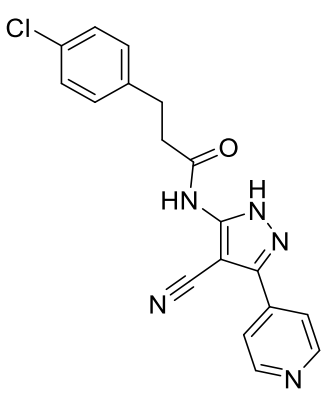
Ejemplo	Estructura	Ejemplo	Estructura
139		140	
141		142	
143		144	
145		146	

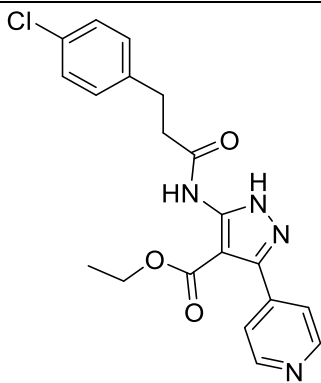
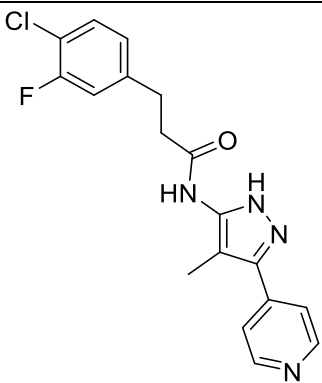
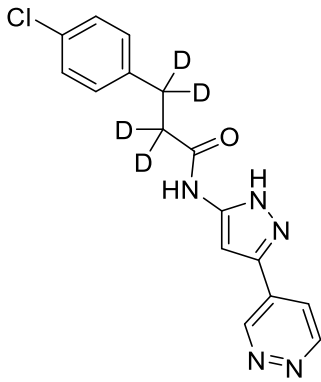
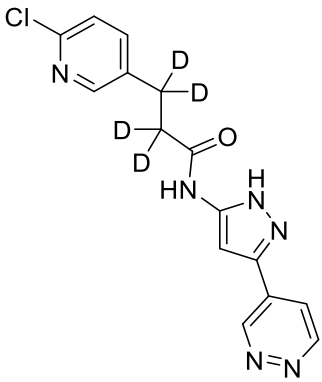
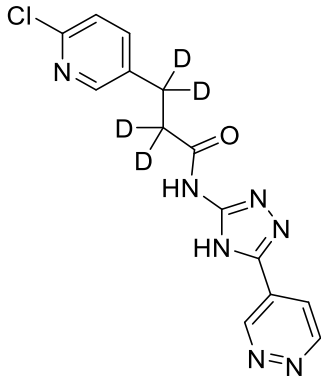
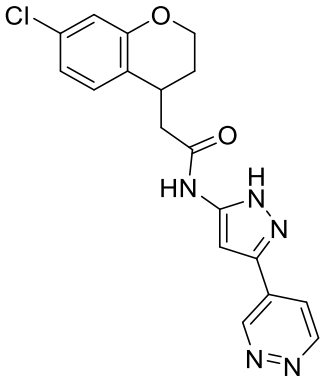
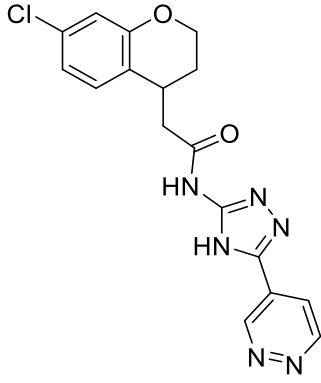
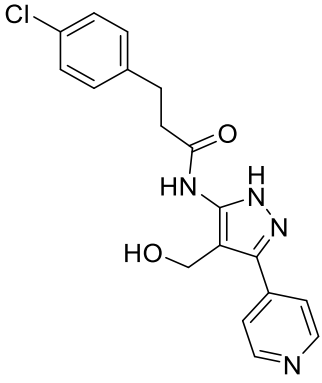
Ejemplo	Estructura	Ejemplo	Estructura
147		148	
149		150	
151		152	
153		154	

Ejemplo	Estructura	Ejemplo	Estructura
155		156	
157		158	
159		160	
161		162	

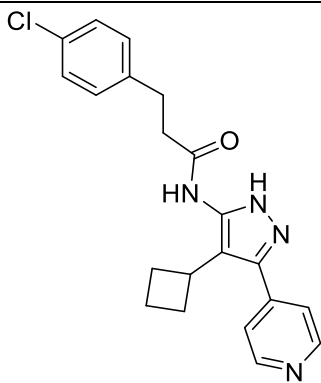
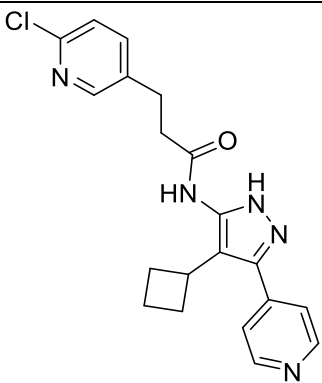
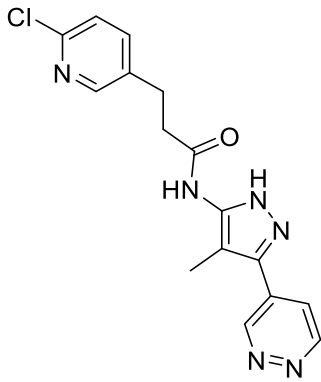
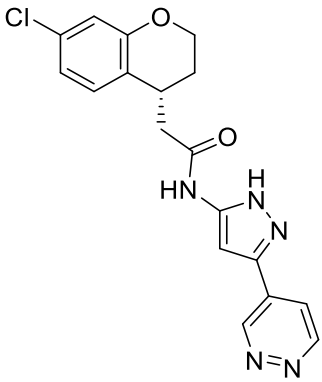
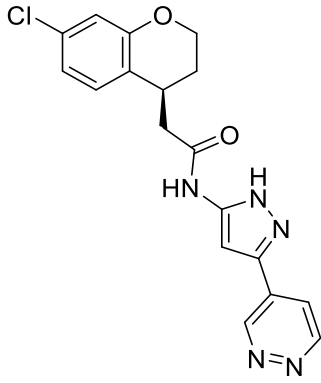
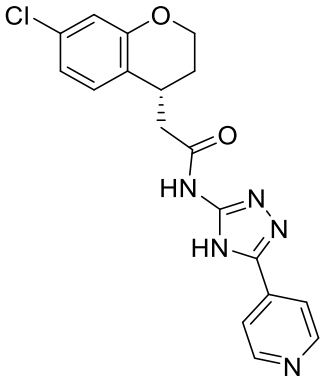
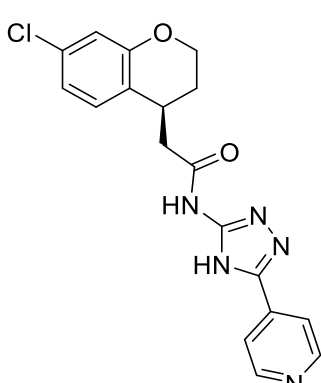
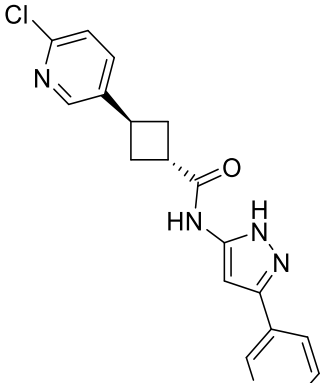
Ejemplo	Estructura	Ejemplo	Estructura
163		164	
165		166	
167		168	
169		170	

Ejemplo	Estructura	Ejemplo	Estructura
171		172	
173		174	
175		176	
177		178	

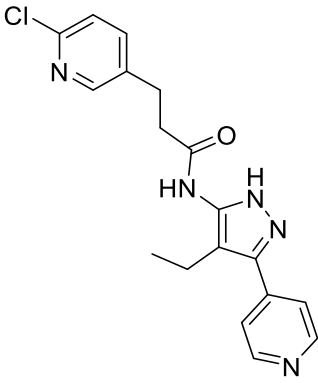
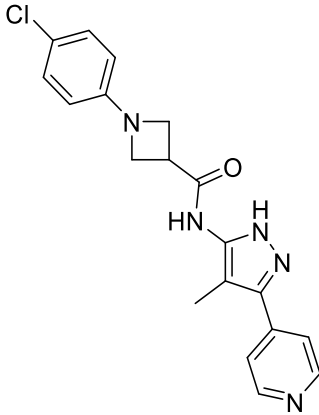
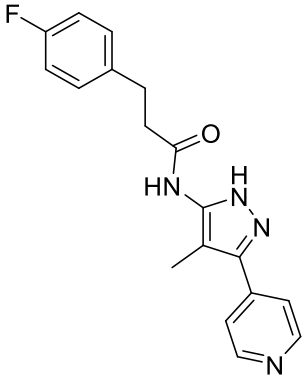
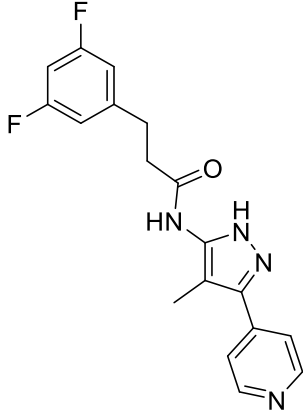
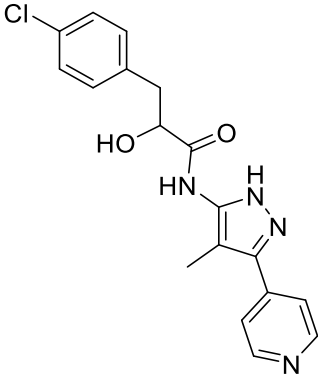
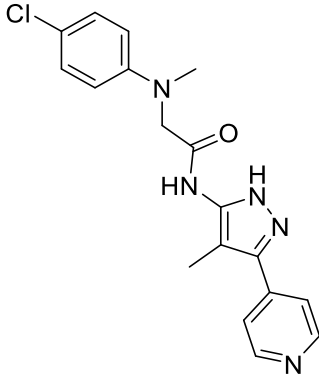
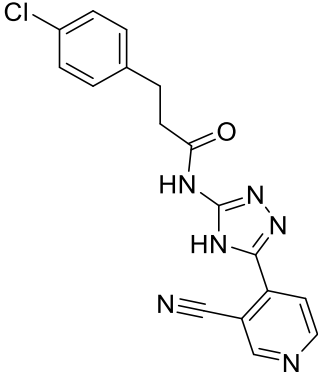
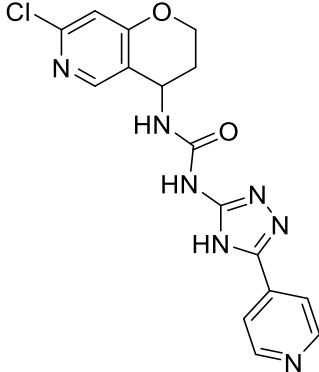
Ejemplo	Estructura	Ejemplo	Estructura
179		180	
181		182	
183		184	
185		186	

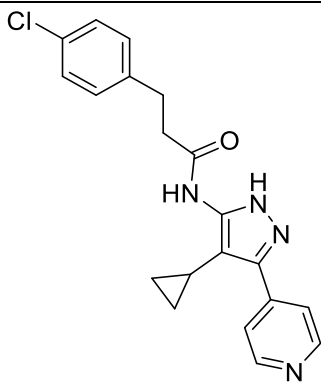
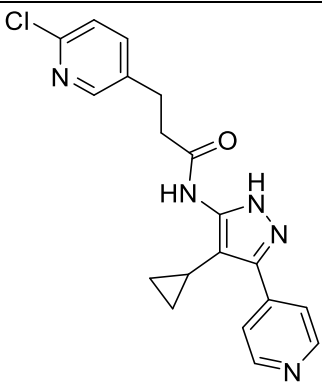
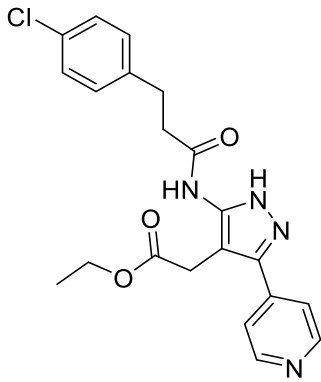
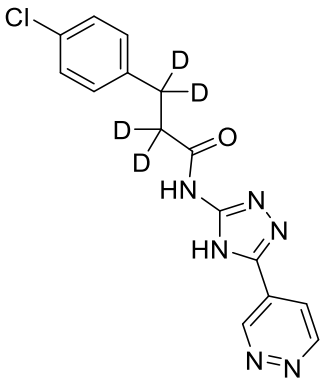
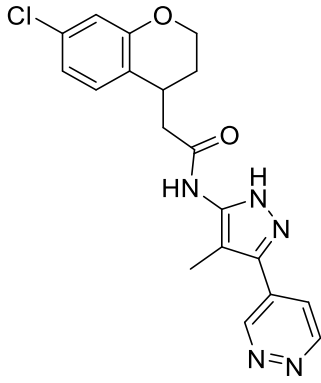
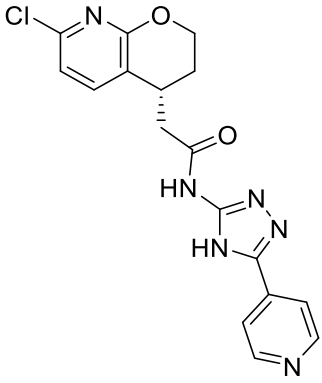
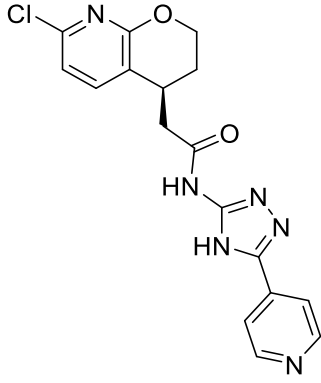
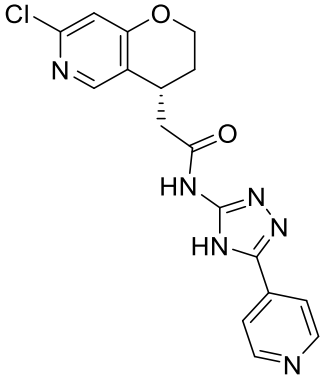
Ejemplo	Estructura	Ejemplo	Estructura
187		188	
189		190	
191		192	
193		194	

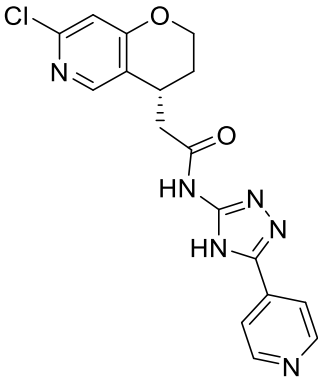
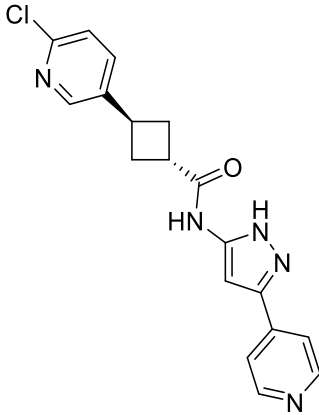
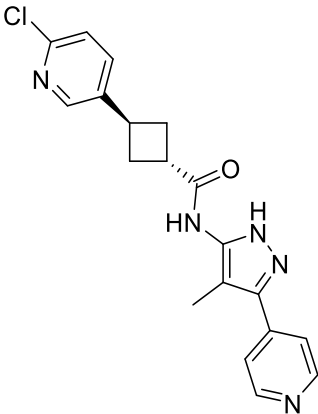
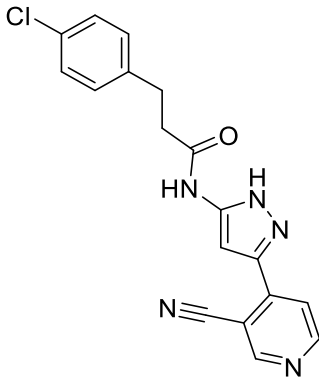
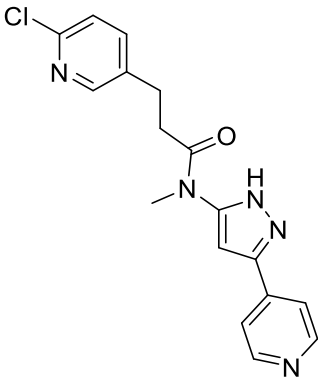
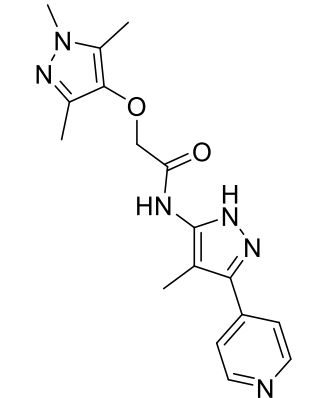
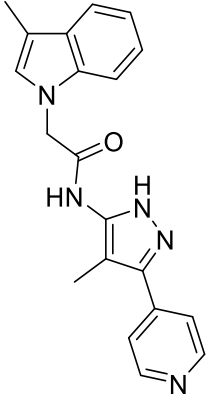
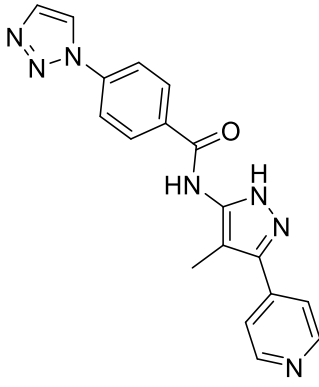
Ejemplo	Estructura	Ejemplo	Estructura
195		196	
197		198	
199		200	
201		202	

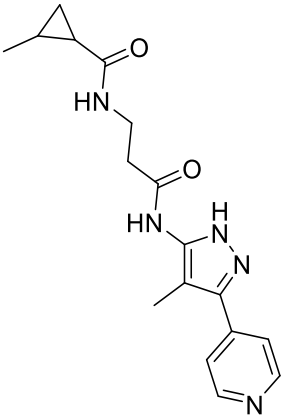
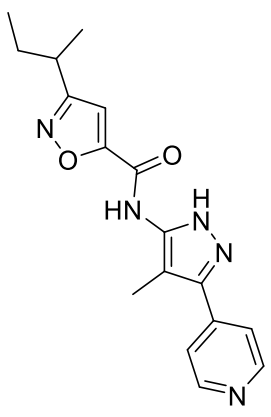
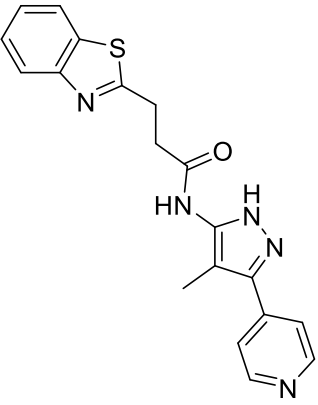
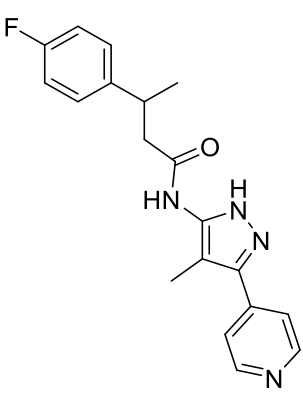
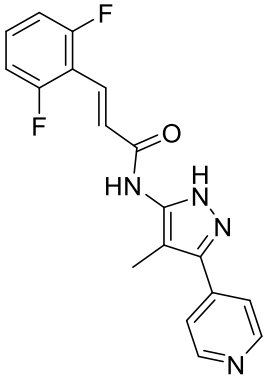
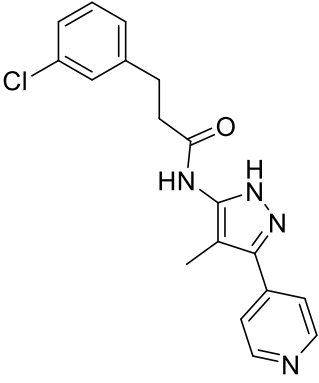
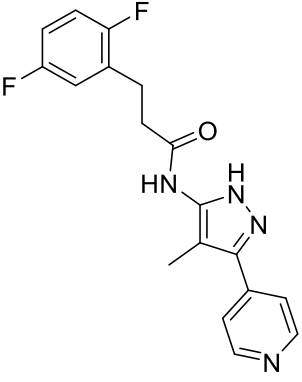
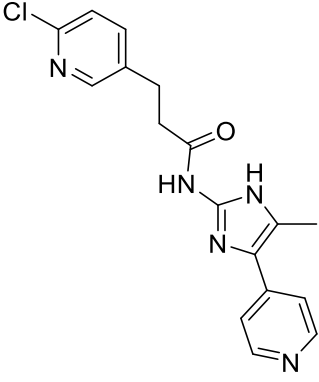
Ejemplo	Estructura	Ejemplo	Estructura
203		204	
205		206	
207		208	
209		210	

Ejemplo	Estructura	Ejemplo	Estructura
211		212	
213		214	
215		216	
217		218	

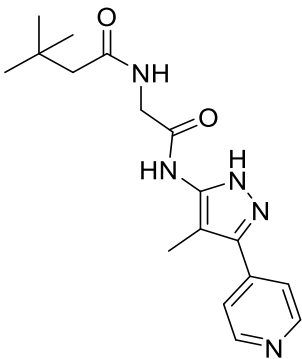
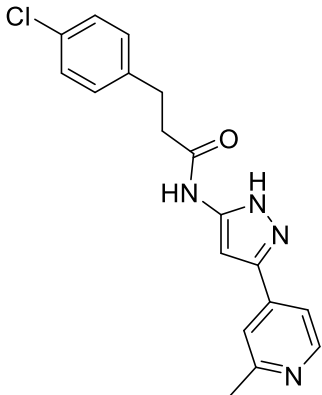
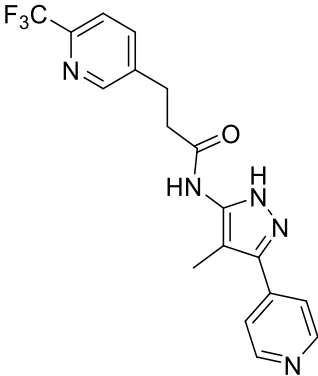
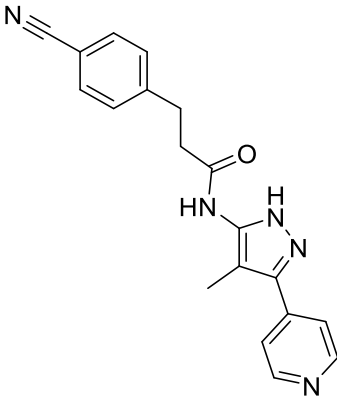
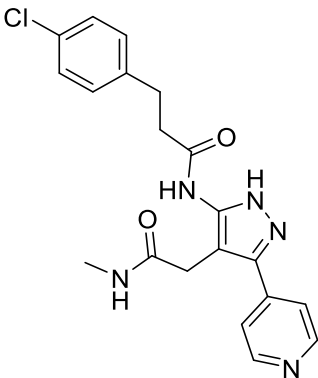
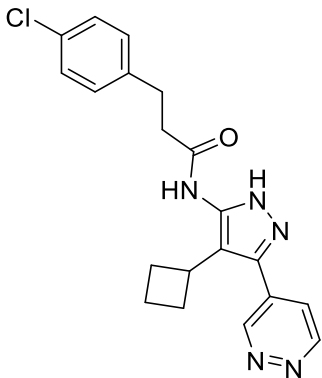
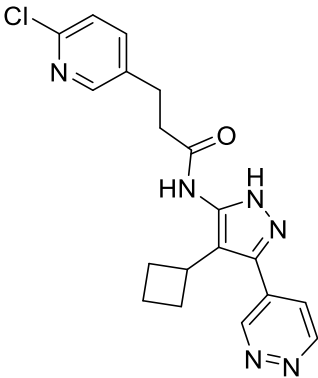
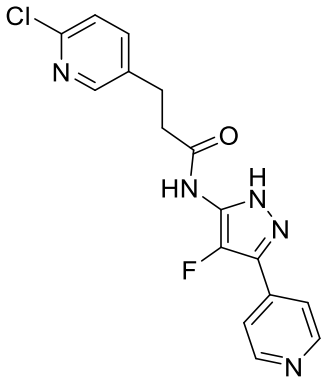
Ejemplo	Estructura	Ejemplo	Estructura
219		220	
221		222	
223		224	
225		226	

Ejemplo	Estructura	Ejemplo	Estructura
227		228	
229		230	
231		232	
233		234	

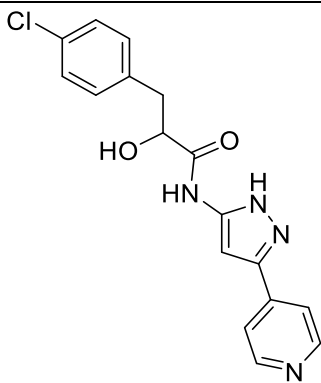
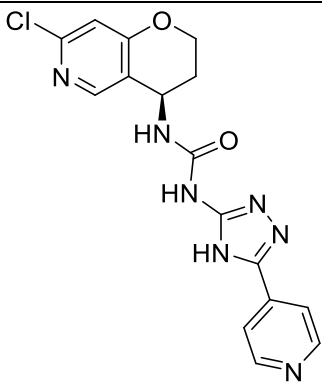
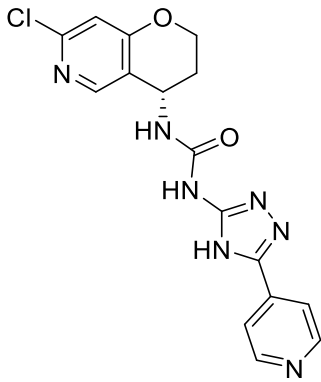
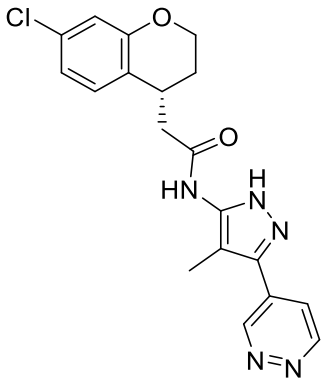
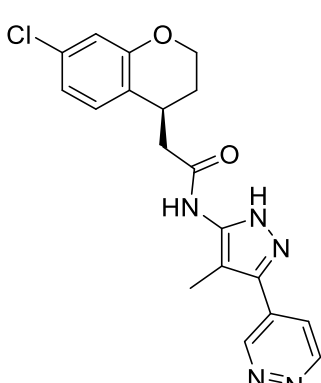
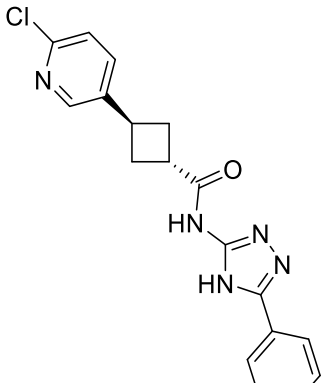
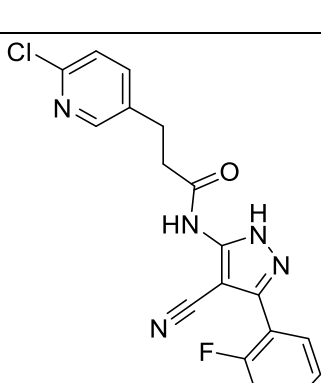
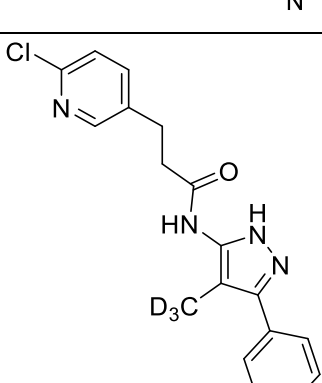
Ejemplo	Estructura	Ejemplo	Estructura
235		236	
237		238	
239		240	
241		242	

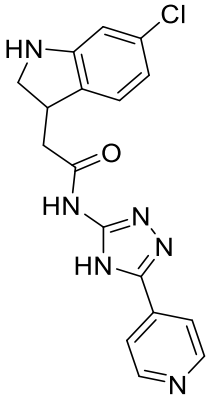
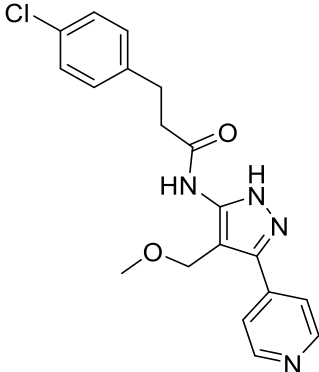
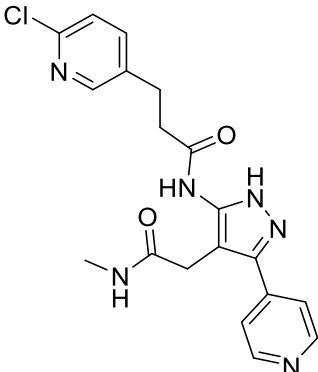
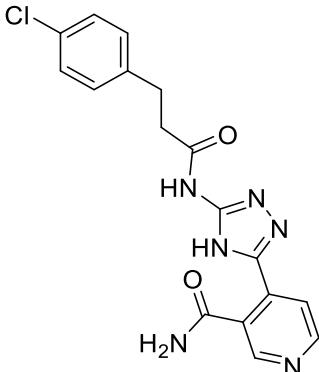
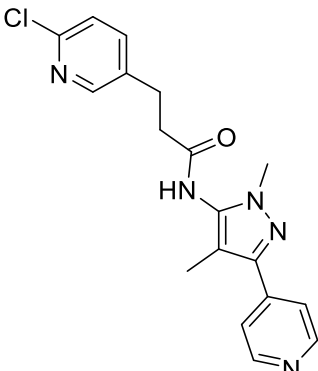
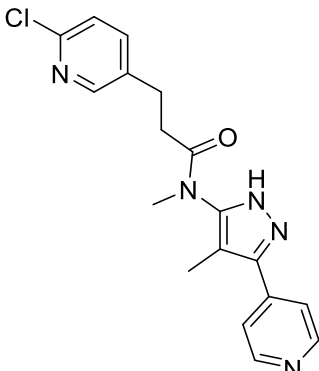
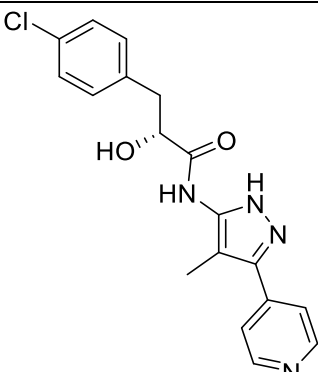
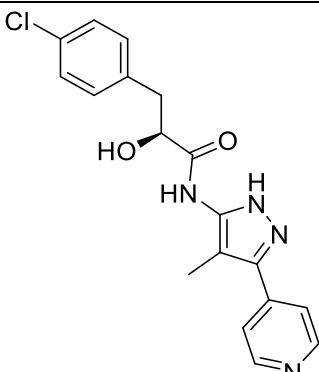
Ejemplo	Estructura	Ejemplo	Estructura
243		244	
245		246	
247		248	
249		250	

Ejemplo	Estructura	Ejemplo	Estructura
251		252	
253		254	
255		256	
257		258	

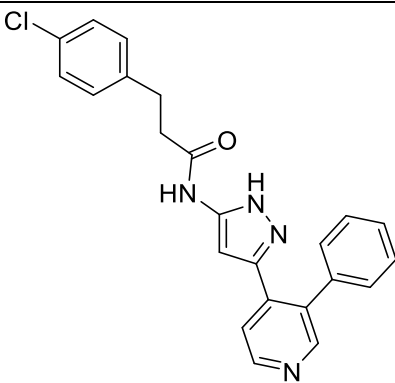
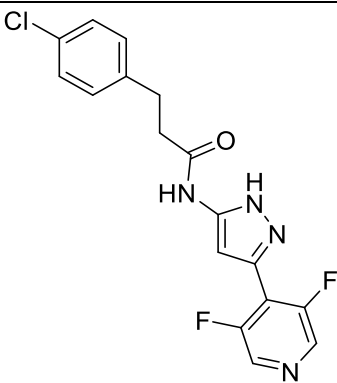
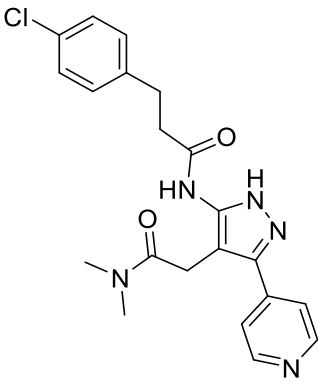
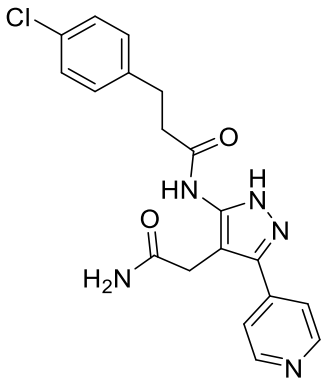
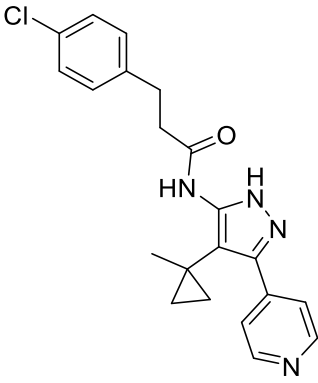
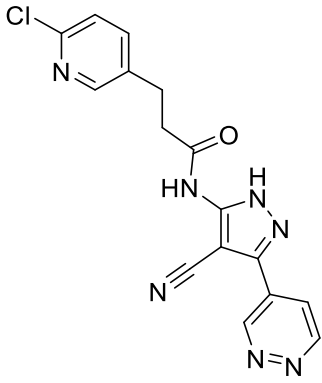
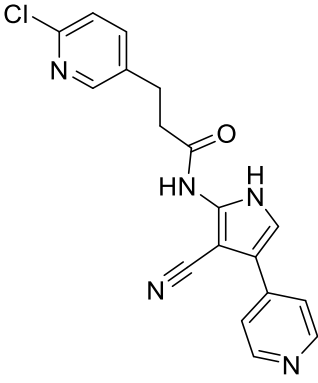
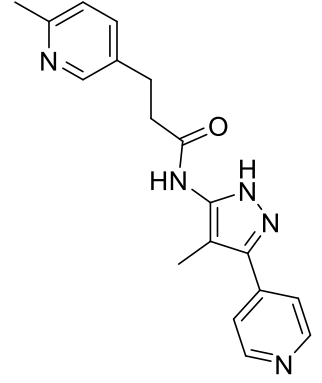
Ejemplo	Estructura	Ejemplo	Estructura
259		260	
261		262	
263		264	
265		266	

Ejemplo	Estructura	Ejemplo	Estructura
267		268	
269		270	
271		272	
273		274	

Ejemplo	Estructura	Ejemplo	Estructura
275		276	
277		278	
279		280	
281		282	

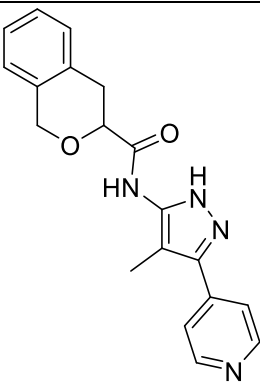
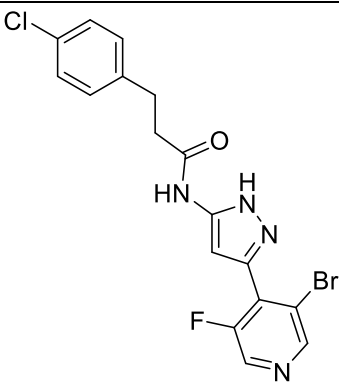
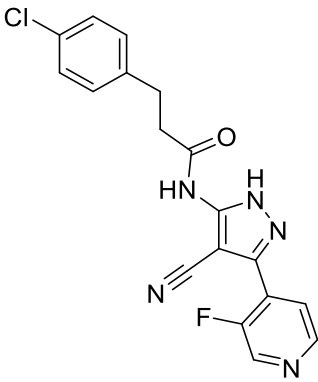
Ejemplo	Estructura	Ejemplo	Estructura
283		284	
285		286	
287		288	
289		290	

Ejemplo	Estructura	Ejemplo	Estructura
291		292	
293		294	
295		296	
297		298	

Ejemplo	Estructura	Ejemplo	Estructura
299		300	
301		302	
303		304	
305		306	

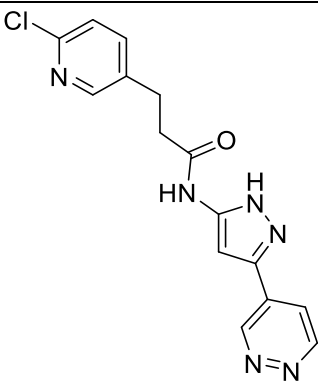
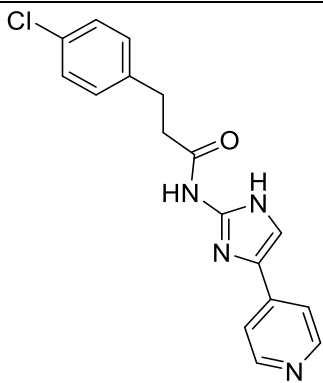
Ejemplo	Estructura	Ejemplo	Estructura
307		308	
309		310	
311		312	
313		314	

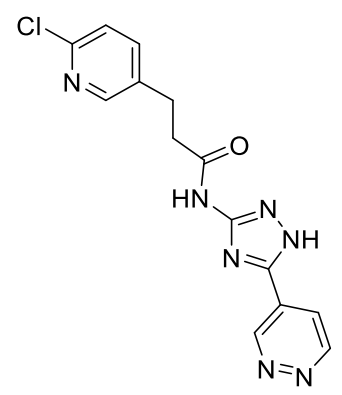
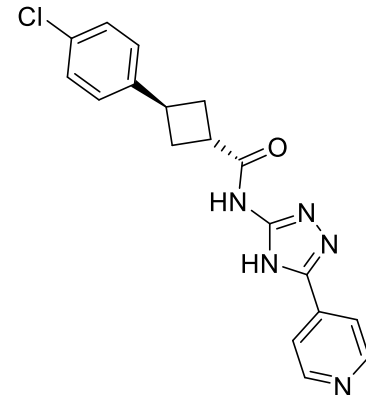
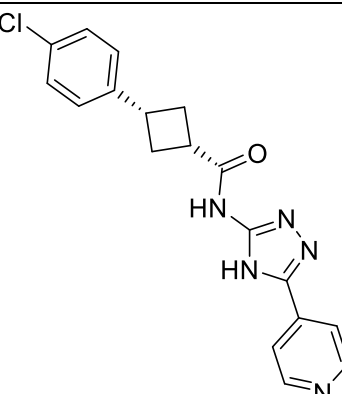
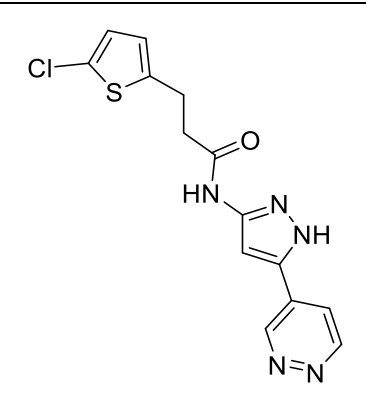
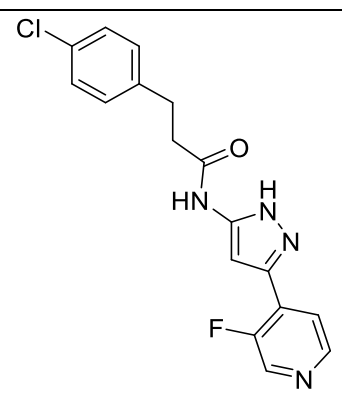
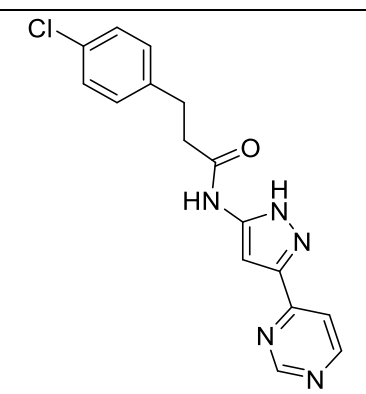
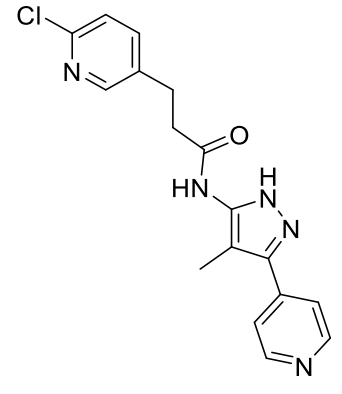
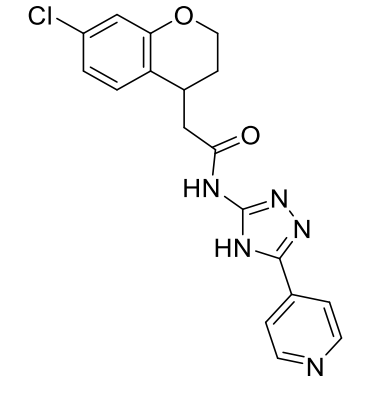
Ejemplo	Estructura	Ejemplo	Estructura
315		316	
317		318	
319		320	
321		322	

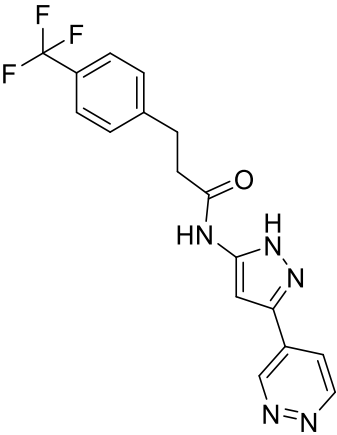
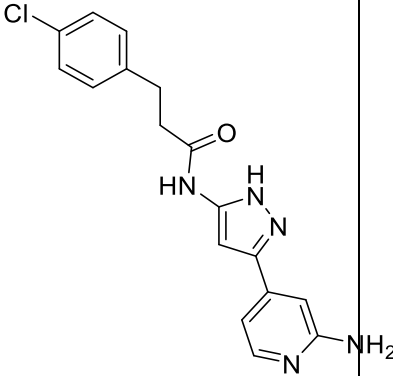
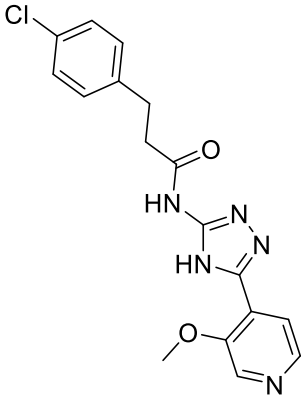
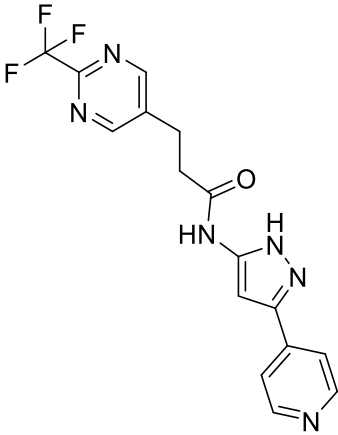
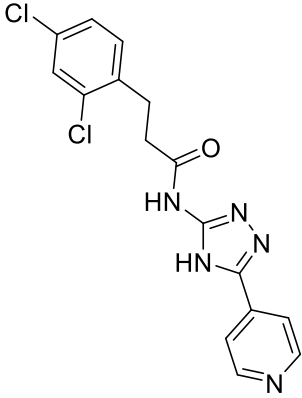
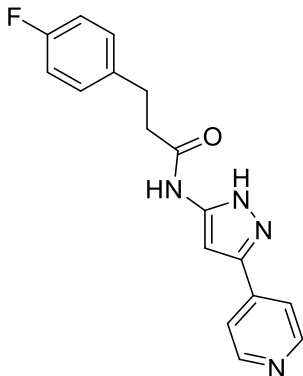
Ejemplo	Estructura	Ejemplo	Estructura
323		324	
325			

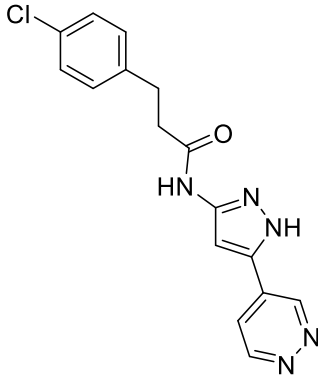
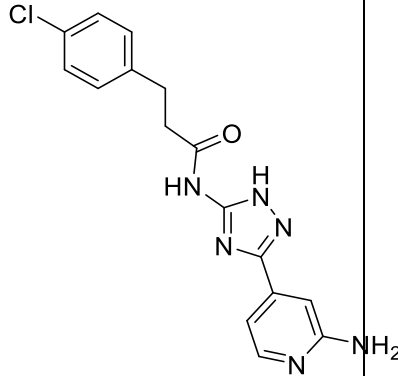
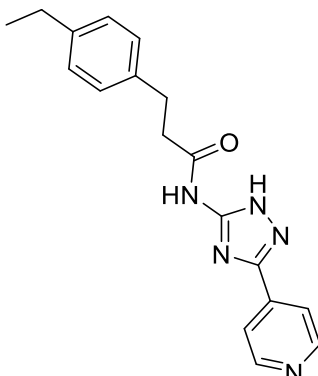
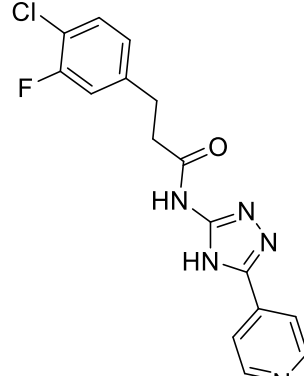
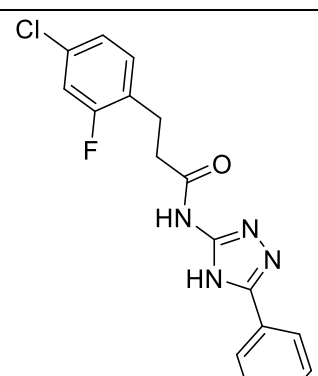
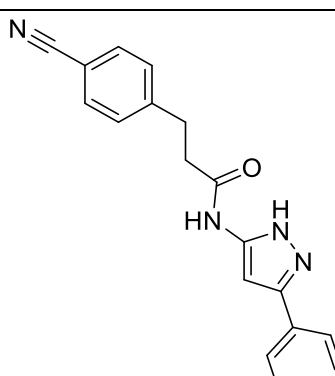
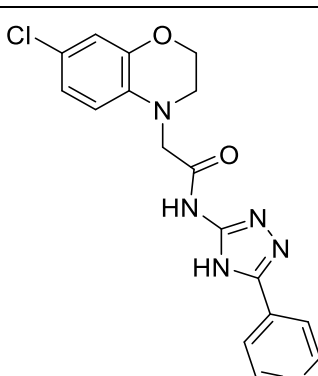
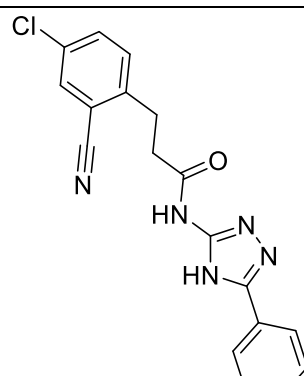
una sal farmacéuticamente aceptable de este.

