

Señores

Superintendencia de Industria y Comercio

Dirección de Nuevas Creaciones

E. S. D.

Ref: Solicitud de división No. NC2023/0002945 de la solicitud parental No. NC2019/0005712

Solicitud divisional de registro de Patente de Invención denominada “COMPUESTOS PROTAC DIRIGIDOS A LA PROTEÍNA TAU Y COMPOSICIONES FARMACÉUTICAS QUE LOS COMPRENDEN”.

Solicitud PCT No. PCT/US2017/059604.

Solicitante: ARVINAS, INC.

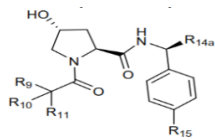
Luz Helena Adarve, identificada como aparece al pie de mi firma, y obrando en mi condición de apoderada de **ARVINAS, INC.**, solicitante de la patente en referencia, a continuación, doy respuesta al Oficio **No. 6498** del 19 de abril de 2023.

1. Respecto a la superposición de materia

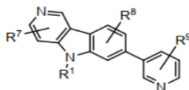
En el numeral 2 del Oficio No. 6498, se presenta los siguientes requerimientos sobre el solapamiento de la materia de la solicitud de división con la solicitud parental:

«Como resultado de la revisión de la solicitud de divisional del expediente de la referencia, se le comunica que:

Al revisar el pliego reivindicatorio presentado bajo el radicado No. NC2023/0002945 del 10 de marzo de 2023, se observa que existe superposición de materia puesto que los compuestos bifuncionales que comprenden la fórmula $ULM-L-PTM$, en donde ULM tiene la



estructura y similares, L es un enlazador que conecta covalentemente la ULM y la PTM, y PTM es una fracción que comprende



una estructura del tipo y similares (reivindicaciones 9 y 12), se superpone con la materia presentada en la solicitud original concedida bajo el radicado No. NC2019/0005712 de fecha 24 de enero de 2023, en donde se reclaman compuestos que tienen la estructura química ULM—L—PTM, en donde la PTM y la ULM son iguales a los anteriormente mencionados, como se observa en la reivindicación 1».

Par eliminar la mencionada superposición de materia, junto con esta respuesta se presenta un nuevo capítulo reivindicatorio en donde las nuevas reivindicaciones 1 a 6 especifican un motivo de señalización de proteasoma (PTM) particular y las nuevas reivindicaciones 7 a 11 especifican una composición farmacéutica que comprende el PTM. Se puede encontrar respaldo para estas reivindicaciones, al menos, por ejemplo, en los párrafos [0082] a [0091] y las reivindicaciones 29 a 33 de la Publicación PCT correspondiente (WO 2018/102067). Este nuevo capítulo reivindicatorio no tiene ninguna ampliación de materia.

El oficio en referencia indica que «*existe superposición de materia puesto que los compuestos bifuncionales que comprenden la fórmula ULM—L—PTM*» entre las reivindicaciones de la presente solicitud y las reivindicaciones concedidas de la solicitud original parental (NC2019/0005712). Las reivindicaciones 1 a 39 se cancelan en este documento sin perjuicio o exención de responsabilidad de las mismas. Las nuevas reivindicaciones 1 a 11 especifican un PTM particular y composiciones que comprenden el PTM. Por el contrario, las reivindicaciones de la solicitud parental especifican un compuesto bifuncional que comprende la fórmula ULM-L-PTM. En consecuencia, el Solicitante afirma que el objeto de la presente solicitud no se superpone con las reivindicaciones de la solicitud parental.

En vista de lo anterior, el Solicitante considera que la solicitud se encuentra en condiciones para que la solicitud de división sea aceptada.

2. Conclusión

Las modificaciones realizadas a las reivindicaciones de la presente solicitud de patente y las aclaraciones presentadas a lo largo del presente escrito, permiten satisfacer completamente los requerimientos realizados a la presente solicitud.

En consecuencia, me permito solicitar a ese Despacho que continúe con el trámite de esta solicitud y que, de subsistir alguna duda o inquietud respecto a los requisitos formales de esta solicitud, a pesar de las modificaciones que se realizan, se le brinde la oportunidad al solicitante de solucionar cualquier impedimento formal mediante la emisión de un requerimiento adecuado antes de que se emita una decisión definitiva por parte de ese Despacho.

3. Anexos

- Capítulo reivindicatorio modificado, en donde se han llevado a cabo las modificaciones mencionadas anteriormente.

4. Anexos

Junto con esta respuesta se paga la tasa de modificación del capítulo reivindicatorio.

Petición

Solicito al Despacho que proceda a aceptar la solicitud de división de la referencia.

Atentamente,



LUZ HELENA ADARVE GÓMEZ.

C.C 41.575.435 de Bogotá.

T.P. 14.884 C.S.J.

FJG

P-1241

REIVINDICACIONES (con marcas de corrección)

~~1. Un compuesto bifuncional que tiene la estructura química:~~



~~o una de sus sales, enantiómeros, estereoisómeros, solvatos, polimorfos o profármacos aceptables farmacéuticamente;~~

~~en donde:~~

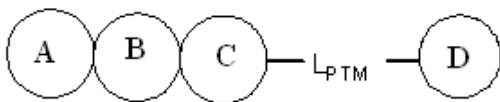
~~la ULM es una molécula pequeña de la porción de unión a la ligasa de ubiquitina E3 que une una ligasa de ubiquitina E3;~~

~~la PTM es una porción de direccionamiento a la proteína Tau; y~~

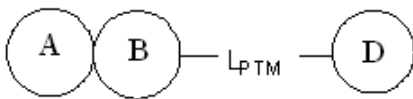
~~el L es un enlace o una porción de unión química que conecta ULM y PTM.~~

~~2. El compuesto de conformidad con la reivindicación 1, en donde la porción de unión a la ligasa de la ubiquitina E3 se dirige a una ligasa de ubiquitina E3 seleccionada del grupo que consiste en Von Hippel-Lindau (VLM) y cereblon (CLM).~~

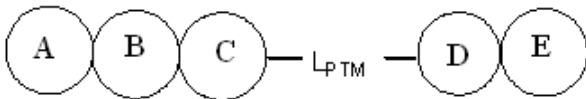
~~3. El compuesto de conformidad con la reivindicación 1 o 2, en donde la PTM se representa mediante al menos uno de la Fórmula I-XI:~~



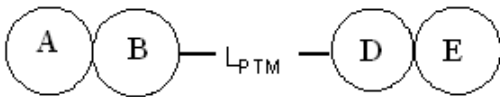
I



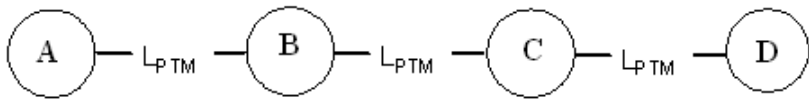
II



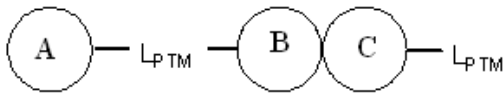
III



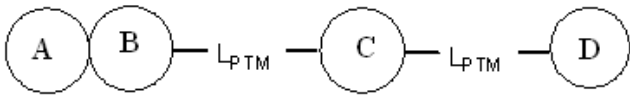
IV



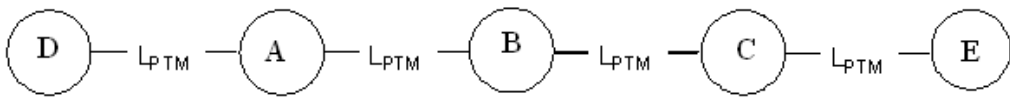
V



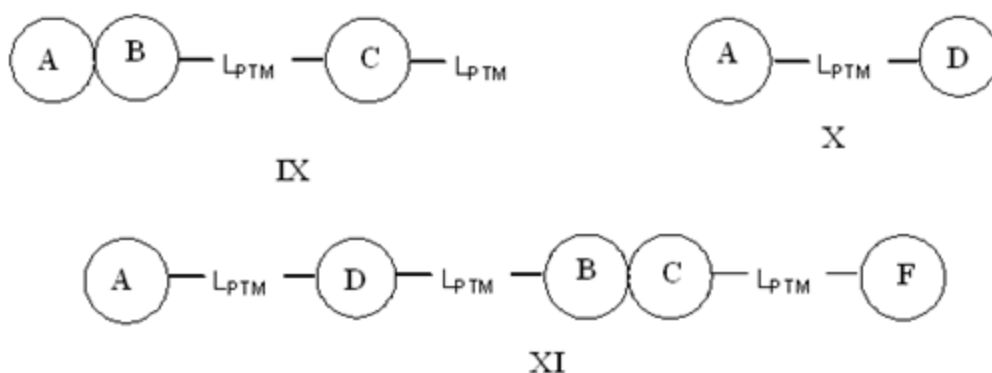
VI



VII



VIII



en donde:

A, B, C, D, E, y F se seleccionan independientemente de un anillo arilo o heteroarilo de 5 o 6 miembros opcionalmente sustituidos, un cicloalquilo de 4 a 7 miembros opcionalmente sustituido o un heterocicloalquilo, donde el contacto entre los círculos indica la fusión de los anillos;

L_{PTM} se selecciona de un enlace, un alquilo, un alquenilo o un alquinilo, opcionalmente interrumpidos por uno o más anillos (es decir, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo o heteroarilo), o uno o más grupos funcionales seleccionados de los grupos O, S, NR^1_{PTM} , N=N, S(O), SO_2 , C(O), $NHC(O)$, $C(O)NH$, $NHSO_2$, $NHC(O)NH$, $NHC(O)O$, o $OC(O)NH$, en donde el dicho grupo funcional se localiza opcionalmente en ambos extremos del enlazador; y

R^1_{PTM} se selecciona de H o alquilo.

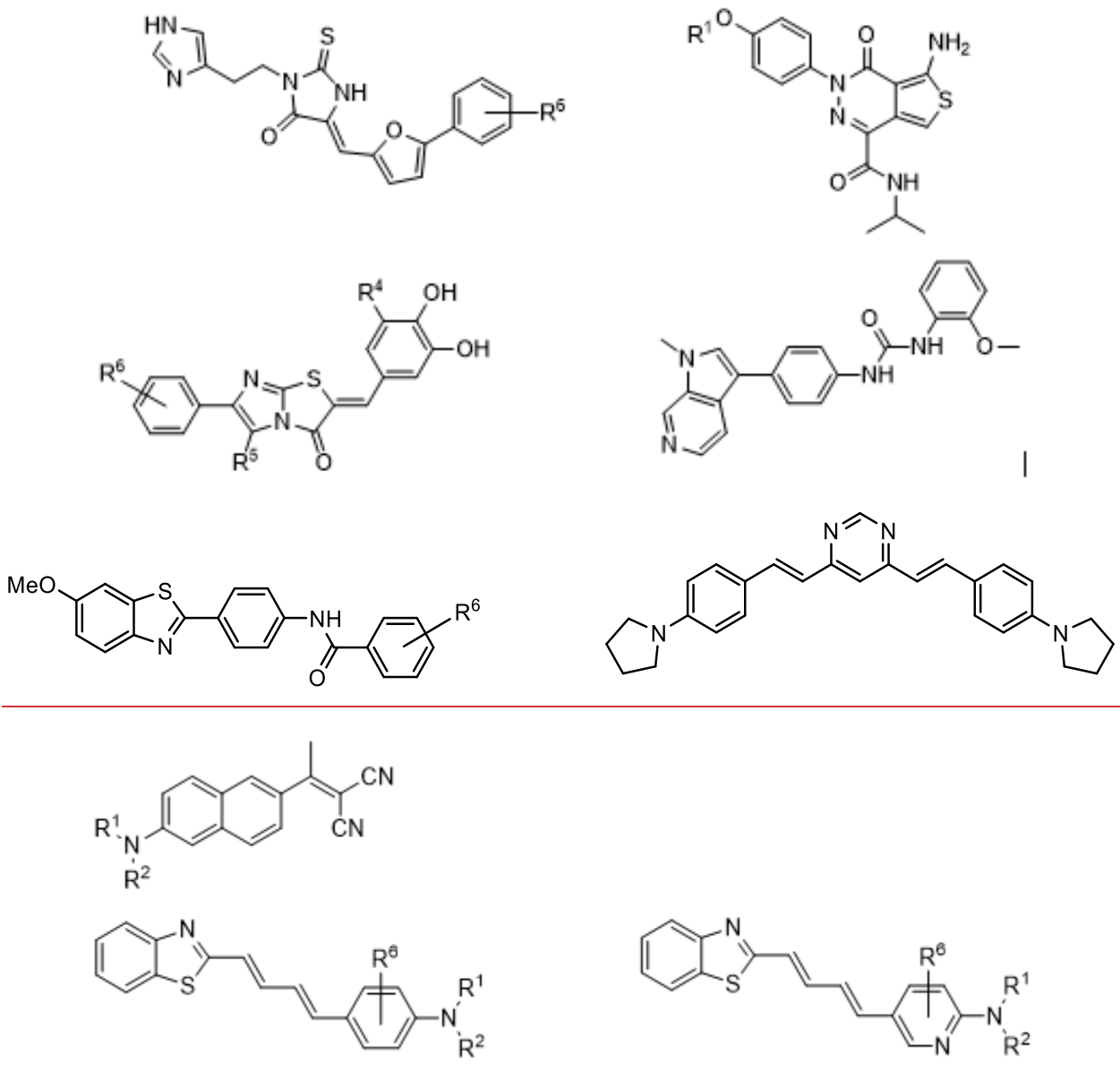
4. El compuesto de conformidad con la reivindicación 3, en donde al menos uno de:
 - ~~al menos uno de A, B, C, E, o una de sus combinaciones se selecciona de anillos arilo o heteroarilo de 5 o 6 miembros opcionalmente sustituidos;~~
 - ~~los anillos arilo y heteroarilo de A, B, C, D y E de PTM se sustituyen opcionalmente con 1-8 sustituyentes cada uno independientemente seleccionado de alquilo, alquenilo, haloalquilo, halógeno, hidroxilo, alcoxi, fluoroalcoxi, amino, alquilamino, dialquilamino, acilamino, trifluorometilo y ciano, en donde los dichos grupos alquilo y alquenilo además se sustituyen opcionalmente; o~~
 - ~~una de sus combinaciones.~~
5. El compuesto de conformidad con la reivindicación 3, en donde la PTM es la Fórmula I y:
 - ~~los anillos A, B y C son independientemente anillos arilo o heteroarilo fusionados de 5 o 6 miembros;~~
 - ~~L_{PTM} se selecciona de un enlace o un alquilo; y~~
 - ~~D se selecciona de un arilo, heteroarilo o heterocicloalquilo de 6 miembros,~~
 - ~~en donde A, B, C y D se sustituyen opcionalmente con alquilo, haloalquilo, halógeno, hidroxilo, alcoxi, amino, alquilamino, dialquilamino, trifluorometilo o ciano.~~
6. El compuesto de conformidad con la reivindicación 3; en donde la PTM es la Fórmula I y:
 - ~~A y C son un fenilo o un anillo heteroarilo de 6 miembros;~~
 - ~~B es un anillo heteroarilo de 5 miembros;~~

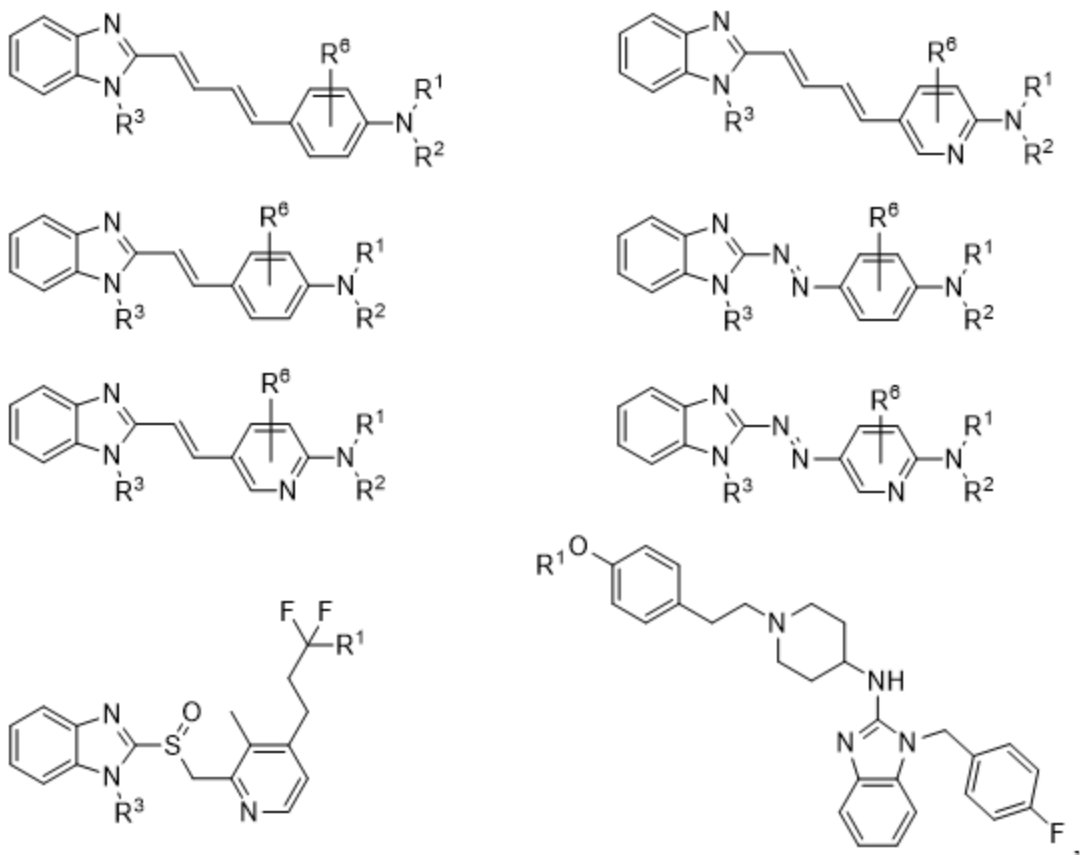
~~L_{PTM} es un enlace; y~~
~~D es un anillo heteroarilo de 6 miembros o un heterocicloalquilo de 6 miembros,~~
~~en donde cada uno de A, B, C y D se sustituye opcionalmente independientemente con~~
~~alquilo, haloalquilo, halógeno, hidroxilo, alcoxi, amino, dialquilamino, trifluorometilo, o~~
~~ciano, y en donde un átomo de nitrógeno de cualquiera de los anillos A, B, C y D no se~~
~~conecta directamente a un heteroátomo o a un átomo de carbono, al que se une~~
~~directamente otro heteroátomo.~~

7. ~~El compuesto de conformidad con la reivindicación 3; en donde la PTM es la Fórmula III o~~
~~IV y:~~

~~A, B y C son anillos arilo o heteroarilo fusionados de 5 o 6 miembros;~~
~~L_{PTM} se selecciona de un enlace o un alquilo; y~~
~~D y E son anillos arilo o heteroarilo fusionados de 5 o 6 miembros;~~
~~en donde A, B, C, D y E se sustituyen opcionalmente con alquilo, haloalquilo, halógeno,~~
~~hidroxilo, alcoxi, amino, alquilamino, dialquilamino, trifluorometilo, o ciano.~~

8. ~~El compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1-3, en donde la PTM~~
~~se representa mediante una estructura química seleccionada del grupo que consiste en:~~





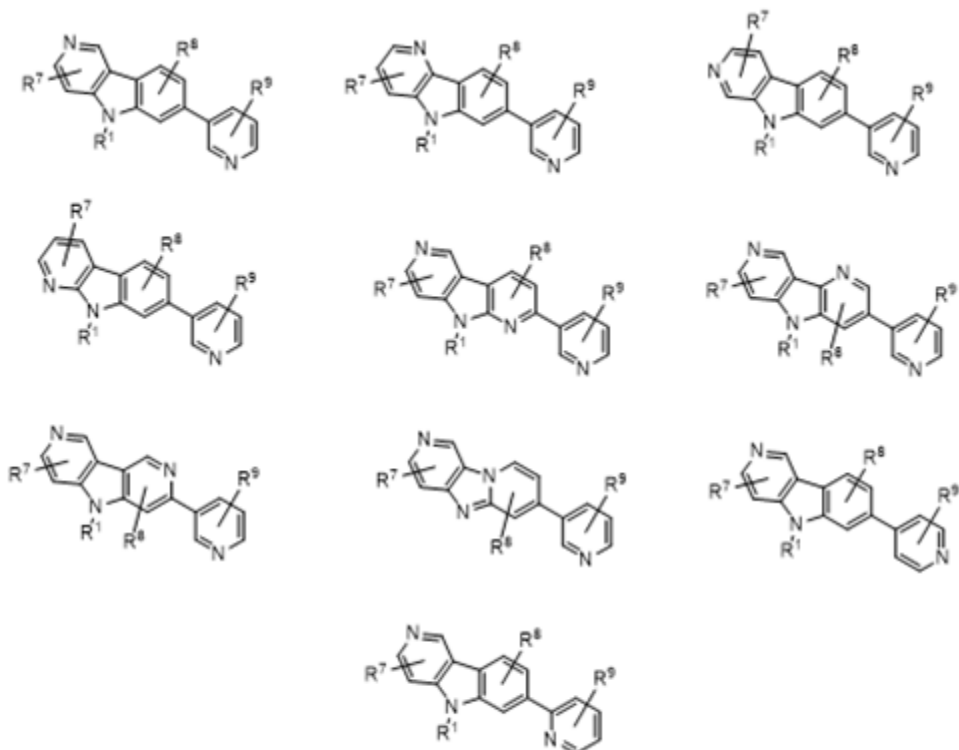
en donde:

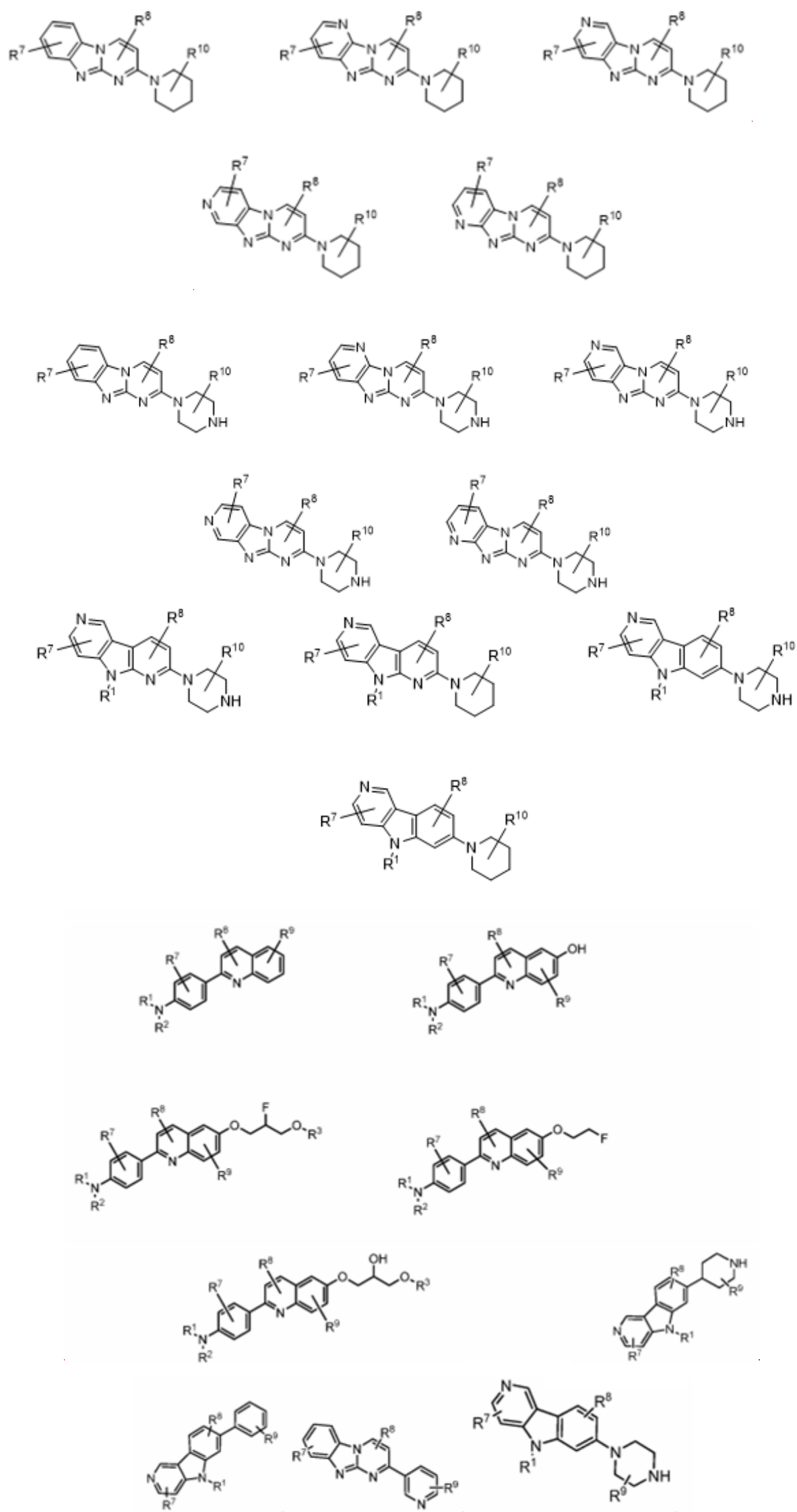
R^1 , R^2 y R^3 se seleccionan independientemente de H, metilo, etilo, 2-fluoroetilo y 2,2,2-trifluoroetilo;

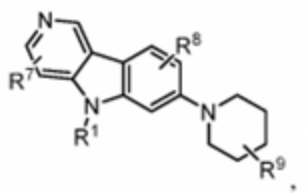
R^4 y R^5 se seleccionan independientemente de H, metilo, etilo y halógeno; y

R^6 es 1 a 2 sustituyentes independientemente seleccionados de H, metilo, etilo y halógeno.

