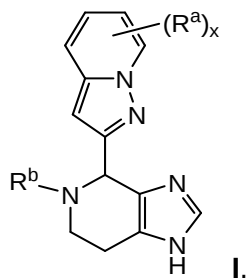


Se reivindica lo siguiente:

1. Un compuesto de fórmula I:



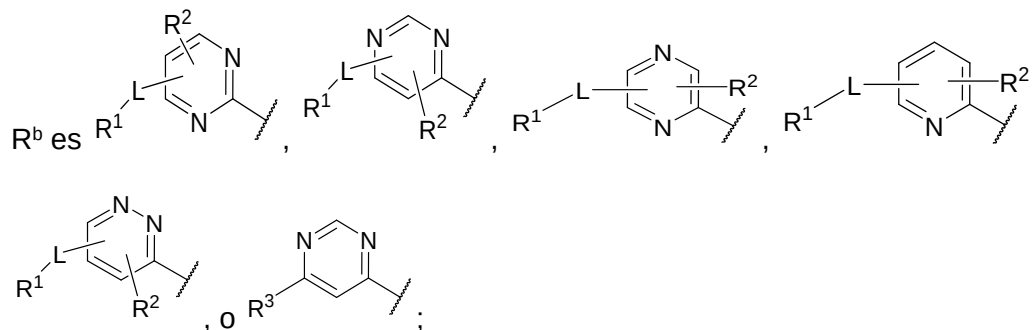
tautómero de este, o una sal farmacéuticamente aceptable del compuesto o el tautómero, en donde:

x es de 0 a 5;

cada R^a es independientemente halo, alquilo C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-6} , haloalquilo C_{1-6} ,

alcoxi C_{1-6} o

haloalcoxi C_{1-6} ;



L es $-C(O)-$, $-CH(OH)-$, o $-C(O)NH-$;

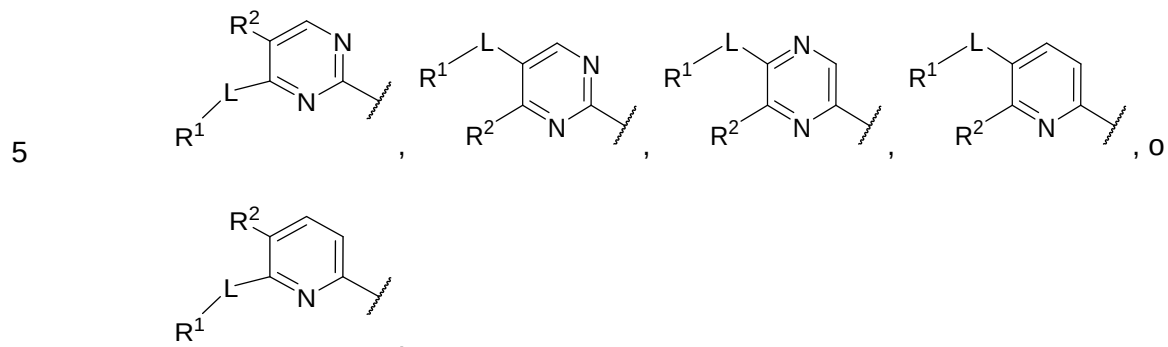
R^1 es fenilo opcionalmente sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido de 4, 5 o 6 miembros, $-NR^4R^5$ o cicloalquilo C_{3-6} opcionalmente sustituido;

R^2 es hidrógeno, alquilo C_{1-6} , haloalquilo C_{1-6} o halo;

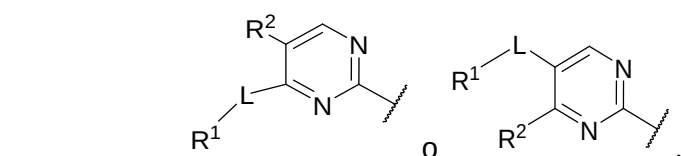
R^3 es heterociclilo de 5 o 6 miembros opcionalmente sustituido; y

R^4 y R^5 son cada uno independientemente hidrógeno o alquilo C_{1-6} .

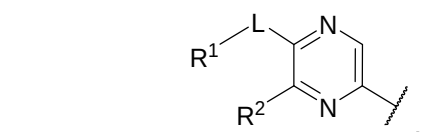
2. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, o tautómero de este, o una sal farmacéuticamente aceptable del compuesto o el tautómero, en donde R^b es



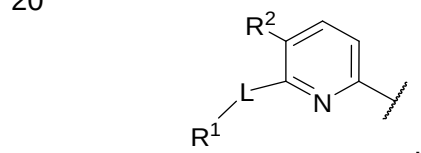
3. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 2, o tautómero de este, o una sal farmacéuticamente aceptable del compuesto o el tautómero, en donde R^b es



4. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 2, o tautómero de este, o una sal farmacéuticamente aceptable del compuesto o el tautómero, en donde R^b es



5. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 2, o tautómero de este, o una sal farmacéuticamente aceptable del compuesto o el tautómero, en donde R^b es



6. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, o tautómero de este, o una sal farmacéuticamente aceptable del compuesto o el tautómero, en donde L es $-C(O)-$ o $-$

CH(OH)-.