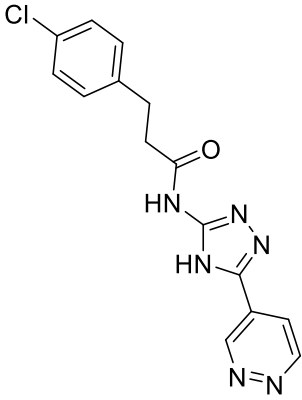
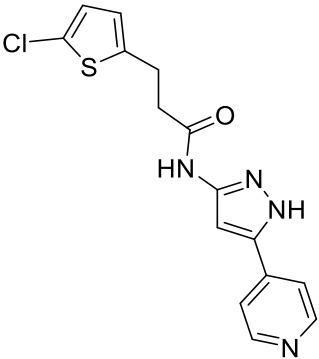
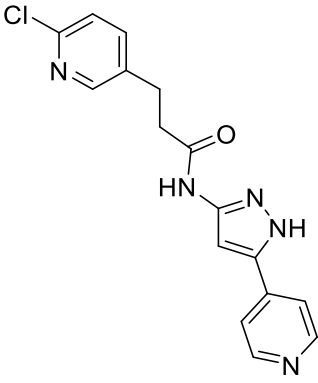
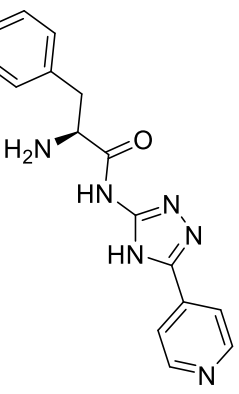
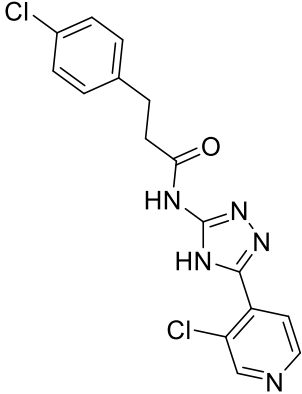
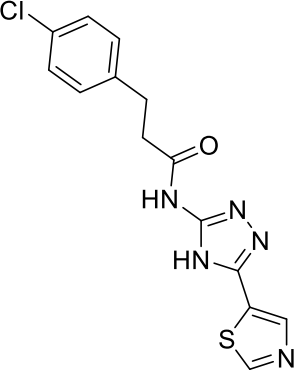
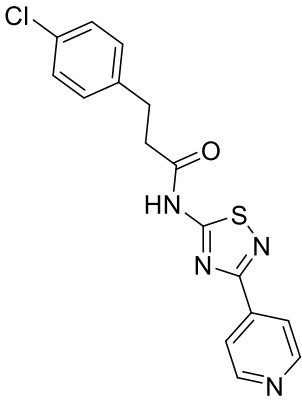
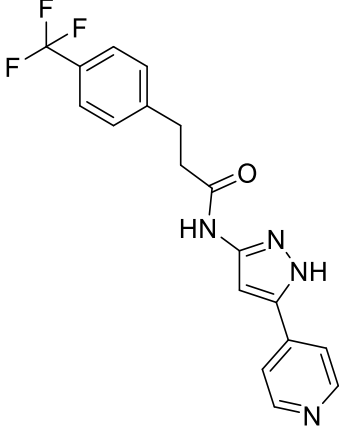
En algunas modalidades, la presente descripción proporciona un compuesto seleccionado de

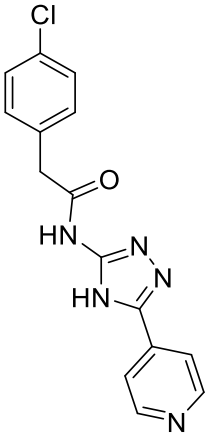
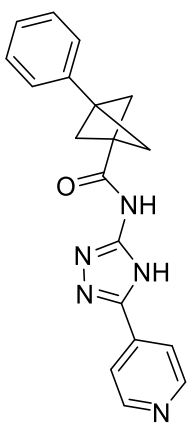
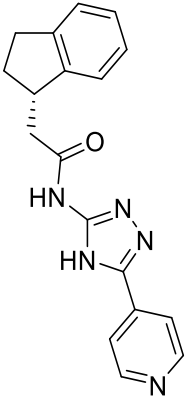
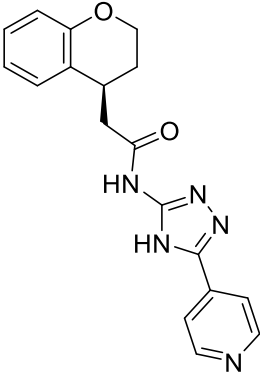
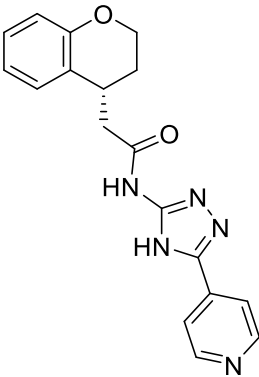
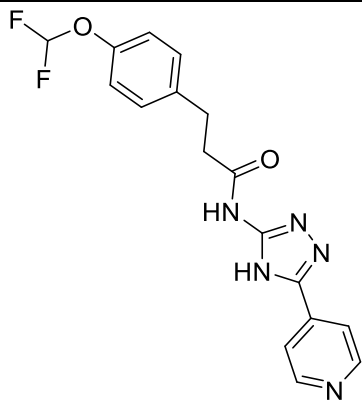
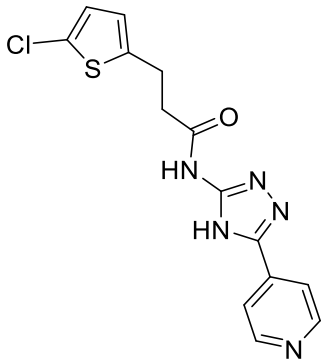
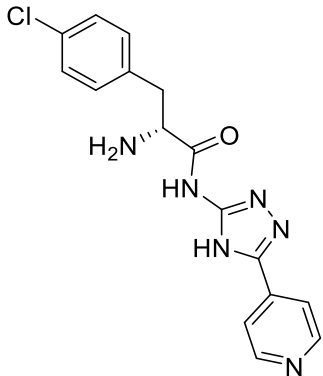
Ejemplo	Estructura	Ejemplo	Estructura
19		20	

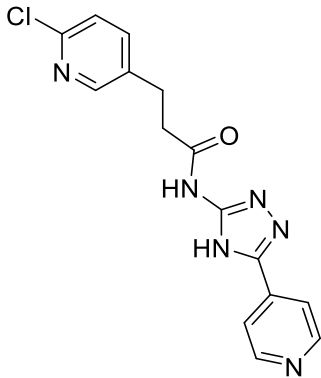
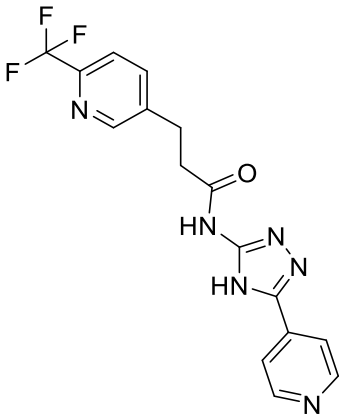
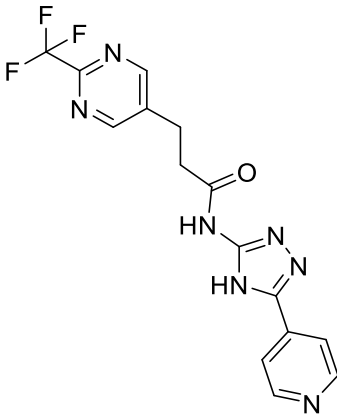
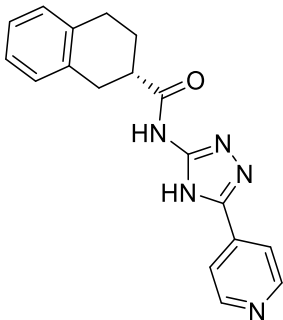
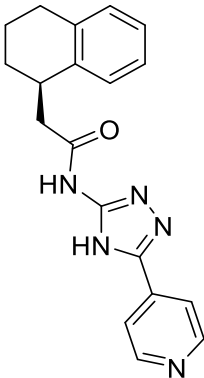
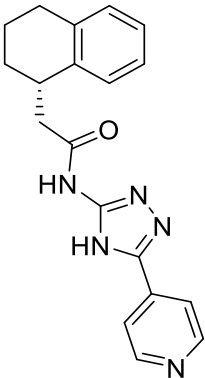
Ejemplo	Estructura	Ejemplo	Estructura
21		22	
23		24	
25		26	
27		29	

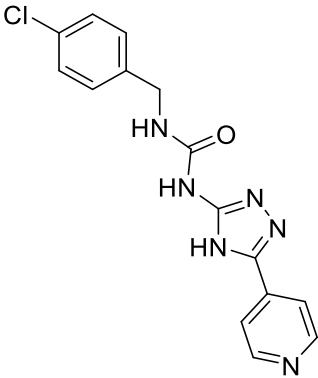
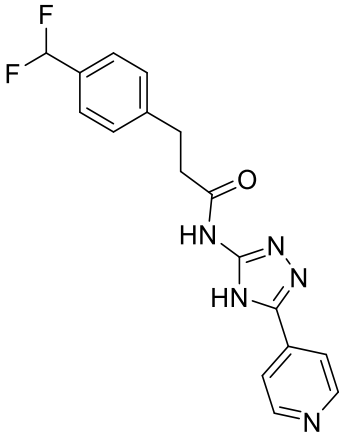
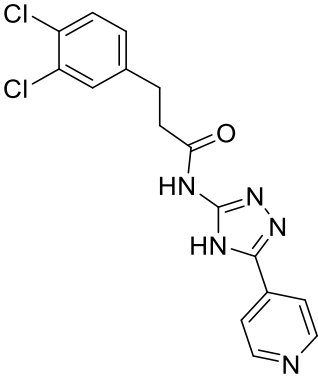
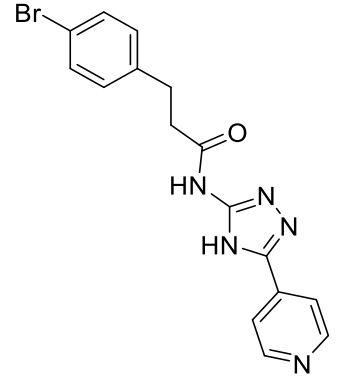
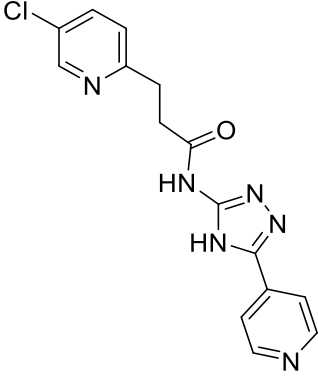
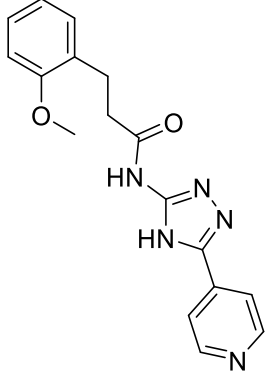
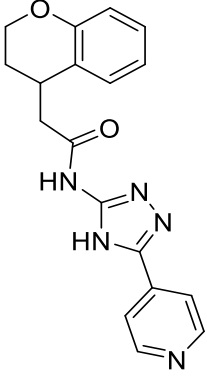
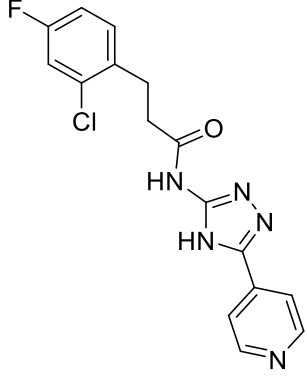
Ejemplo	Estructura	Ejemplo	Estructura
30		31	
32		34	
36		37	

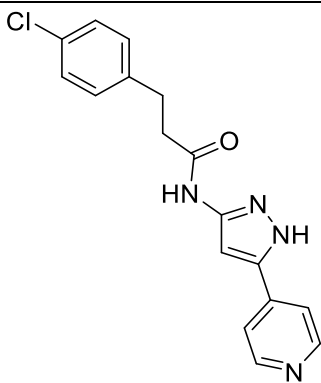
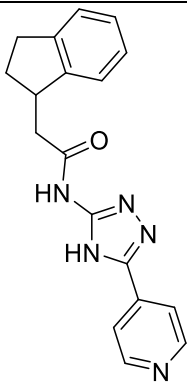
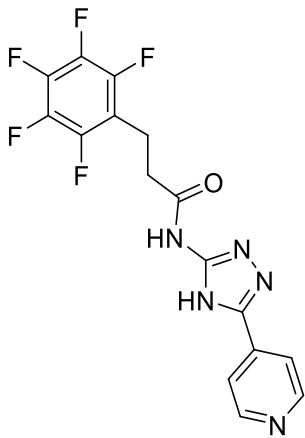
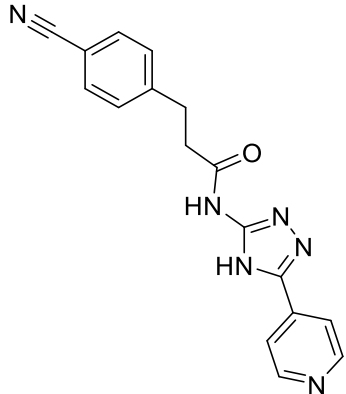
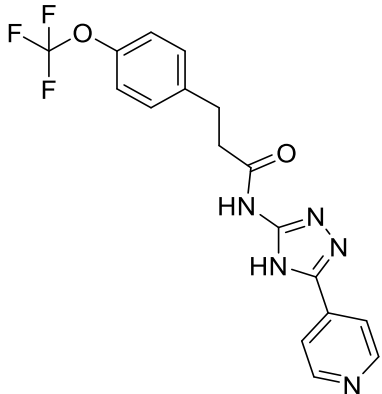
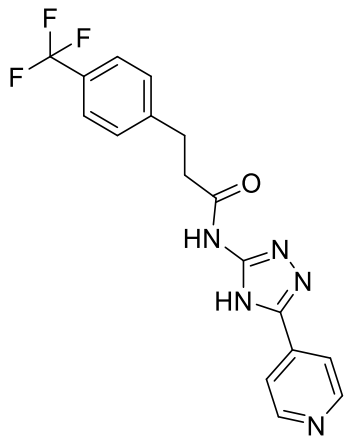
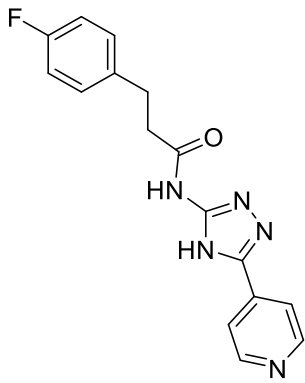
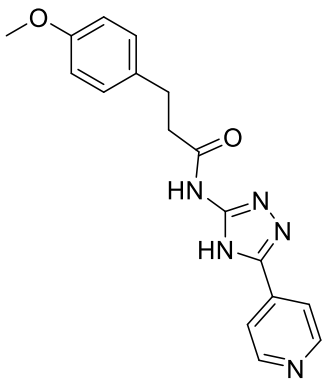
Ejemplo	Estructura	Ejemplo	Estructura
40		43	
44		45	
46		47	
48		50	

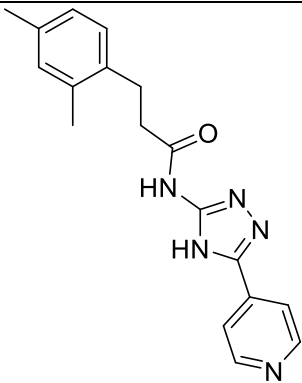
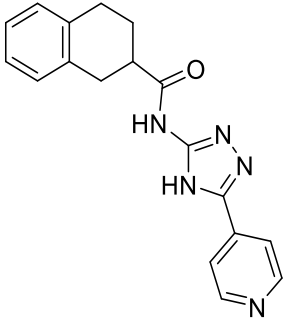
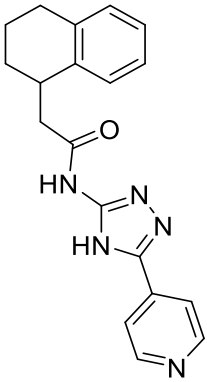
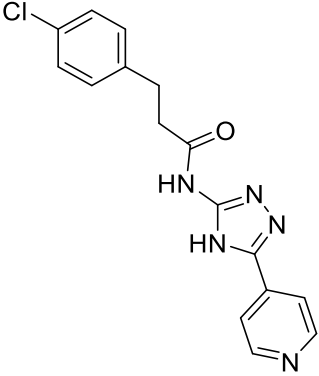
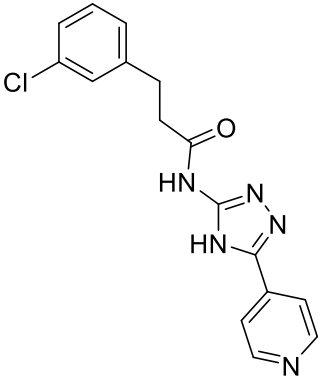
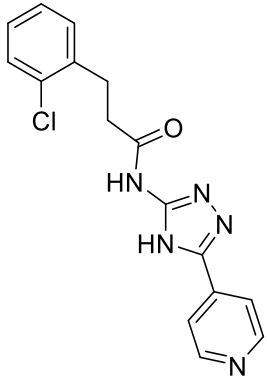
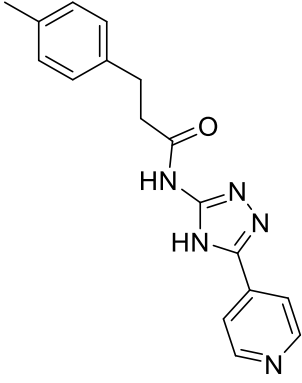
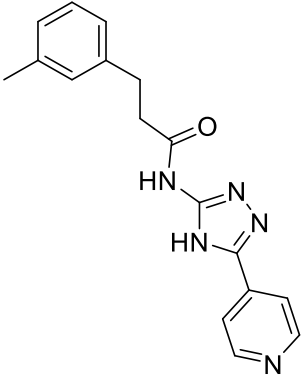
Ejemplo	Estructura	Ejemplo	Estructura
53		54	
55		56	
59		60	
61		62	

Ejemplo	Estructura	Ejemplo	Estructura
65		66	
67		71	
72		75	
81		82	

Ejemplo	Estructura	Ejemplo	Estructura
84		86	
87		88	
90		91	

Ejemplo	Estructura	Ejemplo	Estructura
92		97	
101		105	
106		107	
109		113	

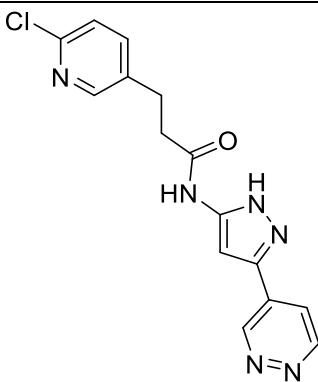
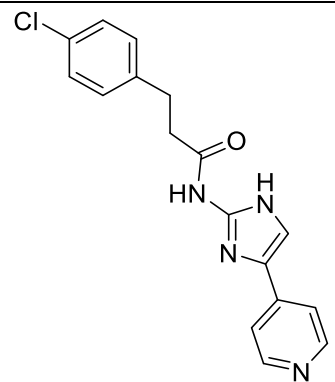
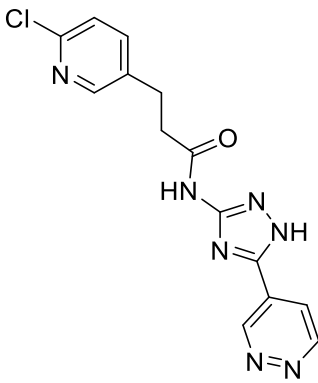
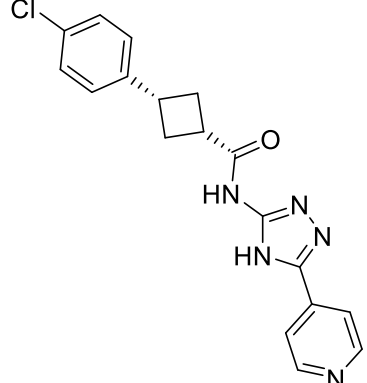
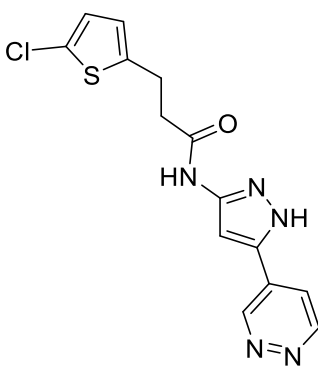
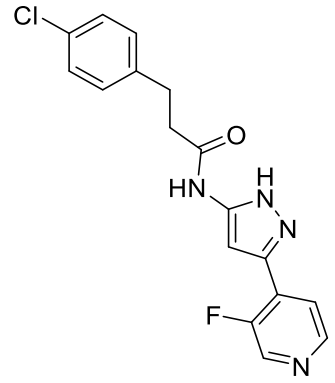
Ejemplo	Estructura	Ejemplo	Estructura
114		117	
118		119	
120		124	
125		127	

Ejemplo	Estructura	Ejemplo	Estructura
129		131	
132		136	
137		138	
139		140	

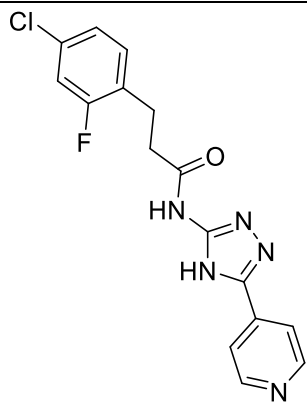
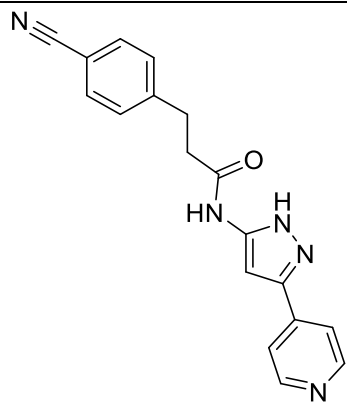
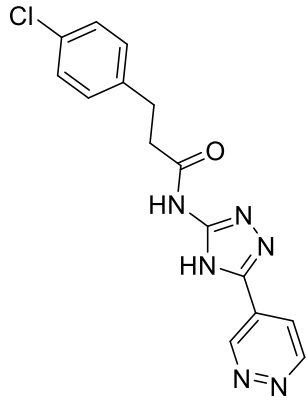
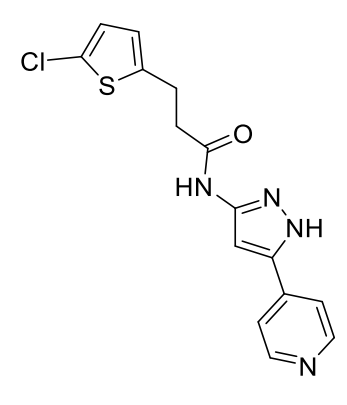
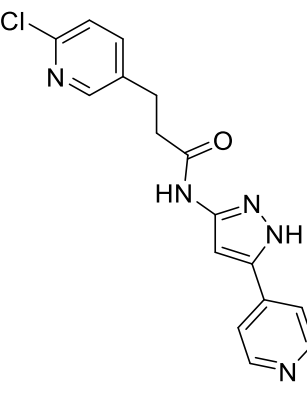
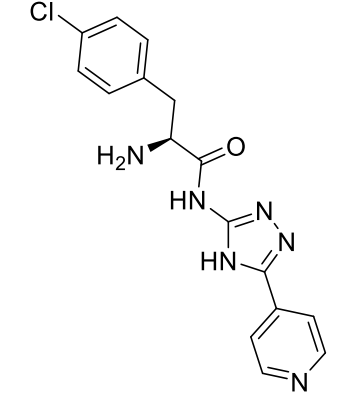
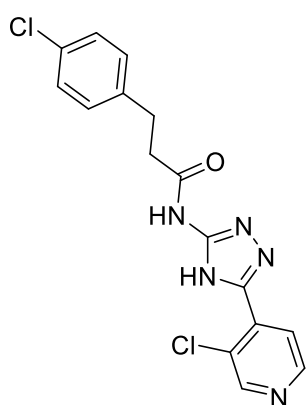
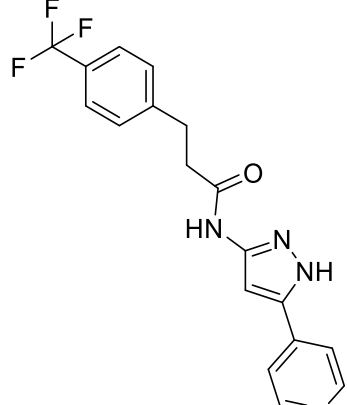
Ejemplo	Estructura	Ejemplo	Estructura
141		146	
150		151	
152		153	
154		155	

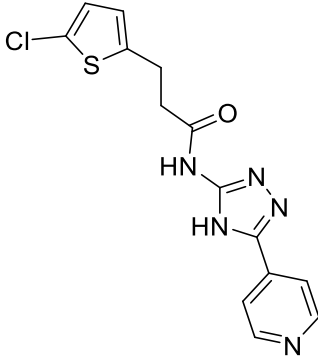
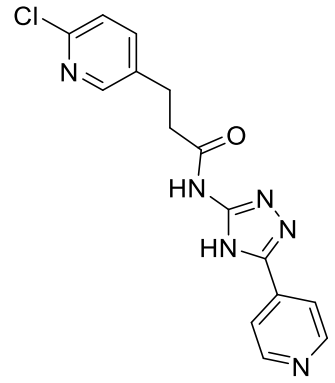
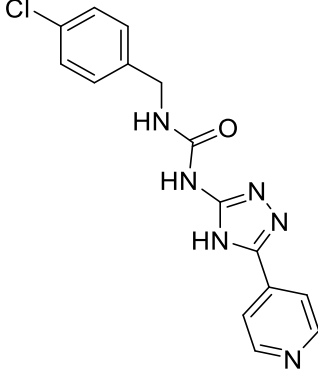
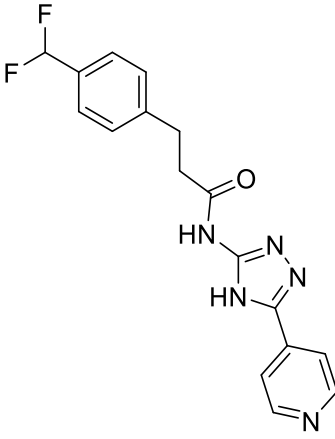
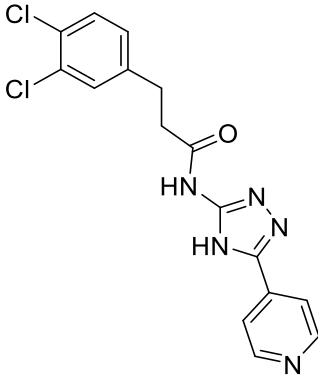
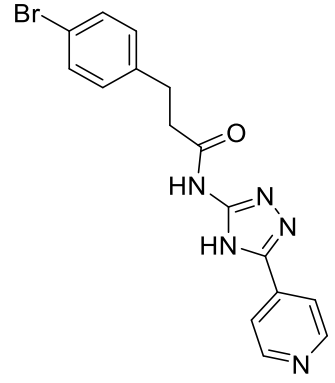
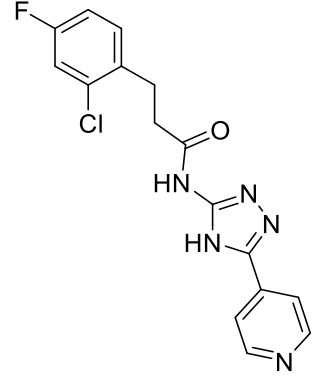
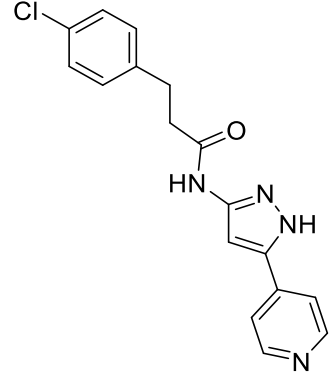
una sal farmacéuticamente aceptable de este.

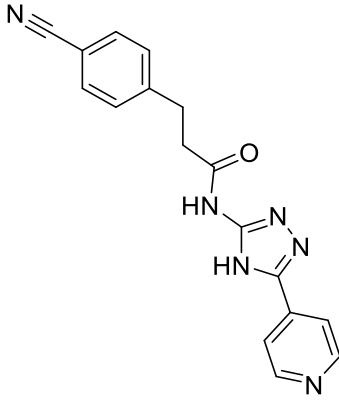
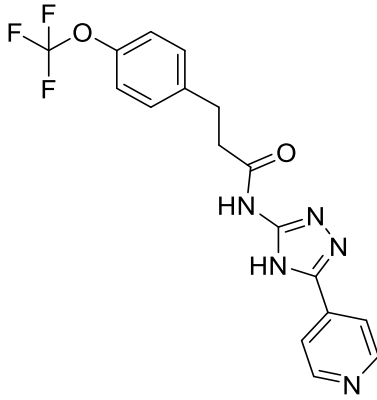
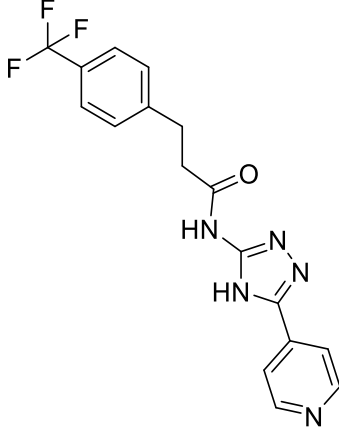
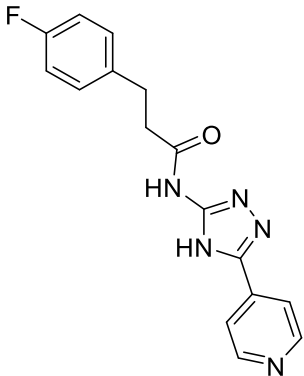
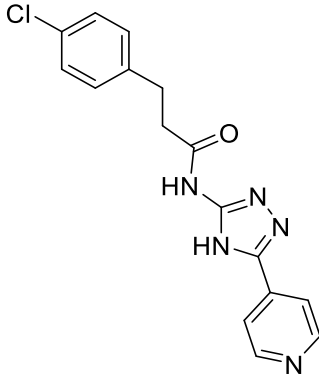
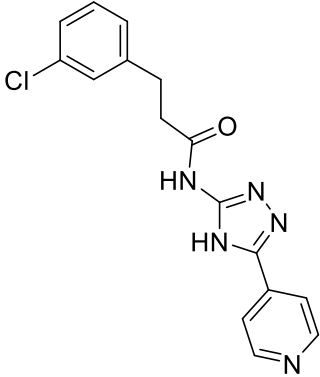
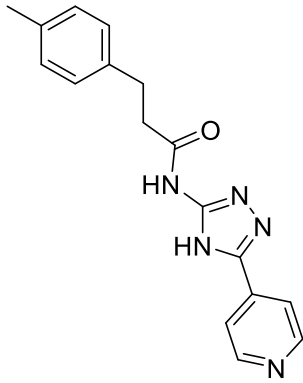
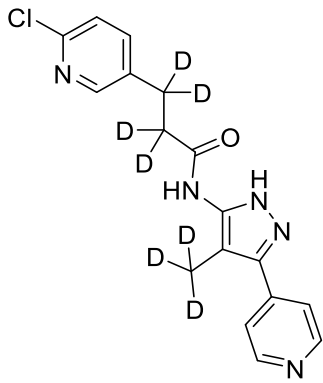
En determinadas modalidades particularmente preferidas, la presente descripción proporciona un compuesto seleccionado de:

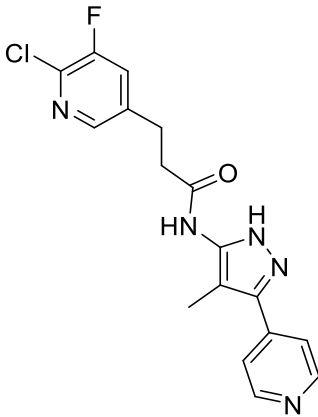
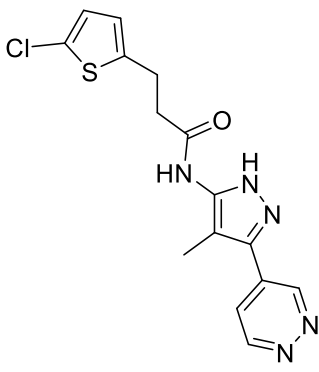
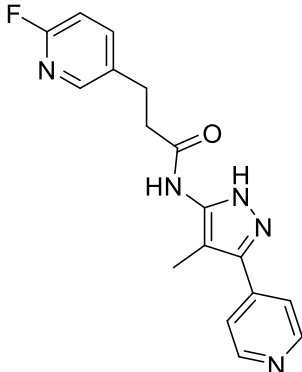
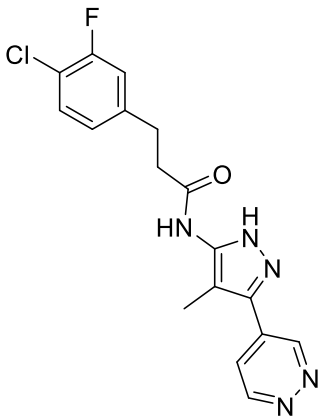
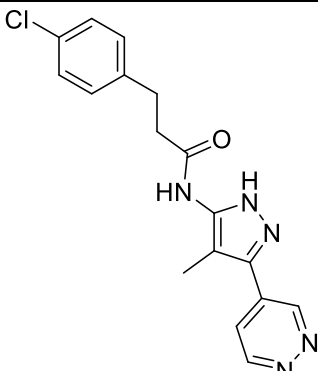
Ejemplo	Estructura	Ejemplo	Estructura
19		20	
21		23	
24		25	

Ejemplo	Estructura	Ejemplo	Estructura
27		29	
30		34	
36		37	
40		44	

Ejemplo	Estructura	Ejemplo	Estructura
46		47	
53		54	
55		56	
59		62	

Ejemplo	Estructura	Ejemplo	Estructura
81		84	
92		97	
101		105	
113		114	

Ejemplo	Estructura	Ejemplo	Estructura
119		120	
124		125	
136		137	
139		150	

Ejemplo	Estructura	Ejemplo	Estructura
151		152	
153		154	
155			

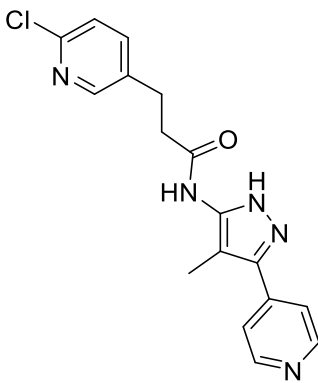
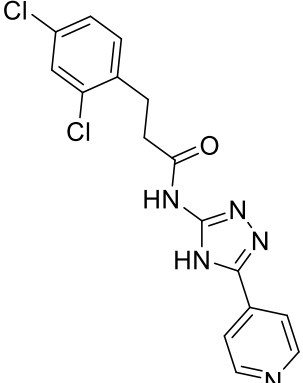
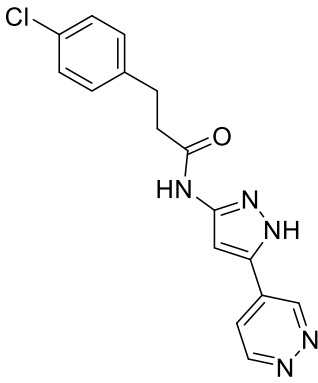
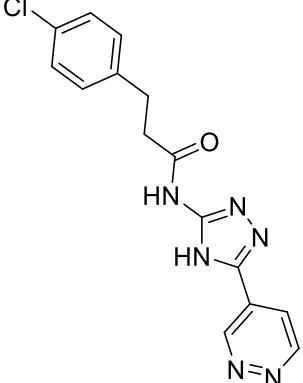
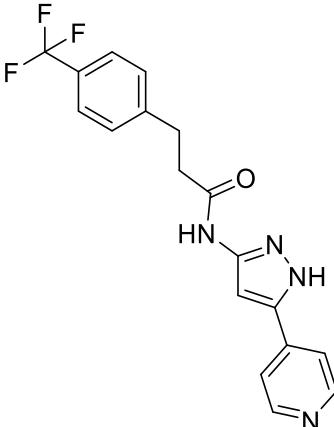
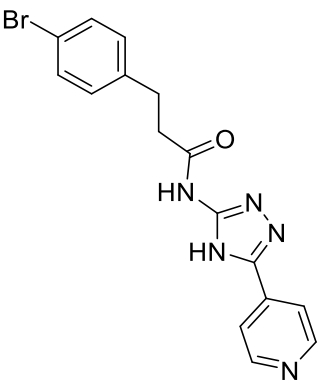
una sal farmacéuticamente aceptable de este.

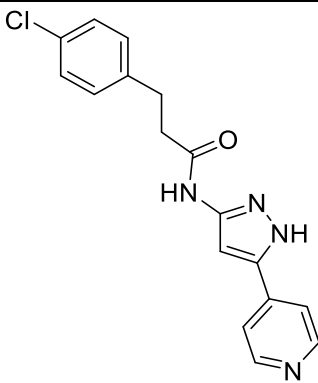
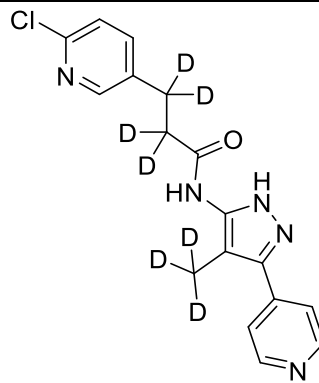
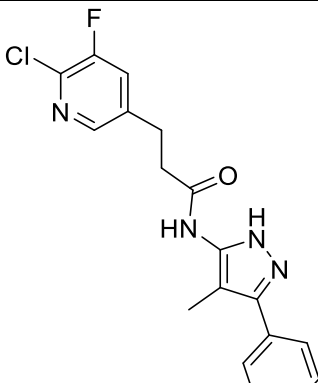
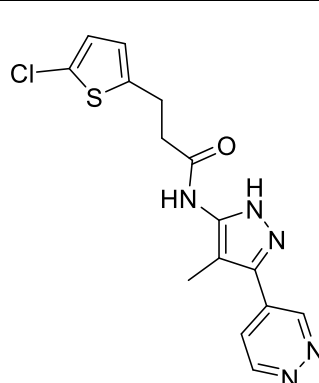
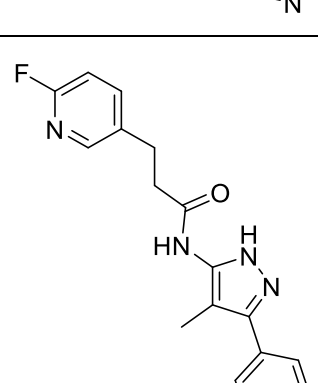
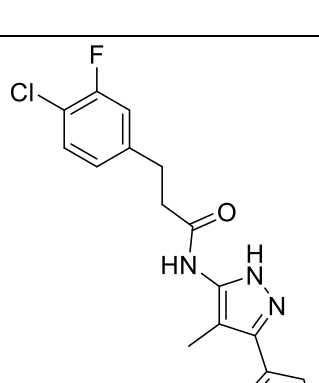
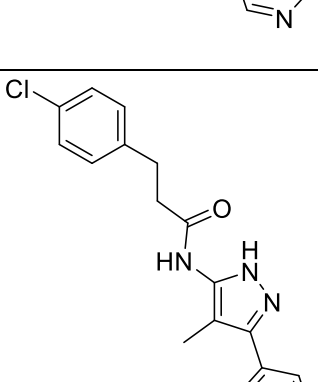
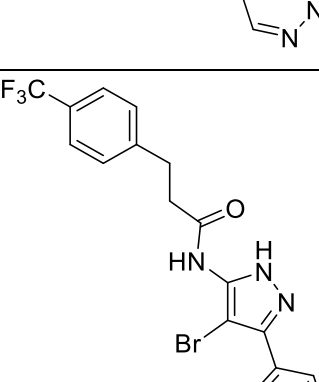
En algunas modalidades, la presente descripción proporciona un compuesto seleccionado de:

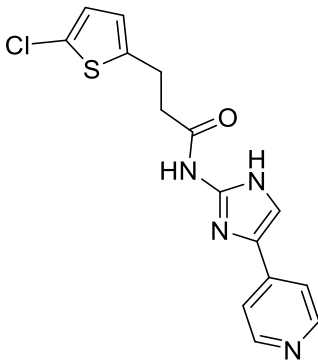
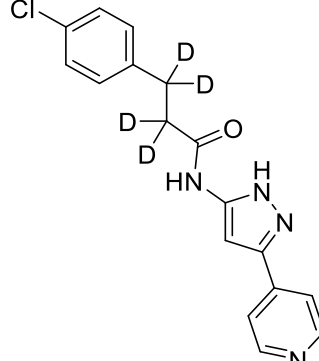
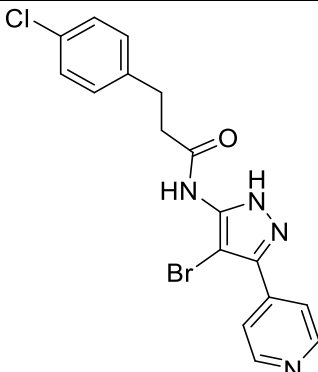
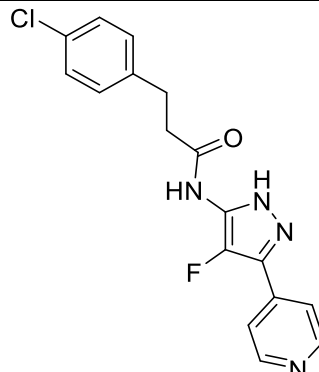
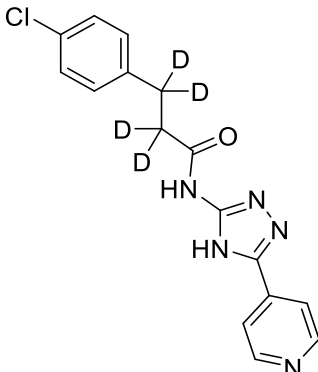
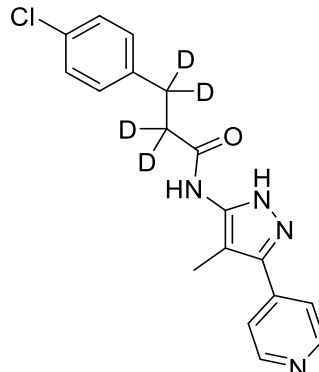
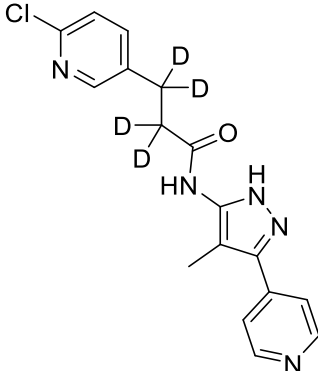
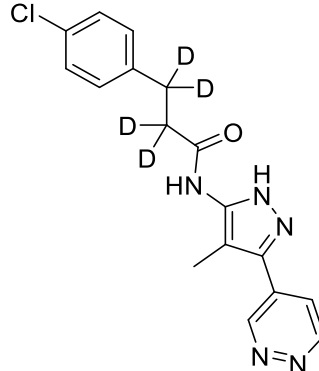
27		150	
151		152	
153		154	
155			

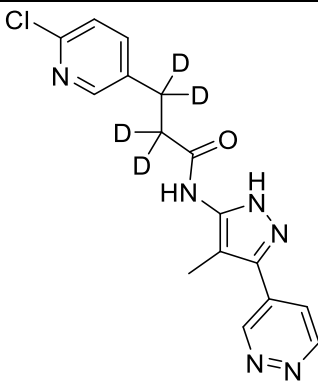
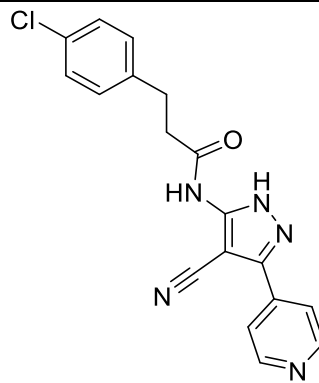
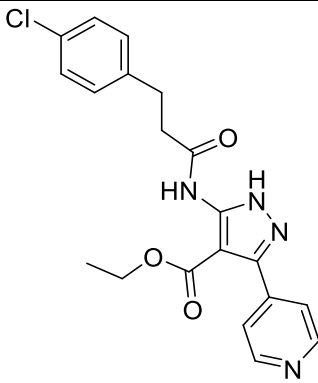
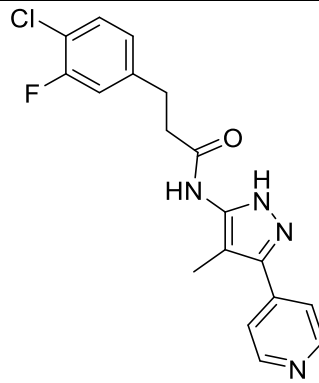
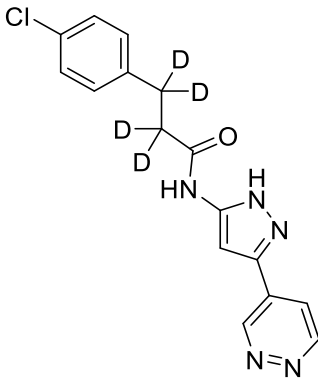
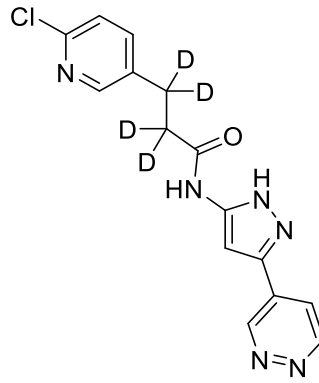
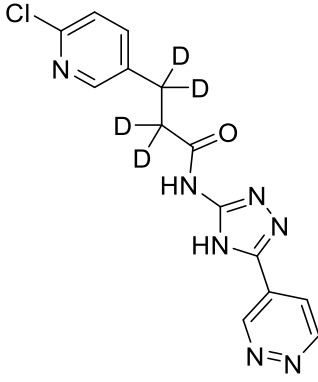
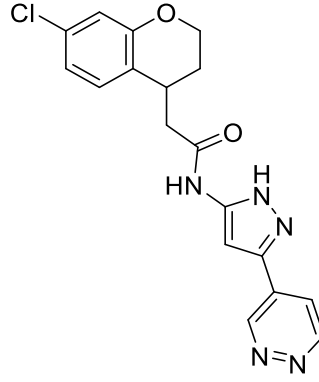
una sal farmacéuticamente aceptable de este.

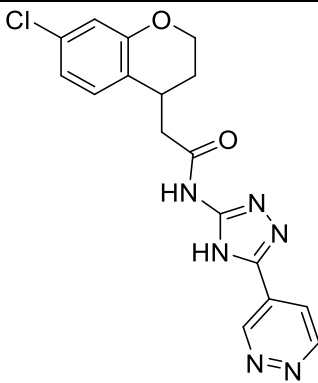
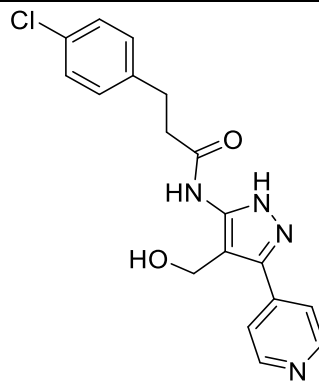
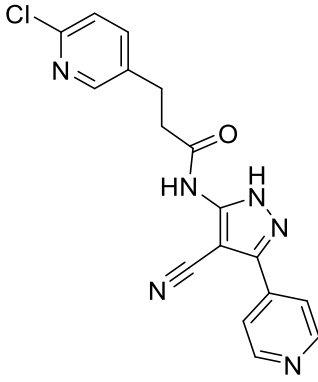
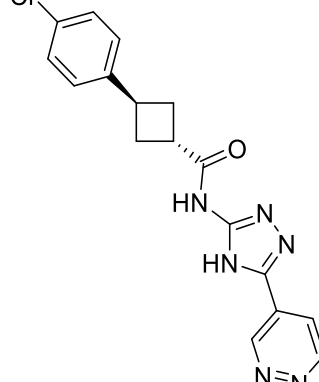
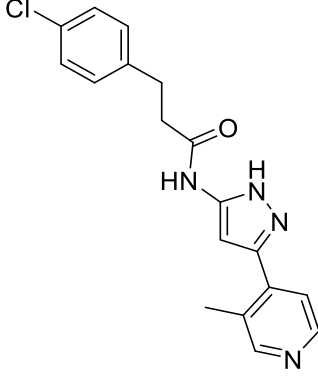
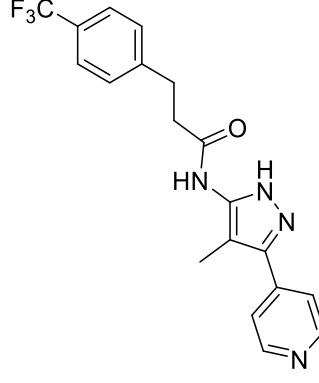
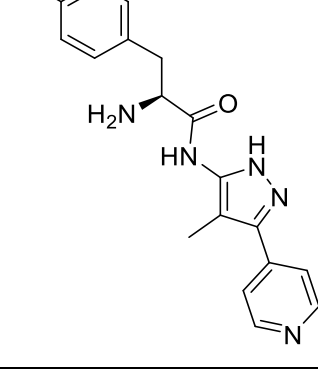
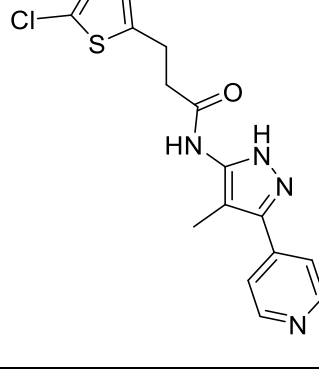
En algunas modalidades, la presente descripción proporciona un compuesto seleccionado de:

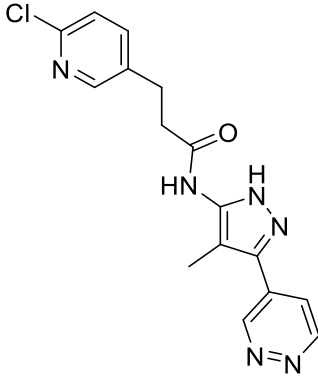
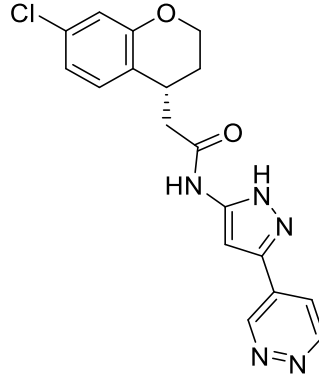
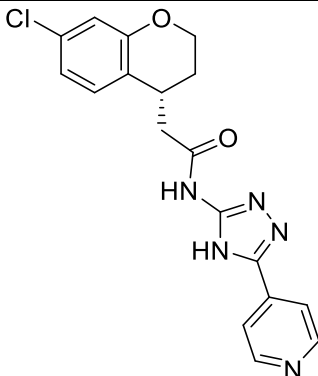
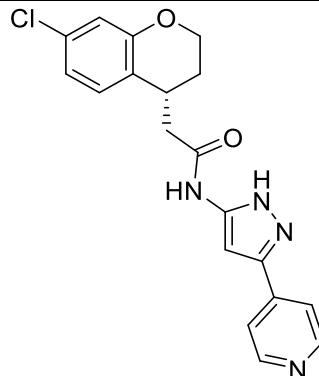
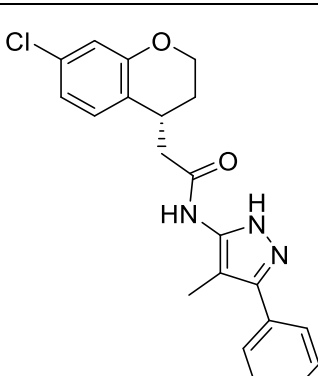
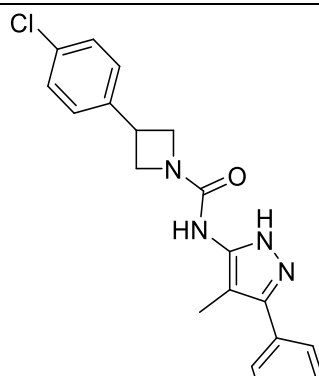
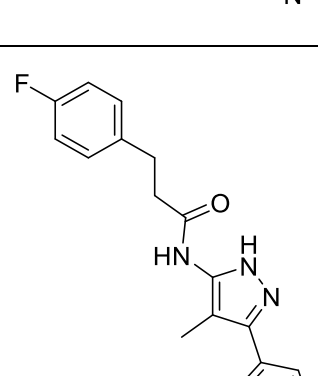
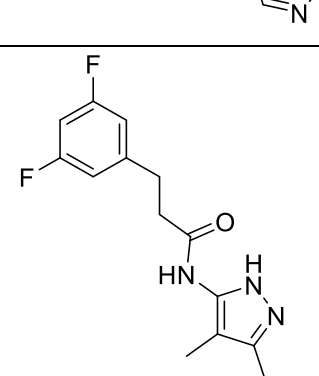
Ejemplo	Estructura	Ejemplo	Estructura
27		36	
40		53	
62		105	

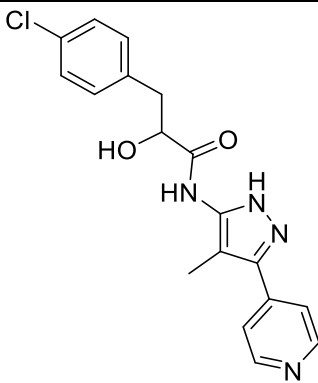
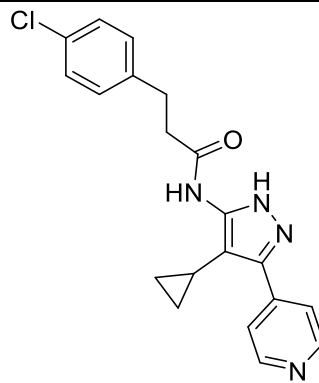
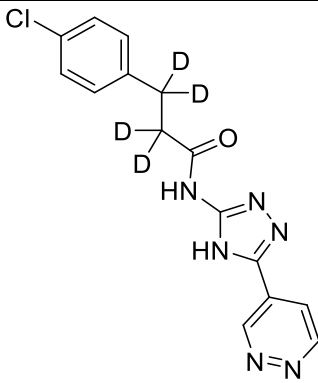
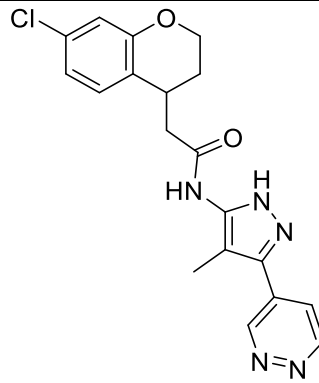
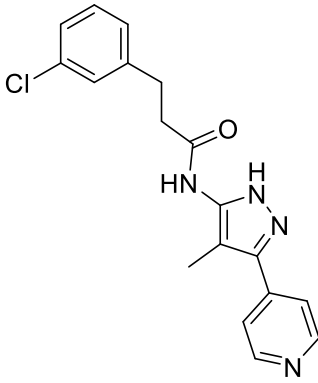
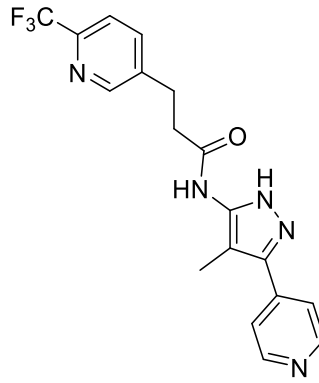
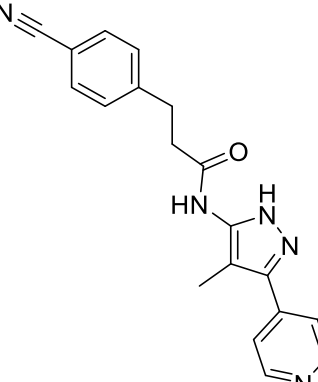
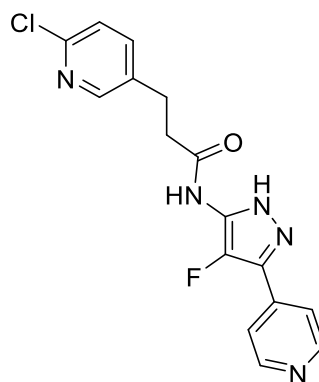
114		150	
151		152	
153		154	
155		158	

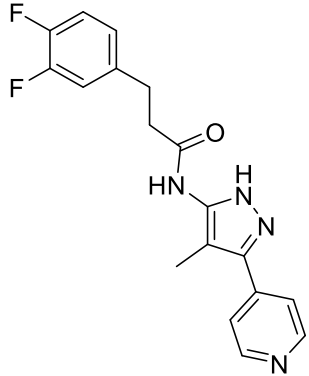
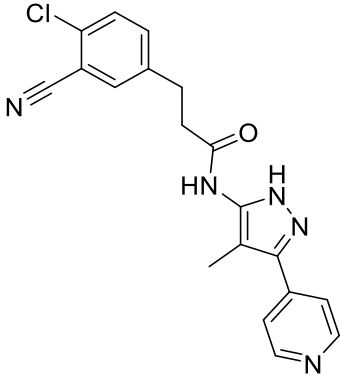
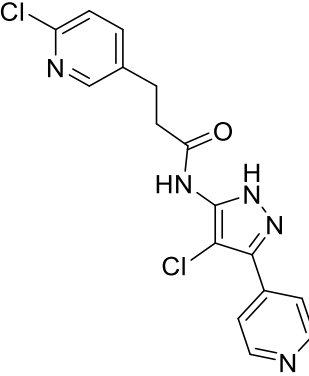
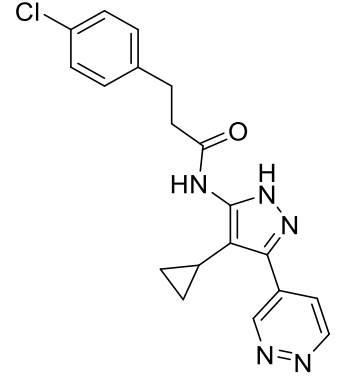
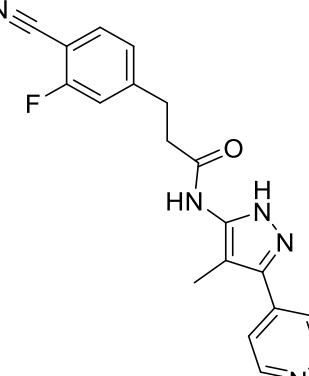
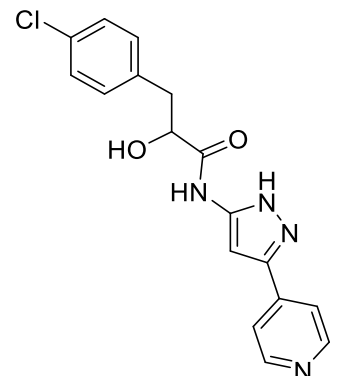
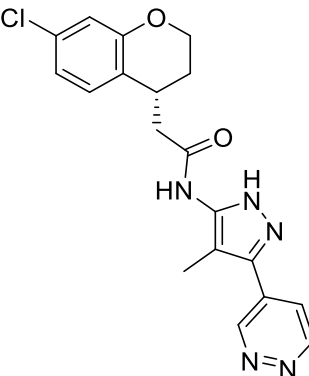
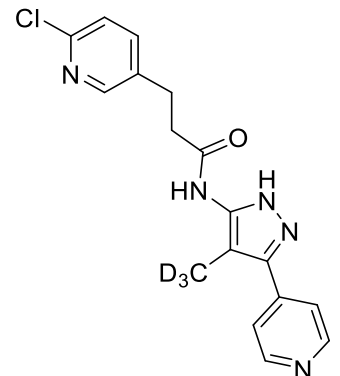
159		162	
167		168	
169		170	
171		177	

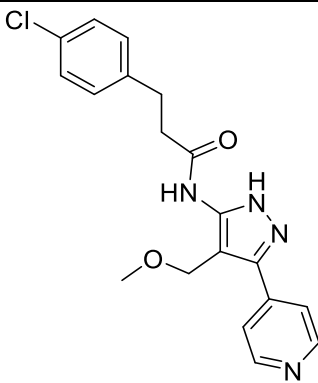
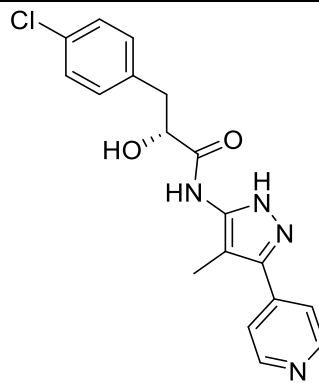
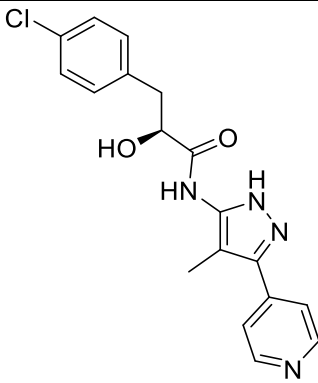
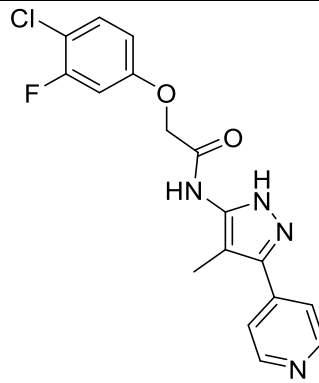
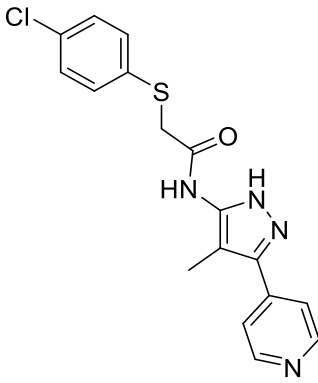
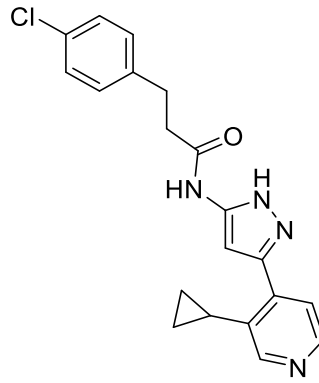
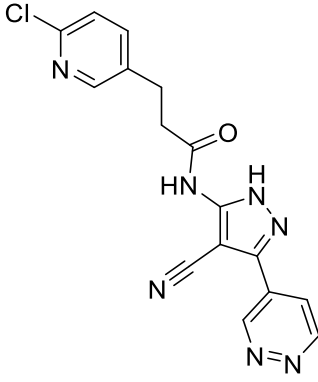
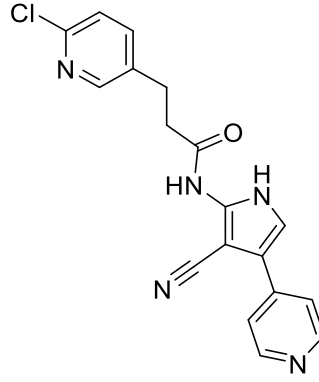
178		186	
187		188	
189		190	
191		192	

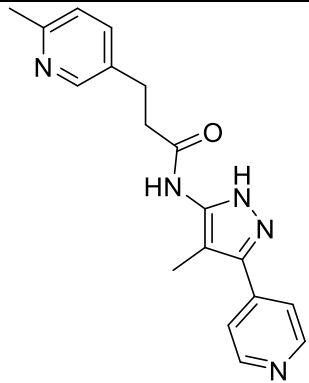
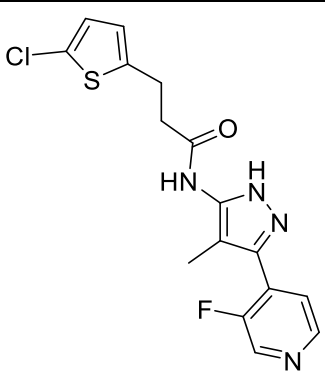
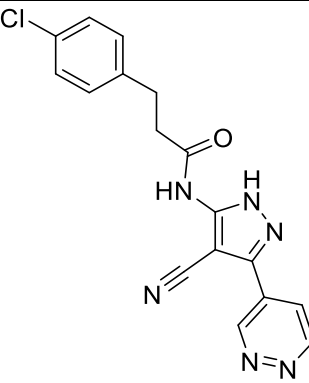
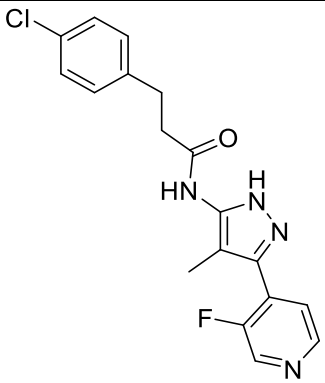
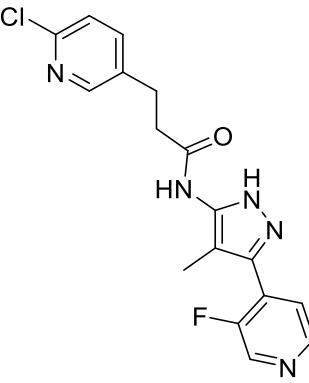
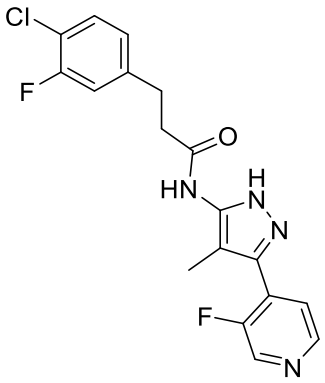
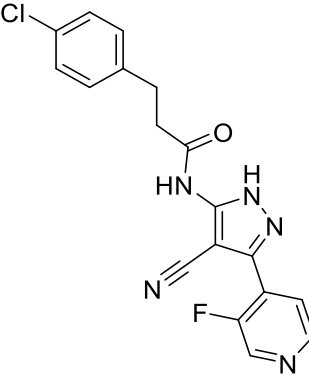
193		194	
195		196	
198		200	
201		202	

205		206	
208		212	
214		218	
221		222	

223		227	
230		231	
248		261	
262		266	

268		270	
271		273	
274		275	
278		282	

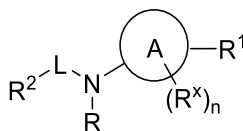
284		289	
290		291	
292		298	
304		305	

306		308	
312		313	
314		320	
325			

una sal farmacéuticamente aceptable de este.