9. El compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1-3, en donde la PTM se representa mediante una estructura química seleccionada del grupo que consiste en:



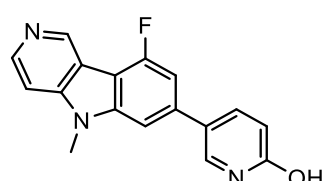
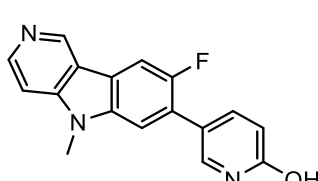
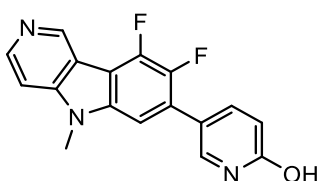
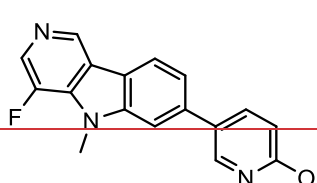
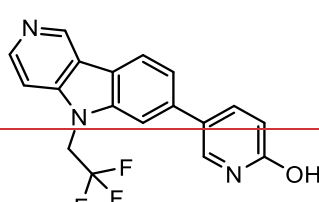
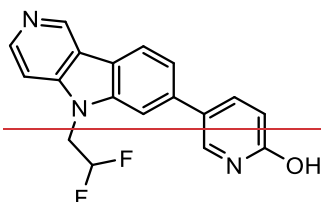
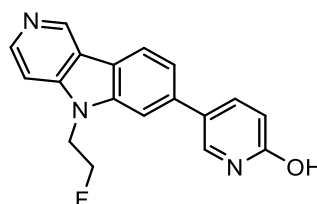
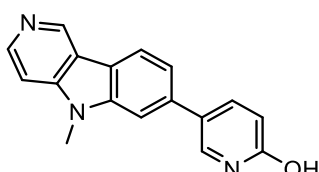
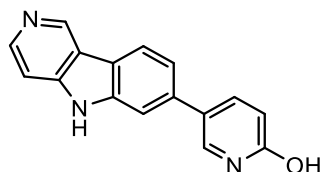
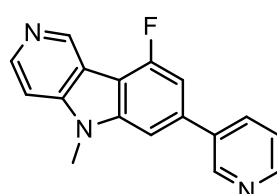
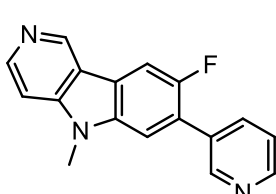
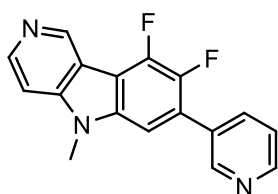
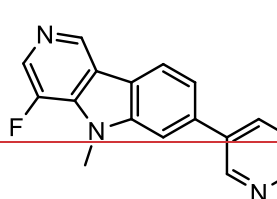
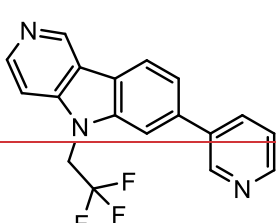
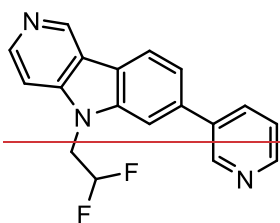
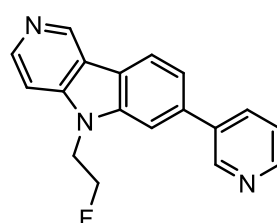
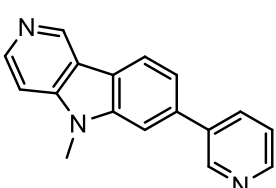
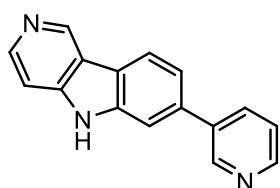


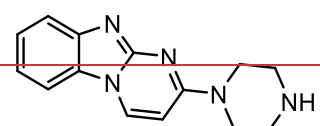
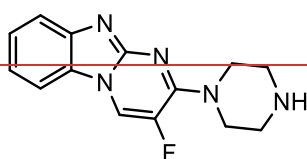
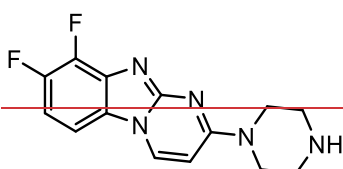
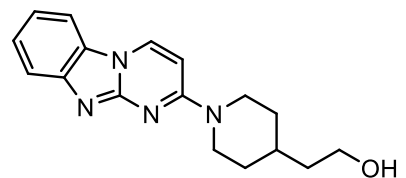
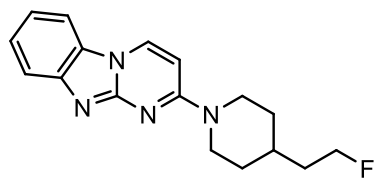
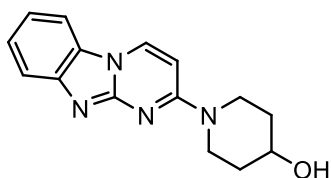
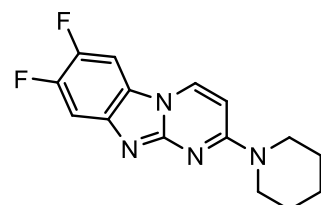
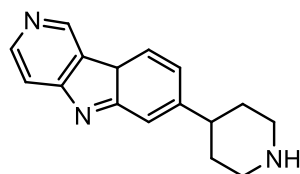
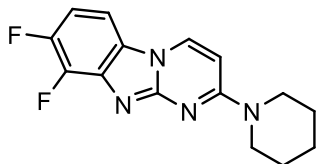
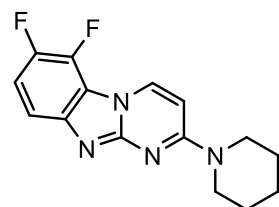
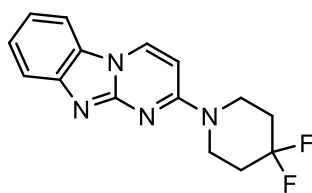
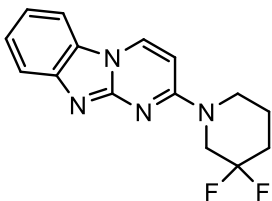
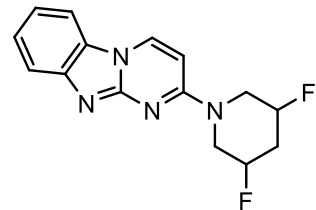
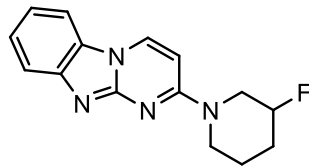
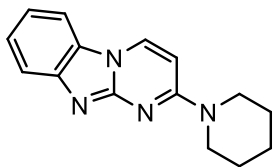
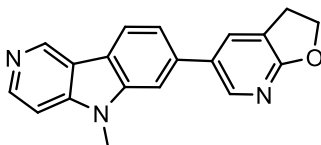
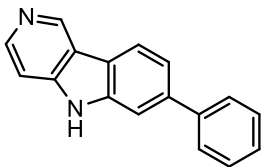
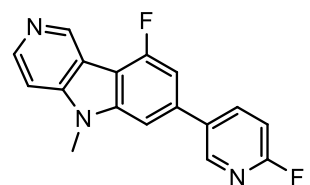
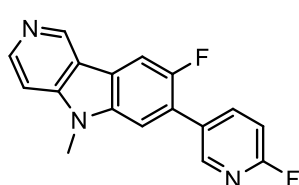
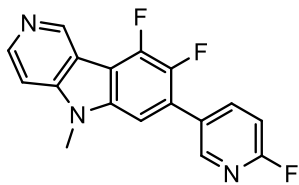
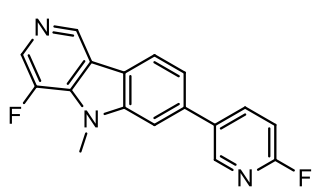
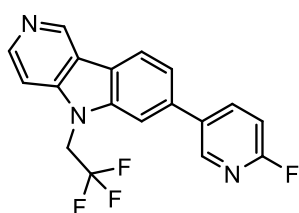
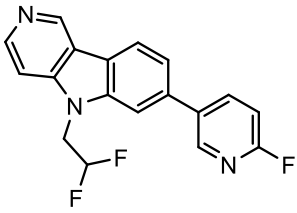
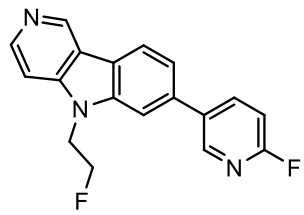
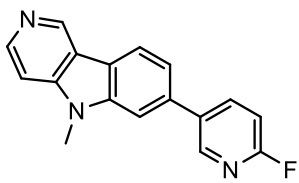
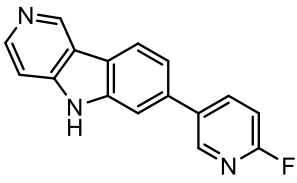


en donde:

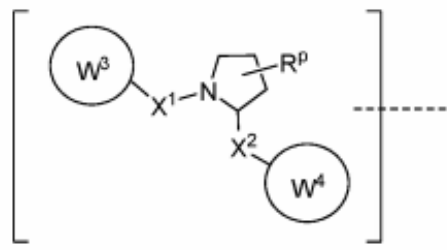
~~R¹, R² y R³ se seleccionan independientemente de H, alquilo opcionalmente sustituido, metilo, etilo, 2-fluoroetilo y 2,2,2-trifluoroetilo; y~~
~~R⁷, R⁸, R⁹ y R¹⁰ son 1 a 8 sustituyentes independientemente seleccionados de H, alquilo opcionalmente sustituido, haloalquilo, halógeno, hidroxilo, alcoxi, amino, dialquilamino, acetilamino, trifluorometilo, o ciano.~~

10.— El compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1-3 o 9, en donde la PTM se representa mediante una estructura química seleccionada del grupo que consiste en:





11. El compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1-10, en donde la ULM es una porción de unión a la ligasa (VLM) Von Hippel-Lindau (VHL) representada por la estructura:



en donde:

X^1, X^2 se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste en un enlace, O, NR^{Y3} , $CR^{Y3}R^{Y4}$, C=O, C=S, SO, y SO_2 ;

R^{Y3}, R^{Y4} se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste en H, C_{1-6} alquilo lineal o ramificado, opcionalmente sustituido por 1 o más halo, C_{1-6} alcoxil);

R^p es 1, 2, o 3 grupos, seleccionado cada uno independientemente del grupo H, halo, OH, alquilo de C_{1-3} ;

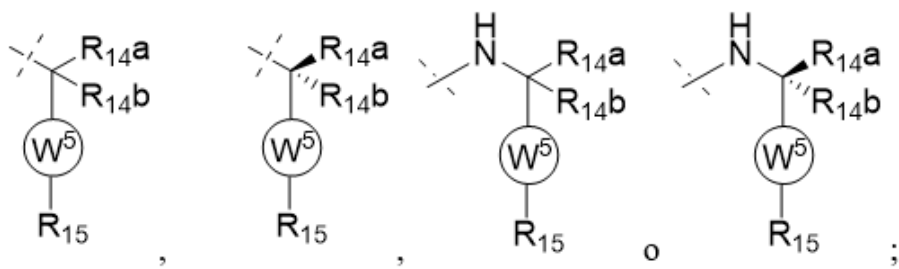
W^3 se selecciona del grupo de un T $N(R^{1a}R^{1b})$ opcionalmente sustituido, un T $N(R^{1a}R^{1b})X^3$ opcionalmente sustituido, T Arilo, un T Heteroarilo opcionalmente sustituido, un T Heterociclo opcionalmente sustituido, un NR^1 -T Arilo opcionalmente sustituido, un NR^1 -T Heteroarilo opcionalmente sustituido o un NR^1 -T Heterociclo opcionalmente sustituido;

X^3 es C=O, R^1, R^{1a}, R^{1b} ;

R^1, R^{1a}, R^{1b} se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste en H, grupo alquilo de C_1-C_6 lineal o ramificado opcionalmente sustituido por 1 o más halo o grupos OH, $R^{Y3}C=O$, $R^{Y3}C=S$, $R^{Y3}SO$, $R^{Y3}SO_2$, $N(R^{Y3}R^{Y4})C=O$, $N(R^{Y3}R^{Y4})C=S$, $N(R^{Y3}R^{Y4})SO$, y $N(R^{Y3}R^{Y4})SO_2$;

T se selecciona del grupo de un alquilo opcionalmente sustituido, grupo $(CH_2)_n$, en donde cada uno de los grupos metilenos se sustituye opcionalmente con uno o dos sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halógeno, metilo, un grupo alquilo de C_1-C_6 lineal o ramificado opcionalmente sustituido por 1 o más grupos halógeno u OH o una cadena lateral de aminoácido opcionalmente sustituido;

n es 0 a 6;



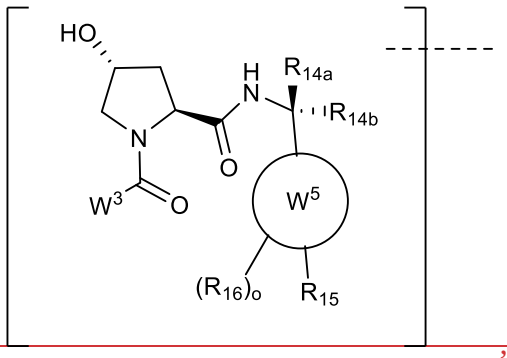
W^4 es

R_{14a}, R_{14b} se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste en H, haloalquilo, o alquilo opcionalmente sustituido;

W^5 se selecciona del grupo que consiste en un fenilo o un heteroarilo de 5-10 miembros; y

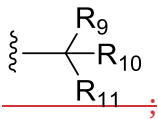
~~R₁₅ se selecciona del grupo que consiste en H, halógeno, CN, OH, NO₂, N R_{14a}R_{14b}, OR_{14a}, CONR_{14a}R_{14b}, NR_{14a}COR_{14b}, SO₂NR_{14a}R_{14b}, NR_{14a}SO₂R_{14b}, alquilo opcionalmente sustituido, haloalquilo opcionalmente sustituido, haloalcoxi opcionalmente sustituido; arilo, heteroarilo, cicloalquilo, o cicloheteroalquilo, en donde la línea discontinua indica el punto de acoplamiento de al menos una PTM, otra ULM (ULM') o una porción de enlazador químico que acopla al menos una PTM o una ULM' o ambas a la ULM.~~

12. ~~El compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1-11, en donde ULM es una porción de unión a la ligasa (VLM) Von Hippel-Lindau (VHL) representada por la estructura:~~



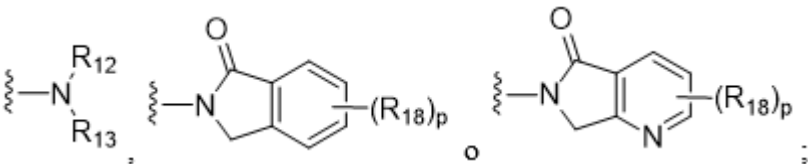
~~en donde:~~

~~W³ se selecciona del grupo que consiste en un arilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, o~~



~~R₉ y R₁₀ son independientemente hidrógeno, alquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido, hidroxialquilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, o haloalquilo, o R₉, R₁₀, y el átomo de carbono al que se unen forman un cicloalquilo opcionalmente sustituido;~~

~~R₁₁ se selecciona del grupo que consiste en un heterocíclico opcionalmente sustituido, alcoxi opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido,~~



~~R₁₂ se selecciona del grupo que consiste en H o alquilo opcionalmente sustituido;~~

~~R₁₃ se selecciona del grupo que consiste en H, alquilo opcionalmente sustituido, alquilcarbonilo opcionalmente sustituido, (cicloalquil)alquilcarbonilo opcionalmente sustituido, aralquilcarbonilo opcionalmente sustituido, arilcarbonilo opcionalmente sustituido, (heterociclil)carbonilo opcionalmente sustituido, o aralquilo opcionalmente sustituido;~~

~~R_{14a}, R_{14b}, se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste en H, haloalquilo, o alquilo opcionalmente sustituido;~~

~~W⁵ se selecciona del grupo que consiste en un fenilo o un heteroarilo de 5-10 miembros;~~

~~R₁₅ se selecciona del grupo que consiste en H, halógeno, CN, OH, NO₂, N-R_{14a}-R_{14b}, OR_{14a}, CONR_{14a}-R_{14b}, NR_{14a}-COR_{14b}, SO₂-NR_{14a}-R_{14b}, NR_{14a}-SO₂-R_{14b}, alquilo opcionalmente sustituido, haloalquilo opcionalmente sustituido, haloalcoxi opcionalmente sustituido; arilo, heteroarilo, cicloalquilo, o cicloheteroalquilo (cada uno opcionalmente sustituido independientemente);~~

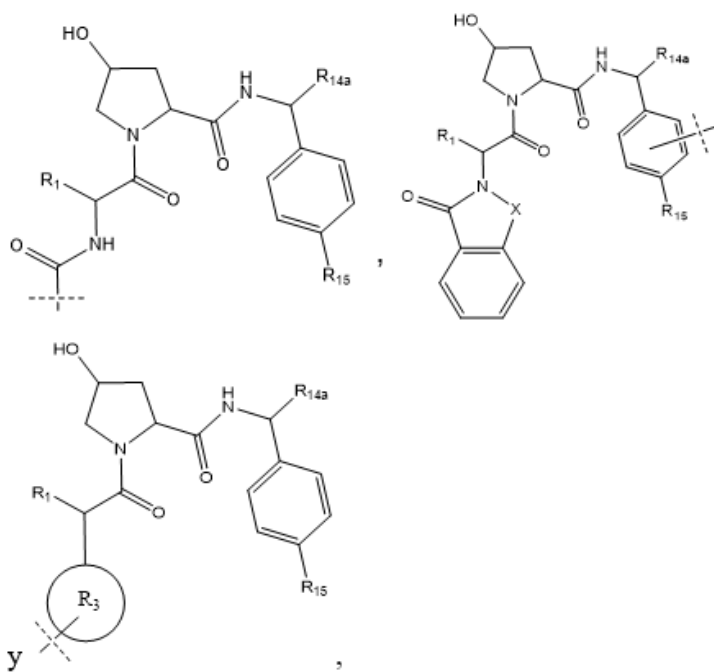
~~R₁₆ se selecciona independientemente del grupo que consiste en H, halo, alquilo opcionalmente sustituido, haloalquilo opcionalmente sustituido, hidroxilo, o haloalcoxi opcionalmente sustituido;~~

~~o es 0, 1, 2, 3, o 4;~~

~~R₁₈ se selecciona independientemente del grupo que consiste en halo, alcoxi opcionalmente sustituido, ciano, alquilo opcionalmente sustituido, haloalquilo, haloalcoxi o un enlazador; y~~

~~p es 0, 1, 2, 3, o 4, y en donde la línea discontinua indica el punto de acoplamiento de al menos una PTM, otra ULM (ULM') o una porción de enlazador químico que acopla al menos una PTM o una ULM' o ambas a la ULM.~~

13.— El compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1-12, en donde la ULM tiene una estructura química seleccionada del grupo de:



en donde:

~~R₁ es H, etilo, isopropilo, tert-butilo, sec-butilo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, o ciclohexilo; alquilo opcionalmente sustituido, hidroxialquilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, o haloalquilo;~~

~~R_{14a} es H, haloalquilo, alquilo opcionalmente sustituido, metilo, fluorometilo, hidroximetilo, etilo, isopropilo, o ciclopropilo;~~

~~R₁₅ se selecciona del grupo que consiste en H, halógeno, CN, OH, NO₂, heteroarilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido; alquilo opcionalmente~~

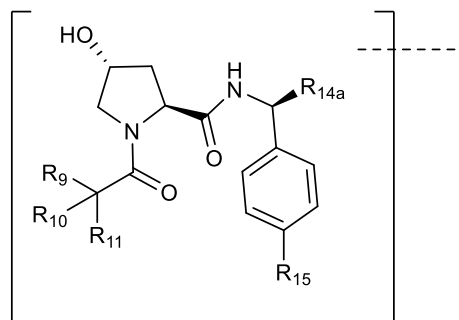
~~sustituido, haloalquilo opcionalmente sustituido, haloalcoxi opcionalmente sustituido, cicloalquilo, o cicloheteroalquilo;~~

~~X es C, CH₂, o C=O; y~~

~~R₃ es un enlace o un heteroarilo de 5 o 6 miembros opcionalmente sustituido,~~

~~en donde la línea discontinua indica el punto de acoplamiento de al menos una PTM, otra ULM (ULM') o una porción de enlazador químico que acopla al menos una PTM o una ULM' o ambas a la ULM.~~

14. ~~El compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1-13, en donde la ULM comprende un grupo de conformidad con la estructura química:~~



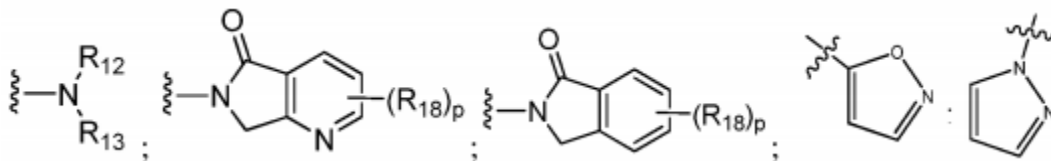
~~en donde:~~

~~R_{14a} es H, haloalquilo, alquilo opcionalmente sustituido, metilo, fluorometilo, hidroximetilo, etilo, isopropilo, o ciclopropilo;~~

~~R₉ es H;~~

~~R₁₀ es H, etilo, isopropilo, tert-butilo, sec-butilo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, o ciclohexilo;~~

~~R₁₁ es~~



~~o heteroarilo opcionalmente sustituido;~~

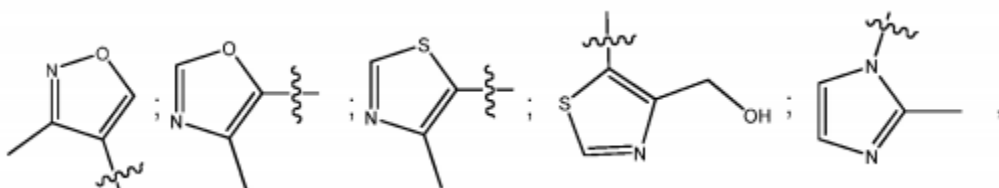
~~p es 0, 1, 2, 3, o 4;~~

~~cada R₁₈ es independientemente halo, alcoxi opcionalmente sustituido, ciano, alquilo opcionalmente sustituido, haloalquilo, haloalcoxi o un enlazador;~~

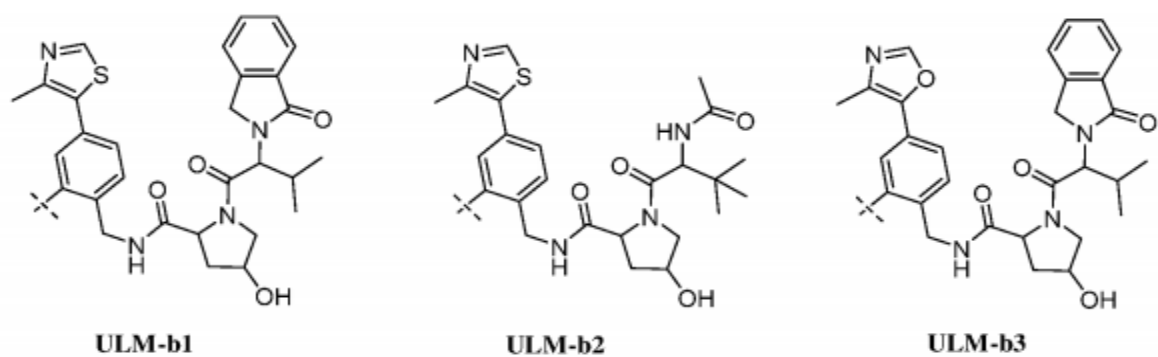
~~R₁₂ es H, C=O;~~

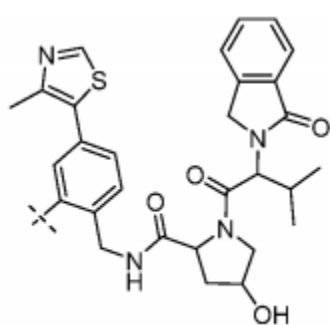
~~R₁₃ es H, alquilo opcionalmente sustituido, alquilcarbonilo opcionalmente sustituido, (cicloalquil)alquilcarbonilo opcionalmente sustituido, aralquilcarbonilo opcionalmente sustituido, arilcarbonilo opcionalmente sustituido, (heterocicil)carbonilo opcionalmente sustituido, o aralquilo opcionalmente sustituido; y~~

~~R₁₅ se selecciona del grupo que consiste en H, halógeno, Cl, CN, OH, NO₂, heteroarilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido;~~

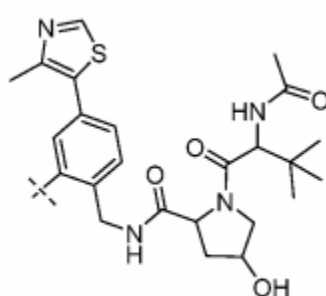


~~15. El compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1-14, en donde la ULM comprende un grupo seleccionado de la estructura que consiste en:~~