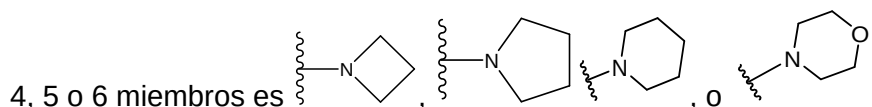
7. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, o tautómero de este, o una sal farmacéuticamente aceptable del compuesto o el tautómero, en donde L es -C(O)-.
8. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, o tautómero de este, o una sal farmacéuticamente aceptable del compuesto o el tautómero, en donde L es -C(O)NH-.
9. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 8, o tautómero de este, o una sal farmacéuticamente aceptable del compuesto o el tautómero, en donde L es -C(O)NH- y R¹ se une al resto amino de L.
10. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 8, o tautómero de este, o una sal farmacéuticamente aceptable del compuesto o el tautómero, en donde L es -C(O)NH- y R¹ se une al resto carbonilo de L.
11. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, o tautómero de este, o una sal farmacéuticamente aceptable del compuesto o el tautómero, en donde R¹ es fenilo opcionalmente sustituido, heterociclilo de 4, 5 o 6 miembros opcionalmente sustituido, o cicloalquilo C₃₋₆ opcionalmente sustituido.
12. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 11, o tautómero de este, o una sal farmacéuticamente aceptable del compuesto o el tautómero, en donde R¹ es fenilo, opcionalmente sustituido con uno o más de alcoxi C₁₋₆, halo, alquilo C₁₋₆ o haloalquilo C₁₋₆.
13. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 11, o tautómero de este, o una sal farmacéuticamente aceptable del compuesto o el tautómero, en donde el heterociclilo de 4, 5 o 6 miembros es azetidínilo opcionalmente sustituido, pirrolidinilo opcionalmente sustituido, piperidinilo opcionalmente sustituido, piperazinilo opcionalmente sustituido o morfolinilo opcionalmente sustituido.

14. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 11 o la reivindicación 13, o tautómero de este, o una sal farmacéuticamente aceptable del compuesto o el tautómero, en donde el heterociclilo de 4, 5 o 6 miembros se sustituye opcionalmente con uno o más de halo, alquilo C₁₋₆, OH, hidroxialquilo C₁₋₆ o cicloalquilo C₃₋₆.

5 15. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 11 o 13, o tautómero de este, o una sal farmacéuticamente aceptable del compuesto o el tautómero, en donde el heterociclilo de 4, 5 o 6 miembros es no sustituido.

10 16. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 15, o tautómero de este, o una sal farmacéuticamente aceptable del compuesto o el tautómero, en donde el heterociclilo de 4, 5 o 6 miembros es pirrolidinilo o piperidinilo.

17. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 15, o tautómero de este, o una sal farmacéuticamente aceptable del compuesto o el tautómero, en donde el heterociclilo de



15 18. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, o tautómero de este, o una sal farmacéuticamente aceptable del compuesto o el tautómero, en donde R¹ es cicloalquilo C₃₋₆, opcionalmente sustituido con uno o más de halo, OH, alquilo C₁₋₆ o haloalquilo C₁₋₆.

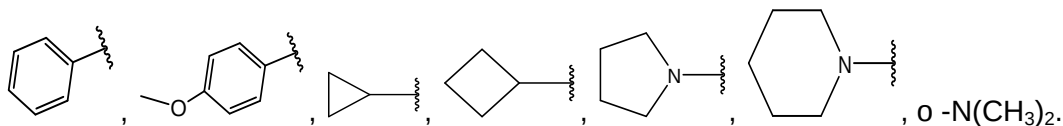
20 19. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 18, o tautómero de este, o una sal farmacéuticamente aceptable del compuesto o el tautómero, en donde el cicloalquilo C₃₋₆ no está sustituido.

20. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 18 o la reivindicación 19, o tautómero de este, o una sal farmacéuticamente aceptable del compuesto o el tautómero, en donde el cicloalquilo C₃₋₆ es ciclopropilo o ciclobutilo.

21. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, o tautómero de este, o una sal farmacéuticamente aceptable del compuesto o el tautómero, en donde R^1 es $-NR^4R^5$.

22. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, o tautómero de este, o una sal farmacéuticamente aceptable del compuesto o el tautómero, en donde R^1 es

5



23. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 22, o tautómero de este, o una sal farmacéuticamente aceptable del compuesto o el tautómero, en donde R^2 es hidrógeno o alquilo C_{1-6} .

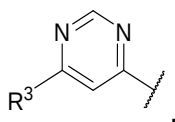
10

24. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 23, o tautómero de este, o una sal farmacéuticamente aceptable del compuesto o el tautómero, en donde R^2 es hidrógeno o metilo.

25. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 24, o tautómero de este, o una sal farmacéuticamente aceptable del compuesto o el tautómero, en donde R^2 es hidrógeno.