En algunos aspectos, la presente descripción proporciona un compuesto de acuerdo con las siguientes modalidades:

Modalidad 1. Un compuesto de Fórmula I:



una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde:

El anillo A es un anillo heteroarilo de 5 a 6 miembros que tiene 1-3 heteroátomos seleccionados independientemente de oxígeno, nitrógeno y azufre;

R¹ es un grupo opcionalmente sustituido seleccionado de un anillo heterocíclico saturado o parcialmente insaturado de 3 a 7 miembros que tiene 1-3 heteroátomos seleccionados independientemente de oxígeno, nitrógeno y azufre o un anillo heteroarilo de 5 a 6 miembros que tiene 1-3 heteroátomos seleccionados independientemente de oxígeno, nitrógeno y azufre;

cada R^x se selecciona independientemente de halógeno, ciano, OR, SR, N(R)₂, o un grupo opcionalmente sustituido seleccionado de alifático C₁₋₄, un anillo carbocíclico saturado o parcialmente insaturado de 3 a 7 miembros, un anillo heterocíclico saturado o parcialmente insaturado de 3 a 7 miembros que tiene 1-3 heteroátomos seleccionados independientemente de oxígeno, nitrógeno y azufre, fenilo y un anillo heteroarilo de 5 a 6 miembros que tiene 1-3 heteroátomos seleccionados independientemente de oxígeno, nitrógeno y azufre;

L es una cadena alifática C₁₋₄ opcionalmente sustituida en donde uno o dos átomos de carbono en la cadena alifática se reemplazan opcionalmente por un grupo seleccionado independientemente de -O-, -N(R)-, -S-, -C(O)-, -C(O)N(R)-, -N(R)C(O)-, -C(O)O-, -OC(O)-, -S(O)₂N(R)-, -N(R)S(O)₂-, y un anillo carbocíclico monocíclico, bicíclico o bicíclico con puente bivalente de 3 a 5 miembros;

cada R es independientemente hidrógeno o un grupo opcionalmente sustituido seleccionado de alifático C₁₋₆, un anillo heterocíclico saturado o parcialmente insaturado de 3 a 7 miembros que tiene 1-3 heteroátomos seleccionados independientemente de oxígeno, nitrógeno y azufre, fenilo y un anillo heteroarilo de 5 a 6 miembros que tiene 1-3 heteroátomos seleccionados independientemente de oxígeno, nitrógeno y azufre; o:

dos grupos R, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un anillo heterocíclico monocíclico de 3 a 7 miembros opcionalmente sustituido que tiene

0-2 heteroátomos adicionales seleccionados independientemente de oxígeno, nitrógeno y azufre;

R^2 es hidrógeno, halógeno, $N(R)_2$, OR, o un grupo opcionalmente sustituido seleccionado de alifático C_{1-6} , un anillo heterocíclico saturado o parcialmente insaturado de 3 a 7 miembros que tiene 1-3 heteroátomos seleccionados independientemente de oxígeno, nitrógeno y azufre, fenilo, un anillo heteroarilo de 5 a 6 miembros que tiene 1-3 heteroátomos seleccionados independientemente de oxígeno, nitrógeno y azufre, un anillo carbocíclico bicíclico saturado, parcialmente insaturado o arilo de 8 a 10 miembros, un anillo heterocíclico bicíclico saturado o parcialmente insaturado de 8 a 10 miembros que tiene 1-3 heteroátomos seleccionados independientemente de oxígeno, nitrógeno y azufre, o un anillo heteroarilo bicíclico de 8 a 10 miembros que tiene 1-3 heteroátomos seleccionados independientemente de oxígeno, nitrógeno y azufre; y

n es 0, 1, o 2.

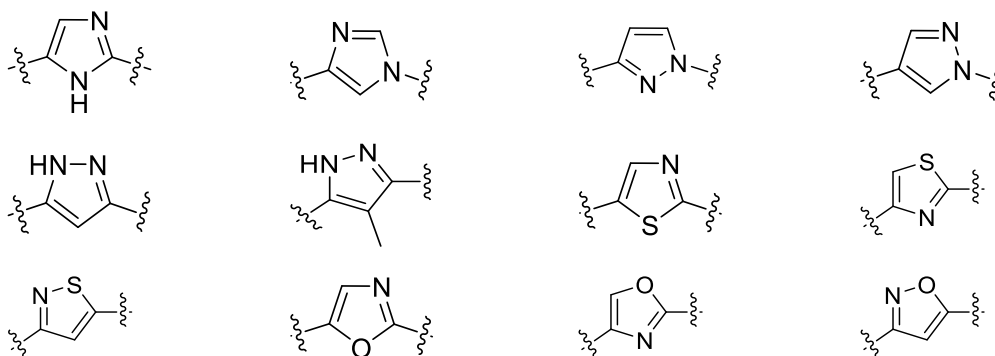
Modalidad 2. El compuesto de acuerdo con la modalidad 1, en donde el anillo A es un anillo heteroarilo de 6 miembros que tiene 1-2 átomos de nitrógeno.

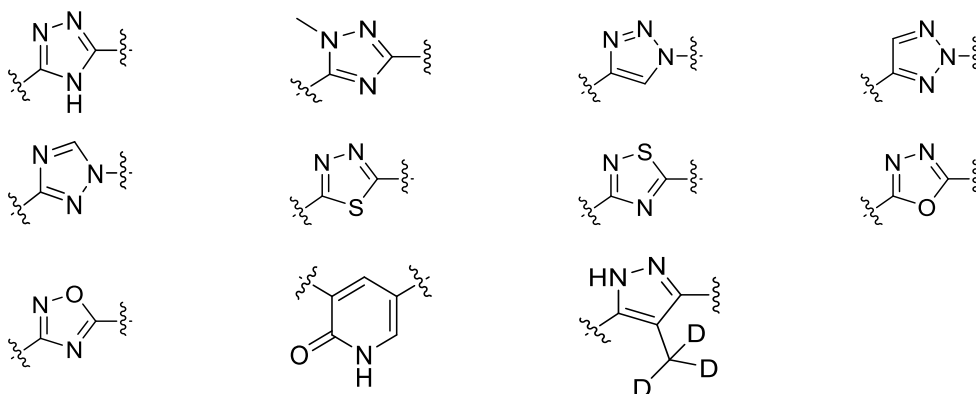
Modalidad 3. El compuesto de acuerdo con la modalidad 1, en donde el anillo A es un anillo heteroarilo de 5 miembros que tiene 1-3 heteroátomos seleccionados independientemente de oxígeno, nitrógeno y azufre.

Modalidad 4. El compuesto de acuerdo con la modalidad 3, en donde el anillo A es un anillo heteroarilo de 5 miembros que tiene 2 heteroátomos seleccionados independientemente de oxígeno, nitrógeno y azufre.

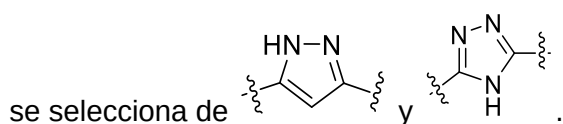
Modalidad 5. El compuesto de acuerdo con la modalidad 3, en donde el anillo A es un anillo heteroarilo de 5 miembros que tiene 3 heteroátomos seleccionados independientemente de oxígeno, nitrógeno y azufre.

Modalidad 6. El compuesto de acuerdo con la modalidad 1, en donde el anillo A se selecciona de

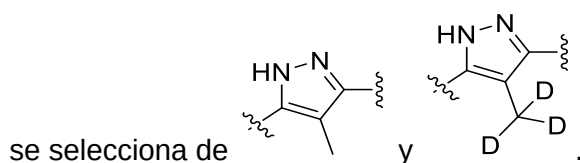




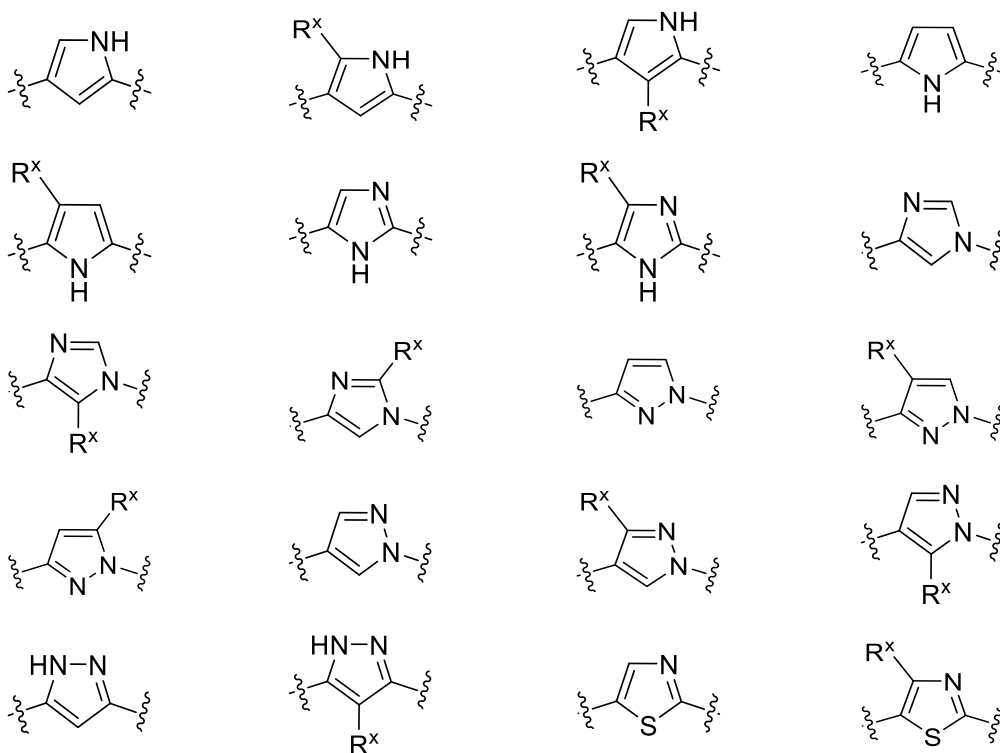
Modalidad 7. El compuesto de acuerdo con la modalidad 6, en donde el anillo A

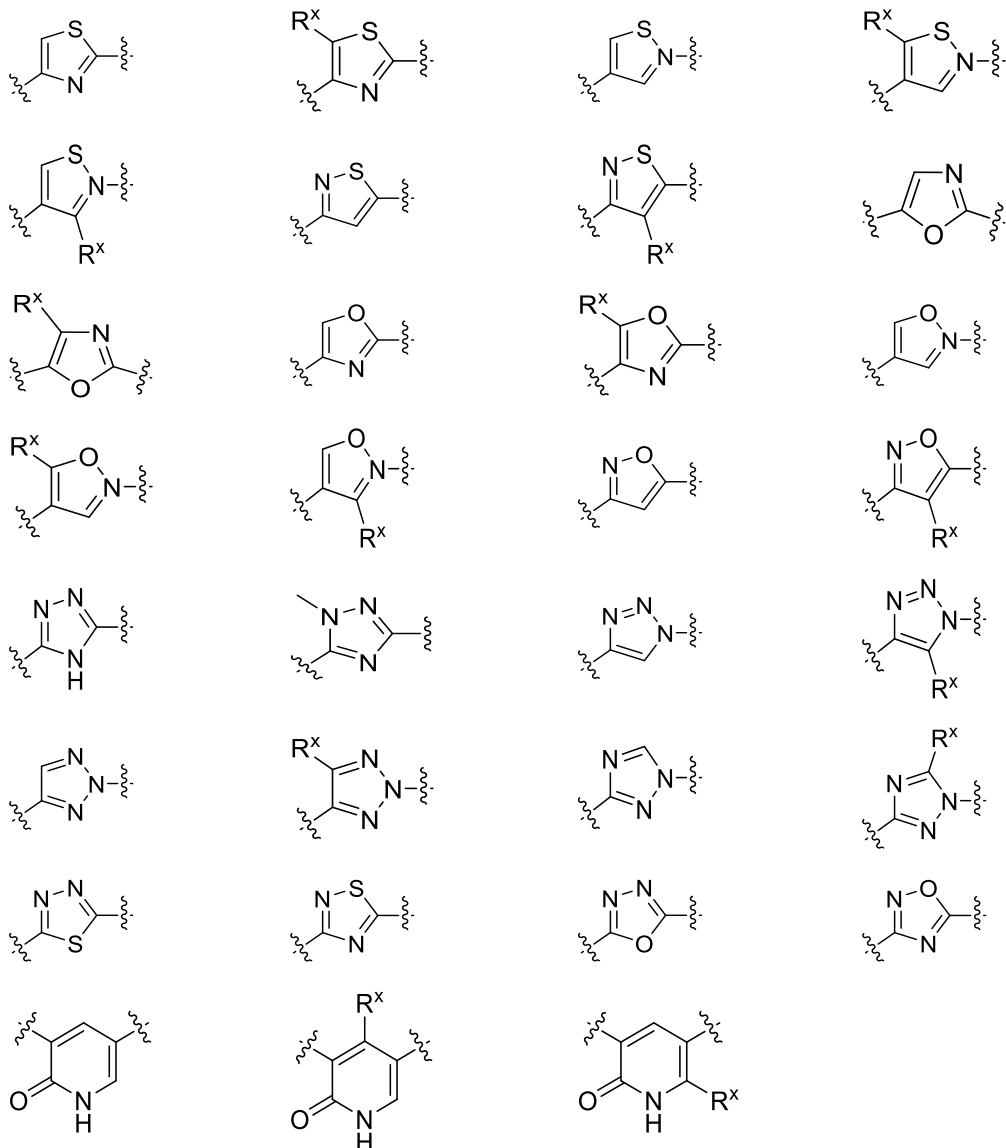


Modalidad 7a. El compuesto de acuerdo con la modalidad 6, en donde el anillo A



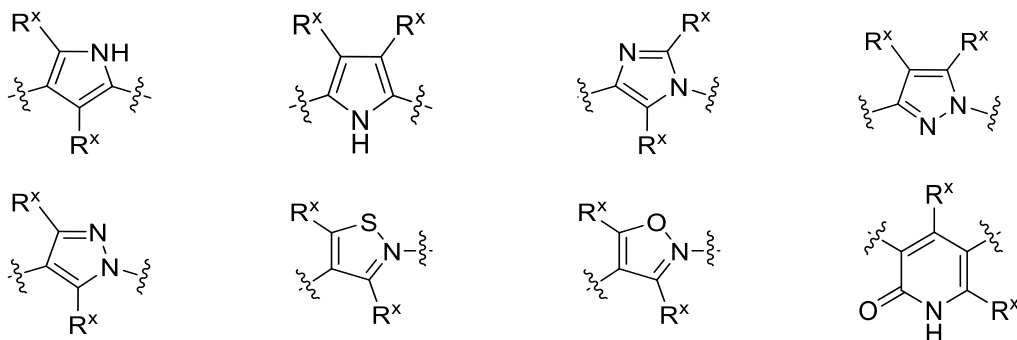
Modalidad 8. El compuesto de acuerdo con la modalidad 1, en donde el anillo A se selecciona de



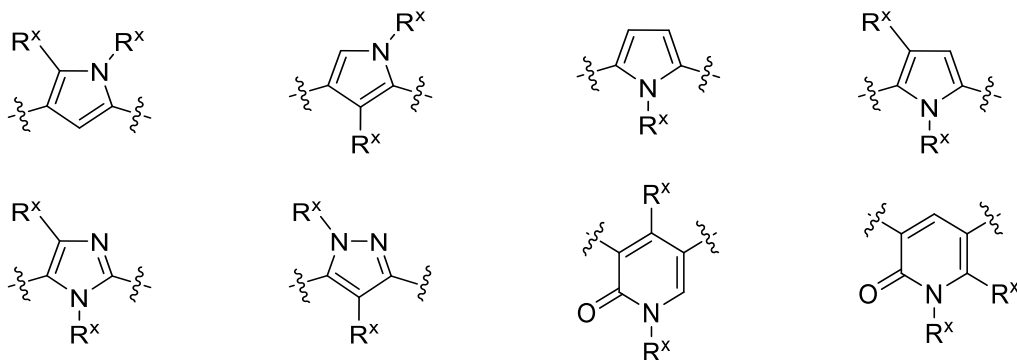


heterocíclico saturado o parcialmente insaturado de 3 a 7 miembros que tiene 1-3 heteroátomos seleccionados independientemente de oxígeno, nitrógeno y azufre, fenilo, y un anillo heteroarilo de 5 a 6 miembros que tiene 1-3 heteroátomos seleccionados independientemente de oxígeno, nitrógeno y azufre.

Modalidad 10. El compuesto de acuerdo con la modalidad 1, en donde el anillo A se selecciona de



Modalidad 11. El compuesto de acuerdo con la modalidad 1, en donde el anillo A se selecciona de



en donde:

R^x en un átomo de nitrógeno se selecciona de un grupo opcionalmente sustituido seleccionado de alifático C_{1-4} , un anillo carbocíclico saturado o parcialmente insaturado de 3 a 7 miembros, un anillo heterocíclico saturado o parcialmente insaturado de 3 a 7 miembros que tiene 1-3 heteroátomos seleccionados independientemente de oxígeno, nitrógeno y azufre, fenilo y un anillo heteroarilo de 5 a 6 miembros que tiene 1-3 heteroátomos seleccionados independientemente de oxígeno, nitrógeno y azufre; y

R^x en un átomo de carbono se selecciona de halógeno, ciano, OR, SR, $N(R)_2$, o un grupo opcionalmente sustituido seleccionado de alifático C_{1-4} , un anillo carbocíclico saturado o parcialmente insaturado de 3 a 7 miembros, un anillo heterocíclico saturado o parcialmente insaturado de 3 a 7 miembros que tiene 1-3 heteroátomos seleccionados

independientemente de oxígeno, nitrógeno y azufre, fenilo y un anillo heteroarilo de 5 a 6 miembros que tiene 1-3 heteroátomos seleccionados independientemente de oxígeno, nitrógeno y azufre.

Modalidad 12. El compuesto de acuerdo con una cualquiera de las modalidades 1-11, en donde R^x es halógeno.

Modalidad 13. El compuesto de acuerdo con una cualquiera de las modalidades 1-11, en donde R^x es ciano.

Modalidad 14. El compuesto de acuerdo con una cualquiera de las modalidades 1-11, en donde R^x es OR.

Modalidad 15. El compuesto de acuerdo con una cualquiera de las modalidades 1-11, en donde R^x es SR.

Modalidad 16. El compuesto de acuerdo con una cualquiera de las modalidades 1-11, en donde R^x es $N(R)_2$.

Modalidad 17. El compuesto de acuerdo con una cualquiera de las modalidades 14-16, en donde R se selecciona de hidrógeno y alifático C_{1-6} opcionalmente sustituido.

Modalidad 18. El compuesto de acuerdo con la modalidad 17, en donde R se selecciona de hidrógeno y alifático C_{1-4} opcionalmente sustituido.

Modalidad 19. El compuesto de acuerdo con una cualquiera de las modalidades 14, 17, y 18, en donde R^x es OH, OCH_3 , y OCH_2CH_3 .

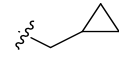
Modalidad 20. El compuesto de acuerdo con una cualquiera de las modalidades 15, 17, y 18, en donde R^x es SH, SCH_3 , y SCH_2CH_3 .

Modalidad 21. El compuesto de acuerdo con una cualquiera de las modalidades 16-18, en donde R^x se selecciona de NH_2 , $NHCH_3$, $NHCH_2CH_3$, $N(CH_3)_2$, y $N(CH_2CH_3)_2$.

Modalidad 22. El compuesto de acuerdo con una cualquiera de las modalidades 1-11, en donde R^x es alifático C_{1-4} opcionalmente sustituido.

Modalidad 23. El compuesto de acuerdo con la modalidad 22, en donde R^x es alifático C_{3-4} opcionalmente sustituido.

Modalidad 24. El compuesto de acuerdo con la modalidad 23, en donde R^x se

selecciona de *tert*-butilo, , , y .

Modalidad 25. El compuesto de acuerdo con la modalidad 22, en donde R^x es alifático C_{1-4} opcionalmente sustituido con un grupo seleccionado de halógeno, $-(CH_2)_{0-4}R^\circ$, $-(CH_2)_{0-4}OR^\circ$, $-(CH_2)_{0-4}N(R^\circ)_2$, $-(CH_2)_{0-4}C(O)OR^\circ$, y $-(CH_2)_{0-4}C(O)NR^\circ_2$.

Modalidad 26. El compuesto de acuerdo con la modalidad 25, en donde R° se selecciona de hidrógeno, alifático C_{1-6} , $-CH_2Ph$, $-O(CH_2)_{0-1}Ph$, $-CH_2$ -(anillo heteroarilo

de 5 a 6 miembros), un anillo saturado, parcialmente insaturado de 5 a 6 miembros o anillo que tiene 0-4 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno o azufre, o un anillo anillo bicíclico de 8 a 10 miembros que tiene 0-4 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno, o azufre, o: dos apariciones independientes de R° , tomados junto con sus átomos intermedios, forman un anillo saturado, parcialmente insaturado de 3 a 12 miembros o anillo mono o bicíclico que tiene 0-4 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno o azufre.

Modalidad 27. El compuesto de acuerdo con la modalidad 22, en donde R^x es alifático C_{1-4} opcionalmente sustituido con un grupo seleccionado de halógeno, $-R^\circ$, $-OR^\circ$, $-N(R^\circ)_2$, $-C(O)OR^\circ$, y $-C(O)NR^\circ_2$.

Modalidad 28. El compuesto de acuerdo con la modalidad 22, en donde R^x es alifático C_{1-4} opcionalmente sustituido con halógeno.

Modalidad 29. El compuesto de acuerdo con la modalidad 28, en donde R^x se selecciona de $-CH_3$, $-CF_3$, $-CHF_2$, y CH_2F .

Modalidad 29a. El compuesto de acuerdo con la modalidad 28, en donde R^x se selecciona de $-CH_3$, $-CD_3$, $-CF_3$, $-CHF_2$ y CH_2F .

Modalidad 30. El compuesto de acuerdo con la modalidad 22, en donde R^x se selecciona de $-CH_2R^\circ$, $-CH_2OR^\circ$, $-CH_2N(R^\circ)_2$, $-CH_2C(O)OR^\circ$, y $-CH_2C(O)N(R^\circ)_2$.

Modalidad 31. El compuesto de acuerdo con la modalidad 30, en donde R^x se selecciona de $-CH_2OH$, $-CH_2OCH_3$, $-CH_2C(O)NH_2$, $-CH_2C(O)NHCH_3$, y $-CH_2C(O)N(CH_3)_2$.

Modalidad 32. El compuesto de acuerdo con una cualquiera de las modalidades 1-31, en donde R^1 es un anillo heteroarilo de 5 a 6 miembros opcionalmente sustituido que tiene 1-3 heteroátomos seleccionados independientemente de oxígeno, nitrógeno y azufre.

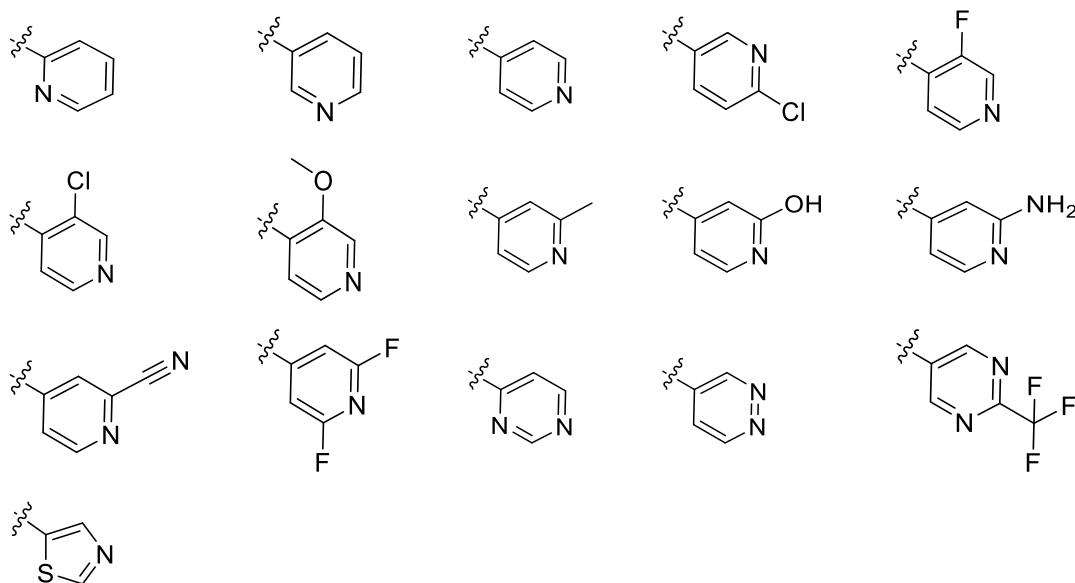
Modalidad 33. El compuesto de acuerdo con la modalidad 32, en donde R^1 es un anillo heteroarilo de 5 miembros opcionalmente sustituido que tiene 1-3 heteroátomos seleccionados independientemente de oxígeno, nitrógeno y azufre.

Modalidad 34. El compuesto de acuerdo con la modalidad 33, en donde R^1 es un anillo heteroarilo de 5 miembros opcionalmente sustituido que tiene 1-2 heteroátomos seleccionados independientemente de oxígeno, nitrógeno y azufre.

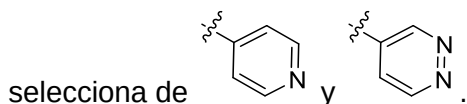
Modalidad 35. El compuesto de acuerdo con la modalidad 32, en donde R^1 es un anillo heteroarilo de 6 miembros opcionalmente sustituido que tiene 1-3 átomos de nitrógeno.

Modalidad 36. El compuesto de acuerdo con la modalidad 35, en donde R¹ es un anillo heteroarilo de 6 miembros opcionalmente sustituido que tiene 1-2 átomos de nitrógeno.

Modalidad 37. El compuesto de acuerdo con la modalidad 32, en donde R¹ se selecciona de



Modalidad 38. El compuesto de acuerdo con la modalidad 37, en donde R¹ se



Modalidad 39. El compuesto de acuerdo una cualquiera de las modalidades 1-38, en donde L es una cadena alifática C₁₋₂ opcionalmente sustituida en donde uno o dos átomos de carbono en la cadena alifática se reemplazan opcionalmente por un grupo seleccionado independientemente de -O-, -N(R)-, -S-, -C(O)-, -C(O)N(R)-, -N(R)C(O)-, -C(O)O-, -OC(O)-, -S(O)₂N(R)-, -N(R)S(O)₂-, y un anillo carbocíclico monocíclico, bicíclico o bicíclico con puente bivalente de 3 a 5 miembros.

Modalidad 40. El compuesto de acuerdo con la modalidad 39, en donde L es una cadena alifática C₁₋₂ opcionalmente sustituida en donde uno o dos átomos de carbono en la cadena alifática se reemplazan opcionalmente por un grupo seleccionado independientemente de -O-, -N(R)-, -S-, -C(O)-, y un anillo carbocíclico monocíclico, bicíclico o bicíclico con puente bivalente de 3 a 5 miembros.

Modalidad 41. El compuesto de acuerdo con la modalidad 38 o 39, en donde L es una cadena alifática C₁₋₂ opcionalmente sustituida en donde uno o dos átomos de carbono en la cadena alifática se reemplazan opcionalmente por un grupo seleccionado

independientemente de -O-, -N(H)-, -S-, -C(O)-, y un anillo carbocíclico monocíclico, bicíclico o bicíclico con puente bivalente de 3 a 5 miembros.

Modalidad 42. El compuesto de acuerdo con una cualquiera de las modalidades 1-38, en donde L es una cadena alifática C₃₋₄ opcionalmente sustituida en donde uno o dos átomos de carbono en la cadena alifática se reemplazan opcionalmente por un grupo seleccionado independientemente de -O-, -N(R)-, -S-, -C(O)-, -C(O)N(R)-, -N(R)C(O)-, -C(O)O-, -OC(O)-, -S(O)₂N(R)-, -N(R)S(O)₂-, y un anillo carbocíclico monocíclico, bicíclico o bicíclico con puente bivalente de 3 a 5 miembros.

Modalidad 43. El compuesto de acuerdo con la modalidad 42, en donde L es una cadena alifática C₃₋₄ opcionalmente sustituida en donde uno o dos átomos de carbono en la cadena alifática se reemplazan opcionalmente por un grupo seleccionado independientemente de -O-, -N(R)-, -S-, -C(O)-, y un anillo carbocíclico monocíclico, bicíclico o bicíclico con puente bivalente de 3 a 5 miembros.

Modalidad 44. El compuesto de acuerdo con la modalidad 42 o 43, en donde L es una cadena alifática C₃₋₄ opcionalmente sustituida en donde uno o dos átomos de carbono en la cadena alifática se reemplazan opcionalmente por un grupo seleccionado independientemente de -O-, -N(H)-, -S-, -C(O)-, y un anillo carbocíclico monocíclico, bicíclico o bicíclico con puente bivalente de 3 a 5 miembros.

Modalidad 45. El compuesto de acuerdo con una cualquiera de las modalidades 1-38, en donde L es una cadena alifática C₁₋₄ opcionalmente sustituida en donde un átomo de carbono de la cadena alifática se reemplaza por -C(O)-, y un átomo de carbono adicional se reemplaza opcionalmente por un grupo seleccionado de -O-, -N(R)-, -S-, -C(O)N(R)-, -N(R)C(O)-, -C(O)O-, -OC(O)-, -S(O)₂N(R)-, -N(R)S(O)₂-, y un anillo carbocíclico monocíclico, bicíclico o bicíclico con puente bivalente de 3 a 5 miembros.

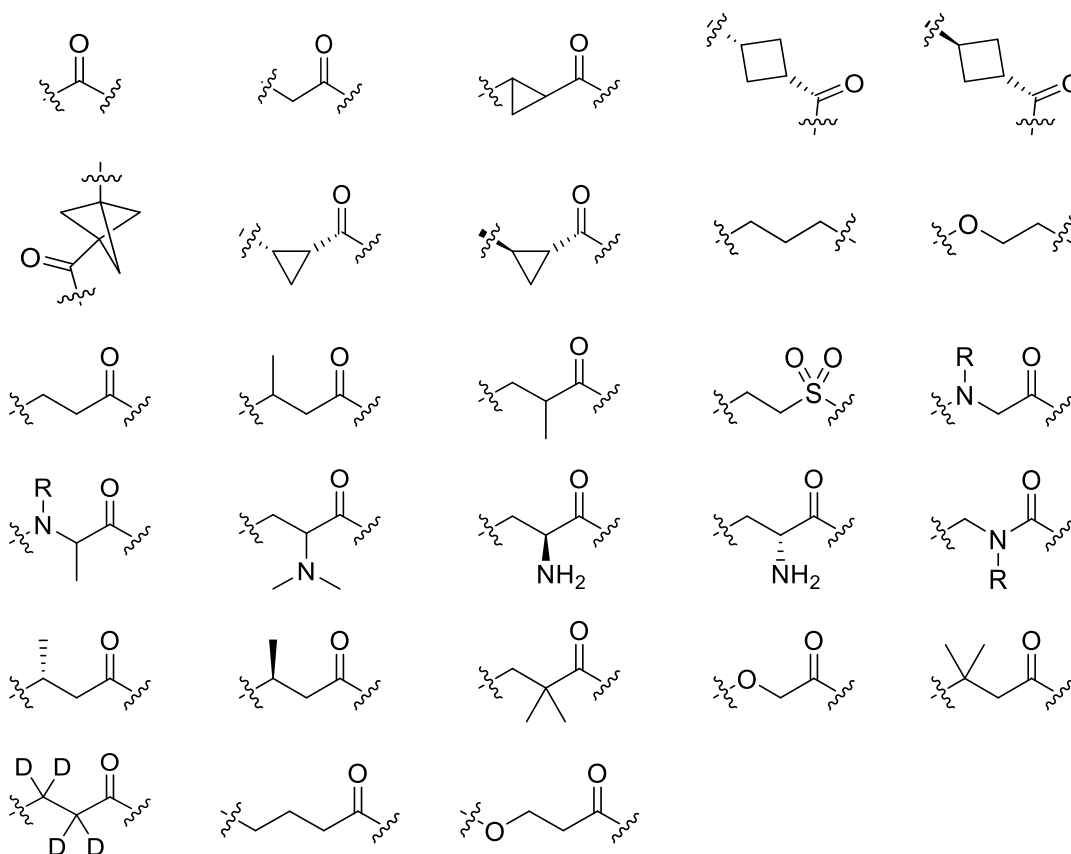
Modalidad 46. El compuesto de acuerdo con la modalidad 45, en donde L es una cadena alifática C₁₋₄ opcionalmente sustituida en donde un átomo de carbono de la cadena alifática se reemplaza por -C(O)-, y un átomo de carbono adicional se reemplaza opcionalmente por un grupo seleccionado de -O-, -N(R)-, -S-, y un anillo carbocíclico monocíclico, bicíclico o bicíclico con puente bivalente de 3 a 5 miembros.

Modalidad 47. El compuesto de acuerdo con la modalidad 45 o 46, en donde L es una cadena alifática C₁₋₄ opcionalmente sustituida en donde un átomo de carbono en la cadena alifática se reemplaza por -C(O)-, y un átomo de carbono adicional se reemplaza opcionalmente por un grupo seleccionado de -O-, -N(H)-, -S-, y un anillo carbocíclico monocíclico, bicíclico o bicíclico con puente bivalente de 3 a 5 miembros.

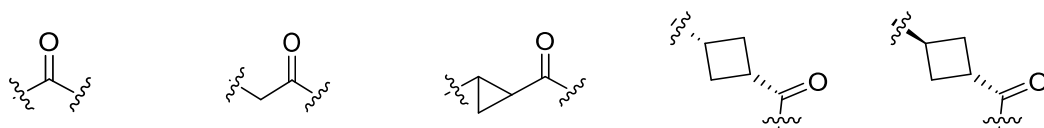
Modalidad 48. El compuesto de acuerdo con la modalidad 45 o 46, en donde L es una cadena alifática C₃₋₄ opcionalmente sustituida en donde un átomo de carbono en la cadena alifática se reemplaza por -C(O)-, y un átomo de carbono adicional se reemplaza opcionalmente por un grupo seleccionado de -O-, -N(R)-, -S-, y un anillo carbocíclico monocíclico, bicíclico o bicíclico con puente bivalente de 3 a 5 miembros.

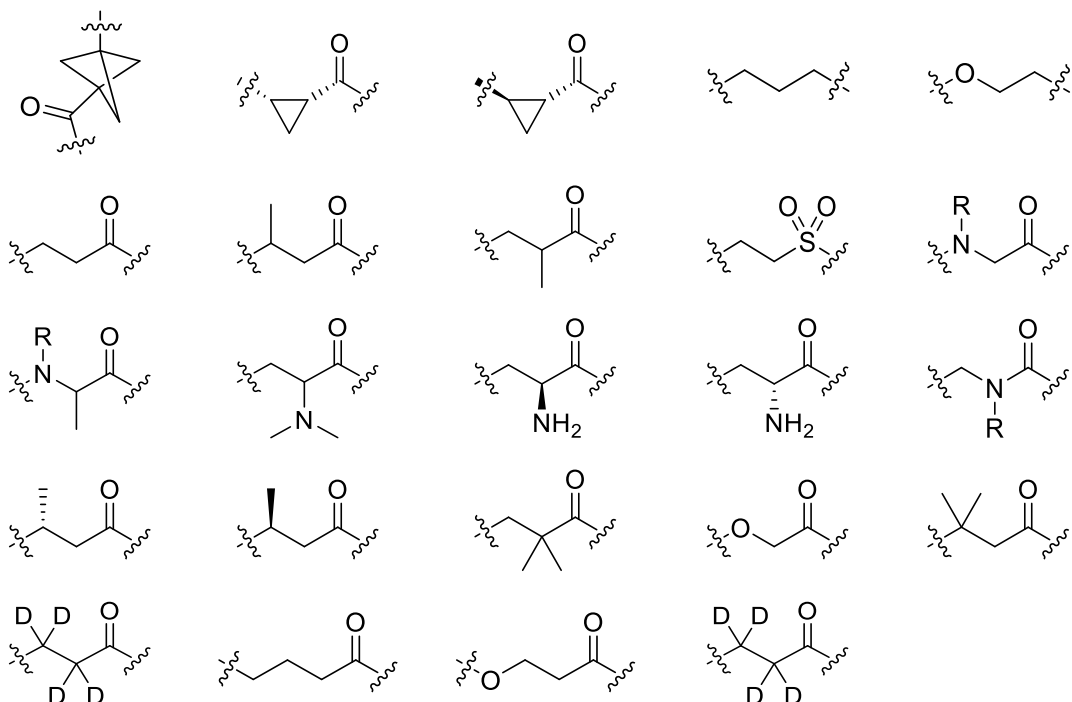
Modalidad 49. El compuesto de acuerdo con la modalidad 48, en donde L es una cadena alifática C₃₋₄ opcionalmente sustituida en donde un átomo de carbono de la cadena alifática se reemplaza por -C(O)-, y un átomo de carbono adicional se reemplaza opcionalmente por un grupo seleccionado de -O-, -N(H)-, -S-, y un anillo carbocíclico monocíclico, bicíclico o bicíclico con puente bivalente de 3 a 5 miembros.

Modalidad 50. El compuesto de acuerdo con una cualquiera de las modalidades 1-38, en donde L se selecciona de

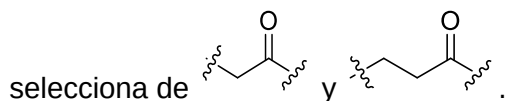


Modalidad 50a. El compuesto de acuerdo con una cualquiera de las modalidades 1-38, en donde L se selecciona de

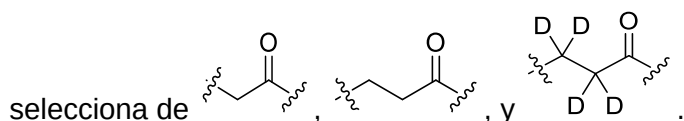




Modalidad 51. El compuesto de acuerdo con la modalidad 50, en donde L se



Modalidad 51a. El compuesto de acuerdo con la modalidad 50, en donde L se



Modalidad 52. El compuesto de acuerdo con una cualquiera de las modalidades 1-51a, en donde R es hidrógeno.

Modalidad 53. El compuesto de acuerdo con una cualquiera de las modalidades 1-51a, en donde R es -CH₃.

Modalidad 54. El compuesto de acuerdo con una cualquiera de las modalidades 1-51a, en donde R es alifático C₁₋₆ opcionalmente sustituido.

Modalidad 55. El compuesto de acuerdo con la modalidad 54, en donde R es alifático opcionalmente sustituido con oxo y OR°.

Modalidad 56. El compuesto de acuerdo con la modalidad 55, en donde R° es alifático C₁₋₆.

Modalidad 57. El compuesto de acuerdo con la modalidad 54, en donde R es metilo o etilo.

Modalidad 58. El compuesto de acuerdo con una cualquiera de las modalidades 1-57, en donde R^2 es hidrógeno.

Modalidad 59. El compuesto de acuerdo con una cualquiera de las modalidades 1-57, en donde R^2 es halógeno, $N(R)_2$, OR, o un grupo opcionalmente sustituido seleccionado de alifático C_{1-6} , un anillo heterocíclico saturado o parcialmente insaturado de 3 a 7 miembros que tiene 1-3 heteroátomos seleccionados independientemente de oxígeno, nitrógeno y azufre, fenilo, un anillo heteroarilo de 5 a 6 miembros que tiene 1-3 heteroátomos seleccionados independientemente de oxígeno, nitrógeno y azufre, un anillo carbocíclico bicíclico saturado, parcialmente insaturado o arilo de 8 a 10 miembros, un anillo heterocíclico bicíclico saturado o parcialmente insaturado de 8 a 10 miembros que tiene 1-3 heteroátomos seleccionados independientemente de oxígeno, nitrógeno y azufre, o un anillo heteroarilo bicíclico de 8 a 10 miembros que tiene 1-3 heteroátomos seleccionados independientemente de oxígeno, nitrógeno y azufre;

Modalidad 60. El compuesto de acuerdo con la modalidad 59, en donde R^2 es $N(R)_2$.

Modalidad 61. El compuesto de acuerdo con la modalidad 60, en donde R es NH_2 .

Modalidad 62. El compuesto de acuerdo con la modalidad 59, en donde R^2 es alifático C_{1-6} opcionalmente sustituido.

Modalidad 63. El compuesto de acuerdo con la modalidad 62, en donde R^2 es metilo o etilo.

Modalidad 64. El compuesto de acuerdo con la modalidad 59, en donde R^2 es ciclohexilo opcionalmente sustituido.

Modalidad 65. El compuesto de acuerdo con la modalidad 59, en donde R^2 es fenilo opcionalmente sustituido.

Modalidad 66. El compuesto de acuerdo con la modalidad 59, en donde R^2 es un anillo heteroarilo de 5 a 6 miembros opcionalmente sustituido que tiene 1-3 heteroátomos seleccionados independientemente de oxígeno, nitrógeno y azufre.

Modalidad 67. El compuesto de acuerdo con la modalidad 66, en donde R^2 es un anillo heteroarilo de 5 miembros opcionalmente sustituido que tiene 1-2 heteroátomos seleccionados independientemente de oxígeno, nitrógeno y azufre.

Modalidad 68. El compuesto de acuerdo con la modalidad 66 o 67, en donde R^2 es un grupo opcionalmente sustituido seleccionado de tiofenilo, pirazolilo, e imidazolilo.

Modalidad 69. El compuesto de acuerdo con la modalidad 66, en donde R^2 es un anillo heteroarilo de 6 miembros opcionalmente sustituido que tiene 1-3 átomos de nitrógeno.

Modalidad 70. El compuesto de acuerdo con la modalidad 69, en donde R^2 es un anillo heteroarilo de 6 miembros opcionalmente sustituido que tiene 1-2 átomos de nitrógeno.

Modalidad 71. El compuesto de acuerdo con la modalidad 70, en donde R^2 es un grupo opcionalmente sustituido seleccionado de piridinilo o pirimidinilo.

Modalidad 72. El compuesto de acuerdo con la modalidad 59, en donde R^2 es un anillo carbocíclico bicíclico saturado, parcialmente insaturado o arilo de 8 a 10 miembros opcionalmente sustituido.

Modalidad 73. El compuesto de acuerdo con la modalidad 72, en donde R^2 es un anillo carbocíclico bicíclico saturado, parcialmente insaturado o arilo de 9 miembros opcionalmente sustituido.

Modalidad 74. El compuesto de acuerdo con la modalidad 73, en donde R^2 es 2,3-dihidro-1H-indenilo opcionalmente sustituido.

Modalidad 75. El compuesto de acuerdo con la modalidad 72, en donde R^2 es un anillo carbocíclico bicíclico saturado, parcialmente insaturado o arilo de 10 miembros opcionalmente sustituido.

Modalidad 76. El compuesto de acuerdo con la modalidad 75, en donde R^2 es un grupo opcionalmente sustituido seleccionado de 1,2,3,4-tetrahidronaftalenilo o naftalenilo.

Modalidad 77. El compuesto de acuerdo con la modalidad 59, en donde R^2 es un anillo heterocíclico bicíclico saturado o parcialmente insaturado de 8 a 10 miembros opcionalmente sustituido que tiene 1-3 heteroátomos seleccionados independientemente de oxígeno, nitrógeno y azufre.

Modalidad 78. El compuesto de acuerdo con la modalidad 77, en donde R^2 es un anillo heterocíclico bicíclico saturado o parcialmente insaturado de 9 miembros opcionalmente sustituido que tiene 1-3 heteroátomos seleccionados independientemente de oxígeno, nitrógeno y azufre.

Modalidad 79. El compuesto de acuerdo con la modalidad 77, en donde R^2 es un anillo heterocíclico bicíclico saturado o parcialmente insaturado de 10 miembros opcionalmente sustituido que tiene 1-3 heteroátomos seleccionados independientemente de oxígeno, nitrógeno y azufre.

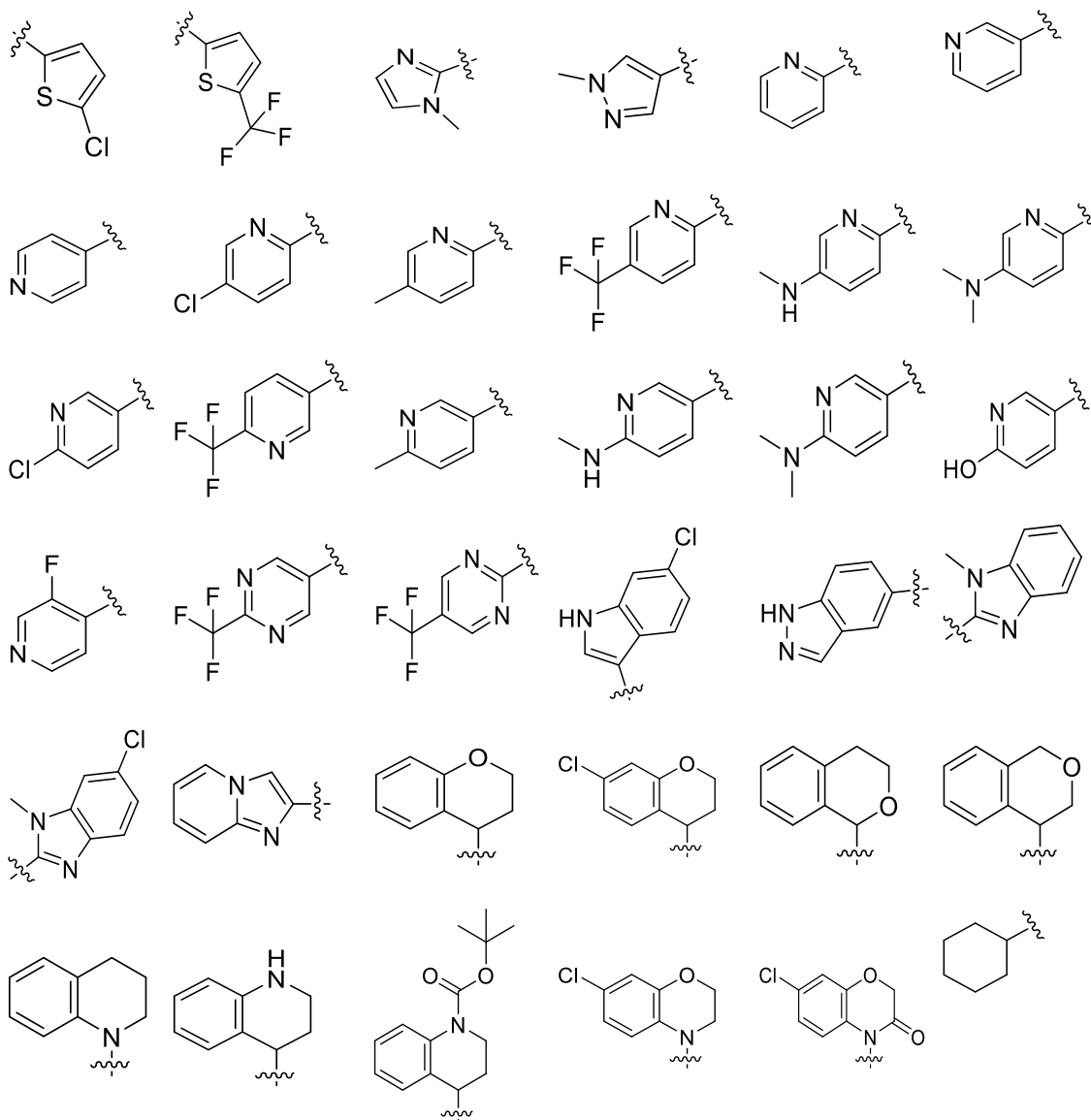
Modalidad 80. El compuesto de acuerdo con la modalidad 79, en donde R^2 es un grupo opcionalmente sustituido seleccionado de cromanilo, isocromanilo, 1,2,3,4-tetrahidroquinolinilo, 3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]oxazinilo y 2H-benzo[b][1,4]oxazin-3(4H)-onilo.