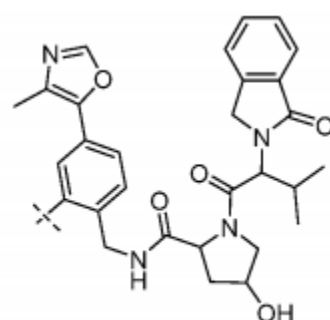




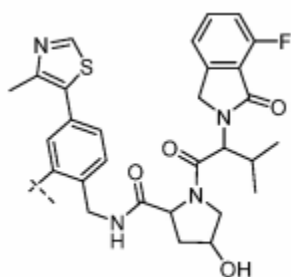
ULM-b1



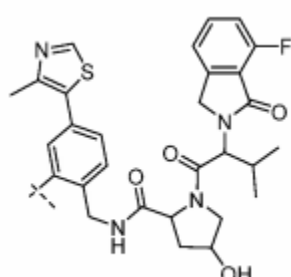
ULM-b2



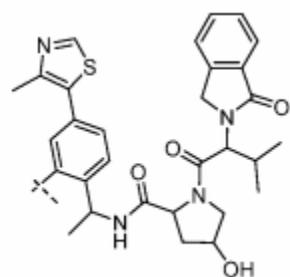
ULM-b3



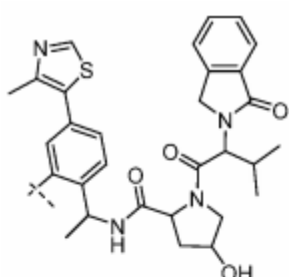
ULM-b4



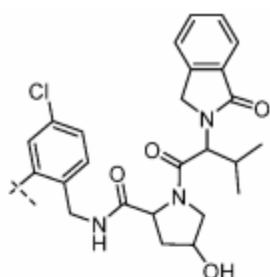
ULM-b5



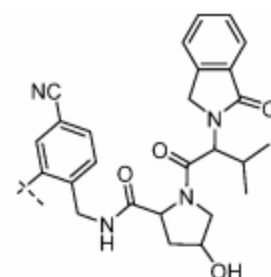
ULM-b6



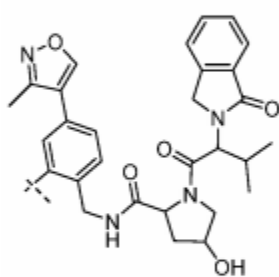
ULM-b7



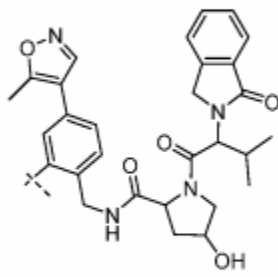
ULM-b8



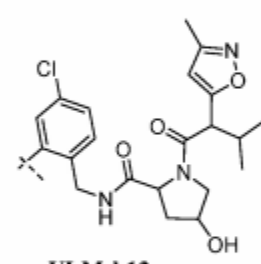
ULM-b9



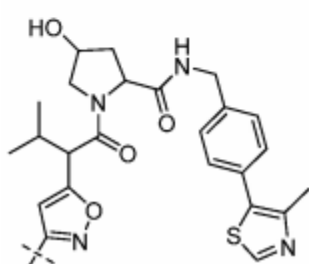
ULM-b10



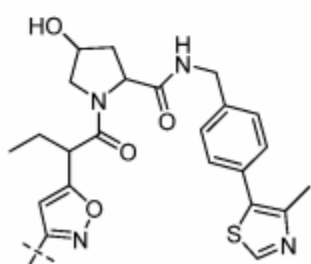
ULM-b11



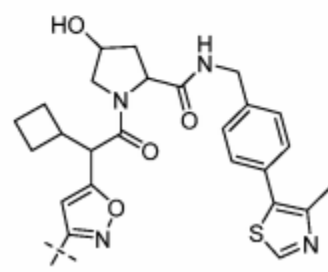
ULM-b12



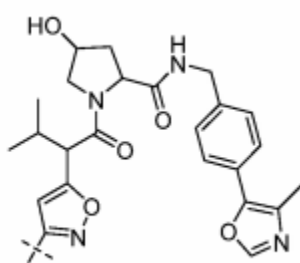
ULM-c1



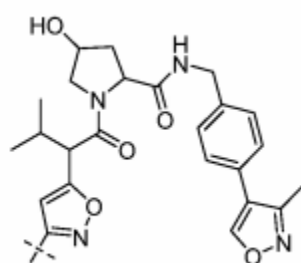
ULM-c2



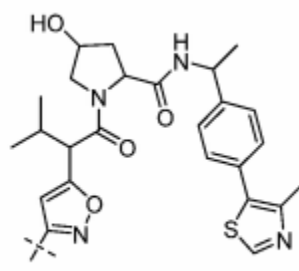
ULM-c3



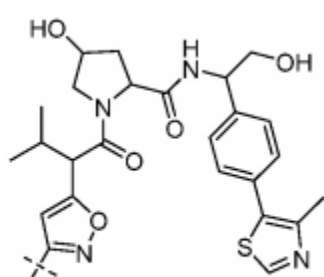
ULM-c4



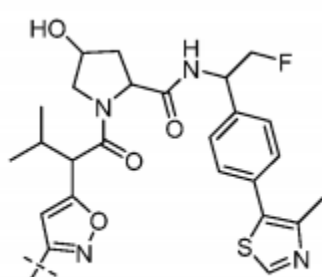
ULM-c5



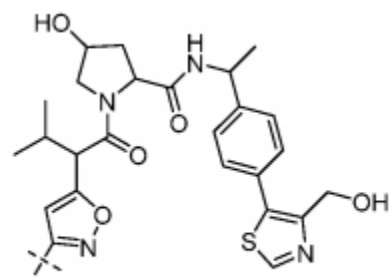
ULM-c6



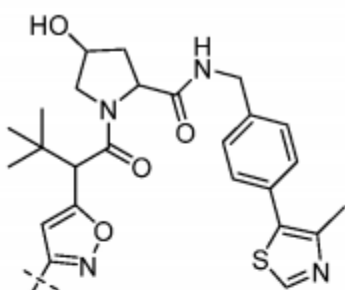
ULM-c7



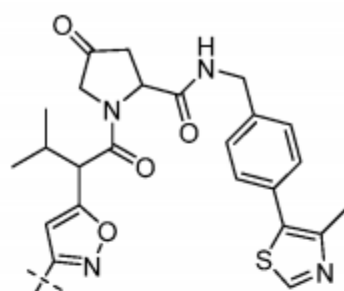
ULM-c8



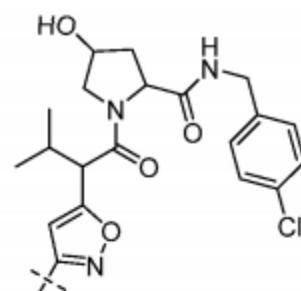
ULM-c9



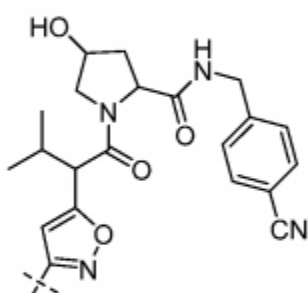
ULM-c10



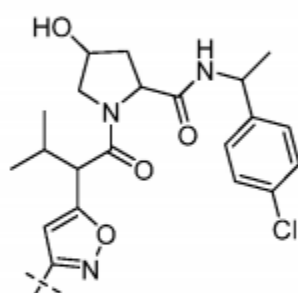
ULM-c11



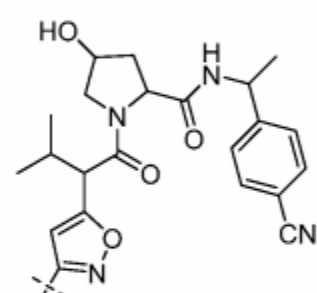
ULM-c12



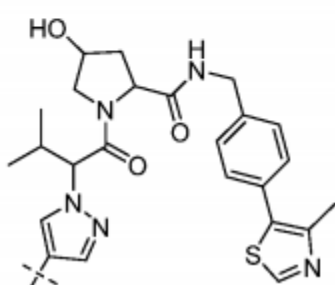
ULM-c13



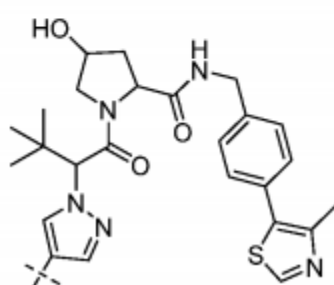
ULM-c14



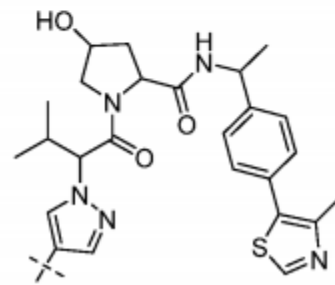
ULM-c15



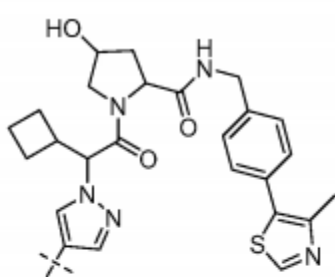
ULM-d1



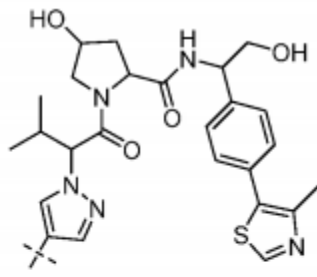
ULM-d2



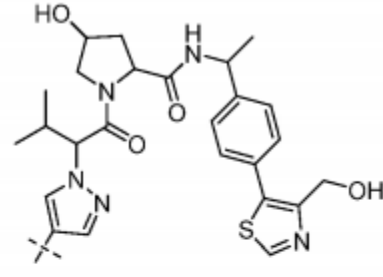
ULM-d3



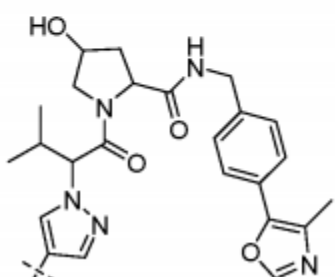
ULM-d4



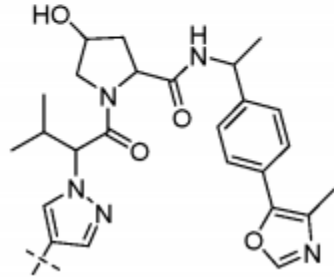
ULM-d5



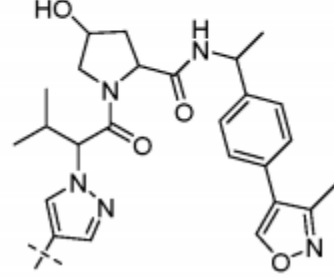
ULM-d6



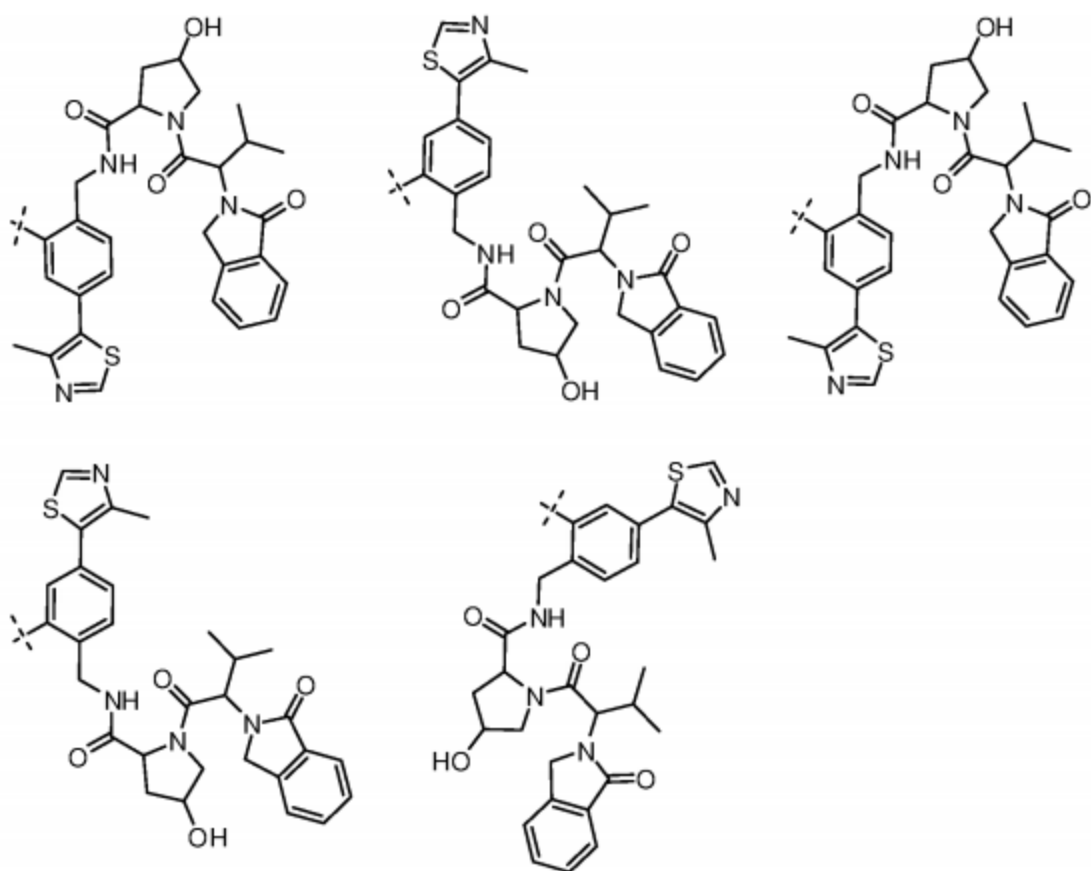
ULM-d7



ULM-d8



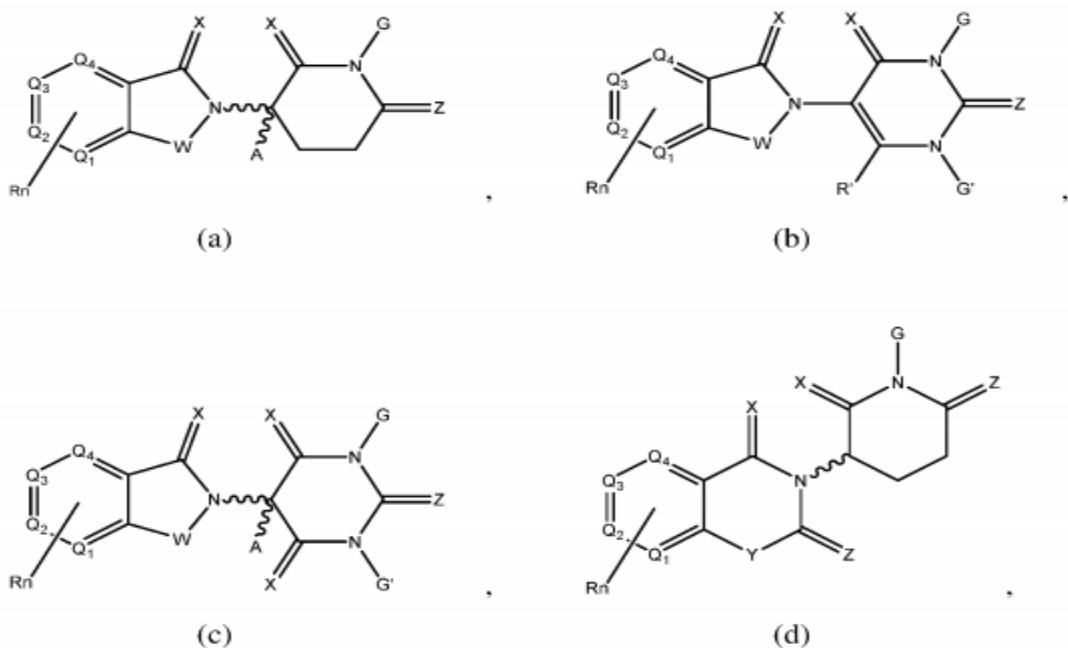
ULM-d9

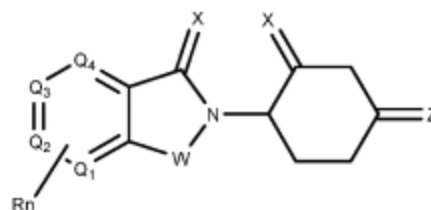
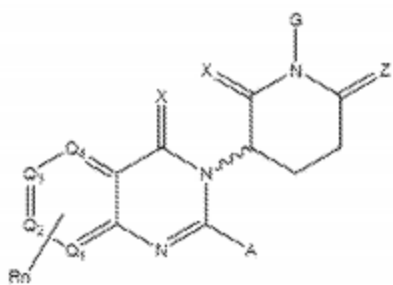


en donde el anillo fenilo en la ULM a1 hasta la ULM a15, ULM b1 hasta la ULM b12, ULM c1 hasta la ULM c15 y ULM d1 hasta la ULM d9 se sustituye opcionalmente con grupos fluor, alquilo inferior y alcoxi, y en donde la línea discontinua indica el punto de acoplamiento de al menos una PTM, otra ULM (ULM') o una porción de enlazador químico que acopla al menos una PTM o una ULM' o ambas a la ULM a.

16.— El compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1-10, en donde la ULM es una porción de unión a la ligasa de ubiquitina E3 cereblon (CLM) seleccionada del grupo que consiste en talidomida, lenalidomida, pomalidomida, sus análogos, sus isoésteres, y sus derivados.

17.— El compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1-10, o 16, en donde la CLM tiene una estructura química representada por:





(e) ————— (f)

en donde:

~~W se selecciona del grupo que consiste en CH₂, CHR, C=O, SO₂, NH, y N-alquilo;~~

~~cada X se selecciona independientemente del grupo que consiste en O, S, y H₂;~~

~~Y se selecciona del grupo que consiste en CH₂, C=CR', NH, N-alquilo, N-arilo, N-hetarilo, N-cicloalquilo, N-heterociclilo, O, y S;~~

~~Z se selecciona del grupo que consiste en O, S, y H₂;~~

~~G y G' se seleccionan independientemente del grupo que consiste en H, alquilo (lineal, ramificado, opcionalmente sustituido con R'), OH, R'OCOOR, R'OCONRR'', CH₂-heterociclilo opcionalmente sustituido con R', y bencilo opcionalmente sustituido con R';~~

~~Q₁, Q₂, Q₃, y Q₄ representan un carbono C sustituido con un grupo independientemente seleccionado de R', N o N-óxido;~~

~~A se selecciona independientemente del grupo H, alquilo, cicloalquilo, Cl y F;~~

~~R comprende CONR'R'', OR', NR'R'', SR', SO₂R', SO₂NR'R'', CR'R'', CR'NR'R'', arilo, hetarilo, alquilo (lineal, ramificado, opcionalmente sustituido), cicloalquilo, heterociclilo, P(O)(OR')R'', P(O)R'R'', OP(O)(OR')R'', OP(O)R'R'', Cl, F, Br, I, CF₃, CN, NR'SO₂NR'R'', NR'CONR'R'', CONR'COR'', NR'C(=N-CN)NR'R'', C(=N-CN)NR'R'', NR'C(=N-CN)R'', NR'C(=C-NO₂)NR'R'', SO₂NR'COR'', NO₂, CO₂R', C(C=N-OR')R'', CR'=CR'R'', CCR', S(C=O)(C=N-R')R'', SF₅ o OCF₃;~~

~~R' y R'' se seleccionan independientemente del grupo que consiste en un enlace, H, N, N-óxido, alquilo (lineal, ramificado), cicloalquilo, arilo, heteroarilo, heterocíclico, C(=O)R, o heterociclilo, cada uno de los cuales es opcionalmente sustituido;~~

~~~~~~~ representa un enlace que puede ser estereoespecífico ((R) o (S)) o no estereoespecífico;~~

~~y~~

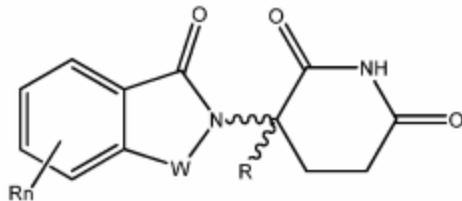
~~R<sub>n</sub> comprende un grupo funcional o un átomo,~~

~~en donde n es un número de 1-4, y en donde~~

~~cuando n es 1, R<sub>n</sub> se modifica para unirse covalentemente al grupo enlazador (L), y~~

~~cuando n es 2, 3, o 4, entonces una R<sub>n</sub> se modifica para unirse covalentemente al grupo enlazador (L), y cualquiera otra R<sub>n</sub> se modifica opcionalmente para unirse covalentemente a una PTM, una CLM, una segunda CLM que tiene la misma estructura química que la CLM, una CLM', un segundo enlazador, o cualquier múltiplo o sus combinaciones.~~

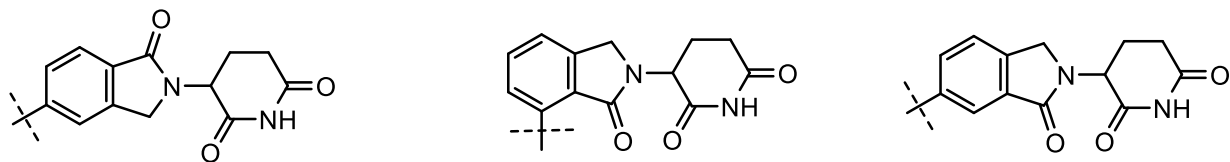
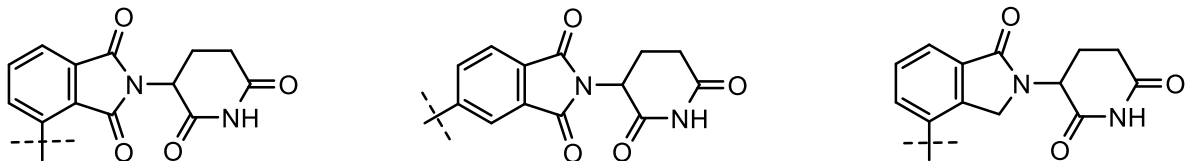
18.— El compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1-10, 16 o 17, en donde la CLM tiene una estructura química representada por:



en donde:

- ~~W se selecciona independientemente del grupo CH<sub>2</sub>, C=O, NH, y N-alquilo;~~
- ~~R se selecciona independientemente de un H, metilo, alquilo;~~
- ~~~~~~~ representa un enlace que puede ser estereoespecífico ((R) o (S)) o no estereoespecífico;~~
- ~~y~~
- ~~R<sub>n</sub> comprende 1-4 grupos funcionales o átomos seleccionados independientemente, y opcionalmente, uno de los cuales se modifica para unirse covalentemente a una PTM, un grupo enlazador químico (L), una CLM (o CLM') o sus combinaciones.~~

19. ~~El compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1-10, o 16-18, en donde la CLM tiene una estructura química representada por:~~



~~en donde las líneas discontinuas indican los puntos de acoplamiento del enlazador.~~

20. ~~El compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1-19, en donde el enlazador (L) comprende una unidad estructural química representada por la Fórmula:~~



en donde:

- ~~A es un grupo que se conecta a la porción ULM o PTM; y~~
- ~~q es un número mayor que o igual a 1;~~

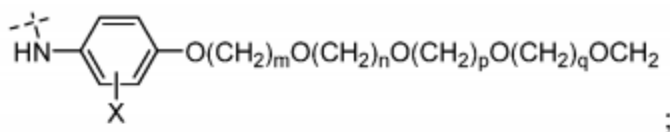
~~en donde A se selecciona del grupo que consiste en, un enlace, CR<sup>L1</sup>R<sup>L2</sup>, O, S, SO, SO<sub>2</sub>, NR<sup>L3</sup>, SO<sub>2</sub>NR<sup>L3</sup>, SONR<sup>L3</sup>, CONR<sup>L3</sup>, NR<sup>L3</sup>CONR<sup>L4</sup>, NR<sup>L3</sup>SO<sub>2</sub>NR<sup>L4</sup>, CO, CR<sup>L1</sup>=CR<sup>L2</sup>, C≡C, SiR<sup>L4</sup>R<sup>L2</sup>, P(O)R<sup>L1</sup>, P(O)OR<sup>L1</sup>, NR<sup>L3</sup>C(=NCN)NR<sup>L4</sup>, NR<sup>L3</sup>C(=NCN), NR<sup>L3</sup>C(=CNO<sub>2</sub>)NR<sup>L4</sup>, cicloalquilo de C<sub>3-11</sub> opcionalmente sustituido con grupos 0-6 R<sup>L1</sup> y/o R<sup>L2</sup>, heterociclilo de C<sub>3-11</sub> opcionalmente sustituido con grupos 0-6 R<sup>L1</sup> y/o R<sup>L2</sup>, arilo opcionalmente sustituido con grupos 0-6 R<sup>L1</sup> y/o R<sup>L2</sup>, heteroarilo opcionalmente sustituido con grupos 0-6 R<sup>L1</sup> y/o R<sup>L2</sup>, donde R<sup>L1</sup> o R<sup>L2</sup>, cada uno independientemente se unen opcionalmente a otros grupos para formar porciones cicloalquilo y/o heterociclilo, opcionalmente sustituidos con grupos 0-4 R<sup>L5</sup>;~~

~~R<sup>L1</sup>, R<sup>L2</sup>, R<sup>L3</sup>, R<sup>L4</sup> y R<sup>L5</sup> son, cada uno independientemente, H, halo, alquilo de C<sub>1-8</sub>, OC<sub>1-8</sub>alquilo, SC<sub>1-8</sub>alquilo, NHC<sub>1-8</sub>alquilo, N(C<sub>1-8</sub>alquilo)<sub>2</sub>, C<sub>3-11</sub>cicloalquilo, arilo, heteroarilo, C<sub>3-11</sub>heterociclilo, OC<sub>1-8</sub>cicloalquilo, SC<sub>1-8</sub>cicloalquilo, NHC<sub>1-8</sub>cicloalquilo, N(C<sub>1-8</sub>cicloalquilo)<sub>2</sub>,~~

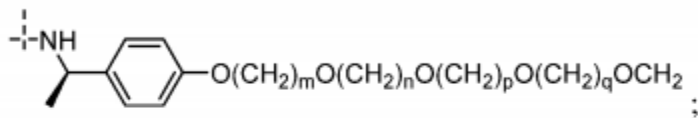
~~N(C<sub>1-8</sub>cicloalquilo)(C<sub>1-8</sub>alquilo), OH, NH<sub>2</sub>, SH, SO<sub>2</sub>C<sub>1-8</sub>alquilo, P(O)(OC<sub>1-8</sub>alquilo)(C<sub>1-8</sub>alquilo), P(O)(OC<sub>1-8</sub>alquilo)<sub>2</sub>, —CC—C<sub>1-8</sub>alquilo, —CCH, —CH=CH(C<sub>1-8</sub>alquilo), —C(C<sub>1-8</sub>alquilo)=CH(C<sub>1-8</sub>alquilo), C(C<sub>1-8</sub>alquilo)—C(C<sub>1-8</sub>alquilo)<sub>2</sub>, —Si(OH)<sub>3</sub>, —Si(C<sub>1-8</sub>alquilo)<sub>3</sub>, —Si(OH)(C<sub>1-8</sub>alquilo)<sub>2</sub>, —COC<sub>1-8</sub>alquilo, —CO<sub>2</sub>H, halógeno, —CN, —CF<sub>3</sub>, —CHF<sub>2</sub>, —CH<sub>2</sub>F, —NO<sub>2</sub>, —SF<sub>5</sub>, —SO<sub>2</sub>NHC<sub>1-8</sub>alquilo, —SO<sub>2</sub>N(C<sub>1-8</sub>alquilo)<sub>2</sub>, —SONHC<sub>1-8</sub>alquilo, —SON(C<sub>1-8</sub>alquilo)<sub>2</sub>, —CONHC<sub>1-8</sub>alquilo, —CON(C<sub>1-8</sub>alquilo)<sub>2</sub>, —N(C<sub>1-8</sub>alquilo)CONH(C<sub>1-8</sub>alquilo), —N(C<sub>1-8</sub>alquilo)CON(C<sub>1-8</sub>alquilo)<sub>2</sub>, —NHCONH(C<sub>1-8</sub>alquilo), —NHCON(C<sub>1-8</sub>alquilo)<sub>2</sub>, —NHCONH<sub>2</sub>, —N(C<sub>1-8</sub>alquilo)SO<sub>2</sub>NH(C<sub>1-8</sub>alquilo), —N(C<sub>1-8</sub>alquilo)—SO<sub>2</sub>N(C<sub>1-8</sub>alquilo)<sub>2</sub>, —NH—SO<sub>2</sub>NH(C<sub>1-8</sub>alquilo), —NH—SO<sub>2</sub>N(C<sub>1-8</sub>alquilo)<sub>2</sub>, —NH—SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>;~~

21. —El compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1-20, en donde el enlazador (L) comprende un grupo representado por una estructura general seleccionada del grupo que consiste en:

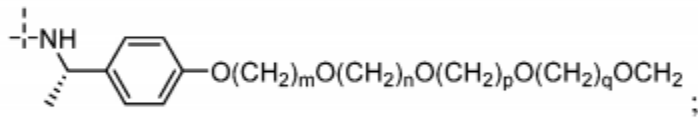
~~—N(R)—(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>—O(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>—O(CH<sub>2</sub>)<sub>o</sub>—O(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>—O(CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub>—O(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>—OCH<sub>2</sub>—;~~  
~~—O—(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>—O(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>—O(CH<sub>2</sub>)<sub>o</sub>—O(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>—O(CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub>—O(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>—OCH<sub>2</sub>—;~~  
~~—O—(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>—O(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>—O(CH<sub>2</sub>)<sub>o</sub>—O(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>—O(CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub>—O(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>—O—;~~  
~~—N(R)—(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>—O(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>—O(CH<sub>2</sub>)<sub>o</sub>—O(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>—O(CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub>—O(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>—O—;~~  
~~—(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>—O(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>—O(CH<sub>2</sub>)<sub>o</sub>—O(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>—O(CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub>—O(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>—O—;~~  
~~—(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>—O(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>—O(CH<sub>2</sub>)<sub>o</sub>—O(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>—O(CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub>—O(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>—OCH<sub>2</sub>—;~~



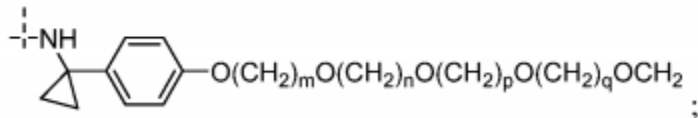
;



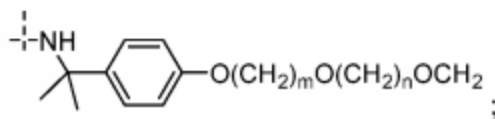
;



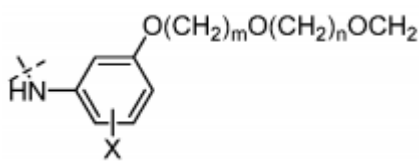
;



;

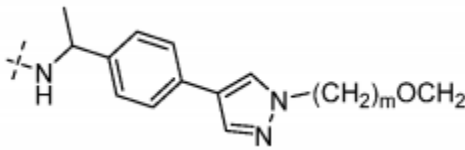


;

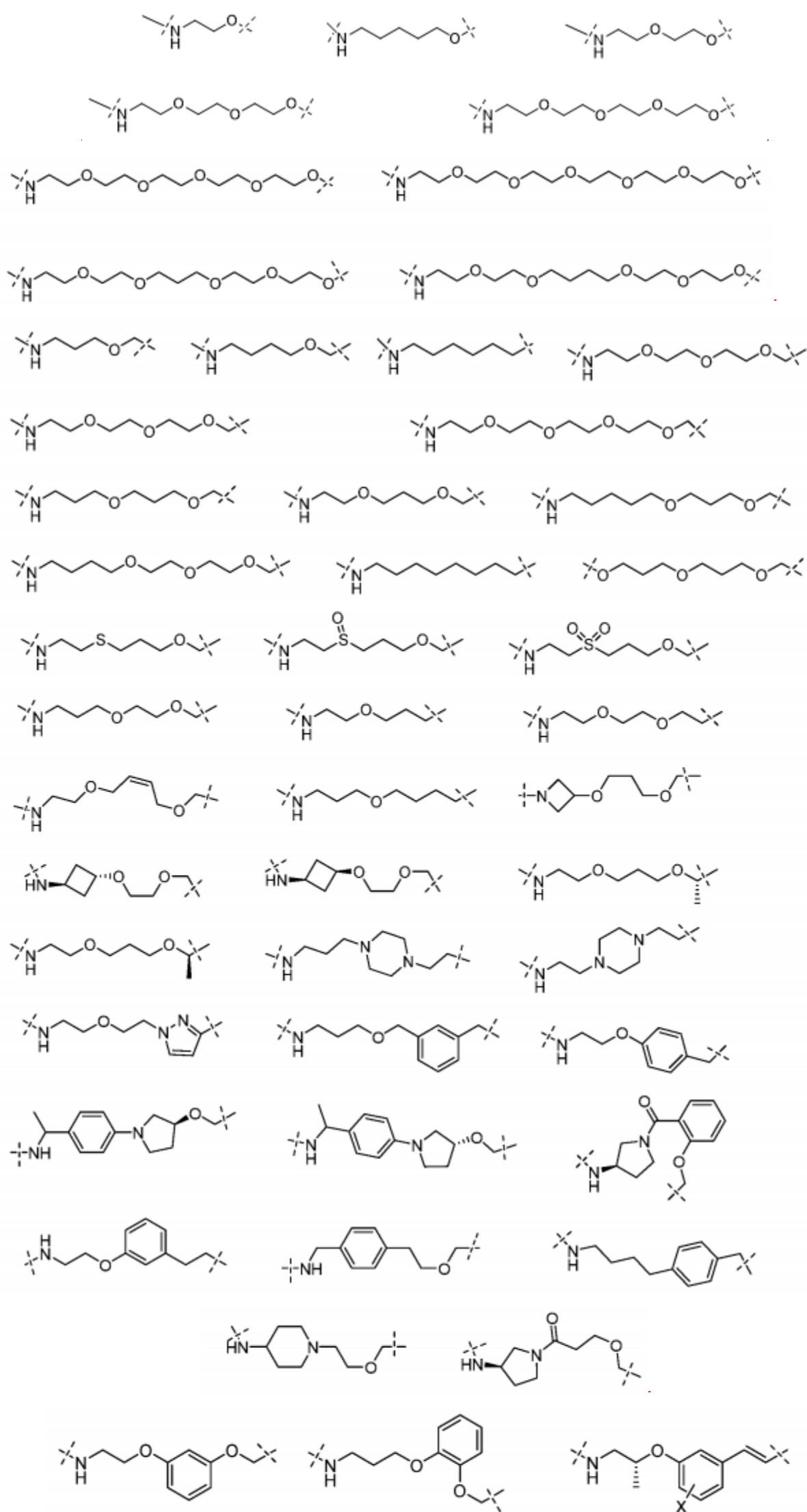


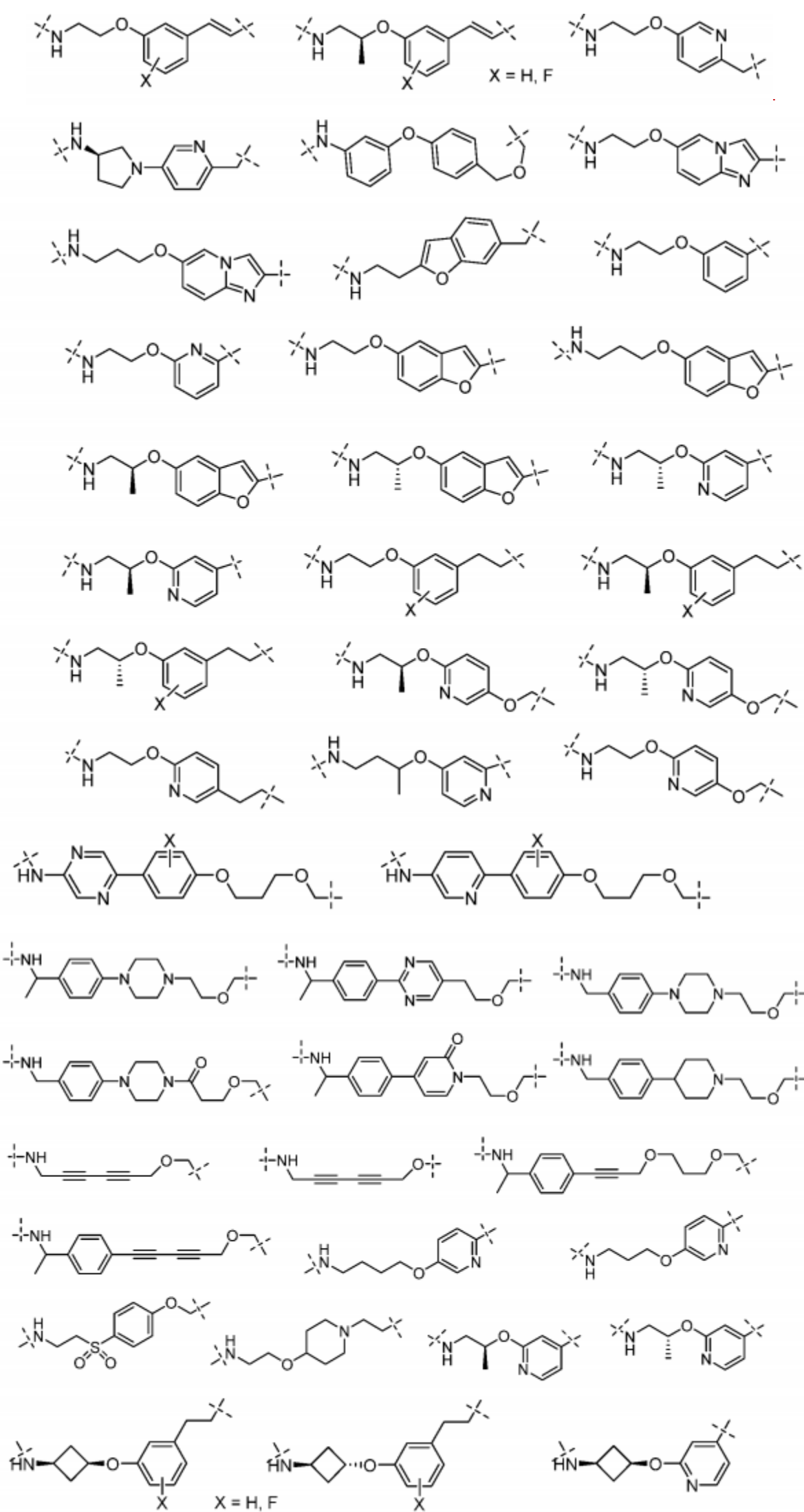
;