15

26. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, o tautómero de este, o una sal farmacéuticamente aceptable del compuesto o el tautómero, en donde R^b es



20

27. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 o la reivindicación 26, o tautómero de este, o una sal farmacéuticamente aceptable del compuesto o el tautómero, en donde R^3 es pirrolidinilo opcionalmente sustituido, piperidinilo opcionalmente sustituido, piperazinilo opcionalmente sustituido, o morfolinilo opcionalmente sustituido.

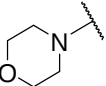
28. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 27, o tautómero de este, o una sal farmacéuticamente aceptable del compuesto o el tautómero, en donde R^3 se sustituye

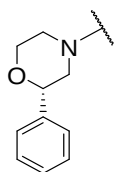
opcionalmente con uno o más de halo, alquilo C₁₋₆, OH, hidroxialquilo C₁₋₆ o fenilo sustituido opcionalmente.

29. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 28, o tautómero de este, o una sal farmacéuticamente aceptable del compuesto o el tautómero, en donde el fenilo se sustituye opcionalmente con uno o más de halo, alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆ o ciano.

30. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 27, o tautómero de este, o una sal farmacéuticamente aceptable del compuesto o el tautómero, en donde R³ es morfolinilo, opcionalmente sustituido con un grupo fenilo.

31. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 30, o tautómero de este, o una sal

farmacéuticamente aceptable del compuesto o el tautómero, en donde R³ es  o



32. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 31, o tautómero de este, o una sal farmacéuticamente aceptable del compuesto o el tautómero, en donde x es 0 o 1.

33. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 32, o tautómero de este, o una sal farmacéuticamente aceptable del compuesto o el tautómero, en donde R^a es un halo tal como F, Br o Cl.

34. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 32, o tautómero de este, o una sal farmacéuticamente aceptable del compuesto o el tautómero, en donde R^a es alquilo C₁₋₆ tal como metilo, etilo o isopropilo.

35. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 32, o tautómero de este, o una sal farmacéuticamente aceptable del compuesto o el tautómero, en donde R^a es alcoxi

C₁₋₆ tal como metoxi o etoxi.

36. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 32, o tautómero de este, o una sal farmacéuticamente aceptable del compuesto o el tautómero, en donde R^a es haloalquilo C₁₋₆ tal como CF₃ o CHF₂.
- 5 37. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 32, o tautómero de este, o una sal farmacéuticamente aceptable del compuesto o el tautómero, en donde R^a es haloalcoxi C₁₋₆ tal como OCF₃ o OCHF₂.
38. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 32, o tautómero de este, o una sal farmacéuticamente aceptable del compuesto o el tautómero, en donde R^a es
- 10 cicloalquilo C₃₋₆ tal como ciclopropilo.
39. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en donde el compuesto se selecciona de un compuesto en la Tabla 1 o 2, o tautómero de este, o una sal farmacéuticamente aceptable del compuesto o el tautómero.
40. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 39, en donde el compuesto es un
- 15 enantiómero S, o tautómero de este, o una sal farmacéuticamente aceptable del compuesto o el tautómero.
41. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 39, en donde el compuesto es un enantiómero R, o tautómero de este, o una sal farmacéuticamente aceptable del compuesto o el tautómero.
- 20 42. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 41, o tautómero de este, o una sal farmacéuticamente aceptable del compuesto o el tautómero, y un excipiente farmacéuticamente aceptable.
43. La composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 42, que comprende además un agente terapéutico adicional.

44. Un método para estabilizar una proteína PAH mutante, que comprende poner en contacto la proteína con un compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 41, o tautómero de esta, o una sal farmacéuticamente aceptable del compuesto o el tautómero.
- 5 45. El método de acuerdo con la reivindicación 44, en donde la proteína PAH mutante contiene al menos una mutación R408W, R261Q, R243Q, Y414C, L48S, A403V, I65T, R241C, L348V, R408Q o V388M.
46. El método de acuerdo con la reivindicación 44, en donde la proteína PAH mutante contiene al menos una mutación R408W, Y414C, I65T, F39L, R408Q, L348V, R261Q, 10 A300S o L48S.
47. El método de acuerdo con la reivindicación 44, en donde la proteína PAH mutante contiene al menos una mutación R408W.
48. El método de acuerdo con la reivindicación 44, en donde la proteína PAH mutante contiene dos mutaciones R408W.
- 15 49. Un método para reducir la concentración de fenilalanina en sangre en un sujeto que padece de fenilcetonuria que comprende administrar un compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 41, o tautómero de este, o una sal farmacéuticamente aceptable del compuesto o el tautómero.
50. El método de la reivindicación 49, en donde la concentración de fenilalanina en sangre 20 se reduce a una concentración menor o igual a aproximadamente 600 μ M.
51. El método de la reivindicación 49, en donde la concentración de fenilalanina en sangre se reduce a una concentración menor o igual a aproximadamente 360 μ M.
52. El método de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 49 a 51, en donde el sujeto tiene una concentración de fenilalanina en sangre mayor que aproximadamente 600 μ M

antes de la administración del compuesto.

53. El método de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 49 a 51, en donde el sujeto tiene una concentración de fenilalanina en sangre mayor que aproximadamente 1200 μ M antes de la administración del compuesto.

5

10

15

20