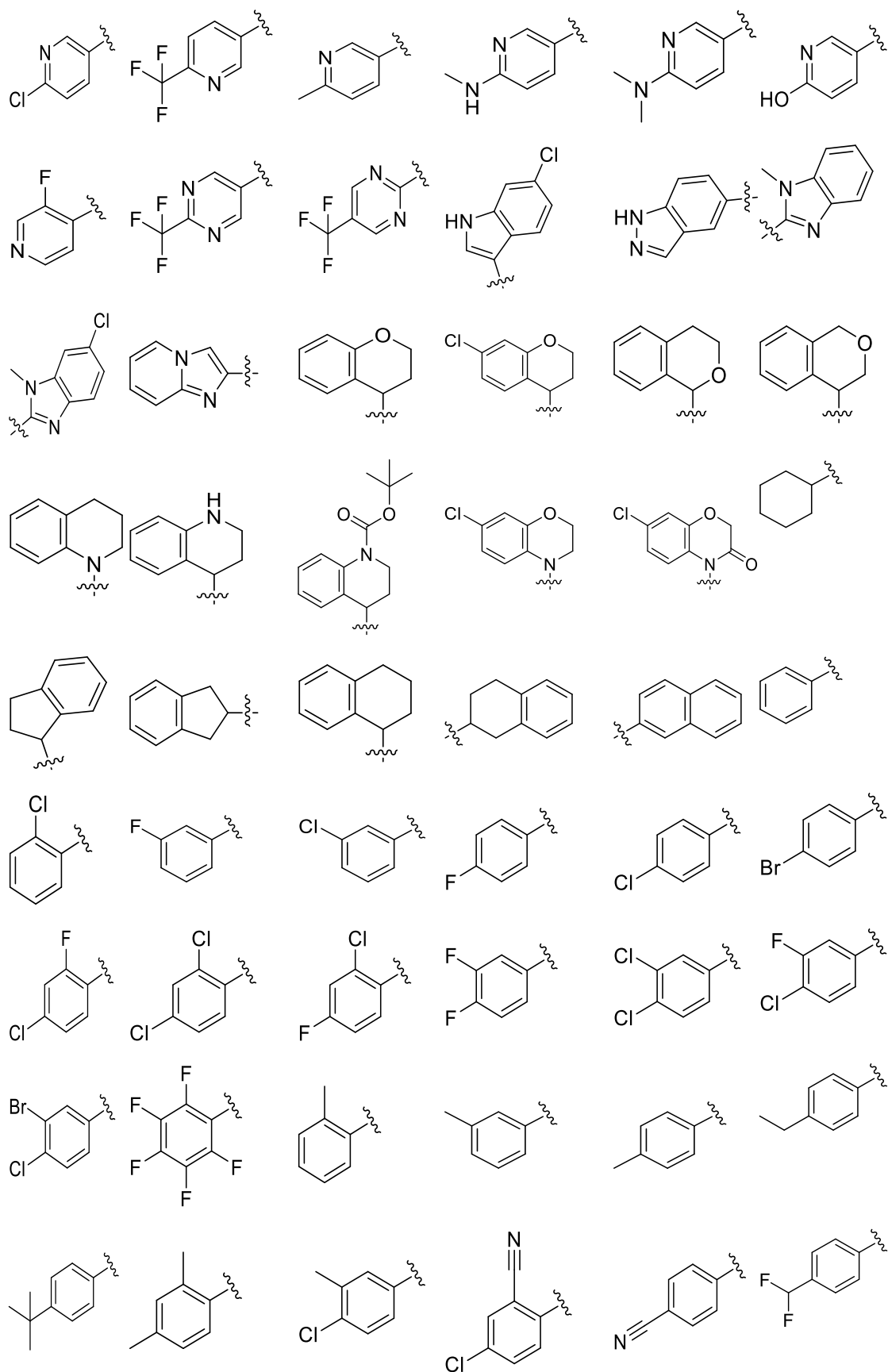
Modalidad 81. El compuesto de acuerdo con la modalidad 59, en donde R² es un anillo heteroarilo bicíclico de 8 a 10 miembros opcionalmente sustituido que tiene 1-3 heteroátomos seleccionados independientemente de oxígeno, nitrógeno y azufre.

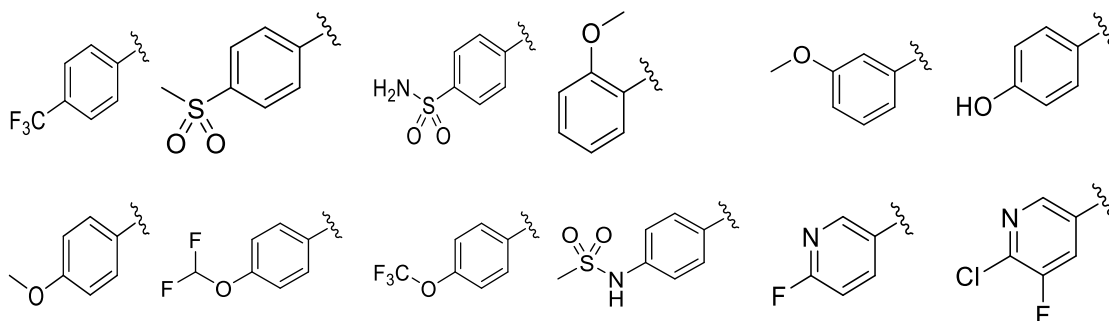
Modalidad 82. El compuesto de acuerdo con la modalidad 81, en donde R² es un anillo heteroarilo bicíclico de 9 miembros opcionalmente sustituido que tiene 1-3 heteroátomos seleccionados independientemente de oxígeno, nitrógeno y azufre.

Modalidad 83. El compuesto de acuerdo con la modalidad 81 u 82, en donde R² es un grupo opcionalmente sustituido seleccionado de indolilo, benzopirazolilo, bencimidazolilo, e imidazo[1,2-a]piridinilo.

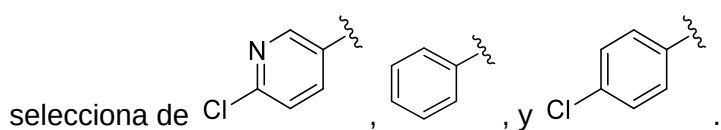
Modalidad 84. El compuesto de acuerdo con la modalidad 59, en donde R² se selecciona del grupo que consiste en



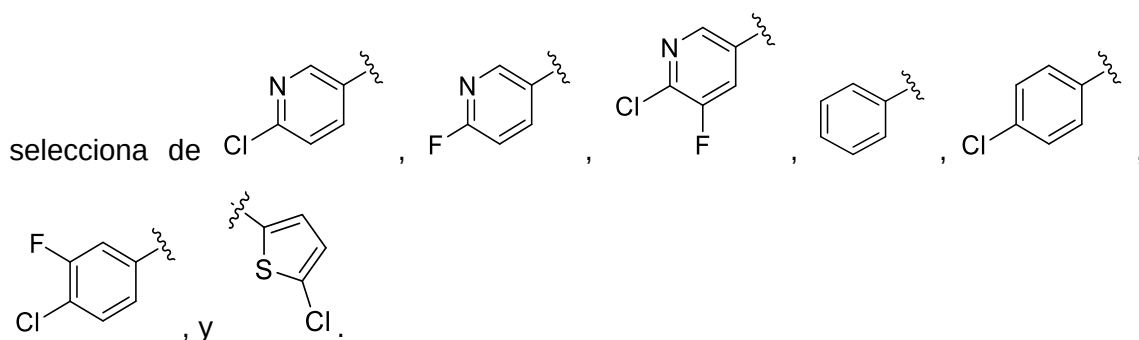




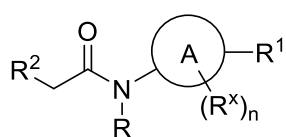
Modalidad 85. El compuesto de acuerdo con la modalidad 84, en donde R^2 se



Modalidad 85a. El compuesto de acuerdo con la modalidad 84a, en donde R^2 se



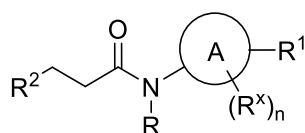
Modalidad 86. El compuesto de acuerdo con la modalidad 1, en donde el compuesto es:



I-a

una sal farmacéuticamente aceptable de este.

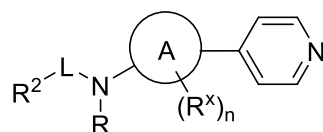
Modalidad 87. El compuesto de acuerdo con la modalidad 1, en donde el compuesto es:



I-b

una sal farmacéuticamente aceptable de este.

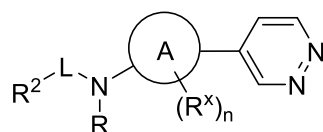
Modalidad 88. El compuesto de acuerdo con la modalidad 1, en donde el compuesto es:



I-c

una sal farmacéuticamente aceptable de este.

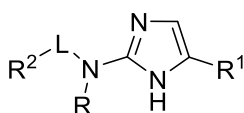
Modalidad 89. El compuesto de acuerdo con la modalidad 1, en donde el compuesto es:



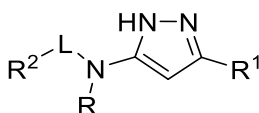
I-d

una sal farmacéuticamente aceptable de este.

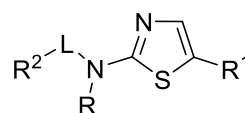
Modalidad 90. El compuesto de acuerdo con la modalidad 1, en donde el compuesto se selecciona de:



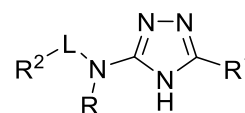
I-e



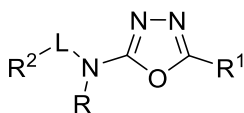
I-f



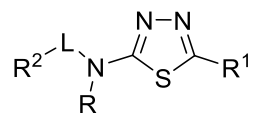
I-g



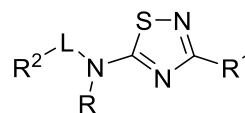
I-h



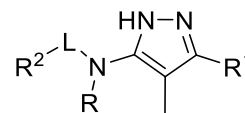
I-i



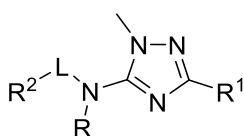
I-j



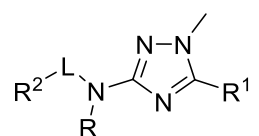
I-k



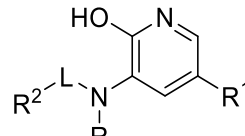
I-l



I-m



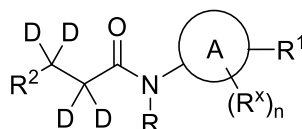
I-n



I-o

una sal farmacéuticamente aceptable de este.

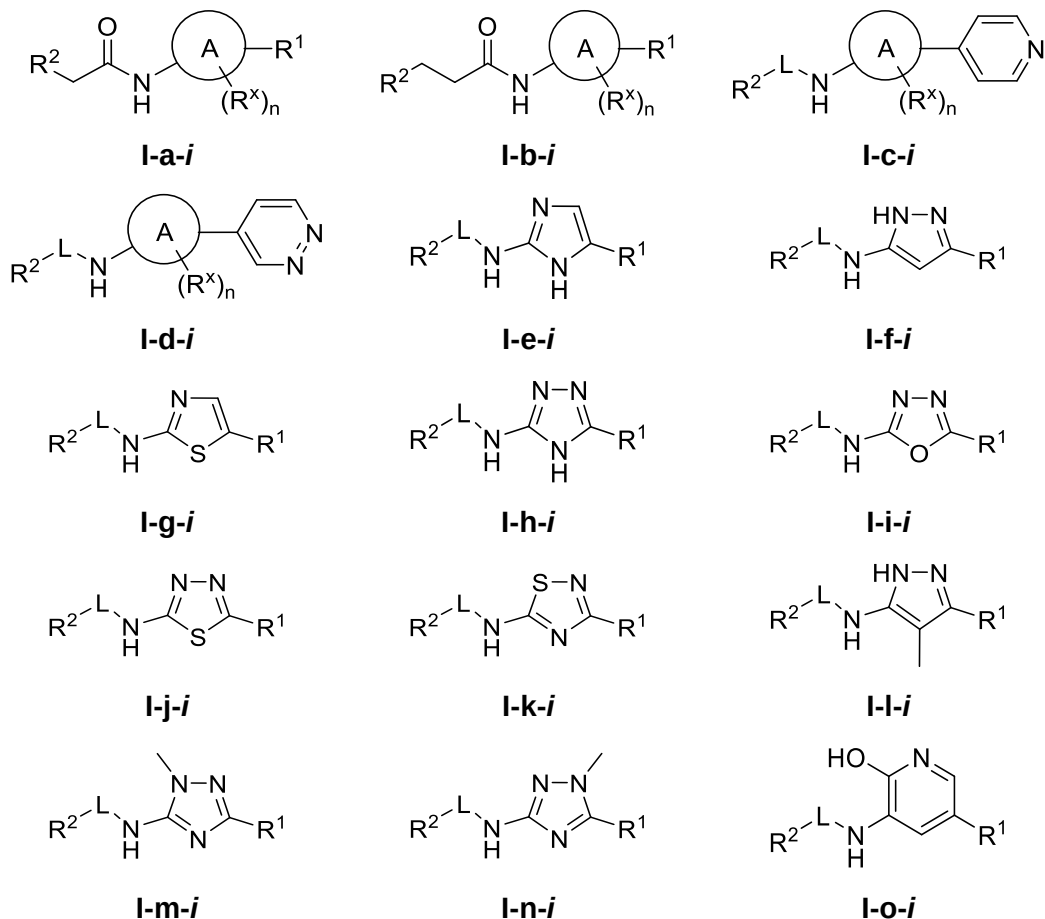
Modalidad 90a. El compuesto de acuerdo con la modalidad 1, en donde el compuesto es:



I-p

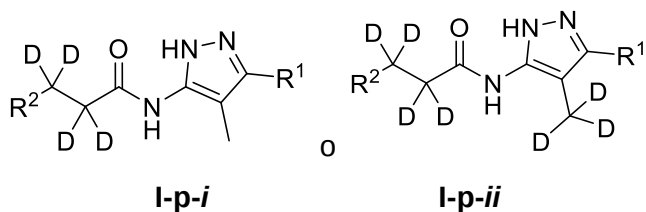
una sal farmacéuticamente aceptable de este.

Modalidad 91. El compuesto de acuerdo con la modalidad 1, en donde el compuesto se selecciona de:



una sal farmacéuticamente aceptable de este.

Modalidad 91a. El compuesto de acuerdo con la modalidad 1, en donde el compuesto es:



una sal farmacéuticamente aceptable de este.

Modalidad 92. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las modalidades 1-91a y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

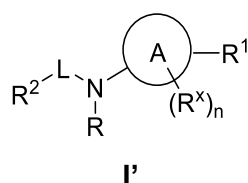
Modalidad 93. Un método que comprende una etapa de:

administrar un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las modalidades 1-91a a un sujeto que (i) tiene una afección caracterizada por degeneración axonal o (ii) tiene riesgo de desarrollar una afección caracterizada por degeneración axonal.

Modalidad 94. Un método para tratar o prevenir la degeneración axonal que comprende administrar a un sujeto que lo necesite un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las modalidades 1-91a.

Modalidad 95. Un método para inhibir SARM1 que comprende poner en contacto una muestra biológica con un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las modalidades 1-91a.

Modalidad 96. Un compuesto de Fórmula I':



una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde:

El anillo A es un anillo heteroarilo de 5 a 6 miembros que tiene 1-3 heteroátomos seleccionados independientemente de oxígeno, nitrógeno y azufre;

R¹ es un grupo opcionalmente sustituido seleccionado de un anillo heterocíclico saturado o parcialmente insaturado de 3 a 7 miembros que tiene 1-3 heteroátomos seleccionados independientemente de oxígeno, nitrógeno y azufre o un anillo heteroarilo de 5 a 6 miembros que tiene 1-3 heteroátomos seleccionados independientemente de oxígeno, nitrógeno y azufre;

cada R^x se selecciona independientemente de halógeno, ciano, OR, SR, N(R)₂, S(O)₂N(R)₂, C(O)OR, C(O)N(R)₂, o un grupo opcionalmente sustituido seleccionado de alifático C₁₋₄, un anillo carbocíclico saturado o parcialmente insaturado de 3 a 7 miembros, un anillo heterocíclico saturado o parcialmente insaturado de 3 a 7 miembros que tiene 1-3 heteroátomos seleccionados independientemente de oxígeno, nitrógeno y azufre, fenilo y un anillo heteroarilo de 5 a 6 miembros que tiene 1-3 heteroátomos seleccionados independientemente de oxígeno, nitrógeno y azufre;

L es una cadena alifática C₁₋₄ opcionalmente sustituida en donde uno o dos átomos de carbono en la cadena alifática se reemplazan opcionalmente por un grupo seleccionado independientemente de -O-, -N(R)-, -S-, -S(O)₂-, -C(O)-, -C(O)N(R)-, -N(R)C(O)-, -C(O)O-, -OC(O)-, -S(O)₂N(R)-, -N(R)S(O)₂-, y un anillo carbocíclico monocíclico, bicíclico o biccíclico con puente bivalente de 3 a 5 miembros;

cada R es independientemente hidrógeno o un grupo opcionalmente sustituido seleccionado de alifático C₁₋₆, un anillo heterocíclico saturado o parcialmente insaturado de 3 a 7 miembros que tiene 1-3 heteroátomos seleccionados independientemente de oxígeno, nitrógeno y azufre, fenilo y un anillo heteroarilo de 5 a 6 miembros que tiene 1-3 heteroátomos seleccionados independientemente de oxígeno, nitrógeno y azufre; o:

dos grupos R, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un anillo heterocíclico monocíclico de 3 a 7 miembros opcionalmente sustituido que tiene 0-2 heteroátomos adicionales seleccionados independientemente de oxígeno, nitrógeno y azufre;

R² es hidrógeno, halógeno, N(R)₂, OR, o un grupo opcionalmente sustituido seleccionado de alifático C₁₋₆, un anillo heterocíclico saturado o parcialmente insaturado de 3 a 7 miembros que tiene 1-3 heteroátomos seleccionados independientemente de oxígeno, nitrógeno y azufre, fenilo, un anillo heteroarilo de 5 a 6 miembros que tiene 1-3 heteroátomos seleccionados independientemente de oxígeno, nitrógeno y azufre, un anillo carbocíclico bicíclico saturado, parcialmente insaturado o arilo de 8 a 10 miembros, un anillo heterocíclico bicíclico saturado o parcialmente insaturado de 8 a 10 miembros que tiene 1-3 heteroátomos seleccionados independientemente de oxígeno, nitrógeno y azufre, o un anillo heteroarilo bicíclico de 8 a 10 miembros que tiene 1-3 heteroátomos seleccionados independientemente de oxígeno, nitrógeno y azufre; y

n es 0, 1, o 2.

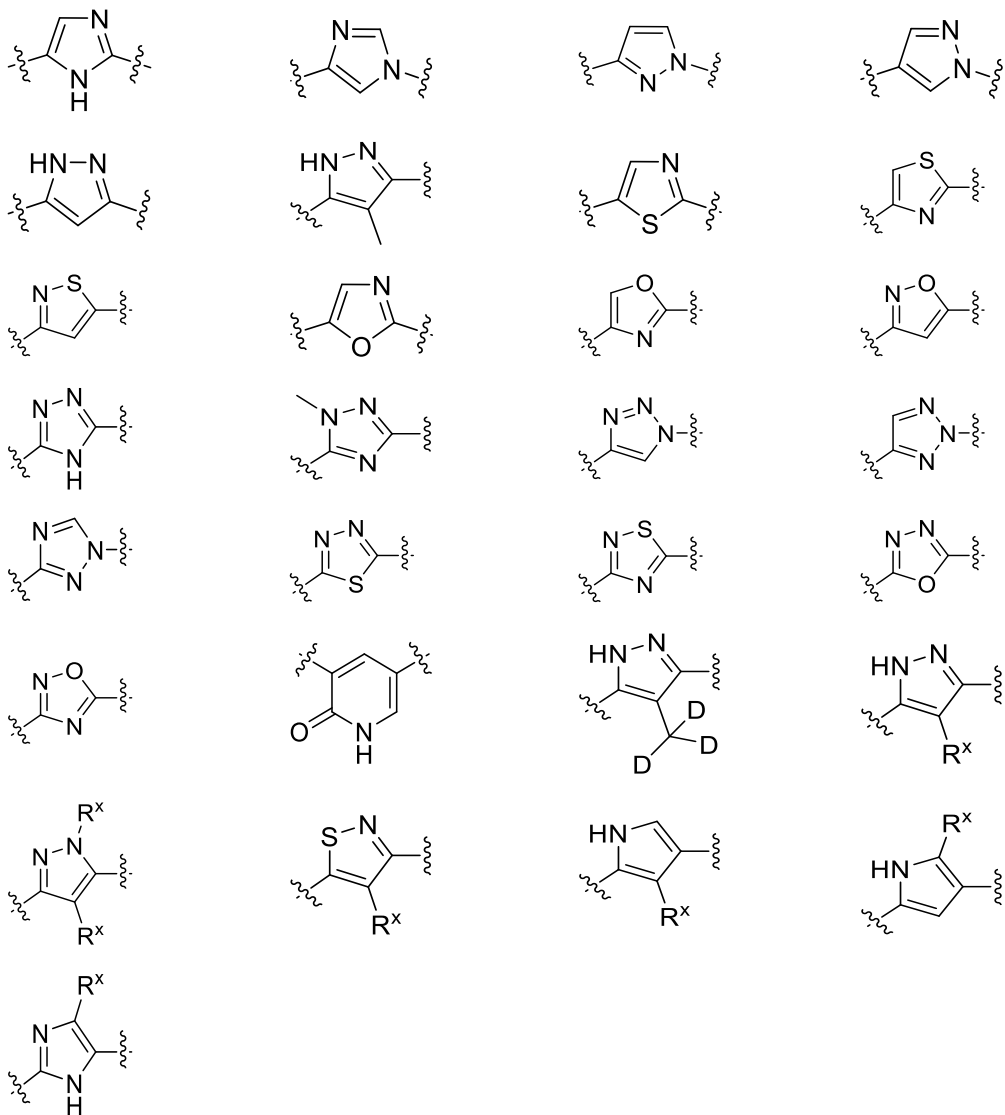
Modalidad 97. El compuesto de acuerdo con la modalidad 96, en donde el anillo A es un anillo heteroarilo de 6 miembros que tiene 1-2 átomos de nitrógeno.

Modalidad 98. El compuesto de acuerdo con la modalidad 96, en donde el anillo A es un anillo heteroarilo de 5 miembros que tiene 1-3 heteroátomos seleccionados independientemente de oxígeno, nitrógeno y azufre.

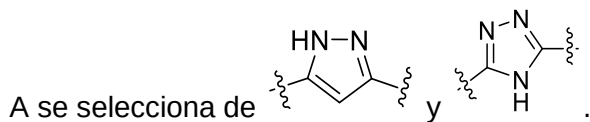
Modalidad 99. El compuesto de acuerdo con la modalidad 98, en donde el anillo A es un anillo heteroarilo de 5 miembros que tiene 2 heteroátomos seleccionados independientemente de oxígeno, nitrógeno y azufre.

Modalidad 100. El compuesto de acuerdo con la modalidad 98, en donde el anillo A es un anillo heteroarilo de 5 miembros que tiene 3 heteroátomos seleccionados independientemente de oxígeno, nitrógeno y azufre.

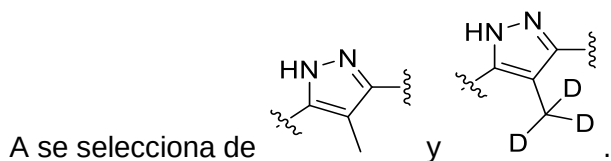
Modalidad 101. El compuesto de acuerdo con la modalidad 96, en donde el anillo A se selecciona de



Modalidad 102. El compuesto de acuerdo con la modalidad 101, en donde el anillo

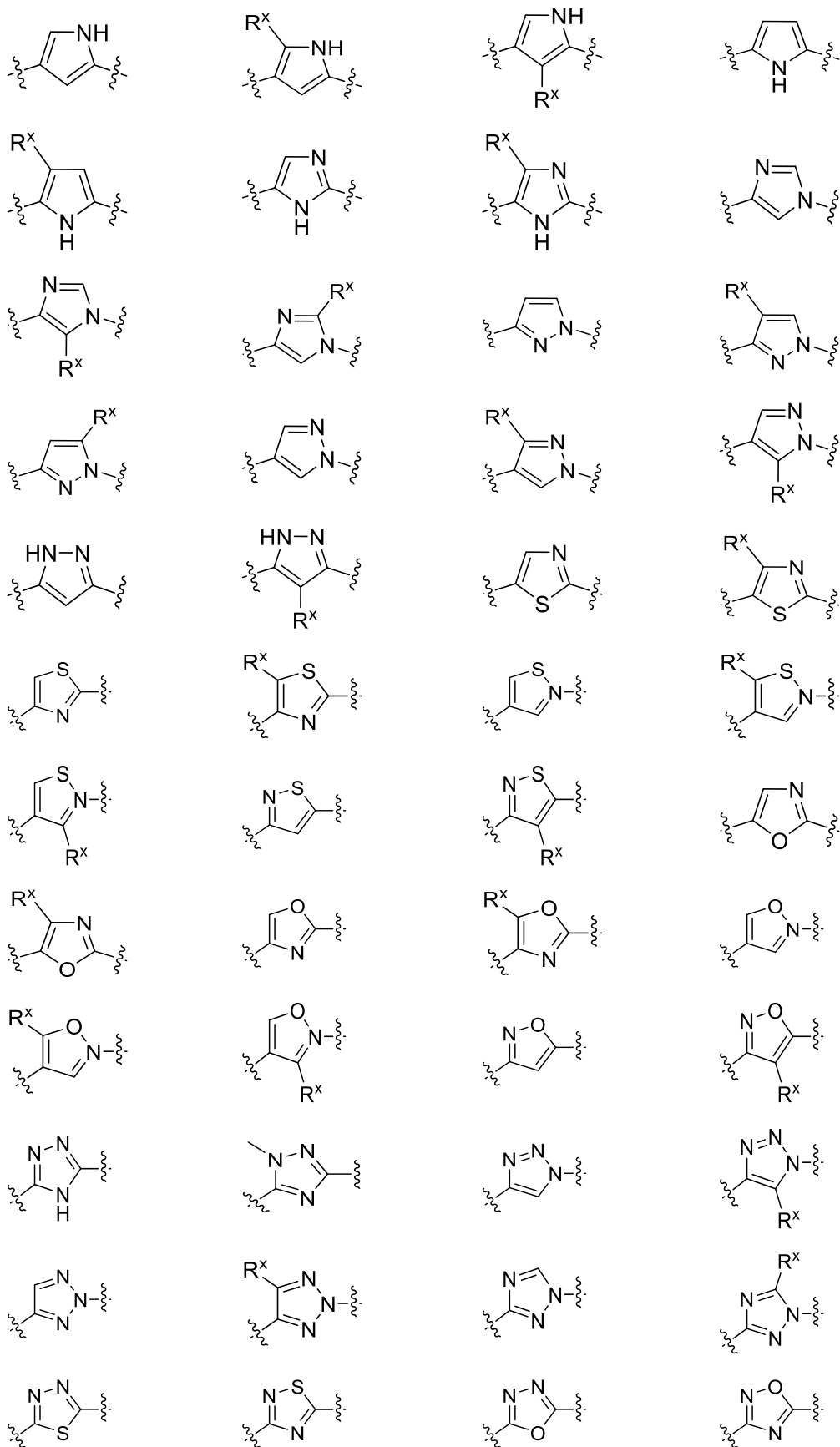


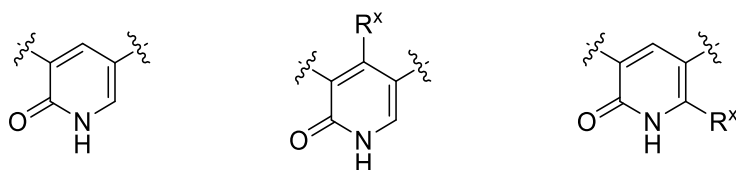
Modalidad 103. El compuesto de acuerdo con la modalidad 101, en donde el anillo



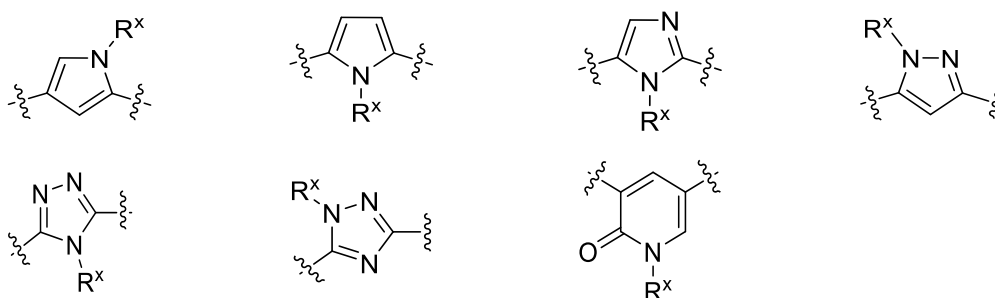
Modalidad 104. El compuesto de acuerdo con la modalidad 96, en donde el anillo

A se selecciona de



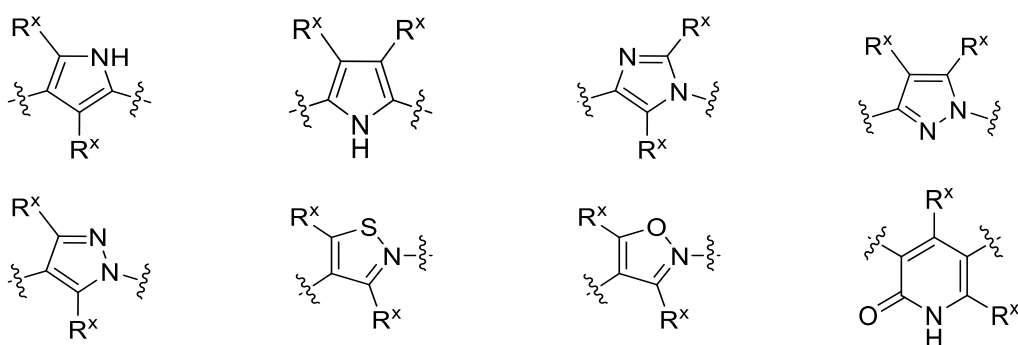


Modalidad 105. El compuesto de acuerdo con la modalidad 96, en donde el anillo A se selecciona de

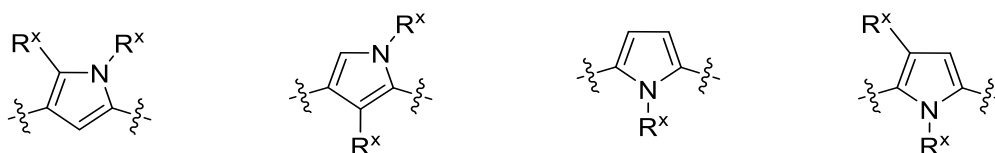


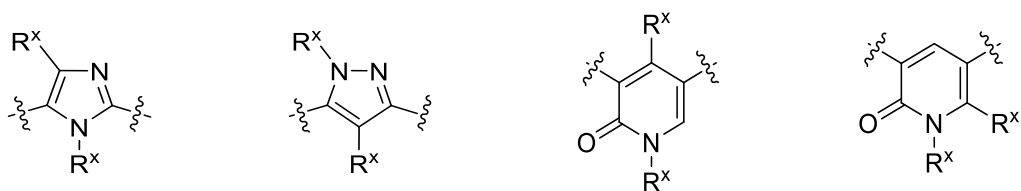
en donde R^x es un grupo opcionalmente sustituido seleccionado de alifático C_{1-4} , un anillo carbocíclico saturado o parcialmente insaturado de 3 a 7 miembros, un anillo heterocíclico saturado o parcialmente insaturado de 3 a 7 miembros que tiene 1-3 heteroátomos seleccionados independientemente de oxígeno, nitrógeno y azufre, fenilo, y un anillo heteroarilo de 5 a 6 miembros que tiene 1-3 heteroátomos seleccionados independientemente de oxígeno, nitrógeno y azufre.

Modalidad 106. El compuesto de acuerdo con la modalidad 96, en donde el anillo A se selecciona de



Modalidad 107. El compuesto de acuerdo con la modalidad 96, en donde el anillo A se selecciona de





en donde:

R^x en un átomo de nitrógeno se selecciona de un grupo opcionalmente sustituido seleccionado de alifático C_{1-4} , un anillo carbocíclico saturado o parcialmente insaturado de 3 a 7 miembros, un anillo heterocíclico saturado o parcialmente insaturado de 3 a 7 miembros que tiene 1-3 heteroátomos seleccionados independientemente de oxígeno, nitrógeno y azufre, fenilo y un anillo heteroarilo de 5 a 6 miembros que tiene 1-3 heteroátomos seleccionados independientemente de oxígeno, nitrógeno y azufre; y

R^x en un átomo de carbono se selecciona de halógeno, ciano, OR, SR, $N(R)_2$, o un grupo opcionalmente sustituido seleccionado de alifático C_{1-4} , un anillo carbocíclico saturado o parcialmente insaturado de 3 a 7 miembros, un anillo heterocíclico saturado o parcialmente insaturado de 3 a 7 miembros que tiene 1-3 heteroátomos seleccionados independientemente de oxígeno, nitrógeno y azufre, fenilo y un anillo heteroarilo de 5 a 6 miembros que tiene 1-3 heteroátomos seleccionados independientemente de oxígeno, nitrógeno y azufre.

Modalidad 108. El compuesto de acuerdo con una cualquiera de las modalidades 96-107, en donde R^x es halógeno.

Modalidad 109. El compuesto de acuerdo con una cualquiera de las modalidades 96-107, en donde R^x es ciano.

Modalidad 110. El compuesto de acuerdo con una cualquiera de las modalidades 96-107, en donde R^x es OR.

Modalidad 111. El compuesto de acuerdo con una cualquiera de las modalidades 96-107, en donde R^x es SR.

Modalidad 112. El compuesto de acuerdo con una cualquiera de las modalidades 96-107, en donde R^x es $N(R)_2$.

Modalidad 113. El compuesto de acuerdo con una cualquiera de las modalidades 110-112, en donde R se selecciona de hidrógeno y alifático C_{1-6} opcionalmente sustituido.

Modalidad 114. El compuesto de acuerdo con la modalidad 113, en donde R se selecciona de hidrógeno y alifático C_{1-4} opcionalmente sustituido.

Modalidad 115. El compuesto de acuerdo con una cualquiera de las modalidades 110, 113, y 114, en donde R^x es OH, OCH_3 , y OCH_2CH_3 .

Modalidad 116. El compuesto de acuerdo con una cualquiera de las modalidades 111, 113, y 114, en donde R^x es SH, SCH_3 , y SCH_2CH_3 .

Modalidad 117. El compuesto de acuerdo con una cualquiera de las modalidades 112-114, en donde R^x se selecciona de NH_2 , $NHCH_3$, $NHCH_2CH_3$, $N(CH_3)_2$, y $N(CH_2CH_3)_2$.

Modalidad 118. El compuesto de acuerdo con una cualquiera de las modalidades 96-107, en donde R^x es alifático C_{1-4} opcionalmente sustituido.

Modalidad 119. El compuesto de acuerdo con la modalidad 118, en donde R^x es C_{3-4} alifático opcionalmente sustituido.

Modalidad 120. El compuesto de acuerdo con la modalidad 119, en donde R^x se selecciona de *terc*-butilo, , , , y .

Modalidad 121. El compuesto de acuerdo con la modalidad 118, en donde R^x es alifático C_{1-4} opcionalmente sustituido con un grupo seleccionado de halógeno, $-(CH_2)_{0-4}R^\circ$, $-(CH_2)_{0-4}OR^\circ$, $-(CH_2)_{0-4}N(R^\circ)_2$, $-(CH_2)_{0-4}C(O)OR^\circ$, y $-(CH_2)_{0-4}C(O)NR^\circ_2$.

Modalidad 122. El compuesto de acuerdo con la modalidad 121, en donde R° se selecciona de hidrógeno, alifático C_{1-6} , $-CH_2Ph$, $-O(CH_2)_{0-1}Ph$, $-CH_2$ -(anillo heteroarilo de 5 a 6 miembros), un anillo saturado, parcialmente insaturado de 5 a 6 miembros o arilo que tiene 0-4 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno o azufre, o un anillo arilo bicíclico de 8 a 10 miembros que tiene 0-4 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno, o azufre, o: dos apariciones independientes de R° , tomados junto con sus átomos intermedios, forman un anillo saturado, parcialmente insaturado de 3 a 12 miembros o arilo mono o bicíclico que tiene 0-4 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno o azufre.

Modalidad 123. El compuesto de acuerdo con la modalidad 118, en donde R^x es alifático C_{1-4} opcionalmente sustituido con un grupo seleccionado de halógeno, $-R^\circ$, $-OR^\circ$, $-N(R^\circ)_2$, $-C(O)OR^\circ$, y $-C(O)NR^\circ_2$.

Modalidad 124. El compuesto de acuerdo con la modalidad 118, en donde R^x es alifático C_{1-4} opcionalmente sustituido con halógeno.

Modalidad 125. El compuesto de acuerdo con la modalidad 124, en donde R^x se selecciona de $-CH_3$, $-CF_3$, $-CHF_2$, y CH_2F .

Modalidad 126. El compuesto de acuerdo con la modalidad 124, en donde R^x se selecciona de $-CH_3$, $-CD_3$, $-CF_3$, $-CHF_2$, CH_2F , CH_2CH_3 .

Modalidad 127. El compuesto de acuerdo con la modalidad 118, en donde R^x se selecciona de $-CH_2R^\circ$, $-CH_2OR^\circ$, $-CH_2N(R^\circ)_2$, $-CH_2C(O)OR^\circ$, y $-CH_2C(O)N(R^\circ)_2$.

Modalidad 128. El compuesto de acuerdo con la modalidad 127, en donde R^x se selecciona de $-CH_2OH$, $-CH_2OCH_3$, $-CH_2CO_2CH_3$, $CH_2CO_2CH_2CH_3$, $-CH_2C(O)NH_2$, $-CH_2C(O)NHCH_3$, y $-CH_2C(O)N(CH_3)_2$.

Modalidad 129. El compuesto de acuerdo con una cualquiera de las modalidades 96-107, en donde R^x se selecciona de $S(O)_2N(R)_2$, $C(O)OR$ y $C(O)N(R)_2$.

Modalidad 130. El compuesto de acuerdo con la modalidad 129, en donde R^x es $S(O)_2N(R)_2$.

Modalidad 131. El compuesto de acuerdo con la modalidad 130, en donde R^x es SO_2NH_2 .

Modalidad 132. El compuesto de acuerdo con la modalidad 129, en donde R^x es $C(O)OR$.

Modalidad 133. El compuesto de acuerdo con la modalidad 132, en donde R^x se selecciona de CO_2CH_3 y $CO_2CH_2CH_3$.

Modalidad 134. El compuesto de acuerdo con la modalidad 129, en donde R^x es $C(O)N(R)_2$.

Modalidad 135. El compuesto de acuerdo con la modalidad 134, en donde R^x se selecciona de $C(O)NH_2$ y $C(O)N(CH_3)_2$.

Modalidad 136. El compuesto de acuerdo con una cualquiera de las modalidades 96-135, en donde R^1 es un anillo heteroarilo de 5 a 6 miembros opcionalmente sustituido que tiene 1-3 heteroátomos seleccionados independientemente de oxígeno, nitrógeno y azufre.

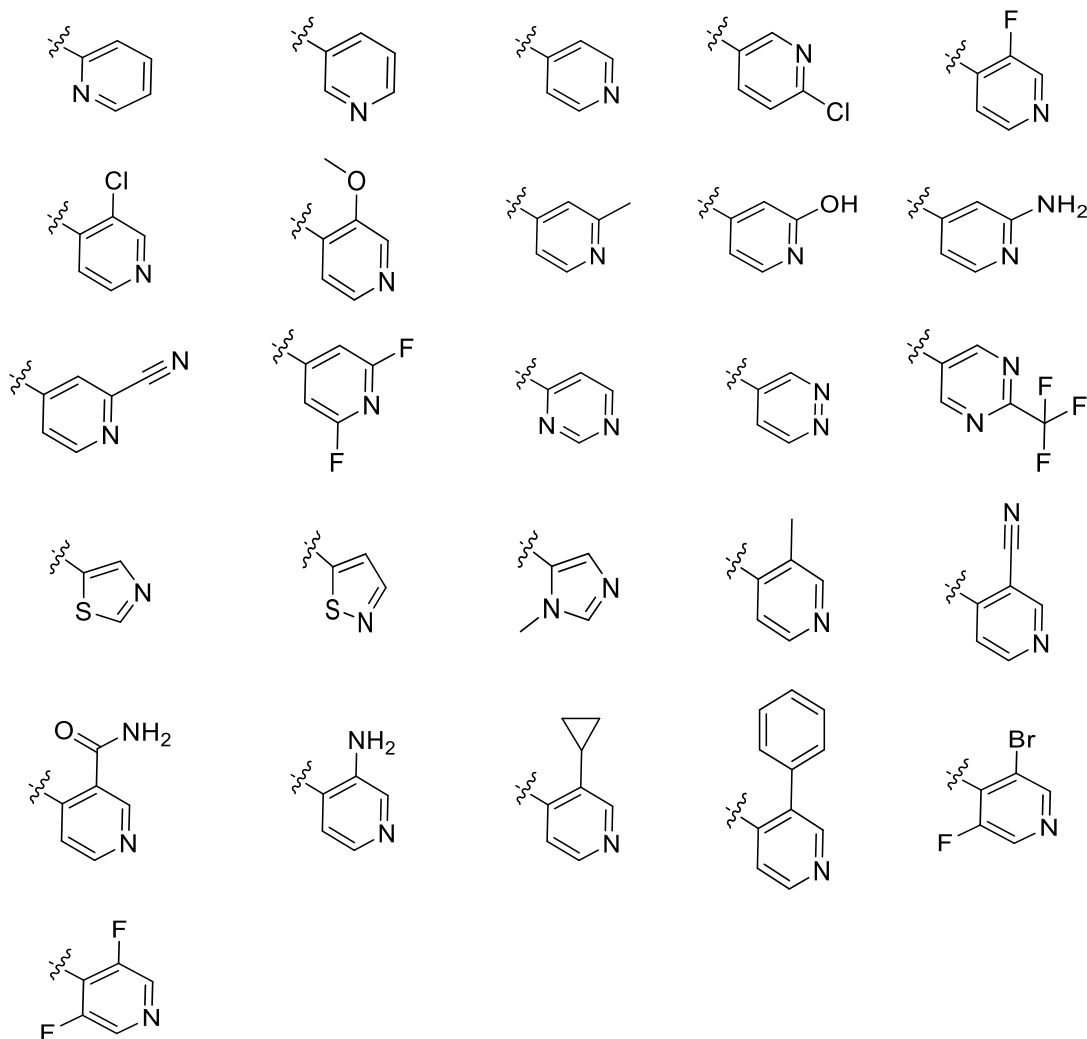
Modalidad 137. El compuesto de acuerdo con la modalidad 136, en donde R^1 es un anillo heteroarilo de 5 miembros opcionalmente sustituido que tiene 1-3 heteroátomos seleccionados independientemente de oxígeno, nitrógeno y azufre.

Modalidad 138. El compuesto de acuerdo con la modalidad 137, en donde R^1 es un anillo heteroarilo de 5 miembros opcionalmente sustituido que tiene 1-2 heteroátomos seleccionados independientemente de oxígeno, nitrógeno y azufre.

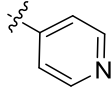
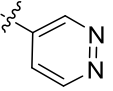
Modalidad 139. El compuesto de acuerdo con la modalidad 136, en donde R^1 es un anillo heteroarilo de 6 miembros opcionalmente sustituido que tiene 1-3 átomos de nitrógeno.

Modalidad 140. El compuesto de acuerdo con la modalidad 139, en donde R¹ es un anillo heteroarilo de 6 miembros opcionalmente sustituido que tiene 1-2 átomos de nitrógeno.

Modalidad 141. El compuesto de acuerdo con la modalidad 136, en donde R¹ se selecciona de



Modalidad 142. El compuesto de acuerdo con la modalidad 141, en donde R¹ se

selecciona de  y .

Modalidad 143. El compuesto de acuerdo con una cualquiera de las modalidades 96-142, en donde L es una cadena alifática C₁₋₂ opcionalmente sustituida en donde uno o dos átomos de carbono en la cadena alifática se reemplazan opcionalmente por un grupo seleccionado independientemente -O-, -N(R)-, -S-, -S(O)₂-, -C(O)-, -C(O)N(R)-, -N(R)C(O)-, -C(O)O-, -OC(O)-, -S(O)₂N(R)-, -N(R)S(O)₂-, y un anillo carbocíclico monocíclico, bicíclico o biccíclico con puente bivalente de 3 a 5 miembros.

Modalidad 144. El compuesto de acuerdo con la modalidad 143, en donde L es una cadena alifática C_{1-2} opcionalmente sustituida en donde uno o dos átomos de carbono en la cadena alifática se reemplazan opcionalmente por un grupo seleccionado independientemente de $-O-$, $-N(R)-$, $-S-$, $-S(O)_2-$, $-C(O)-$, y un anillo carbocíclico monocíclico, bicíclico o bicíclico con puente bivalente de 3 a 5 miembros.

Modalidad 145. El compuesto de acuerdo con la modalidad 143 o 144, en donde L es una cadena alifática C_{1-2} opcionalmente sustituida en donde uno o dos átomos de carbono en la cadena alifática se reemplazan opcionalmente por un grupo seleccionado independientemente de $-O-$, $-N(H)-$, $-S-$, $-S(O)_2-$, $-C(O)-$, y un anillo carbocíclico monocíclico, bicíclico o bicíclico con puente bivalente de 3 a 5 miembros.

Modalidad 146. El compuesto de acuerdo con una cualquiera de las modalidades 96-142, en donde L es una cadena alifática C_{3-4} opcionalmente sustituida en donde uno o dos átomos de carbono en la cadena alifática se reemplazan opcionalmente por un grupo seleccionado independientemente de $-O-$, $-N(R)-$, $-S-$, $-S(O)_2-$, $-C(O)-$, $-C(O)N(R)-$, $-N(R)C(O)-$, $-C(O)O-$, $-OC(O)-$, $-S(O)_2N(R)-$, $-N(R)S(O)_2-$, y un anillo carbocíclico monocíclico, bicíclico o bicíclico con puente bivalente de 3 a 5 miembros.

Modalidad 147. El compuesto de acuerdo con la modalidad 146, en donde L es una cadena alifática C_{3-4} opcionalmente sustituida en donde uno o dos átomos de carbono en la cadena alifática se reemplazan opcionalmente por un grupo seleccionado independientemente de $-O-$, $-N(R)-$, $-S-$, $-S(O)_2-$, $-C(O)-$, y un anillo carbocíclico monocíclico, bicíclico o bicíclico con puente bivalente de 3 a 5 miembros.

Modalidad 148. El compuesto de acuerdo con la modalidad 146 o 147, en donde L es una cadena alifática C_{3-4} opcionalmente sustituida en donde uno o dos átomos de carbono en la cadena alifática se reemplazan opcionalmente por un grupo seleccionado independientemente de $-O-$, $-N(H)-$, $-S-$, $-S(O)_2-$, $-C(O)-$, y un anillo carbocíclico monocíclico, bicíclico o bicíclico con puente bivalente de 3 a 5 miembros.

Modalidad 149. El compuesto de acuerdo con una cualquiera de las modalidades 96-142, en donde L es una cadena alifática C_{1-4} opcionalmente sustituida en donde un átomo de carbono en la cadena alifática se reemplaza por $-C(O)-$, y un átomo de carbono adicional se reemplaza opcionalmente por un grupo seleccionado de $-O-$, $-N(R)-$, $-S-$, $-S(O)_2-$, $-C(O)N(R)-$, $-N(R)C(O)-$, $-C(O)O-$, $-OC(O)-$, $-S(O)_2N(R)-$, $-N(R)S(O)_2-$, y un anillo carbocíclico monocíclico, bicíclico o bicíclico con puente bivalente de 3 a 5 miembros.

Modalidad 150. El compuesto de acuerdo con la modalidad 149, en donde L es una cadena alifática C_{1-4} opcionalmente sustituida en donde un átomo de carbono de la cadena alifática se reemplaza por $-C(O)-$, y un átomo de carbono adicional se reemplaza

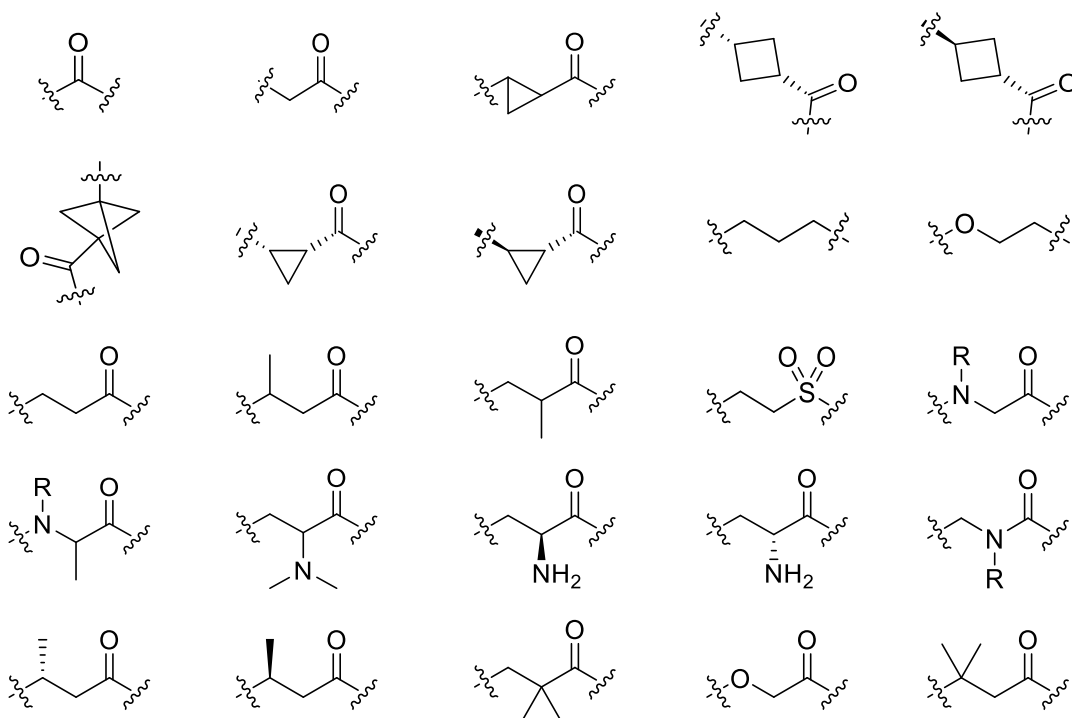
opcionalmente por un grupo seleccionado de -O-, -N(R)-, -S-, y un anillo carbocíclico monocíclico, bicíclico o bicíclico con puente bivalente de 3 a 5 miembros.

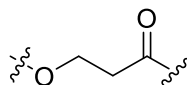
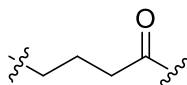
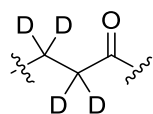
Modalidad 151. El compuesto de acuerdo con la modalidad 149 o 150, en donde L es una cadena alifática C₁₋₄ opcionalmente sustituida en donde un átomo de carbono de la cadena alifática se reemplaza por -C(O)-, y un átomo de carbono adicional se reemplaza opcionalmente por un grupo seleccionado de -O-, -N(H)-, -S-, y un anillo carbocíclico monocíclico, bicíclico o bicíclico con puente bivalente de 3 a 5 miembros.

Modalidad 152. El compuesto de acuerdo con la modalidad 149 o 150, en donde L es una cadena alifática C₃₋₄ opcionalmente sustituida en donde un átomo de carbono de la cadena alifática se reemplaza por -C(O)-, y un átomo de carbono adicional se reemplaza opcionalmente por un grupo seleccionado de -O-, -N(R)-, -S-, y un anillo carbocíclico monocíclico, bicíclico o bicíclico con puente bivalente de 3 a 5 miembros.

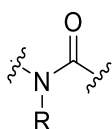
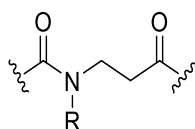
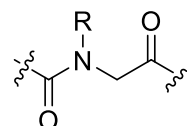
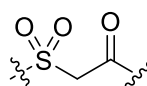
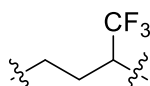
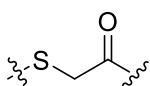
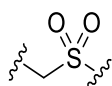
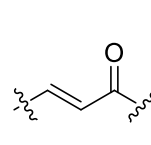
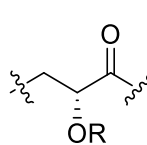
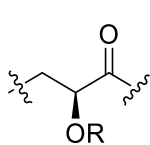
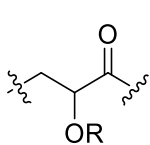
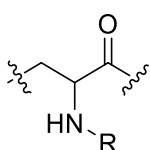
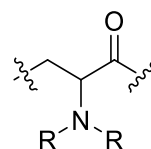
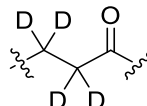
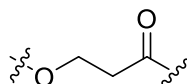
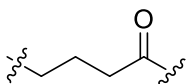
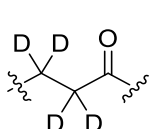
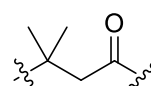
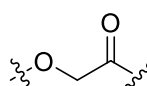
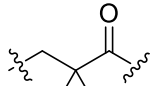
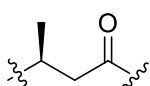
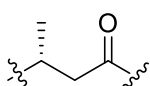
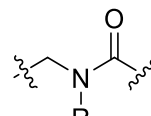
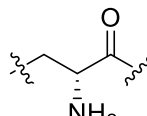
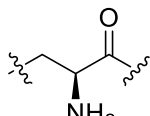
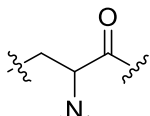
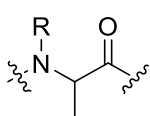
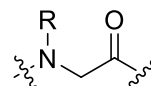
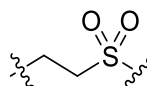
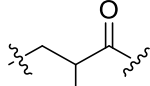
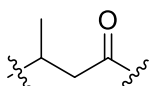
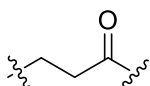
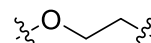
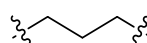
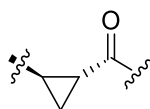
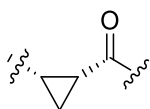
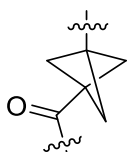
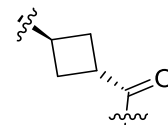
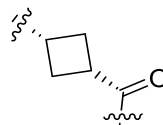
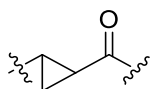
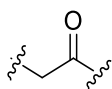
Modalidad 153. El compuesto de acuerdo con la modalidad 152, en donde L es una cadena alifática C₃₋₄ opcionalmente sustituida en donde un átomo de carbono en la cadena alifática se reemplaza por -C(O)-, y un átomo de carbono adicional se reemplaza opcionalmente por un grupo seleccionado de -O-, -N(H)-, -S-, y un anillo carbocíclico monocíclico, bicíclico o bicíclico con puente bivalente de 3 a 5 miembros.