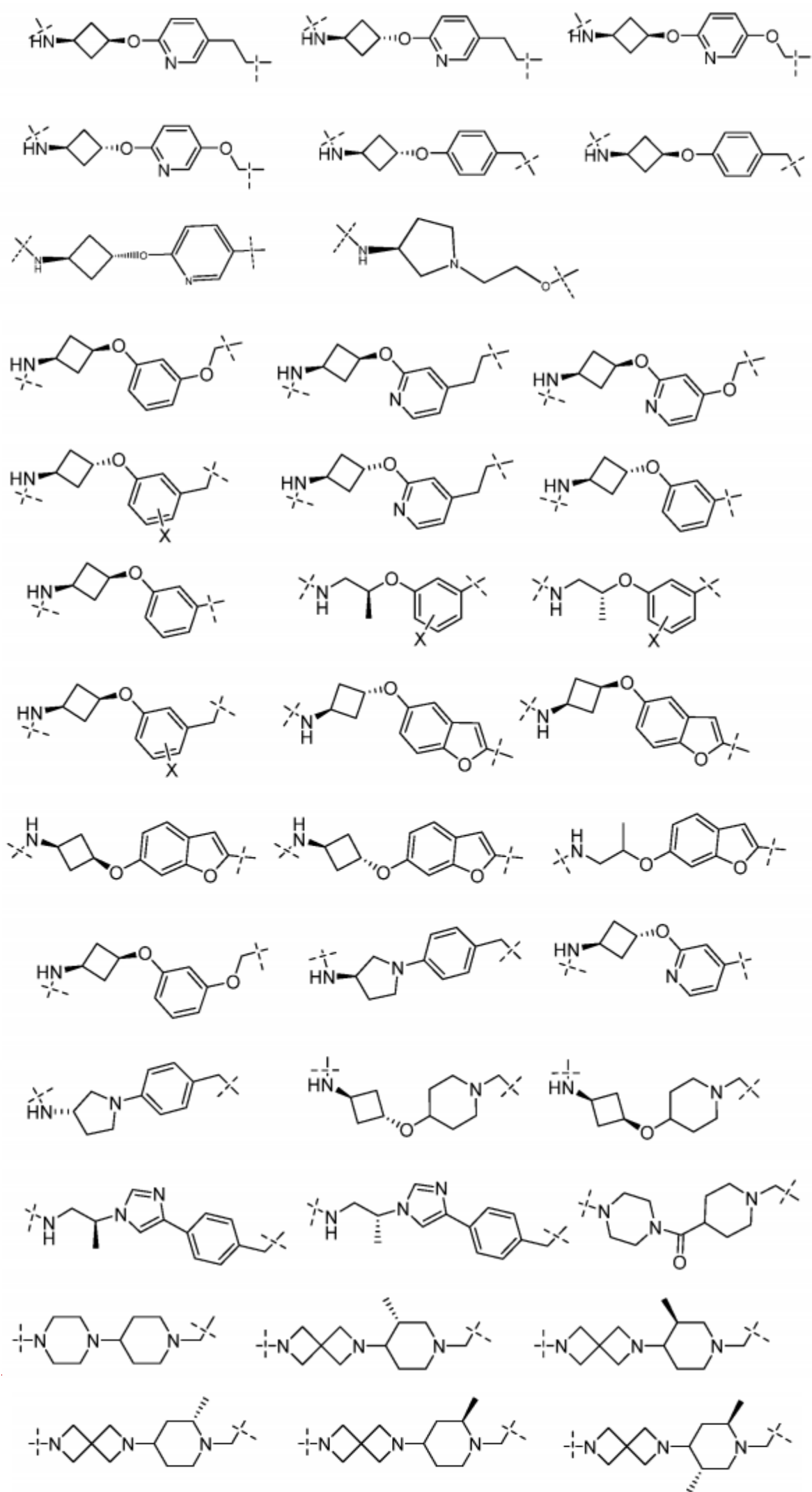
y

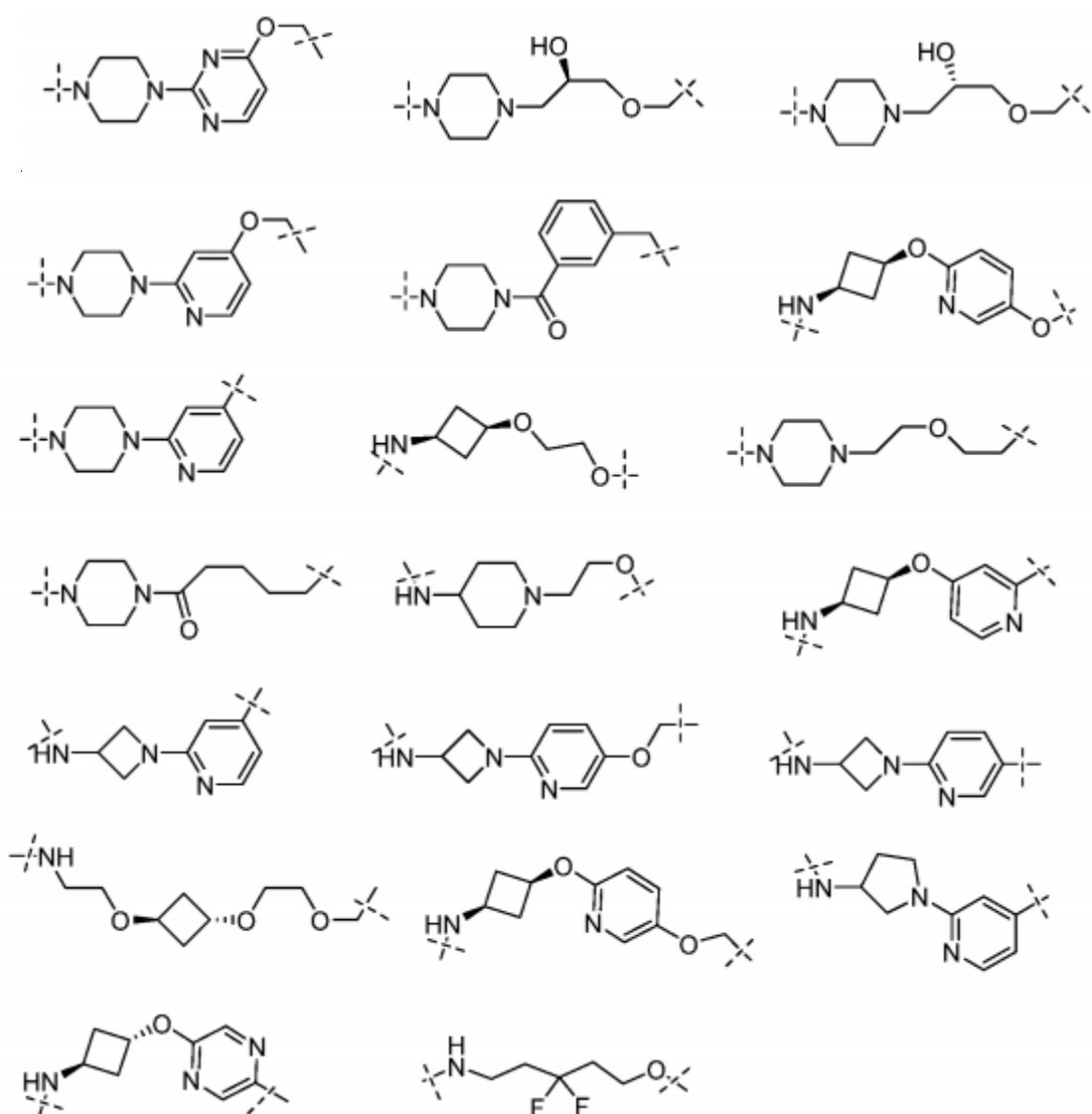


en donde cada m, n, o, p, q, y r, es independientemente 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, con la salvedad de que cuando el número es cero, no hay enlace N—O o O—O; R se selecciona del grupo H, metilo o etilo, y X se selecciona del grupo H o F;

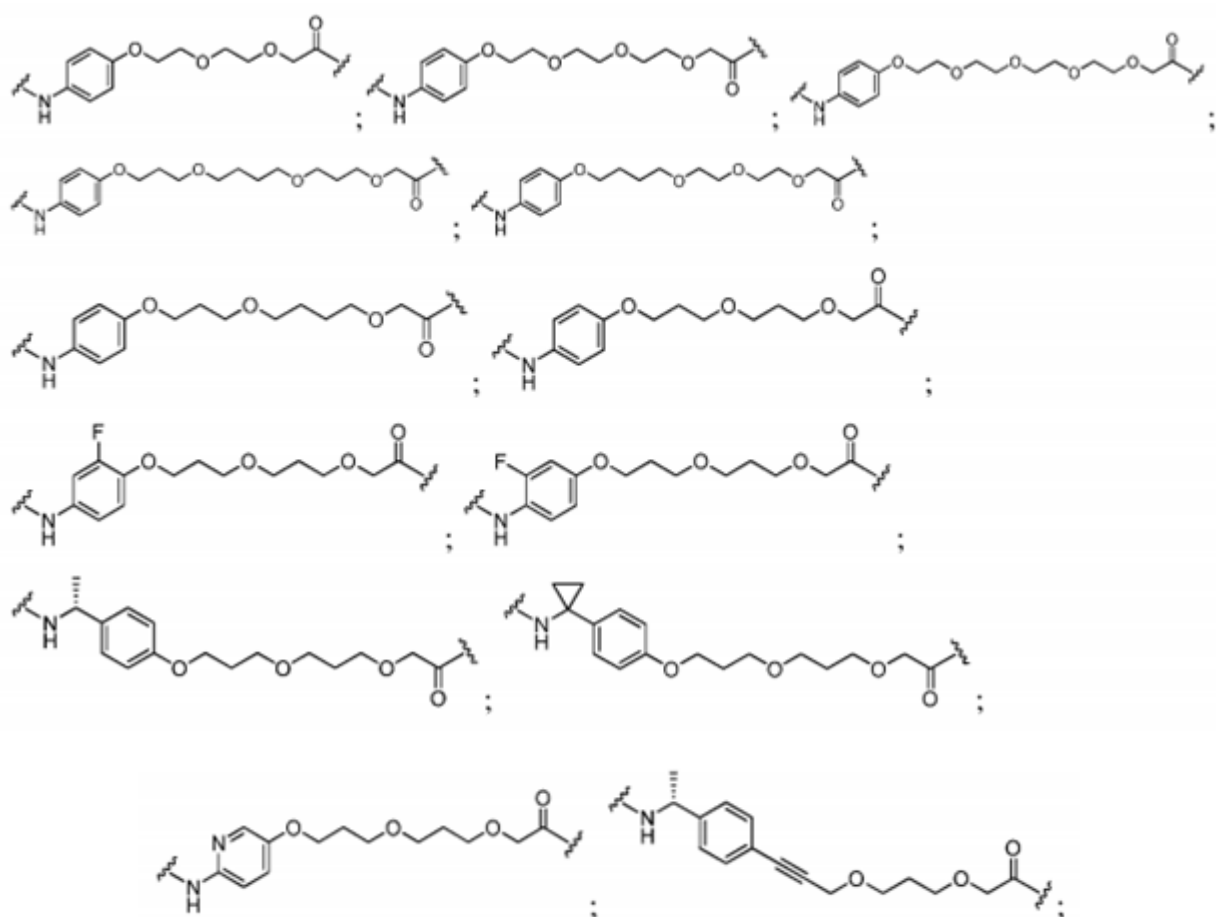


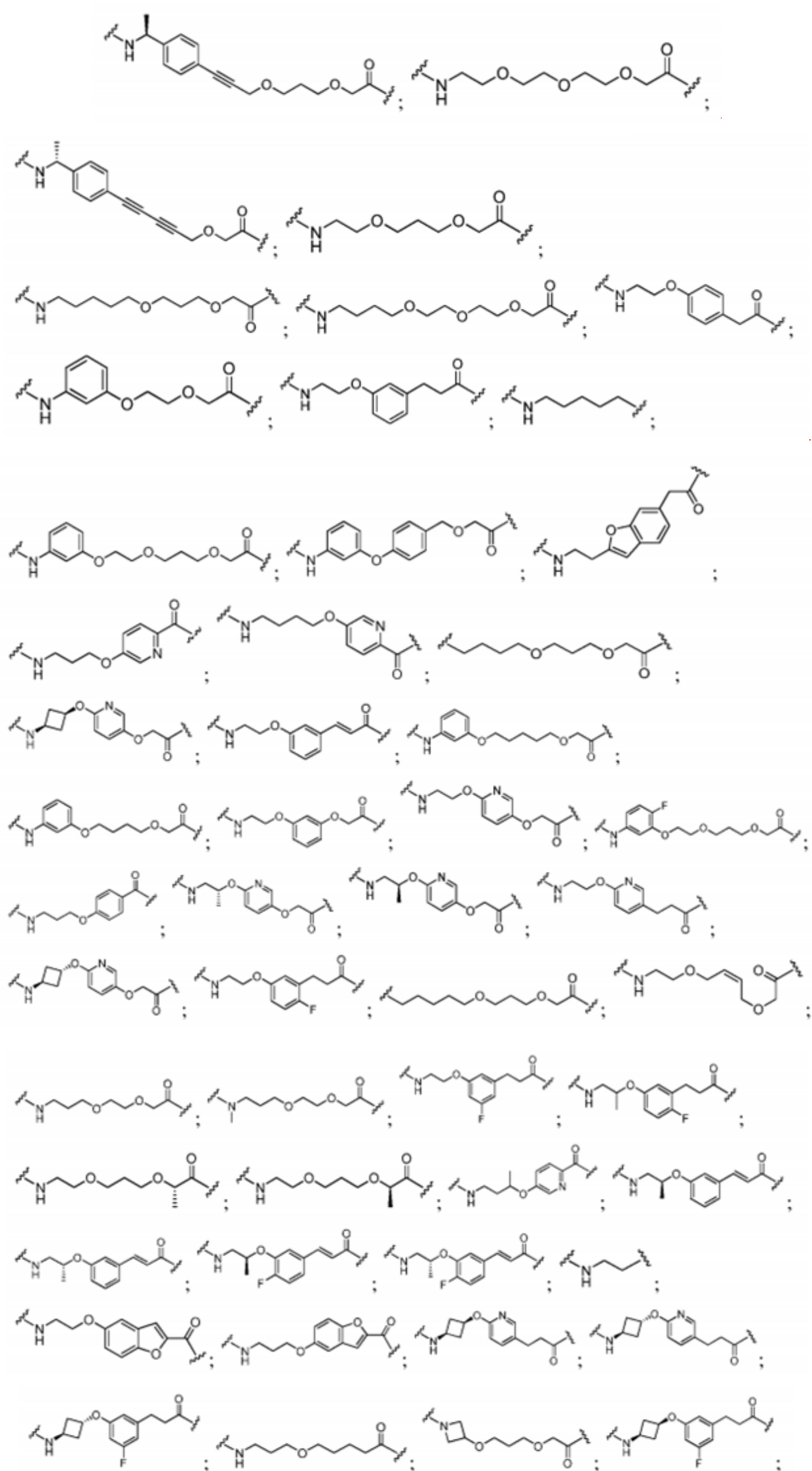


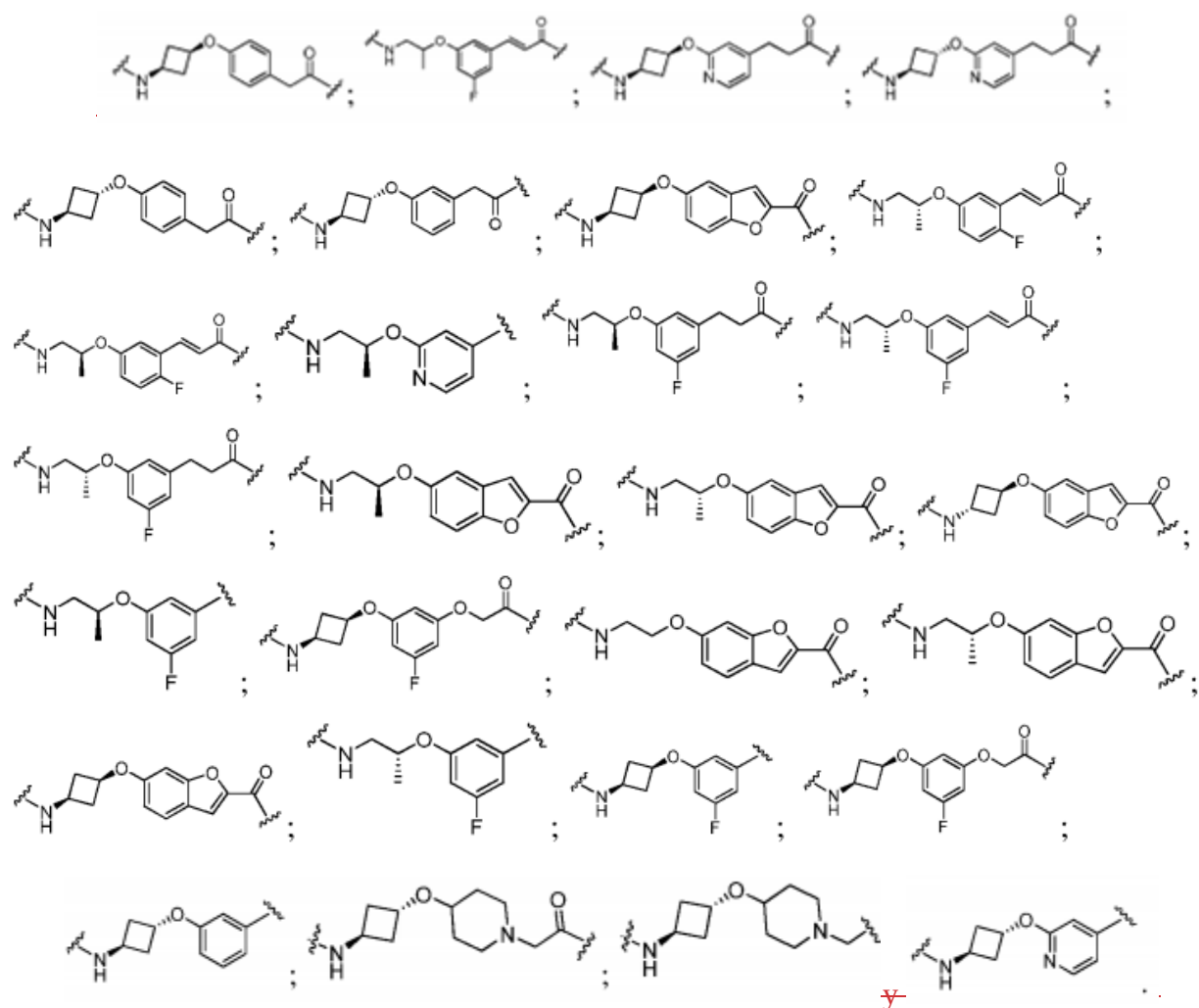




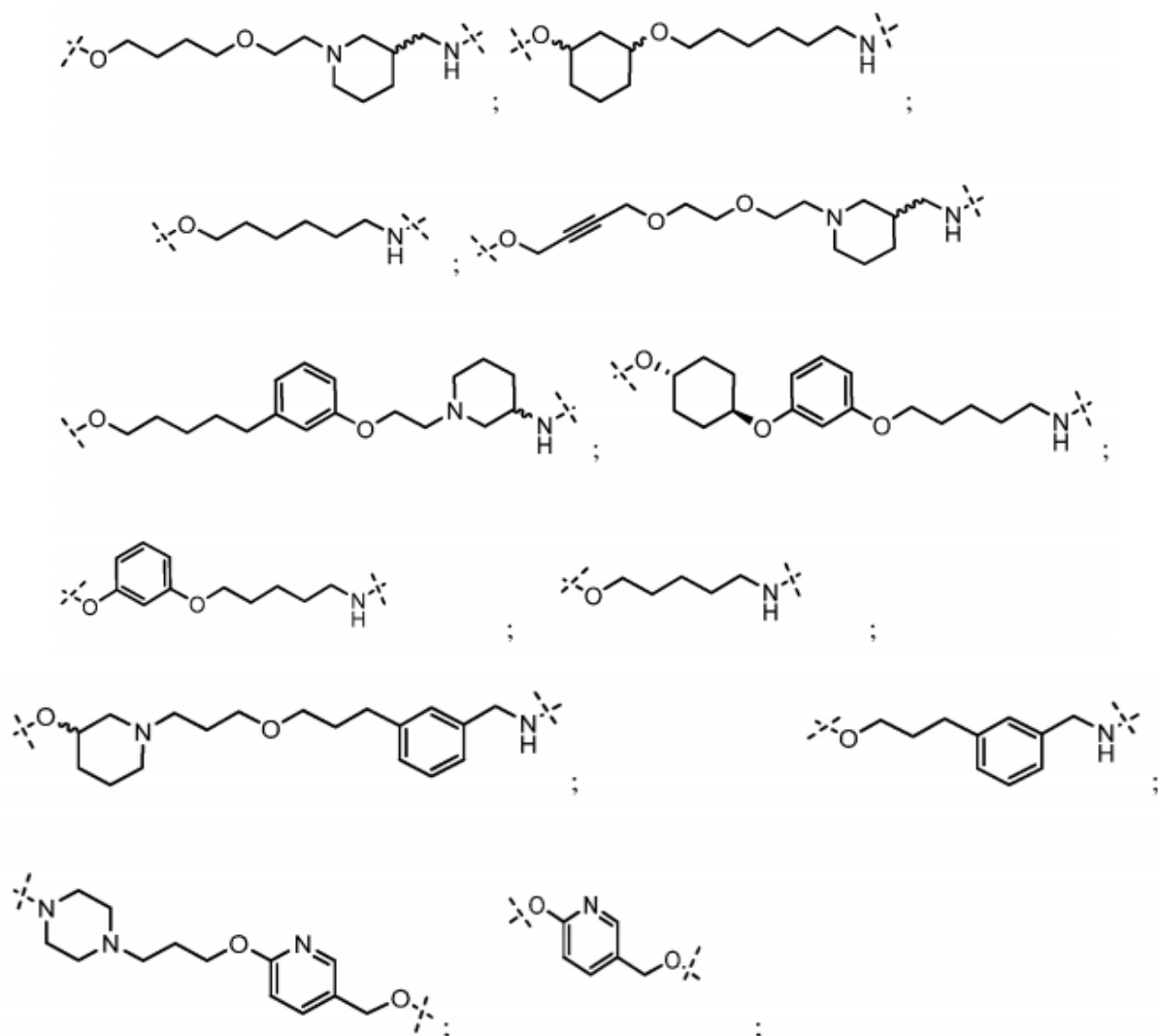
22.— El compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1-20, en donde el enlazador (L) se selecciona del grupo que consiste en:

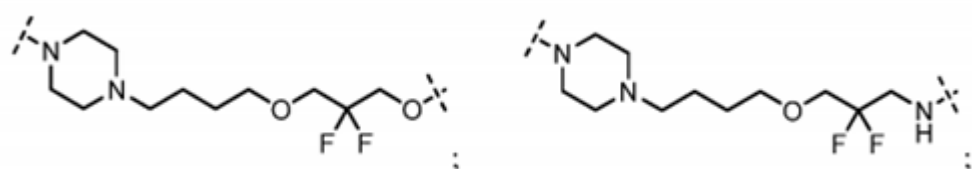
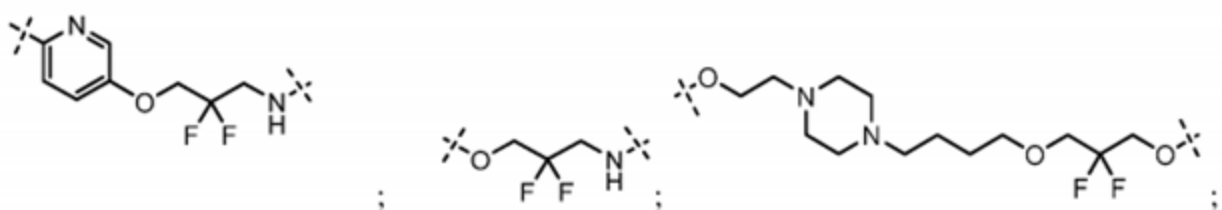
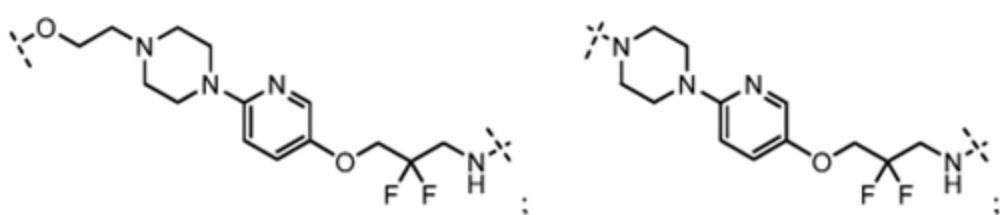
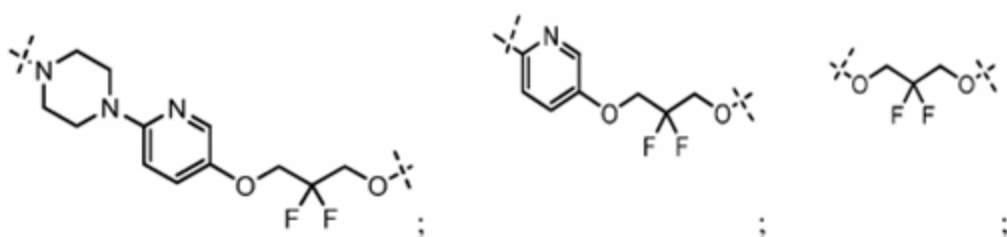
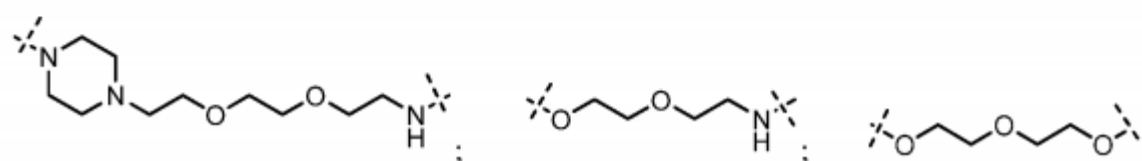
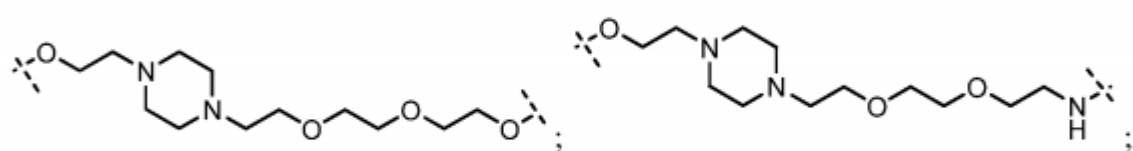
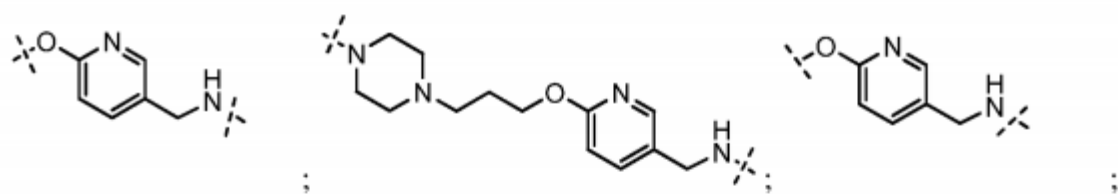
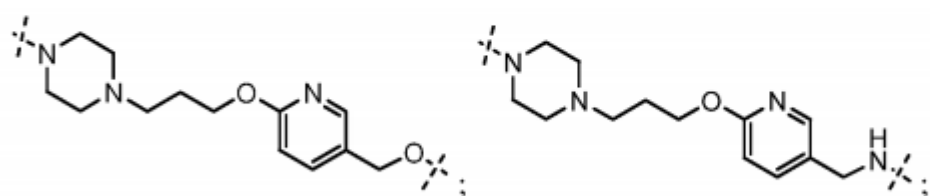
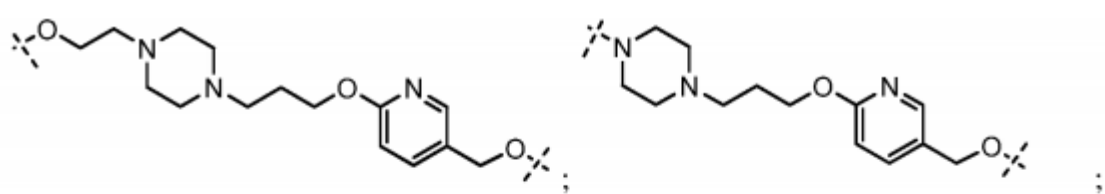


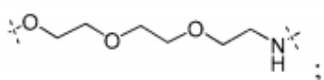
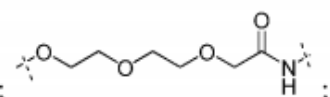
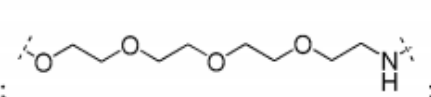
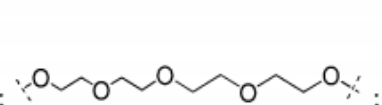
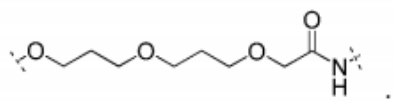
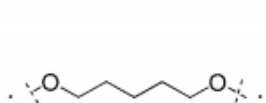
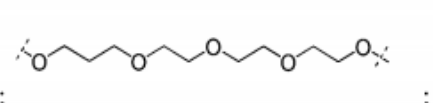
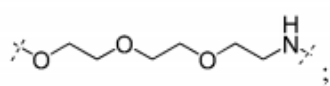
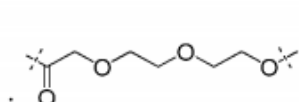
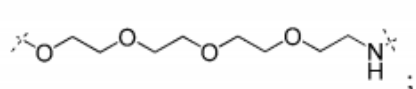
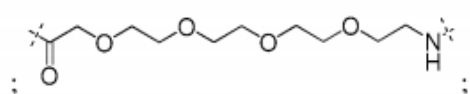
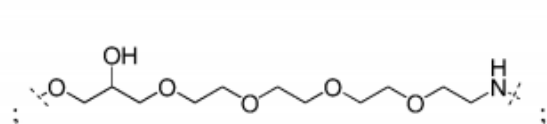
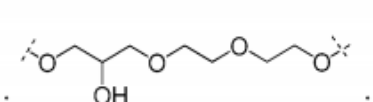
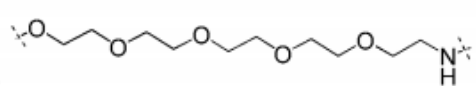
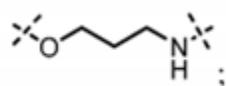
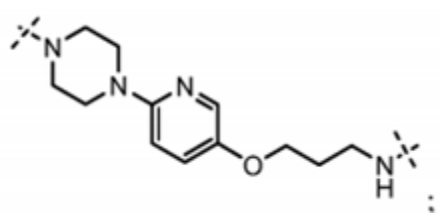


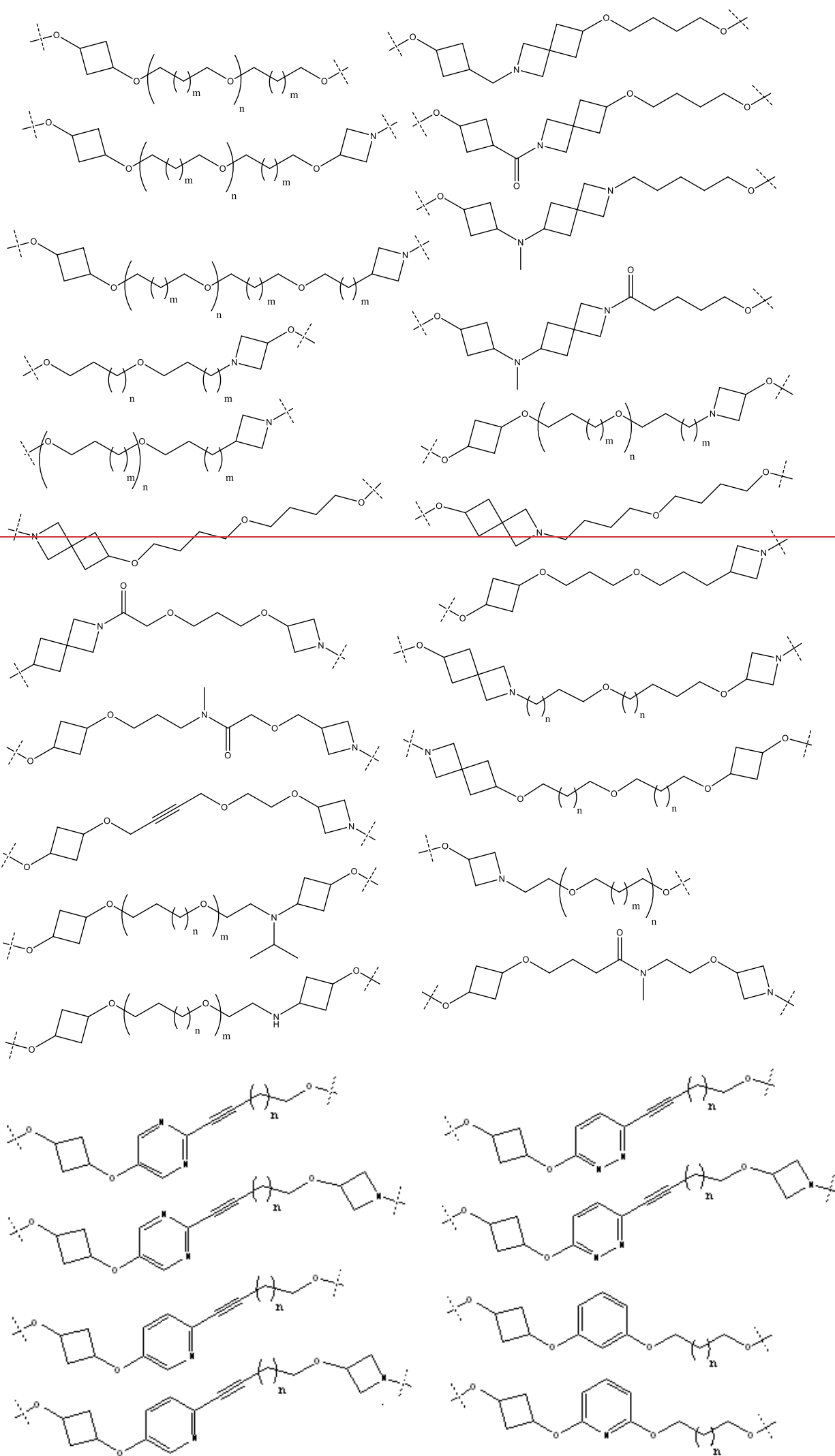


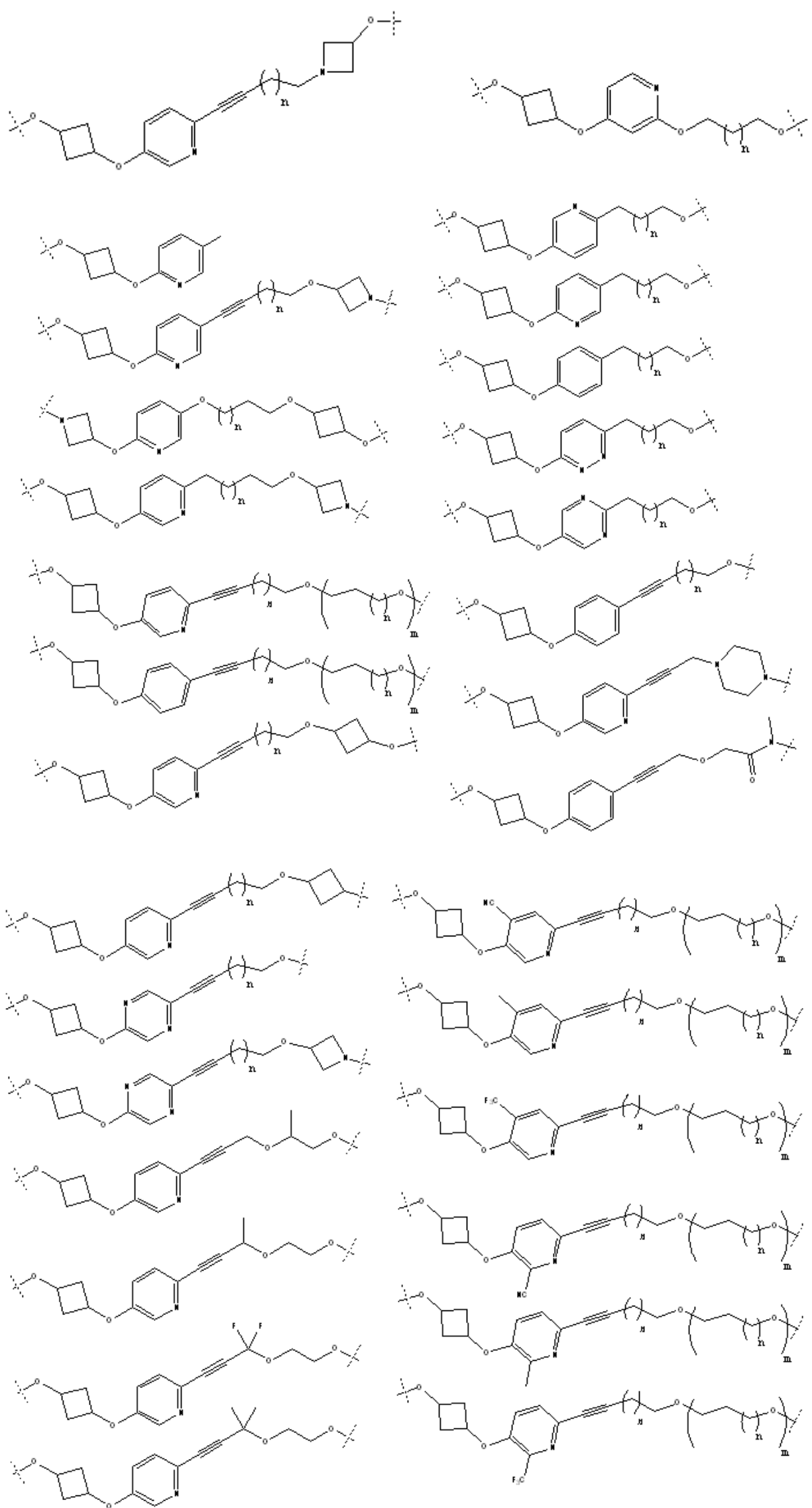
23.—El compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1-20, en donde el enlazador (L) se selecciona del grupo que consiste en:

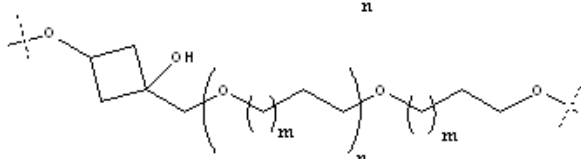
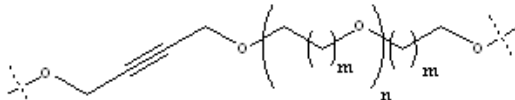
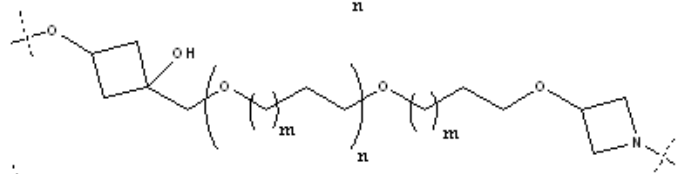
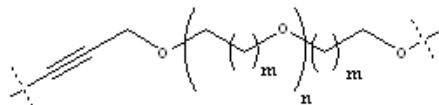
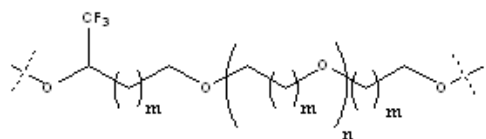
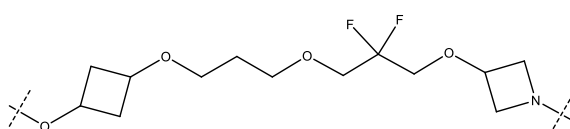
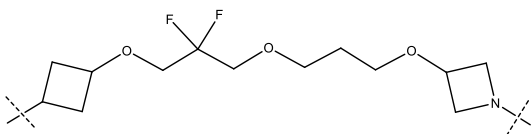
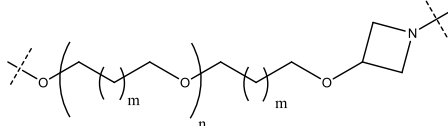
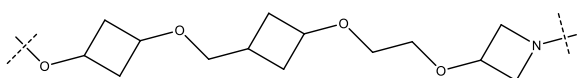
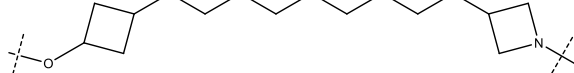
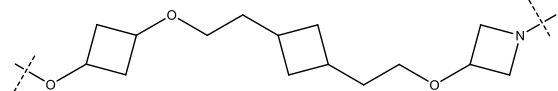
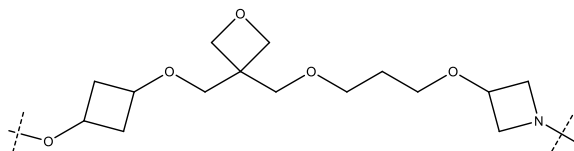
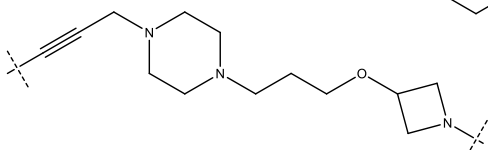
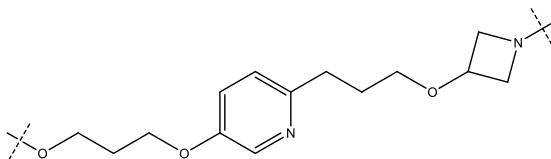
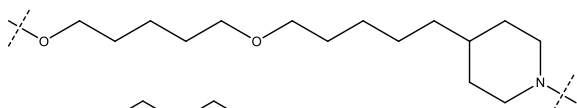
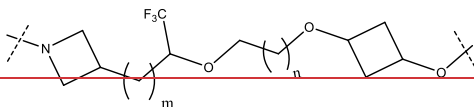
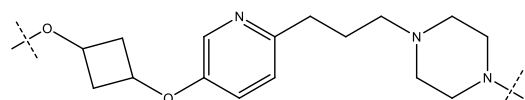
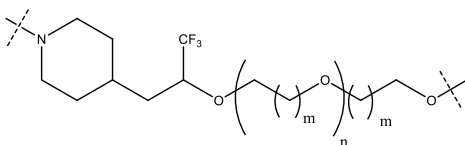
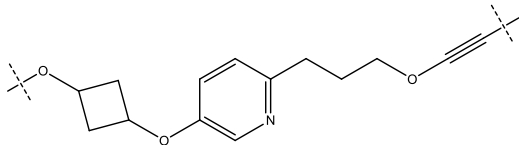
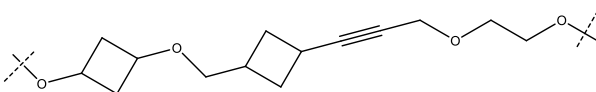
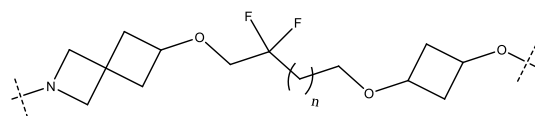
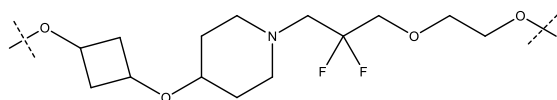
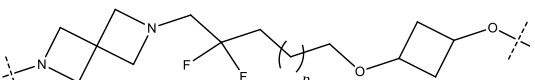
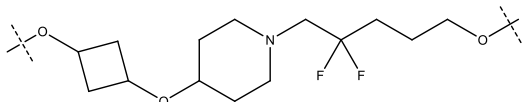
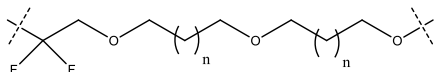
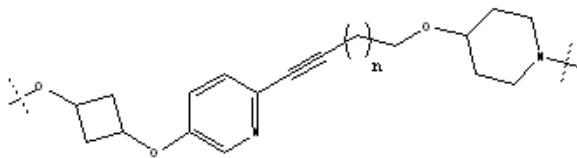
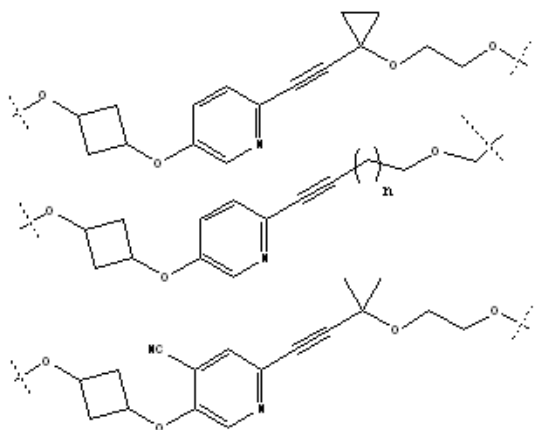


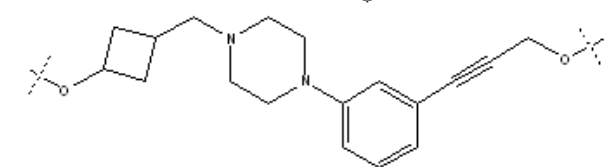
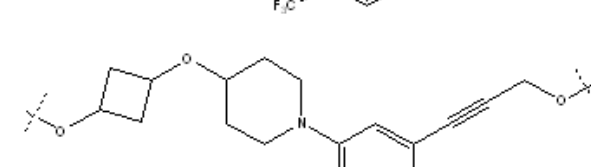
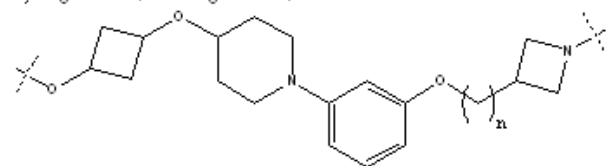
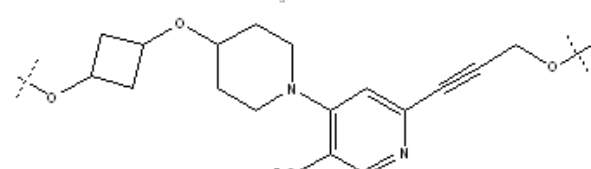
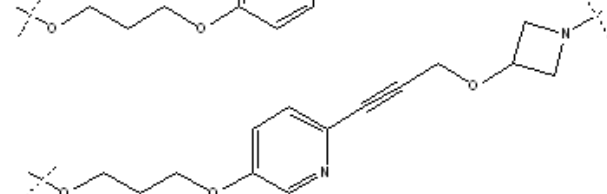
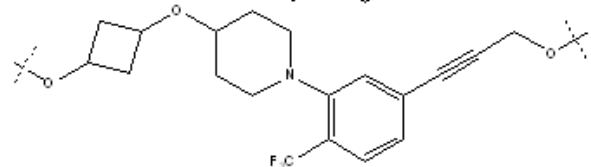
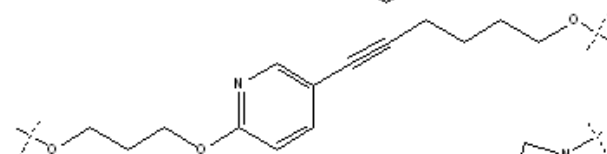
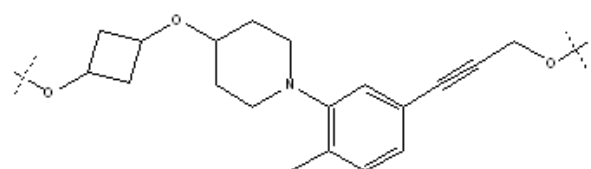
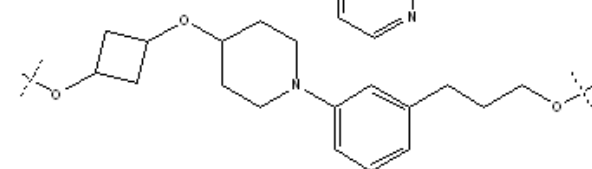
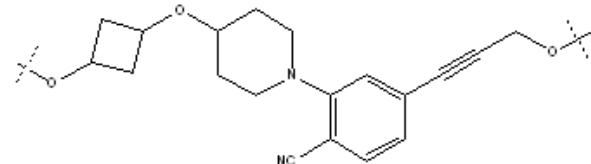
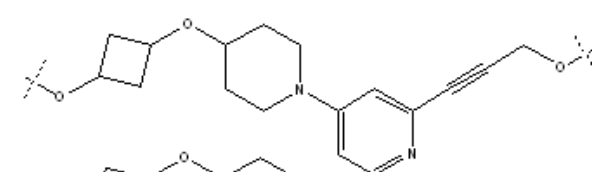
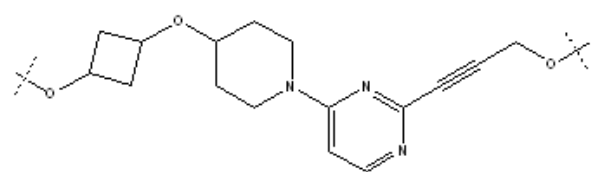
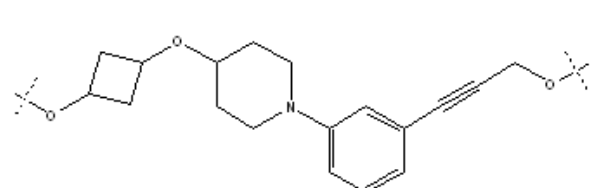
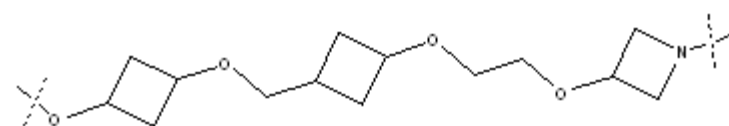
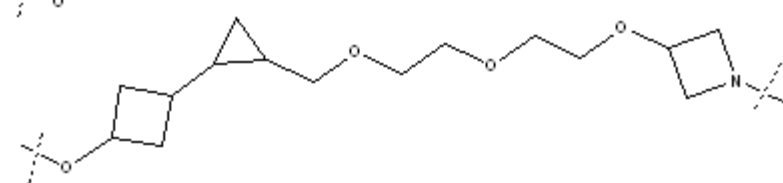
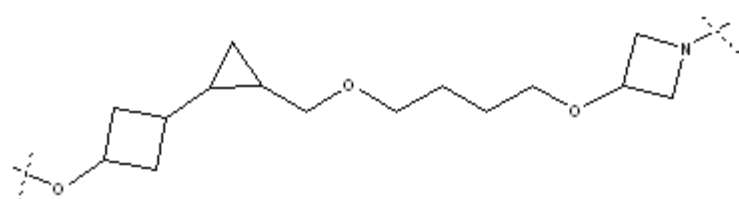
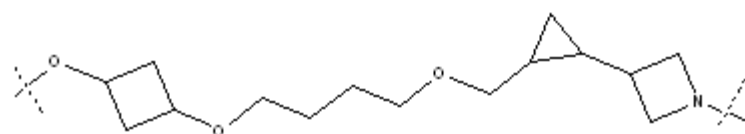
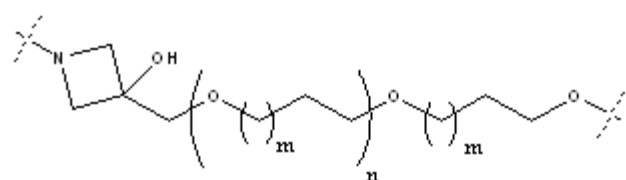