Modalidad 154. El compuesto de acuerdo con una cualquiera de las modalidades 96-142, en donde L se selecciona de

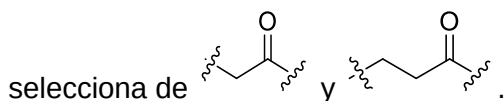




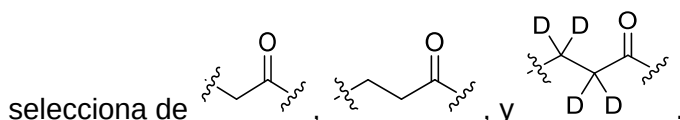
Modalidad 155. El compuesto de acuerdo con una cualquiera de las modalidades 96-142, en donde L se selecciona de



Modalidad 156. El compuesto de acuerdo con la modalidad 155, en donde L se



Modalidad 157. El compuesto de acuerdo con la modalidad 155, en donde L se



Modalidad 158. El compuesto de acuerdo con una cualquiera de las modalidades 96-157, en donde R es hidrógeno.

Modalidad 159. El compuesto de acuerdo con una cualquiera de las modalidades 96-157, en donde R es $-\text{CH}_3$.

Modalidad 160. El compuesto de acuerdo con una cualquiera de las modalidades 96-157, en donde R es alifático C_{1-6} opcionalmente sustituido.

Modalidad 161. El compuesto de acuerdo con la modalidad 160, en donde R es alifático opcionalmente sustituido con oxo y OR° .

Modalidad 162. El compuesto de acuerdo con la modalidad 161, en donde R° es alifático C_{1-6} .

Modalidad 163. El compuesto de acuerdo con la modalidad 160, en donde R es metilo o etilo.

Modalidad 164. El compuesto de acuerdo con una cualquiera de las modalidades 96-163, en donde R^2 hidrógeno.

Modalidad 165. El compuesto de acuerdo con una cualquiera de las modalidades 96-163, en donde R^2 es halógeno, N(R)_2 , OR, o un grupo opcionalmente sustituido seleccionado de alifático C_{1-6} , un anillo heterocíclico saturado o parcialmente insaturado de 3 a 7 miembros que tiene 1-3 heteroátomos seleccionados independientemente de oxígeno, nitrógeno y azufre, fenilo, un anillo heteroarilo de 5 a 6 miembros que tiene 1-3 heteroátomos seleccionados independientemente de oxígeno, nitrógeno y azufre, un anillo carbocíclico bicíclico saturado, parcialmente insaturado o arilo de 8 a 10 miembros, un anillo heterocíclico bicíclico saturado o parcialmente insaturado de 8 a 10 miembros que tiene 1-3 heteroátomos seleccionados independientemente de oxígeno, nitrógeno y azufre, o un anillo heteroarilo bicíclico de 8 a 10 miembros que tiene 1-3 heteroátomos seleccionados independientemente de oxígeno, nitrógeno y azufre;

Modalidad 166. El compuesto de acuerdo con la modalidad 165, en donde R^2 es N(R)_2 .

Modalidad 167. El compuesto de acuerdo con la modalidad 166, en donde R es NH₂.

Modalidad 168. El compuesto de acuerdo con la modalidad 165, en donde R² es alifático C₁₋₆ opcionalmente sustituido.

Modalidad 169. El compuesto de acuerdo con la modalidad 168, en donde R² se selecciona de metilo, etilo, t-butilo y neopentilo.

Modalidad 170. El compuesto de acuerdo con la modalidad 165, en donde R² es ciclohexilo opcionalmente sustituido.

Modalidad 171. El compuesto de acuerdo con la modalidad 165, en donde R² es fenilo opcionalmente sustituido.

Modalidad 172. El compuesto de acuerdo con la modalidad 165, en donde R² es un anillo heteroarilo de 5 a 6 miembros opcionalmente sustituido que tiene 1-3 heteroátomos seleccionados independientemente de oxígeno, nitrógeno y azufre.

Modalidad 173. El compuesto de acuerdo con la modalidad 172, en donde R² es un anillo heteroarilo de 5 miembros opcionalmente sustituido que tiene 1-2 heteroátomos seleccionados independientemente de oxígeno, nitrógeno y azufre.

Modalidad 174. El compuesto de acuerdo con la modalidad 172 o 173, en donde R² es un grupo opcionalmente sustituido seleccionado de tiofenilo, pirazolilo, e imidazolilo.

Modalidad 175. El compuesto de acuerdo con la modalidad 172, en donde R² es un anillo heteroarilo de 6 miembros opcionalmente sustituido que tiene 1-3 átomos de nitrógeno.

Modalidad 176. El compuesto de acuerdo con la modalidad 175, en donde R² es un anillo heteroarilo de 6 miembros opcionalmente sustituido que tiene 1-2 átomos de nitrógeno.

Modalidad 177. El compuesto de acuerdo con la modalidad 176, en donde R² es un grupo opcionalmente sustituido seleccionado de piridinilo o pirimidinilo.

Modalidad 178. El compuesto de acuerdo con la modalidad 165, en donde R² es un anillo carbocíclico bicíclico saturado, parcialmente insaturado o arilo de 8 a 10 miembros opcionalmente sustituido.

Modalidad 179. El compuesto de acuerdo con la modalidad 178, en donde R² es un anillo carbocíclico bicíclico saturado, parcialmente insaturado o arilo de 9 miembros opcionalmente sustituido.

Modalidad 180. El compuesto de acuerdo con la modalidad 179, en donde R² es 2,3-dihidro-1H-indenilo opcionalmente sustituido.

Modalidad 181. El compuesto de acuerdo con la modalidad 178, en donde R^2 es un anillo carbocíclico bicíclico saturado, parcialmente insaturado o anillo de 10 miembros opcionalmente sustituido.

Modalidad 182. El compuesto de acuerdo con la modalidad 181, en donde R^2 es un grupo opcionalmente sustituido seleccionado de 1,2,3,4-tetrahidronaftalenilo o naftalenilo.

Modalidad 183. El compuesto de acuerdo con la modalidad 165, en donde R^2 es un anillo heterocíclico bicíclico saturado o parcialmente insaturado de 8 a 10 miembros opcionalmente sustituido que tiene 1-3 heteroátomos seleccionados independientemente de oxígeno, nitrógeno y azufre.

Modalidad 184. El compuesto de acuerdo con la modalidad 183, en donde R^2 es un anillo heterocíclico bicíclico saturado o parcialmente insaturado de 9 miembros opcionalmente sustituido que tiene 1-3 heteroátomos seleccionados independientemente de oxígeno, nitrógeno y azufre.

Modalidad 185. El compuesto de acuerdo con la modalidad 183, en donde R^2 es un anillo heterocíclico bicíclico saturado o parcialmente insaturado de 10 miembros opcionalmente sustituido que tiene 1-3 heteroátomos seleccionados independientemente de oxígeno, nitrógeno y azufre.

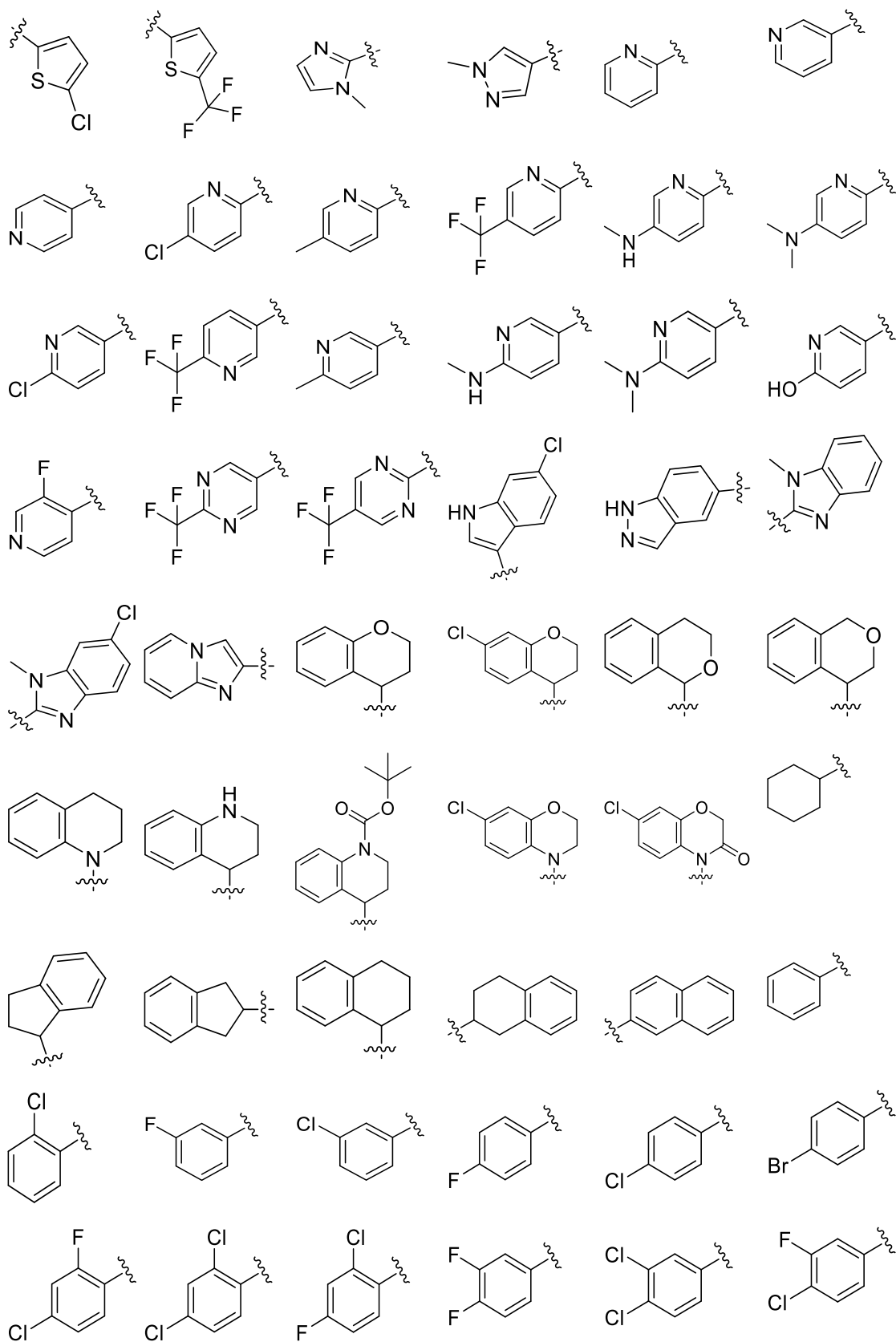
Modalidad 186. El compuesto de acuerdo con la modalidad 185, en donde R^2 es un grupo opcionalmente sustituido seleccionado de cromanilo, isocromanilo, 1,2,3,4-tetrahidroquinolinilo, 3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]oxazinilo y 2H-benzo[b][1,4]oxazin-3(4H)-onilo.

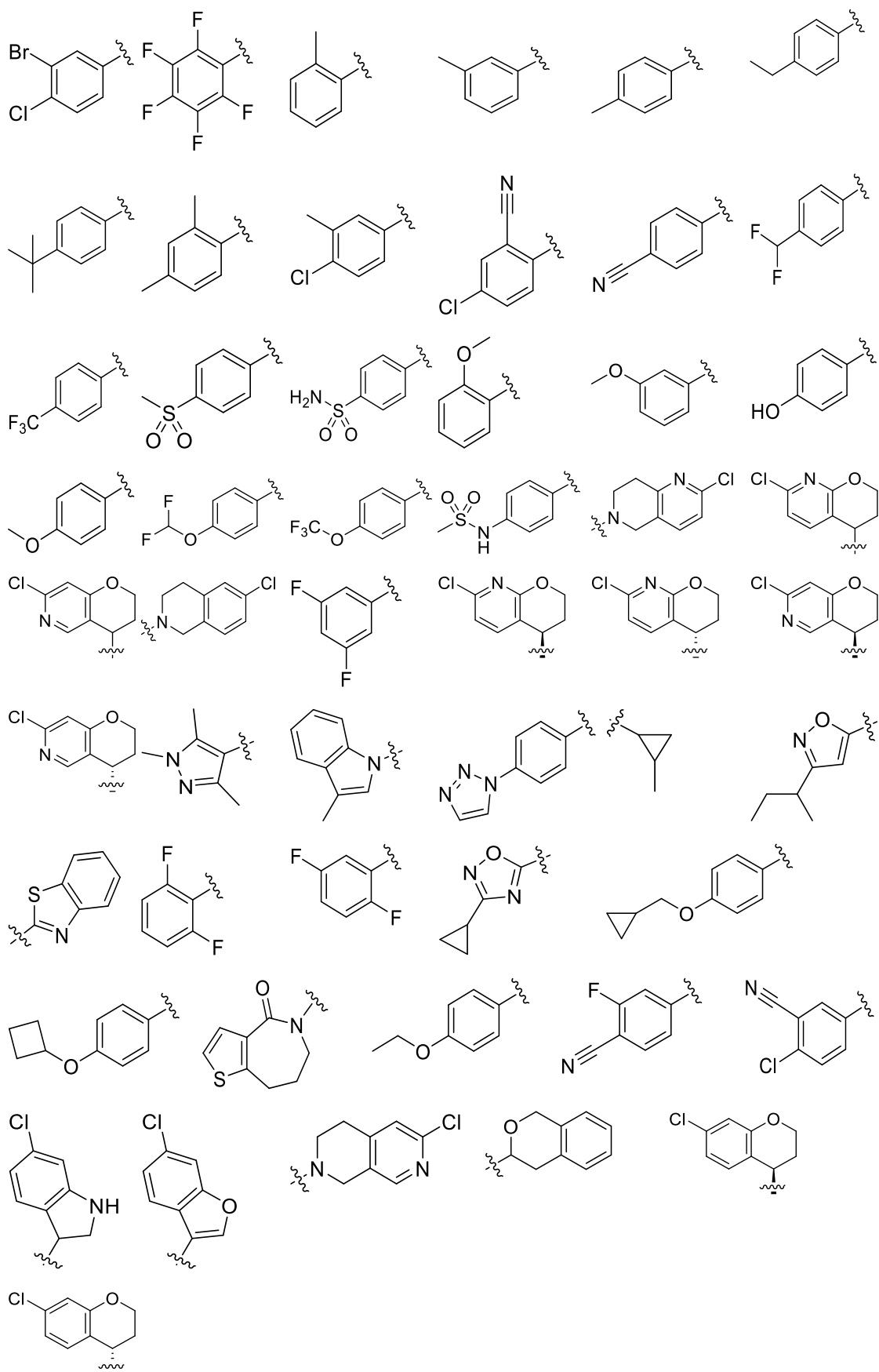
Modalidad 187. El compuesto de acuerdo con la modalidad 165, en donde R^2 es un anillo heteroarilo bicíclico de 8 a 10 miembros opcionalmente sustituido que tiene 1-3 heteroátomos seleccionados independientemente de oxígeno, nitrógeno y azufre.

Modalidad 188. El compuesto de acuerdo con la modalidad 187, en donde R^2 es un anillo heteroarilo bicíclico de 9 miembros opcionalmente sustituido que tiene 1-3 heteroátomos seleccionados independientemente de oxígeno, nitrógeno y azufre.

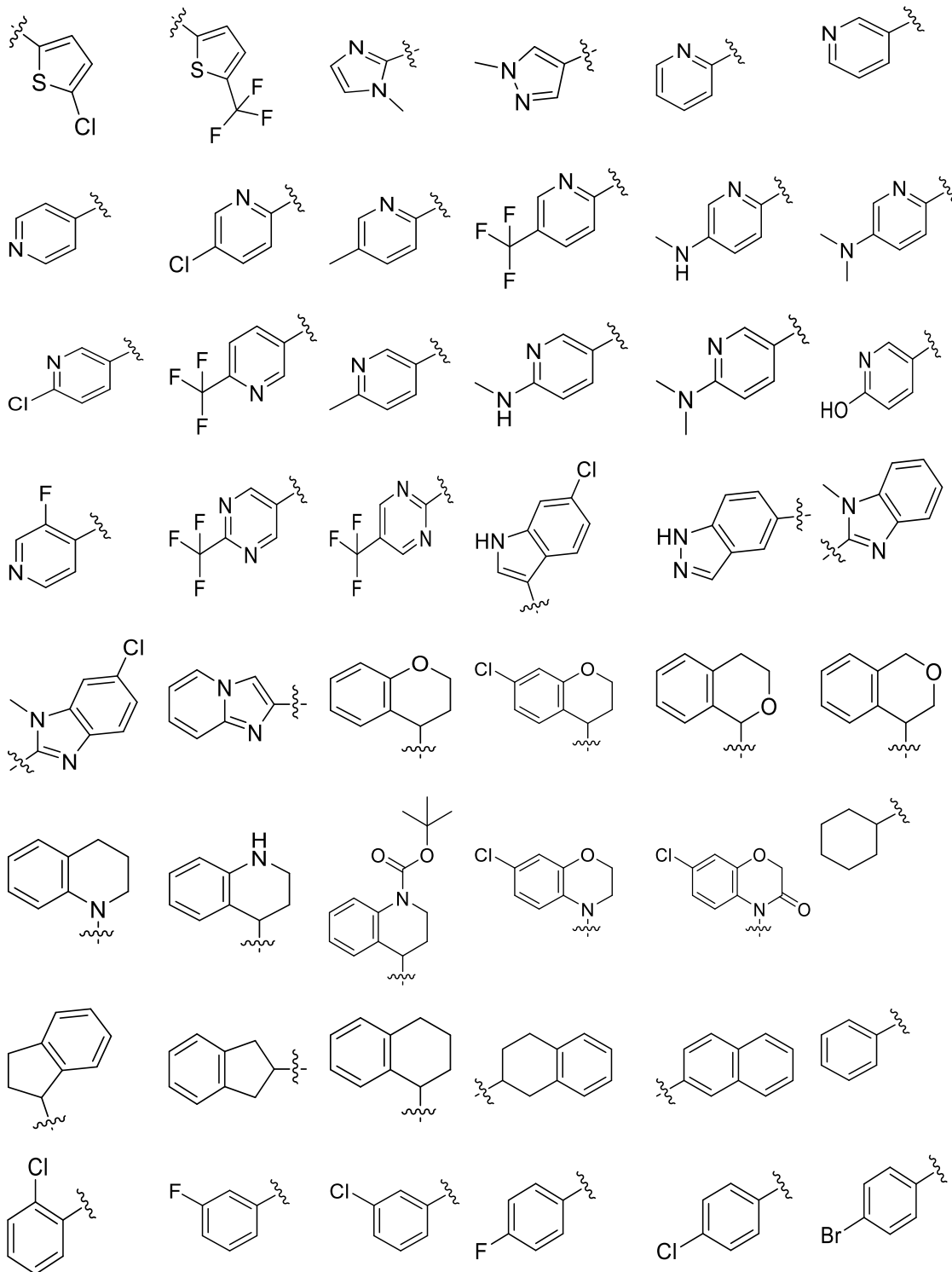
Modalidad 189. El compuesto de acuerdo con la modalidad 187 o 188, en donde R^2 es un grupo opcionalmente sustituido seleccionado de indolilo, benzopirazolilo, bencimidazolilo, e imidazo[1,2-a]piridinilo.

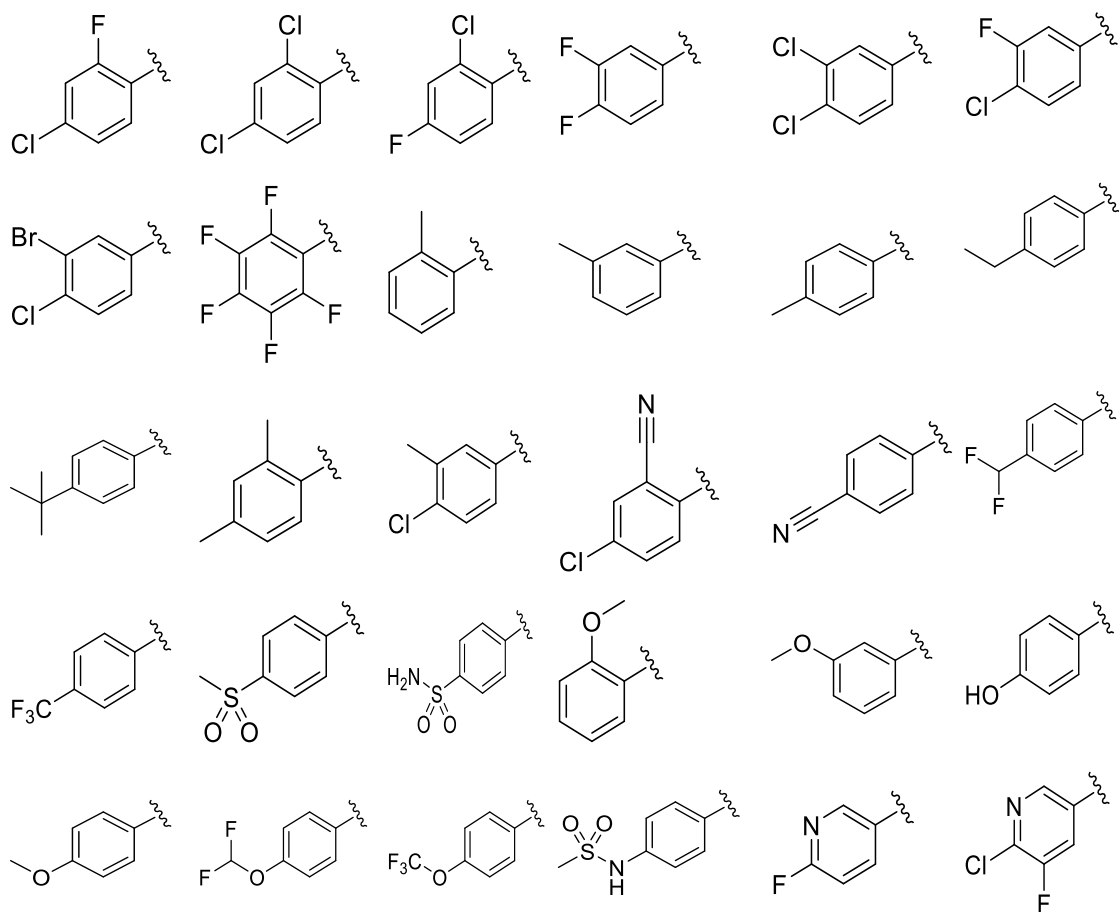
Modalidad 190. El compuesto de acuerdo con la modalidad 165, en donde R^2 se selecciona del grupo que consiste en



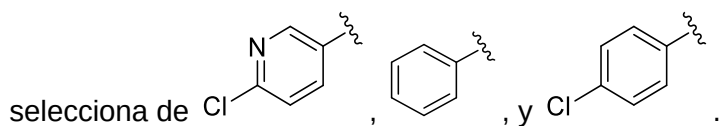


Modalidad 191. El compuesto de acuerdo con la modalidad 165, en donde R^2 se selecciona del grupo que consiste en

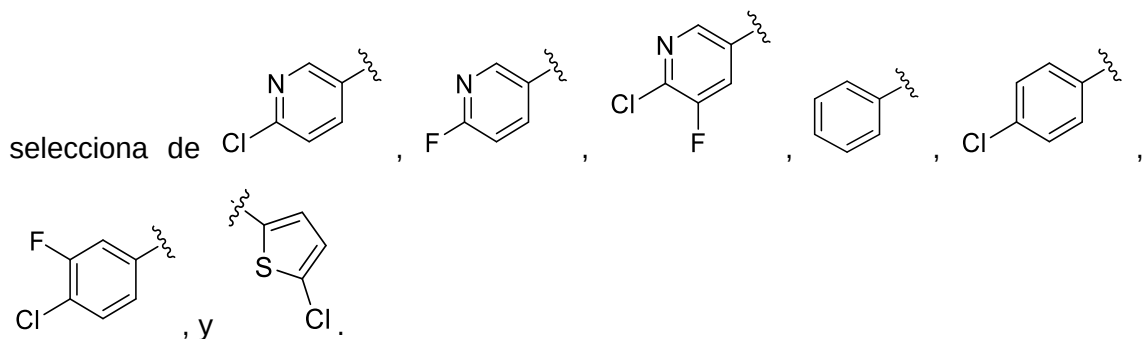




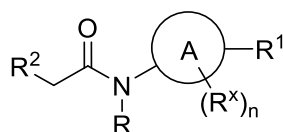
Modalidad 192. El compuesto de acuerdo con la modalidad 190, en donde R^2 se



Modalidad 193. El compuesto de acuerdo con la modalidad 191, en donde R^2 se



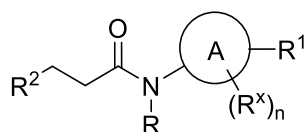
Modalidad 194. El compuesto de acuerdo con la modalidad 96, en donde el compuesto es:



I-a

una sal farmacéuticamente aceptable de este.

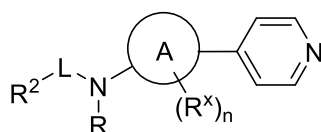
Modalidad 195. El compuesto de acuerdo con la modalidad 96, en donde el compuesto es:



I-b

una sal farmacéuticamente aceptable de este.

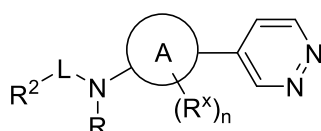
Modalidad 196. El compuesto de acuerdo con la modalidad 96, en donde el compuesto es:



I-c

una sal farmacéuticamente aceptable de este.

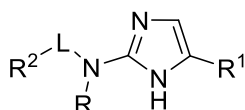
Modalidad 197. El compuesto de acuerdo con la modalidad 96, en donde el compuesto es:



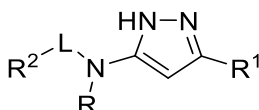
I-d

una sal farmacéuticamente aceptable de este.

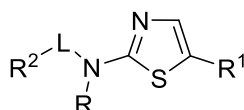
Modalidad 198. El compuesto de acuerdo con la modalidad 96, en donde el compuesto se selecciona de:



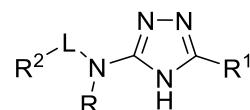
I-e



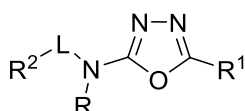
I-f



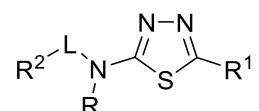
I-g



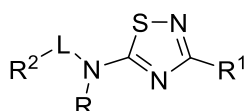
I-h



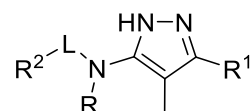
I-i



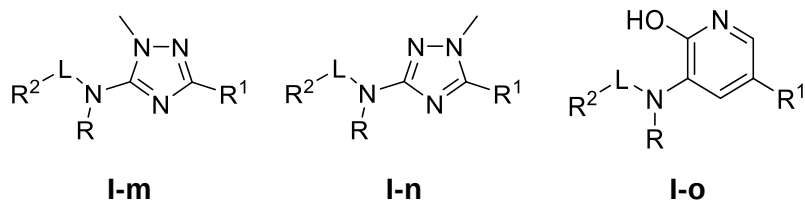
I-j



I-k

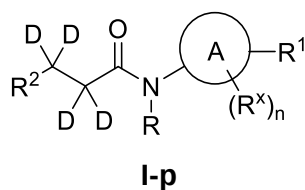


I-l



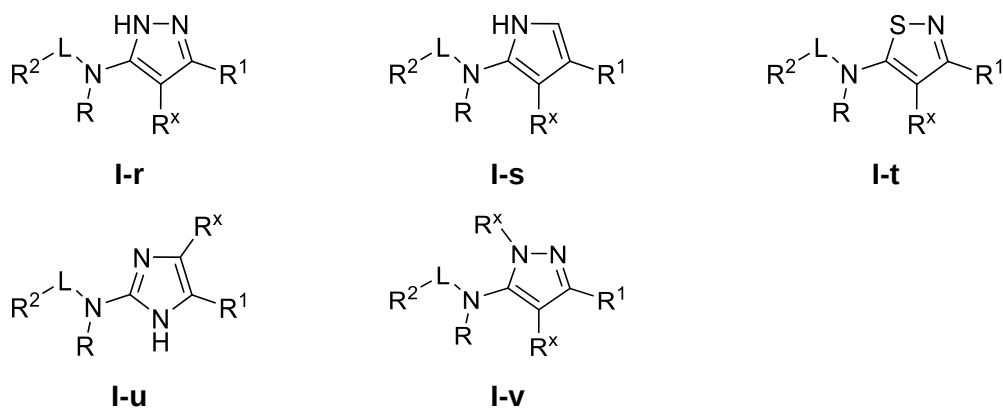
una sal farmacéuticamente aceptable de este.

Modalidad 199. El compuesto de acuerdo con la modalidad 96, en donde el compuesto es:



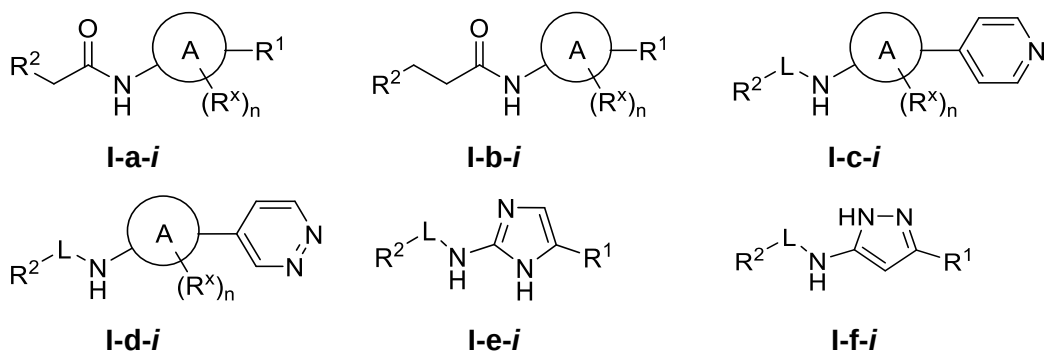
una sal farmacéuticamente aceptable de este.

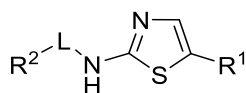
Modalidad 200. El compuesto de acuerdo con la modalidad 96, en donde el compuesto se selecciona de:



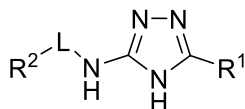
una sal farmacéuticamente aceptable de este.

Modalidad 201. El compuesto de acuerdo con la modalidad 96, en donde el compuesto se selecciona de:

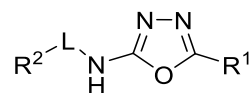




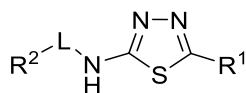
I-g-i



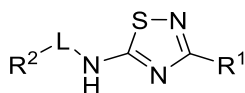
I-h-i



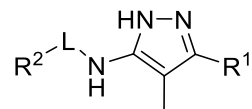
I-i-i



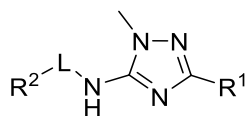
I-j-i



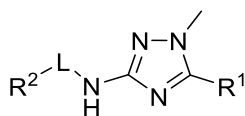
I-k-i



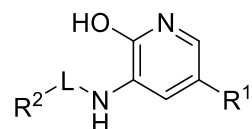
I-l-i



I-m-i



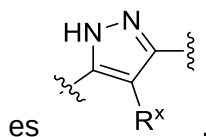
I-n-i



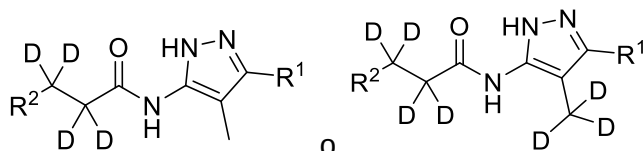
I-o-i

una sal farmacéuticamente aceptable de este.

Modalidad 202. El compuesto de acuerdo con una cualquiera de las modalidades 1, 3, 4, 8, 12-89, 90a, 91, 96, 98, 99, 101, 104, 108-197, 199 y 201, en donde el anillo A



Modalidad 203. El compuesto de acuerdo con la modalidad 202, en donde el compuesto es:



I-p-i

I-p-ii

una sal farmacéuticamente aceptable de este.

Modalidad 204. El compuesto de acuerdo con la modalidad 202, en donde el compuesto es:

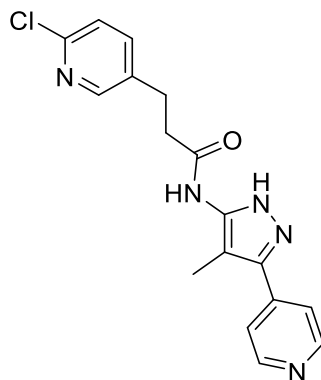


I-q

I-q-i

una sal farmacéuticamente aceptable de este.

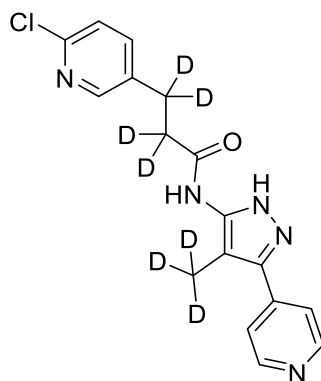
Modalidad 205. El compuesto de acuerdo con la modalidad 202, en donde el compuesto es



27

una sal farmacéuticamente aceptable de este.

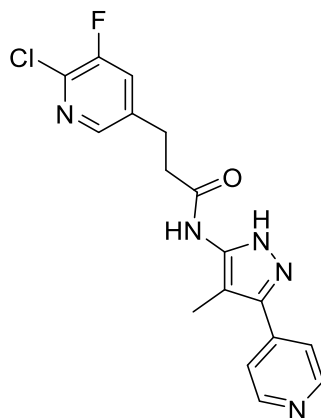
Modalidad 206. El compuesto de acuerdo con la modalidad 202, en donde el compuesto es



150

una sal farmacéuticamente aceptable de este.

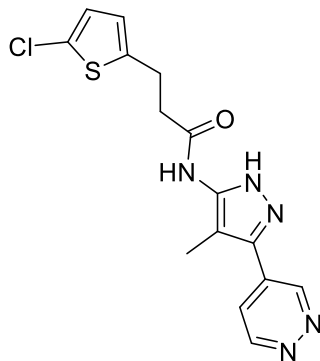
Modalidad 207. El compuesto de acuerdo con la modalidad 202, en donde el compuesto es



151

una sal farmacéuticamente aceptable de este.

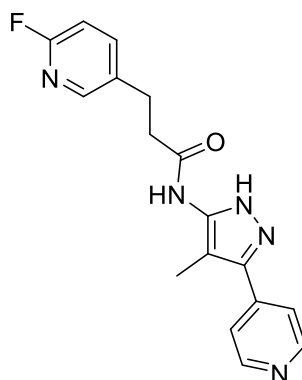
Modalidad 208. El compuesto de acuerdo con la modalidad 202, en donde el compuesto es



152

una sal farmacéuticamente aceptable de este.

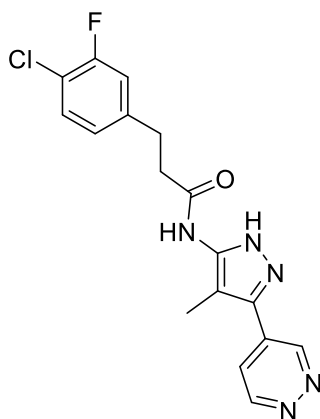
Modalidad 209. El compuesto de acuerdo con la modalidad 202, en donde el compuesto es



153

una sal farmacéuticamente aceptable de este.

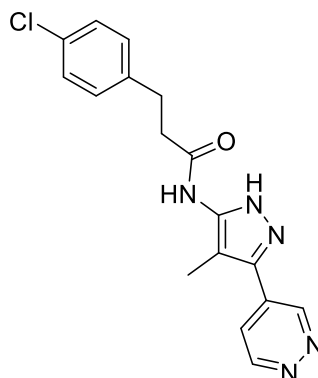
Modalidad 210. El compuesto de acuerdo con la modalidad 202, en donde el compuesto es



154

una sal farmacéuticamente aceptable de este.

Modalidad 211. El compuesto de acuerdo con la modalidad 202, en donde el compuesto es



155

una sal farmacéuticamente aceptable de este.

Modalidad 212. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las modalidades 96-211 y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

Modalidad 213. Un método que comprende una etapa de:

administrar un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las modalidades 96-211 a un sujeto que (i) tiene una afección caracterizada por degeneración axonal o (ii) tiene riesgo de desarrollar una afección caracterizada por degeneración axonal.

Modalidad 214. Un método para tratar o prevenir la degeneración axonal que comprende administrar a un sujeto que lo necesite un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las modalidades 96-211.

Modalidad 215. El método de acuerdo con la modalidad 94 o la modalidad 214, en donde la degeneración axonal está asociada con una enfermedad o trastorno neurodegenerativo.

Modalidad 216. El método de acuerdo con la modalidad 215, en donde la enfermedad o trastorno neurodegenerativo se selecciona de una enfermedad o trastorno agudo o crónico del sistema nervioso periférico (SNP), una enfermedad o trastorno agudo o crónico del sistema nervioso central (SNC) o una enfermedad asociada con la neurodegeneración.

Modalidad 217. El método de acuerdo con la modalidad 215 o la modalidad 216, en donde la enfermedad o trastorno neurodegenerativo se selecciona de esclerosis lateral amiotrófica (ALS), esclerosis múltiple (MS), neuropatía diabética y neuropatía periférica inducida por quimioterapia.

Modalidad 218. El método de acuerdo con la modalidad 217, en donde la enfermedad o trastorno neurodegenerativo es esclerosis lateral amiotrófica (ALS).

Modalidad 219. El método de acuerdo con la modalidad 217, en donde la enfermedad o trastorno neurodegenerativo es esclerosis múltiple (MS).

Modalidad 220. El método de acuerdo con la modalidad 217, en donde la enfermedad o trastorno neurodegenerativo es neuropatía diabética.

Modalidad 221. El método de acuerdo con la modalidad 217, en donde la enfermedad o trastorno neurodegenerativo es neuropatía periférica inducida por quimioterapia.

Modalidad 222. Un método para inhibir SARM1 que comprende poner en contacto una muestra biológica con un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las modalidades 96-211.

Composiciones

En algunas modalidades, se puede proporcionar un compuesto de Fórmula I o Fórmula I' en una composición, por ejemplo, en combinación (por ejemplo, mezcla) con uno o más de otros componentes.

En algunas modalidades, la presente descripción proporciona composiciones que comprenden y/o administran un compuesto de Fórmula I o Fórmula I', o un metabolito activo de este, por ejemplo, cuando se pone en contacto con o se administra de otro modo a un sistema o entorno, por ejemplo, qué sistema o entorno puede incluir actividad NADasa de SARM1; en algunas modalidades, la administración de tal composición al sistema o entorno logra la inhibición de la actividad de SARM1 como se describe en la presente.

En algunas modalidades, una composición proporcionada como se describe en la presente puede ser una composición farmacéutica en el sentido de que comprende un agente activo y uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables; en algunas de tales modalidades, una composición farmacéutica proporcionada comprende y/o administra un compuesto de Fórmula I o Fórmula I', o un metabolito activo de este a un sistema o entorno relevante (por ejemplo, a un sujeto que lo necesita) como se describe en la presente.

En algunas modalidades, se proporcionan y/o utilizan uno o más compuestos de Fórmula I o Fórmula I' en una forma de sal farmacéuticamente aceptable.

Entre otras cosas, la presente descripción proporciona composiciones que comprenden un compuesto de Fórmula I o Fórmula I', o una sal o derivado farmacéuticamente aceptable de este, y un adyuvante o vehículo farmacéuticamente

aceptable. La cantidad de compuesto en las composiciones proporcionadas es tal que es eficaz para inhibir de forma mensurable la degeneración axonal en una muestra biológica o en un paciente. En determinadas modalidades, un compuesto o composición proporcionados se formula para su administración a un paciente que necesita dicha composición. Los compuestos y composiciones, de acuerdo con los métodos de la presente descripción, pueden administrarse usando cualquier cantidad y cualquier vía de administración eficaz para tratar o disminuir la gravedad de cualquier enfermedad o trastorno descrito en la presente. Los compuestos proporcionados se formulan preferentemente en forma de unidad de dosificación para facilitar la administración y uniformidad de la dosificación. La expresión "forma de unidad de dosificación" como se usa en la presente se refiere a una unidad de agente físicamente discreta apropiada para el paciente a ser tratado. Sin embargo, se entenderá que el uso diario total de los compuestos y las composiciones proporcionados será decidido por el médico tratante dentro del alcance del criterio médico sensato. El nivel de dosis eficaz específico para cualquier paciente u organismo particular variará de un sujeto a otro, dependiendo de una variedad de factores, que incluyen el trastorno que se está tratando y la gravedad del trastorno; la actividad del compuesto específico empleado; la composición específica empleada y su vía de administración; la especie, edad, peso corporal, sexo y dieta del paciente; el estado general del sujeto; el momento de la administración; la velocidad de excreción del compuesto específico empleado; la duración del tratamiento; fármacos usados en combinación o coincidentemente con el compuesto específico empleado, y similares.

Las composiciones proporcionadas pueden administrarse por vía oral, parenteral, por inhalación o aerosol nasal, por vía tópica (por ejemplo, en forma de polvos, ungüentos o gotas), por vía rectal, bucal, intravaginal, intraperitoneal, intracisternal o mediante un depósito implantado, dependiendo de la gravedad de la afección que está siendo tratada. Preferentemente, las composiciones se administran por vía oral, intraperitoneal o intravenosa. En determinadas modalidades, los compuestos proporcionados se administran por vía oral o parenteral a niveles de dosificación de aproximadamente 0,01 mg/kg a aproximadamente 50 mg/kg, de peso corporal del sujeto por día, una o más veces al día, para obtener el efecto terapéutico deseado.

El término "parenteral", como se usa en la presente, incluye técnicas de inyección o infusión subcutánea, intravenosa, intramuscular, intraarticular, intrasinovial, intraesternal, intratecal, intrahepática, intralesional e intracraneal. Las formas inyectables estériles de las composiciones proporcionadas pueden ser una suspensión

acuosa u oleaginosa. Estas suspensiones se pueden formular de acuerdo con técnicas conocidas en la técnica usando agentes dispersantes o humectantes y agentes de suspensión adecuados. La preparación inyectable estéril también puede ser una solución o suspensión inyectable estéril en un diluyente o disolvente parenteralmente aceptable no tóxico, por ejemplo, como una solución en 1,3-butanodiol. Entre los vehículos y disolventes aceptables que se pueden emplear se encuentran el agua, la solución de Ringer y la solución isotónica de cloruro de sodio. Además, se emplean convencionalmente aceites fijos estériles como disolvente o medio de suspensión.

Para este propósito, se puede emplear cualquier aceite fijo suave que incluye mono o diglicéridos sintéticos. Los ácidos grasos, tal como el ácido oleico y sus derivados glicéridos son útiles en la preparación de inyectables, al igual que los aceites naturales farmacéuticamente aceptables, tales como el aceite de oliva o el aceite de ricino, especialmente en sus versiones polioxetiladas. Estas soluciones o suspensiones oleosas también pueden contener un diluyente o dispersante de alcohol de cadena larga, tal como carboximetilcelulosa o agentes dispersantes similares que se usan comúnmente en la formulación de formas de dosificación farmacéuticamente aceptables, que incluyen emulsiones y suspensiones. Otros tensioactivos comúnmente usados, tales como Tweens, Spans y otros agentes emulsionantes o potenciadores de la biodisponibilidad que se usan comúnmente en la fabricación de formas de dosificación sólidas, líquidas u otras farmacéuticamente aceptables, también pueden usarse para los propósitos de formulación.

Las formulaciones inyectables se pueden esterilizar, por ejemplo, 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.

Para prolongar el efecto de un compuesto proporcionado, se desea hacer más lenta la absorción del compuesto de la inyección subcutánea o intramuscular. Esto se puede lograr mediante el uso de una suspensión líquida de material cristalino o amorfo con escasa hidrosolubilidad. La velocidad de absorción del compuesto depende de su velocidad de disolución, la cual, a su vez, puede depender del tamaño del cristal y de la forma cristalina. Alternativamente, la absorción retrasada de una forma del compuesto administrado por vía parenteral se logra mediante la disolución o suspensión del compuesto en un vehículo oleoso. Las formas de depósitos inyectables se realizan al formar matrices microencapsuladas del compuesto en polímeros biodegradables, tales como poliláctido-poliglicólido. Según la relación del compuesto con respecto al polímero

y la naturaleza del polímero particular que se use, se puede controlar la velocidad de liberación del compuesto. Algunos ejemplos de otros polímeros biodegradables incluyen poli(ortoésteres) y poli(anhídridos). Las formulaciones de depósitos inyectables también se preparan al atrapar el compuesto en liposomas o microemulsiones que son compatibles con los tejidos corporales.

Las composiciones farmacéuticamente aceptables descritas en la presente pueden administrarse por vía oral en cualquier forma de dosificación aceptable por vía oral, que incluyen, de modo no taxativo, cápsulas, comprimidos, suspensiones o soluciones acuosas. En tales formas de dosificación sólidas, el compuesto 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 normal, sustancias adicionales distintas de diluyentes inertes, por ejemplo, lubricantes y otros auxiliares de formación de comprimidos tales como estearato de magnesio y celulosa microcristalina. Cuando se requieren suspensiones acuosas para uso oral, el ingrediente activo se combina con agentes emulsionantes y de suspensión. Si se desea, también se pueden agregar determinados agentes edulcorantes, aromatizantes o colorantes.

Las formas de dosificación sólidas para administración oral incluyen cápsulas, comprimidos, píldoras, polvos y gránulos. En tales formas de dosificación sólidas, el compuesto activo se mezcla con al menos un excipiente o vehículo inerte, farmacéuticamente aceptable, tal como citrato de sodio o fosfato dicálcico y/o a) agentes de relleno o extensores tales como almidones, lactosa, sacarosa, glucosa, manitol y ácido silícico, b) aglutinantes como, por ejemplo, carboximetilcelulosa, alginatos, gelatina, polivinilpirrolidinona, sacarosa y goma arábica, c) humectantes como glicerol, d) agentes desintegrantes como agar-agar, carbonato de calcio, almidón de papa o tapioca, ácido algínico, determinados silicatos y carbonato de sodio, e) agentes retardadores de la solución como parafina, f) aceleradores de la absorción como compuestos de amonio cuaternario, g) agentes humectantes como, por ejemplo, alcohol cetílico y monoestearato de glicerol, h) absorbentes como caolín y arcilla de bentonita, y/o i) lubricantes tales como talco, estearato de calcio, estearato de magnesio, polietilenglicoles sólidos, lauril sulfato de sodio y mezclas de estos. En el caso de cápsulas, comprimidos y píldoras, la forma de dosificación también puede comprender agentes amortiguadores. Los compuestos activos también pueden estar en forma microencapsulada con uno o más excipientes como se indicó anteriormente.

También se pueden emplear composiciones sólidas de un tipo similar como agentes de relleno en cápsulas de gelatina rellenas blandas y duras usando excipientes tales como lactosa o azúcar de leche, así como también polietilenglicoles de alto peso molecular y similares. Las formas de dosificación sólidas de comprimidos, grageas, cápsulas, píldoras y gránulos se pueden preparar con recubrimientos y cubiertas tales como recubrimientos entéricos (es decir, agentes amortiguadores) y otros recubrimientos bien conocidos en la técnica de formulación farmacéutica. Pueden contener opcionalmente agentes opacificantes y también pueden ser de una composición que liberen el ingrediente o los ingredientes activos solo, o preferentemente, en una determinada parte del tracto intestinal, opcionalmente, de manera retardada. Los ejemplos de composiciones de incrustación que se pueden usar incluyen ceras y sustancias poliméricas.

Las formas de dosificación líquidas para administración oral incluyen, de modo no taxativo, emulsiones, microemulsiones, soluciones, suspensiones, jarabes y elixires farmacéuticamente aceptables. Además de los compuestos activos, las formas de dosis líquidas pueden contener diluyentes inertes que se usan comúnmente en la técnica, tales como, por ejemplo, agua u otros disolventes, agentes solubilizantes y emulgentes, 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, aceite de semilla de algodón, de maní, de maíz, de germen, de oliva, de ricino y de sésamo), glicerol, alcohol tetrahidrofurfurílico, polietilenglicoles, ésteres de ácidos grasos de sorbitán y mezclas de estos. Además de los diluyentes inertes, las composiciones orales también pueden incluir adyuvantes tales como agentes humectantes, agentes emulsionantes y de suspensión, agentes edulcorantes, aromatizantes y perfumantes.

Alternativamente, las composiciones farmacéuticamente aceptables descritas en la presente se pueden administrar en forma de supositorios para administración rectal o vaginal. Estos se pueden preparar mezclando los compuestos de la presente descripción con excipientes o vehículos no irritantes adecuados que son sólidos a temperatura ambiente pero líquidos a la temperatura corporal (por ejemplo, rectal o vaginal) y, por lo tanto, se derretirán en el recto o la cavidad vaginal para liberar el compuesto activo. Dichos materiales incluyen manteca de cacao, una cera para supositorios (por ejemplo, cera de abejas) y polietilenglicoles.

Las composiciones farmacéuticamente aceptables descritas en la presente también se pueden administrar por vía tópica, especialmente cuando el objetivo del

tratamiento incluye áreas u órganos fácilmente accesibles mediante aplicación tópica, que incluyen enfermedades de los ojos, la piel o el tracto intestinal inferior. La aplicación tópica para el tracto intestinal inferior puede realizarse en una formulación de supositorio rectal (ver arriba) o en una formulación de enema adecuada.

Las formas de dosificación para la administración tópica o transdérmica de un compuesto proporcionado incluyen pomadas, pastas, cremas, lociones, geles, polvos, soluciones, aerosoles, inhalantes o parches. El componente activo se mezcla en condiciones estériles con un vehículo farmacéuticamente aceptable y cualquier conservante o amortiguador necesario, según se requiera. Las formulaciones oftálmicas, las gotas para los oídos y las gotas para los ojos también se contemplan dentro del alcance de esta descripción. Adicionalmente, la presente descripción contempla el uso de parches transdérmicos, que tienen la ventaja adicional de proporcionar una administración controlada de un compuesto al cuerpo. Tales formas de dosis se pueden realizar al disolver o dispensar el compuesto en el medio adecuado. También se pueden usar potenciadores de absorción para aumentar el flujo del compuesto a través de la piel. La velocidad se puede controlar ya sea al proporcionar una membrana para el control de la velocidad o al dispersar el compuesto en una matriz polimérica o un gel.

Para aplicaciones tópicas, las composiciones farmacéuticamente aceptables pueden formularse en una pomada adecuada que contenga el componente activo suspendido o disuelto en uno o más vehículos. Los vehículos para la administración tópica de los compuestos de esta descripción incluyen, de modo no taxativo, aceite mineral, petrolato líquido, petrolato blanco, propilenglicol, polioxietileno, compuesto de polioxipropileno, cera emulsionante y agua. Alternativamente, las composiciones farmacéuticamente aceptables proporcionadas se pueden formular en una loción o crema adecuada que contenga los componentes activos suspendidos o disueltos en uno o más vehículos farmacéuticamente aceptables. Los vehículos adecuados incluyen, de modo no taxativo, aceite mineral, monoestearato de sorbitán, polisorbato 60, cera de ésteres cetílicos, alcohol cetearílico, 2-octildodecanol, alcohol bencílico y agua.

Para uso oftálmico, las composiciones farmacéuticamente aceptables proporcionadas pueden formularse como suspensiones micronizadas en solución salina estéril isotónica con pH ajustado o, preferentemente, como soluciones en solución salina estéril con pH ajustado isotónica, con o sin un conservante tal como cloruro de bencilalconio. Alternativamente, para usos oftálmicos, las composiciones farmacéuticamente aceptables se pueden formular en un ungüento tal como petrolato.

Las composiciones farmacéuticamente aceptables de esta descripción también se pueden administrar mediante aerosol nasal o inhalación. Dichas composiciones se preparan de acuerdo con técnicas bien conocidas en la técnica de la formulación farmacéutica y se pueden preparar como soluciones en solución salina, empleando alcohol bencílico u otros conservantes adecuados, promotores de la absorción para mejorar la biodisponibilidad, fluorocarbonos y/u otros agentes solubilizantes o dispersantes convencionales.

Más preferentemente, las composiciones farmacéuticamente aceptables de esta descripción se formulan para administración oral.

Identificación y/o caracterización de compuestos y/o composiciones

Entre otras cosas, la presente descripción proporciona diversas tecnologías para la identificación y/o caracterización de compuestos y/o composiciones como se describe en la presente. Por ejemplo, la presente descripción proporciona varios ensayos para evaluar la actividad inhibidora de SARM1, y específicamente para evaluar la actividad inhibidora de SARM1.

En algunas modalidades, el rendimiento de uno o más compuestos o composiciones de interés en un ensayo como se describe en la presente se compara con el de una referencia apropiada. Por ejemplo, en algunas modalidades, una referencia puede ser la ausencia del compuesto o composición relevante. Alternativa o adicionalmente, en algunas modalidades, una referencia puede ser la presencia de un compuesto o composición alternativa, por ejemplo, cuyo compuesto o composición alternativa tiene un rendimiento conocido (por ejemplo, como control positivo o control negativo, como se entiende en la técnica) en el ensayo correspondiente. En algunas modalidades, una referencia puede ser un conjunto de condiciones alternativas pero comparables (por ejemplo, temperatura, pH, concentración de sal, etc.). En algunas modalidades, una referencia puede ser el rendimiento del compuesto o composición con respecto a una variante de SARM1.

Además, de forma alternativa o adicional, en algunas modalidades, el rendimiento de uno o más compuestos o composiciones de interés en un ensayo como se describe en la presente puede evaluarse en presencia de un compuesto o composición de referencia apropiada, por ejemplo, de modo que se determina la capacidad del compuesto o la composición para competir con la referencia.

En algunas modalidades, una pluralidad de compuestos o composiciones de interés pueden someterse a análisis en un ensayo particular y/o compararse con la misma referencia. En algunas modalidades, tal pluralidad de compuestos o

composiciones puede ser o incluir un conjunto de compuestos o composiciones que se considera una "biblioteca" porque múltiples miembros comparten una o más características (por ejemplo, elementos estructurales, identidad de fuente, similitudes sintéticas, etc.).

Determinados ensayos ilustrativos que pueden ser útiles en la práctica de la presente descripción se ejemplifican en los Ejemplos a continuación. Los expertos en la técnica, al leer la presente descripción, sabrán que los sistemas útiles o relevantes para identificar y/o caracterizar compuestos y/o composiciones de acuerdo con la presente descripción no se limitan a los incluidos en los Ejemplos, o de otro modo discutidos a continuación.

En algunas modalidades, los compuestos y/o composiciones pueden identificarse basándose y/o caracterizados por una o más actividades o características tales como, por ejemplo: promover la integridad axonal, la estabilidad citoesquelética y/o la supervivencia neuronal. En algunas modalidades, los inhibidores de SARM1 proporcionados inhiben el catabolismo de NAD⁺ mediante SARM1. En algunas modalidades, los inhibidores de SARM1 proporcionados reducen la velocidad del catabolismo de NAD⁺.

En algunas modalidades, los inhibidores de SARM1 proporcionados reducen o inhiben la unión de NAD⁺ mediante SARM1. En algunas modalidades, los inhibidores de SARM1 proporcionados se unen a SARM1 dentro de un bolsillo que comprende uno o más residuos catalíticos (por ejemplo, una hendidura catalítica de SARM1). Los ejemplos de tales residuos catalíticos incluyen el ácido glutámico en la posición 642 (E642).

En algunas modalidades, los inhibidores de SARM1 proporcionados interrumpen y/o evitan la multimerización del dominio TIR1 de SARM1. En algunas modalidades, los inhibidores de SARM1 proporcionados interrumpen la multimerización de los dominios SAM. En algunas modalidades, los inhibidores de SARM1 proporcionados interrumpen la cascada de señalización axonal que conduce al agotamiento de NAD⁺.

En algunas modalidades, la presente descripción proporciona ensayos útiles para identificar y/o caracterizar una o más actividades y/o características de compuestos y/o composiciones de interés. Por ejemplo, en algunas modalidades, la presente descripción proporciona sistemas *in vitro*, celulares y/o *in vivo* para evaluar una o más de tales actividades y/o características.

Ensayos de actividad de SARM1

En algunas modalidades, un método para identificar un inhibidor de SARM1 comprende: a) proporcionar una mezcla que comprende i) un mutante o fragmento de SARM1, ii) NAD⁺ y iii) un inhibidor candidato, en donde el mutante o fragmento tiene actividad constitutiva; b) incubar la mezcla; c) cuantificar NAD⁺ en la mezcla después de la incubación; y d) identificar el compuesto inhibidor candidato como inhibidor si la cantidad de NAD⁺ es mayor que la de una mezcla de control que no contiene el inhibidor candidato.

En algunas modalidades, se proporcionan métodos para identificar un inhibidor de SARM1, que comprenden: a) proporcionar una mezcla que comprende i) un SARM1 de longitud completa, ii) NAD⁺ y iii) un inhibidor candidato, en donde el SARM1 de longitud completa tiene actividad constitutiva; b) incubar la mezcla; c) cuantificar NAD⁺ y ADPR (o ADPRc) en la mezcla después de la incubación; d) determinar la relación molar de NAD⁺: ADPR (o ADPRc); y e) identificar el compuesto inhibidor candidato como inhibidor si la relación molar es mayor que la de una mezcla de control que no contiene el inhibidor candidato.

En algunas modalidades, se proporcionan métodos para identificar un inhibidor de SARM1, que comprenden: a) proporcionar una mezcla que comprende un soporte sólido al que está unido i) un SARM1 de longitud completa y al menos una etiqueta, ii) NAD⁺, y iii) un inhibidor candidato; b) incubar la mezcla; c) cuantificar el NAD⁺ después de la incubación; y d) identificar el compuesto inhibidor candidato como inhibidor de SARM1 si la concentración de NAD⁺ es mayor que la de un control.

Ensayos de unión de SARM1

En algunas modalidades, la eficacia de los inhibidores de SARM1 proporcionados se puede determinar de acuerdo con, por ejemplo, los ensayos descritos en WO 2018/057989, publicado el 29 de marzo de 2018, que se incorpora en la presente como referencia en su totalidad. En algunas modalidades, los inhibidores de SARM1 proporcionados se pueden aplicar a una solución que contiene SARM1 o un fragmento de este. En algunas modalidades, los inhibidores de SARM1 proporcionados se pueden aplicar a un sistema *in vitro*. En algunas modalidades, los inhibidores de SARM1 proporcionados se pueden aplicar a un *in vivo*. En algunas modalidades, los inhibidores de SARM1 proporcionados se pueden aplicar a un paciente. En algunas modalidades, se puede mezclar un inhibidor de SARM1 con SARM1 o un fragmento de este que se ha marcado con una etiqueta de epítipo. En algunas modalidades, la cantidad de inhibidor de SARM1 unido se puede comparar con la cantidad de inhibidor de SARM1 no unido, lo que produce la afinidad por el inhibidor de SARM1.

En algunas modalidades, el mutante o fragmento de SARM1 es un fragmento SAM-TIR que tiene actividad constitutiva. Los fragmentos de SARM1 que tienen actividad constitutiva incluyen, por ejemplo y sin limitación, un SARM1 con el dominio autoinhibidor eliminado; al menos una mutación puntual de SARM1 que vuelve inactivo el dominio autoinhibidor; un fragmento de SARM1 que contiene un dominio TIR; o un fragmento de SARM1 que consiste en dominios SAM y TIR. En algunas modalidades, un polipéptido SARM1 puede incluir una o más secuencias de aminoácidos adicionales que pueden actuar como etiquetas, tales como una etiqueta His, una etiqueta de estreptavidina o una combinación de estas. En algunas modalidades, un polipéptido SARM1 puede incluir una etiqueta en el extremo amino, en el extremo carboxi o una combinación de estos. En algunas modalidades, se puede usar SARM1 o un fragmento de este marcado con una etiqueta de epítipo para medir la eficacia de unión de los inhibidores de SARM1 proporcionados.

Purificación de dominios SARM1-TIR

En algunas modalidades, un dominio SARM1-TIR se puede diseñar con varias etiquetas de proteína o epítipo que pueden ser útiles, por ejemplo, en la purificación. En algunas modalidades, la presente descripción también proporciona una línea celular NRK1-HEK293T que comprende células HEK293T transformadas con una nicotinamida ribósido quinasa 1 (NRK1). En algunas modalidades, las células HEK293T se transformaron o transfectaron con una secuencia de ADN que codifica la nicotinamida ribósido quinasa 1 (NRK1). En algunas modalidades, el ADN que codifica NRK1 puede ser genómico o ADNc. En algunas modalidades, las células HEK293T se transfectan de forma estable o transitoria con ADN que codifica NRK1 de una fuente exógena a la célula huésped. En algunas modalidades, las células HEK293T se transfectan de forma estable o transitoria con ADN que codifica NRK1 de manera que las células expresan NRK1 a un nivel elevado en comparación con las células de control. En algunas modalidades, el ADN que codifica NRK1 está bajo el control de una o más secuencias de ADN reguladoras exógenas tales como un promotor, un potenciador o una combinación de estos. En algunas modalidades, una combinación de secuencias de ADN que codifican NRK1 y secuencias reguladoras es una combinación de origen no natural. En algunas modalidades, el ADN que codifica NRK1, ya sea genómico o ADNc, comprende un vector de expresión tal como un vector de expresión de FCIV. En algunas modalidades, el ADN que codifica NRK1 se deriva de ADN o ADNc genómico de una especie de vertebrado o invertebrado tal como, de modo no taxativo, humano, ratón,

pez cebra o *Drosophila*. En algunas configuraciones, el ADN de NRK1 es un ADN de NRK1 humano.

Aplicaciones y usos

La presente descripción proporciona una variedad de usos y aplicaciones para compuestos y/o composiciones como se describen en la presente, por ejemplo a la luz de sus actividades y/o características como se describen en la presente. En algunas modalidades, tales usos pueden incluir usos terapéuticos y/o de diagnóstico. Alternativamente, en algunas modalidades, tales usos pueden incluir investigación, producción y/u otros usos tecnológicos.

En un aspecto, la presente descripción proporciona métodos que comprenden administrar uno o más compuestos de Fórmula I o Fórmula I' a un sujeto, por ejemplo, para tratar, prevenir o reducir el riesgo de desarrollar una o más afecciones caracterizadas por degeneración axonal. En algunas de tales modalidades, el compuesto de la Fórmula I o Fórmula I' es un inhibidor de SARM1.

Otra modalidad de la presente descripción se refiere a un método para inhibir la actividad de SARM1 en un paciente que comprende las etapas de administrar a dicho paciente un compuesto proporcionado, o una composición que comprende dicho compuesto.

La inhibición de enzimas en una muestra biológica es útil para una variedad de propósitos que son conocidos por los expertos en la técnica. Los ejemplos de tales propósitos incluyen, de modo no taxativo, ensayos biológicos, estudios de expresión génica e identificación de diana biológica.

En determinadas modalidades, la presente descripción se refiere a un método para tratar la degeneración axonal en una muestra biológica que comprende la etapa de poner en contacto dicha muestra biológica con un compuesto o composición de Fórmula I o Fórmula I'. En algunas modalidades, uno o más compuestos y/o composiciones como se describen en la presente son útiles, por ejemplo, como un método para inhibir la degradación de neuronas derivadas de un sujeto. En algunas modalidades, uno o más compuestos y/o composiciones como se describen en la presente, son útiles para inhibir la degeneración de una neurona, o parte de esta, cultivada *in vitro*. En algunas modalidades, uno o más compuestos y/o composiciones como se describen en la presente son útiles como agentes estabilizantes para promover la supervivencia neuronal *in vitro*.

En algunas modalidades, los compuestos y/o composiciones proporcionados inhiben la actividad NADasa de SARM1. Alternativa o adicionalmente, en algunas

modalidades, los compuestos proporcionados alivian uno o más atributos de la neurodegeneración. En algunas modalidades, la presente descripción proporciona métodos para tratar una enfermedad o trastorno neurodegenerativo asociado con la degeneración axonal.

En algunas modalidades, uno o más compuestos y/o composiciones como se describen en la presente son útiles, por ejemplo, en la práctica de la medicina. En algunas modalidades, uno o más compuestos y/o composiciones como se describen en la presente son útiles, por ejemplo, para tratar, prevenir o mejorar la degeneración axonal (por ejemplo, uno o más rasgos o características de estos). En algunas modalidades, uno o más compuestos y/o composiciones como se describen en la presente son útiles, por ejemplo, para inhibir la degeneración axonal, que incluye la degeneración axonal que resulta de la reducción o el agotamiento de NAD⁺. En algunas modalidades, uno o más compuestos y/o composiciones como se describen en la presente son útiles, por ejemplo, para evitar que el axón distal a una lesión axonal se degenera.

En algunas modalidades, uno o más compuestos y/o composiciones como se describen en la presente son útiles, por ejemplo, como un método para inhibir la degradación de una neurona del sistema nervioso periférico o una parte de esta. En algunas modalidades, uno o más compuestos y/o composiciones como se describen en la presente son útiles, por ejemplo, como un método para inhibir o prevenir la degeneración de una neurona del sistema nervioso central o una porción de este. En algunas modalidades, uno o más compuestos o composiciones como se describen en la presente se caracterizan por que, cuando se administran a una población de sujetos, reducen uno o más síntomas o características de la neurodegeneración. Por ejemplo, en algunas modalidades, se puede seleccionar un síntoma o característica relevante del grupo que consiste en el grado, la velocidad y/o el momento de la alteración neuronal.

En determinadas modalidades, la presente descripción proporciona compuestos que son útiles, por ejemplo, como herramientas analíticas, como sondas en ensayos biológicos o como agentes terapéuticos de acuerdo con la presente descripción. Los compuestos proporcionados por esta descripción también son útiles para el estudio de la actividad de SARM1 en fenómenos biológicos y patológicos y la evaluación comparativa de nuevos inhibidores de la actividad de SARM1 *in vitro* o *in vivo*. En determinadas modalidades, la presente descripción proporciona ensayos para identificar y/o caracterizar compuestos y/o composiciones proporcionados en la presente. En algunas modalidades, los ensayos proporcionados utilizan reactivos y/o

sistemas particulares (por ejemplo, determinadas construcciones de vectores y/o polipéptidos) útiles para ensayar la actividad de SARM1. Por ejemplo, en algunas modalidades, los ensayos proporcionados pueden utilizar, por ejemplo, un SAM-TIR en el que se elimina el dominio autoinhibidor N-terminal de SARM1, y/o una o más versiones etiquetadas de un dominio TIR.

En algunas modalidades, uno o más compuestos y/o composiciones como se describen en la presente son útiles, por ejemplo, como un método para inhibir la degradación de neuronas derivadas de un sujeto. En algunas modalidades, uno o más compuestos y/o composiciones como se describen en la presente, son útiles para inhibir la degeneración de una neurona, o parte de esta, cultivada *in vitro*. En algunas modalidades, uno o más compuestos y/o composiciones como se describen en la presente son útiles como agentes estabilizantes para promover la supervivencia neuronal *in vitro*.

En algunas modalidades, uno o más compuestos y/o composiciones como se describen en la presente son útiles, por ejemplo, para afectar a los biomarcadores asociados con la neurodegeneración. En algunas modalidades, los cambios en los biomarcadores pueden detectarse sistémicamente o con una muestra de líquido cefalorraquídeo (CSF), plasma, suero y/o tejido de un sujeto. En algunas modalidades, pueden usarse uno o más compuestos y/o composiciones para afectar un cambio en la concentración de proteína de neurofilamento ligera (NF-L) y/o proteína de neurofilamento pesada (NF-H) contenida en el líquido cefalorraquídeo de un sujeto. En algunas modalidades, uno o más compuestos y/o composiciones como se describen en la presente pueden afectar a los niveles constitutivos de NAD y/o ADPRc en neuronas y/o axones.

En algunas modalidades, uno o más biomarcadores de neurodegeneración comprenden: concentración de proteína de cadena ligera de neurofilamento (NF-L) en uno o más de: una muestra de líquido cefalorraquídeo (CSF), una muestra de sangre y una muestra de plasma del sujeto; concentración de proteína de cadena pesada de neurofilamento (NF-H) en uno o más de: una muestra de líquido cefalorraquídeo (CSF), una muestra de sangre y una muestra de plasma del sujeto; concentración de ubiquitina C-terminal hidrolasa L1 (UCH-L1) en uno o más de: una muestra de líquido cefalorraquídeo (CSF), una muestra de sangre y una muestra de plasma del sujeto; concentración de alfa-sinucleína en uno o más de: una muestra de líquido cefalorraquídeo (CSF), una muestra de sangre y una muestra de plasma del sujeto; niveles constitutivos de NAD⁺ en neuronas y/o axones del sujeto; niveles constitutivos

de ADPRc en neuronas y/o axones del sujeto; niveles de albúmina, amiloide- β (A β)38, A β 40, A β 42, proteína de ácido fibrilar glial (GFAP), proteína de unión a ácidos grasos de tipo cardíaco (hFABP), proteína de quimioatracción de monocitos (MCP)-1, neurogranina, enolase específico de neuronas (NSE), proteína precursora de amiloide soluble (sAPP) α , sAPP β , receptor desencadenante soluble expresado en células mieloides (sTREM) 2, fosfo-tau o tau total en uno o más de: una muestra de líquido cefalorraquídeo (CSF), una muestra de sangre, una muestra de plasma, una muestra de biopsia de piel, una muestra de biopsia de nervio y una muestra de biopsia de cerebro del sujeto; y niveles de Ligando de Quimiocina de motivo C-C (CCL)2, CCL7, CCL12, factor estimulante de colonias (CSF)1 o interleucina (IL)6 en uno o más de: una muestra de líquido cefalorraquídeo (CSF), una muestra de sangre, un plasma muestra, muestra de biopsia de piel, una muestra de biopsia de nervio y una muestra de biopsia de cerebro del sujeto.

En algunas modalidades, uno o más compuestos y/o composiciones como se describen en la presente pueden afectar a un cambio detectable en los niveles de una o más proteínas asociadas a la neurodegeneración en un sujeto. Dichas proteínas incluyen, de modo no taxativo, albúmina, amiloide- β (A β)38, A β 40, A β 42, proteína de ácido fibrilar glial (GFAP), proteína de unión a ácidos grasos de tipo cardíaco (hFABP), proteína de quimioatracción de monocitos (MCP)-1, neurogranina, enolasa específica de neuronas (NSE), proteína precursora amiloide soluble (sAPP) α , sAPP β , receptor desencadenante soluble expresado en células mieloides (sTREM) 2, fosfo-tau y/o tau total. En algunas modalidades, uno o más compuestos y/o composiciones como se describen en la presente pueden afectar a un cambio en las citocinas y/o quimiocinas, que incluyen, de modo no taxativo, Ccl2, Ccl7, Ccl12, Csf1 y/o Il6.

Enfermedades, trastornos y afecciones

En algunas modalidades, los compuestos y/o composiciones como se describen en la presente se pueden administrar a sujetos que padecen una o más enfermedades, trastornos o afecciones. En algunas modalidades, la una o más enfermedades, trastornos o afecciones están mediadas por SARM1.

En algunas modalidades, una enfermedad o trastorno neurodegenerativo comprende una enfermedad o trastorno agudo o crónico del sistema nervioso periférico (SNP), una enfermedad o trastorno agudo o crónico del sistema nervioso central (SNC) o una enfermedad asociada con la neurodegeneración.

En algunas modalidades, una enfermedad o trastorno neurodegenerativo comprende una enfermedad o trastorno agudo del SNP. En algunas modalidades, una

enfermedad o trastorno agudo del SNP es el resultado de una lesión mecánica, una lesión térmica o una lesión por un agente químico o quimioterapia. En algunas modalidades, una lesión mecánica comprende una lesión por compresión o atrapamiento o una lesión por presión. En algunas modalidades, una lesión por compresión o atrapamiento comprende el síndrome del túnel carpiano, un traumatismo directo, una lesión penetrante, una contusión, una fractura o un hueso dislocado. En algunas modalidades, una lesión por presión comprende presión que implica nervios superficiales, presión de un tumor o aumento de la presión intraocular. En algunas modalidades, un agente químico o quimioterapia comprende un agente anticanceroso citotóxico, talidomida, una epotilona, un taxano, un alcaloide de la vinca, un inhibidor del proteasoma, un fármaco a base de platino o una auristatina. En algunas modalidades, una epotilona es ixabepilona. En algunas modalidades, un taxano es paclitaxel o docetaxel. En algunas modalidades, un alcaloide de la vinca es vinblastina, vinorelbina, vincristina o vindesina. En algunas modalidades, un inhibidor del proteasoma es bortezomib. En algunas modalidades, un fármaco a base de platino es cisplatino, oxaliplatino o carboplatino. En algunas modalidades, una auristatina es monometil auristatina E conjugado.

En algunas modalidades, una enfermedad o trastorno neurodegenerativo comprende una enfermedad o trastorno crónico del SNP. En algunas modalidades, una enfermedad o trastorno crónico del SNP comprende un trastorno sistémico, un trastorno de dolor o una enfermedad o trastorno metabólico.

En algunas modalidades, una enfermedad o trastorno crónico del SNP comprende neuropatías heredadas, enfermedad de Charcot-Marie-Tooth, neuropatía hereditaria sensorial y autónoma (HSAN), polineuropatía desmielinizante inflamatoria crónica (CIDP), neuropatías idiopáticas u otras neuropatías periféricas.

En algunas modalidades, un trastorno sistémico comprende diabetes, uremia, SIDA, lepra, una deficiencia nutricional, aterosclerosis, una neuropatía entérica, una axonopatía, síndrome de Guillain-Barré, neuropatía axonal motora aguda grave (AMAN), lupus eritematoso sistémico, esclerodermia, sarcoidosis, artritis reumatoide o poliarteritis nudosa.

En algunas modalidades, un trastorno de dolor comprende dolor crónico, fibromialgia, dolor espinal, síndrome del túnel carpiano, dolor por cáncer, artritis, ciática, dolores de cabeza, dolor por cirugía, espasmos musculares, dolor de espalda, dolor visceral, dolor por lesión, dolor dental, dolor neurogénico, dolor neuropático, inflamación

de los nervios, daño de los nervios, herpes, hernia de disco, desgarro de ligamentos o diabetes.

En algunas modalidades, una enfermedad o trastorno metabólico comprende diabetes mellitus, hipoglucemia, uremia, hipotiroidismo, insuficiencia hepática, policitemia, amiloidosis, acromegalia, porfiria, enfermedad del hígado graso no alcohólico (NAFLD), esteatohepatitis no alcohólica (NASH), trastornos del metabolismo de lípidos/glucolípidos, una deficiencia nutricional, una deficiencia de vitaminas o un trastorno mitocondrial.

En algunas modalidades, una enfermedad o trastorno neurodegenerativo comprende una enfermedad o trastorno agudo del SNC. En algunas modalidades, una enfermedad o trastorno agudo del SNC comprende una isquemia, una lesión traumática del SNC, una lesión por un agente químico, una lesión térmica o una encefalitis viral.

En algunas modalidades, una isquemia comprende isquemia cerebral, desmielinización hipóxica, desmielinización isquémica, neuropatía óptica isquémica o neuropatía óptica isquémica anterior no arterítica.

En algunas modalidades, una lesión traumática del SNC comprende una lesión de la médula espinal, una TBI, una lesión mecánica en la cabeza y/o la columna vertebral, una lesión traumática en la cabeza y/o la columna vertebral, un traumatismo por fuerza contundente, una lesión en la cabeza cerrada, una lesión en la cabeza abierta, la exposición a una conmoción cerebral y/o una fuerza explosiva, una lesión penetrante en el SNC, aumento de la presión intraocular, o daño por una fuerza que hace que los axones se deformen, se estiren, se aplasten o se doblen.

En algunas modalidades, una encefalitis viral comprende encefalitis por enterovirus, encefalitis por arbovirus, encefalitis por virus del herpes simple (HSV), encefalitis por virus del Nilo Occidental, encefalitis de La Crosse, encefalitis por Bunyavirus, encefalitis viral pediátrica o encefalopatía por VIH (demencia asociada a VIH).

En algunas modalidades, una enfermedad o trastorno neurodegenerativo comprende una enfermedad o trastorno crónico del SNC.

En algunas modalidades, una enfermedad o trastorno crónico del SNC comprende enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson, esclerosis lateral amiotrófica (ALS, enfermedad de Lou Gehrig), esclerosis múltiple (MS), enfermedad de Huntington (HD), demencia senil, enfermedad de Pick, enfermedad de Gaucher, síndrome de Hurler, leucoencefalopatía multifocal progresiva, enfermedad de Alexander, hipomielinización congénita, encefalomiелitis, encefalomiелitis diseminada aguda,

mielólisis pontina central, hiponatremia osmótica, enfermedad de Tay-Sachs, enfermedad de la neurona motora, ataxia, atrofia muscular espinal (SMA), enfermedad de Niemann-Pick, leucoencefalitis hemorrágica aguda, neuralgia del trigémino, parálisis de Bell, isquemia cerebral, atrofia multisistémica, enfermedad de Pelizaeus Merzbacher, leucomalacia periventricular, una ataxia hereditaria, pérdida de audición inducida por ruido, pérdida de audición congénita, pérdida de audición relacionada con la edad, enfermedad de Creutzfeldt-Jakob, encefalopatía espongiiforme transmisible, demencia con cuerpos de Lewy, demencia frontotemporal, amiloidosis, neuropatía diabética, leucodistrofia de células globoides (enfermedad de Krabbe), síndrome de Bassen-Kornzweig, mielitis transversa, enfermedad de la neurona motora, ataxia espinocerebelosa, preeclampsia, paraplejas espásticas hereditarias, paraparesia espástica, paraplejía espástica familiar, enfermedad del asentamiento francés, enfermedad de Strumpell-Lorrain, esteatohepatitis no alcohólica (NASH), adrenomieloneuropatía, parálisis supra nuclear progresiva (PSP), ataxia de Friedrich o lesión de la médula espinal. En algunas modalidades, una enfermedad o trastorno crónico del SNC es la pérdida auditiva neurotóxica. En algunas de tales modalidades, la pérdida auditiva neurotóxica es causada por quimioterapia o un antibiótico.

En algunas modalidades, una enfermedad o trastorno crónico del SNC comprende un trastorno del nervio óptico, una lesión traumática del SNC o una enfermedad o trastorno metabólico.

En algunas modalidades, un trastorno del nervio óptico comprende una neuropatía óptica aguda (AON), una afección retiniana genética o idiopática, amaurosis congénita de Leber (LCA), neuropatía óptica hereditaria de Leber (LHON), glaucoma primario de ángulo abierto (POAG), glaucoma agudo de ángulo cerrado (AACG), atrofia óptica autosómica dominante, degeneración del ganglio retiniano, retinitis pigmentosa, neuropatía retiniana externa, neuritis del nervio óptico, degeneración del nervio óptico asociada con esclerosis múltiple, neuropatía óptica de Kjer, neuropatía óptica isquémica, deficiencia de vitamina B12, una deficiencia de ácido fólico (vitamina B9), síndrome de deficiencia aislada de vitamina E, neuropatía óptica isquémica anterior no arterítica, exposición al etambutol o exposición al cianuro.

En algunas modalidades, una enfermedad o trastorno del SNC es una tauopatía. En algunas de tales modalidades, se produce una tauopatía como resultado de una parálisis supranuclear progresiva o una degeneración corticobasal.

En algunas modalidades, una enfermedad o trastorno neurodegenerativo es causado o resulta del plegamiento incorrecto de proteínas.

En algunas modalidades, una enfermedad o trastorno neurodegenerativo es una sinucleinopatía tal como, por ejemplo, una acumulación anormal de agregados de proteína alfa-sinucleína en las neuronas.

En algunas modalidades, una enfermedad o trastorno neurodegenerativo es una atrofia multisistémica.

En algunas modalidades, una lesión traumática del SNC comprende una lesión cerebral traumática (TBI), una lesión de la médula espinal, una lesión axonal traumática o una encefalopatía traumática crónica (CTE).

En algunas modalidades, una enfermedad o trastorno metabólico comprende diabetes mellitus, hipoglucemia, síndrome de Bassen-Kornzweig, uremia, hipotiroidismo, insuficiencia hepática, policitemia, amiloidosis, acromegalia, porfiria, trastornos del metabolismo de lípidos/glicolípidos, deficiencias nutricionales/vitamínicas y trastornos mitocondriales.

En algunas modalidades, una enfermedad o trastorno neurodegenerativo comprende una enfermedad asociada con la neurodegeneración. En algunas modalidades, una enfermedad o trastorno neurodegenerativo resulta de problemas de coagulación sanguínea, inflamación, obesidad, envejecimiento, estrés, cáncer o diabetes.

En algunas modalidades, la afección es una neuropatía periférica aguda. La neuropatía periférica inducida por quimioterapia (CIPN) es un ejemplo de neuropatía periférica aguda. La CIPN se puede asociar con varios fármacos, como, de modo no taxativo, talidomida, epotilonas (por ejemplo, ixabepilona), taxanos (por ejemplo, paclitaxel y docetaxel), alcaloides de la vinca (por ejemplo, vinblastina, vinorelbina, vincristina y vindesina), inhibidores del proteasoma (por ejemplo, bortezomib), fármacos a base de platino (por ejemplo, cisplatino, oxaliplatino y carboplatino).

En algunas modalidades, uno o más compuestos y/o composiciones como se describen en la presente son útiles, por ejemplo, para tratar una o más enfermedades, trastornos o afecciones neurodegenerativas seleccionadas del grupo que consiste en neuropatías o axonopatías. En algunas modalidades, uno o más compuestos y/o composiciones como se describen en la presente son útiles, por ejemplo, para tratar una neuropatía o axonopatía asociada con la degeneración axonal. En algunas modalidades, una neuropatía asociada con la degeneración axonal es una neuropatía o axonopatía hereditaria o congénita. En algunas modalidades, una neuropatía asociada con la degeneración axonal resulta de una mutación somática o *de novo*. En algunas modalidades, una neuropatía asociada con la degeneración axonal se selecciona de

una lista contenida en la presente. En algunas modalidades, una neuropatía o axonopatía está asociada con degeneración axonal, que incluye, de modo no taxativo, enfermedad de Parkinson, enfermedad distinta de Parkinson, enfermedad de Alzheimer, infección por herpes, diabetes, esclerosis lateral amiotrófica, enfermedad desmielinizante, isquemia o accidente cerebrovascular, lesión química, lesión térmica y SIDA.

En algunas modalidades, uno o más compuestos o composiciones como se describen en la presente se caracterizan por que, cuando se administran a una población de sujetos, reducen uno o más síntomas o características de la neurodegeneración. Por ejemplo, en algunas modalidades, se puede seleccionar un síntoma o característica relevante del grupo que consiste en el grado, la velocidad y/o el momento de la alteración neuronal. En algunas modalidades, la alteración neuronal puede ser o comprender degradación axonal, pérdida de sinapsis, pérdida de dendritas, pérdida de densidad sináptica, pérdida de arborización dendrítica, pérdida de ramificación axonal, pérdida de densidad neuronal, pérdida de mielinización, pérdida de cuerpos celulares neuronales, pérdida de potenciación sináptica, pérdida de potenciación de potencial de acción, pérdida de estabilidad citoesquelética, pérdida de transporte axonal, pérdida de síntesis y renovación de canales iónicos, pérdida de síntesis de neurotransmisores, pérdida de capacidad de liberación y recaptación de neurotransmisores, pérdida de propagación de potencial de axón, hiperexcitabilidad neuronal y/o hipoexcitabilidad neuronal. En algunas modalidades, la alteración neuronal se caracteriza por una incapacidad para mantener un potencial de membrana neuronal en reposo apropiado. En algunas modalidades, la alteración neuronal se caracteriza por la aparición de cuerpos de inclusión, placas y/u ovillos neurofibrilares. En algunas modalidades, la alteración neuronal se caracteriza por la aparición de gránulos de estrés. En algunas modalidades, la alteración neuronal se caracteriza por la activación intracelular de uno o más miembros de la familia de la proteasa cisteína-aspártica (Caspasa). En algunas modalidades, la alteración neuronal se caracteriza por una neurona que experimenta muerte celular programada (por ejemplo, apoptosis, piroptosis, ferroapoptosis y/o necrosis) y/o inflamación.

En algunas modalidades, la enfermedad o trastorno neurodegenerativo o neurológico está asociado con degeneración axonal, daño axonal, axonopatía, una enfermedad desmielinizante, una mielinólisis pontina central, una enfermedad o trastorno de lesión nerviosa, una enfermedad metabólica, una enfermedad mitocondrial, degeneración axonal metabólica, daño axonal resultante de una leucoencefalopatía o

una leucodistrofia. En algunas modalidades, la enfermedad o trastorno neurodegenerativo o neurológico se selecciona del grupo que consiste en lesión de la médula espinal, accidente cerebrovascular, esclerosis múltiple, leucoencefalopatía multifocal progresiva, hipomielinización congénita, encefalomiелitis, encefalomiелitis diseminada aguda, mielólisis pontina central, hiponatremia osmótica, desmielinización hipóxica desmielinización isquémica, adrenoleucodistrofia, enfermedad de Alexander, enfermedad de Niemann-Pick, enfermedad de Pelizaeus Merzbacher, leucomalacia periventricular, leucodistrofia de células globoides (enfermedad de Krabbe), degeneración walleriana, neuritis óptica, miелitis transversa, esclerosis lateral amiotrófica (ALS, enfermedad de Lou Gehrig), enfermedad de Huntington, enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson, enfermedad de Tay-Sacks, enfermedad de Gaucher, síndrome de Hurler, lesión cerebral traumática, lesión posterior a la radiación, complicaciones neurológicas de la quimioterapia (neuropatía inducida por quimioterapia; CIPN), neuropatía, neuropatía óptica isquémica aguda, deficiencia de vitamina B12, síndrome de deficiencia aislada de vitamina E, síndrome de Bassen-Kornzweig, glaucoma, atrofia óptica hereditaria de Leber (neuropatía), amaurosis congénita de Leber, neuromiелitis óptica, leucodistrofia metacromática, leucoencefalitis hemorrágica aguda, neuralgia del trigémino, parálisis de Bell, isquemia cerebral, atrofia multisistémica, glaucoma traumático, paraparesia espástica tropical miелopatía asociada al virus linfotrópico T humano 1 (HTLV-1), encefalopatía por virus del Nilo occidental, encefalitis por virus de La Crosse, encefalitis por Bunyavirus, encefalitis viral pediátrica, temblor esencial, enfermedad de Charcot-Marie-Tooth, enfermedad de la neurona motora, atrofia muscular espinal (SMA), neuropatía hereditaria sensorial y autónoma (HSAN), adrenomiелoneuropatía, parálisis supra nuclear progresiva (PSP), ataxia de Friedrich, ataxias hereditarias, hipoacusia inducida por ruido, hipoacusia congénita, demencia con cuerpos de Lewy, demencia frontotemporal, amiloidosis, neuropatía diabética, neuropatía por VIH, neuropatías y axonopatías entéricas, síndrome de Guillain-Barre, neuropatía axonal motora aguda grave (AMAN), enfermedad de Creutzfeldt-Jakob, encefalopatía espongiforme transmisible, ataxias espinocerebelosas, preeclampsia, paraplejias espásticas hereditarias, paraparesia espástica, parapleja espástica familiar, enfermedad del asentamiento francés, enfermedad de Strumpell-Lorrain y esteatohepatitis no alcohólica (NASH).

En algunas modalidades, la presente descripción proporciona inhibidores de la actividad de SARM1 para el tratamiento de enfermedades o trastornos neurodegenerativos o neurológicos que implican degeneración de axones o axonopatía.

La presente descripción también proporciona métodos para usar inhibidores de la actividad de SARM1 para tratar, prevenir o mejorar la degeneración axonal, axonopatías y enfermedades o trastornos neurodegenerativos o neurológicos que implican degeneración axonal.

En algunas modalidades, la presente descripción proporciona métodos para tratar enfermedades o trastornos neurodegenerativos o neurológicos relacionados con la degeneración axonal, daño axonal, axonopatías, enfermedades desmielinizantes, mielinólisis pontina central, enfermedades o trastornos de lesión nerviosa, enfermedades metabólicas, enfermedades mitocondriales, degeneración axonal metabólica, daño axonal resultante de una leucoencefalopatía o una leucodistrofia.

En algunas modalidades, las neuropatías y axonopatías incluyen cualquier enfermedad o afección que involucre neuronas y/o células de soporte, como por ejemplo, glía, células musculares o fibroblastos y, en particular, aquellas enfermedades o afecciones que implican daño axonal. El daño axonal puede ser causado por una lesión traumática o por una lesión no mecánica debido a enfermedades, afecciones o exposición a moléculas o fármacos tóxicos. El resultado de tal daño puede ser la degeneración o disfunción del axón y la pérdida de la actividad neuronal funcional. Las enfermedades y afecciones que producen o están asociadas con tal daño axonal se encuentran entre un gran número de enfermedades y afecciones neuropáticas. Tales neuropatías pueden incluir neuropatías periféricas, neuropatías centrales y combinaciones de estos. Además, las manifestaciones neuropáticas periféricas pueden ser producidas por enfermedades enfocadas principalmente en el sistema nervioso central y las manifestaciones del sistema nervioso central pueden ser producidas por enfermedades esencialmente periféricas o sistémicas.

En algunas modalidades, una neuropatía periférica puede implicar daño a los nervios periféricos y/o puede ser causada por enfermedades de los nervios o como resultado de enfermedades sistémicas. Algunas de estas enfermedades pueden incluir diabetes, uremia, enfermedades infecciosas como el SIDA o la lepra, deficiencias nutricionales, trastornos vasculares o del colágeno como la aterosclerosis y enfermedades autoinmunes como el lupus eritematoso sistémico, la esclerodermia, la sarcoidosis, la artritis reumatoide y la poliarteritis nodosa. En algunas modalidades, la degeneración del nervio periférico es el resultado de un daño traumático (mecánico) de los nervios, así como un daño químico o térmico de los nervios. Tales condiciones que lesionan los nervios periféricos incluyen lesiones por compresión o atrapamiento tales como glaucoma, síndrome del túnel carpiano, trauma directo, lesiones penetrantes,

contusiones, fracturas o dislocación de huesos; presión que involucra nervios superficiales (cúbito, radial o peroneo) que puede resultar del uso prolongado de muletas o permanecer en una posición por mucho tiempo, o de un tumor; hemorragia intraneural; isquemia; exposición al frío o radiación o determinados medicamentos o sustancias tóxicas como herbicidas o pesticidas. En particular, el daño a los nervios puede resultar de una lesión química debida a un agente anticanceroso citotóxico como, por ejemplo, taxol, cisplatina, un inhibidor del proteasoma o un alcaloide de la vinca como la vincristina. Los síntomas típicos de tales neuropatías periféricas incluyen debilidad, entumecimiento, parestesia (sensaciones anormales tales como ardor, cosquilleo, pinchazos u hormigueo) y dolor en los brazos, manos, piernas y/o pies. En algunas modalidades, una neuropatía está asociada con una disfunción mitocondrial. Tales neuropatías pueden exhibir niveles de energía disminuidos, es decir, niveles disminuidos de NAD y ATP.

En algunas modalidades, la neuropatía periférica es una neuropatía metabólica y endocrina que incluye un amplio espectro de trastornos nerviosos periféricos asociados con enfermedades sistémicas de origen metabólico. Estas enfermedades incluyen, por ejemplo, diabetes mellitus, hipoglucemia, uremia, hipotiroidismo, insuficiencia hepática, policitemia, amiloidosis, acromegalia, porfiria, trastornos del metabolismo de lípidos/glicolípidos, deficiencias nutricionales/vitamínicas y trastornos mitocondriales, entre otras. El sello común de estas enfermedades es la afectación de los nervios periféricos por la alteración de la estructura o función de la mielina y los axones debido a la desregulación de la vía metabólica.

En algunas modalidades, las neuropatías incluyen neuropatías ópticas tales como glaucoma; degeneración del ganglio de la retina, como las asociadas con la retinosis pigmentaria y las neuropatías retinianas externas; neuritis y/o degeneración del nervio óptico, que incluye la asociada con la esclerosis múltiple; lesión traumática del nervio óptico que puede incluir, por ejemplo, lesión durante la extirpación del tumor; neuropatías ópticas hereditarias tales como enfermedad de Kjer y neuropatía óptica hereditaria de Leber; neuropatías ópticas isquémicas, como las secundarias a arteritis de células gigantes; neuropatías metabólicas ópticas tales como enfermedades neurodegenerativas que incluyen la neuropatía de Leber mencionada anteriormente, deficiencias nutricionales tales como deficiencias en vitaminas B12 o ácido fólico y toxicidades tales como las debidas al etambutol o cianuro; neuropatías causadas por reacciones adversas a medicamentos y neuropatías causadas por deficiencia de vitaminas. Las neuropatías ópticas isquémicas también incluyen la neuropatía óptica

isquémica anterior no arterítica. En algunas modalidades, la neuropatía óptica es degeneración macular relacionada con la edad.

En algunas modalidades, las enfermedades neurodegenerativas que están asociadas con neuropatía o axonopatía en el sistema nervioso central incluyen una variedad de enfermedades. Tales enfermedades incluyen las que implican demencia progresiva tales como, por ejemplo, enfermedad de Alzheimer, demencia senil, enfermedad de Pick y enfermedad de Huntington; enfermedades del sistema nervioso central que afectan la función muscular tales como, por ejemplo, enfermedad de Parkinson, enfermedades de las neuronas motoras y ataxias progresivas tales como esclerosis lateral amiotrófica; enfermedades desmielinizantes como, por ejemplo, esclerosis múltiple; encefalitis víricas como, por ejemplo, las provocadas por enterovirus, arbovirus y virus del herpes simple; y enfermedades priónicas. Las lesiones mecánicas como el glaucoma o las lesiones traumáticas en la cabeza y la columna también pueden causar lesiones nerviosas y degeneración en el cerebro y la médula espinal. Además, la isquemia y el accidente cerebrovascular, así como afecciones como la deficiencia nutricional y la toxicidad química, como ocurre con los agentes quimioterapéuticos, pueden causar neuropatías del sistema nervioso central.

En algunas modalidades, la presente descripción proporciona un método para tratar una neuropatía o axonopatía asociada con la degeneración axonal. En algunas de tales modalidades, una neuropatía o axonopatía asociada con la degeneración axonal puede ser cualquiera de una serie de neuropatías o axonopatías tales como, por ejemplo, las que son hereditarias o congénitas o asociadas con la enfermedad de Parkinson, enfermedad de Alzheimer, infección por herpes, diabetes, amiotrófica esclerosis lateral, una enfermedad desmielinizante, isquemia o accidente cerebrovascular, lesión química, lesión térmica y SIDA. Además, las enfermedades neurodegenerativas no mencionadas anteriormente, así como también un subconjunto de las enfermedades mencionadas anteriormente, también pueden tratarse con los métodos de la presente descripción. Tales subconjuntos de enfermedades pueden incluir la enfermedad de Parkinson o enfermedades distintas de Parkinson, o la enfermedad de Alzheimer.

Sujetos

En algunas modalidades, los compuestos y/o composiciones como se describen en la presente se administran a sujetos que padecen o son susceptibles a una enfermedad, trastorno o afección como se describe en la presente; en algunas

modalidades, tal enfermedad, trastorno o afección se caracteriza por degeneración axonal, tal como una de las afecciones mencionadas en la presente.

En algunas modalidades, un sujeto al que se administra un compuesto o composición como se describe en la presente presenta uno o más signos o síntomas asociados con la degeneración axonal; en algunas modalidades, el sujeto no presenta ningún signo o síntoma de neurodegeneración.

En algunas modalidades, los métodos proporcionados comprenden administrar un compuesto de Fórmula I o Fórmula I' a un paciente que lo necesite. En algunas de tales modalidades, el paciente corre el riesgo de desarrollar una afección caracterizada por degeneración axonal. En algunas modalidades, el paciente tiene una afección caracterizada por degeneración axonal. En algunas modalidades, al paciente se le ha diagnosticado una afección caracterizada por degeneración axonal.

En algunas modalidades, los métodos proporcionados comprenden administrar una composición como se describe en la presente a una población de pacientes que la necesita. En algunas modalidades, la población se extrae de individuos que participan en actividades donde el potencial de lesión neuronal traumática es alto. En algunas modalidades, la población se extrae de atletas que practican deportes de contacto u otras actividades de alto riesgo.

En algunas modalidades, el sujeto corre el riesgo de desarrollar una afección caracterizada por degeneración axonal. En algunas modalidades, se identifica que el sujeto tiene riesgo de degeneración axonal, por ejemplo, según el genotipo del sujeto, un diagnóstico de una afección asociada con la degeneración axonal y/o exposición a un agente y/o una afección que induce la degeneración axonal.

En algunas modalidades, el paciente tiene riesgo de desarrollar un trastorno neurodegenerativo. En algunas modalidades, el paciente es anciano. En algunas modalidades, se sabe que el paciente tiene un factor de riesgo genético de neurodegeneración. En algunas modalidades, el paciente tiene antecedentes familiares de enfermedad neurodegenerativa. En algunas modalidades, el paciente expresa una o más copias de un factor de riesgo genético conocido para la neurodegeneración. En algunas modalidades, el paciente se extrae de una población con una alta incidencia de neurodegeneración. En algunas modalidades, el paciente tiene una expansión de repetición de hexanucleótidos en el marco de lectura abierto 72 del cromosoma 9. En algunas modalidades, el paciente tiene una o más copias del alelo ApoE4.

En algunas modalidades, los sujetos a los que se administra un compuesto o composición como se describe en la presente pueden ser o comprender sujetos que

padecen o son susceptibles a una enfermedad, trastorno o afección neurodegenerativa. En algunas modalidades, una enfermedad, trastorno o afección neurodegenerativa puede ser o comprender una lesión neuronal traumática. En algunas modalidades, una lesión neuronal traumática es un traumatismo por fuerza contundente, una lesión en la cabeza cerrada, una lesión en la cabeza abierta, exposición a una conmoción y/o fuerza explosiva, una lesión penetrante en la cavidad cerebral o región inervada del cuerpo. En algunas modalidades, una lesión neuronal traumática es una fuerza que hace que los axones se deformen, se estiren, se aplasten o se rompan.

En algunas modalidades, el sujeto realiza una actividad identificada como factor de riesgo de degradación neuronal, por ejemplo, un sujeto que practica deportes de contacto u ocupaciones con una alta probabilidad de lesión neuronal traumática.

Por ejemplo, el sujeto puede ser un paciente que está recibiendo, o se le prescribe, una quimioterapia asociada con neuropatía periférica. Los ejemplos de agentes quimioterapéuticos incluyen, de modo no taxativo, talidomida, epotilonas (por ejemplo, ixabepilona), taxanos (por ejemplo, paclitaxel y docetaxel), alcaloides de la vinca (por ejemplo, vinblastina, vinorelbina, vincristina y vindesina), inhibidores del proteasoma (por ejemplo, bortezomib), fármacos a base de platino (por ejemplo, cisplatino, oxaliplatino y carboplatino).

En algunas modalidades, los métodos proporcionados comprenden administrar una composición como se describe en la presente a un paciente o una población de pacientes basándose en la presencia o ausencia de uno o más biomarcadores. En algunas modalidades, los métodos proporcionados comprenden además controlar el nivel de un biomarcador en un paciente o población de pacientes y por consiguiente ajustar el régimen de dosificación.

Dosis

Los expertos en la técnica apreciarán que, en algunas modalidades, la cantidad exacta de un compuesto particular incluido y/o administrado mediante la administración de una composición o régimen farmacéutico como se describe en la presente puede ser seleccionado por un médico y puede ser diferente para diferentes sujetos, por ejemplo, considerando una o más especies, edad y estado general del sujeto, y/o identidad del compuesto o composición particular, su modo de administración y similares. Alternativamente, en algunas modalidades, la cantidad de un compuesto particular incluido y/o administrado mediante la administración de una composición o régimen farmacéutico como se describe en la presente puede estandarizarse en una población de pacientes relevante (por ejemplo, todos los pacientes, todos los pacientes de una

edad particular o estadio de la enfermedad o expresión de un biomarcador particular, etc.).

Un compuesto o composición proporcionados de la presente descripción se formula preferentemente en forma de unidad de dosificación para facilitar la administración y uniformidad de la dosificación. La expresión "forma de unidad de dosificación" como se usa en la presente se refiere a una unidad de agente físicamente discreta apropiada para el paciente a ser tratado. Se entenderá, sin embargo, que el médico tratante decidirá el uso diario total de un compuesto o composición proporcionados de la presente descripción dentro del alcance del buen juicio médico. El nivel de dosis eficaz específico para cualquier paciente u organismo particular dependerá de una variedad de factores que incluyen el trastorno que se está tratando y la gravedad del trastorno; el estado clínico del paciente individual; la causa del trastorno; la actividad del compuesto específico empleado; la composición específica empleada; la edad, el peso corporal, la salud general, el sexo y la dieta del paciente; el momento de administración, el lugar de administración del agente, la vía de administración y la velocidad de excreción del compuesto específico empleado; la duración del tratamiento; fármacos usados en combinación o coincidentemente con el compuesto específico empleado, y factores similares bien conocidos en la técnica médica. La cantidad eficaz del compuesto a administrar estará gobernada por tales consideraciones y es la cantidad mínima necesaria para inhibir la actividad de SARM1 según se requiera para prevenir o tratar la enfermedad o trastorno no deseado, como por ejemplo, neurodegeneración o lesión neural traumática.

Una composición farmacéuticamente aceptable de esta descripción se puede administrar a seres humanos y otros animales por vía oral, rectal, intravenosa, parenteral, intracisternal, intravaginal, intraperitoneal, tópica (como polvos, ungüentos o gotas), bucal, como un aerosol oral o nasal, o similar, dependiendo de la gravedad de la enfermedad, trastorno o infección que se esté tratando. La dosis diaria, en determinadas modalidades, se administra como una dosis diaria única o en dosis divididas de dos a seis veces al día, o en forma de liberación sostenida. Este régimen de dosificación puede ajustarse para proporcionar la respuesta terapéutica óptima. Los compuestos se pueden administrar en un régimen de 1 a 4 veces al día, preferentemente una o dos veces al día.

En algunas modalidades, las composiciones de la presente descripción se pueden administrar por vía oral, parenteral, por pulverización de inhalación, por vía tópica, rectal, nasal, bucal, vaginal o mediante un depósito implantado. El término "parenteral", como

se usa en la presente, incluye técnicas de infusión o inyección subcutánea, intravenosa, intramuscular, intraarticular, intrasinovial, intraesternal, intratecal, intrahepática, intradérmica, intraocular, intralesional e intracraneal. Preferentemente, las composiciones se administran por vía oral, intraperitoneal o intravenosa.

En algunas modalidades, las composiciones farmacéuticamente aceptables de esta descripción también se pueden administrar por vía tópica, especialmente cuando el objetivo del tratamiento incluye áreas u órganos fácilmente accesibles mediante aplicación tópica, que incluyen enfermedades de los ojos, la piel o el tracto intestinal inferior. Se preparan fácilmente formulaciones tópicas adecuadas para cada una de estas áreas u órganos.

Más preferentemente, las composiciones farmacéuticamente aceptables de esta descripción se formulan para administración oral. Tales formulaciones pueden administrarse con o sin alimentos. En algunas modalidades, las composiciones farmacéuticamente aceptables de esta descripción se administran sin alimentos. En otras modalidades, las composiciones farmacéuticamente aceptables de esta descripción se administran con alimentos.

Esos agentes adicionales se pueden administrar por separado de un compuesto proporcionado o composición de este, como parte de un régimen de dosificación múltiple. Alternativamente, esos agentes pueden ser parte de una única forma de dosificación, mezclados junto con un compuesto proporcionado en una única composición. Si se administra como parte de un régimen de dosificación múltiple, los dos agentes activos pueden administrarse simultáneamente, secuencialmente o dentro de un período de tiempo entre sí, normalmente dentro de cinco horas entre sí.

También debe entenderse que una dosis y un régimen de tratamiento específicos para cualquier paciente en particular pueden depender de una variedad de factores, que incluye la actividad del compuesto específico empleado, la edad, el peso corporal, la salud general, el sexo, la dieta, el momento de administración, velocidad de excreción, combinación de fármacos y el criterio del médico tratante y la gravedad de la enfermedad particular que se está tratando. En algunas modalidades, la cantidad de un compuesto de la presente descripción en la composición también dependerá del compuesto particular en la composición.

En algunas modalidades, la inhibición de SARM1 como se describe en la presente se puede utilizar en combinación con una o más de otras terapias para tratar una enfermedad, trastorno o afección relevante. En algunas modalidades, la dosificación de un inhibidor de SARM1 se altera cuando se utiliza en terapia de combinación en

comparación con cuando se administra como monoterapia; como alternativa, o adicionalmente, en algunas modalidades, una terapia que se administra en combinación con la inhibición de SARM1 como se describe en la presente se administra de acuerdo con un régimen o protocolo que difiere de su régimen o protocolo cuando se administra solo o en combinación con una o más terapias distintas de inhibición de SARM1. En algunas modalidades, las composiciones que comprenden un agente terapéutico adicional, ese agente terapéutico adicional y un compuesto proporcionado pueden actuar sinérgicamente. En algunas modalidades, una o ambas terapias utilizadas en un régimen de combinación se administra a un nivel más bajo o con menos frecuencia que cuando se utiliza como monoterapia.

En algunas modalidades, los compuestos y/o composiciones descritos en la presente se administran con un agente quimioterapéutico que incluye, de modo no taxativo, agentes alquilantes, antraciclinas, taxanos, epotilonas, inhibidores de histona desacetilasa, inhibidores de topoisomerasa, inhibidores de quinasas, análogos de nucleótidos, antibióticos peptídicos, agentes a base de platino de retinoides, alcaloides de la vinca y derivados. En algunas modalidades, los compuestos y/o composiciones descritos en la presente se administran en combinación con inhibidores de PARP.

Ejemplificación

Las presentes enseñanzas que incluyen las descripciones proporcionadas en los Ejemplos que no pretenden limitar el alcance de ninguna reivindicación. A menos que se presente específicamente en tiempo pasado, la inclusión en los Ejemplos no pretende implicar que los experimentos se realizaron realmente. Los siguientes ejemplos no limitantes se proporcionan para ilustrar más las presentes enseñanzas. Los expertos en la técnica, a la luz de la presente descripción, apreciarán que se pueden realizar muchos cambios en las modalidades específicas que se describen y todavía obtener un resultado similar sin apartarse del espíritu y alcance de las presentes enseñanzas.

Métodos

Algunos métodos y composiciones descritos en la presente utilizan técnicas de laboratorio bien conocidas por los expertos en la técnica y se pueden encontrar en manuales de laboratorio tales como Sambrook, J., y otros, *Molecular Cloning: A Laboratory Manual*, 3a ed. Cold Spring Harbor Laboratory Press, Cold Spring Harbor, N.Y., 2001; *Methods In Molecular Biology*, ed. Richard, Humana Press, NJ, 1995; Spector, D. L. y otros, *Cells: A Laboratory Manual*, Cold Spring Harbor Laboratory Press, Cold Spring Harbor, N.Y., 1998; y Harlow, E., *Using Antibodies: A Laboratory Manual*, Cold Spring Harbor Laboratory Press, Cold Spring Harbor, N.Y., 1999. Los métodos de

administración de productos farmacéuticos y los regímenes de dosificación se pueden determinar de acuerdo con los principios estándar de farmacología, usando métodos proporcionados por textos de referencia estándar como Remington: the Science and Practice of Pharmacy (Alfonso R. Gennaro ed. 19na ed. 1995); Hardman, J.G., y otros, Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics, novena edición, McGraw-Hill, 1996; y Rowe, R.C., y otros, Handbook of Pharmaceutical Excipients, cuarta edición, Pharmaceutical Press, 2003.

Ejemplo 1: Síntesis de compuestos

Métodos sintéticos generales

Los compuestos de acuerdo con la presente invención y sus intermedios pueden obtenerse usando métodos de síntesis que son conocidos por los expertos en la técnica y descritos en la bibliografía de síntesis orgánica. Preferentemente, los compuestos se obtienen de manera análoga a los métodos de preparación que se explican con más detalle a continuación, en particular como se describe en la sección experimental. En algunos casos, se puede variar el orden en que se llevan a cabo las etapas de reacción. También se pueden utilizar variantes de los métodos de reacción que son conocidos por un experto en la técnica pero que no se describen aquí en detalle.

Los procesos generales para preparar los compuestos de acuerdo con la invención resultarán evidentes para el experto en la técnica que estudie los siguientes esquemas. Los materiales de partida se pueden preparar mediante métodos que se describen en la bibliografía o en la presente o se pueden preparar de una manera análoga o similar. Cualquier grupo funcional en los materiales de partida o intermedios puede protegerse usando grupos protectores convencionales. Estos grupos protectores se pueden escindir de nuevo en una etapa adecuada dentro de la secuencia de reacción usando métodos familiares para los expertos en la técnica.