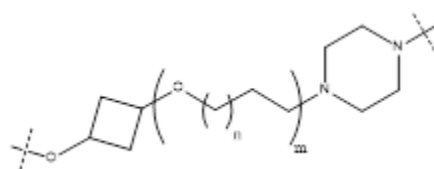
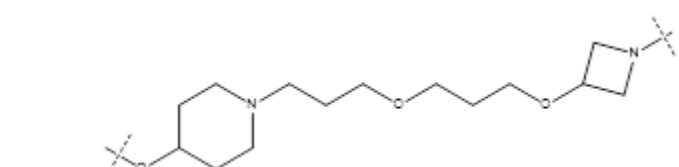
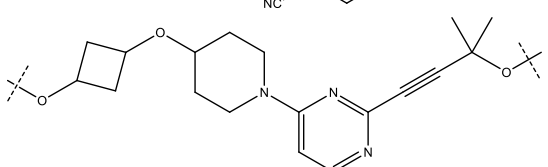
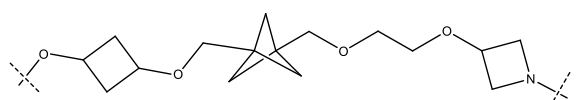
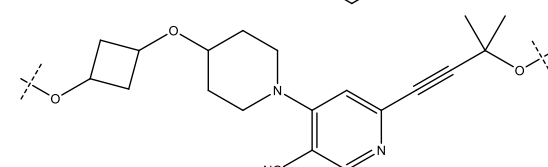
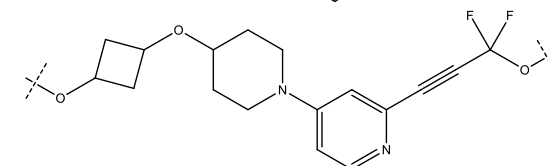
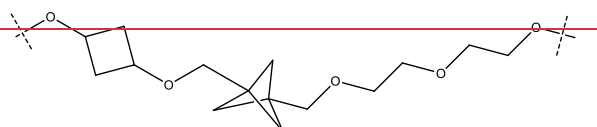
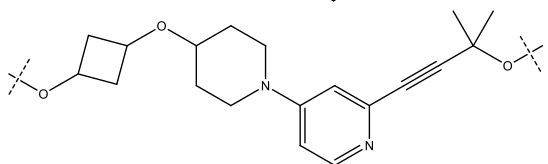
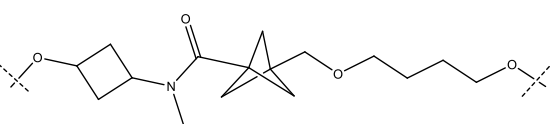
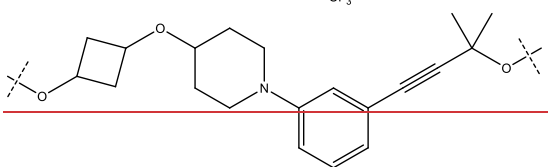
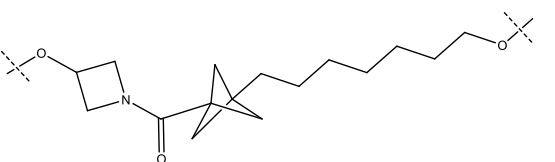
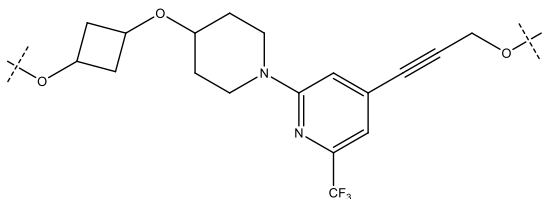
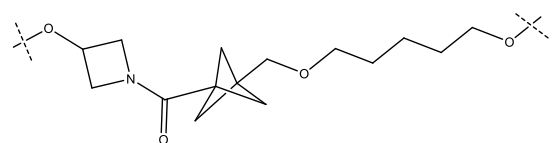
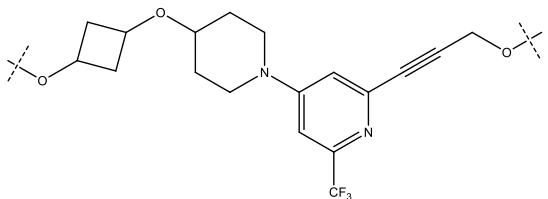
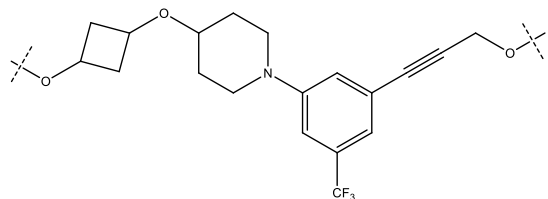
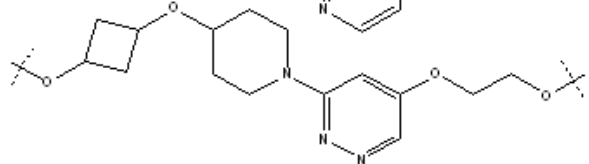
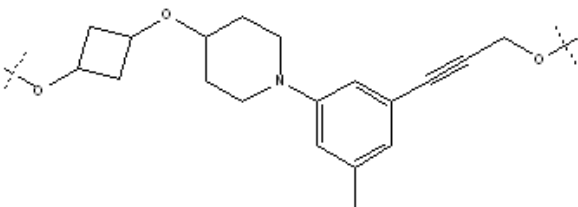
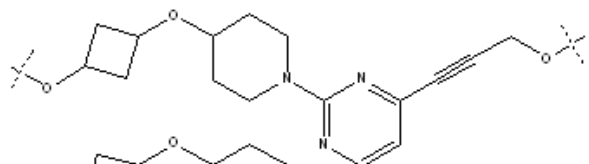
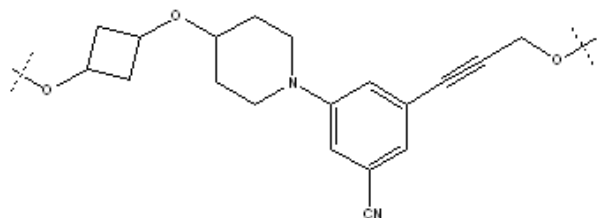
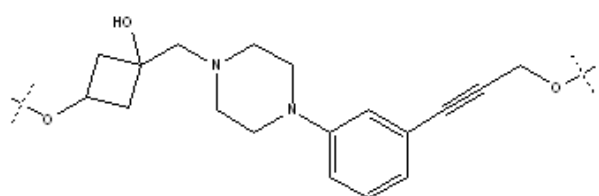


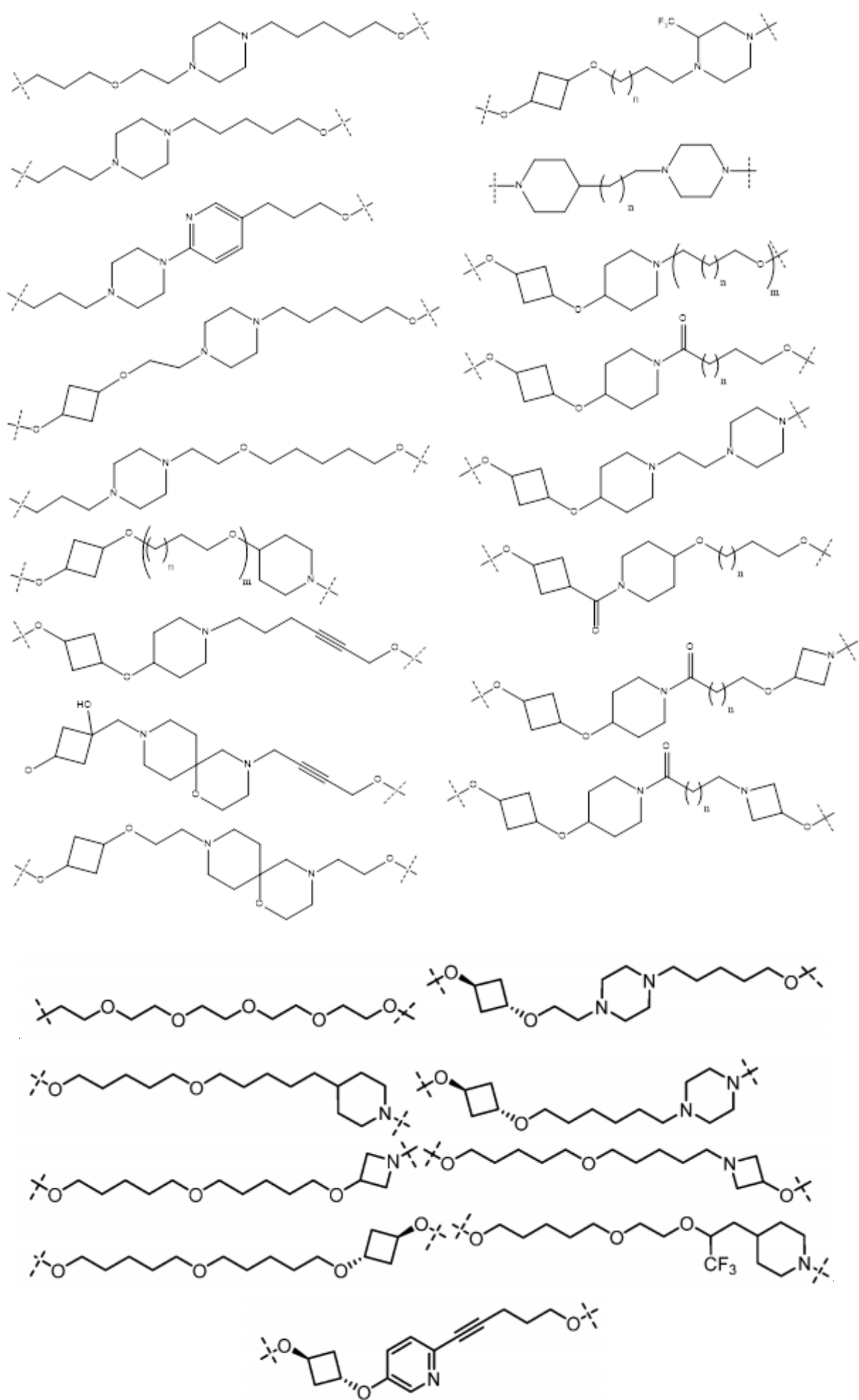






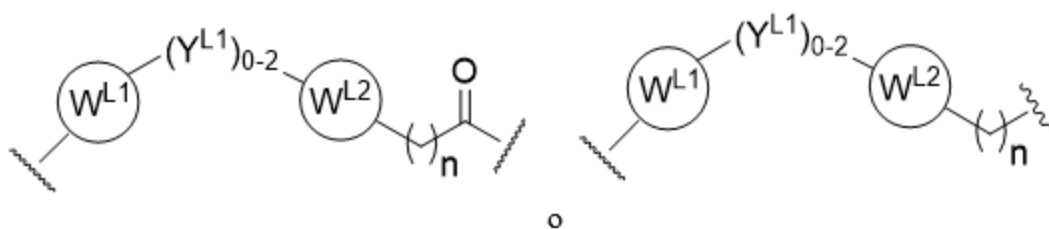






en donde cada n y m es independientemente 0, 1, 2, 3, 4, 5, o 6.

24.—El compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1-20, en donde el L comprende la siguiente estructura química:



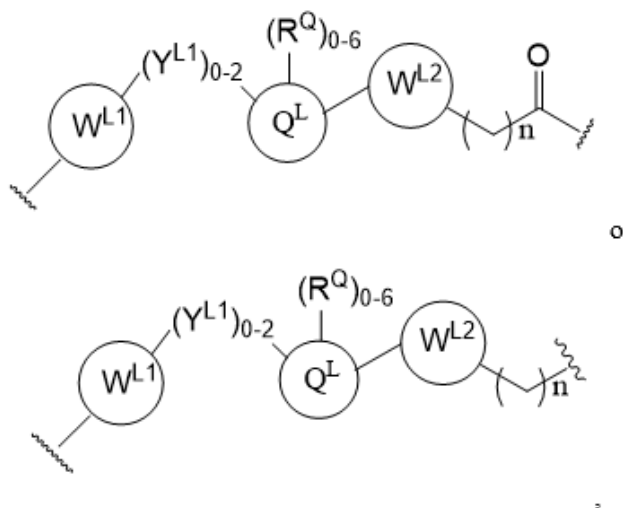
en donde:

$W^{L1}$  y  $W^{L2}$  son cada uno independientemente un anillo de 4-8 miembros con 0-4 heteroátomos, opcionalmente sustituidos con  $R^Q$ , cada  $R^Q$  es independientemente un H, halo, OH, CN,  $CF_3$ , alquilo de C1-C6 (lineal, ramificado, opcionalmente sustituido), alcoxi de C1-C6 (lineal, ramificado, opcionalmente sustituido), o 2 grupos  $R^Q$  tomados juntos con el átomo al que se unen para formar un sistema de anillos de 4-8 miembros que contiene 0-4 heteroátomos;

$Y^{L1}$  es cada uno independientemente un enlace, alquilo de C1-C6 (lineal, ramificado, opcionalmente sustituido) y opcionalmente uno o más átomos de C se reemplazan con O; o alcoxi de C1-C6 (lineal, ramificado, opcionalmente sustituido); y

una línea discontinua indica el punto de acoplamiento a las porciones PTM o ULM.

25. El compuesto de conformidad con las reivindicaciones 1-20, en donde L comprende la siguiente estructura química:



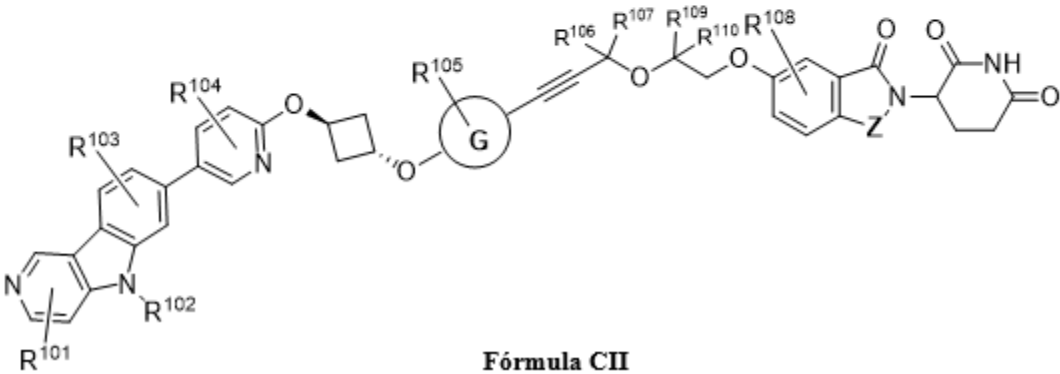
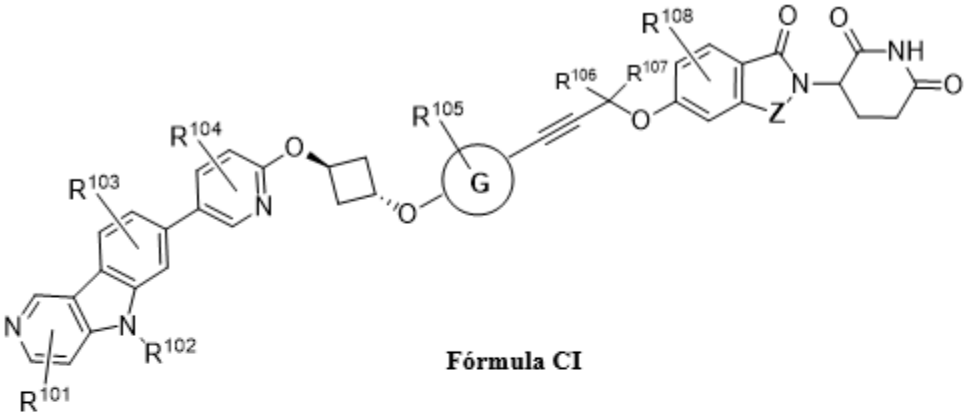
en donde:

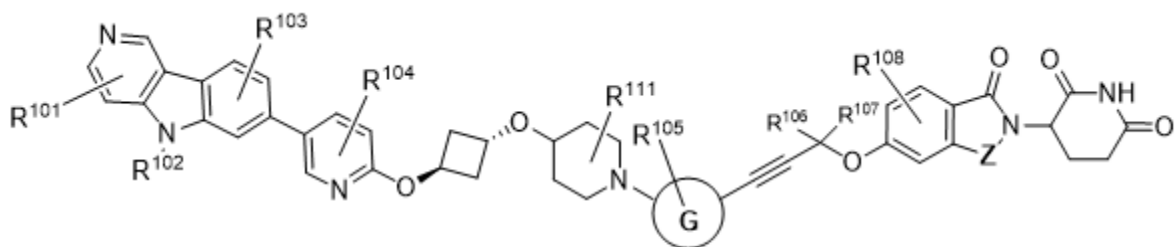
$W^{L1}$  y  $W^{L2}$  son cada uno independientemente arilo, heteroarilo, cíclico, heterocíclico, alquilo de C<sub>1-6</sub>, bicíclico, biarilo, biheteroarilo, o biheterocíclico, cada uno opcionalmente sustituido con  $R^Q$ , cada  $R^Q$  es independientemente un H, halo, OH, CN,  $CF_3$ , hidroxilo, nitro,  $C\equiv CH$ , alquenoilo de C<sub>2-6</sub>, alquinoilo de C<sub>2-6</sub>, alquilo de C<sub>1-6</sub> (lineal, ramificado, opcionalmente sustituido), alcoxi de C<sub>1-6</sub> (lineal, ramificado, opcionalmente sustituido),  $OC_{1-3}$ alquilo (opcionalmente sustituido por 1 o más F), OH,  $NH_2$ ,  $NR^{Y1}R^{Y2}$ , CN, o 2 grupos  $R^Q$  tomados juntos con el átomo al que se unen para formar un sistema de anillos de 4-8 miembros que contiene 0-4 heteroátomos;

$Y^{L1}$  es cada uno independientemente un enlace,  $NR^{YL1}$ , O, S,  $NR^{YL2}$ ,  $CR^{YL1}R^{YL2}$ ,  $C=O$ ,  $C=S$ , SO,  $SO_2$ , C<sub>1-6</sub> alquilo (lineal, ramificado, opcionalmente sustituido) y opcionalmente uno o más átomos de C se reemplazan con O; C<sub>1-6</sub> alcoxi (lineal, ramificado, opcionalmente sustituido);

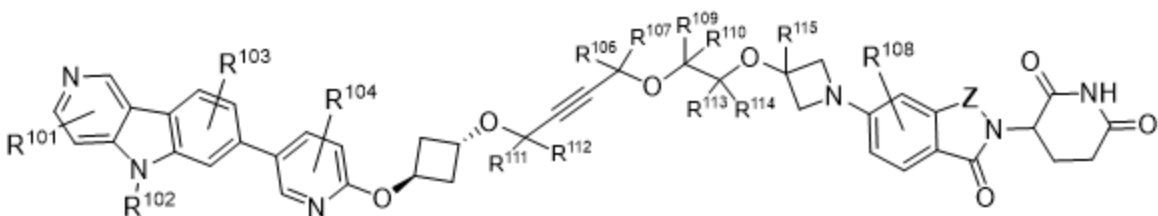
~~$Q^{\pm}$  es un anillo alicíclico o aromático de 3-6 miembros con 0-4 heteroátomos, que opcionalmente establecen puentes, opcionalmente sustituido con 0-6  $R^Q$ , cada  $R^Q$  es independientemente H, alquilo de  $C_{1-6}$  (lineal, ramificado, opcionalmente sustituido por 1 o más halo, alcoxi de  $C_{1-6}$ ), o 2 grupos  $R^Q$  tomados juntos con el átomo al que se unen para formar un sistema de anillos de 3-8 miembros que contiene 0-2 heteroátomos);~~  
 ~~$R^{YL1}$ ,  $R^{YL2}$  son cada uno independientemente H, OH, alquilo de  $C_{1-6}$  (lineal, ramificado, opcionalmente sustituido por 1 o más halo, alcoxi de  $C_{1-6}$ ), o  $R^1$ ,  $R^2$  junto con el átomo al que se unen para formar un sistema de anillos de 3-8 miembros que contiene 0-2 heteroátomos);~~  
~~n es 0-10; y~~  
~~una línea discontinua indica el punto de acoplamiento a las porciones PTM o ULM.~~

26. ~~El compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1-20, en donde el L es un grupo polietilenoxi opcionalmente sustituido con arilo o fenilo que comprende de 1 a 10 unidades de etilenglicol.~~
27. ~~El compuesto bifuncional de cualquiera de las reivindicaciones 1-26, en donde el compuesto se selecciona del grupo que consiste en Compuestos 1-330 (Tabla 1 y Tabla 2).~~
28. ~~El compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1-27, en donde el compuesto tiene una estructura química seleccionada de las Fórmulas CI hasta CV:~~

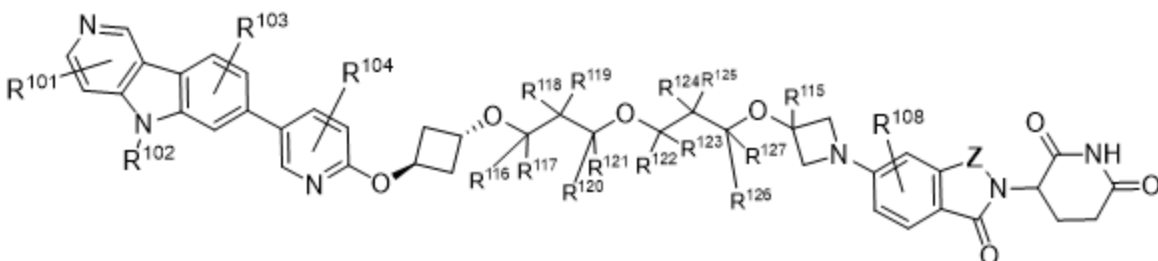




Fórmula CIII



Fórmula CIV



Fórmula CV

en donde:

- $R^{101}$ -es 1-2 sustituyentes independientemente seleccionados de H, alquilo, halógeno, haloalquilo o ciano;
- $R^{102}$ -se selecciona de H, alquilo, haloalquilo, cicloalquilo o heterocicloalquilo;
- $R^{103}$ -es 1-2 sustituyentes independientemente seleccionados de H, alquilo, halógeno, haloalquilo o ciano;
- $R^{104}$ -es 1-2 sustituyentes independientemente seleccionados de H, alquilo, halógeno, haloalquilo o ciano;
- $R^{105}$ -es 1-2 sustituyentes independientemente seleccionados de H, alquilo, halógeno, haloalquilo o ciano;
- $R^{106}$ ,  $R^{107}$ ,  $R^{109}$ ,  $R^{110}$ ,  $R^{111}$ ,  $R^{112}$ ,  $R^{113}$ ,  $R^{114}$ ,  $R^{116}$ ,  $R^{117}$ ,  $R^{120}$ ,  $R^{121}$ ,  $R^{126}$ ,  $R^{127}$ ,  $R^{122}$  y  $R^{123}$  se seleccionan cada uno independientemente de H, alquilo, halógeno o haloalquilo;
- $R^{108}$ -es 1-2 sustituyentes independientemente seleccionados de H, alquilo, halógeno, haloalquilo, ciano o metoxi;
- $R^{115}$ -se selecciona de H, alquilo y haloalquilo;
- $R^{118}$  y  $R^{119}$ -se seleccionan independientemente de H, alquilo, halógeno o haloalquilo, o  $R^{118}$  y  $R^{119}$ -tomados juntos con el átomo de carbono al que se unen representan un anillo cicloalquilo o heterocicloalquilo de 3-6 miembros, tal como ciclopropano o un oxetano;
- $R^{124}$  y  $R^{125}$ -se seleccionan independientemente de H, alquilo, halógeno o haloalquilo, o  $R^{124}$  y  $R^{125}$ -tomados juntos con el átomo de carbono al que se unen representan

un anillo cicloalquilo o heterocicloalquilo de 3-6 miembros, tal como ciclopropano o un oxetano;

G es un fenilo o un anillo heteroarilo de 5 o 6 miembros; y

Z es  $\text{CH}_2$  o  $\text{C}=\text{O}$ .

29.—Una composición que comprende un compuesto bifuncional de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1-28, y un vehículo aceptable farmacéuticamente.

30.—La composición de conformidad con la reivindicación 29, en donde la composición comprende, además, al menos uno de un agente bioactivo adicional, otro compuesto bifuncional de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1-29, o una de sus combinaciones.

31.—La composición de conformidad con la reivindicación 30, en donde el agente bioactivo adicional es un agente anti-neurodegenerativo.

32.—La composición de conformidad con la reivindicación 30, en donde el agente bioactivo adicional es un inhibidor de P-gp.

33.—La composición de conformidad con la reivindicación 32, en donde el inhibidor de P-gp es Amiodarona, Azitromicina, Captopril, Claritromicina, Ciclosporina, Piperina, Quercetin, Quinidina, Quinina, Reserpina, Ritonavir, Tariquidar, Elacridar o Verapamil.

34.—Una composición que comprende un vehículo aceptable farmacéuticamente y una cantidad eficaz de al menos un compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1-28 para usar en un método con el propósito de tratar una enfermedad o trastorno relacionado con la proteína Tau en un sujeto, el método comprende administrar la composición a un sujeto que lo necesite, en donde el compuesto produce la degradación de la proteína Tau, de esta manera se trata o alivia al menos un síntoma de la enfermedad o trastorno.

35.—La composición de conformidad con la reivindicación 34, en donde la enfermedad o trastorno se asocia con la acumulación y agregación de Tau.

36.—La composición de conformidad con la reivindicación 34 o 35, en donde la enfermedad o trastorno es una enfermedad neurodegenerativa asociada con la acumulación y agregación de Tau.

37.—La composición de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 35-36, en donde la enfermedad o trastorno es Afasia Epileptiforme Adquirida, Encefalomielitis aguda diseminada, ADHD, pupila de Adie, Síndrome de Adie, Adrenoleucodistrofia, Agenesia del Cuerpo Calloso, Agnosia, Síndrome de Aicardi, Complicaciones neurológicas del SIDA, Enfermedad de Alexander, Enfermedad de Alper, Hemiplejia alternante, Enfermedad de

~~Alzheimer, Esclerosis Lateral Amiotrófica, Anencefalia, Aneurisma, Síndrome de Angelman, Angiomatosis, Anoxia, Afasia, Apraxia, Quistes Aracnoides, Aracnoiditis, Malformación de Arnold-Chiari, Malformación Arteriovenosa, Síndrome de Asperger, Ataxia, Ataxia-Telangiectásica, Ataxias y degeneración espino-cerebelar, Trastorno de hiperactividad y déficit de atención, Autismo, Disfunción Autonómica, Dolor de espalda, Síndrome de Barth, Enfermedad de Batten, Miotonía de Becker, Enfermedad de Bechet, Parálisis de Bell, Blefaroespasma Esencial Benigno, Amiotrofia Focal Benigna, Hipertensión Intracraneana Benigna, Síndrome de Bernhardt-Roth, Enfermedad de Binswanger, Blefaroespasma, Síndrome de Bloch-Sulzberger, Lesiones de nacimiento del plexo braquial, Lesiones del plexo braquial, Síndrome de Bradbury-Eggleston, Tumores de Cerebro y Médula Espinal, Aneurismas de Cerebro, Lesiones del Cerebro, Síndrome de Brown-Sequard, Atrofia Muscular Bulboespinal, Enfermedad de Canavan, Síndrome de Túnel Carpiano, Causalgia, Cavernomas, Angioma Cavernoso, Malformación Cavernosa, Síndrome del cordón cervical central, Síndrome del cordón central, Síndrome de Dolor Central, Trastornos Cefálicos, Degeneración Cerebelar, Hipoplasia Cerebelar, Aneurisma Cerebral, Arteriosclerosis Cerebral, Atrofia Cerebral, Beriberi Cerebral, Gigantismo Cerebral, Hipoxia Cerebral, Parálisis Cerebral, Síndrome Cerebro-Óculo-Facio-Esquelético, Enfermedad de Charcot-Marie-Tooth, Malformación de Chiari, Corea, Coreoacantosis, Polineuropatía desmielinizante inflamatoria crónica (CIDP), Intolerancia Ortostática Crónica, Dolor crónico del síndrome de Cockayne tipo II, Síndrome de Lowry del Coffin, COFS, Colpocefalia, Estado Vegetativo Persistente y Coma, Síndrome del Dolor Regional Complejo, Diplegia Congénita Facial, Miastenia Congénita, Miopatía Congénita, Malformaciones Vasculares Cavernosas Congénitas, Degeneración Corticobasal, Arteritis Craneal, Craneosinostosis, Enfermedad de Creutzfeldt-Jakob, Trastornos por Traumas Acumulativos, Síndrome de Cushing, Enfermedad del Cuerpo de Inclusión Citomegálica, Infección por Citomegalovirus, Síndrome de ojos y pies danzantes, Síndrome de Dandy-Walker, Enfermedad de Dawson, Síndrome de Morsier, Estimulación cerebral profunda para la enfermedad de Parkinson, Parálisis de Dejerine-Klumpke, Demencia por infartos múltiples, Demencia Semántica, Demencia Subcortical, Demencia con Cuerpos de Lewy, Ataxia Cerebelar Dentada, Atrofia Dentatorubral, Dermatomiositis, Dispraxia del Desarrollo, Síndrome de Devic, Neuropatía Diabética, Esclerosis Difusa, Disautonomía, Disgrafía, Dislexia, Disfagia, Dispraxia, Disinergia Cerebelosa Mioclónica, Disinergia Cerebelosa Progresiva, Distonías, Epiléptica Infantil Temprana, Encefalopatía, Síndrome de la silla vacía, Encefalitis letárgica, Encefalocele, Encefalopatía, Angiomatosis Encefalotrigeminal, Epilepsia, Parálisis de Erb-Duchenne y Dejerine-Klumpke, Parálisis de Erb, Enfermedad de Fabry, Síndrome de Fahr, Síncope, Disautonomía Familiar, Hemangioma Familiar, Calcificación Idiopática Familiar de Ganglios basales, Parálisis Familiar Periódica, Parálisis Familiar Espástica, Convulsiones Febriles, Síndrome de Fisher, Síndrome Infantil de Floppy, Ataxia de Friedreich, Demencia Frontotemporal, Enfermedad de Gaucher, Síndrome de Gerstmann, Enfermedad de Gerstmann-Straussler-Scheinker, Arteritis de Células Gigantes, Enfermedad de Inclusión de Células Gigantes, Leucodistrofia de Células Globoides, Neuralgia Glossofaríngea, Síndrome de Guillain-Barre, Enfermedad~~

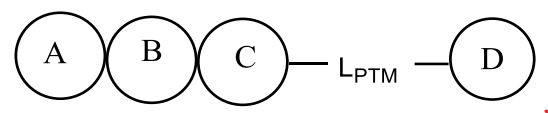
~~de Hallervorden-Spatz, lesiones de la Cabeza, Cefalea Hemieránea Continua, Espasmos Hemifaciales, Hemiplejia Alternante, Neuropatías Hereditarias, Paraplejia Espástica Hereditaria, Heredopatía Atáctica Polineuritiforme, Herpes Zoster, Herpes Zoster Ótico, Síndrome de Hirayama, Síndrome de Holmes-Adie, Holoprosencefalia asociada al HTLV-1, Mielopatía, Enfermedad de Huntington, Hidranencefalia, Hidrocéfalo, Hidrocéfalo con Presión Normal, Hidromelia, Hiperactividad, Hiper cortisolismo, Hipersomnia, Hipertonía, Hipotonía Infantil, Hipoxia, Encefalomielitis Mediada por Respuesta Inmunitaria, Miositis por Cuerpos De Inclusión, Incontinencia Pigmenti, Hipotonía Infantil, Distrofia Neuroaxonal Infantil, Enfermedad Infantil por Almacenamiento de Ácido Fitánico, Enfermedad de Refsum Infantil, Espasmos Infantiles, Miopatía Inflamatoria, Iniencefalia, Lipodistrofia Intestinal, Quistes Intracraneanos, Hipertensión Intracraneana, Síndrome de Isaac, Síndrome de Joubert, Síndrome de Kearns-Sayre, Enfermedad de Kennedy, Síndrome de Kinsbourne, Síndrome de Kleine-Levin, Síndrome de Klippel-Feil, Síndrome de Klippel-Trenaunay (KTS), Síndrome de Klüver-Bucy, Síndrome de Korsakoff, Síndrome Amnésico, Enfermedad de Krabbe, Enfermedad de Kugelberg-Welander, Kurú, Síndrome Miasténico de Lambert-Eaton, Síndrome de Landau-Kleffner, Atrapamiento del nervio cutáneo lateral femoral, Síndrome Medular Lateral, Discapacidad de Aprendizaje, Enfermedad de Leigh, Síndrome de Lennox-Gastaut, Síndrome de Lesch-Nyhan, Leucodistrofia, Síndrome de Levine-Critchley, Demencia con Cuerpos de Lewy, Enfermedades por Almacenamiento de Lípidos, Lisencefalia, Síndrome de Enclaustramiento, Enfermedad de Lou Gehrig, Secuelas del Lupus Neurológico, Complicaciones Neurológicas de la Enfermedad de Lyme, Enfermedad Machado-Joseph, Macroencefalia, Manía, Megaloencefalia, Síndrome de Melkersson-Rosenthal, Meningitis, Meningitis y Encefalitis, Enfermedad de Menkes, Meralgia Parestésica, Leucodistrofia Metacromática, Microcefalia, Migraña, Síndrome de Miller-Fisher, Infartos mínimos, Miopatías Mitocondriales, Síndrome de Mobius, Amiotrófia Monomélica, Enfermedad de la Neurona Motora, Enfermedad de Moyamoya, Mucopolipidosis, Mucopolisacaridosis, Neuropatía Motora Multifocal, Demencia por Múltiples Infartos, Esclerosis Múltiple, Atrofia de Múltiples Sistemas, Atrofia de Múltiples Sistemas con Hipotensión Ortostática, Distrofia Muscular, Miastenia Congénita, Miastenia Gravis, Esclerosis Mielinoelástica Difusa, Encefalopatía Mioelónica de los Niños, Mioelono, Miopatía, Miopatía Congénita, Miopatía Tirotóxica, Miotonía, Miotonía Congénita, Narcolepsia, Neuroacantosis, Neurodegeneración Cerebral por Acumulación de Hierro, Neurofibromatosis, Síndrome Neuroléptico Maligno, Complicaciones Neurológicas del SIDA, Complicaciones Neurológicas de la Enfermedad de Lyme, Consecuencias Neurológicas de la infección por Citomegalovirus, Manifestaciones Neurológicas de la Enfermedad de Pompe, Secuelas Neurológicas del Lupus, Neuromielitis Óptica, Neuromiotonía, Lipofuscinosis Neuronal Ceroide, Trastornos de la Migración Neuronal, Neuropatía Hereditaria, Neurosarcoidosis, Neurotoxicidad, Nevo Cavernoso, Enfermedad de Niemann-Pick, Hidrocéfalo con Presión Normal, Neuralgia Occipital, Obesidad, Secuela Oculta del Disrafismo Espinal, Síndrome de Ohtahara, Atrofia Olivopontocerebelosa, Opsoclonus-Myoclonus, Hipotensión Ortostática, Síndrome de O'Sullivan-McLeod, Síndrome de Uso Excesivo, Dolor Crónico, Neurodegeneración Asociada a la Pantotenato~~

~~Quinasa, Síndromes Paraneoplásicos, Parestesias, Enfermedad de Parkinson, Coreoatetosis paroxística, Hemicránea paroxística, Síndrome de Parry-Romberg, Enfermedad de Pelizaeus-Merzbacher, Síndrome de Pena-Shokeir II, Quiste Perineural, Parálisis Periódica, Neuropatía Periférica, Leucomalacia Periventricular, Estado Vegetativo Persistente, Trastornos Profundos del Desarrollo, Enfermedad por Almacenamiento de Ácido Fitánico, Enfermedad de Pick, Síndrome del Nervio Pinzado por el Músculo Piriforme, Tumores de la Pituitaria, Polimiositis, Enfermedad de Pompe, Porencefalia, Neuralgia post-herpética, Encefalitis postinfecciosa, Síndrome post-Polio, Hipotensión Postural, Síndrome de Taquicardia Postural-Ortostática, Síndrome de Taquicardia Postural, Atrofia Dentatum Primaria, Esclerosis Lateral Primaria, Afasia Progresiva Primaria, Enfermedad por Priones, Atrofia Hemifacial Progresiva, Ataxia Locomotriz Progresiva, Leucoencefalopatía Multifocal Progresiva, Poliodistrofia Esclerosante Progresiva, Parálisis Supranuclear Progresiva, Prosopagnosia, Pseudotumor Cerebri, Síndrome de Ramsay Hunt (anteriormente conocido como), Síndrome de Ramsay Hunt II (anteriormente conocido como), Encefalitis de Rasmussen, Síndrome de Distrofia Simpática Refleja, Enfermedad de Refsum, Enfermedad de Refsum Infantil, Trastornos de Movimientos Repetitivos, Lesiones por Estrés Repetitivo, Síndrome de Piernas Inquietas, Mielopatías Asociadas a Retrovirus, Síndrome de Rett, Síndrome de Reye, Síndrome de Riley-Day, Quistes en la Raíz del Nervio Sacro, Mal de San Vito, Enfermedad de la Glándula Salival, Enfermedad de Sandhoff, Enfermedad de Schilder, Esquizencefalia, Enfermedad de Seitelberger, Trastornos Convulsivos, Demencia Semántica, Displasia Septo-Óptica, Síndrome del Bebé Sacudido, Síndrome de Shingles-Shy-Drager, Síndrome de Sjogren, Apnea de Sueño, Enfermedad del Sueño, Síndrome de Sotos, Espasticidad, Espina Bífida, Infarto de la Médula Espinal, Lesión de la Médula Espinal, Tumores de la Médula Espinal, Atrofia Muscular Espinal, Atrofia Espinocerebelosa, Degeneración Espinocerebelar, Síndrome de Steele-Richardson-Olszewski, Síndrome de Stiff-Person, Degeneración Estriatonigral, Infarto Cerebral, Síndrome de Sturge-Weber, Panencefalitis Esclerosante Subaguda, Encefalopatía Arteriosclerótica Subcortical, Cefalea SUNCT, Trastornos de la Deglución, Corea de Sydenham, Síncope, Esclerosis Espinal Sifilítica, Siringohidromielia, Siringomielia, Lupus Eritematoso Sistémico, Disquinesia Tardía de Tabes Dorsalis, Quistes de Tarlov, Enfermedad de Tay-Sachs, Arteritis Temporal, Síndrome de la Médula Espinal Atada, Miotonía de Thomsen, Síndrome de la Salida Torácica, Miopatía Tirotóxica, Tic Doloroso, Parálisis de Todd, Síndrome de Tourette, Ataque de Isquemia Transitoria, Encefalopatías Espongiformes Transmisibles, Mielitis Transversa, Lesión Cerebral Traumática, Temblor, Neuralgia del Trigémino, Paraparésis Espástica Tropical, Esclerosis Tuberosa, Tumor Vascular Eréctil, Vasculitis que incluyen la Arteritis Temporal, Enfermedad de Von Economo, Enfermedad de Von Hippel-Lindau (VHL), Enfermedad de Von Recklinghausen, Síndrome de Wallenberg, Enfermedad de Werdnig-Hoffman, Síndrome de Wernicke-Korsakoff, Síndrome de West, Latigazo, Enfermedad de Whipple, Síndrome de Williams, Enfermedad de Wilson, Atrofia Muscular Espinal y Bulbar Ligada al X, o Síndrome de Zellweger.~~

~~38. La composición de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 33-34, en donde la enfermedad o trastorno es un trastorno neurológico con al menos uno de enfermedad de Huntington, distrofia muscular, enfermedad de Parkinson, enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Batten, lesiones de la médula espinal y el cerebro, trastornos convulsivos, epilepsia, tumores cerebrales, meningitis, enfermedades autoinmunitarias tal como la esclerosis múltiple, Neurofibromatosis, Depresión, Esclerosis Lateral Amiotrófica, Malformaciones Arteriovenosas, Aneurisma Cerebral, Fístulas Arteriovenosas de la Duramadre, Cefalea, Trastornos de la Memoria, Neuropatía Periférica, Neuralgia post Herpética, Tumor de la Médula Espinal, e Infarto Cerebral.~~

~~39. La composición de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 35-36, en donde la enfermedad o trastorno es la enfermedad de Alzheimer.~~

1. Un compuesto que tiene la estructura química:



o una de sus sales aceptables farmacéuticamente,  
en donde:

los anillos A, B, C, y D se seleccionan independientemente de un arilo de 5 o 6 miembros,  
un heteroarilo de 5 o 6 miembros, un cicloalquilo de 4 a 7 miembros, o un  
heterocicloalquilo de 4 a 7 miembros, donde el contacto entre los círculos indica la fusión  
de los anillos, y los anillos A, B, C, y D son opcionalmente sustituidos con 1-8  
sustituyentes cada sustituyente independientemente seleccionado de alquilo, alquenilo,  
haloalquilo, halógeno, hidroxilo, alcoxi, fluoroalcoxi, amino, alquilamino, dialquilamino,  
acilamino, trifluorometilo y ciano;

L<sub>PTM</sub> se selecciona de un enlace, un alquilo, un alquenilo y un alquinilo, opcionalmente  
interrumpidos por uno o más anillos, o uno o más grupos funcionales seleccionados de  
los grupos -O-, -S-, -NR<sup>1</sup><sub>PTM</sub>-, -N=N-, -S(O)-, -SO<sub>2</sub>-, -C(O)-, -NHC(O)-, -C(O)NH-, -  
NHSO<sub>2</sub>-, -NHC(O)NH-, -NHC(O)O-, y -OC(O)NH-, en donde el dicho grupo funcional  
se localiza opcionalmente en ambos extremos de L<sub>PTM</sub>; y

R<sup>1</sup><sub>PTM</sub> se selecciona de H o alquilo.

2. El compuesto de conformidad con la reivindicación 1, en donde uno o más del anillo A,  
anillo B, y anillo C arilo de 5 o 6 miembros opcionalmente sustituido, o un heteroarilo de 5  
o 6 miembros opcionalmente sustituido, donde el sustituyente opcional es  
independientemente seleccionado de alquilo, alquenilo, haloalquilo, halógeno, hidroxilo,  
alcoxi, fluoroalcoxi, amino, alquilamino, dialquilamino, acilamino, trifluorometilo y ciano.

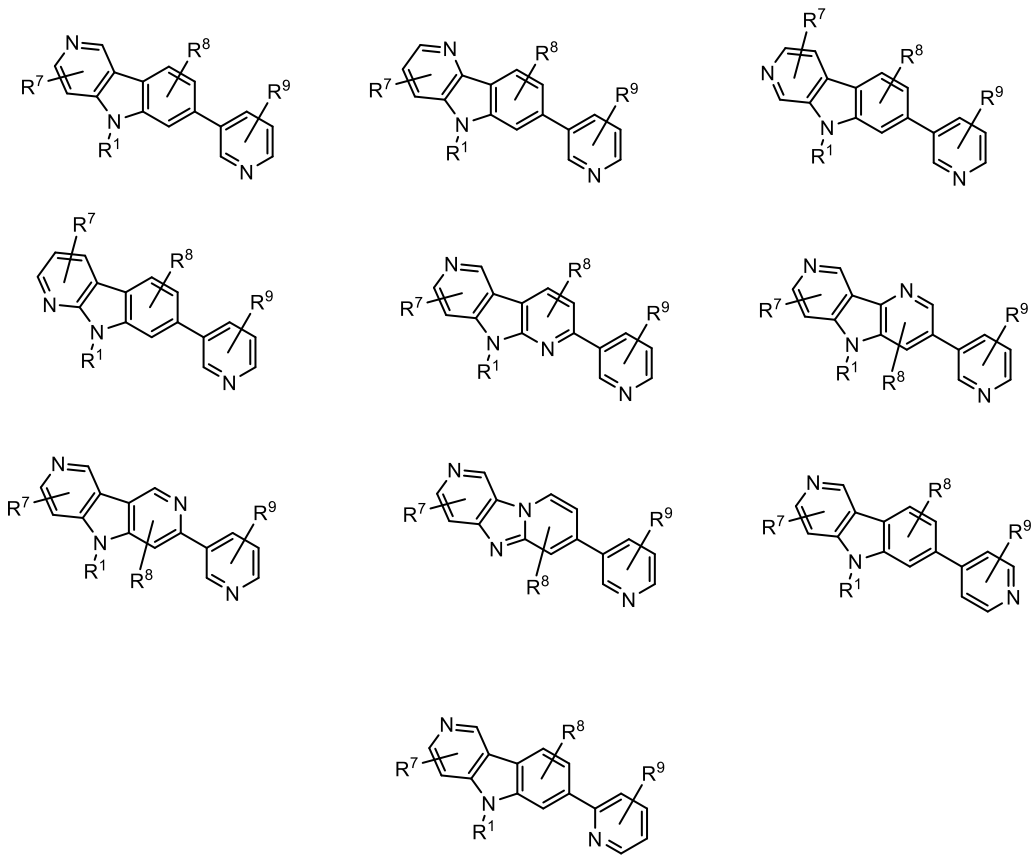
3. El compuesto de conformidad con la reivindicación 1, en donde:

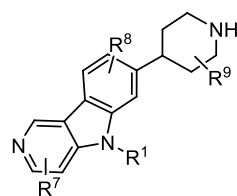
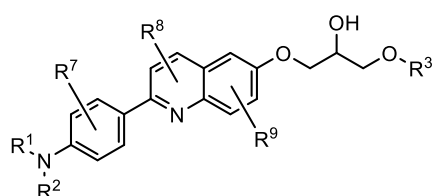
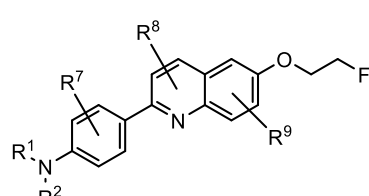
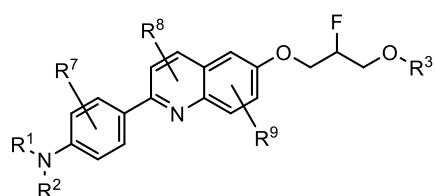
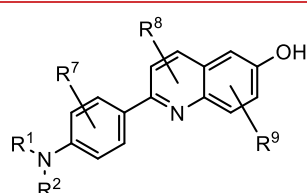
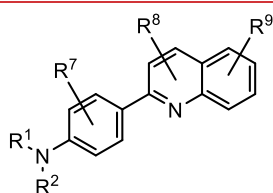
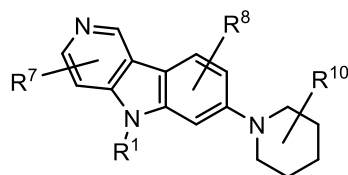
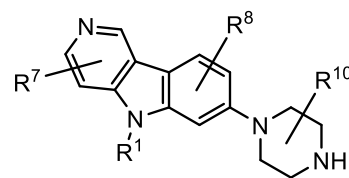
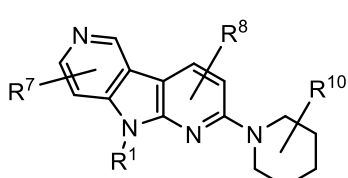
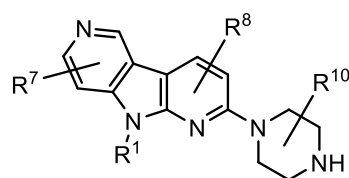
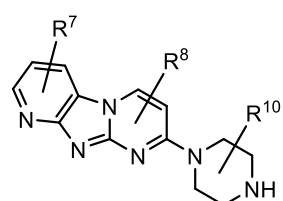
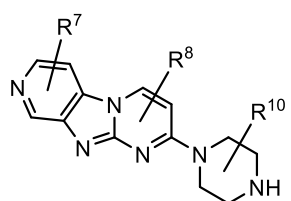
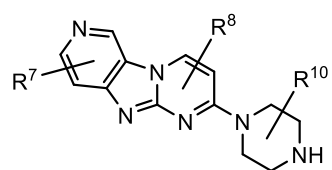
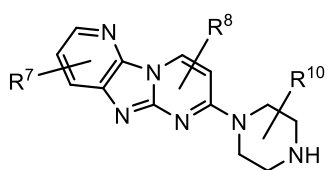
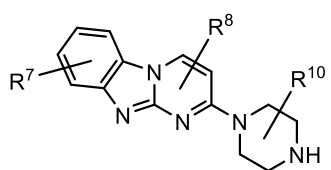
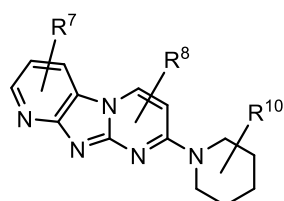
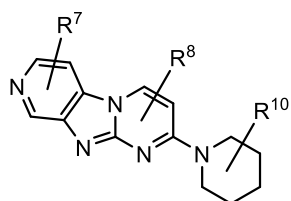
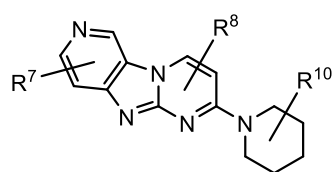
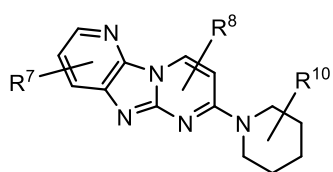
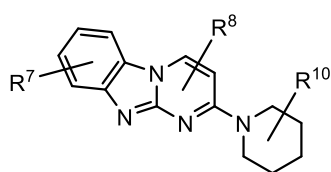
los anillos A, B y C son cada uno independientemente un arilo fusionados de 5 o 6 miembros  
opcionalmente sustituido, o heteroarilo fusionados de 5 o 6 miembros opcionalmente  
sustituido;

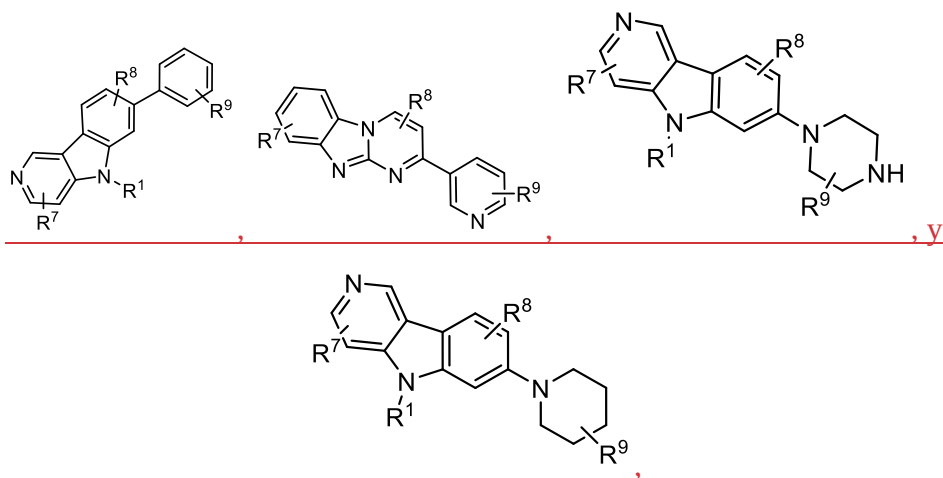
L<sub>PTM</sub> se selecciona de un enlace o un alquilo; y  
el anillo D se selecciona de un arilo de 6 miembros opcionalmente sustituido, heteroarilo de 6 miembros opcionalmente sustituido y heterocicloalquilo de 6 miembros opcionalmente sustituido,  
en donde los sustituyentes opcionales de los anillos A, B, C y D se seleccionan independientemente de alquilo, haloalquilo, halógeno, hidroxilo, alcoxi, amino, alquilamino, dialquilamino, trifluorometilo y ciano.

4. El compuesto de conformidad con la reivindicación 1; en donde:  
los anillos A y C son cada uno independientemente un fenilo opcionalmente sustituido o un anillo heteroarilo de 6 miembros opcionalmente sustituido;  
el anillo B es heteroarilo de 5 miembros opcionalmente sustituido;  
L<sub>PTM</sub> es un enlace; y  
el anillo D es heteroarilo de 6 miembros opcionalmente sustituido o un heterocicloalquilo de 6 miembros opcionalmente sustituido,  
en donde los sustituyentes opcionales de los anillos A, B, C y D se seleccionan independientemente de alquilo, haloalquilo, halógeno, hidroxilo, alcoxi, amino, dialquilamino, trifluorometilo, o ciano, y en donde un átomo de nitrógeno de cualquiera de los anillos A, B, C y D no se conecta directamente a un heteroátomo o a un átomo de carbono, al que se une directamente otro heteroátomo.

5. El compuesto de conformidad con la reivindicación 1, en donde la PTM se representa por una estructura química seleccionada de:



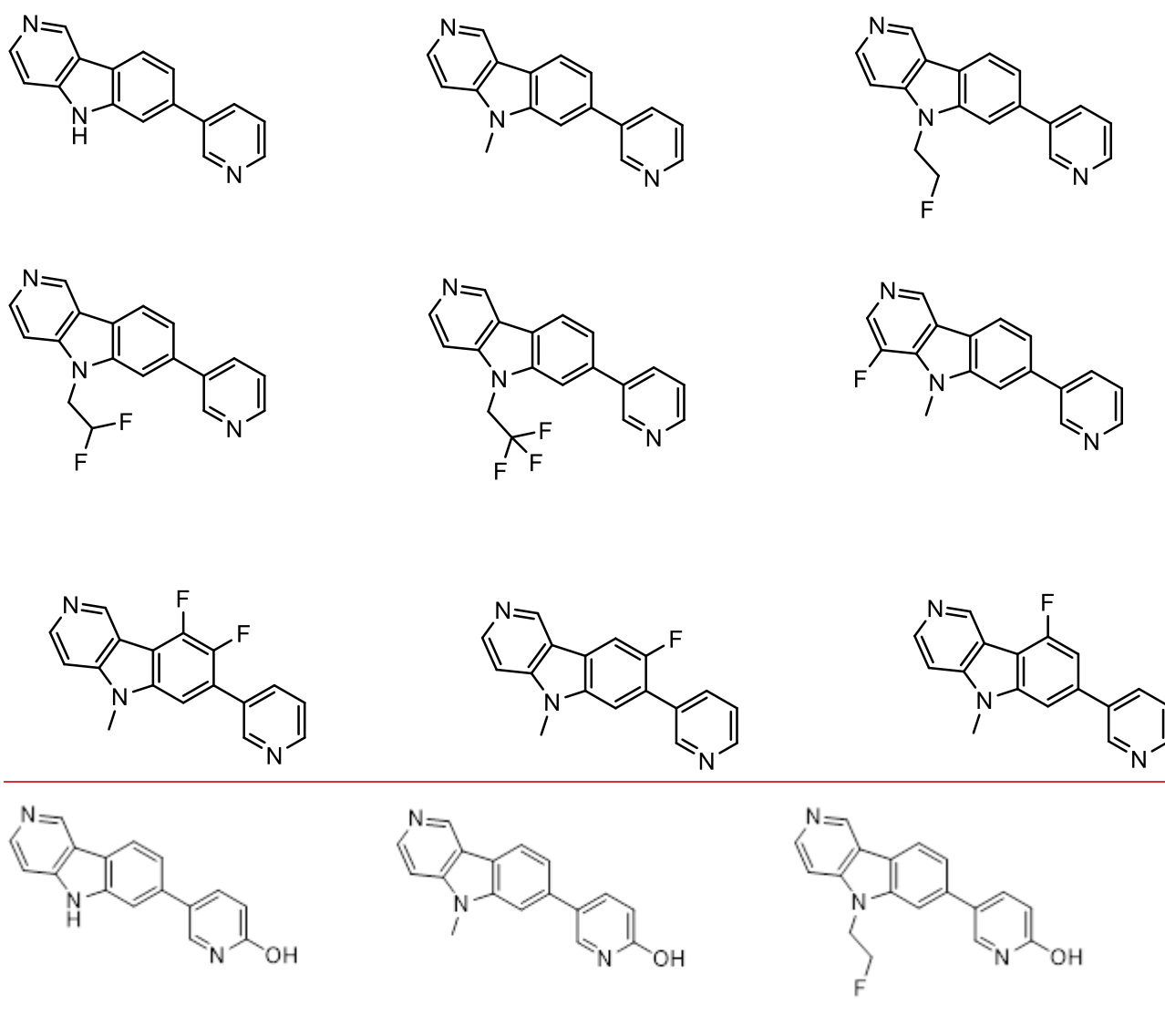


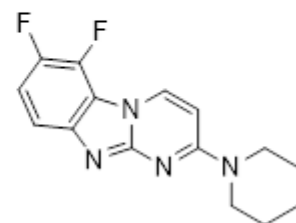
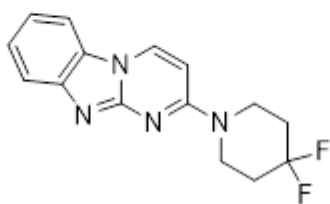
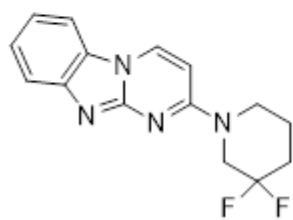
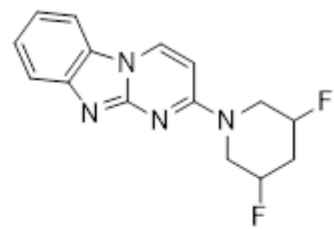
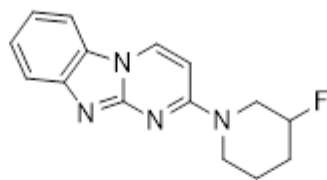
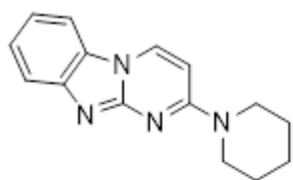
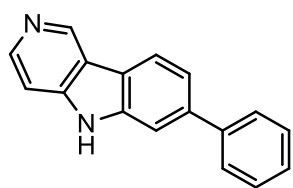
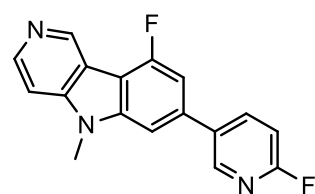
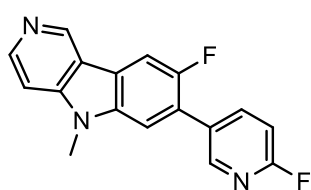
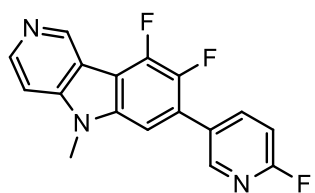
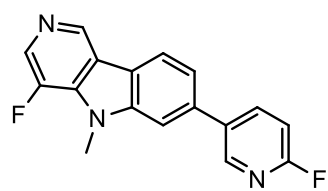
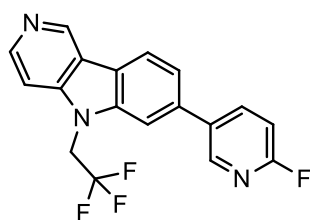
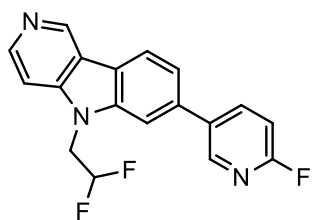
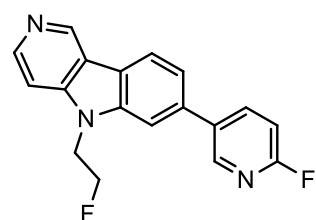
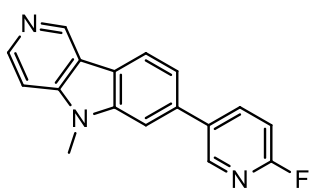
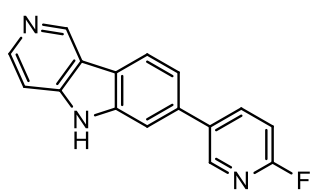
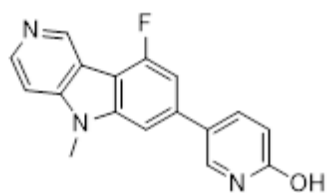
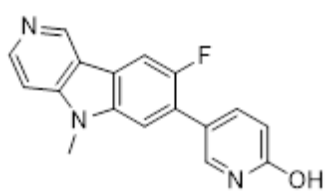
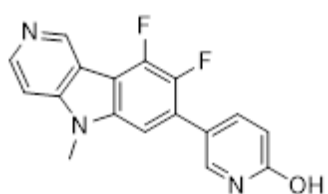
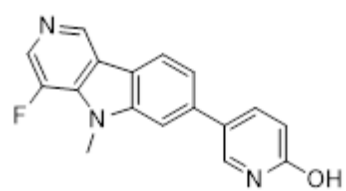
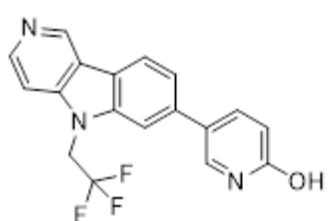
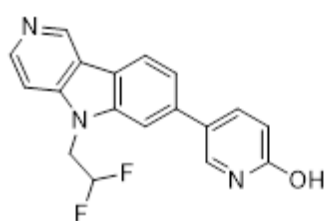