Las condiciones óptimas de reacción y los tiempos de reacción pueden variar dependiendo de los reactivos particulares usados. A menos que se especifique de otro modo, los disolventes, temperaturas, presiones y otras condiciones de reacción pueden seleccionarse fácilmente por un experto en la técnica. Los procedimientos específicos se proporcionan en la sección de Ejemplos sintéticos. Los intermedios y productos pueden purificarse mediante cromatografía en gel de sílice, recristalización y/o HPLC de fase inversa (RHPLC). Pueden obtenerse enantiómeros discretos mediante resolución de productos racémicos usando HPLC quiral. Los métodos de purificación RHPLC usaron cualquiera de 0-100 % acetonitrilo en agua que contiene 0,1 % ácido fórmico,

0,1-0,01 % TFA, 10 mM bicarbonato de amonio acuoso o 0,2 % hidróxido de amonio acuoso y se usaron una de las siguientes columnas:

Columna Waters Xbridge C18 10 μ m 30x100 mm

Columna Waters Sunfire C18 10 μ m 30x100 mm

Columna Waters Xbridge C18 3,5 μ m 50x4,6 mm

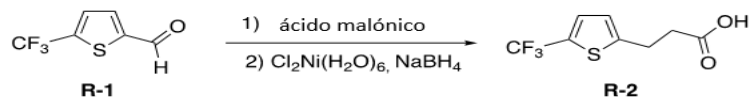
Columna HALO C18 2,7 μ m 30x4,6 mm

Columna Waters Sunfire C18 3,5 μ m 50x4,6 mm

Ejemplos sintéticos

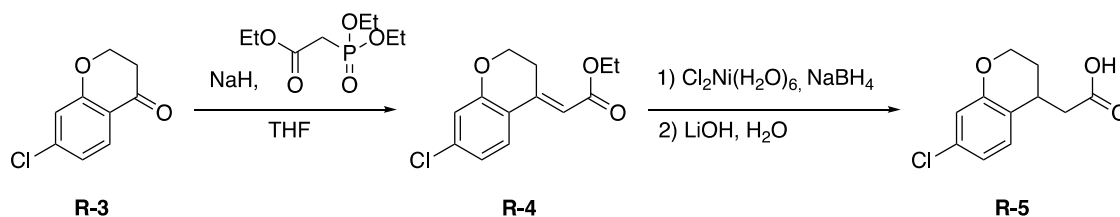
Los ácidos carboxílicos usados para preparar los compuestos descritos en la presente están disponibles comercialmente, pueden prepararse fácilmente a través de un experto en la técnica o pueden prepararse usando uno de los métodos a continuación. Los cloruros de ácido usados para preparar los compuestos descritos en la presente pueden prepararse fácilmente por un experto en la técnica a partir de ácidos carboxílicos mediante reactivos tales como cloruro de oxalilo y cloruro de sulfonilo.

Método A



A una solución de R-1 (0,97 g, 5,39 mmol) y ácido malónico (0,81 ml, 8,08 mmol) en piridina (3,15 ml) se añadió piperidina (53 μ l, 0,539 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 115 °C durante 19 h. Después de este tiempo, la mezcla de reacción se concentró bajo vacío. El residuo se acidificó a pH = 4 con HCl acuoso 1 M y el sólido resultante se filtró bajo vacío y luego se trituró en acetonitrilo/agua para proporcionar un sólido (1,2 g) que se disolvió en metanol (19,7 ml) y se añadió dicloroníquel hexahidratado (291 mg, 1,21 mmol). La mezcla de reacción se enfrió a 0 °C y se añadió lentamente borohidruro de sodio (307 mg, 8,10 mmol). La mezcla de reacción se calentó lentamente a temperatura ambiente y se agitó durante 3 horas. La mezcla de reacción se acidificó con HCl acuoso 2 M (10 ml) y se extrajo con CHCl_3 :IPA (3:1) (3 x 20 ml). La fase orgánica se secó (Na_2SO_4) y se concentró bajo vacío para proporcionar R-2 (0,59 g, 44 %).

Método B

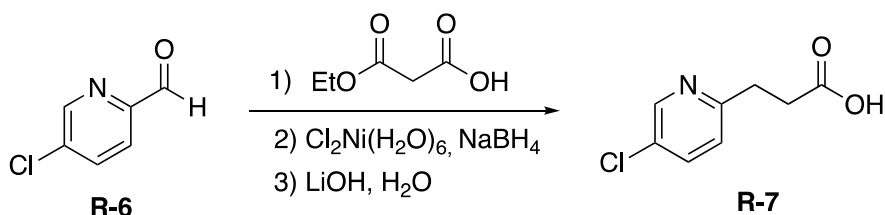


A una solución de (dietoxifosforil)acetato de etilo (0,60 ml, 3,01 mmol) en THF (13 ml) enfriada a 0 °C se añadió hidruro de sodio (60 % en aceite, 115 mg, 2,88 mmol) en una porción. La mezcla se agitó a 0 °C durante 20 min. Se añadió una solución de **R-3** (500 mg, 2,74 mmol) en THF (3 ml) durante 2 min y la mezcla se agitó a 0 °C durante 1 hora y luego a temperatura ambiente durante 24 horas. La reacción se vertió sobre bicarbonato de sodio acuoso saturado (20 ml) y se extrajo con EtOAc (3 x 20 ml). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera (20 ml), se secó (MgSO₄), se filtró y se concentró bajo vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida (SiO₂, 7 % al 40 % de EtOAc en heptano) para proporcionar **R-4** como una mezcla 2:1 de regioisómeros (120 mg, 15 %).

A una solución de **R-4** (85 mg, 0,334 mmol) en metanol (3 ml) a temperatura ambiente se le añadió dicloroníquel hexahidratado (24 mg, 0,01 mmol) seguido de borohidruro de sodio (25 mg, 0,66 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas, luego se trató con agua (5 ml) y se vertió en bicarbonato de sodio acuoso saturado (10 ml). La fase acuosa se extrajo con EtOAc (3 x 20 ml), se lavó con salmuera (20 ml), se secó (MgSO₄), se filtró y se concentró bajo vacío. El material crudo se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida (SiO₂, 2 % a 30 % de EtOAc en heptano) para proporcionar 2-(7-cloro-3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-4-il)acetato de etilo (60 mg, 47 %).

A una solución de 2-(7-cloro-3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-4-il)acetato de etilo (60 mg, 0,22 mmol) en THF (2 ml) y agua (0,2 ml) se añadió hidróxido de litio hidratado (19 mg, 0,44 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 20 h y luego se inactivó mediante la adición de HCl acuoso 1 M (10 ml). La capa acuosa se extrajo con EtOAc (3 x 8 ml), los extractos orgánicos combinados se secaron (MgSO₄), se filtraron y se concentraron bajo vacío para proporcionar **R-5** (50 mg, 94 %).

Método C



A una solución de ácido 3-etoxi-3-oxopropanoico (0,63 ml, 5,30 mmol) en piridina (2 ml) se añadió piperidina (35 μ l, 0,35 mmol) y R-6 (500 mg, 3,53 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 115 °C durante 2 horas. Después de este tiempo, la mezcla de reacción se enfrió y luego se neutralizó con HCl acuoso 2M. La mezcla acuosa se extrajo con EtOAc (3 x 20 ml), la fase orgánica se secó (Na_2SO_4) y se concentró bajo vacío. El crudo se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida utilizando un gradiente de (SiO_2 , 0 % a 50 % de EtOAc en heptano) para proporcionar el éster etílico (448 mg, 50 %).

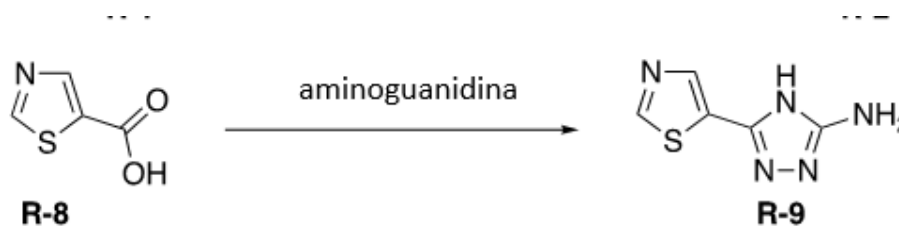
A una solución del éster etílico (400 mg, 1,89 mmol) en metanol (3,3 ml) se añadió dicloroníquel hexahidratado (227 mg, 0,95 mmol). La mezcla de reacción se enfrió a 0 °C y se añadió borohidruro de sodio (143 mg, 3,78 mmol). La mezcla de reacción se calentó lentamente hasta temperatura ambiente y se agitó durante 2 horas. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc (20 ml) y se filtró a través de papel de filtro de fibra de vidrio. El filtrado se lavó con bicarbonato de sodio acuoso saturado (2 x 10 ml), salmuera (10 ml), se secó (Na_2SO_4) y se concentró bajo vacío para proporcionar el éster etílico saturado (212 mg, 52 %).

A una solución del éster etílico saturado (212 mg, 0,84 mmol) en THF (1 ml) y metanol (1 ml) se añadió LiOH acuoso 2 M (0,42 ml, 0,84 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas, luego los volátiles se concentraron bajo vacío. La mezcla acuosa restante se acidificó a pH 3 con HCl acuoso 2 M, luego se extrajo con DCM:MeOH (3:1) (3 x 10 ml), se secó (Na_2SO_4) y se concentró bajo vacío para proporcionar R-7 (93 mg, 56 %).

Síntesis de Aminas

Las aminas usadas para preparar los compuestos finales de la invención están disponibles comercialmente, pueden prepararse fácilmente a través de un experto en la técnica o pueden prepararse usando uno de los métodos a continuación.

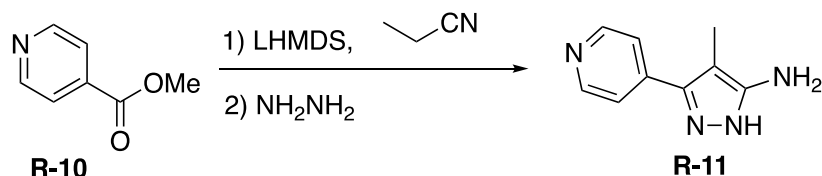
Método D



La mezcla de R-8 (500 mg, 3,88 mmol) y clorhidrato de aminoguanidina (853 mg, 7,76 mmol) se agitó a 190 °C durante 2 h. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y luego se añadió agua (5 ml) y se neutralizó con solución acuosa

de NaOH (6 mol/l). La mezcla se filtró y el filtrado se purificó mediante HPLC preparativa para obtener R-9 (60 mg, 10 %).

Método E

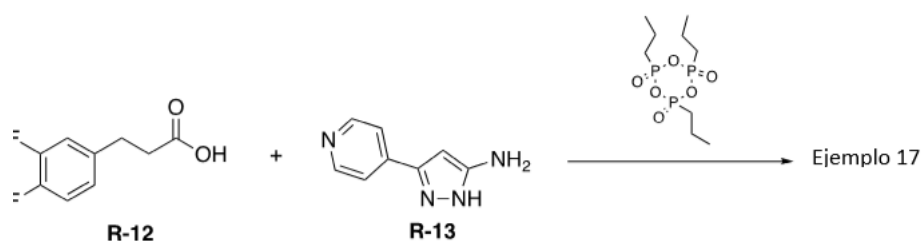


La solución de isonicotinato de metilo (4 g, 29 mmol) en THF anhidro (40 ml) se enfrió a -60 °C en un baño de hielo seco/etanol con protección de N₂. Se añadió gota a gota LHMDS (1,0 M, 43,6 ml) mientras la temperatura se mantenía por debajo de -55 °C. Después de agitar a -60 °C durante 1,5 horas, se añadió lentamente propionitrilo (3 ml, 43,6 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante otras 1,5 horas a -60 °C y luego se dejó calentar hasta temperatura ambiente. El THF se eliminó bajo presión reducida y el residuo se trató con CH₂Cl₂ (50 ml) y el sólido resultante se filtró, se lavó con CH₂Cl₂ frío (50 ml) y se secó para dar el intermedio de sal de litio (5 g).

La sal de litio (1 g, 6,25 mmol) en etanol (100 ml) se trató lentamente con AcOH (375 mg, 6,25 mmol), seguido de hidrato de hidrazina (98 % en peso, 1,17 g, 18,75 mmol). La mezcla de reacción se agitó a reflujo durante la noche. El disolvente se eliminó bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida (SiO₂, 8 % de MeOH en CH₂Cl₂) para dar R-11 (672 mg).

Síntesis de compuestos ilustrativos

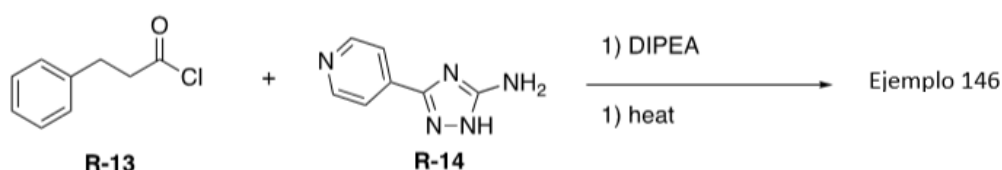
Método F: Síntesis del Ejemplo 17



R-13 (0,30 g, 1,87 mmol) y R-12 (22 ul, 1,87 mmol) se disolvieron en DMF (2,0 ml) y se añadieron N-etil-N-isopropil-propan-2-amina (654 ul, 3,75 mmol) y anhídrido de ácido propanofosfónico (50 % en acetato de etilo, 1,67 ml, 2,81 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 100 °C durante 24 h. Después de este tiempo, la mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo y los extractos orgánicos se lavaron con bicarbonato de sodio acuoso saturado, se secaron (MgSO₄) y se concentraron bajo vacío. El producto crudo se recrystalizó en metanol proporcionando el compuesto del título (323 mg, 52 %).

Los siguientes compuestos se prepararon de manera similar a partir de los ácidos carboxílicos y aminas apropiados: Ejemplos 1, 12-13, 15-17, 20-23, 29, 37-39, 44-46, 48-50, 52-55, 57-58, 61, 64-66, 70, 76-81, 83-87, 97, 101-108, 116-120, 158, 159, 161, 162, 167-173, 177-182, 186-197, 202-215, 220-222, 224, 227-237, 263-266, 270-273, 278-280, 282-285, 295, 297, 301-306, 309-312, 316, 319, y 321-323.

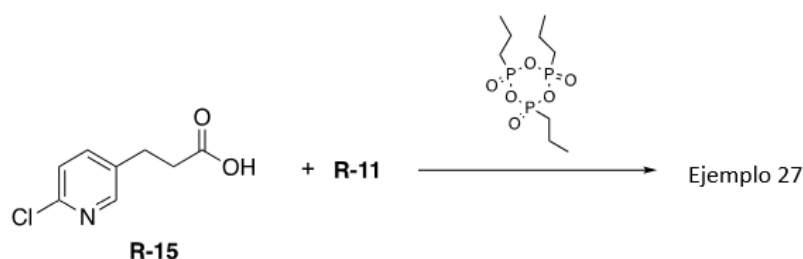
Método G: Síntesis del Ejemplo 146



A una mezcla de R-14 (150 mg, 0,93 mmol) y DIPEA (488 μ l, 2,79 mmol) en CH_2Cl_2 (2,5 ml) se añadió R-13 (138 μ l, 0,93 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. La mezcla de reacción se diluyó con CH_2Cl_2 , se filtró y el sólido se lavó con CH_2Cl_2 . El residuo sólido posteriormente se calentó hasta 250 $^\circ\text{C}$ durante 30 min. El producto crudo se purificó mediante HPLC preparativa para proporcionar el compuesto del título (72 mg, 26 %).

Los siguientes compuestos se prepararon de manera similar a partir de los ácidos carboxílicos y aminas apropiados: Ejemplos 113, 121-123, 127-128, 133 y 143-145.

Método H: Síntesis del Ejemplo 27

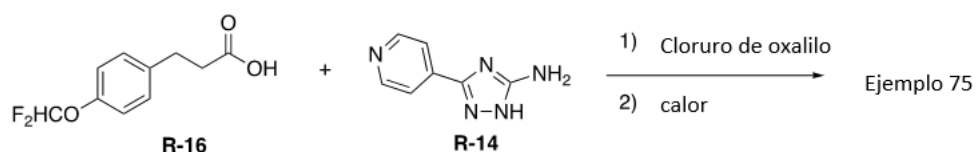


A una solución de R-15 (160 mg, 0,86 mmol), R-11 (150 mg, 0,86 mmol), DIPEA (0,30 ml 1,72 mmol) en DMF anhidro (3 ml) se añadió anhídrido de ácido propanofosfónico (50 % en acetato de etilo, 0,77 ml, 1,29 mmol). La mezcla se purgó con nitrógeno y se agitó en un vial sellado a temperatura ambiente durante 1 hora. Después de este tiempo, se añadieron bicarbonato de sodio acuoso saturado (10 ml) y agua (10 ml). La mezcla se extrajo con DCM (3 x 10 ml) y las capas orgánicas combinadas se secaron (MgSO_4), filtraron y concentraron bajo vacío. El producto crudo se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida (SiO_2 , 0-10 % de MeOH en CH_2Cl_2) para dar un sólido que se trituró en CH_2Cl_2 (5 ml), se recogió mediante filtración

bajo vacío, se lavó con CH₂Cl₂ (3 x 10 ml) y se secó en un horno de vacío a 40 °C durante 7 días para proporcionar el compuesto del título (115 mg, 38 %).

Los siguientes compuestos se prepararon de manera similar a partir de los ácidos carboxílicos y aminos apropiados: Ejemplos 2, 5, 8-11, 14, 18, 34-36, 51, 59-60, 148, 150-155, 199, 200, 219, 250, 261, 262, 267, 268, 269, 274, y 291-293.

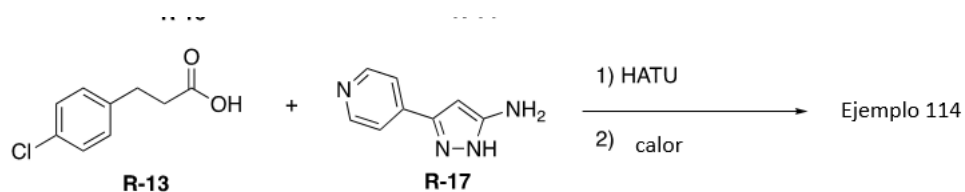
Método I: Síntesis del Ejemplo 75



A una mezcla de R-16 (402 mg, 1,86 mmol) y N-etil-N-isopropil-propan-2-amina (683 µl, 3,91 mmol) en DCM (2 ml) a 0 °C se añadió cloruro de oxalilo (182 µl, 2,05 mmol) seguido de R-17 (300 mg, 1,86 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora, luego se dejó a temperatura ambiente durante 48 horas. La mezcla de reacción se diluyó con DCM y agua, se filtró y el sólido se lavó con más DCM para dar un sólido (324 mg), que posteriormente se calentó hasta 250 °C durante 5 min en un vial sellado. El residuo crudo se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida (SiO₂, 0 % a 100 % de acetato de etilo en heptano y luego 0 % a 20 % de MeOH en DCM) para proporcionar el producto crudo que se purificó adicionalmente mediante trituración con metanol y luego con DCM para proporcionar el compuesto del título (9 mg, 2 %).

Los siguientes compuestos se prepararon de manera similar a partir de los ácidos carboxílicos y aminos apropiados: Ejemplos 73-75, 93-96, 109, 124-126, 129-132, y 134-142.

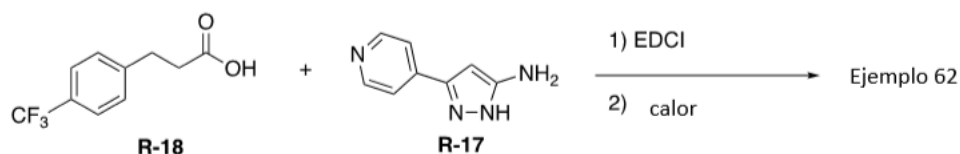
Método J: Síntesis del Ejemplo 114



A una mezcla de R-17 (29 µl, 0,54 mmol), R-13 (100 mg, 0,542 mmol) y N-etil-N-isopropil-propan-2-amina (279 µl, 1,60 mmol) en DMF anhidro (1 ml) se añadió HATU (304 mg, 0,80 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente en un vial sellado durante 3 horas. La mezcla de reacción se lavó con DCM y salmuera, se separó a través de una frita hidrofóbica y la capa acuosa retenida se lavó con DCM y se separó. Los extractos orgánicos combinados se concentraron bajo vacío y se purificaron

mediante HPLC preparativa para proporcionar un sólido. El sólido resultante se calentó en un tubo sellado a 250 °C durante 15 min. La mezcla de reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente y el sólido se trituró con acetonitrilo y se filtró bajo vacío para proporcionar el compuesto del título (25 mg, 14 %).

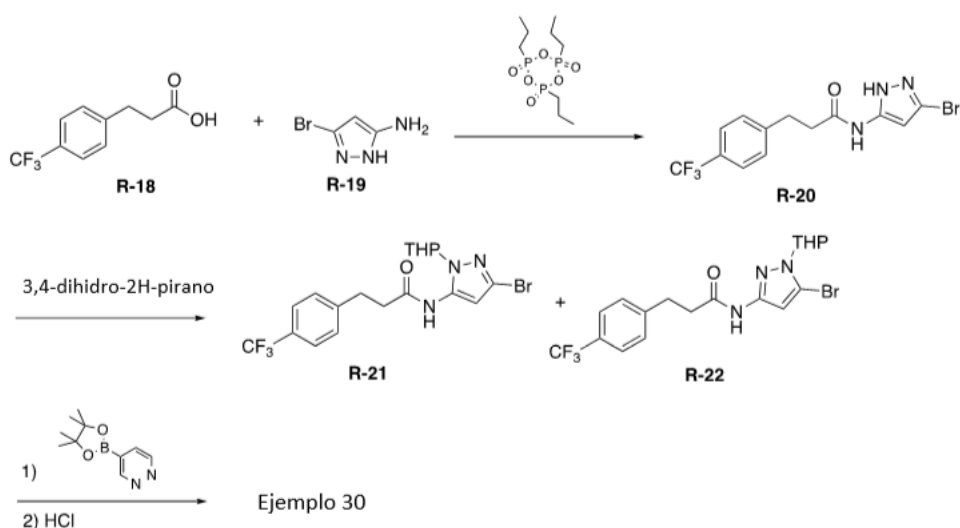
Método K: Síntesis del Ejemplo 62



A una solución de R-17 (73 mg, 0,46 mmol) y R-18 (100 mg, 0,46 mmol) en piridina (3,2 ml) se añadió 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (71 mg, 0,46 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante 18 horas a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se diluyó con DCM y se lavó con salmuera, se separó a través de una frita hidrofóbica y el acuoso retenido se lavó con DCM y se separó. Los extractos orgánicos combinados se concentraron bajo vacío y se purificaron mediante HPLC preparativa para proporcionar el compuesto del título (3 mg, 2 %).

El siguiente compuesto se preparó de manera similar a partir del ácido carboxílico y la amina apropiados: Ejemplo 47.

Método L: Síntesis del Ejemplo 30



R-18 (22 µl, 3,71 mmol), R-19 (601 mg, 3,71 mmol) y N-etil-N-isopropil-propan-2-amina (1,3 ml, 7,43 mmol) se disolvieron en DMF (6,0 ml) y se añadió anhídrido de ácido propanofosfónico (50 %, 3,32 ml, 5,57 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 100 °C durante 18 h en un vial sellado. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc (100 ml), se lavó con solución sat. de bicarbonato de sodio ac. (3 x 100 ml), salmuera (50 ml), se

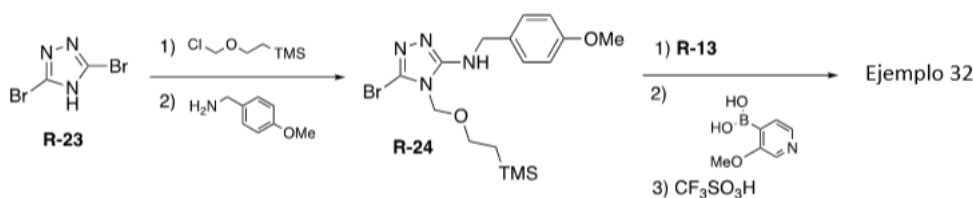
secó (Na_2SO_4) y se concentró bajo vacío. El producto crudo se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida usando un gradiente de 0 % a 100 % de EtOAc en heptano para proporcionar R-20 (580 mg, 38 %) [LCMS Método G, tiempo de ret. = 0,84 min, ion mol = 362,1, 364,1].

A una suspensión de R-20 (930 mg, 2,57 mmol) en cloroformo (10 ml) se añadió hidrato de ácido 4-metilbencenosulfónico (1:1) (49 mg, 0,26 mmol) y 3,4-dihidro-2H-pirano (0,23 ml, 2,57 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. La mezcla de reacción se concentró bajo vacío y el residuo crudo se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida (SiO_2 , 0 a 100 % de EtOAc en heptano) para proporcionar una mezcla (3:1) de R-21 y R-22 (750 mg, 63 %) [LCMS Método G, tiempo de ret = 1,00, ion mol = 446,1, 448,1].

A una mezcla de R-21 y R-22 (750 mg, 1,68 mmol) y 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridazina (364 mg, 1,76 mmol) en 1,4-dioxano (5,2 ml) y carbonato de potasio acuoso 2 M (2,6 ml, 5,20 mmol) se añadió ciclopentil(difenil)fosfano;dicloropaladio;hierro (146 mg, 0,20 mmol). La mezcla de reacción se desgasificó durante 5 min y luego se agitó en un vial sellado a 100 °C durante 2 horas. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc (50 ml), se lavó con salmuera (30 ml) y las capas se separaron. La fase orgánica se secó (Na_2SO_4) y se concentró bajo vacío. El residuo crudo se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida (SiO_2 , 0 % a 100 % de EtOAc en heptano y luego 0 % a 20 % de metanol en EtOAc) para proporcionar una mezcla de isómeros (510 mg, 68 %). Los isómeros se disolvieron en MeOH (5 ml) y se trataron con HCl 4 M en dioxano (5,0 ml, 20,0 mmol) y se dejaron reposar a temperatura ambiente durante 20 min. La mezcla de reacción se concentró bajo vacío, luego se trituró con agua, se filtró bajo vacío, se lavó con acetonitrilo y se secó en el horno de vacío durante 18 horas para proporcionar el compuesto del título (320 mg, 77 %).

Los siguientes compuestos se prepararon de manera similar a partir de los ácidos carboxílicos y ésteres o ácidos borónicos apropiados: Ejemplos 19, 24-26, 31, 40, 163, 198, 225, 238, 239, 260, 281, 286, 294, 298, 299, 300, 307, 308, 313, 314, 315, 318, 320, 324, y 325.

Método M: Síntesis del Ejemplo 32



A una suspensión de R-23 (20,0 g, 88,2 mmol) en THF (200 ml) a 0 °C se añadió en porciones hidruro de sodio (60 % en aceite, 3,53 g, 88,2 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente bajo nitrógeno durante 30 min. La mezcla de reacción se enfrió a 0 °C, se añadió [2-(clorometoxi)etil](trimetil)silano (17 ml, 97,0 mmol) y la mezcla de reacción se agitó bajo nitrógeno durante 18 h. La reacción se inactivó con agua, se diluyó con EtOAc, las capas se separaron y los extractos orgánicos se lavaron con salmuera, se secaron (MgSO₄), se filtraron y se concentraron bajo vacío. El residuo crudo se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida (SiO₂, 0 % al 50 % de EtOAc en heptano) para proporcionar el triazol protegido (30,0 g, 95 %) [LCMS Método G, tiempo de ret. = 1,07 min, ion mol = 355,9, 357,9].

A una solución del triazol protegido (9,00 g, 25,2 mmol) en NMP (4 ml) se añadieron carbonato de potasio (8,71 g, 63 mmol) y 1-(4-metoxifenil)metanamina (3,44 ml, 26,3 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 140 °C durante 2 horas en un vial sellado. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, se lavó con salmuera, la capa orgánica se secó (MgSO₄) y se concentró bajo vacío. El residuo crudo se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida (SiO₂, 0 % al 100 % de EtOAc) en heptano para proporcionar R-24 (9,6 g, 78 %) [LCMS Método G, tiempo de ret. = 1,35 min, ion molar = 414,8].

A una solución de R-24 (7,31 g, 16,1 mmol) en DMF (80 ml) se añadió en porciones hidruro de sodio (60 % en aceite, 650 mg, 16,2 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente bajo nitrógeno durante 15 mín. Se añadió R-13 (2,91 ml, 16,2 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante 16 horas a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se lavó con agua, se separó a través de una frita hidrófoba y el acuoso retenido se lavó con DCM y se separó. Los orgánicos combinados se concentraron bajo vacío. El residuo crudo se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida (SiO₂, 0 % a 100 % de EtOAc en heptano) para proporcionar la amida intermedia (5,4 g, 52 %) [LCMS Método G, tiempo de ret. = 1,26 min, ion molar = 579,1, 581,1].

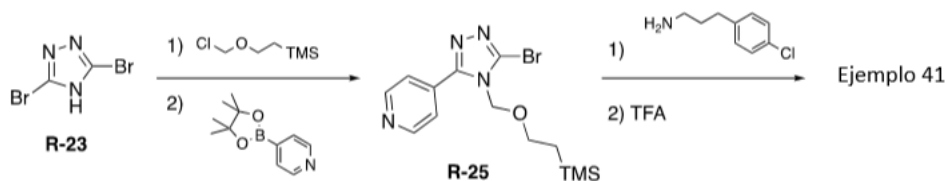
Una solución de la amida intermedia (500 mg, 0,862 mmol) y ácido (2-metoxi-4-piridil)borónico (132 mg, 0,862 mmol) en carbonato de potasio 2 M (1,3 ml, 2,60 mmol) y 1,4-dioxano (2,6 ml) se desgasificó con nitrógeno durante 5 minutos antes de añadir ciclopentil(difenil)fosfano;dicloropaladio;hierro (75 mg, 0,102 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 100 °C en un tubo sellado durante 10 horas. La mezcla de reacción se lavó con salmuera, se separó a través de una frita hidrofóbica y el acuoso retenido se lavó con más DCM y se separó más. Los orgánicos combinados se concentraron al

vacío. El residuo crudo se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida (SiO_2 , 0 % al 100 % de EtOAc en heptano) para proporcionar la piridina intermedia (140 mg, 26 %) [LCMS Method G, tiempo de ret. = 1,14 min, ion mol = 608,3].

A una solución de la piridina intermedia (141 mg, 0,23 mmol) en DCM/TFA (1:1) (1 ml) se añadió ácido trifluorometanosulfónico (72 μl , 0,46 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. El residuo crudo se purificó mediante cromatografía Biotage ISOLUTE® SCX-2, que eluye con MeOH y luego NH_3 7 M en MeOH. Las fracciones que contenían amoníaco se combinaron y concentraron bajo vacío, luego se trituraron en acetonitrilo/agua para proporcionar el compuesto del título (43 mg, 52 %).

Los siguientes compuestos se prepararon de manera similar a partir de los ácidos carboxílicos y ésteres o ácidos borónicos apropiados: Ejemplos 33, y 42-43, 156, 157, y 217.

Método N: Síntesis del Ejemplo 41



A una suspensión de R-23 (20,0 g, 88,2 mmol) en THF (200 ml) a 0 °C se añadió en porciones hidruro de sodio (60 % en aceite, 3,53 g, 88,2 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente bajo nitrógeno durante 30 min. La mezcla de reacción se enfrió a 0 °C, se añadió [2-(clorometoxi)etil](trimetil)silano (17 ml, 97,0 mmol) y la mezcla de reacción se agitó bajo nitrógeno durante 18 h. La reacción se inactivó con agua y se diluyó con EtOAc, las capas se separaron, los orgánicos se lavaron con salmuera, se secaron (MgSO_4), se filtraron y se concentraron bajo vacío. El residuo crudo se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida (SiO_2 , 0 % al 50 % de EtOAc en heptano) para proporcionar el triazol protegido (30,0 g, 95 %) [LCMS Método G, tiempo de ret. = 1,07 min, ion mol = 355,9, 357,9].

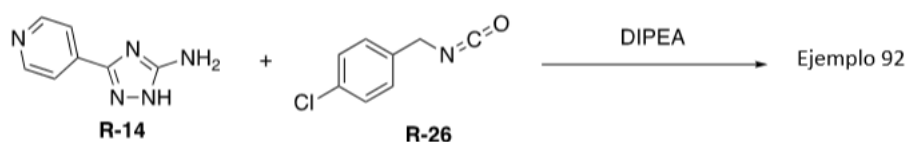
Una solución del triazol protegido (5,00 g, 14,0 mmol) y 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborlan-2-il)piridina (2,87 g, 14,0 mmol) en carbonato de potasio acuoso 2 M (21 ml, 42,0 mmol) y 1,4-dioxano (30 ml) se desgasificó con nitrógeno durante 5 minutos antes de añadir ciclopentil(difenil)fosfano;dicloropaladio;hierro (1,03 g, 1,40 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 100 °C en un tubo sellado durante 2 horas. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc (25 ml) y los orgánicos se lavaron con 1 x 20 ml de solución acuosa saturada de salmuera. Los orgánicos se separaron, se secaron (MgSO_4) y se

concentraron bajo vacío. El residuo crudo se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida (SiO_2 , 0 % al 10 % de EtOAc en heptano y luego 0 % al 20 % de MeOH en EtOAc) para proporcionar R-25 (2,80 g, 56 %) [LCMS Método G, tiempo de ret. = 0,99 min, ion molar = 355,1, 357,1].

Se disolvió una mezcla de R-25 (200 mg, 0,563 mmol) y 3-(4-clorofenil)propan-1-amina (0,10 ml, 0,62 mmol) en NMP anhidro (1 ml) y se añadió carbonato de potasio (0,47 g, 3,38 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 140 °C en un tubo sellado durante 3 horas. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc (10 ml), se lavó posteriormente con agua (2 x 5 ml) y salmuera (5 ml). La fase orgánica se secó (Na_2SO_4) y se concentró bajo vacío. El producto crudo se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida (SiO_2 , 0 % a 10 % de EtOAc en heptano y luego 0 % a 20 % de MeOH en EtOAc) para proporcionar el triazol protegido (60 mg, 22 %) [LCMS método G, tiempo de ret. = 1,29 min, ion mol = 445] que se disolvió en DCM (1 ml) y se añadió ácido trifluoroacético (45 μl , 0,61 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 20 horas, luego se concentró bajo vacío. El residuo crudo se purificó mediante HPLC preparativa y se liofilizó para proporcionar el compuesto del título (8 mg, 20 %).

Los siguientes compuestos se prepararon de manera similar a partir de la amina apropiada: Ejemplos 28 y 317.

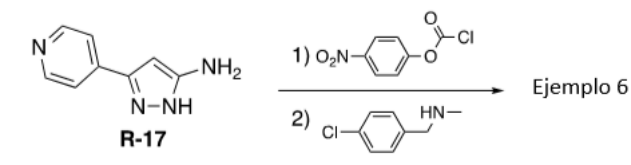
Método O: Síntesis del Ejemplo 92



A una mezcla de R-14 (300 mg, 1,86 mmol) y N-etil-N-isopropil-propan-2-amina (683 μl , 3,91 mmol) en DCM (2 ml) a 0 °C se añadió R-14 (312 mg, 1,86 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora y luego se dejó reposar a temperatura ambiente durante 16 horas. La mezcla de reacción se diluyó con DCM y agua, se filtró y el sólido se lavó con DCM. Posteriormente, el residuo sólido se calentó hasta 250 °C durante 15 min en un vial sellado y luego se purificó mediante HPLC preparativa para proporcionar el compuesto del título (31 mg, 5 %).

Los siguientes compuestos se prepararon de manera similar a partir de la amina apropiada: Ejemplos 7, 160, 164, 165, 166, 183-185, 226, 276, 277 y 296.

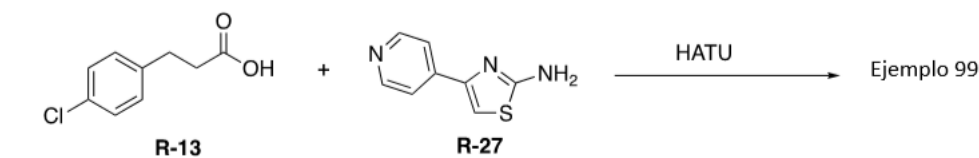
Método P: Síntesis del Ejemplo 6



R-17 (250 mg, 1,56 mmol) se suspendió en DMF anhidro (1 ml) y se añadieron carbonoclorhidato de 4-nitrofenilo (76 μ l, 1,56 mmol) y N-etil-N-isopropil-propan-2-amina (572 μ l, 3,28 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 min antes de añadir 1-(4-clorofenil)-N-metilmetanamina (243 mg, 1,56 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 min más. A continuación, la mezcla de reacción se agitó a 90 °C durante 4 horas. La mezcla de reacción se diluyó con DCM, se lavó con agua, se separó a través de una frita hidrofóbica y la capa acuosa retenida se lavó con DCM y se separó. Los orgánicos se concentraron bajo vacío y el residuo crudo se calentó hasta 250 °C en un vial sellado durante 20 minutos. El producto crudo se purificó mediante HPLC preparativa para proporcionar el compuesto del título (11 mg, 2 %).

Los siguientes compuestos se prepararon de manera similar a partir de la amina apropiada: Ejemplos 174, 216 y 218.

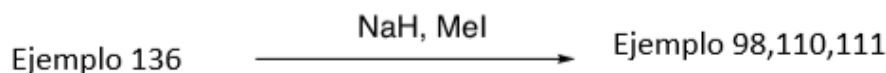
Método Q: Síntesis del Ejemplo 99



A una mezcla de R-27 (29 μ l, 0,54 mmol), R-13 (100 mg, 0,54 mmol) y N-etil-N-isopropil-propan-2-amina (279 μ l 1,60 mmol) en DMF anhidro (1 ml) se añadió HATU (304 mg, 0,80 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente en un vial sellado durante 17 horas. Después de este tiempo, la mezcla de reacción se diluyó con DCM, se lavó con salmuera, se separó a través de una frita hidrofóbica y el acuoso retenido se lavó con DCM y se separó. Los orgánicos combinados se concentraron bajo vacío y luego se purificaron mediante HPLC preparativa para proporcionar el compuesto del título (13 mg, 7 %).

Los siguientes compuestos se prepararon de manera similar a partir de la amina apropiada: Ejemplos 100 y 115.

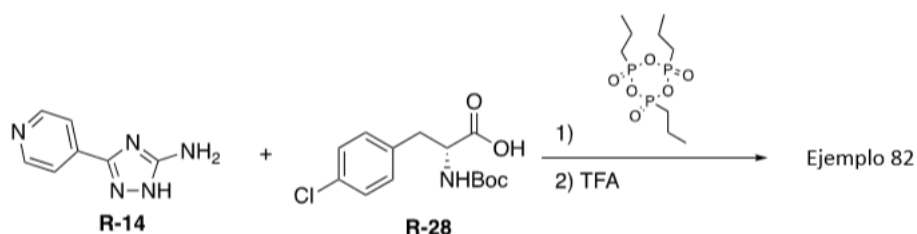
Método R: Síntesis de los Ejemplos 98, 110 y 111



A una solución del Ejemplo 136 (50 %, 295 mg, 0,503 mmol) en DMF anhidro (1 ml) se añadió hidruro de sodio (60 % en aceite mineral, 60 mg, 1,51 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 15 minutos. Se añadió yodometano (94 μ l, 1,51 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante 16 h a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se purificó mediante HPLC preparativa para dar los compuestos del título Ejemplo 98 (12 mg, 8 %), Ejemplo 110 (13 mg, 8 %) y Ejemplo 111 (9 mg, 6 %).

Los siguientes compuestos se prepararon de manera similar a partir de la amina apropiada: Ejemplos 287 y 288.

Método S: Síntesis del Ejemplo 82



A una solución de R-14 (269 mg, 1,67 mmol) y R-28 (22 μ l, 1,67 mmol) en DMF (4,35 ml) se añadió N-etil-N-isopropil-propan-2-amina (0,58 ml, 3,34 mmol) y anhídrido de ácido propanofosfónico (50 %, 1,5 ml, 2,50 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 100 °C durante 20 horas. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc (20 ml) se lavó posteriormente con bicarbonato de sodio acuoso saturado (2 x 10 ml), salmuera (10 ml), se secó (Na_2SO_4) y se concentró bajo vacío. El producto crudo se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida (SiO_2 , 0 % a 100 % de EtOAc en heptano) para proporcionar la Boc-amina (327 mg, 39 %) que se disolvió en DCM (3 ml) y se añadió TFA (0,45 ml, 6,1 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas, luego se concentró bajo vacío. El residuo crudo se purificó mediante HPLC preparativa, luego se liofilizó para proporcionar el compuesto del título (42 mg, 20 %).

Los siguientes compuestos se prepararon de manera similar a partir de la amina apropiada: Ejemplos 3, 4, 56, 63, 69, 175, 176, 201, 223, 275, 289, y 290.

Método T: Resolución de los Ejemplos 67 y 68

El Ejemplo 117 (95 mg, 0,30 mmol) se disolvió en una mezcla de metanol/acetonitrilo y se purificó mediante cromatografía de fluidos supercríticos en una columna Chiralpak OD-H, 10 x 250 mm, 5 μ m que eluye con un gradiente de 0 % a 15 % de metanol en CO_2 a una velocidad de flujo de 15 ml/min para proporcionar los compuestos del título.

Método U: Resolución de los Ejemplos 71 y 72

El Ejemplo 109 (226 mg, 0,67 mmol) se disolvió en una mezcla de metanol, acetonitrilo, IPA y ácido fórmico y se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida en una columna Chiralpak OD-H, 20 x 250 mm, 5 µm, que eluye con metanol a una velocidad de flujo de 9 ml/min para proporcionar los compuestos del título.

Método V: Resolución de los Ejemplos 88 y 89

El Ejemplo 131 (82 mg, 0,257 mmol) se disolvió en una mezcla de metanol, IPA y ácido fórmico y se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida en una columna Chiralpak AD-H, 20 x 250 mm, 5 µm que eluye con metanol a una velocidad de flujo de 9 ml/min para proporcionar los compuestos del título.

Método W: Resolución de los Ejemplos 90 y 91

El Ejemplo 132 (21 mg, 0,063 mmol) se disolvió en una mezcla de metanol e IPA y se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida en una columna Chiralpak AD-H, 20 x 250 mm, 5 µm que eluye con metanol a una velocidad de flujo de 9 ml/min para proporcionar los compuestos del título.

Ejemplo 2. Caracterización de compuestos.

Métodos LCMS:

Método A de análisis analítico LC/MS:

ESI +/- modo de iones 150-850 Da

Columna: Phenomenex Kinetix-XB C18, pieza Núm. 00D-4498-AN, 2,1 x 100 mm, 1,7 µm

Temperatura: 40 °C

Gradiente:

Tiempo (min)	0,1 % Ácido fórmico en agua	acetonitrilo	Flujo (ml/min)
0	95 %	5 %	0,6
5,30	0 %	100 %	0,6
5,80	0 %	100 %	0,6
5,82	95 %	5 %	0,6
7,00	95 %	5 %	0,6

Método B de análisis analítico LC/MS:

ESI +/- modo de iones 150-850 Da

Columna: Phenomenex Gemini-NX C18, pieza Núm. 00D-4453-B0, 2,0 x 100 mm, 3,0 µm

Temperatura: 40 °C

Gradiente:

Tiempo (min)	Bicarbonato de amonio acuoso 2 mM	acetonitrilo	Flujo (ml/min)
0	95 %	5 %	0,6
5,50	0 %	100 %	0,6
5,90	0 %	100 %	0,6
5,92	95 %	5 %	0,6
7,00	95 %	5 %	0,6

Método C de análisis analítico LC/MS:

ESI +/- modo de iones 100-1000 Da

Columna: Waters UPLC® BEH™ C18, pieza Núm. 186002352, 2,1 x 100 mm, 1,7 µm

Temperatura: 40 °C

Gradiente:

Tiempo (min)	Bicarbonato de amonio acuoso 2 mM	acetonitrilo	Flujo (ml/min)
0	95 %	5 %	0,6
5,30	0 %	100 %	0,6
5,80	0 %	100 %	0,6
5,82	95 %	5 %	0,6
7,00	95 %	5 %	0,6

Método D de análisis analítico LC/MS:

ESI +/- modo de iones 100-1000 Da

Columna: columna XBridge C18, 3,5µm 4,6 x 50 mm

Temperatura: 40 °C

Gradiente:

Tiempo (min)	Bicarbonato de amonio acuoso 10 mM	Acetonitrilo	Flujo (ml/min)
0,00	95 %	5 %	2,0

1,20	5 %	95 %	2,0
------	-----	------	-----

Método E de análisis analítico LC/MS:

ESI +/- modo de iones 100-1000 Da

Columna: columna XBridge SB-C18, 3,5 µm 4,6 x 50 mm

Temperatura: 40 °C

Gradiente:

Tiempo (min)	Bicarbonato de amonio acuoso 10 mM	Acetonitrilo	Flujo (ml/min)
0,00	95 %	5 %	2,0
1,40	5 %	95 %	2,0
4,30	5 %	95 %	2,0

Método F de análisis analítico LC/MS:

ESI +/- modo de iones 100-1000 Da

Columna: columna Sunfire C18, 3,5 µm 4,6 x 50 mm

Temperatura: 50 °C

Gradiente:

Tiempo (min)	Bicarbonato de amonio acuoso 10 mM	Acetonitrilo	Flujo (ml/min)
0,00	95 %	5 %	2,0
1,40	5 %	95 %	2,0
3,00	5 %	95 %	2,0

Método G de análisis analítico LC/MS:

ESI +/- modo de iones 100-1000 Da

Columna: columna Waters UPLC® BEH™ C18, pieza Núm. 186005297, 1,7 µm 2,1 x 50 mm

Temperatura: 40 °C

Gradiente:

Tiempo (min)	Ácido fórmico al 0,1 % en agua	Ácido fórmico al 0,1 % en Acetonitrilo	Flujo (ml/min)
0,00	95 %	5 %	0,9
1,10	0 %	100 %	0,9
1,35	0 %	100 %	0,9
1,40	95 %	5 %	0,9
1,50	95 %	5 %	0,9

Los resultados se presentan en la Tabla 1:

Tabla 1.

Ejemplo	Método LCMS	RT (min)	Mol de iones (m/z)	Ejemplo	Método LCMS	RT (min)	Mol de iones (m/z)
1	A	1,19	328,1	40	A	2,38	328,1
2	A	1,94	367,1	41	A	1,9	314,2
3	A	0,93	342,2	42	A	1,79	342,2/344,2
4	A	1,68	328, 330	43	A	1,74	343,2/345,2
5	A	2,27	428, 430	44	A	2,05	322,2
6	A	1,74	342,2/344,2	45	A	1,93	346,2/348,1
7	A	1,59	328,2/330,1	46	A	1,98	346,2
8	E	1,36	332	47	A	1,38	318,2
9	E	1,38	331	48	A	1,91	371,2
10	D	1,65	405, 407	49	A	1,18	334,2
11	F	1,33	345	50	A	1,70	353,1
12	A	2,34	335,1	51	A	1,73	354,2
13	A	2,45	347,1	52	C	1,50	335,5
14	A	1,56	311,1	53	A	2,38	329,1
15	A	1,60	312,1	54	A	1,76	333,1
16	A	1,72	330,2	55	A	1,24	328,1
17	A	1,65	329,2	56	B	2,36	343,2/345,2
18	D	1,557	340	57	C	1,30	364
19	A	1,75	329,2	58	A	1,53	336,2
20	A	1,71	327,1	59	D	1,65	361
21	A	1,70	330,1	60	D	1,57	333

Ejemplo	Método LCMS	RT (min)	Mol de iones (m/z)
22	A	2,24	354,2
23	A	2,27	354,2
24	A	2,38	334, 336
25	A	2,74	345,2/347,1
26	A	2,53	328,1
27	A	1,28	342,2
28	A	1,71	316,1
29	A	2,10	370, 372
30	A	2,57	362,2
31	A	1,70	342,2/344,2
32	A	2,04	358,2/360,2
33	A	2,26	344,2/346,1
34	D	1,39	362
35	E	1,47	352
36	D	1,63	361
37	A	1,55	311,2
38	A	1,70	384,2
39	A	1,72	385,2
79	A	1,21	305,1
80	A	1,27	351,1
81	A	1,81	334
82	A	0,93	343,1
83	B	2,00	309,2
84	A	1,25	329,1
85	A	1,58	363
86	A	1,54	363
87	A	1,37	364
88	A	1,84	320,1
89	A	1,84	320,1
90	A	2,03	334,1
91	A	2,03	334,1
92	A	1,67	329,1/331,0

Ejemplo	Método LCMS	RT (min)	Mol de iones (m/z)
61	A	2,73	345,0/347,0
62	C	2,93	361,3
63	A	1,00	335,3
64	A	2,36	435,2
65	A	1,64	314,0/316,0
66	A	1,95	332,1
67	A	1,84	320,1
68	A	1,84	320,1
69	A	1,24	295
70	A	2,01	395
71	A	1,63	336,1
72	A	1,63	336,1
73	A	1,50	336,1
74	A	1,10	310,1
75	A	1,82	360,1
76	A	1,82	335,1
77	A	1	373,1
78	A	2,51	350,3
122	B	1,91	348,3
123	B	1,98	334,2
124	A	2,06	362,1
125	A	1,60	312,1
126	A	1,16	372,1
127	A	1,54	324,2
128	B	1,69	298,3
129	A	2,01	322,2
130	A	2,06	344,1
131	A	1,84	320,1
132	A	2,03	334,1
133	A	0,9	298,2
134	A	2,14	300,3
135	A	1,21	266,2

Ejemplo	Método LCMS	RT (min)	Mol de iones (m/z)
93	A	1,68	308,1
94	A	1,68	308,1
95	A	1,68	308,1
96	A	1,89	322,1
97	A	1,74	344,1
98	A	1,88	308,1
99	A	2,13	344,0/346,0
100	A	2,39	329,1/331,0
101	A	2,13	362,0/364,0
102	A	1,73	330,0
103	A	1,49	306,1
104	A	1,71	306,1
105	A	1,93	374,0
106	A	1,13	329,1
107	A	1,65	324,1
108	A	1,57	324,1
109	A	1,63	336,1
110	C	2,24	308,2
111	C	2,13	308,2
112	C	0,95	295,2
113	A	1,90	346,1/348,0
114	A	1,78	327,1/329,1
115	A	2,62	345,0/347,0
116	A	1,65	306,1
117	A	1,84	320,1
118	A	1,97	384,1
119	A	1,14	319,1
120	A	2,16	378,1
121	B	2,47	322,3
167	H	1,66	405
168	D	1,61	345
169	D	1,59	332

Ejemplo	Método LCMS	RT (min)	Mol de iones (m/z)
136	A	1,86	328,1/330,0
137	A	1,85	328,1/330,1
138	A	1,81	328,1/330,1
139	A	1,79	308,2
140	A	1,78	308,2
141	A	1,75	308,2
142	A	1,73	308,2
143	A	1,29	280,2
144	A	0,52	203,8
145	A	1,37	296,1
146	A	1,52	294,1
149	A	1,93	324,2
150	A	1,18	349,2/351,2
151	A	1,45	360,1/362,1
152	A	2,38	348,1/350,1
153	A	1,16	326,2
154	A	2,47	360,1/362,1
155	A	2,39	342,1/344,1
156	A	2,35	329,1/331,1
157	A	2,83	334,1/336,1
158	A	2,82	440,1/442,1
159	A	1,67	333,1/335,1
160	D	1,48	329
161	H	1,08	406
162	E	1,39	331
163	D	1,54	331
164	D	1,59	343
165	E	1,1	330
166	D	1,35	356
210	D	1,38	355
211	D	1,46	352
212	K	1,43	369,1

Ejemplo	Método LCMS	RT (min)	Mol de iones (m/z)
170	D	1,59	345
171	D	1,38	346
172	K	1,43	369,1
173	K	1,42	383
174	A	1,10	329,1/331,1
175	A	0,99	360,2
176	A	0,93	356,2
177	D	1,53	346
178	D	1,3	347
179	D	1,38	371
180	J	1,67	371
181	H	1,44	353
182	H	1,42	367
183	D	1,54	370,9
184	E	1,15	372,1
185	D	1,61	355
186	I	1,47	352,2
187	E	1,55	399,1
188	J	1,84	359
189	D	1,5	332
190	D	1,29	333,1
191	D	1,23	334
192	E	1,4	370,1
193	H	1,28	371
194	D	1,49	357
195	D	1,34	353
196	H	1,32	355
197	D	1,65	354
198	E	1,43	341
199	A	1,83	333,2
200	A	2,02	375,2
201	A	1,16	356,2

Ejemplo	Método LCMS	RT (min)	Mol de iones (m/z)
213	K	1,43	369,1
214	E	1,44	383,1
215	E	1,44	383,1
216	A	1,52	334,2
217	A	1,96	342,2/344,1
218	A	1,81	368,2/370,2
219	A	1,38	356,2/358,2
220	A	1,98	368,2/370,2
221	A	1,63	325,2
222	A	1,75	343,2
223	A	1,62	357,2/359,2
224	A	2,10	356,2/358,2
225	D	1,64	353
226	E	1,17	372
227	H	1,4	367
228	H	1,2	368
229	I	1,39	413
230	E	1,28	333
231	H	1,33	384,1
232	D	1,35	371
233	D	1,36	371
234	J	1,67	371
235	J	1,67	371
236	D	1,46	354
237	D	1,46	368
238	I	1,77	352
239	C	2,12	342,2/344,2
240	C	1,74	341,3
241	C	2,8	346,3
242	C	1,85	346,3
243	C	1,71	328,3
244	C	2,4	326,3

Ejemplo	Método LCMS	RT (min)	Mol de iones (m/z)
202	J	1,82	347
203	E	1,47	381,1
204	E	1,28	382,1
205	D	1,28	343
206	E	1,29	370,1
207	E	1,39	370,1
208	E	1,42	370
209	E	1,42	370
253	A	1,34	334,1
254	A	1,60	343,1
255	A	1,93	349,2
256	A	1,73	396,2
257	A	2,05	323,1
258	A	2,08	352,2
259	A	1,51	330,2
260	E	1,42	341
261	A	1,46	376,2
262	A	1,39	332,2
263	D	1,43	398
264	H	1,35	382
265	H	1,16	383
266	D	1,37	346
267	A	1,46	328,1/330,1
268	A	1,68	343,1
269	A	1,76	343,1/345,1
270	A	1,72	366,2/368,2
271	D	1,45	362
272	D	1,38	369
273	D	1,62	368
274	A	1,52	350,2
275	A	1,63	343,1/345,1
276	D	1,31	372

Ejemplo	Método LCMS	RT (min)	Mol de iones (m/z)
245	A	1,56	364
246	A	1,72	339
247	A	1,76	341
248	A	1,79	341/343
249	A	1,62	343
250	A	1,29	342,1/344,1
251	A	1,18	339,2
252	A	1,84	349,2
290	A	1,60	357,2/359,1
291	A	1,86	361,1/363,1
292	A	1,80	359,1
293	A	1,50	391,1/393,1
294	A	1,37	343,1/345,1
295	D	1,6	354
296	D	1,33	356
297	D	1,35	372
298	D	1,7	367
299	H	1,48	403
300	E	1,55	363
301	D	1,5	412
302	D	1,4	384
303	E	1,48	381,1
304	D	1,17	354
305	D	1,48	352
306	E	1,11	322
307	E	1,19	340
308	D	1,64	364,9
309	D	1,16	385
310	H	1,24	382
311	H	1,38	382
312	D	1,41	353
313	D	1,64	359

Ejemplo	Método LCMS	RT (min)	Mol de iones (m/z)
277	D	1,32	372
278	D	1,59	384
279	D	1,59	384
280	D	1,42	355
281	D	1,34	371
282	D	1,35	345,1
283	H	1,22	355
284	D	1,58	371
285	D	1,2	399
286	D	1,4	371
287	A	1,26	356,2/358,2
288	A	1,43	356,2/358,2
289	A	1,60	357,2/359,1

Ejemplo	Método LCMS	RT (min)	Mol de iones (m/z)
314	D	1,41	360
315	D	1,63	364
316	D	1,27	413
317	H	1,59	395
318	I	1,71	385,2
319	D	1,51	358
320	D	1,67	377
321	D	1,42	383
322	A	1,26	356,1/358,1
323	A	1,54	335,2
324	E	1,53	422,9
325	D	1,6	370

Ejemplo 3: Ensayo ARM-SAM-TIR SARM1 IC50

Este Ejemplo describe un ensayo de actividad de ARM-SAM-TIR NADasa y el uso de este ensayo para medir la eficacia de compuestos de Fórmula I o Fórmula I' para bloquear la escisión de NAD⁺ mediada por SARM1. Este ensayo se optimizó de tal manera que caracterice la eficacia de los compuestos de la Fórmula I o Fórmula I' para inhibir la actividad de SARM1 y para calcular un valor de IC50 para cada compuesto. Este ensayo utiliza SARM1 de longitud completa, que abarca los dominios ARM, SAM y TIR. Como se demuestra en la presente, la expresión de este fragmento sin el dominio N-terminal autoinhibidor genera una enzima constitutivamente activa que escinde NAD⁺.

Preparación de lisado ARM-SAM-TIR (STL)

Se sembraron células NRK1-HEK293T en placas de 150 cm² a 20 x 106 células por placa. Al día siguiente, las células se transfectaron con 15 µg de plásmido de expresión ARM-SAM-TIR, SEQ ID NO: 1.

GCGATCGCGGCTCCCGACATCTTGGACCATTAGCTCCACAGGTATCTTCTT
CCCTCTAGTGGTCATAACAGCAGCTTCAG

CTACCTCTCAATTCAAAAACCCCTCAAGACCCGTTTAGAGGCCCAAGGG
GTTATGCTATCAATCGTTGCGTTACACAC

AAAAAAACCAACACACATCCATCTTCGATGGATAGCGATTTTATTATCTAAC
 TGCTGATCGAGTGTAGCCAGATCTAGT
 AATCAATTACGGGGTCATTAGTTCATAGCCCATATATGGAGTTCCGCGTTAC
 ATAACCTTACGGTAAATGGCCCGCCTGGC
 TGACCGCCCAACGACCCCCGCCATTGACGTCAATAATGACGTATGTTCCC
 ATAGTAACGCCAATAGGGACTTTCCATTG
 ACGTCAATGGGTGGAGTATTTACGGTAAACTGCCCACTTGGCAGTACATCAA
 GTGTATCATATGCCAAGTACGCCCCCTA
 TTGACGTCAATGACGGTAAATGGCCCGCCTGGCATTATGCCCAGTACATGA
 CCTTATGGGACTTTCTACTTGGCAGTAC
 ATCTACGTATTAGTCATCGCTATTACCATGCTGATGCGGTTTTGGCAGTACA
 TCAATGGGCGTGGATAGCGGTTTGACTC
 ACGGGGATTTCCAAGTCTCCACCCCATTGACGTCAATGGGAGTTTGTTTTGG
 CACCAAATCAACGGGACTTTCCAAAT
 GTCGTAACAACCTCCGCCCCATTGACGCAAATGGGCGGTAGGCGTGTACGGT
 GGGAGGTCTATATAAGCAGAGCTGGTTTA
 GTGAACCGTCAGATCAGATCTTTGTCGATCCTACCATCCACTCGACACACCC
 GCCAGCGGCGCTGCCAAGCTTCCGAGC
 TCTCGAATTCAAAGGAGGTACCCACcatgGCCATGCATCACCACCACCATCAT
 AGCTCCGGCGTCGACCTCGGCACCGAG
 AATTTATATTTCAAAGCGGCCTCAATGATATCTTCGAGGCCCAGAAGATCG
 AGTGGCACGAGGGCAGCTCCGACCTCGC
 CGTGCCCGGTCCCGATGGAGGCGGAGGCACTGGTCCTTGGTGGGCTGCTG
 GCGGCAGAGGCCCTAGAGAAGTGAGCCCCG
 GTGCTGGCACCGAGGTGCAAGACGCTCTGGAGAGGGCTCTGCCCCGAAGTG
 CAGCAAGCTCTGTCCGCTTTAAAGCAAGCT
 GGAGGAGCTAGAGCCGTGCGCGCCGGACTGGCCGAAGTGTTCCAGCTCGT
 GGAGGAAGCTTGTTATTACCCGCTGTGGG
 AAGAGAGGTCGCCCAAGGTCTGTGTGACGCCATTCGTCTGGACGGAGGTTT
 AGACTTATTACTGAGGCTGCTGCAAGCTC
 CCGAACTGGAGACAAGGGTCCAAGCTGCTCGTCTGCTGGAGCAGATCCTC
 GTGGCCGAGAATCGTGACAGAGTGGCTAGA
 ATCGGTTTAGGCGTCATCCTCAATTTAGCCAAAGAGAGGGAGCCCGTTGAG
 CTGGCCAGAAGCGTCGCTGGCATCCTCGA

GCACATGTTCAAGCATTCCGAGGAGACTTGTCTCAGAGACTGGTCGCCGCCGG
 AGGACTCGATGCTGTTTTATACTGGTGCA
 GAAGGACAGACCCCGCTTTACTGAGGCATTGTGCTCTGGCCCTCGGCAATT
 GCGCTTTACATGGAGGCCAAGCCGTCCAG
 AGAAGGATGGTGGAGAAAAGAGCCGCCGAGTGGCTGTTCCCTTTAGCCTTC
 TCCAAAGAAGACGAACTGTTACGTCTGCA
 TGCTTGTCTCGCTGTCTGCTGTTTTAGCCACCAACAAGGAGGTGGAAAGGGA
 AGTGGAAGAAGCGGAACACTGGCTTTAG
 TCGAACCTCTGGTGGCTTCTTTAGATCCCGGAAGGTTTGCCAGATGTCTGGT
 CGACGCCAGCGATACCTCCCAAGGAAGA
 GGCCCCGACGATCTCCAGAGACTGGTGCCTCTGCTGGACAGCAATCGTCTG
 GAGGCCCAATGTATTGGCGCCTTCTATCT
 CTGCGCCGAAGCCGCCATCAAGTCTTTACAAGGTAAGACCAAGGTGTTCTC
 CGACATTGGAGCCATCCAATCTTTAAAGA
 GGCTGGTGAGCTATTCCACCAACGGCACAAAAAGCGCTTTAGCCAAAAGAG
 CTTTAAGACTGCTGGGCGAAGAGGTGCCT
 AGGCCCATTTTACCTTCCGTGCCTAGCTGGAAGGAGGCCGAGGTGCAGACT
 TGGCTGCAGCAGATCGGCTTTAGCAAATA
 TTGCGAATCCTTTAGGGAGCAGCAAGTTGACGGCGATTTATTATTAAGGCTG
 ACCGAGGAAGAGCTCCAGACAGATTTAG
 GCATGAAAAGCGGCATCACTCGTAAGAGGTTCTTTCTGTGAGCTCACCGAAC
 TGAAGACCTTCGCCAACTACTCCACTTGT
 GATCGTAGCAATTTAGCTGATTGGCTCGGATCCCTCGATCCCAGATTTCTGTC
 AGTACACCTATGGACTCGTCTCTTGTGG
 ACTGGACAGATCTTTACTGCATCGTGTGAGCGAGCAACAGCTGCTGGAAGA
 TTGCGGCATCCATTTAGGAGTGCACAGAG
 CCAGAATTCTGACCGCCGCTAGAGAGATGCTGCATTCCCCTCTCCCTTGTA
 CCGGAGGCAAGCCTAGCGGAGACACCCCC
 GACGTGTTTCATCAGCTATCGTAGAAACAGCGGAAGCCAGCTGGCCTCTTTA
 CTGAAGGTCCATTTACAGCTGCACGGATT
 TAGCGTCTTCATCGACGTGGAGAACTGGAGGCTGGCAAGTTTCGAGGACAA
 GCTGATCCAGTCCGTGATGGGCGCTAGGA
 ATTTCTGTTTTAGTGCTCAGCCCCGGCGCTCTGGATAAATGCATGCAAGATCA
 TGAAGTGAAGGACTGGGTCCACAAGGAA

ATCGTGACCGCTCTGTCTTGTGGCAAGAACATCGTCCCCATCATCGACGGC
 TTCGAATGGCCCGAGCCTCAAGTTCTCCC
 CGAAGATATGCAAGCTGTTTTAACCTTCAATGGAATCAAGTGGAGCCACGAG
 TACCAAGAAGCCACAATCGAGAAGATCA
 TTCGTTTTCTGCAAGGTAGATCCTCCAGAGATTCTCCGCTGGCAGCGACA
 CATCTTTAGAGGGCGCCGCCCTATGGGT
 CCTACCTAATAATctagAAGTTGTCTCCTCCTGCACTGACTGACTGATACAATC
 GATTTCTGGATCCGCAGGCCTCTGCT
 AGCTTGACTGACTGAGATACAGCGTACCTTCAGCTCACAGACATGATAAGAT
 ACATTGATGAGTTTGGACAAACCACAAC
 TAGAATGCAGTGAAAAAATGCTTTATTTGTGAAATTTGTGATGCTATTGCTT
 TATTTGTAACCATTATAAGCTGCAATA
 AACAAGTTAACAACAACAATTGCATTCATTTTATGTTTCAGGTTTCAGGGGGA
 GGTGTGGGAGGTTTTTTAAAGCAAGTAA
 AACCTCTACAAATGTGGTATTGGCCCATCTCTATCGGTATCGTAGCATAACC
 CCTTGGGGCCTCTAAACGGGTCTTGAGG
 GGTTTTTTGTGCCCCTCGGGCCGGATTGCTATCTACCGGCATTGGCGCAGA
 AAAAAATGCCTGATGCGACGCTGCGCGTC
 TTATACTCCCACATATGCCAGATTCAGCAACGGATACGGCTTCCCCAACTTG
 CCCACTTCCATACGTGTCCTCCTTACCA
 GAAATTTATCCTTAAGGTCGTCAGCTATCCTGCAGGCGATCTCTCGATTTTCG
 ATCAAGACATTCCTTTAATGGTCTTTTC
 TGGACACCACTAGGGGTCAGAAGTAGTTCATCAAACCTTTCTTCCCTCCCTAA
 TCTCATTGGTTACCTTGGGCTATCGAAA
 CTTAATTAACCAGTCAAGTCAGCTACTTGGCGAGATCGACTTGTCTGGGTTT
 CGACTACGCTCAGAATTGCGTCAGTCAA
 GTTCGATCTGGTCCTTGCTATTGCACCCGTTCTCCGATTACGAGTTTCATTTA
 AATCATGTGAGCAAAAGGCCAGCAAAA
 GGCCAGGAACCGTAAAAAGGCCGCGTTGCTGGCGTTTTTCCATAGGCTCCG
 CCCCCCTGACGAGCATCACAAAAATCGAC
 GCTCAAGTCAGAGGTGGCGAAACCCGACAGGACTATAAAGATACCAGGCGT
 TTCCCCCTGGAAGCTCCCTCGTGCGCTCT
 CCTGTTCCGACCCTGCCGCTTACCGGATACCTGTCCGCCTTTCTCCCTTCG
 GGAAGCGTGGCGCTTTCTCATAGCTCACG

CTGTAGGTATCTCAGTTCGGTGTAGGTCGTTGCTCCAAGCTGGGCTGTGT
 GCACGAACCCCCCGTTCAGCCCGACCGCT
 GCGCCTTATCCGGTAACTATCGTCTTGAGTCCAACCCGGTAAGACACGACTT
 ATCGCCACTGGCAGCAGCCACTGGTAAC
 AGGATTAGCAGAGCGAGGTATGTAGGCGGTGCTACAGAGTTCTTGAAGTGG
 TGGCCTAACTACGGCTACACTAGAAGAAC
 AGTATTTGGTATCTGCGCTCTGCTGAAGCCAGTTACCTTCGGAAAAAGAGTT
 GGTAGCTCTTGATCCGGCAAACAAACCA
 CCGCTGGTAGCGGTGGTTTTTTTTGTTTGCAAGCAGCAGATTACGCGCAGAA
 AAAAAGGATCTCAAGAAGATCCTTTGATC
 TTTTCTACGGGGTCTGACGCTCAGTGGAACGAAAACCTCACGTTAAGGGATT
 TGGTCATGAGATTATCAAAAAGGATCTT
 CACCTAGATCCTTTTAAATTAATAATGAAGTTTTAAATCAATCTAAAGTATATA
 TGAGTAACTTGGTCTGACAGTTACC
 AATGCTTAATCAGTGAGGCACCTATCTCAGCGATCTGTCTATTTGTTTCATC
 CATAGTTGCATTTAAATTTCCGAACCTCT
 CCAAGGCCCTCGTCGGAAAATCTTCAAACCTTTCGTCCGATCCATCTTGCAG
 GCTACCTCTCGAACGAACTATCGCAAGT
 CTCTTGGCCGGCCTTGCGCCTTGCTATTGCTTGGCAGCGCCTATCGCCAG
 GTATTACTCCAATCCCGAATATCCGAGAT
 CGGGATCACCCGAGAGAAGTTCAACCTACATCCTCAATCCCGATCTATCCG
 AGATCCGAGGAATATCGAAATCGGGGCGC
 GCCTGGTGTACCGAGAACGATCCTCTCAGTGCGAGTCTCGACGATCCATAT
 CGTTGCTTGGCAGTCAGCCAGTCGGAATC
 CAGCTTGGGACCCAGGAAGTCCAATCGTCAGATATTGTAAGCCTGGT
 CACGGCAGCGTACCGATCTGTTTAAACCT
 AGATATTGATAGTCTGATCGGTCAACGTATAATCGAGTCCTAGCTTTTGCAA
 ACATCTATCAAGAGACAGGATCAGCAGG
 AGGCTTTCGCATGAGTATTCAACATTTCCGTGTCGCCCTTATCCCTTTTTTG
 CGGCATTTTGCTTCCCTGTTTTTGCTC
 ACCCAGAAACGCTGGTGAAAGTAAAAGATGCTGAAGATCAGTTGGGTGCGC
 GAGTGGGTTACATCGAACTGGATCTCAAC
 AGCGGTAAGATCCTTGAGAGTTTTTCGCCCCGAAGAACGCTTTCCAATGATGA
 GCACTTTTAAAGTTCTGCTATGTGGCGC

GGTATTATCCCGTATTGACGCCGGGCAAGAGCAACTCGGTCGCCGCATACA
CTATTCTCAGAATGACTTGGTTGAGTATT
CACCAGTCACAGAAAAGCATCTTACGGATGGCATGACAGTAAGAGAATTATG
CAGTGCTGCCATAACCATGAGTGATAAC
ACTGCGGCCAACTTACTTCTGACAACGATTGGAGGACCGAAGGAGCTAACC
GCTTTTTTGCACAACATGGGGGATCATGT
AACTCGCCTTGATCGTTGGGAACCGGAGCTGAATGAAGCCATACCAAACGA
CGAGCGTGACACCACGATGCCTGTAGCAA
TGGCAACAACCTTGGGTAACTATTAAGTGGCGAACTACTTACTCTAGCTTC
CCGGCAACAGTTGATAGACTGGATGGAG
GCGGATAAAGTTGCAGGACCACTTCTGCGCTCGGCCCTTCCGGCTGGCTG
GTTTATTGCTGATAAATCTGGAGCCGGTGA
GCGTGGGTCTCGCGGTATCATTGCAGCACTGGGGCCAGATGGTAAGCCCT
CCCGTATCGTAGTTATCTACACGACGGGGA
GTCAGGCAACTATGGATGAACGAAATAGACAGATCGCTGAGATAGGTGCCT
CACTGATTAAGCATTGGTAACCGATTCTA
GGTGCATTGGCGCAGAAAAAATGCCTGATGCGACGCTGCGCGTCTTATAC
TCCCACATATGCCAGATTCAGCAACGGAT
ACGGCTTCCCCAACTTGCCCACTTCCATACGTGTCCTCCTTACCAGAAATTT
ATCCTTAAGATCCCGAATCGTTTAACT
CGACTCTGGCTCTATCGAATCTCCGTCGTTTCGAGCTTACGCGAACAGCCG
TGGCGCTCATTTGCTCGTCGGGCATCGAA
TCTCGTCAGCTATCGTCAGCTTACCTTTTTGGCA (SEQ ID NO: 1).

Los cultivos se suplementaron con NR 1 mM en el momento de la transfección para minimizar la toxicidad de la sobreexpresión de ARM-SAM-TIR. Cuarenta y ocho horas después de la transfección, las células se recolectaron, se sedimentaron mediante centrifugación a 1000 rpm (centrífuga Sorvall ST 16R, Thermo Fisher) y se lavaron una vez con PBS frío (solución salina amortiguada con fosfato 0,01 M NaCl 0,138 M; KCl 0,0027 M; pH 7,4). Las células se volvieron a suspender en PBS con inhibidores de proteasa (cóctel inhibidor de proteasa cOmplete™, producto Roche Núm. 11873580001) y los lisados celulares se prepararon mediante sonicación (Branson Sonifer 450, salida = 3, 20 episodios de accidente cerebrovascular). Los lisados se centrifugaron (12 000 × g durante 10 min a 4 °C) para eliminar los restos celulares y los sobrenadantes (que contienen la proteína ARM-SAM-TIR) se almacenaron a -80 °C para su uso posterior en el Ensayo de NADase ARM-SAM-TIR *in vitro* (ver a

continuación). La concentración de proteína se determinó mediante el método Bicinconínico (BCA) y se usó para normalizar las concentraciones de lisado.

Ensayo ARM-SAM-TIR IC₅₀ de compuestos de Fórmula I o Fórmula I'.

El ensayo enzimático se realizó en una placa de polipropileno de 384 pocillos en amortiguador PBS de Dulbecco en un volumen final de ensayo de 20 µl. Se preincubó el lisado ARM-SAM-TIR con una concentración final de 5 µg/ml con el compuesto respectivo a una concentración final de ensayo de 1 % DMSO durante 2 h a temperatura ambiente. La reacción se inició mediante la adición de 5 µM de una concentración final de ensayo de NAD⁺ como sustrato. Después de una incubación de 2 horas a temperatura ambiente, la reacción se terminó con 40 µl de solución de parada de 7,5 % ácido tricloroacético en acetonitrilo. Las concentraciones de NAD⁺ y ADPR se analizaron mediante un sistema de espectrometría de masas de alto rendimiento RapidFire (Agilent Technologies, Santa Clara, CA) usando un espectrómetro de masas de triple cuádruplo API4000 (AB Sciex Framingham, MA).

Los resultados se presentan a continuación en la Tabla 2. Los compuestos que tienen una actividad designada como "A" proporcionaron un IC₅₀ < 5 µM; los compuestos que tienen una actividad designada como "B" proporcionaron un IC₅₀ 5-15 µM; los compuestos que tienen una actividad designada como "C" proporcionaron un IC₅₀ 15,01-30 µM; los compuestos que tienen una actividad designada como "D" proporcionaron un IC₅₀ >30 µM; nd: no determinado.

Tabla 2.

Ejemplo	SARM1 CI₅₀ (µM)	Ejemplo	SARM1 CI₅₀ (µM)	Ejemplo	SARM1 CI₅₀ (µM)
1	A	42	D	83	B
2	A	43	A	84	A
3	A	44	A	85	B
4	A	45	A	86	A
5	A	46	A	87	A
6	A	47	A	88	A
7	A	48	A	89	B
8	A	49	D	90	A
9	A	50	A	91	A
10	A	51	D	92	A
11	A	52	D	93	C

Ejemplo	SARM1 Cl ₅₀ (μM)
12	A
13	A
14	A
15	A
16	A
17	A
18	A
19	A
20	A
21	A
22	A
23	A
24	A
25	A
26	A
27	A
28	D
29	A
30	A
31	A
32	A
33	D
34	A
35	B
36	A
37	A
38	D
39	D
40	A
41	D
124	A
125	A

Ejemplo	SARM1 Cl ₅₀ (μM)
53	A
54	A
55	A
56	A
57	C
58	B
59	A
60	A
61	A
62	A
63	D
64	D
65	A
66	A
67	A
68	B
69	B
70	D
71	A
72	A
73	B
74	D
75	A
76	D
77	C
78	B
79	B
80	C
81	A
82	A
167	A
168	A

Ejemplo	SARM1 Cl ₅₀ (μM)
94	C
95	B
96	B
97	A
98	B
99	B
100	D
101	A
102	B
103	C
104	B
105	A
106	A
107	A
108	B
109	A
110	D
111	D
112	C
113	A
114	A
115	D
116	B
117	A
118	A
119	A
120	A
121	C
122	C
123	C
210	A
211	A

Ejemplo	SARM1 Cl ₅₀ (μM)
126	C
127	A
128	D
129	A
130	D
131	A
132	A
133	D
134	B
135	B
136	A
137	A
138	A
139	A
140	A
141	A
142	B
143	C
144	D
145	D
146	A
147	D
148	nd
149	C
150	A
151	A
152	A
153	A
154	A
155	A
156	A
157	A

Ejemplo	SARM1 Cl ₅₀ (μM)
169	A
170	A
171	A
172	A
173	A
174	A
175	A
176	A
177	A
178	A
179	A
180	A
181	A
182	A
183	B
184	B
185	A
186	A
187	A
188	A
189	A
190	A
191	A
192	A
193	A
194	A
195	A
196	A
197	A
198	A
199	B
200	A

Ejemplo	SARM1 Cl ₅₀ (μM)
212	A
213	A
214	A
215	A
216	A
217	A
218	A
219	A
220	B
221	A
222	A
223	A
224	B
225	A
226	A
227	A
228	A
229	A
230	A
231	A
232	A
233	A
234	A
235	B
236	A
237	A
238	A
239	A
240	B
241	B
242	B
243	B

Ejemplo	SARM1 Cl ₅₀ (μM)
158	A
159	A
160	A
161	B
162	A
163	A
164	A
165	A
166	A
253	B
254	B
255	B
256	B
257	B
258	B
259	B
260	nd
261	A
262	A
263	A
264	A
265	A
266	A
267	B
268	A
269	A
270	A
271	A
272	A
273	A
274	A
275	A

Ejemplo	SARM1 Cl ₅₀ (μM)
201	A
202	A
203	A
204	B
205	A
206	A
207	A
208	A
209	A
278	A
279	A
280	A
281	A
282	A
283	A
284	A
285	A
286	A
287	A
288	B
289	A
290	A
291	A
292	A
293	A
294	A
295	A
296	A
297	A
298	A
299	A
300	A

Ejemplo	SARM1 Cl ₅₀ (μM)
244	B
245	B
246	A
247	B
248	A
249	A
250	A
251	B
252	B
303	A
304	A
305	A
306	A
307	A
308	A
309	A
310	A
311	A
312	A
313	A
314	A
315	B
316	A
317	B
318	A
319	A
320	A
321	A
322	A
323	B
324	B
325	A

Ejemplo	SARM1 CI ₅₀ (μM)
276	B
277	A

Ejemplo	SARM1 CI ₅₀ (μM)
301	A
302	A

Ejemplo	SARM1 CI ₅₀ (μM)
---------	--------------------------------

Ejemplo 4: Índice de degeneración axonal

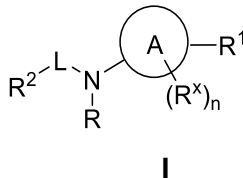
Este Ejemplo ilustra un ensayo de degeneración de axones *in vitro* usado para caracterizar los compuestos de Fórmula I o Fórmula I'. Este ensayo se usó para probar la eficacia de los compuestos de Fórmula I o Fórmula I' para prevenir la degeneración axonal en un cultivo de gota de ganglio de la raíz dorsal (DRG) de ratón.

Cultivo de gotas de DRG de ratón: se diseccionaron neuronas de ganglio de la raíz dorsal de ratón (DRG) de ratones E12,5 CD1 (50 ganglios por embrión) y se incubaron con solución de Tripsina al 0,5 % que contiene 0,02 % de EDTA (Gibco) a 37 °C durante 15 min. A continuación, las células se trituraron pipeteando suavemente y se lavaron 3 veces con medio de crecimiento DRG (medio Neurobasal (Gibco) que contiene 2 % de B27 (Invitrogen), 100 ng/ml 2,5S NGF (Harland Bioproducts), 1 mM de 5-fluoro-2'-desoxiuridina (Sigma), penicilina y estreptomycin). Las células se suspenden en el medio de crecimiento DRG. Los cultivos de gotas de DRG se crean colocando 5000 células/pocillo en el centro de cada pocillo de una placa de cultivo tisular de 96 pocillos recubierta con poli-D-lisina (0,1 mg/ml; Sigma) y laminina (3 mg/ml; Invitrogen). Las células se dejaron adherir a las placas en una incubadora de cultivo de tejidos humidificado (5 % CO₂) durante 15 min y después se añadió suavemente medio de crecimiento DRG (100 ml pocillo).

Ensayo de degeneración axonal: la degeneración axonal se estimula mediante una sección axonal manual usando una hoja de bisturí o mediante estímulos quimiotóxicos. Después de un período de tiempo experimental apropiado, los cultivos de DRG se fijan en 1 % PFA más sacarosa y se mantienen en el refrigerador antes de la obtención de imágenes. Las imágenes de campo claro de los axones y los cuerpos celulares de DRG se recogen usando la lente de inmersión en agua 20x de un microscopio confocal automatizado Phenix (PerkinElmer) y la cuantificación del axonal se realiza usando recetas desarrolladas internamente (Acapella, PerkinElmer).

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de Fórmula I:



una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde:

El anillo A es un anillo heteroarilo de 5 a 6 miembros que tiene 1-3 heteroátomos seleccionados independientemente de oxígeno, nitrógeno y azufre;

R¹ es un grupo opcionalmente sustituido seleccionado de un anillo heterocíclico saturado o parcialmente insaturado de 3 a 7 miembros que tiene 1-3 heteroátomos seleccionados independientemente de oxígeno, nitrógeno y azufre o un anillo heteroarilo de 5 a 6 miembros que tiene 1-3 heteroátomos seleccionados independientemente de oxígeno, nitrógeno y azufre;

cada Rˣ se selecciona independientemente de halógeno, ciano, OR, SR, N(R)₂, o un grupo opcionalmente sustituido seleccionado de alifático C₁-₄, un anillo carbocíclico saturado o parcialmente insaturado de 3 a 7 miembros, un anillo heterocíclico saturado o parcialmente insaturado de 3 a 7 miembros que tiene 1-3 heteroátomos seleccionados independientemente de oxígeno, nitrógeno y azufre, fenilo y un anillo heteroarilo de 5 a 6 miembros que tiene 1-3 heteroátomos seleccionados independientemente de oxígeno, nitrógeno y azufre;

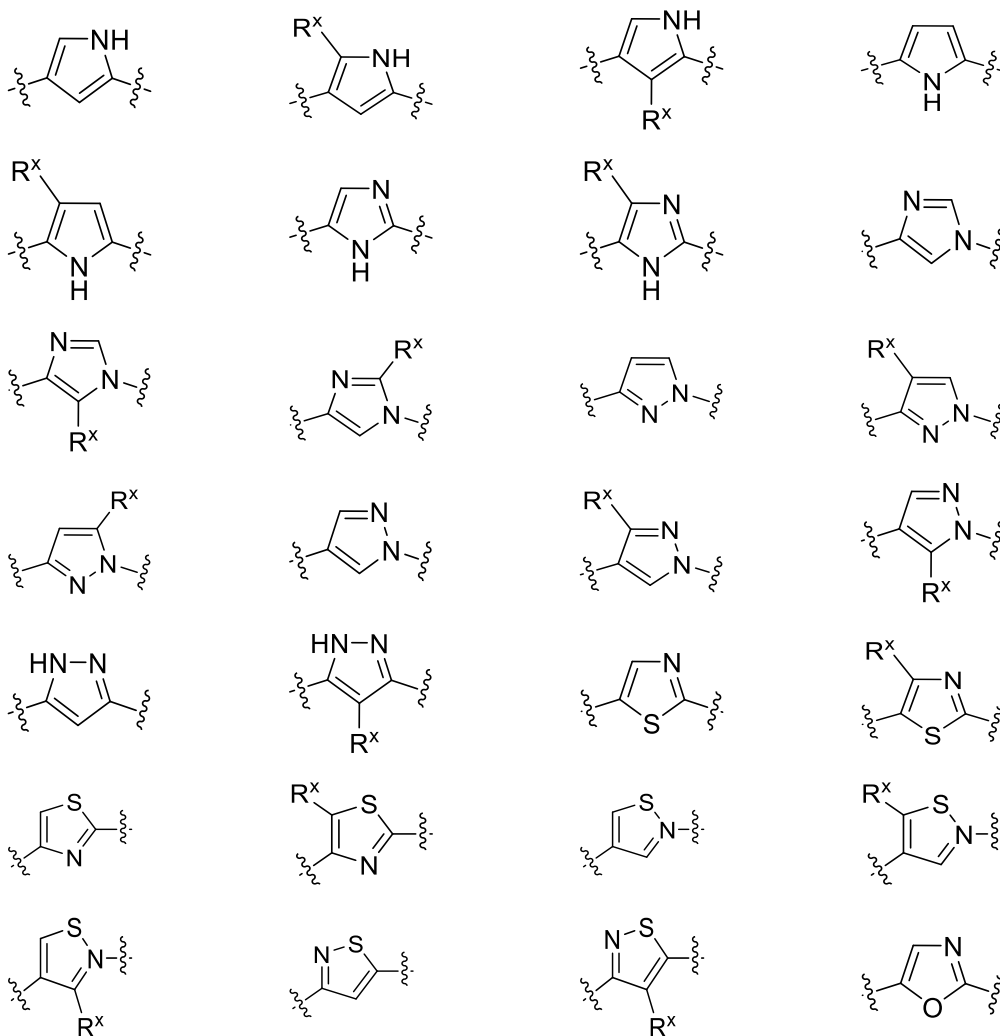
L es una cadena alifática C₁-₄ opcionalmente sustituida en donde uno o dos átomos de carbono en la cadena alifática se reemplazan opcionalmente por un grupo seleccionado independientemente de -O-, -N(R)-, -S-, -C(O)-, -C(O)N(R)-, -N(R)C(O)-, -C(O)O-, -OC(O)-, -S(O)₂N(R)-, -N(R)S(O)₂-, y un anillo carbocíclico monocíclico, bicíclico o biccíclico con puente bivalente de 3 a 5 miembros;

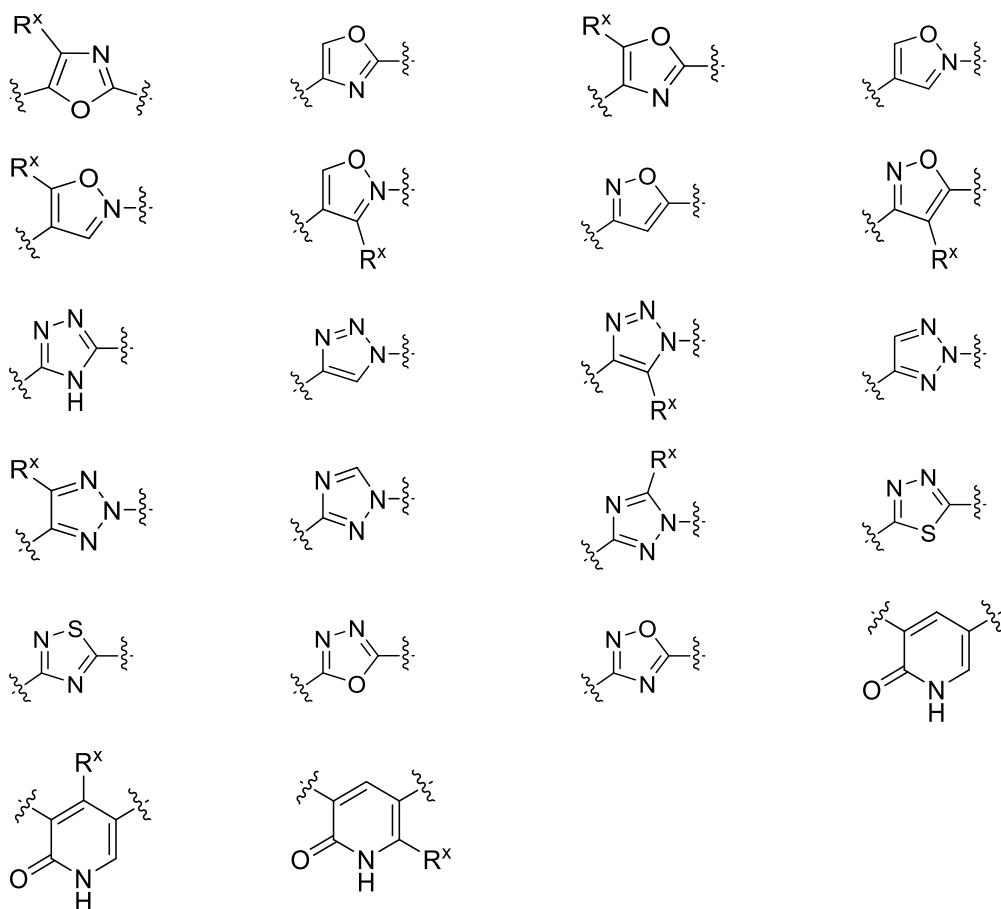
cada R es independientemente hidrógeno o un grupo opcionalmente sustituido seleccionado de alifático C₁-₆, un anillo heterocíclico saturado o parcialmente insaturado de 3 a 7 miembros que tiene 1-3 heteroátomos seleccionados independientemente de oxígeno, nitrógeno y azufre, fenilo y un anillo heteroarilo de 5 a 6 miembros que tiene 1-3 heteroátomos seleccionados independientemente de oxígeno, nitrógeno y azufre; o:

dos grupos R, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un anillo heterocíclico monocíclico de 3 a 7 miembros opcionalmente sustituido que tiene 0-2 heteroátomos adicionales seleccionados independientemente de oxígeno, nitrógeno y azufre;

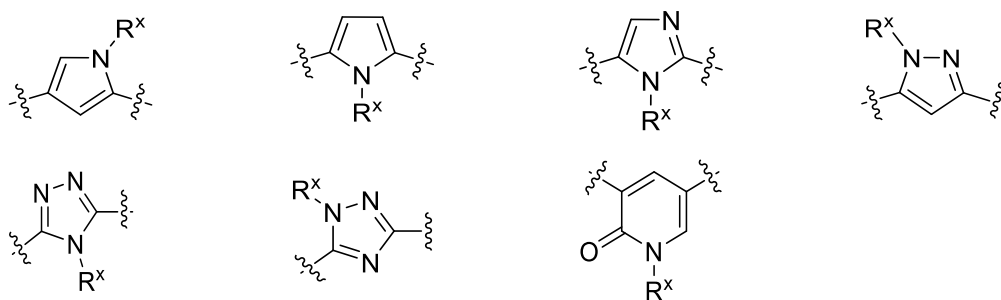
R^2 es hidrógeno, halógeno, $N(R)_2$, OR, o un grupo opcionalmente sustituido seleccionado de alifático C_{1-6} , un anillo heterocíclico saturado o parcialmente insaturado de 3 a 7 miembros que tiene 1-3 heteroátomos seleccionados independientemente de oxígeno, nitrógeno y azufre, fenilo, un anillo heteroarilo de 5 a 6 miembros que tiene 1-3 heteroátomos seleccionados independientemente de oxígeno, nitrógeno y azufre, un anillo carbocíclico bicíclico saturado, parcialmente insaturado o arilo de 8 a 10 miembros, un anillo heterocíclico bicíclico saturado o parcialmente insaturado de 8 a 10 miembros que tiene 1-3 heteroátomos seleccionados independientemente de oxígeno, nitrógeno y azufre, o un anillo heteroarilo bicíclico de 8 a 10 miembros que tiene 1-3 heteroátomos seleccionados independientemente de oxígeno, nitrógeno y azufre; y n es 0, 1, o 2.

2. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en donde el anillo A se selecciona de



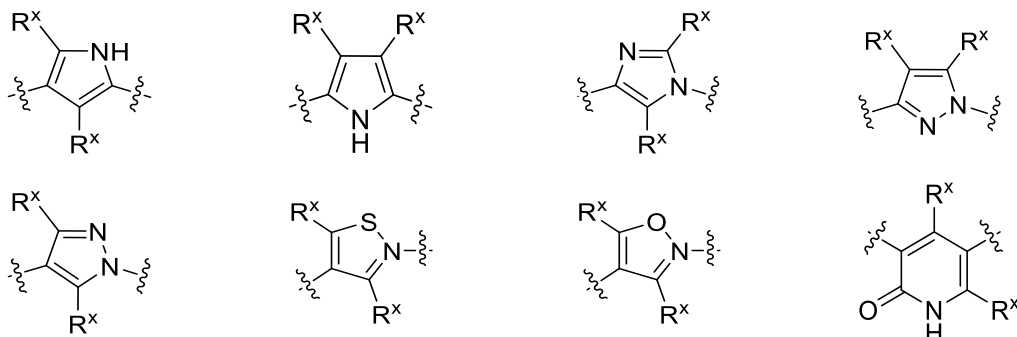


3. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en donde el anillo A se selecciona de

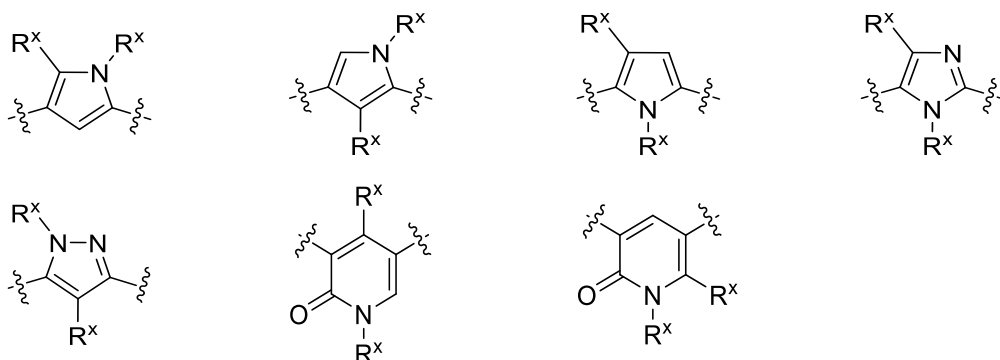


en donde R^x es un grupo opcionalmente sustituido seleccionado de alifático C_{1-4} , un anillo carbocíclico saturado o parcialmente insaturado de 3 a 7 miembros, un anillo heterocíclico saturado o parcialmente insaturado de 3 a 7 miembros que tiene 1-3 heteroátomos seleccionados independientemente de oxígeno, nitrógeno y azufre, fenilo, y un anillo heteroarilo de 5 a 6 miembros que tiene 1-3 heteroátomos seleccionados independientemente de oxígeno, nitrógeno y azufre.

4. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en donde el anillo A se selecciona de



5. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en donde el anillo A se selecciona de

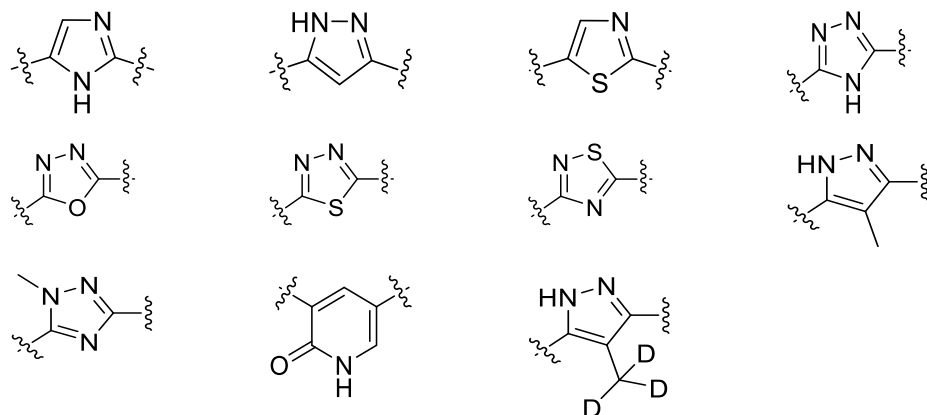


en donde:

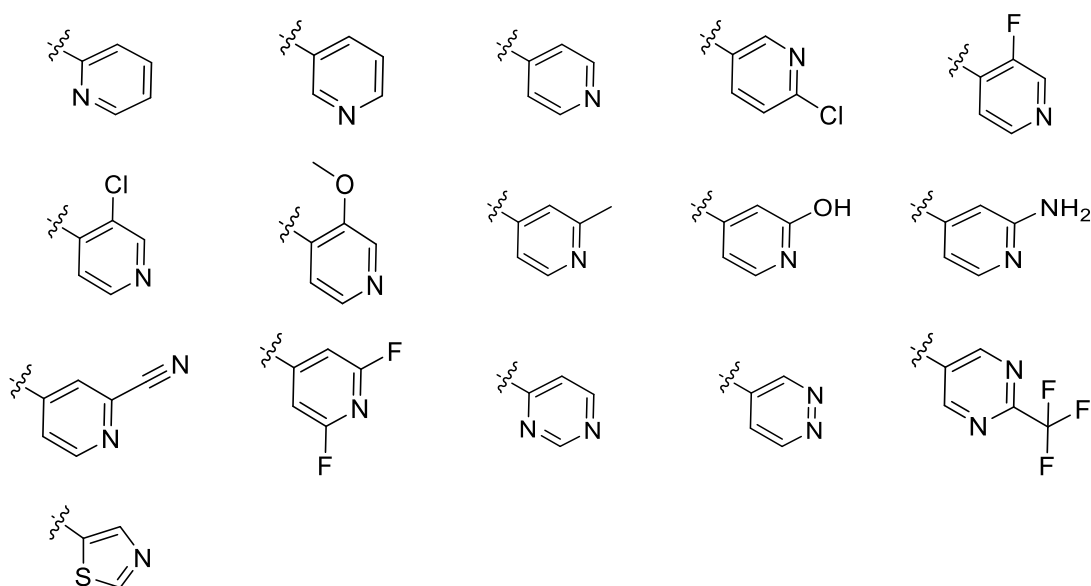
R^x en un átomo de nitrógeno se selecciona de un grupo opcionalmente sustituido seleccionado de alifático C_{1-4} , un anillo carbocíclico saturado o parcialmente insaturado de 3 a 7 miembros, un anillo heterocíclico saturado o parcialmente insaturado de 3 a 7 miembros que tiene 1-3 heteroátomos seleccionados independientemente de oxígeno, nitrógeno y azufre, fenilo y un anillo heteroarilo de 5 a 6 miembros que tiene 1-3 heteroátomos seleccionados independientemente de oxígeno, nitrógeno y azufre; y

R^x en un átomo de carbono se selecciona de halógeno, ciano, OR, SR, $N(R)_2$, o un grupo opcionalmente sustituido seleccionado de alifático C_{1-4} , un anillo carbocíclico saturado o parcialmente insaturado de 3 a 7 miembros, un anillo heterocíclico saturado o parcialmente insaturado de 3 a 7 miembros que tiene 1-3 heteroátomos seleccionados independientemente de oxígeno, nitrógeno y azufre, fenilo y un anillo heteroarilo de 5 a 6 miembros que tiene 1-3 heteroátomos seleccionados independientemente de oxígeno, nitrógeno y azufre.

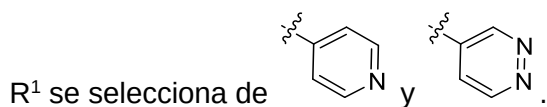
6. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en donde el anillo A se selecciona de



7. El compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-6, en donde R^1 se selecciona de



8. El compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-7, en donde



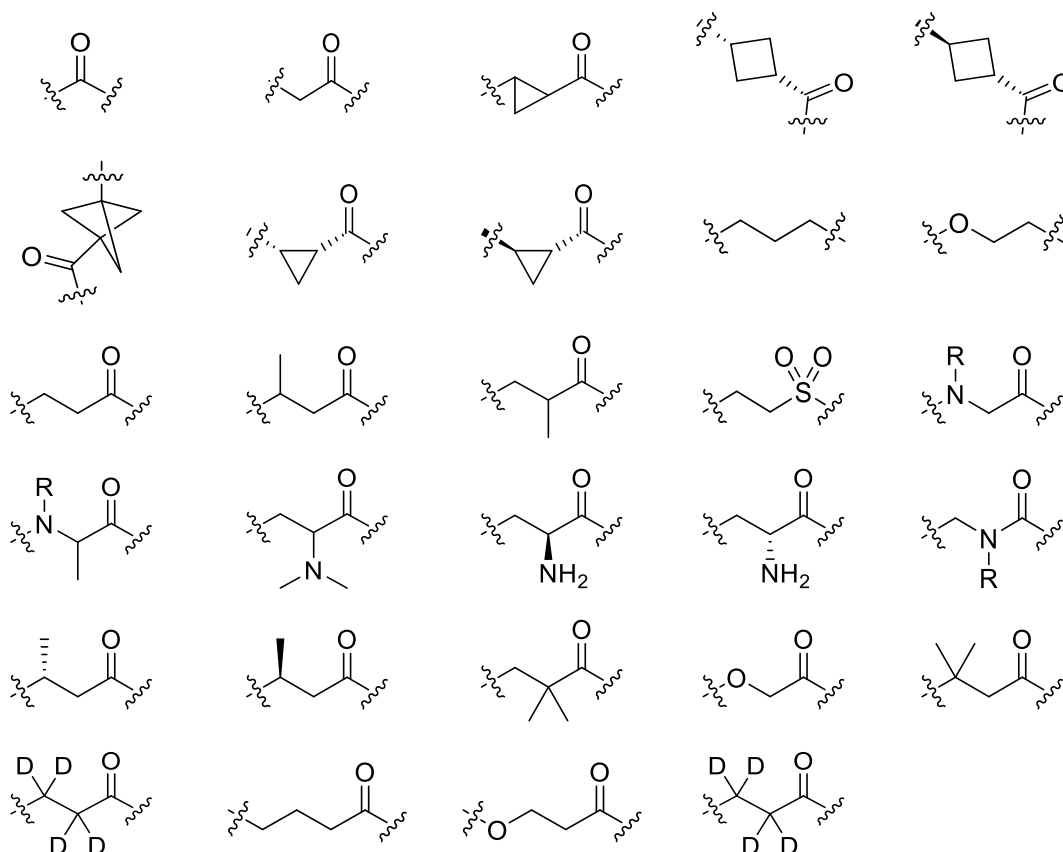
9. El compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-8, en donde L es una cadena alifática C₁₋₂ opcionalmente sustituida en donde uno o dos átomos de carbono en la cadena alifática se reemplazan opcionalmente por un grupo seleccionado

independientemente de -O-, -N(R)-, -S-, -C(O)-, y un anillo carbocíclico monocíclico, bicíclico o bicíclico con puente bivalente de 3 a 5 miembros.

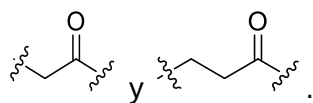
10. El compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-9, en donde L es una cadena alifática C₃₋₄ opcionalmente sustituida en donde uno o dos átomos de carbono en la cadena alifática se reemplazan opcionalmente por un grupo seleccionado independientemente de -O-, -N(R)-, -S-, -C(O)-, y un anillo carbocíclico monocíclico, bicíclico o bicíclico con puente bivalente de 3 a 5 miembros.

11. El compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-9, en donde L es una cadena alifática C₁₋₄ opcionalmente sustituida en donde un átomo de carbono en la cadena alifática se reemplaza por -C(O)-, y un átomo de carbono adicional se reemplaza opcionalmente por un grupo seleccionado de -O-, -N(R)-, -S-, y un anillo carbocíclico monocíclico, bicíclico o bicíclico con puente bivalente de 3 a 5 miembros.

12. El compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-8, en donde L se selecciona de



13. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 12, en donde L se selecciona de



14. El compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-13, en donde R es hidrógeno.

15. El compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-13, en donde R es $-\text{CH}_3$.

16. El compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-15, en donde R^2 es hidrógeno.

17. El compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-15, en donde R^2 es fenilo opcionalmente sustituido.

18. El compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-15, en donde R^2 es un anillo heteroarilo de 5 a 6 miembros opcionalmente sustituido que tiene 1-3 heteroátomos seleccionados independientemente de oxígeno, nitrógeno y azufre.

19. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 18, en donde R^2 es un anillo heteroarilo de 5 miembros opcionalmente sustituido que tiene 1-2 heteroátomos seleccionados independientemente de oxígeno, nitrógeno y azufre.

20. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 18, en donde R^2 es un anillo heteroarilo de 6 miembros opcionalmente sustituido que tiene 1-2 átomos de nitrógeno.

21. El compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-15, en donde R^2 es un anillo carbocíclico bicíclico saturado, parcialmente insaturado o arilo de 8 a 10 miembros opcionalmente sustituido.

22. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 21, en donde R^2 es un anillo carbocíclico bicíclico saturado, parcialmente insaturado o arilo de 10 miembros opcionalmente sustituido.

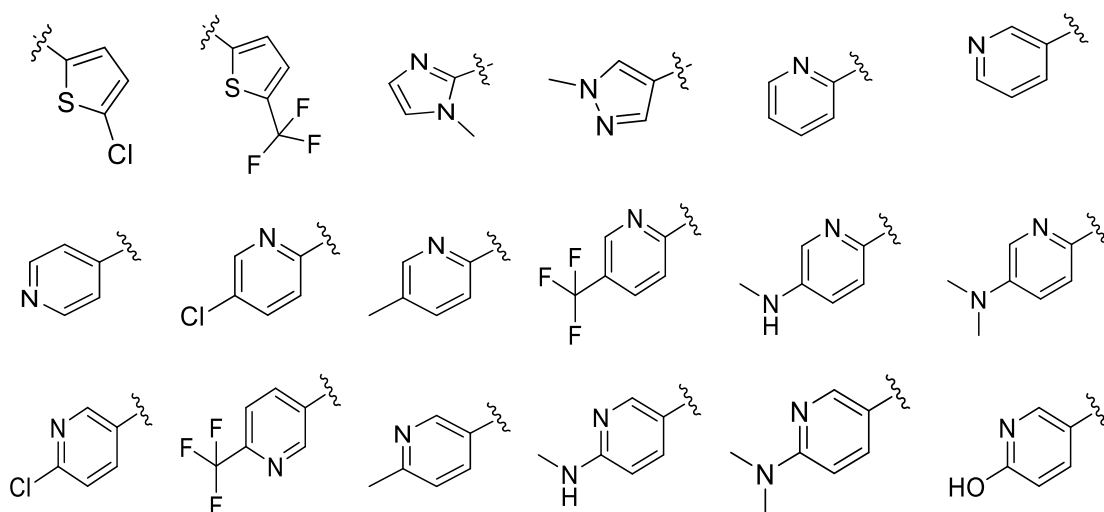
23. El compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-15, en donde R^2 es un anillo heterocíclico bicíclico saturado o parcialmente insaturado de 8 a 10 miembros opcionalmente sustituido que tiene 1-3 heteroátomos seleccionados independientemente de oxígeno, nitrógeno y azufre.

24. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 23, en donde R^2 es un anillo heterocíclico bicíclico saturado o parcialmente insaturado de 10 miembros opcionalmente sustituido que tiene 1-3 heteroátomos seleccionados independientemente de oxígeno, nitrógeno y azufre.

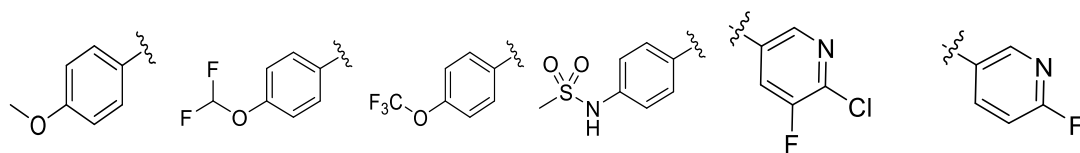
25. El compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-15, en donde R^2 es un anillo heteroarilo bicíclico de 8 a 10 miembros opcionalmente sustituido que tiene 1-3 heteroátomos seleccionados independientemente de oxígeno, nitrógeno y azufre.

26. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 25, en donde R^2 es un anillo heteroarilo bicíclico de 9 miembros opcionalmente sustituido que tiene 1-3 heteroátomos seleccionados independientemente de oxígeno, nitrógeno y azufre.

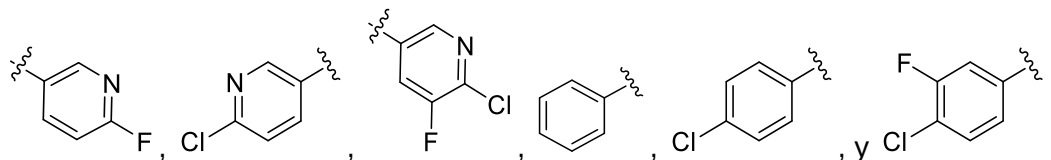
27. El compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-15, en donde R^2 se selecciona del grupo que consiste en:







28. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 27, en donde R^2 se selecciona de



29. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-28 y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

30. Un método que comprende una etapa de:

administrar un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-28 a un sujeto que (i) tiene una afección caracterizada por degeneración axonal o (ii) tiene riesgo de desarrollar una afección caracterizada por degeneración axonal.

31. Un método para tratar o prevenir la degeneración axonal que comprende administrar a un sujeto que lo necesite un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-28.

32. Un método para inhibir SARM1 que comprende poner en contacto una muestra biológica con un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-28.

RESUMEN

La presente descripción proporciona compuestos y métodos útiles para inhibir SARM1 y/o tratar y/o prevenir la degeneración axonal.