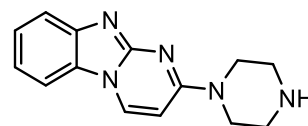
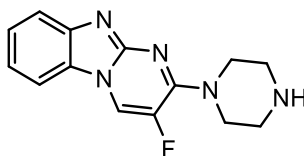
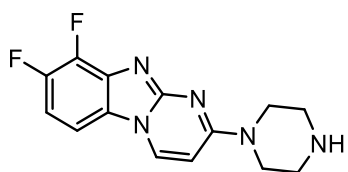
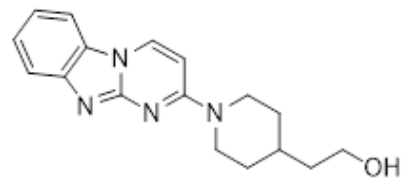
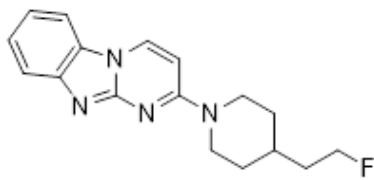
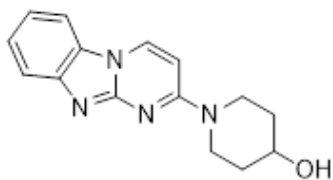
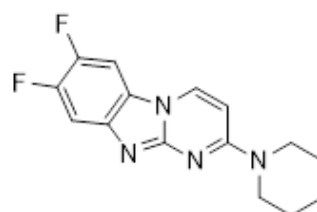
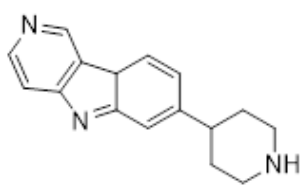
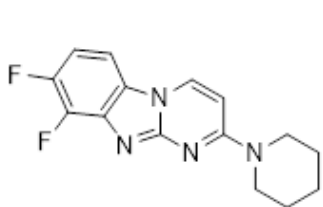
en donde:

$R^1$ ,  $R^2$  y  $R^3$  se seleccionan independientemente de H, alquilo opcionalmente sustituido, metilo, etilo, 2-fluoroetilo y 2,2,2-trifluoroetilo; y  $R^7$ ,  $R^8$ ,  $R^9$  y  $R^{10}$  son 1 a 8 sustituyentes independientemente seleccionados de H, alquilo opcionalmente sustituido, haloalquilo, halógeno, hidroxilo, alcoxi, amino, dialquilamino, acetilamino, trifluorometilo, y ciano.

6. El compuesto de conformidad con la reivindicación 1, en donde la PTM se representa mediante una estructura química seleccionada de:





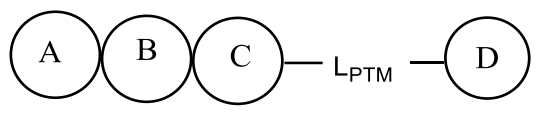


R<sup>7</sup>, R<sup>8</sup>, R<sup>9</sup> y R<sup>10</sup> son 1 a 8 sustituyentes independientemente seleccionados de H, alquilo opcionalmente sustituido, haloalquilo, halógeno, hidroxilo, alcoxi, amino, dialquilamino, acetilamino, trifluorometilo, o ciano.

7. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, y un vehículo aceptable farmacéuticamente.
8. La composición farmacéutica de conformidad con la reivindicación 7, en donde la composición comprende además un agente bioactivo adicional.
9. La composición farmacéutica de conformidad con la reivindicación 8, en donde el agente bioactivo adicional es un agente anti-neurodegenerativo.
10. La composición farmacéutica de conformidad con la reivindicación 8, en donde el agente bioactivo adicional es un inhibidor de P-gp.
11. La composición farmacéutica de conformidad con la reivindicación 10, en donde el inhibidor de P-gp es Amiodarona, Azitromicina, Captopril, Claritromicina, Ciclosporina, Piperina, Quercetin, Quinidina, Quinina, Reserpina, Ritonavir, Tariquidar, Elacridar o Verapamil.

## REIVINDICACIONES

1. Un compuesto que tiene la estructura química:



o una de sus sales aceptables farmacéuticamente,

en donde:

los anillos A, B, C, y D se seleccionan independientemente de un arilo de 5 o 6 miembros, un heteroarilo de 5 o 6 miembros, un cicloalquilo de 4 a 7 miembros, o un heterocicloalquilo de 4 a 7 miembros, donde el contacto entre los círculos indica la fusión de los anillos, y los anillos A, B, C, y D son opcionalmente sustituidos con 1–8 sustituyentes cada sustituyente independientemente seleccionado de alquilo, alquenilo, haloalquilo, halógeno, hidroxilo, alcoxi, fluoroalcoxi, amino, alquilamino, dialquilamino, acilamino, trifluorometilo y ciano;

L<sub>PTM</sub> se selecciona de un enlace, un alquilo, un alquenilo y un alquinilo, opcionalmente interrumpidos por uno o más anillos, o uno o más grupos funcionales seleccionados de los grupos -O-, -S-, -NR<sup>1</sup><sub>PTM</sub>-, -N=N-, -S(O)-, -SO<sub>2</sub>-, -C(O)-, -NHC(O)-, -C(O)NH-, -NHSO<sub>2</sub>-, -NHC(O)NH-, -NHC(O)O-, y -OC(O)NH-, en donde el dicho grupo funcional se localiza opcionalmente en ambos extremos de L<sub>PTM</sub>; y

R<sup>1</sup><sub>PTM</sub> se selecciona de H o alquilo.

2. El compuesto de conformidad con la reivindicación 1, en donde uno o más del anillo A, anillo B, y anillo C arilo de 5 o 6 miembros opcionalmente sustituido, o un heteroarilo de 5 o 6 miembros opcionalmente sustituido, donde el sustituyente opcional es independientemente seleccionado de alquilo, alquenilo, haloalquilo, halógeno, hidroxilo, alcoxi, fluoroalcoxi, amino, alquilamino, dialquilamino, acilamino, trifluorometilo y ciano.

3. El compuesto de conformidad con la reivindicación 1, en donde:

los anillos A, B y C son cada uno independientemente un arilo fusionados de 5 o 6 miembros opcionalmente sustituido, o heteroarilo fusionados de 5 o 6 miembros opcionalmente sustituido;

L<sub>PTM</sub> se selecciona de un enlace o un alquilo; y

el anillo D se selecciona de un arilo de 6 miembros opcionalmente sustituido, heteroarilo de 6 miembros opcionalmente sustituido y heterocicloalquilo de 6 miembros opcionalmente sustituido,

en donde los sustituyentes opcionales de los anillos A, B, C y D se seleccionan independientemente de alquilo, haloalquilo, halógeno, hidroxilo, alcoxi, amino, alquilamino, dialquilamino, trifluorometilo y ciano.

4. El compuesto de conformidad con la reivindicación 1; en donde:

los anillos A y C son cada uno independientemente un fenilo opcionalmente sustituido o un anillo heteroarilo de 6 miembros opcionalmente sustituido;

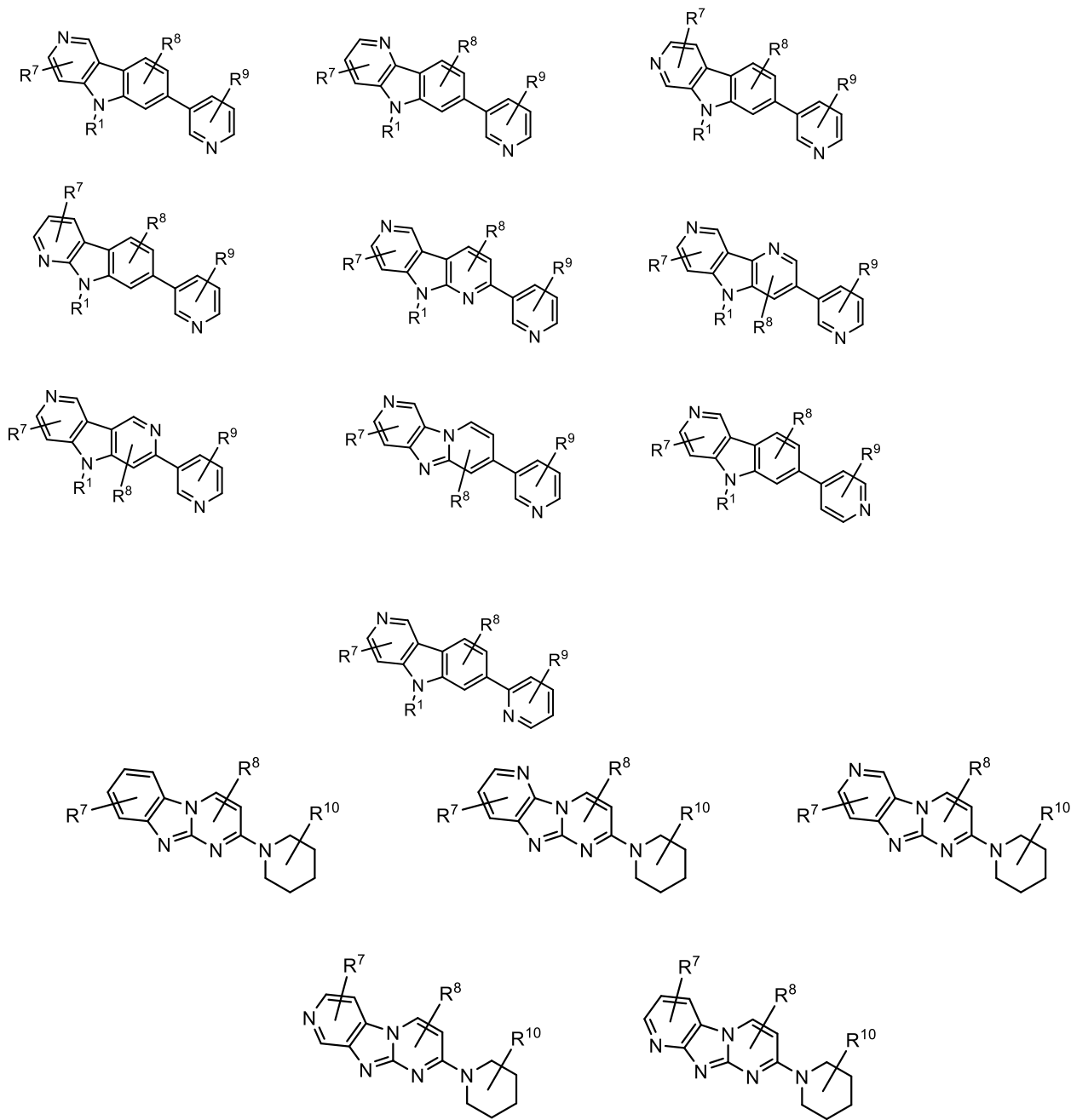
el anillo B es heteroarilo de 5 miembros opcionalmente sustituido;

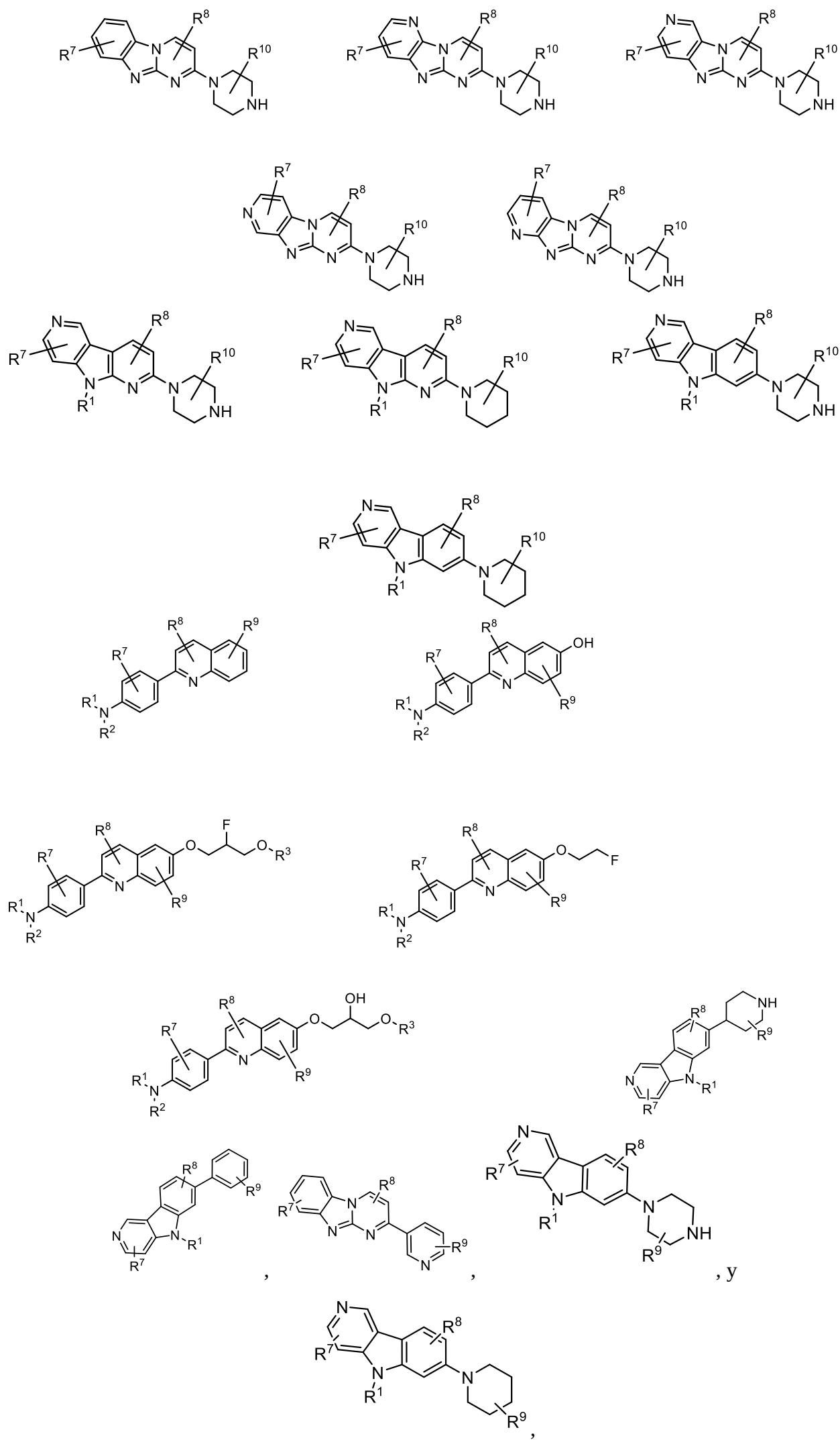
L<sub>PTM</sub> es un enlace; y

el anillo D es heteroarilo de 6 miembros opcionalmente sustituido o un heterocicloalquilo de 6 miembros opcionalmente sustituido,

en donde los sustituyentes opcionales de los anillos A, B, C y D se seleccionan independientemente de alquilo, haloalquilo, halógeno, hidroxilo, alcoxi, amino, dialquilamino, trifluorometilo, o ciano, y en donde un átomo de nitrógeno de cualquiera de los anillos A, B, C y D no se conecta directamente a un heteroátomo o a un átomo de carbono, al que se une directamente otro heteroátomo.

5. El compuesto de conformidad con la reivindicación 1, en donde la PTM se representa por una estructura química seleccionada de:



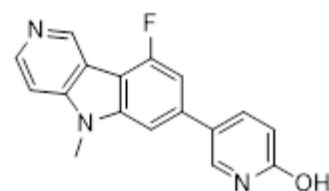
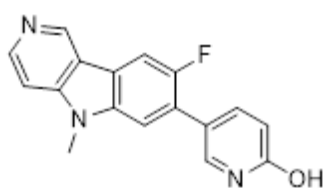
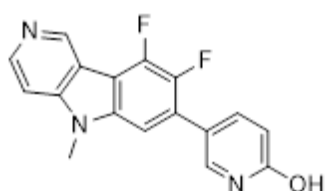
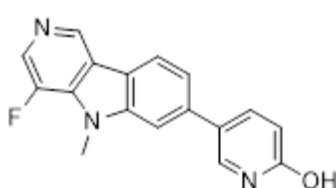
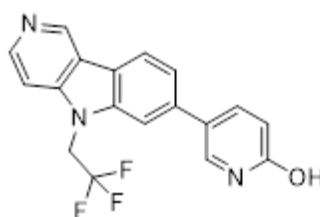
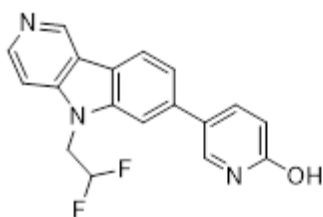
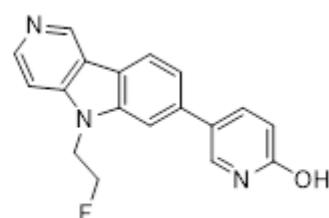
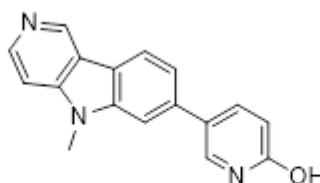
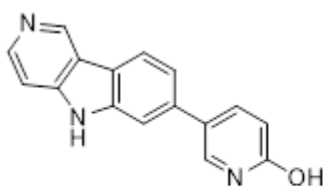
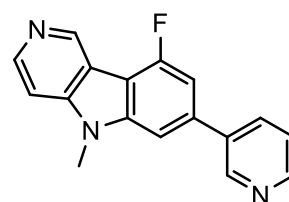
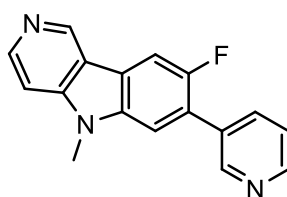
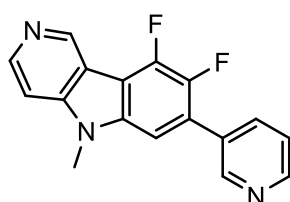
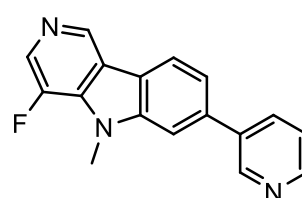
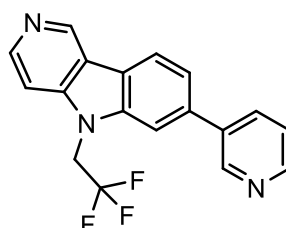
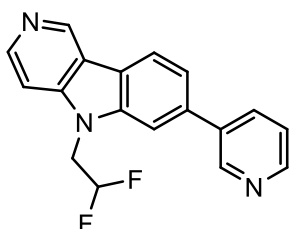
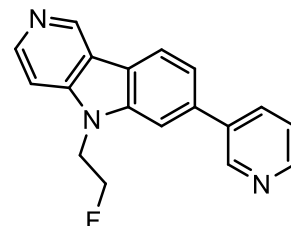
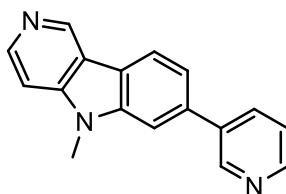
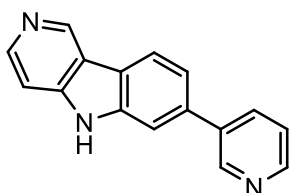


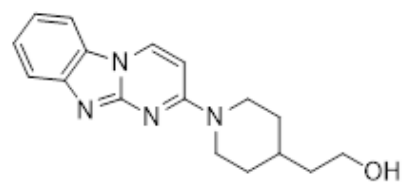
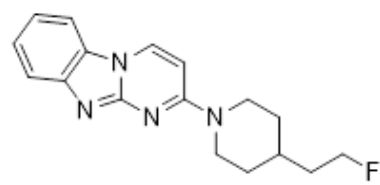
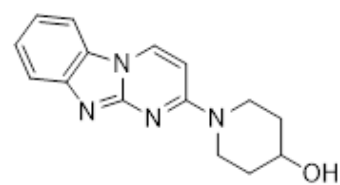
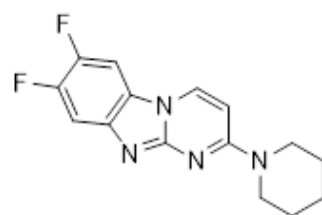
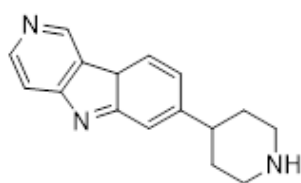
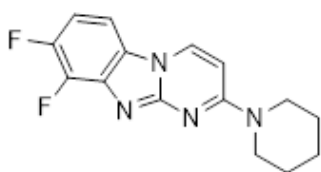
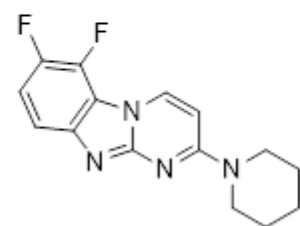
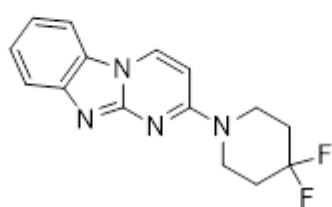
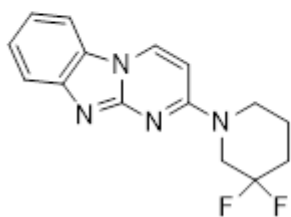
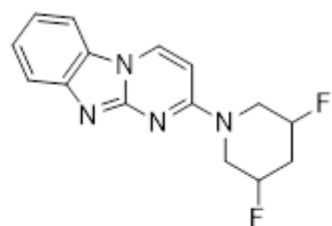
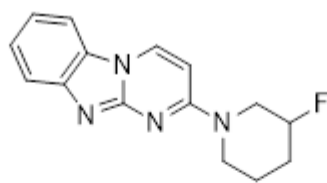
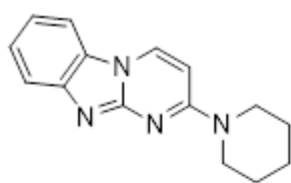
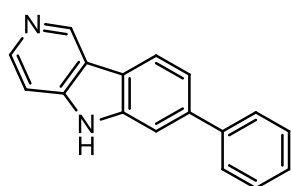
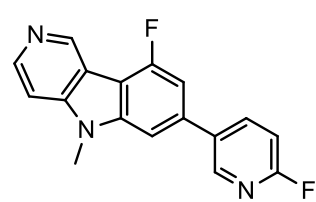
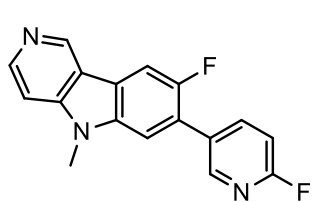
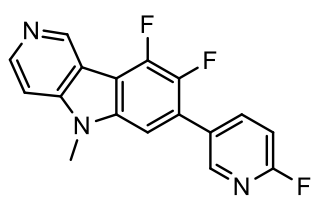
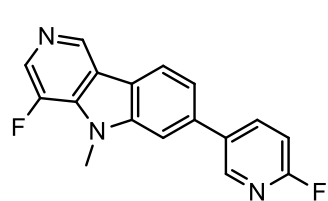
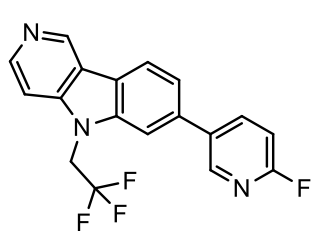
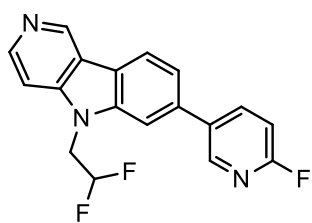
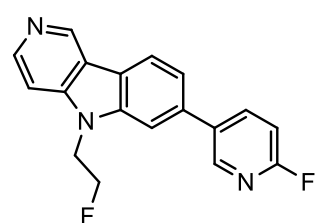
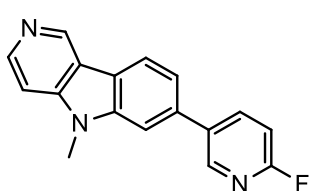
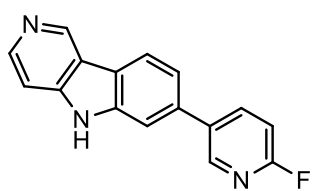
en donde:

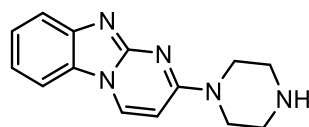
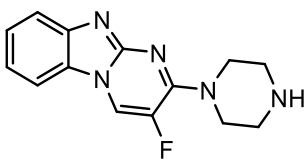
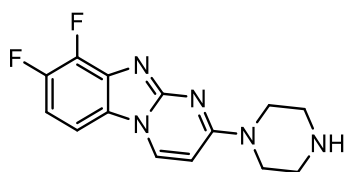
R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> y R<sup>3</sup> se seleccionan independientemente de H, alquilo opcionalmente sustituido, metilo, etilo, 2-fluoroetilo y 2,2,2-trifluoroetilo; y

R<sup>7</sup>, R<sup>8</sup>, R<sup>9</sup> y R<sup>10</sup> son 1 a 8 sustituyentes independientemente seleccionados de H, alquilo opcionalmente sustituido, haloalquilo, halógeno, hidroxilo, alcoxi, amino, dialquilamino, acetilamino, trifluorometilo, y ciano.

6. El compuesto de conformidad con la reivindicación 1, en donde la PTM se representa mediante una estructura química seleccionada de:







$R^7$ ,  $R^8$ ,  $R^9$  y  $R^{10}$  son 1 a 8 sustituyentes independientemente seleccionados de H, alquilo opcionalmente sustituido, haloalquilo, halógeno, hidroxilo, alcoxi, amino, dialquilamino, acetilamino, trifluorometilo, o ciano.

7. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, y un vehículo aceptable farmacéuticamente.
8. La composición farmacéutica de conformidad con la reivindicación 7, en donde la composición comprende además un agente bioactivo adicional.
9. La composición farmacéutica de conformidad con la reivindicación 8, en donde el agente bioactivo adicional es un agente anti-neurodegenerativo.
10. La composición farmacéutica de conformidad con la reivindicación 8, en donde el agente bioactivo adicional es un inhibidor de P-gp.
11. La composición farmacéutica de conformidad con la reivindicación 10, en donde el inhibidor de P-gp es Amiodarona, Azitromicina, Captopril, Claritromicina, Ciclosporina, Piperina, Quercetin, Quinidina, Quinina, Reserpina, Ritonavir, Tariquidar, Elacridar o Verapamil.